目次

1. 背景及び概観....4
1.1 治験薬の詳細....4
1.2 製剤開発工程....4
1.3 生体試料分析法....5
1.3.1 薬物動態....5
1.3.2 免疫原性....6
2. 個々の試験結果の要約....7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....7
4. 参考文献....7
5. 付録....8

表

表 2.7.1-1. pdVWF と rVWF の違い....4
表 2.7.1-2. rVWF の臨床試験で用いた製剤....5
表 2.7.1-3. 臨床試験で用いた生体試料分析法のバリデーション報告書一覧....6
付録表 2.7.1-1. ヒト血漿中 VWF 及び FVIII の分析法....8
付録表 2.7.1-2. ヒト血漿中 VWF:RCo の分析法バリデーションの要約....11
付録表 2.7.1-3. ヒト血漿中 VWF:Ag の分析法バリデーションの要約....12
付録表 2.7.1-4. ヒト血漿中 VWF:CB の分析法バリデーションの要約....13
付録表 2.7.1-5. ヒト血漿中 VWF:Ac の分析法バリデーションの要約....14
付録表 2.7.1-6. ヒト血漿中 VWF 多量体の分析法バリデーションの要約（半定量的）....15
付録表 2.7.1-7. ヒト血漿中 FVIII:C の分析法バリデーションの要約....16

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
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
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
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IU	International unit	国際単位
iv	Intravenous	静脈内
LLQ	Lower limit of quantitation	定量下限
NA	Not applicable	該当なし
[redacted]	[redacted]	[redacted]
pdFVIII	Plasma-derived factor VIII	血漿由来血液凝固第 VIII 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
RSD	Relative standard deviation	相対標準偏差
rVWF	Human recombinant von Willebrand factor	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子
SD	Standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SOP	Standard operating procedure	標準操作手順書
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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] [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

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）
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 背景及び概観

1.1 治験薬の詳細

BAX111 (vonicog alfa) は遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）であり、ヒト von Willebrand 因子（以下「VWF」）遺伝子を発現する遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）細胞株を用いて産生した。CHO 細胞の培養には Baxalta 社が開発した化学組成が明らかな合成培地を用いており、rVWF は細胞培養及び最終包装製品の製剤化の工程でヒト又は動物由来の外来性の原材料を添加せずに産生され、製剤化された。最終包装製品に含まれる rVWF 以外のタンパク質は、微量のマウス免疫グロブリン G（免疫アフィニティー精製由来）、宿主細胞 (CHO) 由来のタンパク質、 *不純物C （rVWF の製造過程で使用）及び遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）である。理論的には、この製造工程でヒト又は動物由来の原材料を使用することにより、ヒト血液媒介ウイルスや他の外来性物質が混入するリスクが生じる。

rVWF は以下の適応症を予定している。

・ von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

rVWF と血漿由来 von Willebrand 因子（以下「pdVWF」）の違いを表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. pdVWF と rVWF の違い

Plasma Derived VWF	Recombinant VWF
Synthesized in the endothelial cells and megakaryocytes	Expressed in CHO cells
Post-translational modification of pro-peptide removal occurs intracellularly during passage of the protein from the Golgi to the post-Golgi compartments	Pro-peptide removal is induced in vitro through exposure of the pro-VWF to a second recombinant protein (the pro-peptide processing enzyme Furin)
Consists of VWF subunits that have been exposed to ADAMTS13 (a multi-domain metalloprotease that cleaves the VWF subunits at the TYR^{1605} – MET^{1606} bond in the A2 domain), resulting in the reduction of the more thrombogenic high molecular weight multimers	Consists of intact VWF subunits as well as ultra-large VWF multimers as the rVWF has not been exposed to ADAMTS13
ABO-glycan structures are present	ABO-glycan structures are absent

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; CHO = Chinese hamster ovary; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; VWF = von Willebrand factor

1.2 製剤開発工程

本製剤の有効成分は、ヒト又は動物由来物質無添加の培地中で増殖するように適応した細胞から選択し、確立したマスター・セル・バンク由来のワーキング・セル・バンクのバイアルを用いて産生される（【2.3.S.2.2.3】）。rVWF は 2050 アミノ酸残基（$C_{9713}H_{15373}N_{2739}O_{3029}S_{210}$、分子量 225715.17）で構成される糖タンパク質であり、約 500–20000 kDa 超の多量体を形成する。rVWF の最終製剤は、有効成分 (rVWF) 以外に、クエン酸ナトリウム水和物（[redacted]）、D-マンニトール（[redacted]）、トレ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ハロース水和物（[redacted]）、グリシン（[redacted]）、ポリソルベート 80（[redacted]）、塩酸（[redacted]）及び水酸化ナトリウム（[redacted]）を含有する（【2.3.P.1】）。

rVWF の臨床開発中に臨床試験で用いた製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. rVWF の臨床試験で用いた製剤

Clinical Studies		Administration route	Formulation
Study 070701	Phase 1: VWD Overseas	iv infusion	Lyophilized preparation [redacted] IU/vial
Study 071001	Phase 3: VWD Global Pivotal study including Japanese	iv infusion	Lyophilized preparation [redacted]IU/vial 1300 IU/vial
Study 071101	Phase 3: VWD Surgery Overseas	iv infusion	Lyophilized preparation [redacted] IU/vial 1300 IU/vial
Study 071104	Phase 1: Hemophilia A Overseas	iv infusion	Lyophilized preparation [redacted] IU/vial

iv = intravenous; VWD = von Willebrand disease

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。第 I 相臨床試験で用いた製剤の表示力価は[redacted]及び[redacted]国際単位（以下「IU」）/バイアルであった。第 III 相臨床試験では、表示力価[redacted]及び 1300 IU/バイアルの製剤を用いた。検討したすべての含量で、全般的な製剤化工程及び充填工程は同じであった。第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の製剤の製造工程の違いは軽微であり、市販後製剤化のための製造工程のスケールアップ、新たな（目標）力価の設定及び製造施設の設備の違いによるものであった。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（【2.3.P.2.3.3.6】）。

rVWF 製剤の処方は非臨床試験及び臨床試験を通じて変更しなかった。市販製剤でも同一の製剤処方を用いる予定である（【2.3.P.2.2.1.6】）。

1.3 生体試料分析法

1.3.1 薬物動態

血漿中の VWF 活性及び FVIII 活性をバリデートされた測定法で測定し、IU/dL で示した。

血漿中の von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）、von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）、[redacted]による von Willebrand 因子活性（以下「VWF:Ac」）、VWF 多量体及び血液凝固第 VIII 因

子活性（以下「FVIII:C」）の各測定法のバリデーション報告書一覧を表 2.7.1-3 に示した。VWF:RCo は、[redacted]方法で測定した。VWF:Ag 及び VWF:CB は酵素免疫測定（以下「ELISA」）法で測定し、VWF 多量体は[redacted]及び[redacted]で評価した。FVIII 活性は凝固一段法で測定した。各測定法の要約を付録表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-3. 臨床試験で用いた生体試料分析法のバリデーション報告書一覧

Analyte	Study 070701	Study 071001	Study 071101
VWF:RCo	VWF:Ag/RCo/CB_Version 1.0	VAL-01-20[redacted]	VAL-01-20[redacted]
VWF:Ag	VWF:Ag/RCo/CB_Version 1.0	VAL-01-20[redacted]	VAL-01-20[redacted]
VWF:CB	VWF:Ag/RCo/CB_Version 1.0	VAL-04-20[redacted]	VAL-04-20[redacted]
VWF:Ac	NA	NA	VAL-01-20[redacted]
VWF:Multimers	NA	VAL-06-20[redacted]	VAL-06-20[redacted]
FVIII:C	FVIII-01	FVIII-01	FVIII-01

FVIII:C = factor VIII coagulation activity; NA = not applicable; VWF:Ac = von Willebrand factor activity measured by [redacted]; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF: RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

第 I 相 070701 試験の薬物動態（以下「PK」）データは、バリデートされた標準的な通常の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB 測定法を用いて[redacted]社で測定した。低濃度の試料を分析するために、Baxalta Innovations 社で通常の測定法を改良し、バリデートした後に使用した。VWF が極めて低濃度の試料は、Baxalta Innovations 社内でバリデートされた手動測定法で分析した。第 III 相臨床試験の 50 及び 80 IU/kg 投与後の VWF:RCo の PK データは、高感度の自動化測定法を用いて[redacted]社で測定した。第 III 相臨床試験の VWF:Ag 及び VWF:CB の PK データも[redacted]社で測定した。

分析法バリデーションの要約を付録表 2.7.1-2、付録表 2.7.1-3、付録表 2.7.1-4、付録表 2.7.1-5、付録表 2.7.1-6 及び付録表 2.7.1-7 に示す。

1.3.2 免疫原性

免疫原性分析法を【2.7.4.3.2】に記載した。

2. 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 参考文献

該当なし。

5. 付録

付録表 2.7.1-1. ヒト血漿中 VWF 及び FVIII の分析法

	Phase 1 study	Phase 3 studies
VWF:RCo	[redacted]	[redacted]
VWF:Ag	[redacted]	[redacted]

付録表 2.7.1-1. ヒト血漿中 VWF 及び FVIII の分析法（続き）

	Phase 1 study	Phase 3 studies
VWF:CB	[redacted]	[redacted]
VWF:Ac	NA	[redacted]

付録表 2.7.1-1. ヒト血漿中 VWF 及び FVIII の分析法（続き）

	Phase 1 study	Phase 3 studies
VWF:Multimers	[redacted]	[redacted]
FVIII:C	[redacted]	[redacted]

[redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; NA = not applicable; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ac = von Willebrand factor activity measured by [redacted]; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity; [redacted] = [redacted]

付録表 2.7.1-2. ヒト血漿中 VWF:RCo の分析法バリデーションの要約

Validation (SOP) No.	[redacted]	[redacted]
Analyte	VWF:RCo	VWF:RCo
Validation sites	[redacted]	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]	[redacted]
Accuracy (% of expected)	[redacted] [redacted] % [redacted] [redacted] %	[redacted] % [redacted] % [redacted] [redacted] %
Repeatability	[redacted]	[redacted]
Intermediate Precision	[redacted]	[redacted]
Specificity	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	070701	071001, 071101

CV = coefficient of variation; LLQ = lower limit of quantitation; RSD = relative standard deviation; SD = standard deviation; SOP = standard operating procedure; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

付録表 2.7.1-3. ヒト血漿中 VWF:Ag の分析法バリデーションの要約

Validation (SOP) No.	[redacted]	[redacted]
Analyte	VWF:Ag	VWF:Ag
Validation sites	[redacted]	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]	[redacted]
Accuracy (% of expected)	[redacted]%	[redacted]%.
Repeatability	[redacted]	[redacted]
Intermediate Precision	[redacted]	[redacted]
Specificity	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	070701	071001, 071101

CV = coefficient of variation; LLQ = lower limit of quantitation; RSD = relative standard deviation; SD = standard deviation; SOP = standard operating procedure; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

付録表 2.7.1-4. ヒト血漿中 VWF:CB の分析法バリデーションの要約

Validation (SOP) No.	[redacted]	[redacted]
Analyte	VWF:CB	VWF:CB
Validation sites	[redacted]	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]	[redacted]
Accuracy (% of expected)	[redacted]	[redacted]
Repeatability	[redacted]	[redacted]
Intermediate Precision	[redacted]	[redacted]
Specificity	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	070701	071001, 071101

CV = coefficient of variation; LLQ = lower limit of quantitation; RSD = relative standard deviation; SD = standard deviation; SOP = standard operating procedure; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity

付録表 2.7.1-5. ヒト血漿中 VWF:Ac の分析法バリデーションの要約

Validation (SOP) No.	[redacted]
Analyte	VWF:Ac
Validation sites	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]
Accuracy (% of expected) (Inter-assay)	[redacted]
Repeatability (Intra-assay Precision)	[redacted]
Intermediate Precision (Inter-assay)	[redacted]
Specificity	[redacted]
Clinical Studies	071101

LLQ = lower limit of quantitation; RSD = relative standard deviation; SOP = standard operating procedure; VWD = von Willebrand disease; VWF:Ac = von Willebrand factor activity measured by [redacted]

付録表 2.7.1-6. ヒト血漿中 VWF 多量体の分析法バリデーションの要約（半定量的）

Validation (SOP) No.	[redacted]
Analyte	VWF multimers
Validation sites	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]
Accuracy	[redacted]
Repeatability	[redacted]
Intermediate Precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Clinical Studies	071001, 071101

LLQ = lower limit of quantitation; RSD = relative standard deviation; SD = standard deviation; SOP = standard operating procedure; VWF = von Willebrand factor

a[redacted] 及び[redacted] IU/dL の検体は、中分離能ゲルを用いた特性パターンを示す。このパターンでは異なる大きさ（大、中、小）の多量体を定量的に評価することなく患者のサブタイプを確認できる。

付録表 2.7.1-7. ヒト血漿中 FVIII:C の分析法バリデーションの要約

Validation (SOP) No.	[redacted]
Analyte	FVIII:C
Validation sites	[redacted]
Standard Curve Range	[redacted]
Accuracy	[redacted]
Repeatability	[redacted]
Intermediate Precision	[redacted]
Specificity	[redacted]
Clinical Studies	070701, 071001, 071101

LLQ = lower limit of quantitation; FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; RSD = relative standard deviation; SOP = standard operating procedure; WHO = World Health Organization

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 臨床薬理試験 7
1.1.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者） 10
1.1.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者） 12
1.1.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期） 14
1.2 ヒト血小板を用いた In Vitro 試験 16
1.2.1 血小板相互作用により促進され、ADAMTS13 により制御される高ずり応力依存性の VWF 自己集合 17
1.2.2 VWD 患者血液中の rVWF 超巨大多量体の In Vitro 試験 17
2. 個々の試験結果の要約 19
2.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者） 19
2.1.1 PK 19
2.1.1.1 VWF:RCo 19
2.1.1.2 VWF:Ag 22
2.1.1.3 VWF:CB 24
2.1.1.4 VWF 多量体（ADAMTS13 による分解） 26
2.1.1.5 FVIII:C 29
2.1.1.6 rVWF 及び pdVWF の PK の比較 32
2.1.1.7 用量線形性 33
2.1.2 免疫原性 33
2.1.3 要約 33
2.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者） 34
2.2.1 PK 34
2.2.1.1 PK50 クロスオーバー 34
2.2.1.2 PK80 反復投与：すべての被験者 37
2.2.1.3 反復投与の部分集団解析：3 型 VWD 患者 40
2.2.2 免疫原性 41
2.2.3 要約 41
2.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期） 44
2.3.1 PK 44
2.3.1.1 VWF:RCo 44
2.3.1.2 VWF:Ag 46
2.3.1.3 VWF:CB 48
2.3.1.4 VWF:Ac 50
2.3.1.5 FVIII:C 52
2.3.2 免疫原性 53

2.3.3 要約.....53
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....54
3.1 rVWF の PK.....54
3.1.1 rVWF の用量比例性.....56
3.1.2 rVWF 反復投与時の PK.....56
3.2 FVIII:C の PK に対する rVWF の影響.....56
3.3 内因性要因の影響.....56
3.3.1 日本人被験者に対する民族感度分析.....60
3.4 外因性要因の影響.....63
4. 臨床薬理の結論.....64
5. 参考文献.....65
6. 付録.....66

表

表 2.7.2-1. 臨床試験での rVWF の PK 評価の概要.....8
表 2.7.2-2. rVWF の in vitro 薬力学試験の概要.....17
表 2.7.2-3. VWF:RCo の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）.....21
表 2.7.2-4. VWF:Ag の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）.....23
表 2.7.2-5. VWF:CB の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）.....25
表 2.7.2-6. FVIII:C の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）.....30
表 2.7.2-7. $AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均値の比（070701 試験：PK-FAS）.....33
表 2.7.2-8. VWF の PK パラメータ（071001 試験：XPK-FAS、RPK-FAS）.....43
表 2.7.2-9. VWF:RCo の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....45
表 2.7.2-10. VWF:Ag の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....47
表 2.7.2-11. VWF:CB の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....49
表 2.7.2-12. VWF:Ac の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....51
表 2.7.2-13. FVIII:C の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....52
表 2.7.2-14. FVIII:C の経時推移 (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）.....52
表 2.7.2-15. VWF:RCo の PK 評価 [a].....55
表 2.7.2-16. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（071001 試験：PK50 及び PK80）.....57
表 2.7.2-17. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（071101 試験：PK50）.....58
表 2.7.2-18. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（070701 試験：PK7.5、PK20、PK50）.....59
表 2.7.2-19. 日本人及び外国人被験者の VWF の PK パラメータ（071001 試験、PK50）.....61
表 2.7.2-20. 日本人及び外国人被験者の VWF の PK パラメータ（071001 試験、PK80）.....62
付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS).....66

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）.....82
付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）.....97
付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）.....111

図

図 2.7.2-1. 070701 試験の試験デザイン.....11
図 2.7.2-2. 071001 試験の試験デザイン.....13
図 2.7.2-3. 071101 試験のデザイン.....15
図 2.7.2-4. rVWF:rFVIII 投与後の VWF 多量体解析* （070701 試験）.....26
図 2.7.2-5. pdVWF/FVIII 投与後の VWF 多量体解析* （070701 試験）.....27
図 2.7.2-6. rVWF 投与後の VWF 多量体の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）.....28
図 2.7.2-7. pdVWF 投与後の VWF 多量体の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）.....28
図 2.7.2-8. rVWF 投与後の FVIII:C の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）.....31
図 2.7.2-9. pdVWF 投与後の FVIII:C の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）.....32

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）
Ab	Antibody	抗体
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose	用量で補正した投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}96hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose	投与後 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose	用量で補正した投与後 96 時間までの血漿中濃度-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
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	用量で補正した無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}/dose	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration	用量で補正した測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUMC	Area under the moment curve	モーメント曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}inf}$	Area under the moment curve from time 0 to infinity	無限時間までのモーメント曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose	Dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity	用量で補正した無限時間までのモーメント曲線下面積
BE	Bleeding episode	出血事象
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EOS	End of study	試験終了
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

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）
GM	Geometric mean	幾何平均値
IP	Investigational product	治験薬
IQR	Inter quartile range	四分位範囲
IR	Incremental recovery	上昇回収率
IU	International unit	国際単位
iv	Intravenous	静脈内
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
mo	month(s)	月
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NA	Not applicable	該当なし
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
PK-FAS	Full PK analysis data set	最大の薬物動態解析対象集団
PK-PPS	Per protocol PK analysis data set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
QTc	Corrected QT	補正 QT
R	Randomization	無作為化
rADAMTS13	Recombinant a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	遺伝子組換え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
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
RPK-FAS	Full PK analysis set - repeated	最大の薬物動態解析対象集団-反復投与
RPK-PPS	Per protocol PK analysis set - repeated	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-反復投与
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
SD	Standard deviation	標準偏差

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）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SOC	System organ class	器官別大分類
Sub	Subjects	被験者
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULM	Ultra-large multimers	超巨大多量体
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
XPK-FAS	Full PK analysis set - crossover	最大の薬物動態解析対象集団-クロスオーバー
XPK-PPS	Per protocol PK analysis set - crossover	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-クロスオーバー

1. 背景及び概観

1.1 臨床薬理試験

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）の薬物動態（以下「PK」）は、von Willebrand 病（以下「VWD」）患者を対象とした完了した 3 件の臨床試験（第 I 相臨床試験である 070701 試験並びに第 III 相臨床試験である 071001 試験及び 071101 試験）で評価した。血漿中の von Willebrand 因子（以下「VWF」）及び血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）の PK 特性を評価するため、血中 VWF 活性［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）、von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）、[redacted]による von Willebrand 因子活性（以下「VWF:Ac」）及び von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）］並びに血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）を測定し、国際単位（以下「IU」）/dL で示した。rVWF（vonicog alfa、BAX111）及び血漿由来 von Willebrand 因子（以下「pdVWF」）の用量は、VWF:RCo 単位で示した。遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」、ルリオクトコグ　アルファ）及び血漿由来血液凝固第 VIII 因子（以下「pdFVIII」）の用量は、凝固一段法による活性単位で示した。

rVWF の PK を評価した臨床試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1. 臨床試験での rVWF の PK 評価の概要

Study # Location of Study Report	Patient diagnosis	-Design -IP -rVWF dose	N[a]
070701 【5.3.3.2-1】 (evaluation material)	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 【5.3.5.2-1】 (evaluation material)	VWD (severe)	-Randomized crossover -rVWF:rFVIII vs. rVWF:placebo -50 IU/kg VWF:RCo	16 including 1 Japanese
		-Repeated PK (PK1, PK2) -rVWF -80 IU/kg VWF:RCo	15 including 1 Japanese
071101 【5.3.5.2-2】 (evaluation material)	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

070701 試験、071001 試験及び 071101 試験のデータを用いて、以下の PK 評価を行った。

- 日本人被験者と外国人被験者の PK の比較（071001 試験）
- FVIII の PK に対する rVWF の影響
- VWF の PK に対する VWD の重症度の影響
- VWF の PK に対する FVIII の影響

免疫原性は、070701 試験、071001 試験、071101 試験及び 071104 試験（血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験）で評価した。免疫原性の結果を 2.7.4 に、その要約を本概要に示す。

これまでに血液凝固因子濃縮製剤（特に VWF）による QT/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。

非臨床試験では、rVWF の心血管系安全性をイヌ（34572 試験）及びカニクイザル（506794 試験）で評価した。イヌの試験では、240 IU/kg VWF:RCo を単独又は 185 IU/kg rFVIII のルリオクトコグ　アルファと併用投与した。カニクイザルの試験では、300 IU/kg VWF:RCo を反復投与した。いずれの試験でも、rVWF の単回投与及び反復投与後に心血管系パラメータに及ぼす影響及び投与に関連した心電図パラメータの変化は観察されなかった。具体的には、QT/QTc 間隔延長又は心不整脈の徴候はみられなかった（【2.6.2.4.1】）。

完了した臨床試験の統合データ解析では、治験責任医師によって治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された非重篤な有害事象として、「心臓障害」の器官別大分類（以下「SOC」）で「頻脈」が報告された。その他に、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連あり」と判定された心調律に関連する可能性がある有害事象として、「臨床検査」の SOC で「心拍数増加」及び「心電図 T 波逆転」の 2 件が報告された。

「心拍数増加」の 1 件は、重篤な有害事象として、071001 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）の重篤症例報告の一部として報告された。本症例報告では、潜在的に注入と関連する反応（医師記載名「輸血反応」が追跡調査期間に報告された）が報告されており、これは、治験薬投与中断及び酸素吸入によって 10 分後に改善し、3 時間後に消失した。本被験者は経過観察のために一晩入院したが、その他に有害事象及び合併症は報告されなかった。本有害事象は、経過観察を目的として入院したことから「重篤」と判定された。治験責任医師は当初、本症例をアレルギー反応と推定したが、その後の追跡調査中に、有害事象用語を「輸血反応」と関連した症状に更新した。本被験者は本事象発現前に PK 評価及び左足関節出血に対する出血時治療のために治験薬が 5 回投与されたが、時間的に関連する他の有害事象は発現しなかったことから、治験依頼者は、重篤な有害事象である「心拍数増加」を、治験薬投与又は治験薬投与速度と「関連あるかもしれない」又は「関連する可能性がある」非心臓性の事象と考えた。

071001 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）で、治験薬投与日に非重篤な有害事象として「頻脈」［医師記載名：頻脈（洞性頻脈の可能性あり）］が報告された。本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定され、発現後 24 時間未満に消失したが、治験薬投与から 3 日後に非重篤な有害事象として「洞性頻脈」が再度報告された。本事象は「不安による洞性頻脈」と記述され、治験薬と「関連性は考えにくい」と判定された。したがって、治験依頼者は、治験薬投与とは関わりなく不安による洞性頻脈が発現した可能性があると考えた。

071001 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）で、非重篤な有害事象として「心電図 T 波逆転」（医師記載名：V2-4 での逆転 T 波）が報告された。本事象は重症度が軽度であり、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連あり」と判定され、発現後 24 時間未満に消失した。本被験者は

PK のみを評価する第 2 群［PK50（出血事象治療なし）］に組み入れられていた。T 波は心電図で最も変化しやすい波であり、低振幅 T 波及び異常な逆転 T 波などの T 波変化は、心臓の状態及び心臓以外の状態のいずれにも関連する可能性がある。本事象は、発現後 24 時間未満に自然消失したこと、治験責任医師が本事象の重症度を「軽度」、重篤度を「非重篤」と判定したことから、心臓に起因する可能性は低いと考えられる。

また、070701 試験でのみ心筋トロポニンを評価した。トロポニン T は、治験薬投与前 60 分及び治験薬投与後 3–96 時間を含むすべての測定時点で、いずれの被験者でも基準範囲内であった。

以上で考察した非臨床試験及び臨床試験の知見並びに rVWF の作用機序から、全体として 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ため、rVWF の QT/QTc 評価試験を実施しなかった。

1.1.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

070701 試験は、18 歳から 60 歳の重度の VWD 患者を対象として遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用（以下「rVWF:rFVIII」）を投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する多施設共同、無作為化、単盲検、用量漸増、比較試験であった[1]。070701 試験は以下に示す 4 つの連続する組入れコホートで構成され、被験者は治験薬を静脈内単回投与された[i]。コホート 4 では 2 期クロスオーバー法で市販の血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」）と比較した。

すべての被験者に、治験薬 rVWF:rFVIII を 1.3 (VWF:RCo) ：1 (FVIII:C) の比で併用投与した。VWF:RCo/FVIII:C の比（1.3：1）は、rVWF 及び rFVIII の相対回収率の予測値［それぞれ 1.5 及び 2.0 (IU/dL)/(IU/kg)］に基づいて決定した。pdVWF/FVIII (HUMATE-P/HAEMATE-P) は、50 IU/kg VWF:RCo 及び 21–25 IU/kg FVIII の用量で投与した。

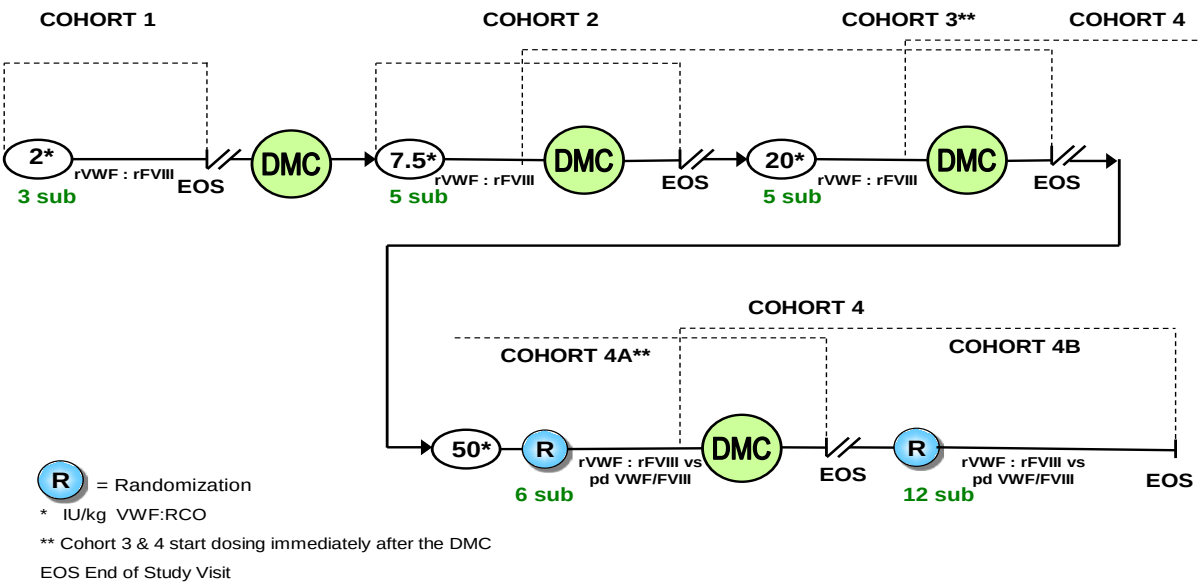
[i] 試験期間を通して、被験者は各コホートのいずれかに1回のみ参加できることとした。

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

試験デザインのフローチャートを図 2.7.2-1 に示す。

図 2.7.2-1. 070701 試験の試験デザイン



DMC = data monitoring committee; EOS = end of study; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; sub = subjects; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

試験デザイン及び試験計画の詳細を、【5.3.3.2-1】 070701 試験の治験実施計画書（改訂第 6 版）6 項に記載した。

PK に関する（副次）評価項目を以下に示す。

- rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び VWF 多量体組成の PK
- rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の FVIII:C の PK

いずれの評価項目でも、用量比例性を検討するために各コホートの以下のパラメータを比較した。

- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB のモーメント曲線下面積（以下「AUMC」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB のクリアランス（以下「CL」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の平均滞留時間（以下「MRT」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）
- VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の上昇回収率（以下「IR」）
- VWF 多量体組成

コホート 4 では 2 期クロスオーバー法で、rVWF:rFVIII（50 IU/kg VWF:RCo 及び 38.5 IU/kg FVIII:C、1.3：1 の比）投与時と pdVWF/FVIII（50 IU/kg VWF:RCo 及び 21–25 IU/kg FVIII:C、2–2.4：1 の比）投与時の VWF 及び FVIII の PK を比較した［【5.3.3.2-1】 070701 試験の治験実施計画書（改訂第 6 版）8.2.1 項及び 8.2.2 項］。

1.1.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験は、重度の VWD 成人患者の出血事象に対する rVWF:rFVIII（1.3：1）投与及び rVWF 単独投与の PK、安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検[ii]試験であった[2]。071001 試験は Part A 及び Part B の 2 つの Part で構成された。

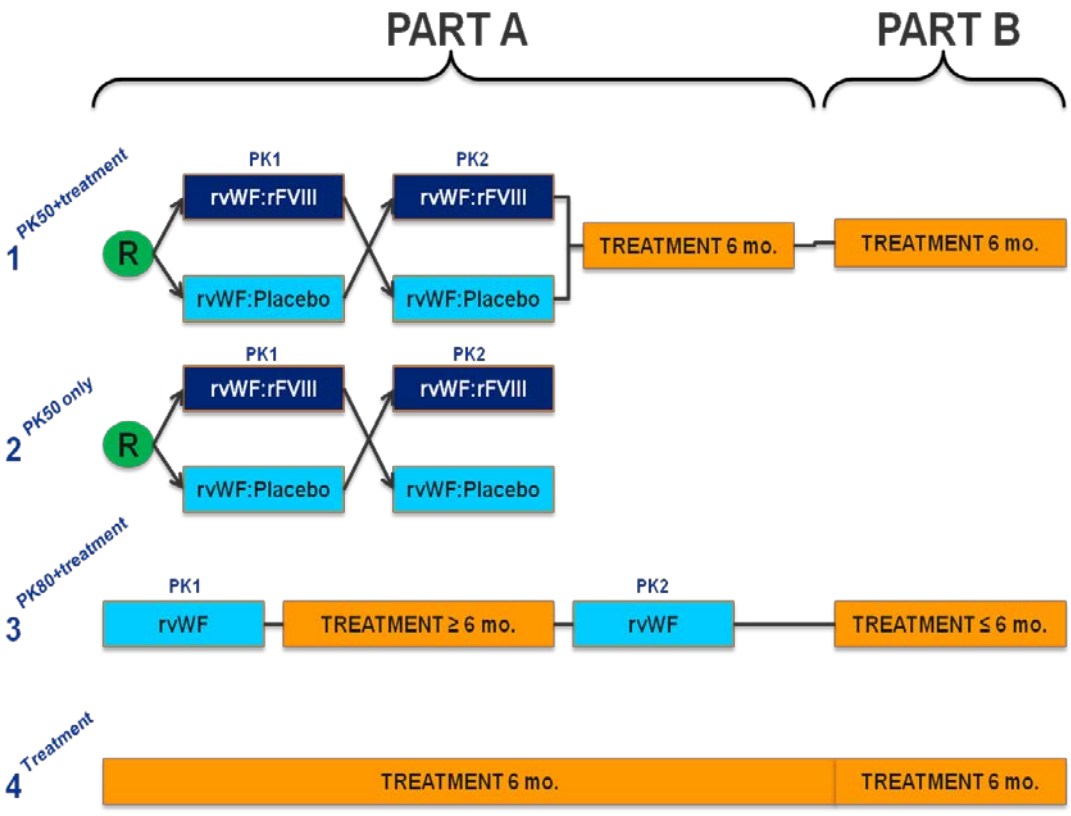
[ii] 第1群及び第2群のPK50評価は単盲検、プラセボ対照デザインで行われた。

Part A は以下の 4 つの群で構成された。治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）の用量は、(1) PK 評価のみを目的とした場合、(2) PK 評価と出血事象治療を目的とした場合及び (3) 出血事象治療のみを目的とした場合で異なった。

- 第 1 群：PK50（50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg の rFVIII） + 出血事象治療
- 第 2 群：PK50（50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg の rFVIII）のみ
- 第 3 群：PK80（80 IU/kg VWF:RCo の rVWF） + 出血事象治療
- 第 4 群：出血事象治療のみ（PK 評価なし）

Part A で出血事象の治療のために治験薬が投与された被験者は、Part B に移行して出血時治療を更に 6 カ月間（試験全体で合計 12 カ月間）継続した。試験デザインの概要を図 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-2. 071001 試験の試験デザイン



mo. = months; PK = pharmacokinetic; R = randomization; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor

約 36–45 例の成人被験者を組み入れ、以下の病型に分類した。

- 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 未満）：20 例以上

- PK50 群（± 出血事象の治療）で 14 例以上
- PK80 群で 6 例以上

- 2 型 VWD：約 3 例
  ただし、2N 型 VWD（FVIII:C が 10%未満かつ遺伝学的情報の過去の記録がある）は 3 例以下
- 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）：約 3 例
- 少なくとも 12–14 例は、rVWF の投与経験がない被験者、すなわち第 I 相臨床試験（070701 試験）に参加していない被験者とした。

PK50 は、PK 評価と出血事象に対する治療を行う第 1 群（PK50 + 出血事象の治療）及び PK 評価のみを実施する第 2 群（PK50 のみ）で構成され、いずれの群の被験者も単盲検クロスオーバー法で rVWF を rFVIII と併用又はプラセボと併用で 2 回投与された。被験者は、事前に定めた中央割付け表に従って、2 投与順のいずれかに 1：1 の比で無作為化された。

071001 試験の PK に関連する副次評価項目を以下に示す。

薬物動態：

- VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の PK パラメータ：用量で補正した無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$/dose」）、用量で補正した投与後 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{–}96hr}$/dose」）、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$ 及び V_{ss}
- ベースライン (PK1) と 6 カ月後 (PK2) の PK（VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag）の被験者内比較（3 型 VWD 患者 6 例以上を含む）[iii]

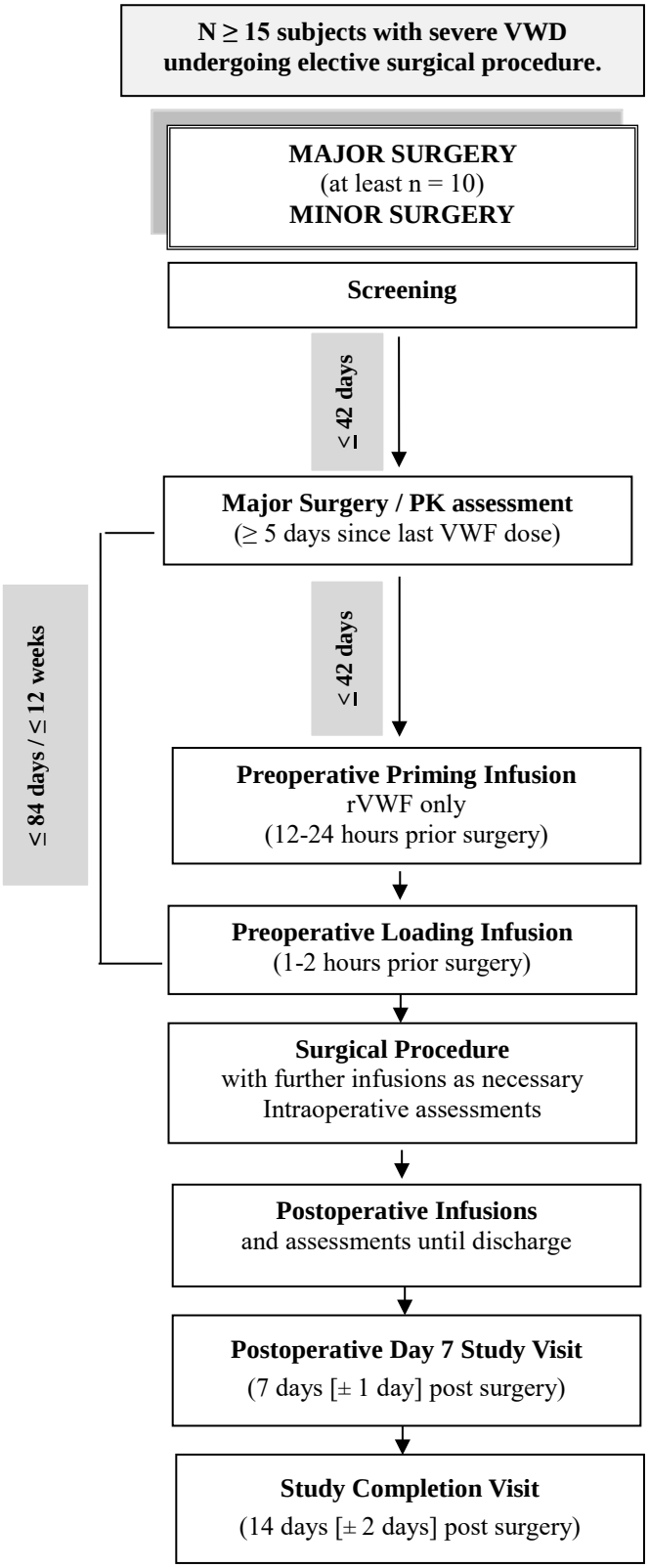
PK 評価のスケジュールを【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）20.4 項に、試験デザイン及び試験計画の詳細を【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）8 項に記載した。

1.1.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

071101 試験は、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 単独投与の有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、非無作為化、国際多施設共同試験であった。試験デザインの概略を図 2.7.2-3 に示す。

[iii] PK80のみ

図 2.7.2-3. 071101 試験のデザイン



PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor

大手術又は小手術を受ける予定の重度の VWD 患者 15 例（大手術 10 例）に、予防的に rVWF を rFVIII と併用又は単独でボーラス投与した。すべての被験者に対して術後 14 日間の経過観察を行った。

大手術、小手術及び口腔外科手術を以下のとおり定義した。

- 大手術：大量出血又は体腔内への出血の重大なリスクを伴う手術（第 3 大臼歯の抜歯を含む）
- 小手術：静脈アクセスデバイスの留置、小さな皮膚病変の除去、関節鏡検査、胃内視鏡検査、大腸内視鏡検査又は円錐切除術等の医学的介入
- 口腔外科手術：臼歯以外でかつ骨への影響がない 2 本以下の抜歯

大手術を受ける予定の被験者では、手術実施前に rVWF の PK を評価した。被験者に 50 ± 5 IU/kg VWF:RCo を投与した後、30 ± 5 及び 60 ± 5 分並びに 6 ± 1、12 ± 1、24 ± 2、48 ± 2 及び 72 ± 2 時間に VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:Ac 及び VWF:CB に基づく血漿中 rVWF 並びに FVIII:C を測定した。PK データ（IR 及び $t_{1/2}$）は、予定の手術実施前に治験依頼者から治験実施施設に提供された。手術は、PK 評価のための rVWF 投与後 42 日以内に実施することとした。

VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:Ac 及び VWF:CB に基づく rVWF の PK 並びに FVIII:C の PK に関する評価項目を以下に示す。

- 用量で補正した投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose」）
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$、V_{ss}

PK 評価のスケジュールを【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）20.2 項に、試験デザイン及び試験計画の詳細を【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）8 項に記載した。

1.2 ヒト血小板を用いた In Vitro 試験

In vitro 薬力学試験として、ヒト血小板を用いた 2 つの in vitro 試験を実施した。これらの試験では、血小板相互作用により促進され、ADAMTS13 により制御される高ずり応力依存性の VWF 自己集合 (Kragh, T et al, 2014) 及び VWD 患者の血液中での rVWF による一次止血に対する超巨大多量体（以下「ULM」）の増強作用 (PD_VB_061404_R) を検討した。In vitro 薬力学試験の概要を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2. rVWF の in vitro 薬力学試験の概要

Study identifier Location of Study Report	Objectives of Study	Test products	Biomaterials Subjects
Kragh et al., 2014 【5.3.2.3-2】	Collaborative in vitro pharmacodynamics study to investigate the dependency of aggregate formation on ULM in solution and on rVWF coated surface at shear rates of 20.000 s^{-1} and above.	rVWF, rVWF lacking ULM	Blood samples Healthy volunteers
PD_VB_061404_R 【5.3.2.3-1】	Investigate the functional properties and hemostatic efficacy of ULM containing rVWF in human VWF-deficient blood in comparison with a pdVWF and a rVWF fraction lacking ULM	rVWF, rVWF fraction lacking ULM, HAEMATE-P	Blood samples 8 patients with severe VWF and 3 healthy volunteers

pdVWF = plasma-derived von Willebrand factor; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; ULM = ultra-large multimers; VWF = von Willebrand factor

1.2.1 血小板相互作用により促進され、ADAMTS13 により制御される高ずり応力依存性の VWF 自己集合

In vitro 薬力学試験では、溶液中の ULM 及びずり速度 20.000 s^{-1} 以上での rVWF 被覆表面に対する凝集体形成の依存性を検討した[3]。ULM を含む rVWF 存在下でのローリングする血小板凝集体の形成は、ULM 欠損製剤と比べて明らかに促進された。ずり速度の増加に伴い、より大きな分子間相互作用が VWF-VWF 結合を安定化し、より大きな血小板凝集体が表面上をローリングする VWF ネットワークに取り込まれた。最初に遺伝子組換え ADAMTS13 (rADAMTS13) を検体に添加すると、8–9 分後には VWF ネットワークが完全に消失したことから、rADAMTS13 が ULM を効果的に制御することが示された。

1.2.2 VWD 患者血液中の rVWF 超巨大多量体の In Vitro 試験

VWF の主な機能は、血管損傷部位での血小板結合及び凝集を媒介することである。活性化を抑制した血小板を用いたいくつかの in vitro 試験で、一次止血に対する ULM の増強作用が示されている[3,4]。さらに、Baxalta 社により、いくつかの in vitro 添加試験及び in vivo 動物モデルを用いた一次止血に対する ULM の増強作用が評価されている（【2.6.6】）。

In vitro 試験（【5.3.2.3-1】 PD_VB_061404_R）では、高ずり流動条件下で血液を灌流したときのコラーゲン表面での VWF を介した血小板粘着及び凝集を、種々の VWF 製品［rVWF、ULM 欠損

rVWF 分画、pdVWF/FVIII (HUMATE-P)］を添加した VWD 患者由来の血液と健康ドナーの血液の間で比較した。

この試験では、特に等量のタンパク質を VWD 患者の全血に添加したときの ULM の作用を in vitro で評価するために、平行壁フローチャンバー及び PFA-200（全血開口部閉鎖時間）を用いて、高ずり流動条件下でのコラーゲンへの血小板粘着及びそれに続く凝集に対する rVWF ULM の作用を検討した。

平行壁流動条件下では、VWD 患者由来の血液検体中での凝集体による被覆表面積は、ULM 欠損 rVWF 又は HAEMATE-P よりも rVWF の方が統計学的に有意に大きく、ULM による高い血小板粘着及び凝集促進効果が示された。凝集体による表面被覆率は正常ヒト血液を用いた場合が最大であったが、実験条件によるものと考えられる。Kragh らによって、ULM-rVWF を含む洗浄血球溶液と同一手順で調製した全血対照中では効果が低下することが示されている[5]。

全血開口部閉鎖時間も同様の結果を示し、閉鎖時間は ULM 欠損 rVWF 及び HAEMATE-P よりも rVWF の方が有意に短かった。しかし、この実験条件では、閉鎖時間に対して rVWF を含む患者血液と健康ドナー血液の間で統計学的に有意な差は認められず、2 種類の被覆剤（コラーゲン／エピネフリン及びコラーゲン／アデノシン二リン酸）を用いた場合の結果は類似していた。統計学的に有意ではないものの、rVWF を含む検体の閉鎖時間は正常な健康ドナーの血液検体よりもわずかに短かった。これは、ばらつきが大きく、健康ドナー数が少なかったためと考えられる。

灌流チャンバーを用いた凝集測定及び PFA-200 を用いた全血開口部閉鎖時間の測定のいずれでも、rVWF の結果は健康対照群の結果を上回るものではなかった。すなわち、ULM の存在及びそれに伴う高い有効性にもかかわらず、rVWF は血小板凝集及び粘着の生理的範囲を超える増加を生じないことが示された。これは、高ずり流動条件下で ULM の作用を制御する ADAMTS13 の活性により説明できる[5,6]（多量体ゲルの分解物のバンドを評価するだけでは認められない機能的作用）。既報の in vitro 試験では、ADAMTS13 は数分以内に rVWF を切断することが示されている。タンパク質分解は、rVWF を低濃度（10%未満）の ADAMTS13 に曝露させた場合［1 血漿等価単位の rVWF を異なる濃度（0.0042–0.033 単位の範囲）の ADAMTS13 と共にインキュベート］にも認められた[7]。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（070701 試験、2.1.1.4 項）及び in vitro の非生理的条件下で効果的なタンパク質分解を示すことから、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。

結論として、本 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。高ずり応力は病的条件下でも生じることから、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. 個々の試験結果の要約

2.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

重度の VWD 患者 32 例（白人 31 例、アジア人 1 例）に rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を投与した。そのうち 6 例が、コホート 1、2 又は 3 に組み入れられた後、コホート 4A に再度組み入れられた。2、7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII（VWF:RCo/FVIII:C の比 1.3 ± 0.2：1）を単回投与後の VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB、VWF 多量体組成及び FVIII:C の PK を評価した。コホート 4 では、合計 25 例に 50 IU/kg VWF:RCo の治験薬 rVWF:rFVIII（VWF:RCo/FVIII:C の比 1.3：1）及び／又は 50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII (HUMATE-P/HAEMATE-P) を静脈内投与した。22 例を最大の薬物動態解析対象集団に含めた。血漿中の VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の PK パラメータを評価した。PK パラメータの解析結果を【5.3.3.2-1】 070701 試験治験総括報告書（以下「CSR」）11.4 項に記載した。

PK 評価には、3 つの解析対象集団［最大の薬物動態解析対象集団（以下「PK-FAS」）、治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（以下「PK-PPS」）、modified PK-PPS］を用いた。3 つの解析対象集団の結果に大きな差は認められなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 11.4 項及び 11.4.1.8 項）。したがって、本資料では、PK-FAS（27 例）の PK パラメータを示す。PK-FAS は、PK 評価可能なデータを有するコホート 2、3 及び 4 の被験者から成る。コホート 4 の被験者は、無作為化され、rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII の両方を投与された被験者とした。コホート 1 では、PK パラメータの算出に必要なデータが得られなかったため、PK パラメータを示していない。

2.1.1 PK

2.1.1.1 VWF:RCo

VWF:RCo の PK パラメータを付録表 2.7.2-1 に示し、表 2.7.2-3 に要約した。

IR の中央値［90%信頼区間（以下「CI」）］は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時との間で同程度であった［1.45 (1.3–1.95) (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 1.52 (1.26–1.7) (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)］。

$t_{1/2}$ の中央値 (90% CI) は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と比較して、pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の方が短かった（16 時間 vs. 12.58 時間）。しかし、90% CI の範囲は同程度であった（11.87–17.7 時間 vs. 11.73–18.03 時間）。$t_{1/2}$ の中央値は rVWF:rFVIII の用量が 7.5 IU/kg では 7.13 時間、20 IU/kg では 13.23 時間であり、用量が低いほど短かったが、これらのデータは非常に少数の被験者から得た結果であった。

MRT の中央値には、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時との間で大きな差はなかった（21.65 時間 vs. 18.05 時間）。また、MRT の中央値は、rVWF:rFVIII (7.5 IU/kg) 投与時で 12.4 時間であったが、rVWF:rFVIII (20 IU/kg) 投与時では 20.72 時間に延長した。50 IU/kg 投与時の MRT は 20 IU/kg 投与時と同程度であった（21.65 時間 vs. 20.72 時間）。

無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）の中央値 (90% CI) は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時の方が pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時と比較してわずかに大きかった [1373.83 (1255.29–1858.23) hr·IU/dL vs. 1052.21 (988.15-1286.09) hr·IU/dL]。投与後 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}96hr}$」）の中央値も同様に、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時の方が pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時と比較してわずかに大きかった。rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}96hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に依存して増大し、20 IU/kg と 50 IU/kg の用量間で特に顕著に増大した。

最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）の中央値は rVWF:rFVIII の用量に依存しないことが示された（7.5 IU/kg：0.43 時間、20 IU/kg：0.56 時間、50 IU/kg：0.7 時間）。pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の T_{max} の中央値は 0.58 時間であり、rVWF:rFVIII 投与時と同程度であった。

C_{max} の中央値 (90% CI) は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時との間で同程度であった [66 (62–92) IU/dL vs. 79.5 (66–110) IU/dL]。一方、低用量の rVWF:rFVIII 投与時の C_{max} の中央値は大幅に低く、7.5 IU/kg 投与時では 18 IU/dL、20 IU/kg 投与時では 30.5 IU/dL であった。

CL の中央値 (90% CI) は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時の方が pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時と比較して小さかった [3.37 (2.69–4.01) mL/kg/hr vs. 4.7 (4.17–6.72) mL/kg/hr]。CL の中央値は、rVWF:rFVIII の用量によらず同程度であった (3.21–3.37 mL/kg/hr)。

V_{ss} の中央値 (90% CI) は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時との間で同程度であった [83.66 (70.51–88.68) mL/kg vs. 91.31 (81.44–96.63) mL/kg]。rVWF:rFVIII 投与時の V_{ss} は用量に依存することが示され、7.5 IU/kg 投与時では 41.52 mL/kg（中央値）、20 IU/kg 投与時では 68.6 mL/kg（中央値）であった。

表 2.7.2-3. VWF:RCo の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Geometric Mean Median (90% CI)			
	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	pdVWF/FVIII 50 IU/kg
N	5	4	22[c]	20[c]
IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.17 2.4 (1.86, 2.41)	1.5 1.53 (1.21, 1.83)	1.61 1.45 (1.3, 1.95)	1.55 1.52 (1.26, 1.7)
$t_{1/2}$ (hr)	7.44[a] 7.13 (6.56, 9.19)[a]	16.77 13.23 (7.53, 60.33)	17.12[b] 16 (11.87, 17.7)[b]	13.38 12.58 (11.73, 18.03)
MRT (hr)	13.41 12.4 (9.82, 25.25)	21.26 20.72 (11.92, 40.33)	22.96 21.65 (21.04, 27.36)	17.92 18.05 (15.8, 23.42)
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (hr·IU/dL)	325.31 220.25 (109.11, 2523.24)	472.54 498.84 (326.6, 677.39)	1307.38 1343.18 (1158.61, 1780.72)	967.78 992.89 (844.92, 1145.19)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·IU/dL)	242.98 233.51 (151.69, 368.03)	567.37 620.82 (356.49, 765.13)	1400.97 1373.83 (1255.29, 1858.23)	1100.89 1052.21 (988.15, 1286.09)
T_{max} (hr)	0.98 0.43 (0.28, 48.07)	0.53 0.56 (0.35, 0.75)	0.73 0.7 (0.58, 0.8)	0.54 0.58 (0.5, 0.6)
C_{max} (IU/dL)	16.5 18 (14, 18)	30.21 30.5 (25, 37)	73.95 66 (62, 92)	82.84 79.5 (66, 110)
CL (mL/kg/hr)	3.13 3.21 (2.03, 4.94)	3.56 3.28 (2.61, 5.79)	3.29 3.37 (2.69, 4.01)	4.85 4.7 (4.17, 6.72)
V_{ss} (mL/kg)	41.95 41.52 (31.49, 51.3)	75.66 68.6 (66.21, 105.21)	75.46 83.66 (70.51, 88.68)	86.95 91.31 (81.44, 96.63)

$AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a n = 4

b n = 21。PK-FAS の 22 例のうち 1 例では、$t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかったため、この 1 例を除く 21 例が解析対象とされた。

c 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-6

2.1.1.2 VWF:Ag

VWF:Ag の PK パラメータを付録表 2.7.2-1 に示し、表 2.7.2-4 に要約した。

VWF:Ag の AUC、MRT 及び V_{ss} は、VWF:RCo とおおむね同様の傾向を示した。しかし、以下に示すとおり、いくつかの点で VWF:RCo と異なっていた。

- IR の中央値は、pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の方が rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時に比べて高かった [2.22 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 1.59 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。これは、rVWF の比活性が pdVWF に比べて高く、同じ VWF:RCo を得るために pdVWF では rVWF よりも多量の VWF:Ag が必要となるため、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。
- $t_{1/2}$ の中央値は、rVWF:rFVIII の投与群間（7.5、20 及び 50 IU/kg）では同程度（24.26–27.83 時間）であり、pdVWF/FVIII 投与時で短かった（18.69 時間）。
- C_{max} の中央値は、rVWF:rFVIII の用量に依存して上昇した（7.5 IU/kg：14 IU/dL、20 IU/kg：33 IU/dL、50 IU/kg：76 IU/dL）。pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の C_{max} は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と比較して高かった (118 IU/dL vs. 76 IU/dL)。
- T_{max} の中央値は、rVWF:rFVIII の用量によらず同程度であった（7.5 IU/kg：0.3 時間、20 IU/kg：0.72 時間、50 IU/kg：0.73 時間）。pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の T_{max} の中央値は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と同程度であった（0.58 時間 vs. 0.73 時間）。
- CL の中央値は、rVWF:rFVIII の用量によらず同程度であった（7.5 IU/kg：2 mL/kg/hr、20 IU/kg：2.59 mL/kg/hr、50 IU/kg：2.31 mL/kg/hr）。pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時の CL の中央値は、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時と同程度であった (2.69 mL/kg/hr vs. 2.31 mL/kg/hr)。

表 2.7.2-4. VWF:Ag の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Geometric Mean Median (90% CI)			
	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	pdVWF/FVIII 50 IU/kg
N	5	4	19[b]	17[b]
IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.94 1.87 (1.6, 2.4)	1.5 1.64 (0.97, 2)	1.64 1.59 (1.4, 1.68)	2.25 2.22 (2.05, 2.61)
$t_{1/2}$ (hr)	27.8 27.83 (21.88, 37.15)	24.94 27.21 (15.14, 34.58)	24.7[a] 24.26 (21.4, 26.14)[a]	17.9 18.69 (17.36, 20.61)
MRT (hr)	38.83 37.22 (29.14, 48.18)	29.6 28.41 (24.49, 39.56)	29.42 33.03 (29.53, 36.38)	21.8 21.56 (20.51, 24.44)
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (hr·IU/dL)	377.19 346.12 (269.24, 542.42)	721.5 759.81 (468.47, 1081.49)	1883.35 1980.61 (1805.22, 2356.63)	2038.15 1898.7 (1753.21, 2348.88)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·IU/dL)	418.97 381.03 (321.92, 585.26)	783.97 827.61 (490.22, 1206.09)	2024.31 2134.74 (1897.87, 2697.88)	2090.91 1961.19 (1778.34, 2400.31)
T_{max} (hr)	0.95 0.3 (0.28, 48.07)	0.61 0.72 (0.35, 0.75)	0.9 0.73 (0.65, 1.17)	0.57 0.58 (0.53, 0.58)
C_{max} (IU/dL)	14.73 14 (12, 18)	30.2 33 (20, 40)	76.85 76 (69, 83)	121.87 118 (108, 139)
CL (mL/kg/hr)	1.81 2 (1.28, 2.33)	2.58 2.59 (1.68, 4.21)	2.31 2.31 (1.85, 2.62)	2.59 2.69 (2.32, 3.03)
V_{ss} (mL/kg)	70.43 59.24 (58.21, 112.16)	76.23 73.06 (61.9, 103.09)	68.06 76.23 (68.47, 82.55)	56.46 54.93 (49.9, 70.55)

$AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a n = 18。$t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかった 1 例を除く

b 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた。これらの被験者のうち重度の 1 型 VWD を有する 3 例を除く

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-8

2.1.1.3 VWF:CB

VWF:CB の PK パラメータを付録表 2.7.2-1 に示し、表 2.7.2-5 に要約した。

VWF:CB の結果は VWF:RCo の結果とおおむね同様の傾向を示した。

表 2.7.2-5. VWF:CB の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Geometric Mean Median (90% CI)			
	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	pdVWF/FVIII 50 IU/kg
N	5	4	19[b]	17[b]
IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.04 1.74 (1.6, 2.93)	1.99 2.16 (1.31, 2.76)	2.59 2.63 (2.28, 2.81)	2.89 2.79 (2.57, 3.16)
$t_{1/2}$ (hr)	21.95 23.87 (13.24, 32.66)	15.06 14.08 (11.04, 23.52)	22.28[a] 20.8 (18.01, 24.67)[a]	15.96 17.25 (13.72, 19.48)
MRT (hr)	28.13 32.74 (19.04, 34.21)	23.77 23.81 (18.52, 30.42)	26.25 27.76 (25.04, 31.2)	18.41 18.04 (16.56, 20.99)
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (hr·IU/dL)	385.16 458.68 (206.95, 614.84)	856.09 870.13 (571.67, 1242.11)	2519.59 2727.68 (2499.86, 3196.72)	2114.3 2029.89 (1720.69, 2481.24)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·IU/dL)	415.75 458.68 (226.04, 648.54)	887.5 885.74 (604.57, 1311)	2701.88 2903.34 (2551.73, 3521.35)	2174.57 2093.87 (1785.04, 2527.12)
T_{max} (hr)	0.41 0.32 (0.28, 1.03)	0.61 0.72 (0.35, 0.75)	0.73 0.68 (0.57, 0.8)	0.59 0.58 (0.58, 0.77)
C_{max} (IU/dL)	15.49 13 (12, 22)	40.21 43.5 (27, 55)	121.17 130 (107, 133)	156.32 150 (131, 162)
CL (mL/kg/hr)	1.83 1.63 (1.16, 3.32)	2.28 2.26 (1.54, 3.41)	1.73 1.72 (1.38, 1.98)	2.49 2.67 (2.03, 2.97)
V_{ss} (mL/kg)	51.42 53.94 (37.85, 63.11)	54.07 52.45 (39.84, 78.88)	45.49 45.21 (42.18, 55.29)	45.85 48.71 (43.71, 56.32)

$AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a n = 18。$t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかった 1 例を除く

b 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた。これらの被験者のうち重度の 1 型 VWD を有する 3 例を除く

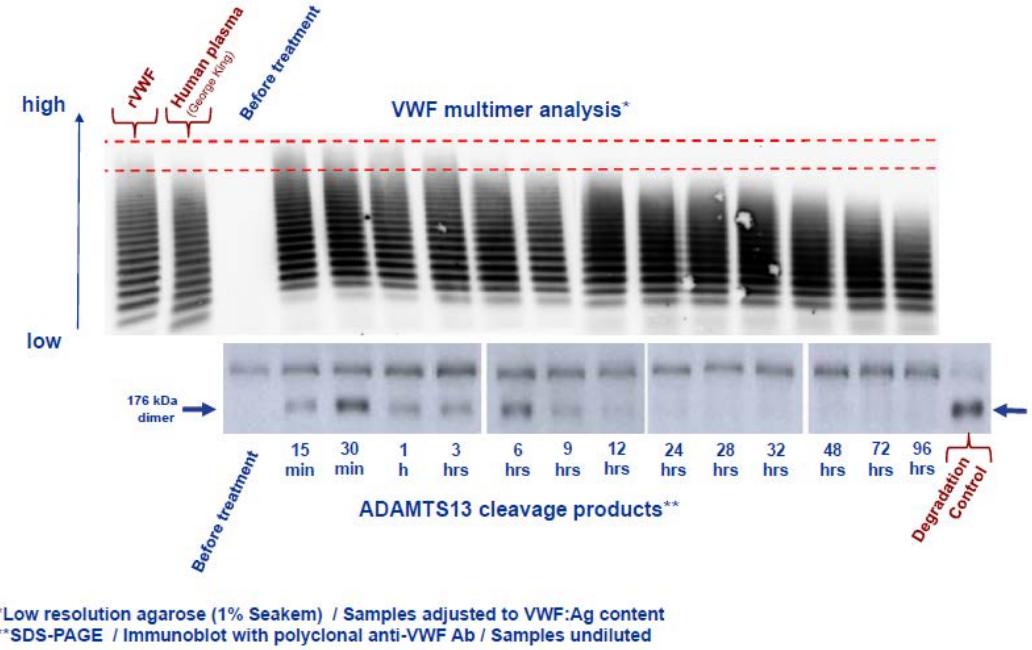
Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-10

2.1.1.4 VWF 多量体（ADAMTS13 による分解）

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。rVWF は、チャイニーズハムスター卵巣細胞内では ADAMTS13 に曝露されないため、ULM を含有している。投与された ULM は、内因性 ADAMTS13 に曝露されると消失すると考えられる。070701 試験では、光学濃度測定法を用いて、被験者の検体中の VWF タンパク質断片総数と正常ヒト血漿中（標準試料）の VWF タンパク質断片総数との比を算出し、半定量的に VWF 多量体活性を評価した。[redacted]によって、VWF 多量体切断断片を検出した。

rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII 投与後の VWF 多量体解析の典型例として、それぞれ 1 例の被験者の結果を図 2.7.2-4（遺伝子組換え）及び図 2.7.2-5（血漿由来）に示す。上段パネル（低分離能ゲル）は投与後数時間の VWF 多量体のパターン及び ULM の緩徐な消失を示し、下段パネルは VWF サブユニット切断断片を示す。

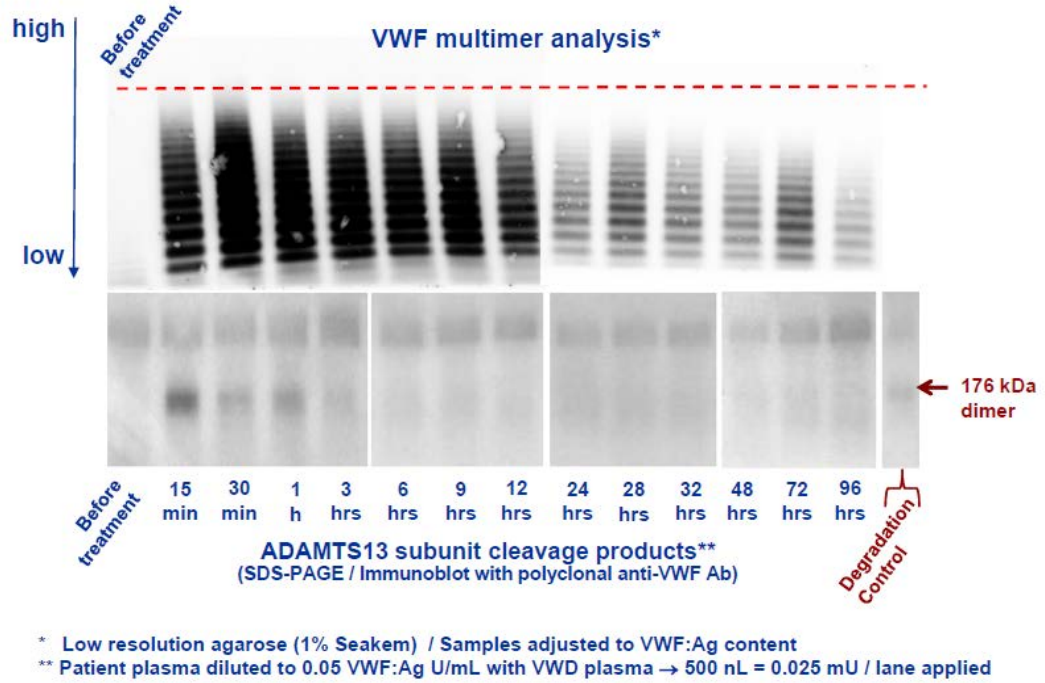
図 2.7.2-4. rVWF:rFVIII 投与後の VWF 多量体解析*
（070701 試験）



Ab = antibody; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; [redacted]; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 11.4-1

図 2.7.2-5. pdVWF/FVIII 投与後の VWF 多量体解析*
（070701 試験）



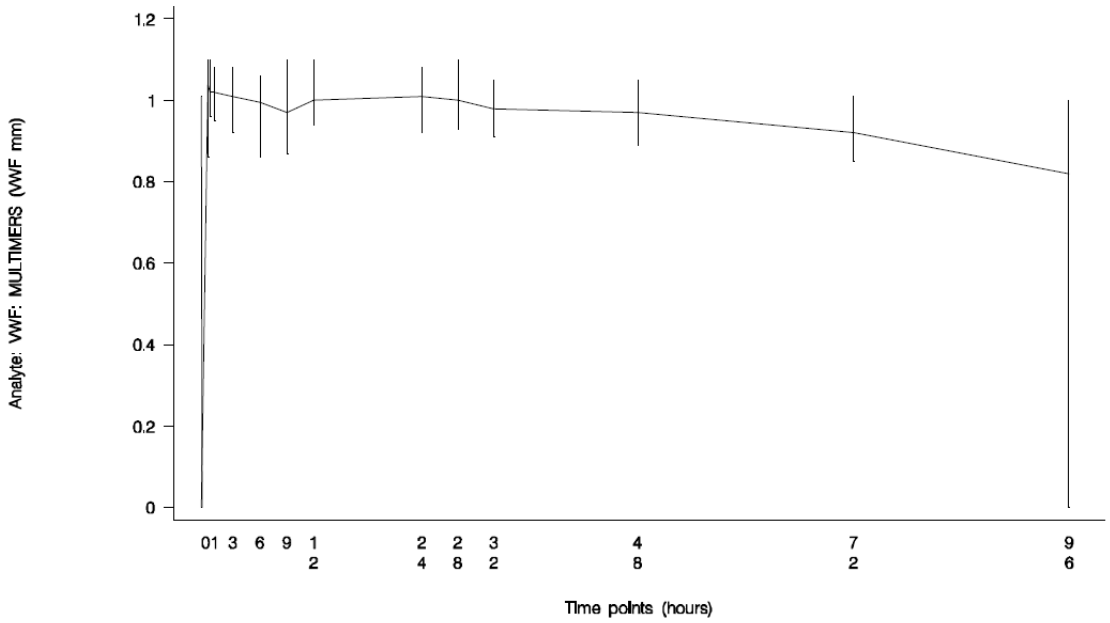
Ab = antibody; [redacted]; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 11.4-2

pdVWF 投与後と同様、rVWF 投与後に内因性 ADAMTS13 によると考えられる ULM の段階的な消失が認められた。rVWF を投与されたコホート 4 の被験者 23 例中 22 例に、ADAMTS13 によるタンパク質分解が認められた。1 例（被験者番号[redacted]）では、rVWF 投与後にタンパク質分解による断片が認められなかった。

コホート 4（クロスオーバー）の対象集団の半定量的な VWF 多量体評価結果を図 2.7.2-6 (rVWF) 及び図 2.7.2-7 (pdVWF) に示す。

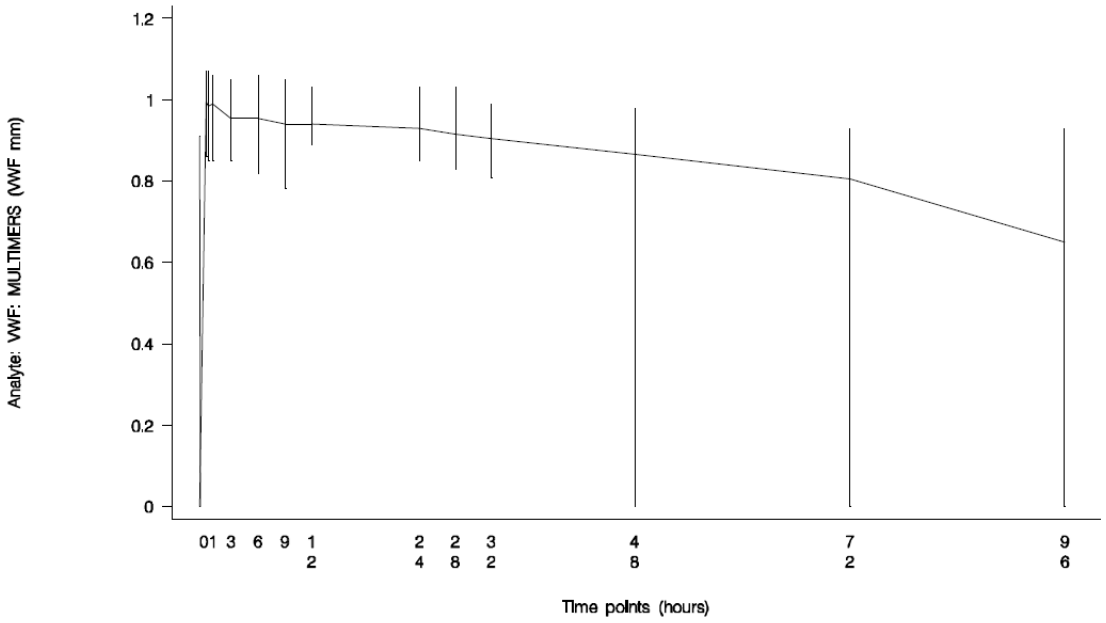
図 2.7.2-6. rVWF 投与後の VWF 多量体の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



VWF = von Willebrand factor

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 14.2-20

図 2.7.2-7. pdVWF 投与後の VWF 多量体の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



VWF = von Willebrand factor

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 14.2-25

投与後 9–12 時間にかけて VWF 多量体が見かけ上増加した。これは各被験者の全時点の VWF 多量体を評価するために 2 枚のゲルを使用したことによるゲル間の染色度の違いによって生じた見かけ上の変化であり、2 枚目のゲル内では減少傾向が持続し、ULM の消失が示唆された。

2.1.1.5 FVIII:C

FVIII:C の PK パラメータは、クロスオーバーコホートでは rVWF 投与時と pdVWF 投与時で同様であった（表 2.7.2-6 及び付録表 2.7.2-1）。

表 2.7.2-6. FVIII:C の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Geometric Mean Median (90% CI)			
	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	pdVWF/FVIII 50 IU/kg
N	5	4	19[b]	17[b]
IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	6.11 4.53 (3.98, 13.11)	2.71 2.84 (2.04, 3.31)	1.97 1.83 (1.74, 2.01)	1.27 1.17 (1.14, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	21.8 22.86 (17.81, 24.48)	19.94 20.72 (14.43, 25.93)	23.48[a] 24.39 (21.41, 25.78)[a]	18.46 18.07 (17.52, 21.59)
MRT (hr)	35.79 35.91 (27.51, 42.73)	35.3 37.53 (25.97, 43.16)	34.06 39.56 (36.69, 43.32)	31.94 30.33 (27.68, 38.41)
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (hr·IU/dL)	1677.47 1380.01 (988.16, 3010.68)	2752.8 2745.17 (2093.62, 3639.65)	4162.04 4895.54 (4049.13, 5239.58)	2943.65 3061.61 (2911.05, 4270.87)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·IU/dL)	1766.01 1508.83 (1056.99, 3072.84)	2892.1 2858.66 (2172.08, 3947.87)	4520.61 5287.34 (4321.1, 5913.43)	3092.1 3209.44 (3026.55, 4394.81)
T_{max} (hr)	16.27 12.22 (6.03, 48.07)	13.95 16.45 (6.1, 28.48)	9.14 12.3 (8.73, 24.22)	5.96 6.63 (3.25, 12.08)
C_{max} (IU/dL)	46.39 34 (32, 98)	54.63 57 (42, 66)	92.07 90 (85, 99)	68.92 71 (58, 80)
CL (mL/kg/hr)	0.43 0.53 (0.24, 0.71)	0.7 0.7 (0.51, 0.95)	1.04 0.95 (0.85, 1.16)	1.75 1.73 (1.56, 2.37)
V_{ss} (mL/kg)	15.4 17.12 (9.26, 24)	24.65 25.32 (18.9, 31.12)	35.28 37.27 (32.42, 38.84)	55.94 59.01 (45.8, 67.85)

$AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

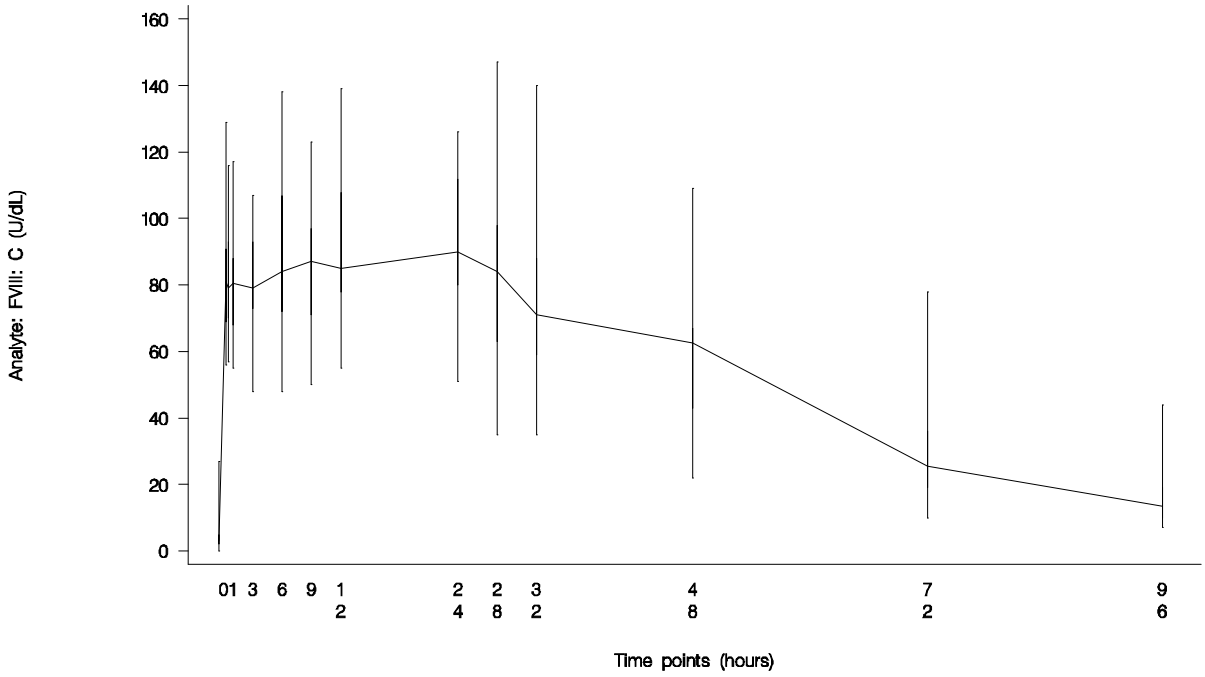
a n = 18。$t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかった 1 例を除く

b 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた。これらの被験者のうち重度の 1 型 VWD を有する 3 例を除く

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-12

投与後速やかに FVIII:C の上昇（初期上昇）が認められ、その後、内因性 FVIII による 2 回目の上昇が認められた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。2 回目の上昇は pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時に大きかった。治験薬ごとに異なる用量の FVIII（rVWF:rFVIII：38.5 IU/kg、pdVWF/FVIII：21–25 IU/kg）が投与されたが、この差は FVIII:C の初期上昇にのみ反映される。FVIII の半減期が約 12 時間であることを考慮すると、VWD 患者で投与後 48–60 時間（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。FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、pdVWF/FVIII (50 IU/kg) 投与時と比較して rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 投与時に大きく、幾何平均値の比 (90% CI) は 1.36 (0.93–1.99) であった（表 2.7.2-7）。FVIII の 2 回目の上昇が認められたことから、FVIII が治療閾値に達した後、rVWF 単独投与によって出血事象の治療に十分な VWF 活性及び FVIII 活性を維持できることが示唆される。

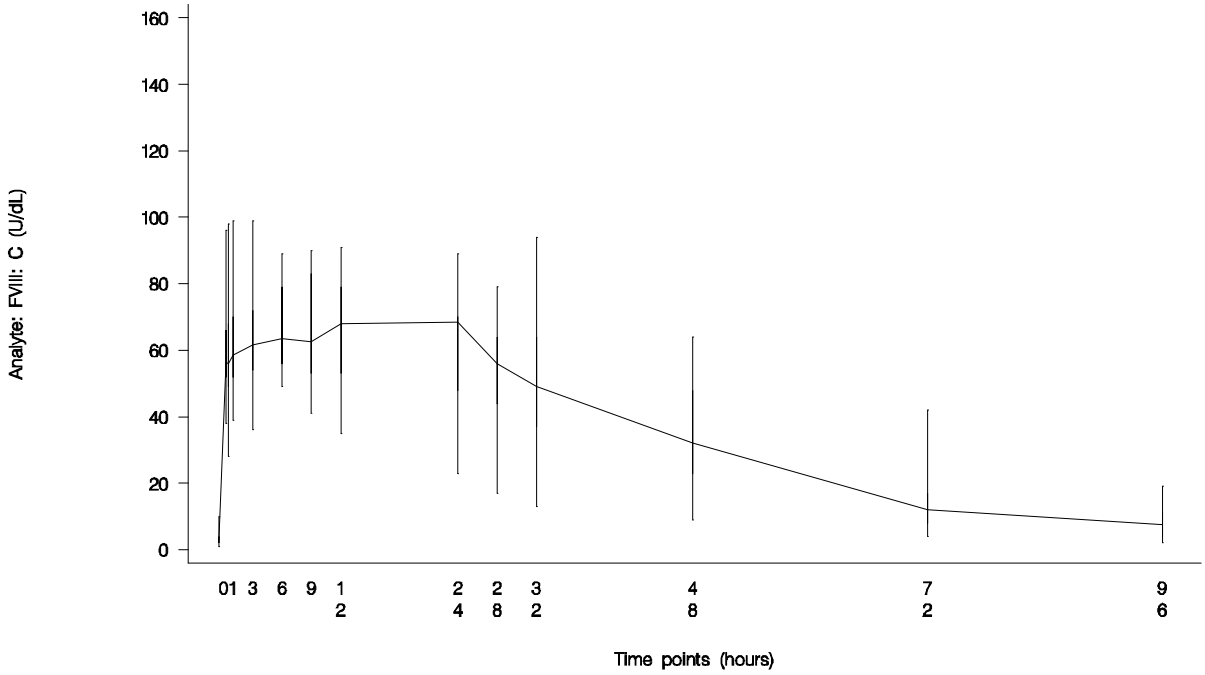
図 2.7.2-8. rVWF 投与後の FVIII:C の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



FVIII:C = factor VIII coagulation activity

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 14.2-19

図 2.7.2-9. pdVWF 投与後の FVIII:C の経時推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



FVIII:C = factor VIII coagulation activity

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Figure 14.2-24

2.1.1.6 rVWF 及び pdVWF の PK の比較

クロスオーバーコホートでは、pdVWF/FVIII 投与時に対する rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比から生物学的同等性を評価した（表 2.7.2-7）。VWF:RCo、VWF:CB 及び FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$ 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、同程度の VWF:RCo を得るためには pdVWF では rVWF よりも多量の VWF:Ag が必要となるため、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。

表 2.7.2-7. $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（070701 試験：PK-FAS）

PK Parameter	Cohort	N	Ratio[a] of Geometric Means	90% CI for Ratio[a] of Geometric Means
VWF:RCo	Cohort 4A/B	20[b]	1.26	1.02, 1.56
VWF:Ag	Cohort 4A	17[c]	0.93	0.69, 1.26
VWF:CB	Cohort 4A	17[c]	1.18	0.87, 1.59
FVIII:C	Cohort 4A	17[c]	1.36	0.93, 1.99

CI = confidence interval; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a pdVWF/FVIII に対する rVWF:rFVIII 比

b 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた

c b の被験者のうち重度の 1 型 VWD を有する 3 例を除く

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-18

2.1.1.7 用量線形性

rVWF:rFVIII 投与時の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の PK パラメータの解析結果から、単調な用量依存性が示唆された。AUC、AUMC 及び C_{max} では、高用量 (20 IU/kg vs. 50 IU/kg) の 2 群間での差がより顕著であった。VWF:RCo の AUC の線形回帰分析では、用量反応には統計学的に有意な線形関係は認められなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-19）。これは対象被験者が少数であったこと（コホート 2：5 例、コホート 3：4 例、コホート 4：22 例）や、ばらつきが大きかったことが原因と考えられた。2 次項の係数は、用量線形性を示す 0 に近似した。

2.1.2 免疫原性

31 例中 29 例では、いずれの時点でも抗 rVWF 抗体が陰性であった。残りの 2 例は、rVWF 初回投与前の抗 VWF 抗体の力価が 1：1280 と高値であった。しかし、rVWF 投与後に、治験薬投与に関連する抗 VWF 抗体の力価上昇は認められなかった。VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者は認められなかった。詳細は 2.7.4 で述べる。

2.1.3 要約

rVWF 投与時の VWF:RCo の PK プロファイルは pdVWF/FVIII 投与時と類似しており、$t_{1/2}$ の延長傾向及び内因性 FVIII の持続的な安定化が認められた。検討した高用量（7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo）での用量線形性が示唆された。ただし、コホート 2 及びコホート 3 の被験者が少数であり、これらの結論は限定的である。全体として、これらの結果は、VWD 患者の出血事象の治療及

び予防のために、rVWF を既承認の pdVWF/FVIII 製品と同様の用量で投与できることを示唆している。

2.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

PK50（第 1 群又は第 2 群）の被験者計 16 例（日本人被験者 1 例、白人被験者 15 例）［最大の薬物動態解析対象集団-クロスオーバー（以下「XPK-FAS」）］は、1 回目の PK 評価のための rVWF (50 IU/kg VWF:RCo) と rFVIII (38.5 IU/kg) の併用投与（rVWF と rFVIII の比は 1.3：1）又は rVWF (50 IU/kg VWF:RCo) と生理食塩液（プラセボ）の併用投与のいずれかに無作為化された。これらの被験者は、2 回目の PK 評価では、クロスオーバー法によって 1 回目と別の治験薬が投与された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 9.4.1.1 項）。

PK80（第 3 群）の被験者 15 例（日本人被験者 1 例、白人被験者 14 例）［最大の薬物動態解析対象集団-反復投与（以下「RPK-FAS」）］では、rVWF (80 IU/kg VWF:RCo) 初回投与時に PK を評価し (PK1)、その後出血事象の治療を 6 カ月間行った後の rVWF (80 IU/kg VWF:RCo) 投与時に 2 回目の PK を評価した (PK2) （【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 9.4.1.1 項）。

第 4 群（出血事象の治療のみ）の被験者では PK 評価を行わなかった。

2.2.1 PK

2.2.1.1 PK50 クロスオーバー

2.2.1.1.1 VWF:RCo

XPK-FAS の被験者（PK50 被験者）に、rVWF:rFVIII を併用又は rVWF を単独で静脈内投与したときの VWF:RCo の PK パラメータを付録表 2.7.2-2 に示す。

VWF:RCo の各 PK パラメータの中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった。

- IR の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時及び rVWF 単独投与時共に 1.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった。
- $t_{1/2}$ の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった（19.8 時間 vs. 21.4 時間）。
- MRT の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった（28.7 時間 vs. 29.9 時間）。
- $AUC_{0\text{-inf}}$/dose の中央値 (95% CI) は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で顕著な差を示さなかった [37.4 (31.4–53.4) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 42.2 (37.0–50.9) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。$AUC_{0\text{-inf}}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時の $AUC_{0\text{-inf}}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 64）。

- CL の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった (0.027 dL/kg/hr vs. 0.024 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった (0.73 dL/kg vs. 0.79 dL/kg)。
- 予想どおり、rFVIII の併用による VWF:RCo の PK プロファイルに及ぼす影響は認められなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51）。

治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-クロスオーバー（以下「XPK-PPS」）でも同様の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 53）。感度分析（非盲検の被験者を除外）では主要解析の結果を確認した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 54）。

2.2.1.1.2 VWF:Ag

XPK-FAS の被験者（PK50 被験者）に、rVWF:rFVIII を併用又は rVWF を単独で静脈内投与したときの VWF:Ag の PK パラメータを付録表 2.7.2-2 に示す。

VWF:Ag の各 PK パラメータの中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった。

- IR の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 2.3 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、rVWF 単独投与時では 2.2 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった。
- $t_{1/2}$ の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 22.6 時間、rVWF 単独投与時では 24.5 時間であった。
- MRT の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 32.7 時間、rVWF 単独投与時では 33.9 時間であった。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で顕著な差を示さなかった [70.3 (54.6–81.7) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 68.1 (57.6–79.1) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。$AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 64）。
- CL の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 0.014 dL/kg/hr、rVWF 単独投与時では 0.015 dL/kg/hr であった。
- V_{ss} の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 0.50 dL/kg、rVWF 単独投与時では 0.48 dL/kg であった。
- VWF:Ag の PK プロファイルは、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で類似していた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51）。

XPK-PPS でも同様の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 59）。感度分析（非盲検の被験者を除外）では主要解析の結果を確認した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 60）。

2.2.1.1.3 VWF:CB

XPK-FAS の被験者（PK50 被験者）に、rVWF:rFVIII を併用又は rVWF を単独で静脈内投与したときの VWF:CB の PK パラメータを付録表 2.7.2-2 に示す。

VWF:CB の各 PK パラメータの中央値は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で同程度であった。

- IR の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 3.4 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、rVWF 単独投与時では 3.2 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった。
- $t_{1/2}$ の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 19.1 時間、rVWF 単独投与時では 19.9 時間であった。
- MRT の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 25.2 時間、rVWF 単独投与時では 26.7 時間であった。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で顕著な差を示さなかった [81.1 (67.5–94.1) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 79.4 (70.2–104.5) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。VWF:CB の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 64）。
- CL の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時では 0.012 dL/kg/hr、rVWF 単独投与時では 0.013 dL/kg/hr であった。
- V_{ss} の中央値は、rVWF:rFVIII 投与時及び rVWF 単独投与時共に 0.35 dL/kg であった。
- VWF:CB の PK プロファイルは、rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時との間で類似していた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51）。

XPK-PPS でも同様の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 56）。感度分析（非盲検の被験者を除外）では主要解析の結果を確認した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 57）。

2.2.1.1.4 VWF 多量体

VWF の 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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51）。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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51 及び Listing 30）。

2.2.1.1.5 FVIII:C

XPK-FAS の被験者（PK50 被験者）に rVWF:rFVIII を併用又は rVWF を単独で静脈内投与したときの FVIII:C の PK パラメータを付録表 2.7.2-2 に示す。

予想とおり、FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値（95%信頼区間）は rVWF 単独投与時より rVWF:rFVIII 投与時の方が大きかった［それぞれ 113.0 (93.0–167.4) 及び 145.4 (118.8–189.5) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)］。

rVWF:rFVIII 投与後 15 分の FVIII:C の中央値は 95.5 IU/dL であり、投与後 24 時間に最高値 111.0 IU/dL に達した。投与後 72 時間及び 96 時間の FVIII:C の中央値は、それぞれ 43.5 及び 20.5 IU/dL であった。rVWF 単独投与後 3、6 及び 12 時間の内因性 FVIII:C の中央値はそれぞれ 27.0、44.0 及び 67.0 IU/dL であり、投与後 24 時間に最高値 86.0 IU/dL に達した。投与後 72 及び 96 時間の内因性 FVIII:C の中央値は、それぞれ 37.0 及び 18.0 IU/dL であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51 及び Figure 1–16）。

XPK-PPS でも同様の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 62）。感度分析（非盲検の被験者を除外）では主要解析の結果を確認した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 63）。

2.2.1.2 PK80 反復投与：すべての被験者

2.2.1.2.1 VWF:RCo

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された被験者（PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:RCo の PK パラメータを付録表 2.7.2-3 に示す。

- IR の中央値は、PK1 及び PK2 共に 1.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（18.6 時間 vs. 19.4 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（25.2 時間 vs. 25.0 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 と PK2 との間で顕著な差を示さなかった [39.6 (29.2–43.9) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 36.2 (30.1–43.4) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。$AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、PK1 と PK2 の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 83）。
- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.025 dL/kg/hr vs. 0.028 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.72 dL/kg vs. 0.75 dL/kg)。
- VWF:RCo の PK プロファイルは、PK1 と PK2 との間で類似していた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。

治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-反復投与（以下「RPK-PPS」）[iv]でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 68）。

2.2.1.2.2 VWF:Ag

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された被験者（PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:Ag の PK パラメータを付録表 2.7.2-3 に示す。

- IR の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった [2.2 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 2.4 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（25.9 時間 vs. 25.8 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（36.5 時間 vs. 35.6 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 より PK2 の方が大きかった [70.2 (49.6–87.6) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 83.1 (54.7–97.7) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。$AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、PK1 と PK2 の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 83）。
- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.014 dL/kg/hr vs. 0.012 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.55 dL/kg vs. 0.50 dL/kg)。
- VWF:Ag の PK プロファイルは、PK1 と PK2 との間で類似していた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 72）。

2.2.1.2.3 VWF:CB

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された被験者（PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:CB の PK パラメータを付録表 2.7.2-3 に示す。

- IR の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった [3.1 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 3.7 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（20.1 時間 vs. 20.9 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（29.7 時間 vs. 29.3 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 よりも PK2 の方が大きかった [76.3 (59.7–95.3) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 91.2 (65.9–104.0) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。

[iv] RPK-FASの全被験者がRPK-PPSに含まれる。

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比及び 90% CI から、PK1 と PK2 の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 83）。

- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.013 dL/kg/hr vs. 0.011 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.39 dL/kg vs. 0.34 dL/kg)。
- VWF:CB の PK プロファイルは、PK1 と PK2 との間で類似していた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 70）。

2.2.1.2.4 VWF 多量体

VWF の ULM (%) の中央値は、投与前の 0%から rVWF 投与後 15 分に 29%に上昇した。その後、内因性 ADAMTS13 によって速みやかに切断され、投与後 12 時間から 24 時間の間に大幅に低下した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65、Listing 35）。PK2 の rVWF 投与後も同様の VWF 多量体プロファイルが得られた。

2.2.1.2.5 FVIII:C

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された被験者（PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の FVIII:C の PK パラメータを付録表 2.7.2-3 に示す。

予想どおり、FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 と PK2 との間で同程度であった [96.8 (64.0–126.5) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 94.8 (60.4–106.5) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 74）。

PK1 及び PK2 いずれの投与後も内因性 FVIII の上昇が認められ、FVIII:C の中央値は投与後 24 時間に最高値に達した。PK1 と PK2 の FVIII:C パラメータに注目すべき差は認められなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。

PK1 では、内因性 FVIII:C の中央値は投与後 3 時間では 37.0 IU/dL、投与後 6 時間では 61.0 IU/dL であり、投与後 24 時間に最高値の 121.0 IU/dL に達し、投与後 72 時間では 69.0 IU/dL、投与後 96 時間では 34.0 IU/dL であった。PK2 では、内因性 FVIII:C の中央値は投与後 3 時間では 25.0 IU/dL、投与後 6 時間では 47.0 IU/dL であり、投与後 24 時間に最高値の 98.0 IU/dL に達し、投与後 72 時間では 60.0 IU/dL、投与後 96 時間では 35.0 IU/dL であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65、Figure 17–31）。

2.2.1.3 反復投与の部分集団解析：3 型 VWD 患者

2.2.1.3.1 VWF:RCo

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された 3 型 VWD 患者（3 型 VWD を有する PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:RCo の PK パラメータを付録表 2.7.2-4 に示す。

- IR の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった [1.9 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 1.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（18.6 時間 vs. 19.0 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（25.2 時間 vs. 25.1 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 と PK2 との間で顕著な差を示さなかった [40.1 (36.2–44.8) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 38.2 (26.1–49.4) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.025 dL/kg/hr vs. 0.026 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.68 dL/kg vs. 0.76 dL/kg)。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 76）。

2.2.1.3.2 VWF:Ag

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された 3 型 VWD 患者（3 型 VWD を有する PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:Ag の PK パラメータを付録表 2.7.2-4 に示す。

- IR の中央値は、PK1 及び PK2 共に 2.4 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（25.9 時間 vs. 26.0 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（36.5 時間 vs. 37.2 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 よりも PK2 の方がわずかに大きかった [71.0 (59.8–96.2) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 86.6 (55.1–98.9) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.014 dL/kg/hr vs. 0.012 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.55 dL/kg vs. 0.46 dL/kg)。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 80）。

2.2.1.3.3 VWF:CB

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された 3 型 VWD 患者（3 型 VWD を有する PK80 被験者）の rVWF 静脈内投与後の VWF:CB の PK パラメータを付録表 2.7.2-4 に示す。

- IR の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった [3.1 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 3.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- $t_{1/2}$ の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（20.1 時間 vs. 21.9 時間）。
- MRT の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった（29.7 時間 vs. 30.6 時間）。
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 よりも PK2 の方がわずかに大きかった [78.1 (64.7–111.9) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 96.3 (66.4–107.2) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]。
- CL の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.013 dL/kg/hr vs. 0.010 dL/kg/hr)。
- V_{ss} の中央値は、PK1 と PK2 との間で同程度であった (0.38 dL/kg vs. 0.34 dL/kg)。

RPK-PPS[iv] でも同一の結果が得られた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 78）。

2.2.1.3.4 VWF 多量体

3 型 VWD 患者の VWF の ULM (%) の中央値は、投与前の 0%から rVWF 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 24 時間から 48 時間の間に大幅に低下した。ULM は、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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 66、Listing 35）。PK2 の rVWF 投与後も同様の VWF 多量体プロファイルが得られた。

2.2.1.3.5 FVIII:C

3 型 VWD 患者で内因性 FVIII の上昇が認められ、FVIII:C の中央値は各投与後 24 時間に最高値に達した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Figures 19–23、Figures 25–26、Figures 28–31）。FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の中央値 (95% CI) は、PK1 で 116.8 (87.8–171.3) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、PK2 で 98.3 (75.3–122.5) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) であった（付録表 2.7.2-4）。

RPK-FAS のうち、rVWF を 2 回（PK1 及び出血事象の治療を 6 カ月間行った後の PK2）投与された 3 型 VWD を有する PK80 被験者の FVIII:C の PK パラメータを【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 82 に示す。

2.2.2 免疫原性

rVWF を投与し評価された 37 例全被験者で、いずれの時点でも抗 VWF 抗体陽性を示さなかった。詳細は 2.7.4 で述べる。

2.2.3 要約

50 IU/kg VWF:RCo の rVWF を単独投与又は rFVIII と併用投与（クロスオーバー法）した時の rVWF の PK プロファイルは同様であることが示された［$t_{1/2}$ の中央値：rVWF 単独投与が 21.4 時間、rVWF:rFVIII 投与が 19.8 時間、IR の中央値：rVWF 単独投与及び rVWF:rFVIII 投与共に 1.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、MRT の中央値：rVWF 単独投与が 29.9 時間、rVWF:rFVIII 投与が

28.7 時間］。CL、V_{ss} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$/dose は rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時との間でほぼ一致した。FVIII 活性は顕著に上昇し、FVIII 活性の中央値は投与後 24 時間に最高値（rVWF:rFVIII 投与後 111.0 IU/dL、rVWF 単独投与後 86.0 IU/dL）に達し、rVWF は内因性 FVIII 活性の持続的な上昇を誘導することが示された。rVWF の PK プロファイルは 50 IU/kg VWF:RCo と 80 IU/kg VWF:RCo との間で同様であった（表 2.7.2-8）。80 IU/kg VWF:RCo での反復投与時の PK の結果は PK1 と PK2 との間でほぼ一致し、試験中にインヒビターが出現しないことが確認された（【2.7.4.3.2】）。

3 型 VWD 患者（10 例）のみを対象とした反復投与 PK (PK80) の部分集団解析の結果、RPK-FAS 全被験者（13 例）の PK と明らかな差は認められず（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 67、Table 75）、VWD 患者の疾患重症度が PK に影響を及ぼす可能性はほとんどないことが示唆された。

表 2.7.2-8. VWF の PK パラメータ（071001 試験：XPK-FAS、RPK-FAS）

PK assessment	Parameter	PK50 rVWF (N = 14[a] patients, all severe type 3 VWD)		PK1 80 rVWF (N = 15 severe VWD patients: n = 1 type 1; n = 3 type 2A; n = 11 type 3 VWD)	
		Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)	Geometric Mean (95% CI)	Median (95% CI)
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	22.1 (19.6, 25.0)	21.4 (18.8, 26.2)	18.6 (16.4, 21.2)	18.6 (16.0, 21.7)
	CL (dL/kg/hr)	0.024 (0.022, 0.027)	0.024 (0.020, 0.031)	0.028 (0.024, 0.033)	0.025 (0.023, 0.034)
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.8 (1.6, 2.1)	1.8 (1.6, 2.2)	1.9 (1.7, 2.1)	1.8 (1.7, 2.2)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	41.3 (36.7, 46.5)	42.2 (37.0, 50.9)	35.6 (30.5, 41.5)	39.6 (29.2, 43.9)
VWF:CB	$t_{1/2}$ (hr)	19.5 (17.2, 22.1)	19.9 (17.0, 24.0)	20.0 (18.0, 22.2)	20.1 (17.1, 24.3)
	CL (dL/kg/hr)	0.013 (0.011, 0.014)	0.013 (0.011, 0.015)	0.013 (0.011, 0.016)	0.013 (0.010, 0.017)
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.3 (2.9, 3.7)	3.2 (2.9, 3.7)	3.0 (2.7, 3.4)	3.1 (2.8, 3.6)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	79.4 (69.7, 90.3)	79.4 (70.2, 104.5)	74.7 (63.3, 88.1)	76.3 (59.7, 95.3)
VWF:Ag	$t_{1/2}$ (hr)	24.1 (21.2, 27.4)	24.5 (21.6, 30.3)	24.7 (21.4, 28.5)	25.9 (19.4, 29.2)
	CL (dL/kg/hr)	0.015 (0.013, 0.016)	0.015 (0.013, 0.018)	0.015 (0.013, 0.019)	0.014 (0.011, 0.020)
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.1 (1.9, 2.4)	2.2 (1.9, 2.5)	2.2 (2.0, 2.5)	2.2 (1.9, 2.6)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	68.0 (60.7, 76.1)	68.1 (57.6, 79.1)	65.5 (53.9, 79.7)	70.2 (49.6, 87.6)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; $t_{1/2}$ = elimination half-life; VWD = von Willebrand disease; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = VWF collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a rFVIII 併用投与後、rVWF 単独を投与しなかった 1 例及び PK 解析のための測定時点が不足していた 1 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 52、Table 55、Table 58、Table 67、Table 69、Table 71

2.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）

合計 11 例（アジア人 1 例、白人 10 例）で、大手術（10 例）又は小手術（1 例）が予定され、手術前に PK が評価された。PK 評価のために 50 ± 5 IU/kg rVWF:RCo を投与し、血漿中 rVWF 活性（VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB、VWF:Ac）及び FVIII:C を測定した。PK パラメータとして、$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose、$AUC_{0\text{-}inf}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} を算出した。

2.3.1 PK

2.3.1.1 VWF:RCo

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの VWF:RCo の PK パラメータを表 2.7.2-9 に要約する。

表 2.7.2-9. VWF:RCo の PK パラメータ（IU/dL）（071101 試験：PK 解析対象集団）

Parameter (n = 11)	Mean [95% CI] (SD)	Geometric Mean [95% CI] (Geometric CV)	Median [95% CI] (Min, Max)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	37.50 [25.31, 49.69] (18.144)	34.43 [26.06, 45.49] (43.3)	32.94 [24.79, 52.61] (19.2, 83.5)
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	34.08 [24.27, 43.88] (14.593)	31.91 [25.00, 40.72] (37.5)	31.70 [24.50, 43.89] (18.3, 72.6)
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(h^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1027 [472.2, 1582] (826.30)	783.8 [470.4, 1306] (88.4)	580.0 [419.5, 1961] (309, 2880)
$t_{1/2}$ (hr)	17.83 [12.90, 22.76] (7.3393)	16.52 [12.55, 21.75] (42.7)	14.62 [11.94, 25.83] (9.08, 31.6)
MRT (hr)	24.32 [18.12, 30.52] (9.2333)	22.69 [17.39, 29.62] (41.3)	21.80 [17.05, 36.24] (12.7, 37.2)
CL (dL/hr/kg)	0.03117 [0.02350, 0.03885] (0.011425)	0.02904 [0.02198, 0.03837] (43.3)	0.03036 [0.02221, 0.04142] (0.0120, 0.0521)
V_{ss} (dL/kg)	0.6837 [0.5496, 0.8178] (0.19957)	0.6591 [0.5453, 0.7966] (28.8)	0.7078 [0.5274, 0.8047] (0.411, 1.14)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.961 (0.45445)	-	2.024 (1.06, 2.48)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;

$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose;

$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval;

CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; IR = incremental recovery;

Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life;

V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52、Table 53

2.3.1.2 VWF:Ag

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの VWF:Ag の PK パラメータを表 2.7.2-10 に要約する。

表 2.7.2-10. VWF:Ag の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）

Parameter (n = 11)	Mean [95% CI] (SD)	Geometric Mean [95% CI] (Geometric CV)	Median [95% CI] (Min, Max)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	71.67 [58.34, 85.01] (19.854)	68.87 [56.00, 84.69] (31.5)	72.00 [54.87, 96.34] (37.9, 97.9)
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	58.68 [49.29, 68.07] (13.979)	57.08 [48.19, 67.60] (25.6)	59.23 [46.02, 76.50] (36.6, 77.1)
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(h^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2936 [2101, 3771] (1242.8)	2616 [1799, 3806] (60.4)	3254 [2108, 4364] (756, 4800)
$t_{1/2}$ (hr)	27.65 [23.42, 31.87] (6.2914)	26.88 [22.57, 32.02] (26.5)	29.88 [24.26, 35.22] (14.6, 35.7)
MRT (hr)	39.14 [32.84, 45.45] (9.3816)	37.92 [31.45, 45.73] (28.4)	40.17 [33.48, 49.77] (19.9, 50.4)
CL (dL/hr/kg)	0.01520 [0.01174, 0.01867] (0.0051583)	0.01452 [0.01181, 0.01786] (31.5)	0.01389 [0.01125, 0.02239] (0.0102, 0.0264)
V_{ss} (dL/kg)	0.5591 [0.4895, 0.6287] (0.10364)	0.5506 [0.4871, 0.6225] (18.4)	0.5425 [0.4651, 0.6993] (0.411, 0.754)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.991 (0.38395)	-	2.044 (1.38, 2.68)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}72hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52、Table 53

2.3.1.3 VWF:CB

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの VWF:CB の PK パラメータを表 2.7.2-11 に要約する。

表 2.7.2-11. VWF:CB の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）

Parameter (n = 11)	Mean [95% CI] (SD)	Geometric Mean [95% CI] (Geometric CV)	Median [95% CI] (Min, Max)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	75.49 [58.76, 92.23] (24.907)	71.82 [57.46, 89.77] (34.1)	67.45 [51.61, 104.5] (43.2, 116)
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	66.37 [53.47, 79.27] (19.201)	63.91 [52.65, 77.56] (29.4)	59.13 [48.94, 90.36] (42.9, 93.1)
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(h^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2445 [1522, 3369] (1374.7)	2113 [1421, 3142] (64.6)	2295 [1451, 3562] (617, 5730)
$t_{1/2}$ (hr)	22.01 [17.66, 26.36] (6.4734)	21.07 [16.96, 26.18] (33.2)	21.83 [19.77, 26.34] (9.75, 36.1)
MRT (hr)	30.51 [24.78, 36.24] (8.5253)	29.35 [23.92, 36.00] (31.1)	29.66 [28.05, 36.23] (14.2, 49.2)
CL (dL/hr/kg)	0.01463 [0.01143, 0.01783] (0.0047636)	0.01392 [0.01114, 0.01740] (34.1)	0.01482 [0.009842, 0.01944] (0.00860, 0.0232)
V_{ss} (dL/kg)	0.4190 [0.3538, 0.4842] (0.097022)	0.4086 [0.3485, 0.4791] (24.0)	0.4234 [0.3247, 0.5434] (0.285, 0.573)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.780 (0.56640)	-	2.983 (1.86, 3.44)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;

$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose;

$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval;

CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; IR = incremental recovery;

Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life;

V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52、Table 53

2.3.1.4 VWF:Ac

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの VWF:Ac の PK パラメータを表 2.7.2-12 に要約する。

表 2.7.2-12. VWF:Ac の PK パラメータ (IU/dL)（071101 試験：PK 解析対象集団）

Parameter (n = 11)	Mean [95% CI] (SD)	Geometric Mean [95% CI] (Geometric CV)	Median [95% CI] (Min, Max)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	64.90 [49.87, 79.93] (22.372)	61.90 [50.11, 76.46] (32.2)	61.42 [49.17, 81.27] (38.8, 119)
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	56.61 [45.36, 67.87] (16.759)	54.61 [45.37, 65.72] (28.1)	52.54 [43.40, 74.38] (36.6, 94.0)
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(h^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2131 [1261, 3000] (1294.7)	1846 [1270, 2684] (60.3)	2076 [1255, 2732] (713, 5500)
$t_{1/2}$ (hr)	22.98 [18.77, 27.19] (6.2653)	22.19 [18.39, 26.78] (28.5)	23.21 [18.90, 32.32] (13.9, 32.6)
MRT (hr)	30.82 [25.11, 36.52] (8.4910)	29.75 [24.63, 35.93] (28.6)	30.74 [25.00, 42.49] (18.3, 46.1)
CL (dL/hr/kg)	0.01686 [0.01354, 0.02018] (0.0049405)	0.01616 [0.01308, 0.01996] (32.2)	0.01628 [0.01282, 0.02176] (0.00841, 0.0258)
V_{ss} (dL/kg)	0.4908 [0.4182, 0.5634] (0.10808)	0.4806 [0.4167, 0.5543] (21.5)	0.4718 [0.4283, 0.6678] (0.339, 0.692)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.635 (0.38050)	-	2.850 (1.75, 3.02)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;

$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose;

$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval;

CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; IR = incremental recovery;

Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life;

V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52、Table 53

2.3.1.5 FVIII:C

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの FVIII:C の PK パラメータを表 2.7.2-13 に要約する。

表 2.7.2-13. FVIII:C の PK パラメータ（IU/dL）（071101 試験：PK 解析対象集団）

Parameter	n	Mean [95% CI] (SD)	Geometric Mean [95% CI] (Geometric CV)	Median [95% CI] (Min, Max)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3	77.23 [22.77, 131.7] (21.922)	75.00 [35.42, 158.8] (30.9)	80.44 [53.88, 97.37] (53.9, 97.4)
$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	5	69.89 [45.56, 94.22] (19.592)	67.49 [46.30, 98.39] (31.1)	77.57 [43.37, 93.09] (43.4, 93.1)
AUC_{last}/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	11	78.65 [60.48, 96.83] (27.051)	74.59 [59.18, 94.02] (35.5)	79.10 [56.86, 93.67] (43.3, 141)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity;

$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose;

AUC_{last}/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to last measurable concentration;

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; Max = maximum;

Min = minimum; SD = standard deviation; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

FVIII:C の IR は算出しなかった。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52

rVWF 50 IU/kg を静脈内投与したときの FVIII:C は、24 時間後まで経時的に安定して上昇することが認められた（表 2.7.2-14）。

表 2.7.2-14. FVIII:C の経時推移（IU/dL）（071101 試験：PK 解析対象集団）

Time Point	n	Mean (SD)
Pre-infusion	11	20.6 (23.65)
6 hours post-infusion	11	67.5 (18.35)
12 hours post-infusion	11	86.9 (16.15)
24 hours post-infusion	11	90.6 (20.17)
48 hours post-infusion	11	79.5 (21.90)
72 hours post-infusion	10	56.5 (25.36)

SD = standard deviation

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 51

2.3.2 免疫原性

試験中に rVWF を投与した 15 例中 14 例では、いずれの時点でも抗 rVWF 抗体陰性であった。3 型 VWD の 1 例で、術後 7 日目に抗 VWF 抗体（非中和抗体）（1：80）が出現し、試験終了時（術後 13 日目）まで陽性（1：80）であった。詳細は 2.7.4 で述べる。

2.3.3 要約

合計 11 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。被験者が少ないことから、PK 結果の解釈に際しては平均値と中央値の両方を考慮した。50 IU/kg の rVWF を投与後 60 分以内に、VWF:RCo、VWF:Ac、VWF:Ag 及び VWF:CB の平均値及び中央値は最高値に達し、投与後 72 時間にかけて徐々に減少した。

VWF:RCo の平均値［標準偏差（以下「SD」）］は、$AUC_{0\text{-}inf}$/dose が 37.50 (18.144) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、$AUC_{0\text{-}72hr}$/dose が 34.08 (14.593) (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)、$t_{1/2}$ が 17.83 (7.3393) 時間、MRT が 24.32 (9.2333) 時間、CL が 0.03117 (0.011425) dL/hr/kg、V_{ss} が 0.6837 (0.19957) dL/kg であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 rVWF の PK

VWD 患者の rVWF の PK プロファイルを 3 件の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）で評価した。これらの試験では、非出血状態での VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB、VWF:Ac（071101 試験のみ）及び VWF 多量体（070701 試験及び 071001 試験）を測定した。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は異なることから、試験間の PK 結果の統合及び PK データの統計学的比較は行わなかった。

070701 試験、071001 試験及び 071101 試験の VWF:RCo の PK パラメータを比較した（表 2.7.2-15）。予想どおり、これらの VWF:RCo の主要な PK パラメータはいずれも rFVIII 併用の影響を受けなかった。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。

070701 試験では、rVWF 50 IU/kg を rFVIII と併用投与したときの VWF:RCo の $t_{1/2}$ の中央値 (90% CI) は 16 (11.87–17.7) 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 の幅（11.73–18.03 時間）は同程度であった。待機手術患者を対象とした 071101 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 試験の被験者数（11 例）が少数であるため、PK 結果の解釈には、中央値 (CI) と平均値 (SD)［$t_{1/2}$：17.83 (7.3) 時間］の両方を考慮する必要がある。

071001（第 III 相）試験での IR の中央値 [1.8 (IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)] は 070701（第 I 相）試験[1]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[8,9,10]。

pdVWF/FVIII 投与時の 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[8,9,11]。

表 2.7.2-15. VWF:RCo の PK 評価 [a]

Parameter [unit]	070701 Phase 1 PK_{50} rVWF:RCo with rFVIII (N = 22[c])		071001 Phase 3 PK_{50} rVWF:RCo without rFVIII (N = 14[d])		071001 Phase 3 PK_{80} rVWF:RCo without rFVIII (N = 15)		071101 Phase 3 PK_{50} rVWF:RCo without rFVIII (N = 11)	
	Mean	Median [90% CI]	Mean [95% CI]	Median [95% CI]	Mean [95% CI]	Median [95% CI]	Mean [95% CI]	Median [95% CI]
$t_{1/2}$ [hr]	19.26[b]	16[b] [11.9, 17.7][b]	22.6 [19.5, 25.7]	21.4 [18.8, 26.2]	19.1 [16.7, 21.5]	18.6 [16.0, 21.7]	17.83 [12.90, 22.76]	14.62 [11.94, 25.83]
CL [dL/kg/hr]	0.038	0.034 [0.027, 0.040]	0.025 [0.022, 0.028]	0.024 [0.020, 0.031]	0.029 [0.024, 0.034]	0.025 [0.023, 0.034]	0.03117 [0.02350, 0.03885]	0.03036 [0.02221, 0.04142]
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.69	1.45 [1.3, 1.95]	1.9 [1.6, 2.1]	1.8 [1.6, 2.2]	2.0 [1.7, 2.2]	1.8 [1.7, 2.2]	1.961 [Not done]	2.024 [Not done]
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	33.37	29.83 [25.10, 37.30]	42.1 [37.3, 46.9]	42.2 [37.0, 50.9]	36.8 [31.8, 41.8]	39.6 [29.2, 43.9]	37.50 [25.31, 49.69]	32.94 [24.79, 52.61]

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; PK = pharmacokinetic; rFVIII = recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 感度及び検量域が異なる 2 種類の VWF RCo 測定法が用いられた。

b n = 21。PK-FAS の 22 例のうち 1 例では、$t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかったため、この 1 例を除く 21 例が解析対象とされた。

c 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた

d rFVIII 併用投与後、rVWF 単独を投与しなかった 1 例及び PK 解析のための測定時点が不足していた 1 例を除く

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-6b、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 52、Table 67、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 52、Table 53

3.1.1 rVWF の用量比例性

rVWF の用量反応関係の評価は 070701（第 I 相）試験で行った。7.5–50 IU/kg 投与時の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の PK パラメータの解析結果から単調な用量依存性が示唆され、高用量投与時では AUC、AUMC 及び C_{max} の 2 群間（20 IU/kg 及び 50 IU/kg VWF:RCo）の差が大きかった。しかし、VWF:RCo の AUC 及び IR の線形回帰分析では統計学的に有意な線形の用量反応関係は認められなかった。これは対象被験者が少数であり、各用量群のばらつきが大きかったことによると考えられた（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-6、Table 14.2-19）。071001 試験では、rVWF の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$/dose、CL、V_{ss} 等）は 50 IU/kg VWF:RCo と 80 IU/kg VWF:RCo との間で同程度であった。

3.1.2 rVWF 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、VWF:RCo の PK は、PK1（$t_{1/2}$ の中央値：18.6 時間）と PK2（中央値：19.4 時間）との間で類似しており（付録表 2.7.2-3）、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 FVIII:C の PK に対する rVWF の影響

070701 試験のクロスオーバーコホートで評価した VWD 患者の FVIII の PK パラメータは、rVWF 投与時と pdVWF 投与時との間で同程度であった。rVWF の単回投与により、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）。FVIII の 2 回目の上昇は pdVWF/FVIII 投与時よりも rVWF:rFVIII 投与時の方が大きかった。治験薬ごとに FVIII の用量が異なった（rVWF:rFVIII：38.5 IU/kg vs. pdVWF/FVIII：21–25 IU/kg）が、用量の差は投与後初期の FVIII 値にのみ反映される。

FVIII 活性の 2 回目の上昇は、rFVIII を併用投与しない rVWF 単独投与により、FVIII 活性が治療閾値に達した後も出血事象の治療に十分な VWF 活性及び FVIII 活性を維持できることを示唆している。

3.3 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、肝機能障害等）の影響は検討していない。

071001 試験、071101 試験及び 070701 試験で VWD の 3 型の病型が PK に与える影響を評価した。071001 試験及び 071101 試験で rVWF のみ投与された被験者、070701 試験で rVWF:rFVIII の併用投与を受けた被験者のデータを用いて、PK パラメータ (VWF:RCo) を 3 型 VWD 患者と全被験者との間で比較した（表 2.7.2-16、表 2.7.2-17 及び表 2.7.2-18）。その結果、3 型 VWD 患者と全被験者との間に明らかな PK の差は認められず、VWD 患者の病型が PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

表 2.7.2-16. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（071001 試験：PK50 及び PK80）

Summary of von Willebrand Factor Pharmacokinetic Parameters in Phase 3 study 071001 – Type 3 VWD and Full Study Population							
		PK50		PK80[b]			
		Type 3 VWD[a]		Type 3 VWD		Full Study Population	
PK Assessment	Parameter	Mean (95% CI)	N[c]	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	22.6 (19.5, 25.7)	14	19.1 (15.8, 22.4)	11	19.1 (16.7, 21.5)	15
	CL (dL/kg/hr)	0.025 (0.022, 0.028)	14	0.027 (0.023, 0.032)	11	0.029 (0.024, 0.034)	15
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9 (1.6, 2.1)	14	2.0 (1.8, 2.3)	11	2.0 (1.7, 2.2)	15
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	42.1 (37.3, 46.9)	14	38.4 (33.6, 43.2)	11	36.8 (31.8, 41.8)	15

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; $t_{1/2}$ = elimination half-life; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a PK50 のすべての被験者が 3 型 VWD 患者であった

b PK80（第 3 群）の被験者は 2 回治験薬を投与されたが、1 回目の投与時の PK 評価結果のみを示した

c rFVIII 併用投与後、rVWF 単独を投与しなかった 1 例及び PK 解析のための測定時点が不足していた 1 例を除く

注：rVWF を単独投与された被験者を解析対象とした。

表 2.7.2-17. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（071101 試験：PK50）

Summary of von Willebrand Factor Pharmacokinetic Parameters in Phase 3 study 071101 – Type 3 VWD and Full Study Population (PK50)					
		PK50			
		Type 3 VWD		**Full Study Population**	
PK Assessment	**Parameter**	**Mean (95% CI)**	**N**	**Mean (95% CI)**	**N**
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	16.0 (9.22, 22.9)	5	17.8 (12.9, 22.8)	11
	CL (dL/kg/hr)	0.037 (0.024, 0.050)	5	0.031 (0.024, 0.039)	11
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.6 (1.1, 2.0)	5	2.0 (1.7, 2.3)	11
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	28.8 (18.8, 38.9)	5	37.5 (25.3, 49.7)	11

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; $t_{1/2}$ = elimination half-life; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

注：rVWF を単独投与された被験者を解析対象とした。

表 2.7.2-18. 全被験者及び 3 型 VWD の VWF:RCo の PK 評価（070701 試験：PK7.5、PK20、PK50）

Summary of von Willebrand Factor Pharmacokinetic Parameters in study 070701 – Type 3 VWD and Full Study Population									
		PK7.5		PK20		PK50[b]			
		Type 3 VWD[a]		Type 3 VWD[a]		Type 3 VWD		Full Study Population	
PK Assessment	Parameter	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	7.53 (5.67, 9.38)	4	23.6 (-15.7, 62.8)	4	17.7 (13.5, 21.9)	19[c]	19.3 (14.3, 24.3)	21[c]
	CL (dL/kg/hr)	0.033 (0.019, 0.047)	5	0.037 (0.015, 0.060)	4	0.039 (0.026, 0.053)	20	0.038 (0.025, 0.050)	22
	IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2 (1.8, 2.6)	5	1.5 (0.98, 2.1)	4	1.7 (1.4, 2.0)	20	1.7 (1.4, 2.0)	22
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	33.5 (19.6, 47.3)	5	29.3 (14.6, 44.0)	4	32.0 (25.5, 38.4)	20	33.4 (27.2, 39.5)	22

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; PK = pharmacokinetic; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; $t_{1/2}$ = elimination half-life; VWD = von Willebrand disease; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a PK7.5 及び PK20 のすべての被験者が 3 型 VWD 患者であった

b 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた

注：コホート 2 (PK7.5) に組み入れられ、コホート 4A (PK50) に再度組み入れられた 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）のデータは PK7.5 と PK50 の両方に含まれている。

c $t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかった 1 例を除く

注：PK50 の 3 例が規定の投与量である 50 IU/kg の全量を投与されなかった：被験者番号[redacted]（3 型 VWD 患者）は 27 IU/kg、被験者番号[redacted]（3 型 VWD 患者）は 27.6 IU/kg、被験者番号[redacted]（1 型 VWD 患者）は 28.6 IU/kg を投与された。

注：rVWF と rFVIII を併用投与された被験者を解析対象とした。

3.3.1 日本人被験者に対する民族感度分析

071001 試験では、日本人被験者 2 例が Part A のコホート（PK50 群に 1 例、PK80 群に 1 例）に組み入れられ、VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の PK パラメータが得られた。PK50 群では、日本人被験者の VWF:RCo の PK パラメータは外国人被験者の PK パラメータの範囲内にあった（表 2.7.2-19）。日本人被験者の VWF:Ag 及び VWF:CB の PK パラメータも外国人被験者の範囲内にあった（付録表 2.7.2-2）。PK80 群では、3 型 VWD の日本人被験者の VWF:RCo の PK パラメータのうち、以下の 3 つのパラメータが外国人被験者の各 PK パラメータの範囲外であった（表 2.7.2-20、付録表 2.7.2-4）。

＜PK1：日本人（1 例） vs. 外国人（10 例）＞

- $AUC_{0\text{-}96hr}$/dose ：44.7 (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 21.6–43.8 (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)
- $AUC_{0\text{-}inf}$/dose ：45.8 (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo) vs. 22.4–44.8 (hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)

＜PK2：日本人（1 例） vs. 外国人（9 例）＞

- T_{max} ：1.10 時間 vs. 0.40–0.50 時間

しかし、日本人被験者の PK2 での $AUC_{0\text{-}96hr}$/dose 及び $AUC_{0\text{-}inf}$/dose 並びに PK1 での T_{max} は外国人被験者の PK パラメータの範囲内にあり、一定の傾向は認められなかった。さらに、日本人被験者の VWF:Ag 及び VWF:CB のすべての PK パラメータも、PK1 及び PK2 共に外国人被験者の範囲内にあった（付録表 2.7.2-4）。これらの所見は極めて少数の被験者から得られたデータであるが、AUC 及び T_{max} の結果の差は臨床的に意味のあるものではなく、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。

表 2.7.2-19. 日本人及び外国人被験者の VWF の PK パラメータ（071001 試験、PK50）

Parameter	VWF:RCo Median (Min, Max)			
	rVWF:rFVIII		rVWF	
	Japanese n = 1	non-Japanese n = 15	Japanese n = 1	non-Japanese n = 13[a]
$t_{1/2}$ [hr]	31.6 (NA)	19.4 (9.5, 47.7)	21.1 (NA)	21.6 (17.0, 37.2)
CL [dL/kg/hr]	0.018 (NA)	0.029 (0.013, 0.051)	0.022 (NA)	0.025 (0.018, 0.036)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.8 (NA)	1.9 (0.7, 2.7)	1.9 (NA)	1.8 (1.2, 2.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	55.9 (NA)	34.8 (19.5, 74.9)	46.3 (NA)	39.7 (27.8, 54.8)
V_{ss} [dL/kg]	0.85 (NA)	0.70 (0.47, 1.61)	0.72 (NA)	0.81 (0.50, 1.00)
C_{max} [IU/dL]	92.0 (NA)	94.0 (36.0, 136.0)	98.0 (NA)	91.0 (60.0, 141.0)
T_{max} [hr]	0.77 (NA)	0.60 (0.35, 1.50)	0.53 (NA)	0.58 (0.40, 1.40)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a rFVIII 併用投与後、rVWF 単独を投与しなかった 1 例及び PK 解析のための測定時点が不足していた 1 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 37

表 2.7.2-20. 日本人及び外国人被験者の VWF の PK パラメータ（071001 試験、PK80）

Parameter	VWF:RCo Median (Min, Max)					
	PK1			PK2		
	Japanese	non-Japanese		Japanese	non-Japanese[a]	
	Type 3	Type 3	all	Type 3	Type 3	all
	n = 1	n = 10	n = 14	n = 1	n = 9	n = 12
$t_{1/2}$ [hr]	18.5 (NA)	19.7 (11.8, 28.0)	19.6 (11.8, 28.0)	18.6 (NA)	19.4 (15.2, 31.2)	19.5 (15.2, 33.3)
CL [dL/kg/hr]	0.022 (NA)	0.025 (0.022, 0.045)	0.026 (0.020, 0.053)	0.024 (NA)	0.028 (0.018, 0.043)	0.028 (0.018, 0.043)
IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2 (NA)	1.8 (1.6, 2.9)	1.8 (1.4, 2.9)	2.0 (NA)	1.7 (1.6, 2.9)	1.8 (1.2, 2.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	45.8 (NA)	39.8 (22.4, 44.8)	38.2 (18.8, 50.4)	41.4 (NA)	36.2 (23.5, 56.7)	36.2 (23.5, 56.7)
V_{ss} [dL/kg]	0.52 (NA)	0.70 (0.42, 1.13)	0.76 (0.42, 1.17)	0.60 (NA)	0.77 (0.47, 1.01)	0.76 (0.47, 1.48)
C_{max} [IU/dL]	178.0 (NA)	148.0 (125.0, 235.0)	144.0 (114.0, 235.0)	160.0 (NA)	139.0 (127.0, 231.0)	137.5 (94.0, 231.0)
T_{max} [hr]	0.47 (NA)	0.49 (0.40, 1.20)	0.44 (0.40, 1.20)	1.10 (NA)	0.43 (0.40, 0.50)	0.45 (0.40, 0.85)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 2 回目の rVWF を投与しなかった 2 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 43、Table 47

3.4 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を検討しなかった。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 2.1.1 及び 2.2.1 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、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF を単独又は 38.5 IU/kg rFVIII と併用投与した被験者の rVWF 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（付録表 2.7.2-2）。

4. 臨床薬理の結論

VWF:RCo を指標とした rVWF の PK プロファイルは pdVWF/FVIII とおおむね一致しており、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 回目の上昇の程度は、pdVWF:FVIII よりも rVWF:rFVIII の方が大きかった。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。rVWF 中の ULM の存在によって、高ずり流動条件の下でも、ULM 欠損製剤に比べて血小板接着及び血小板凝集が有意に向上した。

日本人被験者数は少なかったものの、PK パラメータは日本人と外国人の VWD 患者で同程度であった。これは、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ではなかった（3.3.1 項）。

rVWF の臨床開発中に、rVWF を投与した 92 例（VWD 患者 80 例、血友病 A 患者 12 例）に投与に関連したヒト VWF に対する特異的中和抗体の出現又はヒト 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 例で抗 VWF 抗体は出現しなかった (2.7.4)。この結論は rVWF に曝露した少数の被験者に基づくものであるが、VWD 患者で rVWF に対する中和抗体又は結合抗体が発現するリスクは低いと考えられる。

5. 参考文献

1. 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.

2. 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.

3. Kragh T, Napoleone M, Fallah MA, Gritsch H, Schneider MF, Reininger AJ. High shear dependent von Willebrand factor self-assembly fostered by platelet interaction and controlled by ADAMTS13. Thromb Res. 2014;133:1079-87.

4. Colace TV, Diamond SL. Direct observation of von Willebrand factor elongation and fiber formation on collagen during acute whole blood exposure to pathological flow. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:105-13.

5. Huck V, Schneider MF, Gorzelanny C, Schneider SW. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. Thromb Haemost. 2014;111:598-609.

6. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. Blood. 2006;108:1903-10.

7. Rottensteiner H, Varadi K, Vejda S, Schreiner J, Gritsch H, Turecek PL, et al. Kinetics of human vWF cleavage by human ADAMTS13: comparison of recombinant and plasma-derived vWF [abstract]. Blood. 2008;112:

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

6. 付録

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:RCo						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
The objectives of this study were: ・ To evaluate the immediate tolerability and safety after single doses of rVWF:rFVIII at 2, 7.5, 20 and 50 IU/kg von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) ・ To assess the immunogenicity of rVWF:rFVIII ・ To assess the thrombogenicity of rVWF:rFVIII ・ To assess the incidence of related adverse events and serious adverse events ・ To evaluate the pharmacokinetics (PK) after single doses of rVWF:rFVIII at 2, 7.5, 20 and 50 IU/kg VWF:RCo ・ To compare the area under the VWF:RCo plasma concentration vs. time curves (AUC) for rVWF:rFVIII and plasma-derived VWF/FVIII (pdVWF/FVIII) following single infusions of each product	Multicenter, controlled, randomized, single blind, prospective, dose-escalation, Phase 1 clinical study rVWF: [redacted] rFVIII: [redacted] pdVWF/FVIII: [redacted, 61466911A]	Cohort 2 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 7.5 IU/kg iv infusion	Type 3 VWD (Cohort 1, Cohort 2, Cohort 3, Cohort 4A) Severe type 1 or type 2A VWD (Cohort 4B) (32) 34.4 years (18, 60)	$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	5	220.25 (109.11, 2523.24)	669.7 (1038.08)	155.01	325.31	【5.3.3.2-1】
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	5	233.51 (151.69, 368.03)	253.7 (81.76)	32.23	242.98	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	5	3037.29 (1492.35, 9305.17)	3982.6 (3082.01)	77.39	3268.27	
				$t_{1/2}$ [hr]	4	7.13 (6.56, 9.19)	7.5 (1.18)	15.68	7.44	
				MRT [hr]	5	12.4 (9.82, 25.25)	14.26 (6.26)	43.9	13.41	
				CL [mL/kg/hr]	5	3.21 (2.03, 4.94)	3.28 (1.12)	34.16	3.13	
				V_{ss} [mL/kg]	5	41.52 (31.49, 51.3)	42.55 (7.79)	18.3	41.95	
				C_{max} [IU/dL]	5	18 (14, 18)	16.6 (1.95)	11.74	16.5	
				T_{max} [hr]	5	0.43 (0.28, 48.07)	9.92 (21.32)	214.88	0.98	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	5	2.4 (1.86, 2.41)	2.19 (0.29)	13.44	2.17	
				T_{alpha} [hr]	1	1.9 (NA)	1.9 (NA)	NA	1.9	
				T_{beta} [hr]	1	12.74 (NA)	12.74 (NA)	NA	12.74	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:RCo						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 3 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 20 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	4	498.84 (326.6, 677.39)	500.42 (190.17)	38	472.54	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	4	620.82 (356.49, 765.13)	590.82 (180.87)	30.61	567.37	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	4	13131.05 (4265.67, 30931.59)	15364.84 (11431.11)	74.4	12131.61	
				$t_{1/2}$ [hr]	4	13.23 (7.53, 60.33)	23.58 (24.66)	104.57	16.77	
				MRT [hr]	4	20.72 (11.92, 40.33)	23.42 (12.13)	51.78	21.26	
				CL [mL/kg/hr]	4	3.28 (2.61, 5.79)	3.74 (1.43)	38.37	3.56	
				V_{ss} [mL/kg]	4	68.6 (66.21, 105.21)	77.15 (18.74)	24.29	75.66	
				C_{max} [IU/dL]	4	30.5 (25, 37)	30.75 (6.65)	21.63	30.21	
				T_{max} [hr]	4	0.56 (0.35, 0.75)	0.55 (0.2)	36.12	0.53	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4	1.53 (1.21, 1.83)	1.52 (0.34)	22.21	1.5	
				T_{alpha} [hr]	2	5.47 (0.73, 10.2)	5.47 (6.7)	122.54	2.73	
				T_{beta} [hr]	2	73.48 (18.43, 128.52)	73.48 (77.85)	105.95	48.67	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:RCo						Location of Study Report
				PK parameters	n[a]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A/B rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	22	1343.18 (1158.61, 1780.72)	1420.32 (451.49)	31.79	1307.38	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	22	1373.83 (1255.29, 1858.23)	1541.45 (554.31)	35.96	1400.97	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	22	33775.1 (26060.39, 43493.29)	47707.55 (39901.16)	83.64	32576.29	
				$t_{1/2}$ [hr]	21[c]	16 (11.87, 17.7)	19.26 (10.99)	57.07	17.12	
				MRT [hr]	22	21.65 (21.04, 27.36)	26.82 (13.6)	50.72	22.96	
				CL [mL/kg/hr]	22	3.37 (2.69, 4.01)	3.76 (2.79)	74.03	3.29	
				V_{ss} [mL/kg]	22	83.66 (70.51, 88.68)	79.94 (25.23)	31.56	75.46	
				C_{max} [IU/dL]	22	66 (62, 92)	76.45 (21.09)	27.58	73.95	
				T_{max} [hr]	22	0.7 (0.58, 0.8)	0.81 (0.5)	62.09	0.73	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	22	1.45 (1.3, 1.95)	1.69 (0.62)	36.41	1.61	
				T_{alpha} [hr]	19	1.46 (0.79, 3.15)	2.37 (2.5)	105.53	1.22	
				T_{beta} [hr]	19	20.36 (17.73, 28.8)	24.82 (13.62)	54.87	22.66	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:RCo						Location of Study Report
				PK parameters	n[a]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A/B pdVWF/FVIII (2-2.4:1) pdVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	20	992.89 (844.92, 1145.19)	1063.6 (505.81)	47.56	967.78	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	20	1052.21 (988.15, 1286.09)	1179.79 (499.76)	42.36	1100.89	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	20	23954.31 (16959.6, 25591.86)	23534.1 (16578.34)	70.44	19891.96	
				$t_{1/2}$ [hr]	20	12.58 (11.73, 18.03)	14.57 (6.42)	44.05	13.38	
				MRT [hr]	20	18.05 (15.8, 23.42)	18.67 (5.49)	29.41	17.92	
				CL [mL/kg/hr]	20	4.7 (4.17, 6.72)	5.06 (1.49)	29.39	4.85	
				V_{ss} [mL/kg]	20	91.31 (81.44, 96.63)	92.22 (32.37)	35.1	86.95	
				C_{max} [IU/dL]	20	79.5 (66, 110)	87.7 (31.71)	36.16	82.84	
				T_{max} [hr]	20	0.58 (0.5, 0.6)	0.55 (0.13)	24.15	0.54	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	20	1.52 (1.26, 1.7)	1.64 (0.6)	36.64	1.55	
				T_{alpha} [hr]	19	2.12 (1.15, 2.52)	2.04 (0.96)	46.98	1.82	
				T_{beta} [hr]	19	15.11 (13.45, 17.32)	15.24 (3.89)	25.52	14.78	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:Ag						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 2 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 7.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	5	346.12 (269.24, 542.42)	388.21 (105.38)	27.14	377.19	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	5	381.03 (321.92, 585.26)	428.54 (104.45)	24.37	418.97	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	5	15516.37 (10958.13, 27156.15)	17075.95 (6168.82)	36.13	16285.25	
				$t_{1/2}$ [hr]	5	27.83 (21.88, 37.15)	28.25 (5.79)	20.5	27.8	
				MRT [hr]	5	37.22 (29.14, 48.18)	39.47 (7.82)	19.81	38.83	
				CL [mL/kg/hr]	5	2 (1.28, 2.33)	1.86 (0.43)	22.99	1.81	
				V_{ss} [mL/kg]	5	59.24 (58.21, 112.16)	72.96 (23.32)	31.96	70.43	
				C_{max} [IU/dL]	5	14 (12, 18)	14.88 (2.34)	15.72	14.73	
				T_{max} [hr]	5	0.3 (0.28, 48.07)	9.92 (21.33)	214.97	0.95	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	5	1.87 (1.6, 2.4)	1.96 (0.33)	16.74	1.94	
				T_{alpha} [hr]	5	0.57 (0.27, 4.23)	1.54 (1.74)	112.56	0.84	
				T_{beta} [hr]	5	29.25 (18.23, 100.41)	40.34 (33.9)	84.04	32.86	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:Ag						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 3 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 20 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	4	759.81 (468.47, 1081.49)	767.39 (301.68)	39.31	721.5	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	4	827.61 (490.22, 1206.09)	837.88 (340.96)	40.69	783.97	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	4	24434.84 (12031.06, 48014.52)	27228.81 (16867.47)	61.95	23293.16	
				$t_{1/2}$ [hr]	4	27.21 (15.14, 34.58)	26.04 (8.11)	31.16	24.94	
				MRT [hr]	4	28.41 (24.49, 39.56)	30.22 (7.24)	23.95	29.6	
				CL [mL/kg/hr]	4	2.59 (1.68, 4.21)	2.76 (1.19)	42.99	2.58	
				V_{ss} [mL/kg]	4	73.06 (61.9, 103.09)	77.78 (18.52)	23.81	76.23	
				C_{max} [IU/dL]	4	33 (20, 40)	31.5 (10.12)	32.11	30.2	
				T_{max} [hr]	4	0.72 (0.35, 0.75)	0.63 (0.19)	30	0.61	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4	1.64 (0.97, 2)	1.56 (0.51)	32.79	1.5	
				T_{alpha} [hr]	4	0.59 (0.28, 14.7)	4.04 (7.11)	176.02	1.06	
				T_{beta} [hr]	4	32.41 (22.32, 782.03)	217.29 (376.57)	173.3	64.59	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:Ag						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	19	1980.61 (1805.22, 2356.63)	2079.03 (628.54)	30.23	1883.35	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	19	2134.74 (1897.87, 2697.88)	2244.96 (683.38)	30.44	2024.31	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	19	76293.37 (59722.35, 95396.3)	80349.81 (33890.97)	42.18	60233.54	
				$t_{1/2}$ [hr]	18[c]	24.26 (21.4, 26.14)	25.34 (6.29)	24.83	24.7	
				MRT [hr]	19	33.03 (29.53, 36.38)	33.5 (10.74)	32.06	29.42	
				CL [mL/kg/hr]	19	2.31 (1.85, 2.62)	2.83 (2.98)	105.33	2.31	
				V_{ss} [mL/kg]	19	76.23 (68.47, 82.55)	72.33 (21.99)	30.4	68.06	
				C_{max} [IU/dL]	19	76 (69, 83)	78.05 (14.32)	18.35	76.85	
				T_{max} [hr]	19	0.73 (0.65, 1.17)	1.31 (1.92)	145.98	0.9	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	19	1.59 (1.4, 1.68)	1.71 (0.55)	32.18	1.64	
				T_{alpha} [hr]	18	1.27 (0.84, 3.74)	4.07 (5.76)	141.39	1.42	
				T_{beta} [hr]	18	25.22 (23.17, 28.12)	60.61 (120.7)	199.15	33.09	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:Ag						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A pdVWF/FVIII (2-2.4:1) pdVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	17	1898.7 (1753.21, 2348.88)	2187.61 (942.46)	43.08	2038.15	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	17	1961.19 (1778.34, 2400.31)	2253.87 (1011.85)	44.89	2090.91	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	17	44256.9 (38678.31, 51035.63)	54454.35 (39504.12)	72.55	45889.99	
				$t_{1/2}$ [hr]	17	18.69 (17.36, 20.61)	18.21 (3.33)	18.29	17.9	
				MRT [hr]	17	21.56 (20.51, 24.44)	22.35 (5.2)	23.25	21.8	
				CL [mL/kg/hr]	17	2.69 (2.32, 3.03)	2.7 (0.77)	28.56	2.59	
				V_{ss} [mL/kg]	17	54.93 (49.9, 70.55)	58.43 (15.37)	26.31	56.46	
				C_{max} [IU/dL]	17	118 (108, 139)	125.18 (30.99)	24.76	121.87	
				T_{max} [hr]	17	0.58 (0.53, 0.58)	0.59 (0.17)	28.96	0.57	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	17	2.22 (2.05, 2.61)	2.34 (0.67)	28.52	2.25	
				T_{alpha} [hr]	17	2.8 (0.95, 4.16)	3.09 (2.83)	91.43	1.59	
				T_{beta} [hr]	17	16.4 (14, 17.84)	18.09 (8.52)	47.07	16.74	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:CB						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 2 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 7.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	5	458.68 (206.95, 614.84)	414.25 (164.4)	39.69	385.16	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	5	458.68 (226.04, 648.54)	443.14 (165.45)	37.34	415.75	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	5	15193.25 (4307, 21246.82)	13565.6 (7026.85)	51.8	11708.67	
				$t_{1/2}$ [hr]	5	23.87 (13.24, 32.66)	23.06 (7.72)	33.48	21.95	
				MRT [hr]	5	32.74 (19.04, 34.21)	28.81 (6.58)	22.84	28.13	
				CL [mL/kg/hr]	5	1.63 (1.16, 3.32)	1.97 (0.88)	44.56	1.83	
				V_{ss} [mL/kg]	5	53.94 (37.85, 63.11)	52.23 (9.94)	19.03	51.42	
				C_{max} [IU/dL]	5	13 (12, 22)	16 (4.64)	28.98	15.49	
				T_{max} [hr]	5	0.32 (0.28, 1.03)	0.47 (0.32)	67.3	0.41	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	5	1.74 (1.6, 2.93)	2.11 (0.64)	30.24	2.04	
				T_{alpha} [hr]	4	3.87 (0.54, 20.09)	7.09 (8.82)	124.42	3.54	
				T_{beta} [hr]	4	23.71 (21.87, 56.43)	31.43 (16.72)	53.19	28.84	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:CB						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 3 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 20 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	4	870.13 (571.67, 1242.11)	888.51 (275.37)	30.99	856.09	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	4	885.74 (604.57, 1311)	921.76 (293.4)	31.83	887.5	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	4	19016.74 (14003.34, 40202)	23059.71 (11756.47)	50.98	21196.87	
				$t_{1/2}$ [hr]	4	14.08 (11.04, 23.52)	15.68 (5.44)	34.7	15.06	
				MRT [hr]	4	23.81 (18.52, 30.42)	24.14 (4.9)	20.32	23.77	
				CL [mL/kg/hr]	4	2.26 (1.54, 3.41)	2.37 (0.78)	32.91	2.28	
				V_{ss} [mL/kg]	4	52.45 (39.84, 78.88)	55.9 (17.05)	30.49	54.07	
				C_{max} [IU/dL]	4	43.5 (27, 55)	42.25 (14.86)	35.18	40.21	
				T_{max} [hr]	4	0.72 (0.35, 0.75)	0.63 (0.19)	30	0.61	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4	2.16 (1.31, 2.76)	2.1 (0.75)	35.79	1.99	
				T_{alpha} [hr]	3	2.64 (2.47, 3.38)	2.83 (0.48)	17.12	2.81	
				T_{beta} [hr]	3	20.67 (13.3, 20.81)	18.26 (4.3)	23.53	17.89	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:CB						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	19	2727.68 (2499.86, 3196.72)	2768.87 (824.83)	29.79	2519.59	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	19	2903.34 (2551.73, 3521.35)	2997.61 (964.83)	32.19	2701.88	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	19	81717.76 (68465.29, 97298.22)	107637.58 (105819.25)	98.31	71798.47	
				$t_{1/2}$ [hr]	18[c]	20.8 (18.01, 24.67)	24.39 (14.64)	60.02	22.28	
				MRT [hr]	19	27.76 (25.04, 31.2)	31.68 (20.5)	64.71	26.25	
				CL [mL/kg/hr]	19	1.72 (1.38, 1.98)	2.08 (2.05)	98.23	1.73	
				V_{ss} [mL/kg]	19	45.21 (42.18, 55.29)	49.37 (20.97)	42.47	45.49	
				C_{max} [IU/dL]	19	130 (107, 133)	123.53 (24.28)	19.66	121.17	
				T_{max} [hr]	19	0.68 (0.57, 0.8)	0.83 (0.55)	66.72	0.73	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	19	2.63 (2.28, 2.81)	2.68 (0.78)	29.08	2.59	
				T_{alpha} [hr]	16	4.36 (1.31, 6.5)	5.01 (5.3)	105.85	1.83	
				T_{beta} [hr]	16	23.57 (20.34, 27.3)	36.23 (37.26)	102.84	28.08	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	VWF:CB						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A pdVWF/FVIII (2-2.4:1) pdVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	17	2029.89 (1720.69, 2481.24)	2294.18 (1120.86)	48.86	2114.3	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	17	2093.87 (1785.04, 2527.12)	2359.92 (1169.12)	49.54	2174.57	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	17	44993.59 (30983.33, 49204.64)	47597.23 (37762.36)	79.34	40363.18	
				$t_{1/2}$ [hr]	17	17.25 (13.72, 19.48)	16.4 (3.88)	23.68	15.96	
				MRT [hr]	17	18.04 (16.56, 20.99)	18.81 (4.12)	21.89	18.41	
				CL [mL/kg/hr]	17	2.67 (2.03, 2.97)	2.58 (0.69)	26.7	2.49	
				V_{ss} [mL/kg]	17	48.71 (43.71, 56.32)	47.75 (12.82)	26.86	45.85	
				C_{max} [IU/dL]	17	150 (131, 162)	161.82 (49.2)	30.4	156.32	
				T_{max} [hr]	17	0.58 (0.58, 0.77)	0.63 (0.22)	34.98	0.59	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	17	2.79 (2.57, 3.16)	3 (0.95)	31.67	2.89	
				T_{alpha} [hr]	17	2.88 (1.69, 4.42)	3.71 (3.3)	88.95	2.36	
				T_{beta} [hr]	17	14.92 (11.12, 21.54)	78.75 (242.49)	307.93	20.28	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	FVIII:C						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 2 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 7.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	5	1380.01 (988.16, 3010.68)	1860.05 (942.5)	50.67	1677.47	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	5	1508.83 (1056.99, 3072.84)	1950.47 (965.19)	49.49	1766.01	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	5	64518.47 (33186.37, 126406.6)	72917.08 (41521.23)	56.94	63274.8	
				$t_{1/2}$ [hr]	5	22.86 (17.81, 24.48)	21.93 (2.54)	11.56	21.8	
				MRT [hr]	5	35.91 (27.51, 42.73)	36.22 (6.08)	16.78	35.79	
				CL [mL/kg/hr]	5	0.53 (0.24, 0.71)	0.47 (0.21)	44.92	0.43	
				V_{ss} [mL/kg]	5	17.12 (9.26, 24)	16.63 (6.91)	41.52	15.4	
				C_{max} [IU/dL]	5	34 (32, 98)	51.8 (28.99)	55.96	46.39	
				T_{max} [hr]	5	12.22 (6.03, 48.07)	21.15 (17.1)	80.87	16.27	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	5	4.53 (3.98, 13.11)	6.86 (3.93)	57.33	6.11	
				T_{alpha} [hr]	1	32.57 (NA)	32.57 (NA)	NA	32.57	
				T_{beta} [hr]	1	3207.83 (NA)	3207.83 (NA)	NA	3207.83	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	FVIII:C						Location of Study Report
				PK parameters	n	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 3 rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 20 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	4	2745.17 (2093.62, 3639.65)	2805.91 (635.05)	22.63	2752.8	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	4	2858.66 (2172.08, 3947.87)	2959.32 (740.27)	25.01	2892.1	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	4	100089.53 (71254.38, 168025.02)	109864.62 (47247.29)	43.01	102450.33	
				$t_{1/2}$ [hr]	4	20.72 (14.43, 25.93)	20.45 (5.19)	25.36	19.94	
				MRT [hr]	4	37.53 (25.97, 43.16)	36.05 (8.21)	22.77	35.3	
				CL [mL/kg/hr]	4	0.7 (0.51, 0.95)	0.72 (0.18)	25.34	0.7	
				V_{ss} [mL/kg]	4	25.32 (18.9, 31.12)	25.16 (5.82)	23.11	24.65	
				C_{max} [IU/dL]	4	57 (42, 66)	55.5 (11.09)	19.98	54.63	
				T_{max} [hr]	4	16.45 (6.1, 28.48)	16.87 (10.9)	64.6	13.95	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4	2.84 (2.04, 3.31)	2.75 (0.58)	20.9	2.71	
				T_{alpha} [hr]	0	NA	NA	NA	NA	
				T_{beta} [hr]	0	NA	NA	NA	NA	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	FVIII:C						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A rVWF:rFVIII (1.3:1) rVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	19	4895.54 (4049.13, 5239.58)	4882.21 (1993.76)	40.84	4162.04	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	19	5287.34 (4321.1, 5913.43)	5375.56 (2380.4)	44.28	4520.61	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	19	198560.36 (157848.13, 259396.51)	233248.57 (157945.3)	67.72	155532.14	
				$t_{1/2}$ [hr]	18[c]	24.39 (21.41, 25.78)	24.3 (6.47)	26.64	23.48	
				MRT [hr]	19	39.56 (36.69, 43.32)	38.92 (12.43)	31.93	34.06	
				CL [mL/kg/hr]	19	0.95 (0.85, 1.16)	1.57 (2.67)	169.59	1.04	
				V_{ss} [mL/kg]	19	37.27 (32.42, 38.84)	37.12 (11.63)	31.34	35.28	
				C_{max} [IU/dL]	19	90 (85, 99)	94.53 (22.68)	24	92.07	
				T_{max} [hr]	19	12.3 (8.73, 24.22)	15.94 (11.01)	69.07	9.14	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	19	1.83 (1.74, 2.01)	2.07 (0.82)	39.39	1.97	
				T_{alpha} [hr]	1	36.66 (NA)	36.66 (NA)	NA	36.66	
				T_{beta} [hr]	1	182.27 (NA)	182.27 (NA)	NA	182.27	

付録表 2.7.2-1. 第 I 相 070701 試験の PK パラメータの要約 (PK-FAS)（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	FVIII:C						Location of Study Report
				PK parameters	n[b]	Median (90% CI)	Mean (SD)	CV (%)	GM	
		Cohort 4A pdVWF/FVIII (2-2.4:1) pdVWF: 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$ [hr·IU/dL]	17	3061.61 (2911.05, 4270.87)	3185.02 (1219.32)	38.28	2943.65	
				$AUC_{0\text{-}inf}$ [hr·IU/dL]	17	3209.44 (3026.55, 4394.81)	3361.13 (1350.1)	40.17	3092.1	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$ [hr^2·IU/dL]	17	100993.49 (83515.77, 149061.17)	118375.88 (72364.04)	61.13	99238.4	
				$t_{1/2}$ [hr]	17	18.07 (17.52, 21.59)	19.1 (5.13)	26.84	18.46	
				MRT [hr]	17	30.33 (27.68, 38.41)	32.7 (7.47)	22.83	31.94	
				CL [mL/kg/hr]	17	1.73 (1.56, 2.37)	1.89 (0.75)	39.96	1.75	
				V_{ss} [mL/kg]	17	59.01 (45.8, 67.85)	58.24 (17.15)	29.44	55.94	
				C_{max} [IU/dL]	17	71 (58, 80)	70.59 (15.87)	22.48	68.92	
				T_{max} [hr]	17	6.63 (3.25, 12.08)	9.83 (9.6)	97.74	5.96	
				IR [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	17	1.17 (1.14, 1.5)	1.31 (0.33)	24.99	1.27	
				T_{alpha} [hr]	5	26.03 (0.66, 42.02)	20.5 (18.95)	92.42	7.05	
				T_{beta} [hr]	5	81.94 (24.3, 668.45)	291.55 (337.7)	115.83	121.36	

AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$ = area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IP = investigational product; IR = incremental recovery; iv = intravenous; MRT = mean residence time; NA = not applicable; pdVWF = plasma-derived von Willebrand factor; pdVWF/FVIII = plasma- derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWD = von Willebrand disease; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 治験薬が投与された 25 例のうち、同意撤回、治験中止及びインヒビター力価が高い 3 例を除く 22 例が PK-FAS とされた。そのうち、測定データが得られなかった、及び治験実施計画不遵守の 2 例を除く 20 例が pdVWF/FVIII 投与例の解析対象とされた

b a の被験者のうち重度の 1 型 VWD を有する 3 例を除く

c $t_{1/2}$ の測定について、解析計画書に定められた測定時点数に達しなかった 1 例を除く

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.2-6、Table 14.2-8、Table 14.2-10、Table 14.2-12

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 16)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
The objectives of this study were: ・ To compare the PK parameters of rVWF alone or concomitantly with rFVIII in subjects with type 3 VWD ・ To examine the PK parameters of rVWF in subjects with severe VWD ・ To evaluate the hemostatic efficacy, safety, and tolerability of rVWF:rFVIII and rVWF alone in subjects with VWD receiving the IP for the treatment of BEs ・ To evaluate tolerability and safety of rVWF including the development of inhibitory and total binding anti-VWF antibodies and clinically significant changes in laboratory parameters following drug administration ・ To assess changes in Health-Related Quality of Life (HRQoL)	multicenter, part-randomized study rVWF: [redacted] rFVIII: [redacted]	PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion	VWD (37) 37 years (18, 64)	$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	38.0 (32.3, 43.7) (10.8)	35.7 (31.1, 48.3) (18.5, 55.3)	17.5 (30.2, 47.7)	36.5 (31.1, 42.8)	【5.3.5.2-1】
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	41.7 (33.8, 49.6) (14.8)	37.4 (31.4, 53.4) (19.5, 74.9)	20.8 (30.4, 51.2)	39.3 (32.5, 47.6)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1503.7 (836.1, 2171.2) (1252.8)	1038.6 (700.1, 2154.8) (402.1, 5308.7)	1459.4 (656.7, 2116.1)	1162.1 (792.6, 1703.9)	
				$t_{1/2}$ [hr]	22.5 (17.4, 27.6) (9.6)	19.8 (15.8, 26.9) (9.5, 47.7)	11.3 (15.4, 26.7)	20.8 (16.7, 25.9)	
				MRT [hr]	32.2 (24.4, 39.9) (14.5)	28.7 (23.0, 42.7) (13.7, 70.9)	16.6 (22.6, 39.1)	29.5 (23.6, 37.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.027 (0.022, 0.032) (0.010)	0.027 (0.020, 0.034) (0.013, 0.051)	0.013 (0.020, 0.033)	0.025 (0.021, 0.031)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.79 (0.64, 0.93) (0.27)	0.73 (0.62, 0.90) (0.47, 1.61)	0.27 (0.62, 0.89)	0.75 (0.64, 0.88)	
				C_{max} [IU/dL]	95.9 (81.2, 110.6) (27.6)	93.0 (86.0, 128.0) (36.0, 136.0)	39.0 (81.0, 120.0)	91.4 (76.3, 109.5)	
				T_{max} [hr]	0.68 (0.53, 0.82) (0.27)	0.61 (0.50, 0.77) (0.35, 1.50)	0.26 (0.50, 0.76)	0.64 (0.53, 0.76)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9 (1.6, 2.2) (0.5)	1.8 (1.7, 2.4) (0.7, 2.7)	0.7 (1.6, 2.3)	1.8 (1.5, 2.2)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 15)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	47.1	37.4 (31.4, 43.4) (10.9)	33.4 (29.3, 48.3) (18.5, 55.3)	18.9 (29.3, 48.3)	35.9 (30.3, 42.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	55.9	40.8 (32.6, 49.0) (14.8)	34.8 (29.4, 49.0) (19.5, 74.9)	19.6 (29.4, 49.0)	38.4 (31.5, 46.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2670.1	1425.9 (730.2, 2121.5) (1256.2)	952.8 (613.2, 2077.4) (402.1, 5308.7)	1464.1 (613.2, 2077.4)	1099.4 (743.3, 1626.3)	
				$t_{1/2}$ [hr]	31.6	21.9 (16.6, 27.2) (9.6)	19.4 (15.1, 26.6) (9.5, 47.7)	11.4 (15.1, 26.6)	20.2 (16.1, 25.3)	
				MRT [hr]	47.7	31.1 (23.2, 39.1) (14.4)	27.4 (22.2, 35.6) (13.7, 70.9)	13.4 (22.2, 35.6)	28.6 (22.7, 36.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.018	0.028 (0.022, 0.033) (0.010)	0.029 (0.020, 0.034) (0.013, 0.051)	0.014 (0.020, 0.034)	0.026 (0.021, 0.032)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.85	0.78 (0.63, 0.94) (0.28)	0.70 (0.62, 0.90) (0.47, 1.61)	0.29 (0.62, 0.90)	0.74 (0.63, 0.89)	
				C_{max} [IU/dL]	92.0	96.1 (80.3, 111.9) (28.6)	94.0 (76.0, 128.0) (36.0, 136.0)	52.0 (76.0, 128.0)	91.4 (75.3, 111.0)	
				T_{max} [hr]	0.77	0.67 (0.52, 0.82) (0.28)	0.60 (0.50, 0.75) (0.35,1.50)	0.25 (0.50, 0.75)	0.63 (0.52, 0.76)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.8	1.9 (1.6, 2.2) (0.6)	1.9 (1.5, 2.4) (0.7, 2.7)	0.9 (1.5, 2.4)	1.8 (1.5, 2.2)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 14[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	39.3 (35.1, 43.5) (7.3)	39.5 (34.2, 46.9) (27.2, 52.6)	9.2 (34.2, 43.4)	38.7 (34.7, 43.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	42.1 (37.3, 46.9) (8.3)	42.2 (37.0, 50.9) (27.8, 54.8)	13.5 (37.0, 50.5)	41.3 (36.7, 46.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1371.5 (1077.7, 1665.3) (508.9)	1434.2 (954.2, 1673.5) (644.3, 2583.1)	703.1 (954.2, 1657.3)	1287.3 (1038.2, 1596.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	22.6 (19.5, 25.7) (5.3)	21.4 (18.8, 26.2) (17.0, 37.2)	6.9 (18.8, 25.7)	22.1 (19.6, 25.0)	
				MRT [hr]	31.9 (27.6, 36.3) (7.5)	29.9 (25.9, 37.4) (23.2, 50.7)	10.8 (25.9, 36.8)	31.2 (27.5, 35.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.025 (0.022, 0.028) (0.005)	0.024 (0.020, 0.031) (0.018, 0.036)	0.007 (0.020, 0.027)	0.024 (0.022, 0.027)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.77 (0.68, 0.86) (0.15)	0.79 (0.64, 0.90) (0.50, 1.00)	0.26 (0.64, 0.90)	0.75 (0.67, 0.85)	
				C_{max} [IU/dL]	93.6 (81.5, 105.8) (21.0)	92.0 (80.0, 112.0) (60.0, 141.0)	24.0 (80.0, 104.0)	91.5 (80.6, 104.0)	
				T_{max} [hr]	0.70 (0.53, 0.86) (0.28)	0.58 (0.52, 0.83) (0.40, 1.40)	0.32 (0.52, 0.83)	0.66 (0.54, 0.80)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9 (1.6, 2.1) (0.4)	1.8 (1.6, 2.2) (1.2, 2.7)	0.6 (1.6, 2.1)	1.8 (1.6, 2.1)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 13[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	43.4	39.0 (34.5, 43.5) (7.5)	38.6 (31.0, 46.9) (27.2, 52.6)	8.3 (34.2, 42.5)	38.3 (34.1, 43.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	46.3	41.8 (36.6, 46.9) (8.6)	39.7 (32.6, 50.9) (27.8, 54.8)	13.5 (37.0, 50.5)	40.9 (36.0, 46.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1544.9	1358.2 (1039.7, 1676.7) (527.1)	1370.2 (952.9, 1673.5) (644.3, 2583.1)	703.1 (954.2, 1657.3)	1269.4 (1006.6, 1600.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	21.1	22.7 (19.4, 26.1) (5.5)	21.6 (18.7, 26.2) (17.0, 37.2)	6.9 (18.8, 25.7)	22.2 (19.4, 25.4)	
				MRT [hr]	33.3	31.8 (27.1, 36.5) (7.8)	29.2 (25.3, 37.4) (23.2, 50.7)	10.8 (25.9, 36.8)	31.0 (27.0, 35.6)	
				CL [dL/kg/hr]	0.022	0.025 (0.022, 0.028) (0.005)	0.025 (0.020, 0.031) (0.018, 0.036)	0.007 (0.020, 0.027)	0.024 (0.022, 0.028)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.72	0.77 (0.68, 0.87) (0.16)	0.81 (0.64, 0.90) (0.50, 1.00)	0.26 (0.64, 0.90)	0.76 (0.67, 0.86)	
				C_{max} [IU/dL]	98.0	93.3 (80.1, 106.5) (21.9)	91.0 (77.0, 112.0) (60.0, 141.0)	24.0 (80.0, 104.0)	91.1 (79.3, 104.6)	
				T_{max} [hr]	0.53	0.71 (0.54, 0.89) (0.29)	0.58 (0.50, 0.83) (0.40, 1.40)	0.32 (0.52, 0.83)	0.67 (0.54, 0.83)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9	1.9 (1.6, 2.1) (0.4)	1.8 (1.6, 2.2) (1.2, 2.7)	0.6 (1.6, 2.1)	1.8 (1.6, 2.1)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 16)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	73.5 (61.7, 85.4) (22.3)	78.8 (66.0, 89.7) (26.6, 107.3)	23.8 (64.0, 87.8)	69.2 (56.1, 85.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	77.4 (65.8, 89.0) (21.8)	81.1 (67.5, 94.1) (29.5, 112.9)	26.5 (66.0, 92.5)	73.8 (61.6, 88.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2158.1 (1641.9, 2674.3) (968.7)	2042.8 (1665.9, 3011.9) (682.2, 4037.7)	1393.3 (1571.9, 2965.2)	1926.6 (1456.8, 2547.9)	
				$t_{1/2}$ [hr]	19.1 (17.2 , 21.1) (3.7)	19.1 (17.6 , 21.9) (12.5, 25.1)	5.1 (16.8, 21.9)	18.8 (16.9 , 20.9)	
				MRT [hr]	26.8 (23.4 , 30.1) (6.3)	25.2 (23.1 , 32.2) (15.8, 39.5)	9.0 (23.0, 32.0)	26.1 (23.0 , 29.7)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014 (0.011, 0.018) (0.006)	0.012 (0.011, 0.016) (0.009, 0.034)	0.004 (0.011, 0.015)	0.014 (0.011, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.37 (0.30, 0.43) (0.12)	0.35 (0.31, 0.39) (0.23, 0.78)	0.08 (0.31, 0.39)	0.35 (0.31, 0.41)	
				C_{max} [IU/dL]	173.9 (147.1, 200.7) (50.3)	174.5 (151.0, 186.0) (68.0, 294.0)	39.0 (145.0, 184.0)	166.6 (140.7, 197.2)	
				T_{max} [hr]	0.84 (0.63, 1.06) (0.41)	0.71 (0.50, 1.30) (0.35, 1.52)	0.78 (0.49, 1.28)	0.76 (0.59, 0.98)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.5 (2.9, 4.0) (1.0)	3.4 (3.0, 3.7) (1.4, 5.9)	0.8 (2.9, 3.7)	3.3 (2.8, 3.9)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 15)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	85.9	72.7 (60.1, 85.3) (22.8)	78.5 (62.0, 89.7) (26.6, 107.3)	27.7 (62.0, 89.7)	68.2 (54.6, 85.3)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	90.8	76.5 (64.2, 88.8) (22.2)	81.0 (64.5, 94.1) (29.5,112.9)	29.6 (64.5, 94.1)	72.8 (60.1, 88.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3011.9	2101.2 (1561.5, 2640.9) (974.6)	2041.5 (1478.0, 2918.6) (682.2, 4037.7)	1440.6 (1478.0, 2918.6)	1870.0 (1395.3, 2506.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	22.1	18.9 (16.9, 21.0) (3.7)	18.3 (16.1 , 21.9) (12.5, 25.1)	5.8 (16.1, 21.9)	18.6 (16.6, 20.8)	
				MRT [hr]	33.2	26.4 (22.9, 29.8) (6.3)	25.2 (22.9, 31.8) (15.8, 39.5)	8.9 (22.9, 31.8)	25.7 (22.5, 29.3)	
				CL [dL/kg/hr]	0.011	0.015 (0.011, 0.018) (0.006)	0.012 (0.011, 0.016) (0.009,0.034)	0.005 (0.011, 0.016)	0.014 (0.011, 0.017)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.37	0.37 (0.30, 0.44) (0.13)	0.34 (0.31, 0.39) (0.23, 0.78)	0.08 (0.31, 0.39)	0.35 (0.30, 0.41)	
				C_{max} [IU/dL]	138.0	176.3 (148.0, 204.6) (51.1)	175.0 (151.0, 186.0) (68.0, 294.0)	35.0 (151.0, 186.0)	168.7 (141.0, 201.8)	
				T_{max} [hr]	0.45	0.87 (0.64, 1.09) (0.41)	0.75 (0.50, 1.30) (0.35, 1.52)	0.80 (0.50, 1.30)	0.78 (0.60, 1.02)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.7	3.5 (2.9, 4.1) (1.0)	3.5 (3.0, 3.7) (1.4, 5.9)	0.7 (3.0, 3.7)	3.4 (2.8, 4.0)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 14[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	78.1 (68.4, 87.8) (16.8)	75.5 (68.8, 99.9) (54.2, 110.7)	14.5 (68.8, 83.3)	76.4 (67.6, 86.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	81.2 (70.6, 91.9) (18.4)	79.4 (70.2, 104.5) (54.5, 117.4)	18.0 (70.2, 88.2)	79.4 (69.7, 90.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2302.8 (1818.7, 2786.9) (838.4)	2315.6 (1706.9, 2789.9) (1005.7, 3969.2)	1032.5 (1706.9, 2739.3)	2163.2 (1744.7, 2682.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	19.9 (17.6, 22.3) (4.1)	19.9 (17.0, 24.0) (12.4, 25.1)	6.7 (17.0, 23.7)	19.5 (17.2, 22.1)	
				MRT [hr]	27.7 (24.7, 30.8) (5.3)	26.7 (24.4, 31.9) (18.5, 36.8)	7.3 (24.4, 31.7)	27.3 (24.3, 30.6)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013 (0.011, 0.015) (0.003)	0.013 (0.011, 0.015) (0.009, 0.018)	0.003 (0.011, 0.014)	0.013 (0.011, 0.014)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.35 (0.31, 0.39) (0.07)	0.35 (0.33, 0.41) (0.23, 0.44)	0.07 (0.33, 0.40)	0.34 (0.31, 0.39)	
				C_{max} [IU/dL]	166.9 (142.7, 191.0) (41.8)	163.5 (142.0, 188.0) (124.0, 295.0)	32.0 (142.0, 174.0)	163.0 (144.2, 184.3)	
				T_{max} [hr]	0.80 (0.60, 1.01) (0.36)	0.70 (0.53, 1.25) (0.40, 1.55)	0.37 (0.53, 0.90)	0.74 (0.58, 0.94)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.3 (2.9, 3.8) (0.8)	3.2 (2.9, 3.7) (2.5, 5.9)	0.7 (2.9, 3.5)	3.3 (2.9, 3.7)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 13[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	74.9	78.3 (67.8, 88.9) (17.5)	76.1 (64.0, 99.9) (54.2, 110.7)	14.5 (68.8, 83.3)	76.6 (67.0, 87.5)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	78.5	81.4 (69.9, 93.0) (19.2)	80.3 (65.7, 104.5) (54.5, 117.4)	18.0 (70.2, 88.2)	79.4 (69.0, 91.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2434.1	2292.7 (1765.9, 2819.5) (871.8)	2197.0 (1690.1, 2789.9) (1005.7, 3969.2)	1032.5 (1706.9, 2739.3)	2143.7 (1697.7, 2706.8)	
				$t_{1/2}$ [hr]	21.6	19.8 (17.2, 22.3) (4.2)	18.3 (17.0, 24.0) (12.4, 25.1)	6.7 (17.0, 23.7)	19.3 (16.9, 22.2)	
				MRT [hr]	31.0	27.5 (24.2, 30.8) (5.4)	26.4 (24.3, 31.9) (18.5, 36.8)	7.3 (24.4, 31.7)	27.0 (23.9, 30.5)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013	0.013 (0.011, 0.015) (0.003)	0.012 (0.010, 0.015) (0.009, 0.018)	0.003 (0.011, 0.014)	0.013 (0.011, 0.015)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.39	0.35 (0.31, 0.39) (0.07)	0.35 (0.27, 0.41) (0.23, 0.44)	0.07 (0.33, 0.40)	0.34 (0.30, 0.38)	
				C_{max} [IU/dL]	145.0	168.5 (142.5, 194.5) (43.0)	164.0 (137.0, 188.0) (124.0, 295.0)	32.0 (142.0, 174.0)	164.5 (144.2, 187.7)	
				T_{max} [hr]	0.53	0.82 (0.60, 1.04) (0.36)	0.78 (0.52, 1.25) (0.40, 1.55)	0.33 (0.57, 0.90)	0.76 (0.59, 0.97)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.9	3.4 (2.9, 3.9) (0.8)	3.3 (2.8, 3.7) (2.5, 5.9)	0.7 (2.9, 3.5)	3.3 (2.9, 3.8)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 16)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	63.2 (53.7, 72.7) (17.9)	66.8 (52.1, 74.5) (25.9, 99.8)	22.5 (51.2, 73.7)	60.4 (50.7, 71.9)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	68.1 (57.7, 78.5) (19.5)	70.3 (54.6, 81.7) (27.6, 108.5)	27.0 (53.6, 80.5)	65.1 (54.7, 77.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2375.8 (1836.6, 2915.0) (1011.9)	2354.8 (1678.9, 3295.0) (944.9, 4215.5)	1633.9 (1628.4, 3262.3)	2156.8 (1677.3, 2773.3)	
				$t_{1/2}$ [hr]	23.7 (21.0, 26.3) (5.0)	22.6 (21.0, 28.5) (16.2, 33.8)	6.9 (20.8, 27.7)	23.2 (20.8, 25.9)	
				MRT [hr]	33.9 (30.0, 37.8) (7.3)	32.7 (29.2, 41.8) (22.7, 47.3)	11.8 (28.6, 40.3)	33.1 (29.5, 37.2)	
				CL [dL/kg/hr]	0.016 (0.013, 0.020) (0.006)	0.014 (0.013, 0.019) (0.009, 0.036)	0.006 (0.012, 0.019)	0.015 (0.013, 0.018)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.53 (0.42, 0.64) (0.21)	0.50 (0.43, 0.56) (0.35, 1.24)	0.12 (0.43, 0.55)	0.51 (0.44, 0.60)	
				C_{max} [IU/dL]	111.1 (98.5, 123.6) (23.6)	117.5 (100.0, 127.0) (44.0, 137.0)	27.0 (99.0, 126.0)	107.8 (93.1, 124.9)	
				T_{max} [hr]	0.75 (0.55, 0.95) (0.38)	0.62 (0.50, 0.78) (0.35, 1.60)	0.28 (0.49, 0.77)	0.68 (0.54, 0.86)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2 (2.0, 2.5) (0.5)	2.3 (2.0, 2.5) (0.9, 2.8)	0.5 (2.0, 2.5)	2.1 (1.8, 2.5)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 15)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	70.7	62.7 (52.5, 72.9) (18.4)	64.2 (50.2, 74.5) (25.9, 99.8)	24.3 (50.2, 74.5)	59.8 (49.6, 72.0)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	78.8	67.4 (56.3, 78.4) (20.0)	68.3 (52.6, 81.7) (27.6, 108.5)	29.2 (52.6, 81.7)	64.3 (53.4, 77.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3295.0	2314.5 (1751.7, 2877.3) (1016.2)	2252.7 (1577.9, 3229.6) (944.9, 4215.5)	1651.7 (1577.9, 3229.6)	2096.7 (1612.4, 2726.4)	
				$t_{1/2}$ [hr]	29.1	23.3 (20.6, 26.0) (4.9)	22.2 (20.6, 26.9) (16.2, 33.8)	6.3 (20.6, 26.9)	22.8 (20.4, 25.6)	
				MRT [hr]	41.8	33.4 (29.3, 37.4) (7.3)	31.1 (27.9, 38.9) (22.7, 47.3)	10.9 (27.9, 38.9)	32.6 (28.9, 36.8)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013	0.016 (0.013, 0.020) (0.007)	0.015 (0.012, 0.019) (0.009, 0.036)	0.007 (0.012, 0.019)	0.016 (0.013, 0.019)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.53	0.53 (0.42, 0.65) (0.21)	0.49 (0.43, 0.56) (0.35, 1.24)	0.13 (0.43, 0.56)	0.51 (0.43, 0.60)	
				C_{max} [IU/dL]	97.0	112.0 (98.7, 125.3) (24.1)	119.0 (100.0, 127.0) (44.0, 137.0)	27.0 (100.0, 127.0)	108.6 (92.8, 127.1)	
				T_{max} [hr]	0.45	0.77 (0.56, 0.98) (0.38)	0.62 (0.50, 0.78) (0.35, 1.60)	0.28 (0.50, 0.78)	0.70 (0.55, 0.89)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9	2.2 (2.0, 2.5) (0.5)	2.4 (2.0, 2.5) (0.9, 2.8)	0.5 (2.0, 2.5)	2.2 (1.8, 2.5)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 14[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	64.1 (57.6, 70.6) (11.3)	62.8 (54.3, 74.1) (46.9, 84.8)	16.1 (54.3, 70.5)	63.2 (57.2, 69.9)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	69.2 (61.2, 77.2) (13.8)	68.1 (57.6, 79.1) (49.7, 96.2)	17.8 (57.6, 75.3)	68.0 (60.7, 76.1)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2466.5 (1947.7, 2985.2) (898.4)	2176.3 (1875.3, 3371.4) (1292.8, 4204.4)	1141.6 (1875.3, 3016.9)	2321.8 (1885.6, 2859.0)	
				$t_{1/2}$ [hr]	24.6 (21.7, 27.6) (5.1)	24.5 (21.6, 30.3) (15.3, 31.1)	7.4 (21.6, 29.0)	24.1 (21.2, 27.4)	
				MRT [hr]	34.8 (30.8, 38.8) (6.9)	33.9 (30.0, 41.7) (23.3, 44.8)	11.5 (30.0, 41.5)	34.2 (30.3, 38.5)	
				CL [dL/kg/hr]	0.015 (0.013, 0.017) (0.003)	0.015 (0.013, 0.018) (0.010, 0.020)	0.004 (0.013, 0.017)	0.015 (0.013, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.51 (0.46, 0.56) (0.09)	0.48 (0.43, 0.59) (0.40, 0.68)	0.15 (0.43, 0.58)	0.50 (0.45, 0.56)	
				C_{max} [IU/dL]	107.6 (96.7, 118.4) (18.8)	110.0 (95.0, 125.0) (76.0, 139.0)	25.0 (95.0, 120.0)	106.0 (95.6, 117.6)	
				T_{max} [hr]	0.98 (0.57, 1.40) (0.71)	0.73 (0.53, 1.33) (0.40, 3.12)	0.72 (0.53, 1.25)	0.83 (0.60, 1.15)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2 (1.9 , 2.4) (0.4)	2.2 (1.9 , 2.5) (1.5, 2.8)	0.5 (1.9, 2.4)	2.1 (1.9, 2.4)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 13[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	65.1	64.0 (56.9, 71.1) (11.8)	60.5 (54.0, 74.1) (46.9, 84.8)	16.1 (54.3, 70.5)	63.1 (56.5, 70.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	72.7	68.9 (60.2, 77.6) (14.4)	63.5 (56.6, 79.1) (49.7, 96.2)	17.8 (57.6, 75.3)	67.6 (59.8, 76.4)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3016.9	2424.1 (1867.9, 2980.3) (920.4)	2166.6 (1626.3, 3371.4) (1292.8, 4204.4)	1016.3 (1875.3, 2891.5)	2275.5 (1823.0, 2840.3)	
				$t_{1/2}$ [hr]	30.3	24.2 (21.1, 27.2) (5.0)	24.1 (20.4, 29.0) (15.3, 31.1)	7.0 (21.6, 28.7)	23.7 (20.7, 27.1)	
				MRT [hr]	41.5	34.3 (30.1, 38.5) (6.9)	33.4 (29.6, 41.7) (23.3, 44.8)	9.3 (30.0, 39.4)	33.7 (29.7, 38.1)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014	0.015 (0.013, 0.017) (0.003)	0.016 (0.013, 0.018) (0.010, 0.020)	0.004 (0.013, 0.017)	0.015 (0.013, 0.017)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.57	0.51 (0.45, 0.56) (0.09)	0.48 (0.42, 0.59) (0.40, 0.68)	0.15 (0.43, 0.58)	0.50 (0.45, 0.55)	
				C_{max} [IU/dL]	100.0	108.2 (96.4, 119.9) (19.4)	115.0 (86.0, 125.0) (76.0, 139.0)	25.0 (95.0, 120.0)	106.5 (95.2, 119.2)	
				T_{max} [hr]	0.53	1.02 (0.58, 1.46) (0.73)	0.83 (0.52, 1.33) (0.40, 3.12)	0.68 (0.57, 1.25)	0.86 (0.60, 1.22)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.0	2.2 (1.9, 2.4) (0.4)	2.3 (1.7, 2.5) (1.5, 2.8)	0.5 (1.9, 2.4)	2.1 (1.9, 2.4)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 16)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	128.0 (106.2, 149.8) (40.9)	127.8 (112.3, 145.1) (48.7, 207.1)	36.1 (107.8, 143.9)	121.2 (100.1, 146.7)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	157.3 (119.8, 194.8) (70.4)	145.4 (118.8, 189.5) (52.0, 323.0)	69.0 (113.0, 182.0)	143.6 (113.2, 182.2)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	9808.2 (4822.2, 14794.2) (9357.0)	6403.8 (5004.3, 13306.5) (1975.9, 33331.5)	6495.7 (4559.9, 11055.6)	7237.8 (4839.9, 10823.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	32.3 (22.3, 42.4) (18.9)	24.8 (20.1, 50.5) (13.3, 75.8)	28.8 (17.7, 46.4)	27.9 (20.7, 37.5)	
				MRT [hr]	54.6 (41.5, 67.7) (24.6)	44.0 (38.0, 75.0) (33.5, 115.0)	32.0 (36.6, 68.6)	50.4 (40.8, 62.2)	
				CL [dL/kg/hr]	0.008 (0.006, 0.010) (0.004)	0.007 (0.006, 0.009) (0.003, 0.019)	0.003 (0.006, 0.009)	0.007 (0.005, 0.009)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.37 (0.30, 0.45) (0.14)	0.32 (0.29, 0.44) (0.16, 0.73)	0.15 (0.29, 0.44)	0.35 (0.29, 0.43)	
				C_{max} [IU/dL]	110.9 (93.3, 128.4) (32.9)	114.0 (96.0, 135.0) (61.0, 192.0)	39.0 (90.5, 129.5)	106.3 (90.5, 124.9)	
				T_{max} [hr]	9.59 (4.43, 14.75) (9.69)	7.43 (1.18, 23.43) (0.62, 24.47)	16.88 (1.02, 17.89)	4.28 (1.94, 9.44)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2 (1.9, 2.5) (0.6)	2.3 (1.9, 2.7) (1.2, 3.8)	0.8 (1.8, 2.6)	2.1 (1.8, 2.5)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 15)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF:rFVIII 50 IU/kg: 38.5 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	126.3	128.1 (104.7, 151.6) (42.3)	129.3 (103.2, 145.1) (48.7, 207.1)	41.9 (103.2, 145.1)	120.8 (98.4, 148.5)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	174.6	156.1 (115.9, 196.4) (72.7)	144.3 (107.3, 189.5) (52.0, 323.0)	82.2 (107.3, 189.5)	141.8 (109.9, 182.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	13306.5	9574.9 (4238.0, 14911.8) (9637.2)	6403.2 (4115.5, 8804.7) (1975.9, 33331.5)	4689.2 (4115.5, 8804.7)	6949.9 (4553.8, 10606.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	50.5	31.1 (20.6, 41.6) (18.9)	22.6 (15.2, 42.4) (13.3, 75.8)	27.1 (15.2, 42.4)	26.8 (19.8, 36.3)	
				MRT [hr]	76.2	53.1 (39.4, 66.8) (24.7)	43.2 (35.2, 62.3) (33.5, 115.0)	27.1 (35.2, 62.3)	49.0 (39.5, 60.9)	
				CL [dL/kg/hr]	0.006	0.008 (0.006, 0.010) (0.004)	0.007 (0.005, 0.009) (0.003, 0.019)	0.004 (0.005, 0.009)	0.007 (0.005, 0.009)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.44	0.37 (0.29, 0.45) (0.15)	0.31 (0.29, 0.44) (0.16, 0.73)	0.15 (0.29, 0.44)	0.35 (0.28, 0.43)	
				C_{max} [IU/dL]	96.0	111.9 (93.1, 130.6) (33.8)	114.0 (85.0, 135.0) (61.0, 192.0)	50.0 (85.0, 135.0)	107.1 (90.1, 127.2)	
				T_{max} [hr]	1.18	10.15 (4.75, 15.56) (9.76)	11.58 (0.85, 23.43) (0.62, 24.47)	22.58 (0.85, 23.43)	4.67 (2.04, 10.68)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9	2.2 (1.9, 2.6) (0.7)	2.3 (1.7, 2.7) (1.2, 3.8)	1.0 (1.7, 2.7)	2.1 (1.8, 2.5)	

付録表 2.7.2-2. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（XPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 14[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK50 Arm1+Arm2 rVWF 50 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	104.4 (83.2, 125.7) (36.9)	101.8 (74.4, 124.4) (58.9, 181.8)	45.4 (74.4, 119.9)	99.0 (81.6, 120.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	123.9 (100.6, 147.1) (40.3)	113.0 (93.0, 167.4) (70.9, 198.5)	73.4 (93.0, 166.4)	117.9 (97.7, 142.4)	
						non-Japanese (n = 13[a])			
					Japanese (n = 1)	Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)
				$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	108.1	104.2 (81.0, 127.3) (38.4)	99.5 (69.5, 124.4) (58.9, 181.8)	45.4 (74.4, 119.9)	98.3 (79.7, 121.3)
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	139.4	122.7 (97.5, 147.8) (41.6)	106.4 (85.5, 167.4) (70.9, 198.5)	73.4 (93.0, 166.4)	116.4 (95.0, 142.6)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}96hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; BE = bleeding episode; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IP = investigational product; IQR = inter quartile range; IR = incremental recovery; iv = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a rFVIII 併用投与後、rVWF 単独を投与しなかった 1 例及び PK 解析のための測定時点が不足していた 1 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 52、Table 55、Table 58、Table 61、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 37、Table 38、Table 39、Table 40

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 15)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
The objectives of this study were: ・ To compare the PK parameters of rVWF alone or concomitantly with rFVIII in subjects with type 3 VWD ・ To examine the PK parameters of rVWF in subjects with severe VWD ・ To evaluate the hemostatic efficacy, safety, and tolerability of rVWF:rFVIII and rVWF alone in subjects with VWD receiving the IP for the treatment of BEs ・ To evaluate tolerability and safety of rVWF including the development of inhibitory and total binding anti-VWF antibodies and clinically significant changes in laboratory parameters following drug administration ・ To assess changes in Health-Related Quality of Life (HRQoL)	multicenter, part-randomized study rVWF: [redacted] rFVIII: [redacted]	PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion	VWD (37) 37 years (18, 64)	$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	35.4 (30.7, 40.0) (8.4)	37.9 (28.9, 41.9) (18.6, 47.9)	13.0 (28.9, 41.9)	34.3 (29.6, 39.8)	【5.3.5.2-1】
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	36.8 (31.8, 41.8) (9.0)	39.6 (29.2, 43.9) (18.8, 50.4)	14.7 (29.2, 43.9)	35.6 (30.5, 41.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	978.9 (770.8, 1187.0) (375.8)	961.2 (672.6, 1304.1) (414.2, 1680.2)	631.5 (672.6, 1304.1)	908.2 (722.8, 1141.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	19.1 (16.7, 21.5) (4.3)	18.6 (16.0, 21.7) (11.8, 28.0)	5.7 (16.0, 21.7)	18.6 (16.4, 21.2)	
				MRT [hr]	26.1 (22.8, 29.5) (6.0)	25.2 (21.6, 29.7) (16.8, 39.2)	8.2 (21.6, 29.7)	25.5 (22.4, 29.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.029 (0.024, 0.034) (0.009)	0.025 (0.023, 0.034) (0.020, 0.053)	0.011 (0.023, 0.034)	0.028 (0.024, 0.033)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.75 (0.62, 0.87) (0.22)	0.72 (0.58, 0.90) (0.42, 1.17)	0.31 (0.58, 0.90)	0.72 (0.61, 0.85)	
				C_{max} [IU/dL]	155.7 (138.2, 173.2) (31.6)	146.0 (133.0, 175.0) (114.0, 235.0)	42.0 (133.0, 175.0)	153.0 (137.7, 169.9)	
				T_{max} [hr]	0.57 (0.44, 0.70) (0.23)	0.45 (0.42, 0.72) (0.40, 1.20)	0.30 (0.42, 0.72)	0.54 (0.44, 0.65)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.0 (1.7, 2.2) (0.4)	1.8 (1.7, 2.2) (1.4, 2.9)	0.4 (1.7, 2.2)	1.9 (1.7, 2.1)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 14)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	44.7	34.7 (29.9, 39.5) (8.3)	36.7 (28.9, 41.9) (18.6, 47.9)	11.0 (28.9, 39.9)	33.7 (28.8, 39.3)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	45.8	36.2 (31.0, 41.3) (8.9)	38.2 (29.2, 43.9) (18.8, 50.4)	13.6 (29.2, 42.9)	35.0 (29.8, 41.1)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1090.3	970.9 (746.5, 1195.4) (388.7)	918.3 (672.6, 1342.7) (414.2, 1680.2)	631.5 (672.6, 1304.1)	896.4 (701.5, 1145.4)	
				$t_{1/2}$ [hr]	18.5	19.1 (16.5, 21.7) (4.5)	19.6 (16.0, 22.1) (11.8, 28.0)	5.7 (16.0, 21.7)	18.6 (16.2, 21.4)	
				MRT [hr]	23.8	26.3 (22.7, 29.9) (6.2)	26.6 (21.6, 31.9) (16.8, 39.2)	8.2 (21.6, 29.7)	25.6 (22.3, 29.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.022	0.030 (0.024, 0.035) (0.009)	0.026 (0.023, 0.034) (0.020, 0.053)	0.011 (0.023, 0.034)	0.029 (0.024, 0.034)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.52	0.76 (0.63, 0.89) (0.22)	0.76 (0.60, 0.91) (0.42, 1.17)	0.30 (0.60, 0.90)	0.73 (0.62, 0.87)	
				C_{max} [IU/dL]	178.0	154.1 (135.5, 172.6) (32.2)	144.0 (133.0, 175.0) (114.0, 235.0)	39.0 (133.0, 172.0)	151.3 (135.4, 169.1)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.58 (0.44, 0.71) (0.24)	0.44 (0.42, 0.78) (0.40, 1.20)	0.30 (0.42, 0.72)	0.54 (0.44, 0.66)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2	1.9 (1.7, 2.2) (0.4)	1.8 (1.7, 2.2) (1.4, 2.9)	0.4 (1.7, 2.1)	1.9 (1.7, 2.1)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 13[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	36.1 (31.1, 41.1) (8.3)	35.6 (29.1, 42.1) (23.0, 54.2)	10.5 (29.8, 40.3)	35.2 (30.6, 40.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	38.2 (32.8, 43.7) (9.1)	36.2 (30.1, 43.4) (23.5, 56.7)	8.3 (34.9, 43.2)	37.2 (32.2, 43.1)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1145.4 (837.2, 1453.7) (510.1)	1025.1 (678.8, 1559.0) (525.3, 2149.4)	738.5 (780.0, 1518.5)	1044.8 (796.2, 1371.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	21.0 (17.6, 24.5) (5.7)	19.4 (16.4, 23.7) (15.2, 33.3)	5.7 (17.3, 23.0)	20.4 (17.5, 23.7)	
				MRT [hr]	29.3 (23.4, 35.3) (9.8)	25.0 (22.5, 36.1) (20.1, 52.7)	13.0 (23.0, 35.9)	28.1 (23.5, 33.6)	
				CL [dL/kg/hr]	0.028 (0.023, 0.032) (0.007)	0.028 (0.023, 0.033) (0.018, 0.043)	0.006 (0.023, 0.029)	0.027 (0.023, 0.031)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.79 (0.63, 0.95) (0.26)	0.75 (0.59, 0.99) (0.47, 1.48)	0.28 (0.60, 0.88)	0.75 (0.63, 0.90)	
				C_{max} [IU/dL]	150.2 (129.4, 171.1) (34.5)	139.0 (130.0, 164.0) (94.0, 231.0)	29.0 (131.0, 160.0)	146.8 (128.5, 167.8)	
				T_{max} [hr]	0.57 (0.44, 0.70) (0.22)	0.45 (0.42, 0.82) (0.40, 1.10)	0.23 (0.43, 0.67)	0.54 (0.44, 0.66)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9 (1.6, 2.1) (0.4)	1.8 (1.6, 2.0) (1.2, 2.9)	0.4 (1.6, 2.0)	1.8 (1.6, 2.1)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 12[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	40.3	35.8 (30.3, 41.2) (8.6)	34.9 (29.1, 42.1) (23.0, 54.2)	11.4 (29.5, 40.9)	34.8 (29.9, 40.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	41.4	38.0 (32.0, 44.0) (9.4)	36.2 (30.1, 43.4) (23.5, 56.7)	10.8 (32.5, 43.3)	36.9 (31.5, 43.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1025.1	1155.5 (817.8, 1493.1) (531.4)	1053.7 (678.8, 1559.0) (525.3, 2149.4)	809.4 (729.4, 1538.8)	1046.5 (776.4, 1410.3)	
				$t_{1/2}$ [hr]	18.6	21.2 (17.5, 25.0) (5.9)	19.5 (16.4, 23.7) (15.2, 33.3)	6.5 (16.8, 23.3)	20.5 (17.4, 24.2)	
				MRT [hr]	24.7	29.7 (23.2, 36.2) (10.2)	25.2 (22.5, 36.1) (20.1, 52.7)	13.2 (22.8, 36.0)	28.4 (23.3, 34.5)	
				CL [dL/kg/hr]	0.024	0.028 (0.023, 0.032) (0.007)	0.028 (0.023, 0.033) (0.018, 0.043)	0.008 (0.023, 0.031)	0.027 (0.023, 0.032)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.60	0.80 (0.63, 0.97) (0.27)	0.76 (0.59, 0.99) (0.47, 1.48)	0.32 (0.62, 0.94)	0.77 (0.63, 0.93)	
				C_{max} [IU/dL]	160.0	149.4 (126.6, 172.2) (35.9)	137.5 (130.0, 164.0) (94.0, 231.0)	28.5 (130.5, 159.0)	145.8 (126.0, 168.6)	
				T_{max} [hr]	1.10	0.53 (0.42, 0.63) (0.16)	0.45 (0.42, 0.67) (0.40, 0.85)	0.16 (0.43, 0.58)	0.51 (0.43, 0.60)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.0	1.9 (1.6, 2.1) (0.4)	1.8 (1.6, 2.0) (1.2, 2.9)	0.4 (1.6, 2.0)	1.8 (1.6, 2.1)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 15)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	74.3 (63.1, 85.5) (20.3)	73.4 (58.8, 89.5) (38.3, 108.9)	30.7 (58.8, 89.5)	71.6 (61.2, 83.9)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	77.7 (65.4 , 90.1) (22.3)	76.3 (59.7 , 95.3) (39.2, 117.5)	35.6 (59.7, 95.3)	74.7 (63.3, 88.1)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2368.2 (1795.4, 2941.0) (1034.4)	2264.4 (1438.7, 2977.6) (950.2, 4399.2)	1538.9 (1438.7, 2977.6)	2161.8 (1686.8, 2770.5)	
				$t_{1/2}$ [hr]	20.3 (18.3, 22.4) (3.7)	20.1 (17.1, 24.3) (15.1, 25.9)	7.2 (17.1, 24.3)	20.0 (18.0, 22.2)	
				MRT [hr]	29.5 (26.2, 32.7) (5.9)	29.7 (24.1, 34.3) (21.4, 40.4)	10.2 (24.1, 34.3)	28.9 (25.9, 32.3)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014 (0.012, 0.016) (0.004)	0.013 (0.010, 0.017) (0.009, 0.026)	0.006 (0.010, 0.017)	0.013 (0.011, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.40 (0.34, 0.45) (0.10)	0.39 (0.33, 0.41) (0.24, 0.62)	0.08 (0.33, 0.41)	0.39 (0.34, 0.44)	
				C_{max} [IU/dL]	246.0 (219.1, 272.9) (48.6)	245.0 (222.0, 286.0) (163.0, 354.0)	64.0 (222.0, 286.0)	241.5 (216.2, 269.8)	
				T_{max} [hr]	0.64 (0.45, 0.82) (0.33)	0.45 (0.42, 0.97) (0.40, 1.25)	0.55 (0.42, 0.97)	0.57 (0.45, 0.73)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.1 (2.7, 3.4) (0.6)	3.1 (2.8, 3.6) (2.1, 4.5)	0.8 (2.8, 3.6)	3.0 (2.7, 3.4)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 14)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	89.5	73.2 (61.3, 85.1) (20.6)	72.5 (58.8, 93.2) (38.3, 108.9)	27.9 (58.8, 86.7)	70.5 (59.7, 83.3)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	95.3	76.5 (63.5, 89.5) (22.5)	74.7 (59.7, 101.5) (39.2, 117.5)	30.5 (59.7, 90.2)	73.4 (61.7, 87.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3270.3	2303.8 (1702.3, 2905.2) (1041.7)	2094.1 (1438.7, 2977.6) (950.2, 4399.2)	1414.6 (1438.7, 2853.2)	2098.8 (1619.1, 2720.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	24.5	20.0 (17.9, 22.2) (3.7)	19.9 (17.1, 24.3) (15.1, 25.9)	7.1 (17.1, 24.2)	19.7 (17.7, 22.0)	
				MRT [hr]	34.3	29.1 (25.7, 32.6) (6.0)	28.2 (24.1, 34.4) (21.4, 40.4)	9.9 (24.1, 34.0)	28.6 (25.5, 32.1)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.014 (0.012, 0.017) (0.004)	0.013 (0.011, 0.017) (0.009, 0.026)	0.006 (0.011, 0.017)	0.014 (0.011, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.36	0.40 (0.34, 0.46) (0.10)	0.39 (0.33, 0.41) (0.24, 0.62)	0.08 (0.33, 0.41)	0.39 (0.34, 0.45)	
				C_{max} [IU/dL]	246.0	246.0 (216.9, 275.1) (50.5)	242.0 (222.0, 291.0) (163.0, 354.0)	64.0 (222.0, 286.0)	241.2 (214.0, 271.9)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.65 (0.45, 0.84) (0.34)	0.45 (0.42, 1.17) (0.40, 1.25)	0.55 (0.42, 0.97)	0.58 (0.45, 0.76)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.1	3.1 (2.7, 3.4) (0.6)	3.0 (2.8, 3.6) (2.1, 4.5)	0.8 (2.8, 3.6)	3.0 (2.7, 3.4)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 13[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	80.2 (69.0, 91.5) (18.6)	88.1 (63.8, 95.8) (43.9, 105.9)	26.8 (65.6, 92.4)	78.0 (66.6, 91.2)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	84.5 (71.9 , 97.1) (20.9)	91.2 (65.9, 104.0) (46.2, 110.3)	33.0 (66.4, 99.4)	81.8 (69.3, 96.6)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2609.2 (1985.8, 3232.6) (1031.6)	2668.4 (1488.0, 3540.4) (1177.4, 4539.1)	1604.3 (1730.0, 3334.4)	2409.8 (1861.8, 3119.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	21.0 (18.6, 23.5) (4.1)	20.9 (17.9, 23.4) (14.7, 29.8)	4.3 (18.2, 22.5)	20.7 (18.4, 23.2)	
				MRT [hr]	30.0 (26.4, 33.6) (6.0)	29.3 (25.4, 34.5) (21.5, 42.4)	8.2 (26.2, 34.5)	29.5 (26.1, 33.2)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013 (0.010, 0.015) (0.004)	0.011 (0.010, 0.015) (0.009, 0.022)	0.005 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.014)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.37 (0.31, 0.42) (0.09)	0.34 (0.33, 0.40) (0.24, 0.64)	0.06 (0.33, 0.39)	0.36 (0.32, 0.41)	
				C_{max} [IU/dL]	282.8 (238.7, 326.9) (73.0)	298.0 (211.0, 324.0) (173.0, 448.0)	104.0 (217.0, 321.0)	274.1 (234.1, 321.0)	
				T_{max} [hr]	0.76 (0.55, 0.97) (0.35)	0.65 (0.45, 1.18) (0.42, 1.20)	0.72 (0.45, 1.17)	0.69 (0.52, 0.91)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF: RCo)]	3.5 (3.0, 4.1) (0.9)	3.7 (2.6, 4.0) (2.2, 5.6)	1.2 (2.7, 3.9)	3.4 (2.9, 4.0)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 12[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	97.9	78.8 (66.9, 90.6) (18.6)	85.0 (63.8, 92.4) (43.9, 105.9)	27.0 (64.7, 91.7)	76.5 (64.7, 90.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	104.0	82.9 (69.6, 96.2) (20.9)	88.3 (65.9, 99.4) (46.2, 110.3)	31.9 (66.2, 98.0)	80.2 (67.2, 95.7)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3586.6	2527.8 (1871.5, 3184.0) (1032.9)	2539.1 (1488.0, 3334.4) (1177.4, 4539.1)	1692.9 (1609.0, 3301.9)	2331.3 (1776.1, 3060.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	22.2	20.9 (18.2, 23.6) (4.2)	20.7 (17.9, 23.4) (14.7, 29.8)	4.9 (18.1, 23.0)	20.5 (18.1, 23.3)	
				MRT [hr]	34.5	29.6 (25.7, 33.5) (6.1)	28.8 (25.4, 34.5) (21.5, 42.4)	7.9 (25.8, 33.7)	29.1 (25.6, 33.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.013 (0.010, 0.015) (0.004)	0.011 (0.010, 0.015) (0.009, 0.022)	0.005 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.015)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.33	0.37 (0.31, 0.43) (0.09)	0.35 (0.33, 0.40) (0.24, 0.64)	0.06 (0.33, 0.39)	0.36 (0.31, 0.42)	
				C_{max} [IU/dL]	304.0	281.0 (232.8, 329.2) (75.9)	296.5 (211.0, 324.0) (173.0, 448.0)	108.5 (214.0, 322.5)	271.8 (228.8, 322.8)	
				T_{max} [hr]	0.65	0.77 (0.54, 1.00) (0.36)	0.58 (0.45, 1.18) (0.42, 1.20)	0.73 (0.45, 1.18)	0.69 (0.51, 0.94)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.8	3.5 (2.9, 4.1) (0.9)	3.7 (2.6, 4.0) (2.2, 5.6)	1.3 (2.7, 4.0)	3.4 (2.9, 4.0)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 15)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	63.2 (52.9, 73.5) (18.6)	64.2 (48.3, 73.4) (28.8, 91.7)	25.1 (48.3, 73.4)	60.4 (50.6, 72.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	69.2 (56.7, 81.6) (22.5)	70.2 (49.6, 87.6) (29.0, 106.2)	38.0 (49.6, 87.6)	65.5 (53.9, 79.7)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2649.3 (1891.4, 3407.2) (1368.6)	2402.1 (1598.5 , 3085.2) (656.5, 5115.8)	1486.7 (1598.5, 3085.2)	2314.5 (1696.2, 3158.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	25.5 (21.9, 29.0) (6.4)	25.9 (19.4 , 29.2) (14.7, 37.6)	9.8 (19.4, 29.2)	24.7 (21.4, 28.5)	
				MRT [hr]	36.3 (31.5, 41.1) (8.7)	36.5 (29.5, 41.6) (22.6, 52.0)	12.0 (29.5, 41.6)	35.3 (30.9, 40.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.016 (0.013, 0.020) (0.006)	0.014 (0.011, 0.020) (0.009, 0.034)	0.009 (0.011, 0.020)	0.015 (0.013, 0.019)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.55 (0.48, 0.62) (0.13)	0.55 (0.45, 0.59) (0.33, 0.84)	0.14 (0.45, 0.59)	0.54 (0.48, 0.61)	
				C_{max} [IU/dL]	180.9 (158.1, 203.7) (41.2)	175.0 (151.0, 207.0) (109.0, 275.0)	56.0 (151.0, 207.0)	176.6 (155.6, 200.5)	
				T_{max} [hr]	0.59 (0.38, 0.81) (0.38)	0.45 (0.42, 0.55) (0.40, 1.80)	0.13 (0.42, 0.55)	0.53 (0.42, 0.67)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.3 (2.0, 2.5) (0.5)	2.2 (1.9, 2.6) (1.4, 3.5)	0.7 (1.9, 2.6)	2.2 (2.0, 2.5)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 14)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	66.5	62.9 (51.8, 74.1) (19.2)	62.6 (48.3, 90.5) (28.8, 91.7)	25.1 (48.3, 73.4)	60.0 (49.6, 72.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	73.1	68.9 (55.4, 82.4) (23.3)	68.0 (49.6, 96.2) (29.0, 106.2)	38.0 (49.6, 87.6)	65.0 (52.6, 80.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2921.0	2629.9 (1811.1, 3448.7) (1418.1)	2320.0 (1598.5, 4558.0) (656.5, 5115.8)	1486.7 (1598.5, 3085.2)	2276.3 (1629.8, 3179.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	27.8	25.3 (21.5, 29.1) (6.6)	24.7 (19.4, 32.7) (14.7, 37.6)	9.8 (19.4, 29.2)	24.5 (21.0, 28.6)	
				MRT [hr]	40.0	36.0 (30.9, 41.2) (9.0)	34.3 (29.5, 47.9) (22.6, 52.0)	12.0 (29.5, 41.6)	35.0 (30.3, 40.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014	0.016 (0.013, 0.020) (0.007)	0.015 (0.011, 0.021) (0.009, 0.034)	0.009 (0.011, 0.020)	0.015 (0.012, 0.019)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.55	0.55 (0.48, 0.63) (0.13)	0.55 (0.45, 0.63) (0.33, 0.84)	0.14 (0.45, 0.59)	0.54 (0.47, 0.62)	
				C_{max} [IU/dL]	153.0	182.9 (158.7, 207.2) (42.0)	181.5 (151.0, 217.0) (109.0, 275.0)	56.0 (151.0, 207.0)	178.4 (155.9, 204.3)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.60 (0.37, 0.83) (0.40)	0.44 (0.42, 0.57) (0.40, 1.80)	0.13 (0.42, 0.55)	0.53 (0.41, 0.69)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9	2.3 (2.0, 2.6) (0.5)	2.3 (1.9, 2.7) (1.4, 3.5)	0.7 (1.9, 2.6)	2.2 (2.0, 2.6)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 13[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	71.2 (60.5, 82.0) (17.8)	74.5 (52.8, 83.4) (37.6, 102.2)	27.7 (53.7, 81.4)	69.0 (58.4, 81.5)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	77.9 (65.3, 90.6) (20.9)	83.1 (54.7, 97.7) (40.7, 109.4)	35.7 (55.1, 90.8)	75.0 (62.7, 89.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3010.4 (2273.9, 3746.9) (1218.8)	3345.2 (1590.5, 3965.6) (1423.0, 5184.2)	2244.6 (1614.5, 3859.0)	2758.6 (2099.7, 3624.4)	
				$t_{1/2}$ [hr]	25.7 (22.7, 28.7) (5.0)	25.8 (21.2, 28.3) (18.7, 37.2)	6.6 (21.6, 28.1)	25.3 (22.6, 28.3)	
				MRT [hr]	37.4 (32.9, 42.0) (7.5)	35.6 (30.0, 44.2) (26.9, 53.1)	10.1 (30.9, 41.0)	36.8 (32.6, 41.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014 (0.011, 0.017) (0.005)	0.012 (0.010, 0.018) (0.009, 0.025)	0.007 (0.011, 0.018)	0.013 (0.011, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.50 (0.43, 0.58) (0.13)	0.50 (0.42, 0.54) (0.32, 0.86)	0.10 (0.43, 0.53)	0.49 (0.43, 0.56)	
				C_{max} [IU/dL]	190.3 (164.2, 216.5) (43.3)	194.0 (157.0, 224.0) (126.0, 287.0)	50.0 (165.0, 215.0)	185.9 (162.1, 213.1)	
				T_{max} [hr]	0.68 (0.50, 0.87) (0.31)	0.50 (0.45, 1.17) (0.42, 1.18)	0.37 (0.45, 0.82)	0.63 (0.49, 0.80)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.4 (2.1, 2.7) (0.5)	2.4 (2.0, 2.8) (1.6, 3.6)	0.6 (2.1, 2.7)	2.3 (2.0, 2.7)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 12[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	89.7	69.7 (58.5, 81.0) (17.7)	74.2 (52.8, 81.4) (37.6, 102.2)	26.2 (53.3, 79.4)	67.5 (56.6, 80.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	98.9	76.2 (63.0, 89.4) (20.8)	82.4 (54.7, 90.8) (40.7, 109.4)	33.9 (54.9, 88.7)	73.3 (60.7, 88.7)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4048.3	2923.9 (2142.0, 3705.8) (1230.6)	3150.6 (1590.5, 3859.0) (1423.0, 5184.2)	2243.4 (1602.5, 3845.9)	2671.8 (1999.6, 3570.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	26.7	25.6 (22.3, 28.9) (5.2)	24.9 (21.2, 28.3) (18.7, 37.2)	6.9 (21.4, 28.2)	25.2 (22.2, 28.5)	
				MRT [hr]	41.0	37.1 (32.2, 42.1) (7.8)	35.4 (30.0, 44.2) (26.9, 53.1)	12.1 (30.4, 42.6)	36.4 (32.0, 41.5)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.014 (0.011, 0.017) (0.005)	0.012 (0.011, 0.018) (0.009, 0.025)	0.007 (0.011, 0.018)	0.014 (0.011, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.41	0.51 (0.43, 0.59) (0.13)	0.51 (0.43, 0.54) (0.32, 0.86)	0.11 (0.43, 0.54)	0.50 (0.43, 0.58)	
				C_{max} [IU/dL]	195.0	189.9 (161.2, 218.6) (45.2)	188.0 (157.0, 224.0) (126.0, 287.0)	58.5 (161.0, 219.5)	185.1 (159.3, 215.1)	
				T_{max} [hr]	0.65	0.68 (0.48, 0.89) (0.32)	0.49 (0.45, 1.17) (0.42, 1.18)	0.54 (0.45, 0.99)	0.62 (0.48, 0.82)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.4	2.4 (2.0, 2.7) (0.6)	2.3 (2.0, 2.8) (1.6, 3.6)	0.7 (2.0, 2.7)	2.3 (2.0, 2.7)	

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 15)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	80.3 (63.3, 97.4) (30.8)	81.7 (54.7, 104.3) (31.9, 133.1)	49.5 (54.7, 104.3)	74.0 (57.8, 94.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	100.1 (76.6, 123.6) (42.5)	96.8 (64.0, 126.5) (37.0, 174.7)	62.4 (64.0, 126.5)	91.0 (70.1, 118.1)	
					Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 14)			
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)
				$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	69.2	81.1 (62.8, 99.5) (31.8)	86.6 (54.7, 109.5) (31.9, 133.1)	49.5 (54.7, 104.3)	74.3 (57.0, 97.0)
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	81.6	101.4 (76.2, 126.7) (43.8)	103.2 (64.0, 138.3) (37.0, 174.7)	62.4 (64.0, 126.5)	91.7 (69.2, 121.6)

付録表 2.7.2-3. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、全被験者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 13[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	67.7 (55.6, 79.8) (20.0)	71.8 (49.6, 89.2) (31.6, 96.1)	26.2 (56.3, 82.5)	64.5 (52.7, 79.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	97.7 (63.7, 131.7) (56.3)	94.8 (60.4, 106.5) (35.3, 266.8)	31.2 (68.7, 99.9)	87.2 (65.3, 116.4)	
					Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 12[a]) Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)
				$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	82.5	66.4 (53.5, 79.4) (20.4)	68.5 (49.6, 89.2) (31.6, 96.1)	29.8 (52.9, 82.8)	63.2 (50.9, 78.6)
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	106.5	97.0 (59.7, 134.3) (58.7)	92.9 (60.4, 99.9) (35.3, 266.8)	35.1 (64.5, 99.7)	85.8 (62.6, 117.5)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}96hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; BE = bleeding episode; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IP = investigational product; IQR = inter quartile range; IR = incremental recovery; iv = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 2 回目の rVWF を投与しなかった 2 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 67、Table 69、Table 71、Table 73、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 43、Table 44、Table 45、Table 46

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 11)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
The objectives of this study were: ・ To compare the PK parameters of rVWF alone or concomitantly with rFVIII in subjects with type 3 VWD ・ To examine the PK parameters of rVWF in subjects with severe VWD ・ To evaluate the hemostatic efficacy, safety, and tolerability of rVWF:rFVIII and rVWF alone in subjects with VWD receiving the IP for the treatment of BEs ・ To evaluate tolerability and safety of rVWF including the development of inhibitory and total binding anti-VWF antibodies and clinically significant changes in laboratory parameters following drug administration ・ To assess changes in Health-Related Quality of Life (HRQoL)	multicenter, part-randomized study rVWF: [redacted] rFVIII: [redacted]	PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion	VWD (37) 37 years (18, 64)	$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	36.9 (32.3, 41.4) (6.7)	37.9 (34.4, 43.8) (21.6, 44.7)	7.5 (34.4, 41.9)	36.2 (31.4, 41.7)	【5.3.5.2-1】
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	38.4 (33.6, 43.2) (7.1)	40.1 (36.2, 44.8) (22.4, 45.8)	7.7 (36.2, 43.9)	37.7 (32.6, 43.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1021.6 (780.3, 1263.0) (359.3)	1090.3 (672.6, 1342.7) (531.0, 1680.2)	631.5 (672.6, 1304.1)	961.3 (747.2, 1236.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	19.1 (15.8, 22.4) (4.9)	18.6 (13.9, 24.8) (11.8, 28.0)	7.7 (13.9, 21.7)	18.5 (15.5, 22.1)	
				MRT [hr]	26.3 (21.7, 30.9) (6.9)	25.2 (21.5, 33.0) (16.8, 39.2)	10.4 (21.5, 31.9)	25.5 (21.4, 30.4)	
				CL [dL/kg/hr]	0.027 (0.023, 0.032) (0.007)	0.025 (0.023, 0.034) (0.022, 0.045)	0.005 (0.023, 0.028)	0.027 (0.023, 0.031)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.71 (0.56, 0.85) (0.21)	0.68 (0.52, 0.91) (0.42, 1.13)	0.34 (0.52, 0.86)	0.68 (0.55, 0.83)	
				C_{max} [IU/dL]	161.8 (140.1, 183.5) (32.3)	150.0 (138.0, 199.0) (125.0, 235.0)	40.0 (138.0, 178.0)	159.2 (140.5, 180.4)	
				T_{max} [hr]	0.61 (0.44, 0.78) (0.26)	0.47 (0.42, 0.88) (0.40, 1.20)	0.37 (0.42, 0.78)	0.57 (0.44, 0.73)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.0 (1.8, 2.3) (0.4)	1.9 (1.7, 2.5) (1.6, 2.9)	0.5 (1.7, 2.2)	2.0 (1.8, 2.3)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 10)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	44.7	36.1 (31.4, 40.8) (6.5)	37.9 (28.9, 41.9) (21.6, 43.8)	5.5 (34.4, 39.9)	35.4 (30.5, 41.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	45.8	37.6 (32.6, 42.7) (7.0)	39.8 (29.2, 43.9) (22.4, 44.8)	6.7 (36.2, 42.9)	36.9 (31.7, 43.1)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1090.3	1014.8 (744.4, 1285.1) (378.0)	1047.9 (565.1, 1342.7) (531.0, 1680.2)	631.5 (672.6, 1304.1)	949.3 (716.7, 1257.3)	
				$t_{1/2}$ [hr]	18.5	19.1 (15.4, 22.8) (5.1)	19.7 (13.7, 24.8) (11.8, 28.0)	7.7 (13.9, 21.7)	18.5 (15.2, 22.5)	
				MRT [hr]	23.8	26.6 (21.4, 31.7) (7.2)	26.9 (18.2, 33.0) (16.8, 39.2)	10.4 (21.5, 31.9)	25.7 (21.1, 31.3)	
				CL [dL/kg/hr]	0.022	0.028 (0.023, 0.033) (0.007)	0.025 (0.023, 0.034) (0.022, 0.045)	0.004 (0.023, 0.028)	0.027 (0.023, 0.032)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.52	0.72 (0.57, 0.88) (0.21)	0.70 (0.48, 0.91) (0.42, 1.13)	0.27 (0.60, 0.86)	0.70 (0.56, 0.86)	
				C_{max} [IU/dL]	178.0	160.2 (136.2, 184.2) (33.6)	148.0 (137.0, 199.0) (125.0, 235.0)	34.0 (138.0, 172.0)	157.4 (137.2, 180.6)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.62 (0.43, 0.82) (0.27)	0.49 (0.42, 0.88) (0.40, 1.20)	0.37 (0.42, 0.78)	0.58 (0.44, 0.77)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.2	2.0 (1.7, 2.3) (0.4)	1.8 (1.7, 2.5) (1.6, 2.9)	0.4 (1.7, 2.2)	2.0 (1.7, 2.3)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Overall (n = 10[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	36.3 (29.7, 42.8) (9.1)	36.6 (25.5, 42.9) (23.0, 54.2)	10.5 (29.8, 40.3)	35.2 (29.4, 42.3)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	38.2 (30.8, 45.5) (10.3)	38.2 (26.1, 49.4) (23.5, 56.7)	13.1 (30.1, 43.2)	36.9 (30.3, 45.0)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1114.2 (742.7, 1485.8) (519.4)	1024.6 (557.8, 1559.0) (525.3, 2149.4)	839.7 (678.8, 1518.5)	1010.5 (722.4, 1413.4)	
				$t_{1/2}$ [hr]	20.5 (17.1, 23.9) (4.7)	19.0 (16.4, 23.7) (15.2, 31.2)	5.7 (17.3, 23.0)	20.1 (17.2, 23.4)	
				MRT [hr]	28.2 (22.7, 33.6) (7.6)	25.1 (22.5, 36.1) (20.1, 43.5)	13.0 (23.0, 35.9)	27.4 (22.9, 32.7)	
				CL [dL/kg/hr]	0.028 (0.022, 0.034) (0.008)	0.026 (0.020, 0.038) (0.018, 0.043)	0.010 (0.023, 0.033)	0.027 (0.022, 0.033)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.76 (0.64, 0.88) (0.17)	0.76 (0.60, 0.99) (0.47, 1.01)	0.24 (0.64, 0.88)	0.74 (0.62, 0.88)	
				C_{max} [IU/dL]	152.5 (130.6, 174.4) (30.6)	146.0 (130.0, 164.0) (127.0, 231.0)	29.0 (131.0, 160.0)	150.2 (132.3, 170.4)	
				T_{max} [hr]	0.51 (0.36, 0.66) (0.21)	0.44 (0.42, 0.50) (0.40, 1.10)	0.05 (0.42, 0.47)	0.48 (0.39, 0.60)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9 (1.6, 2.2) (0.4)	1.8 (1.6, 2.0) (1.6, 2.9)	0.4 (1.6, 2.0)	1.9 (1.7, 2.1)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:RCo	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 9[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	40.3	35.8 (28.5, 43.1) (9.5)	34.2 (25.5, 42.9) (23.0, 54.2)	9.9 (29.8, 39.8)	34.7 (28.3, 42.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	41.4	37.8 (29.5, 46.2) (10.8)	36.2 (26.1, 49.4) (23.5, 56.7)	13.1 (30.1, 43.2)	36.5 (29.2, 45.5)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1025.1	1124.1 (701.5, 1546.8) (549.9)	1024.1 (557.8, 1559.0) (525.3, 2149.4)	839.7 (678.8, 1518.5)	1008.9 (688.2, 1478.9)	
				$t_{1/2}$ [hr]	18.6	20.7 (16.9, 24.5) (5.0)	19.4 (16.4, 23.7) (15.2, 31.2)	5.7 (17.3, 23.0)	20.2 (17.0, 24.1)	
				MRT [hr]	24.7	28.6 (22.4, 34.7) (8.0)	25.5 (22.5, 36.1) (20.1, 43.5)	13.0 (23.0, 35.9)	27.7 (22.6, 33.9)	
				CL [dL/kg/hr]	0.024	0.028 (0.022, 0.035) (0.008)	0.028 (0.020, 0.038) (0.018, 0.043)	0.010 (0.023, 0.033)	0.027 (0.022, 0.034)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.60	0.78 (0.64, 0.91) (0.17)	0.77 (0.64, 0.99) (0.47, 1.01)	0.22 (0.66, 0.88)	0.76 (0.63, 0.91)	
				C_{max} [IU/dL]	160.0	151.7 (126.8, 176.5) (32.3)	139.0 (130.0, 164.0) (127.0, 231.0)	23.0 (131.0, 154.0)	149.1 (129.3, 172.1)	
				T_{max} [hr]	1.10	0.44 (0.42, 0.46) (0.03)	0.43 (0.42, 0.47) (0.40, 0.50)	0.03 (0.42, 0.45)	0.44 (0.42, 0.46)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.0	1.9 (1.6, 2.2) (0.4)	1.7 (1.6, 2.0) (1.6, 2.9)	0.3 (1.6, 1.9)	1.9 (1.6, 2.2)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 11)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	79.8 (67.8, 91.9) (18.0)	74.3 (63.8, 108.4) (56.1, 108.9)	29.3 (63.8, 93.2)	78.1 (67.3, 90.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	83.7 (70.1, 97.3) (20.2)	78.1 (64.7, 111.9) (57.6, 117.5)	36.8 (64.7, 101.5)	81.6 (69.5, 95.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2577.9 (1867.3, 3288.5) (1057.7)	2520.3 (1475.2, 4098.2) (1371.0, 4399.2)	1795.1 (1475.2, 3270.3)	2382.3 (1795.2, 3161.4)	
				$t_{1/2}$ [hr]	20.6 (18.1, 23.1) (3.8)	20.1 (17.1, 24.5) (15.1, 25.9)	7.2 (17.1, 24.3)	20.3 (17.9, 23.0)	
				MRT [hr]	29.8 (25.6, 34.1) (6.3)	29.7 (23.8, 37.4) (21.4, 40.4)	10.5 (23.8, 34.3)	29.2 (25.3, 33.7)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013 (0.011, 0.015) (0.003)	0.013 (0.010, 0.016) (0.009, 0.017)	0.006 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.014)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.36 (0.33, 0.40) (0.05)	0.38 (0.33, 0.41) (0.24, 0.41)	0.08 (0.33, 0.41)	0.36 (0.32, 0.40)	
				C_{max} [IU/dL]	259.8 (230.3, 289.4) (44.0)	246.0 (228.0, 296.0) (195.0, 354.0)	63.0 (228.0, 291.0)	256.6 (229.7, 286.6)	
				T_{max} [hr]	0.66 (0.42, 0.90) (0.36)	0.47 (0.42, 1.22) (0.40, 1.25)	0.75 (0.42, 1.17)	0.59 (0.43, 0.81)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.3 (2.9, 3.6) (0.6)	3.1 (2.9, 3.7) (2.4, 4.5)	0.8 (2.9, 3.6)	3.2 (2.9, 3.6)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 10)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	89.5	78.9 (65.5, 92.2) (18.7)	73.8 (61.3, 108.4) (56.1, 108.9)	29.3 (63.8, 93.2)	77.0 (65.4, 90.7)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	95.3	82.6 (67.6, 97.6) (21.0)	77.2 (62.1, 111.9) (57.6, 117.5)	36.8 (64.7, 101.5)	80.3 (67.3, 95.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3270.3	2508.7 (1730.1, 3287.2) (1088.3)	2392.3 (1387.3, 4098.2) (1371.0, 4399.2)	1502.4 (1475.2, 2977.6)	2308.0 (1696.9, 3139.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	24.5	20.2 (17.5, 22.9) (3.7)	19.9 (15.7, 24.3) (15.1, 25.9)	7.1 (17.1, 24.2)	19.9 (17.4, 22.8)	
				MRT [hr]	34.3	29.4 (24.7, 34.0) (6.5)	28.2 (23.8, 37.4) (21.4, 40.4)	10.2 (23.8, 34.0)	28.7 (24.6, 33.6)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.013 (0.011, 0.015) (0.003)	0.013 (0.009, 0.016) (0.009, 0.017)	0.006 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.015)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.36	0.36 (0.32, 0.40) (0.06)	0.39 (0.32, 0.41) (0.24, 0.41)	0.08 (0.33, 0.41)	0.36 (0.32, 0.41)	
				C_{max} [IU/dL]	246.0	261.2 (228.2, 294.2) (46.1)	250.5 (222.0, 296.0) (195.0, 354.0)	63.0 (228.0, 291.0)	257.7 (227.7, 291.6)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.68 (0.42, 0.95) (0.37)	0.48 (0.42, 1.22) (0.40, 1.25)	0.75 (0.42, 1.17)	0.61 (0.43, 0.86)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.1	3.3 (2.9, 3.7) (0.6)	3.1 (2.8, 3.7) (2.4, 4.5)	0.8 (2.9, 3.6)	3.2 (2.8, 3.7)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Overall (n = 10[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	84.7 (73.3, 96.2) (16.0)	90.1 (65.6, 97.9) (54.0, 105.9)	22.1 (73.7, 95.8)	83.2 (71.7, 96.5)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	89.5 (76.2, 102.8) (18.6)	96.3 (66.4, 107.2) (54.7, 110.3)	28.7 (75.3, 104.0)	87.6 (74.2, 103.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2816.1 (2061.8, 3570.4) (1054.4)	3088.3 (1488.0, 3586.6) (1177.4, 4539.1)	1631.7 (1908.7, 3540.4)	2610.9 (1917.4, 3555.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	21.4 (18.2, 24.7) (4.6)	21.9 (15.4, 25.6) (14.7, 29.8)	5.5 (17.9, 23.4)	21.0 (17.9, 24.5)	
				MRT [hr]	30.5 (25.6, 35.3) (6.8)	30.6 (22.4, 36.9) (21.5, 42.4)	9.1 (25.4, 34.5)	29.8 (25.4, 35.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.012 (0.010, 0.014) (0.003)	0.010 (0.009, 0.015) (0.009, 0.018)	0.004 (0.010, 0.013)	0.011 (0.010, 0.013)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.34 (0.31, 0.38) (0.05)	0.34 (0.33, 0.39) (0.24, 0.40)	0.05 (0.33, 0.38)	0.34 (0.31, 0.38)	
				C_{max} [IU/dL]	298.4 (250.7, 346.1) (66.7)	301.0 (217.0, 324.0) (211.0, 448.0)	67.0 (254.0, 321.0)	292.1 (250.1, 341.1)	
				T_{max} [hr]	0.71 (0.48, 0.95) (0.33)	0.58 (0.45, 1.18) (0.42, 1.18)	0.72 (0.45, 1.17)	0.65 (0.48, 0.89)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.7 (3.1, 4.3) (0.8)	3.8 (2.7, 4.1) (2.6, 5.6)	0.8 (3.2, 4.0)	3.7 (3.1, 4.3)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:CB	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 9[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	97.9	83.3 (70.8, 95.7) (16.2)	89.2 (65.6, 95.8) (54.0, 105.9)	18.7 (73.7, 92.4)	81.7 (69.5, 96.1)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	104.0	87.9 (73.3, 102.5) (19.0)	96.0 (66.4, 107.2) (54.7, 110.3)	24.1 (75.3, 99.4)	85.9 (71.6, 103.0)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3586.6	2730.5 (1899.6, 3561.4) (1080.9)	2907.2 (1488.0, 3540.4) (1177.4, 4539.1)	1425.7 (1908.7, 3334.4)	2520.4 (1794.1, 3540.7)	
				$t_{1/2}$ [hr]	22.2	21.3 (17.6, 25.0) (4.8)	21.6 (15.4, 25.6) (14.7, 29.8)	5.5 (17.9, 23.4)	20.8 (17.4, 24.9)	
				MRT [hr]	34.5	30.1 (24.6, 35.5) (7.0)	28.2 (22.4, 36.9) (21.5, 42.4)	9.1 (25.4, 34.5)	29.3 (24.6, 35.1)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.012 (0.010, 0.014) (0.003)	0.010 (0.009, 0.015) (0.009, 0.018)	0.003 (0.010, 0.013)	0.012 (0.010, 0.014)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.33	0.34 (0.31, 0.38) (0.05)	0.34 (0.33, 0.39) (0.24, 0.40)	0.05 (0.33, 0.38)	0.34 (0.30, 0.38)	
				C_{max} [IU/dL]	304.0	297.8 (243.4, 352.1) (70.7)	298.0 (217.0, 324.0) (211.0, 448.0)	67.0 (254.0, 321.0)	290.8 (243.8, 346.8)	
				T_{max} [hr]	0.65	0.72 (0.45, 0.99) (0.35)	0.50 (0.45, 1.18) (0.42, 1.18)	0.72 (0.45, 1.17)	0.65 (0.46, 0.93)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3.8	3.7 (3.0, 4.4) (0.9)	3.7 (2.7, 4.1) (2.6, 5.6)	0.8 (3.2, 4.0)	3.6 (3.1, 4.3)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 11)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	67.5 (58.3, 76.7) (13.7)	66.5 (57.8, 91.4) (48.3, 91.7)	15.6 (57.8, 73.4)	66.3 (58.2, 75.6)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	73.8 (62.4, 85.2) (16.9)	71.0 (59.8, 96.2) (49.6, 106.2)	27.7 (59.8, 87.6)	72.1 (62.0, 83.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2817.0 (2030.9, 3603.1) (1170.2)	2856.6 (1777.9, 4558.0) (1350.7, 5115.8)	1307.3 (1777.9, 3085.2)	2609.4 (1979.3, 3440.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	26.2 (22.2, 30.3) (6.0)	25.9 (22.5, 34.1) (18.1, 37.6)	6.7 (22.5, 29.2)	25.6 (22.0, 29.8)	
				MRT [hr]	37.0 (31.4, 42.6) (8.3)	36.5 (30.6, 48.2) (26.7, 52.0)	10.9 (30.6, 41.6)	36.2 (31.2, 42.0)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014 (0.012, 0.016) (0.003)	0.014 (0.011, 0.017) (0.009, 0.020)	0.005 (0.011, 0.017)	0.014 (0.012, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.51 (0.46, 0.56) (0.08)	0.55 (0.45, 0.57) (0.33, 0.59)	0.11 (0.45, 0.56)	0.50 (0.45, 0.56)	
				C_{max} [IU/dL]	190.8 (166.2, 215.5) (36.7)	188.0 (156.0, 224.0) (149.0, 275.0)	51.0 (156.0, 207.0)	187.9 (166.2, 212.3)	
				T_{max} [hr]	0.64 (0.34, 0.94) (0.44)	0.45 (0.42, 1.17) (0.40, 1.80)	0.13 (0.42, 0.55)	0.56 (0.40, 0.78)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF: RCo)]	2.4 (2.1, 2.7) (0.5)	2.4 (1.9, 2.8) (1.9, 3.5)	0.6 (1.9, 2.6)	2.4 (2.1, 2.7)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 10)				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	66.5	67.6 (57.3, 77.9) (14.4)	65.3 (55.0, 91.4) (48.3, 91.7)	15.6 (57.8, 73.4)	66.3 (57.2, 76.8)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	73.1	73.9 (61.1, 86.6) (17.8)	70.6 (58.0, 96.2) (49.6, 106.2)	27.7 (59.8, 87.6)	72.0 (60.8, 85.3)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2921.0	2806.6 (1924.6, 3688.5) (1232.9)	2629.3 (1598.5, 4558.0) (1350.7, 5115.8)	1307.3 (1777.9, 3085.2)	2580.1 (1894.4, 3514.1)	
				$t_{1/2}$ [hr]	27.8	26.1 (21.6, 30.6) (6.3)	24.7 (19.0, 34.1) (18.1, 37.6)	6.7 (22.5, 29.2)	25.4 (21.5, 30.1)	
				MRT [hr]	40.0	36.7 (30.5, 42.9) (8.7)	34.3 (27.2, 48.2) (26.7, 52.0)	10.9 (30.6, 41.6)	35.8 (30.4, 42.2)	
				CL [dL/kg/hr]	0.014	0.014 (0.012, 0.017) (0.003)	0.014 (0.010, 0.017) (0.009, 0.020)	0.005 (0.011, 0.017)	0.014 (0.012, 0.016)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.55	0.50 (0.45, 0.56) (0.08)	0.54 (0.45, 0.57) (0.33, 0.59)	0.11 (0.45, 0.56)	0.50 (0.44, 0.56)	
				C_{max} [IU/dL]	153.0	194.6 (168.6, 220.6) (36.4)	192.5 (156.0, 224.0) (149.0, 275.0)	32.0 (175.0, 207.0)	191.8 (168.8, 217.8)	
				T_{max} [hr]	0.47	0.66 (0.33, 0.99) (0.46)	0.44 (0.42, 1.17) (0.40, 1.80)	0.13 (0.42, 0.55)	0.57 (0.39, 0.82)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	1.9	2.4 (2.1, 2.8) (0.5)	2.4 (1.9, 2.8) (1.9, 3.5)	0.4 (2.2, 2.6)	2.4 (2.1, 2.7)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Overall (n = 10[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	76.3 (65.6, 87.1) (15.0)	77.2 (53.7, 89.7) (52.8, 102.2)	12.0 (71.3, 83.4)	74.9 (64.6, 86.9)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	83.7 (70.9, 96.6) (18.0)	86.6 (55.1, 98.9) (54.7, 109.4)	23.3 (74.4, 97.7)	81.8 (69.1, 96.8)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	3275.2 (2430.7, 4119.7) (1180.6)	3683.3 (1590.5, 4048.3) (1482.4, 5184.2)	1666.3 (2299.3, 3965.6)	3050.2 (2259.2, 4118.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	26.0 (22.1, 29.9) (5.4)	26.0 (20.6, 31.6) (18.7, 37.2)	6.6 (21.6, 28.1)	25.6 (22.1, 29.6)	
				MRT [hr]	38.1 (32.2, 43.9) (8.2)	37.2 (29.1, 45.8) (26.9, 53.1)	13.3 (30.9, 44.2)	37.3 (32.0, 43.5)	
				CL [dL/kg/hr]	0.013 (0.010, 0.015) (0.003)	0.012 (0.010, 0.018) (0.009, 0.018)	0.003 (0.010, 0.013)	0.012 (0.010, 0.014)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.46 (0.41, 0.51) (0.07)	0.46 (0.41, 0.53) (0.32, 0.54)	0.11 (0.42, 0.53)	0.46 (0.41, 0.51)	
				C_{max} [IU/dL]	202.2 (174.5, 229.9) (38.7)	195.5 (165.0, 230.0) (157.0, 287.0)	53.0 (171.0, 224.0)	199.1 (174.8, 226.8)	
				T_{max} [hr]	0.71 (0.48, 0.95) (0.33)	0.58 (0.45, 1.18) (0.42, 1.18)	0.72 (0.45, 1.17)	0.65 (0.48, 0.89)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF: RCo)]	2.5 (2.2, 2.9) (0.5)	2.4 (2.1, 2.9) (2.0, 3.6)	0.7 (2.1, 2.8)	2.5 (2.2, 2.8)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters VWF:Ag	Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 9[a])				Location of Study Report
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	89.7	74.9 (63.3, 86.5) (15.1)	77.0 (53.7, 83.4) (52.8, 102.2)	10.1 (71.3, 81.4)	73.5 (62.6, 86.3)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	98.9	82.0 (68.0, 96.0) (18.2)	86.5 (55.1, 97.7) (54.7, 109.4)	16.4 (74.4, 90.8)	80.1 (66.6, 96.2)	
				$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr^2·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	4048.3	3189.3 (2252.6, 4126.0) (1218.6)	3533.8 (1590.5, 3965.6) (1482.4, 5184.2)	1559.7 (2299.3, 3859.0)	2955.8 (2119.9, 4121.2)	
				$t_{1/2}$ [hr]	26.7	26.0 (21.5, 30.4) (5.8)	25.8 (20.6, 31.6) (18.7, 37.2)	6.6 (21.6, 28.1)	25.4 (21.6, 30.0)	
				MRT [hr]	41.0	37.8 (31.1, 44.4) (8.6)	35.6 (29.1, 45.8) (26.9, 53.1)	13.3 (30.9, 44.2)	36.9 (31.0, 43.9)	
				CL [dL/kg/hr]	0.010	0.013 (0.010, 0.015) (0.003)	0.012 (0.010, 0.018) (0.009, 0.018)	0.002 (0.011, 0.013)	0.012 (0.010, 0.015)	
				V_{ss} [dL/kg]	0.41	0.47 (0.41, 0.52) (0.07)	0.49 (0.42, 0.53) (0.32, 0.54)	0.10 (0.43, 0.53)	0.46 (0.40, 0.53)	
				C_{max} [IU/dL]	195.0	203.0 (171.5, 234.5) (41.0)	196.0 (165.0, 230.0) (157.0, 287.0)	53.0 (171.0, 224.0)	199.6 (172.1, 231.5)	
				T_{max} [hr]	0.65	0.72 (0.45, 0.99) (0.35)	0.50 (0.45, 1.18) (0.42, 1.18)	0.72 (0.45, 1.17)	0.65 (0.46, 0.93)	
				IR at C_{max} [(IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	2.4	2.5 (2.1, 2.9) (0.5)	2.5 (2.1, 2.9) (2.0, 3.6)	0.7 (2.1, 2.8)	2.5 (2.2, 2.9)	

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 11)				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK1 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	92.1 (74.1, 110.2) (26.8)	94.3 (81.6, 119.5) (32.5, 133.1)	27.8 (81.6, 109.5)	87.4 (67.9, 112.5)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	115.2 (89.1, 141.3) (38.8)	116.8 (87.8, 171.3) (41.6, 174.7)	50.5 (87.8, 138.3)	108.1 (82.7, 141.4)	
					Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 10)			
						Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)
				$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	69.2	94.4 (75.0, 113.8) (27.1)	95.2 (81.6, 119.5) (32.5, 133.1)	27.8 (81.7, 109.5)	89.4 (67.8, 118.0)
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	81.6	118.6 (90.5, 146.6) (39.2)	119.6 (87.8, 171.3) (41.6, 174.7)	41.4 (96.8, 138.3)	111.2 (83.0, 149.0)

付録表 2.7.2-4. 第 III 相 071001 試験の PK パラメータの要約（RPK-FAS、3 型 VWD 患者）（続き）

Study Objective	Study Design IP [Lot Nos.]	Treatments (Dose, Route)	Subjects (No.) Age: Mean (Range)	PK parameters FVIII:C	Overall (n = 10[a])				Location of Study Report
					Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)	
		PK80 Arm3 (Type 3) PK2 rVWF: 80 IU/kg iv infusion		$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	75.9 (66.1, 85.7) (13.7)	75.8 (57.2, 89.5) (56.3, 96.1)	24.1 (65.1, 89.2)	74.8 (65.5, 85.4)	
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	112.2 (71.9, 152.5) (56.4)	98.3 (75.3, 122.5) (68.7, 266.8)	15.5 (91.0, 106.5)	104.1 (79.9, 135.6)	
					Japanese (n = 1)	non-Japanese (n = 9[a]) Mean (95% CI) (SD)	Median (95% CI) (Min, Max)	IQR (Q1, Q3)	GM (95% CI)
				$AUC_{0\text{-}96hr}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	82.5	75.2 (64.2, 86.2) (14.3)	75.3 (57.2, 89.5) (56.3, 96.1)	24.1 (65.1, 89.2)	74.0 (63.8, 85.9)
				$AUC_{0\text{-}inf}$/dose [(hr·IU/dL)/(IU/kg VWF:RCo)]	106.5	112.8 (66.9, 158.7) (59.7)	97.1 (75.3, 122.5) (68.7, 266.8)	8.9 (91.0, 99.9)	103.8 (76.9, 140.3)

$AUC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}96hr}$/dose = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$/dose = dose normalized area under the moment curve from time 0 to infinity; BE = bleeding episode; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IP = investigational product; IQR = inter quartile range; IR = incremental recovery; iv = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor:recombinant factor VIII; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 2 回目の rVWF を投与しなかった 1 例を除く

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 75、Table 77、Table 79、Table 81、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 47、Table 48、Table 49、Table 50

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）.....6
1.1.1 試験デザイン.....6
1.1.2 用法・用量.....8
1.1.3 有効性評価項目.....9
1.2 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）.....12
1.2.1 試験デザイン.....12
1.2.2 用法・用量.....14
1.2.2.1 術前投与.....14
1.2.2.2 術中及び術後投与.....15
1.2.3 有効性評価項目.....16
2. 個々の試験結果の要約.....20
2.1 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）.....20
2.1.1 被験者の内訳.....20
2.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性.....21
2.1.3 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）.....23
2.1.4 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）.....25
2.1.4.1 VWD の病型別の解析.....26
2.1.4.2 出血部位別の解析.....26
2.1.4.3 出血の原因別の解析.....28
2.1.4.4 出血事象の重症度別の解析.....28
2.1.4.5 治験薬の投与方法別の解析.....28
2.1.5 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）.....28
2.1.5.1 VWD の病型別の解析.....31
2.1.5.2 出血部位別の解析.....31
2.1.5.3 出血の原因別の解析.....32
2.1.5.4 出血の重症度別の解析.....32
2.1.6 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）.....32
2.1.6.1 VWD の病型別の解析.....34
2.1.6.2 出血部位別の解析.....35
2.1.6.3 出血の原因別の解析.....35
2.1.6.4 出血事象の重症度別の解析.....35
2.1.7 主観的止血効果判定（探索的評価項目）.....36
2.1.8 その他の有効性評価項目.....36
2.1.8.1 止血までの時間.....36
2.1.9 日本人集団の有効性の結果.....37

2.2 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）.....38
2.2.1 被験者の内訳.....38
2.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性.....39
2.2.3 全般的止血効果（主要評価項目）.....43
2.2.3.1 VWD の病型別の解析.....44
2.2.3.2 手術の種類別の解析.....44
2.2.4 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）.....44
2.2.4.1 VWD の病型別の解析.....45
2.2.4.2 手術の種類別の解析.....46
2.2.5 術中の止血効果（副次評価項目）.....46
2.2.5.1 VWD の病型別の解析.....46
2.2.5.2 手術の種類別の解析.....46
2.2.6 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）.....46
2.2.6.1 rVWF 単独投与.....46
2.2.6.2 rVWF:rFVIII 投与.....47
2.2.6.3 rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与.....47
2.2.7 HRQoL（探索的評価項目）.....47
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....48
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....52
4.1 出血事象の治療（071001 試験）.....52
4.2 周術期出血の治療（071101 試験）.....54
4.3 申請効能・効果案及び用法・用量案.....55
5. 効果の持続、耐薬性.....57
6. 有効性の結論.....58
7. 参考文献.....59
8. 付録.....61

表

表 2.7.3-1. VWD 患者の出血事象に対する rVWF 推奨用量 (rVWF:RCo).....8
表 2.7.3-2. 止血効果判定スコア.....10
表 2.7.3-3. 術中及び術後の大量出血予防のための推奨ボーラス投与量（VWF:RCo 及び FVIII:C）.....15
表 2.7.3-4. 術中及び術後の維持投与で推奨される血漿中目標トラフ値及び最短投与期間（VWF:RCo 及び FVIII:C）.....16
表 2.7.3-5. 有効性の主要評価項目.....17
表 2.7.3-6. 有効性の副次評価項目／失血量.....18

表 2.7.3-7. 有効性の副次評価項目／術中の止血効果 18
表 2.7.3-8. 被験者の内訳（071001 試験） 20
表 2.7.3-9. 人口統計学的特性及びベースライン特性－連続データ（071001 試験：FAS） 22
表 2.7.3-10. 人口統計学的特性及びベースライン特性－カテゴリカルデータ （071001 試験：FAS） 23
表 2.7.3-11. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：FAS） 24
表 2.7.3-12. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：PPS） 24
表 2.7.3-13. 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数及び割合 （071001 試験：FAS） 25
表 2.7.3-14. 治験責任医師によって管理に必要な投与回数が事前に推定された、 治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）を投与された出血事象の VWD 病型別の止血効果判定結果 （071001 試験：FAS） 26
表 2.7.3-15. 出血部位別の止血効果判定結果（071001 試験：FAS） 27
表 2.7.3-16. 治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及びその割合（071001 試験：FAS） 30
表 2.7.3-17. 出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数（071001 試験：FAS） 30
表 2.7.3-18. 出血事象 1 件あたりの事前に推定された治験薬投与回数と 実際の治験薬投与回数との比較（071001 試験：FAS） 31
表 2.7.3-19. 出血事象 1 件あたりの rVWF 及び rFVIII の実際の投与量 (IU/kg)（071001 試験：FAS） 33
表 2.7.3-20. 出血事象に対する 1 回投与量 (IU/kg)（071001 試験：FAS） 34
表 2.7.3-21. 重症度別の出血事象 1 件あたりの rVWF 合計投与量（071001 試験：FAS） 36
表 2.7.3-22. 被験者の内訳（071101 試験：組み入れられたすべての被験者） 38
表 2.7.3-23. 人口統計学的特性及びベースライン特性－連続データ（071101 試験：FAS） 40
表 2.7.3-24. 人口統計学的特性及びベースライン特性－カテゴリカルデータ （071101 試験：FAS） 41
表 2.7.3-25. 計画された手術（071101 試験：FAS） 42
表 2.7.3-26. 全般的止血効果（071101 試験：FAS） 43
表 2.7.3-27. 術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果 （071101 試験：FAS） 45
表 2.7.3-28. 有効性の主要評価項目及び副次評価項目（071001 試験及び 071101 試験） 49
付録表 2.7.3-1. 有効性を評価した rVWF の臨床試験の一覧 61

図

図 2.7.3-1. 071001 試験のデザイン 7
図 2.7.3-2. 071101 試験のデザイン 13

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）
BE(s)	Bleeding episode(s)	出血事象
BW	Body weight	体重
CI	Confidence interval	信頼区間
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
GEE	General estimating equation	一般化推定方程式
GI	Gastrointestinal	消化管
HRQoL	Health-related quality of life	健康に関連した生活の質
LCL	Lower confidence limit	下側信頼限界
IP	Investigational product	治験薬
IR	Incremental recovery	上昇回収率
IU	International unit	国際単位
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
NA	Not applicable	該当なし
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
PO	Post-operative	術後
PPS	Per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
Q	Quartile	四分位数
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SF-36	Short Form-36	Short Form-36
UCL	Upper confidence limit	上側信頼限界
VWD	von Willebrand disease	von Willebrand 病

2.7.3 臨床的有効性

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）
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen	von Willebrand 因子抗原
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. 背景及び概観

重度の von Willebrand 病（以下「VWD」）成人患者を対象とした完了した第 III 相臨床試験 2 試験（いずれも評価資料）で、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」：vonicog alfa、BAX111）の単独投与又は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」：ルリオクトコグ　アルファ）との併用投与の止血効果を評価した。071001 試験は出血事象治療を対象とした国際共同試験であり、37 例の被験者が組み入れられた[1]。071101 試験は周術期の治療を対象とした海外試験であり、15 例の被験者が組み入れられた。2 試験の概要を付録表 2.7.3-1 に示す。

1.1 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

1.1.1 試験デザイン

071001 試験は、重度の VWD 成人患者の出血事象に対する、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（以下「rVWF:rFVIII」）投与及び rVWF 単独投与の薬物動態（以下「PK」）、安全性及び有効性を評価する国際多施設共同、非盲検[i]試験であった[1]。試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。071001 試験は Part A 及び Part B の 2 部構成であった。

Part A は治験薬[ii]（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）の投与量及び治験薬の投与目的（PK 評価のみ、PK 評価と出血事象治療、又は出血事象治療のみ）が異なる以下の 4 群から構成された。

- 第 1 群：PK50［50 国際単位（以下「IU」）/kg rVWF］+ 出血事象治療
- 第 2 群：PK50 のみ
- 第 3 群：PK80 (80 IU/kg rVWF) + 出血事象治療
- 第 4 群：出血事象治療のみ（PK 評価なし）

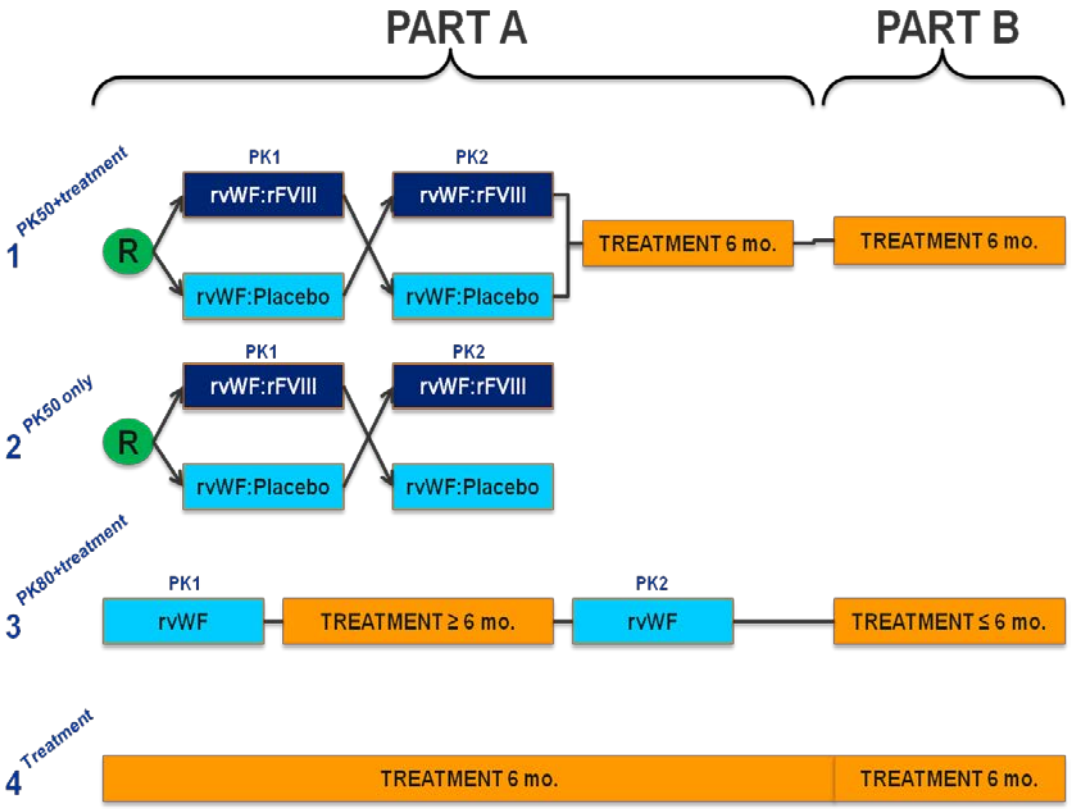
Part B では、Part A で PK 評価又は出血事象治療のため治験薬を投与された被験者が、引き続き 6 カ月間の出血事象治療を受け、合計の出血事象治療期間は 12 カ月間であった。

---

[i] 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。

[ii] 本報告書を通じて、071001試験で投与されたすべての用量及び種類の投与を治験薬と表す。主要な治験薬はrVWF（米国及び欧州連合で承認済）であるが、rVWFと既承認のrFVIIIとの併用投与も、区別することに重要性や必要性がない場合は「治験薬」と表す。

図 2.7.3-1. 071001 試験のデザイン



mo. = months; PK = pharmacokinetic; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor

36–45 例の成人被験者を組み入れることとした。組入れ被験者の病型の内訳を以下に示す。

- 3 型 VWD 患者［von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）が 3 IU/dL 未満］が 20 例以上
  - PK50（± 出血事象治療）が 14 例以上
  - PK80 が 6 例以上
- 2 型 VWD 患者が約 3 例（ただし、2N 型 VWD 患者は 3 例以下）
- 1 型 VWD 患者［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）が 20 IU/dL 未満］が約 3 例
- 少なくとも 12–14 例は過去に rVWF 投与経験のない患者、すなわち第 I 相臨床試験（070701 試験）に参加していない患者とした。

第 1 群（PK50 + 出血事象治療）及び第 2 群（PK50 のみ）の被験者は、単盲検クロスオーバー法によって、PK 評価のために 2 回の投与（1 回は rVWF と rFVIII との併用投与、もう 1 回は rVWF とプラセボとの併用投与）を受けた。事前に規定した中央割付け表に従って、いずれかの投与順序に 1：1 の比で無作為化された。

1.1.2 用法・用量

第 1 群及び第 2 群の被験者は、クロスオーバー法によって 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg の rFVIII との併用投与及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と生理食塩液（プラセボ）との併用投与を受け、PK 評価を受けた。第 3 群の被験者は、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の反復投与を受け、PK 評価を受けた。

出血事象に対する rVWF 用量は表 2.7.3-1 に従った。

表 2.7.3-1. VWD 患者の出血事象に対する rVWF 推奨用量 (rVWF:RCo)

Classification of VWD	Hemorrhage	Dosage (IU/kg VWF:RCo)
Type 1 ・ severe (Baseline VWF:RCo activity typically < 20%)	Minor (e.g. epistaxis, oral bleeding, menorrhagia)	40 - 50 IU/kg (1 or 2 doses)
	Major (e.g. severe or refractory epistaxis, menorrhagia, GI bleeding, CNS trauma, hemarthrosis, or traumatic hemorrhage)	Initial dose 50 - 75 IU/kg, then 40 - 60 IU/kg every 8 - 12 hours for 3 days to keep the trough level of VWF:RCo > 50%; then 40 - 60 IU/kg daily for a total of up to 7 days of treatment.
Type 2 (all variants) and Type 3	Minor (clinical indications above)	40 - 50 IU/kg (1 or 2 doses)
	Major (clinical indications above)	Initial dose of 60 - 80 IU/kg, then 40 - 60 IU/kg every 8 - 12 hours for 3 days to keep the trough level of VWF:RCo > 50%; then 40 - 60 IU/kg daily for a total of up to 7 days of treatment.

CNS = central nervous system; GI = gastrointestinal; rVWF:RCo = recombinant von Willebrand factor ristocetin cofactor activity; VWD = von Willebrand disease

Source: 【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）Table 8.6-1、（国内向け改訂第 4 版）Table 8.6-1

出血事象に対して、初回は rVWF と rFVIII を 1.3：1 ± 0.2 の比で併用投与し、その後は血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）活性に応じて rVWF を rFVIII と併用投与又は単独投与した。初回投与は、VWF:RCo が 0.6 IU/mL (60%) 超かつ血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 0.4 IU/mL (40%) 超を目標とした［【5.3.5.2-1】 071001 試験治験総括報告書（以下「CSR」）9.4.1.2 項］。

出血事象治療では、ベースラインの血漿中 FVIII:C 値が 40%を下回る場合、速やかに止血に必要な血漿中 FVIII:C 値［0.4 IU/mL (40%) 以上］を得るため、rVWF 初回投与時に rFVIII を併用する必要がある[2]。被験者の大部分で、rVWF が単回投与された 6 時間後に内因性 FVIII 活性が 40%超で安定したとみなされた。そのため、2 回目以降は rFVIII を併用せずに rVWF のみが投与された被験者が多かった。

出血事象に対して投与する（初回投与及び 2 回目以降の投与で rVWF と rFVIII を併用する場合）rVWF 及び rFVIII の調製方法は以下の 2 種類とした。いずれの投与方法でも rVWF と rFVIII の最終投与量の比は 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］。

- オプション 1：再調整した rVWF と rFVIII を 1 本のシリンジ中で適切な用量となるように混合（プレミックス）し、静脈内投与した。
- オプション 2：適切な用量の rVWF と rFVIII を別々のシリンジで調整し、連続投与した [iii]。最初に適切な用量の rVWF を投与し、その後 10 分以内に適切な用量の rFVIII を投与した。

1.1.3 有効性評価項目

有効性の主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目を以下に示す。

主要評価項目

- 出血事象に対する治療が奏効した被験者数

主要評価項目は治療が奏効した被験者数とした。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を比較し、各出血事象に対して 4 段階の止血効果判定スコア（著効＝1、有効＝2、やや有効＝3、無効＝4）を用いて、rVWF（単独投与又は rFVIII との併用投与）による止血効果を判定した（表 2.7.3-2）。被験者ごとに止血効果判定スコアの平均値を算出し、試験期間中に rVWF 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 未満であった場合に「治療奏効」と定義した [iv]。なお、治験薬で治療された出血事象が 1 件のみの場合は、その 1 件のスコアを採用した。

[iii] 実用上の目的によって、071001試験の治験実施計画書［グローバル改訂第2版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）］及び［国内向け改訂第3版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）］でrVWFとrFVIIIの連続投与を導入した。rVWF投与終了後10分以内にrFVIII投与を行うこととした。治験薬マニュアルでは、複数バイアルのrVWFを1本のシリンジに混合して再調整することが許容された。臨床試験で製剤中に粒子又は繊維の形成が認められたという苦情は報告されなかったが、製品特性上、1本のバイアルのrVWFを用いて1本のシリンジを再調整することを推奨する予定である。

[iv] 米国食品医薬品局との[redacted]相談（Center for Biologics Evaluation and Research Regulatory Meetings Management Tracking System [redacted]）及び欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会からの科学的助言で、[redacted]について協議し、それぞれから合意を得た。

表 2.7.3-2. 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 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）Table 11.1-1、（国内向け改訂第 4 版）Table 11.1-1

主要評価項目では、治療が奏効したと判定された被験者の割合 (p) の点推定値を算出し、Clopper-Pearson 検定を用いてその正確な両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。帰無仮説 (H0) を $p \leq 0.65$（すなわち、奏効した被験者の割合が 65%以下）、対立仮説 (HA) を $p > 0.65$（すなわち、奏効した被験者の割合が 65%超）とし、Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI の下限値を仮説検定のカットオフ値 (0.65) と比較することで、片側 5%の有意水準による仮説検定を暗示的に行った。本解析は、消化管出血を含めたすべての治療された出血事象及び消化管出血を除いた治療された出血事象に対してそれぞれ実施した。同様に、本解析を Clopper-Pearson の正確な 95% CI の下限値を片側 2.5%の有意水準を用いて実施した。

有効性の主要解析は最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象として実施した。FAS には、治験薬が投与された出血事象に対する止血効果判定の結果が 1 回以上得られたすべての被験者を含めた。補助的な解析として、治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）を対象に同じ解析を実施した。PPS には、統計解析計画書に規定した PPS 基準に合致した被験者のみを含めた。有効性

評価に影響する可能性のある出血事象（治験薬投与に関連する治験実施計画書からの逸脱、不適切な投与など）が認められた被験者は PPS から除外した。

他の部位の出血事象と比較して消化管出血は血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」）による治療が困難であることが明らかにされているため[3]、すべての出血事象を対象とした場合と消化管出血以外の出血事象を対象とした場合の 2 回に分けて解析した。消化管出血以外の出血事象を対象とした解析を有効性の主要解析とした。

治験責任医師によって管理に必要な投与回数が事前に推定された出血事象を対象として主要解析を実施した。治験薬が投与されたすべての出血事象（消化管出血を含む場合及び治験責任医師によって必要な投与回数が事後に推定された出血事象を含む場合）を対象として感度分析を実施した。

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件数
- 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（【5.3.5.2-1】 071001 試験治験実施計画書グローバル改訂第 3 版 11.1 項、国内向け改訂第 4 版 11.1 項）

有効性の副次解析は FAS のみを対象として実施した。治験薬が投与されたすべての出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合 (90% CI) を、一般化推定方程式（以下「GEE」）モデルを用いて算出することとした。本モデルでは、被験者の反復効果を考慮することとした。また、各出血事象を独立した事象とみなし、すべての出血事象のうち止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。これらの解析を、すべての出血事象を対象とした場合と消化管出血以外の出血事象を対象とした場合の 2 回に分けて実施した。

特記すべきこととして、特定の状況下で治験薬以外の von Willebrand 因子（以下「VWF」）濃縮製剤を緊急使用することが治験実施計画書で許容された。被験者ごとの併用薬及び併用止血剤一覧を【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 50 に示す。治験薬が投与された出血事象がなかった被験者（他の VWF 濃縮製剤のみを使用した場合など）は有効性の解析から除外した。

探索的評価項目

- 主観的止血効果判定

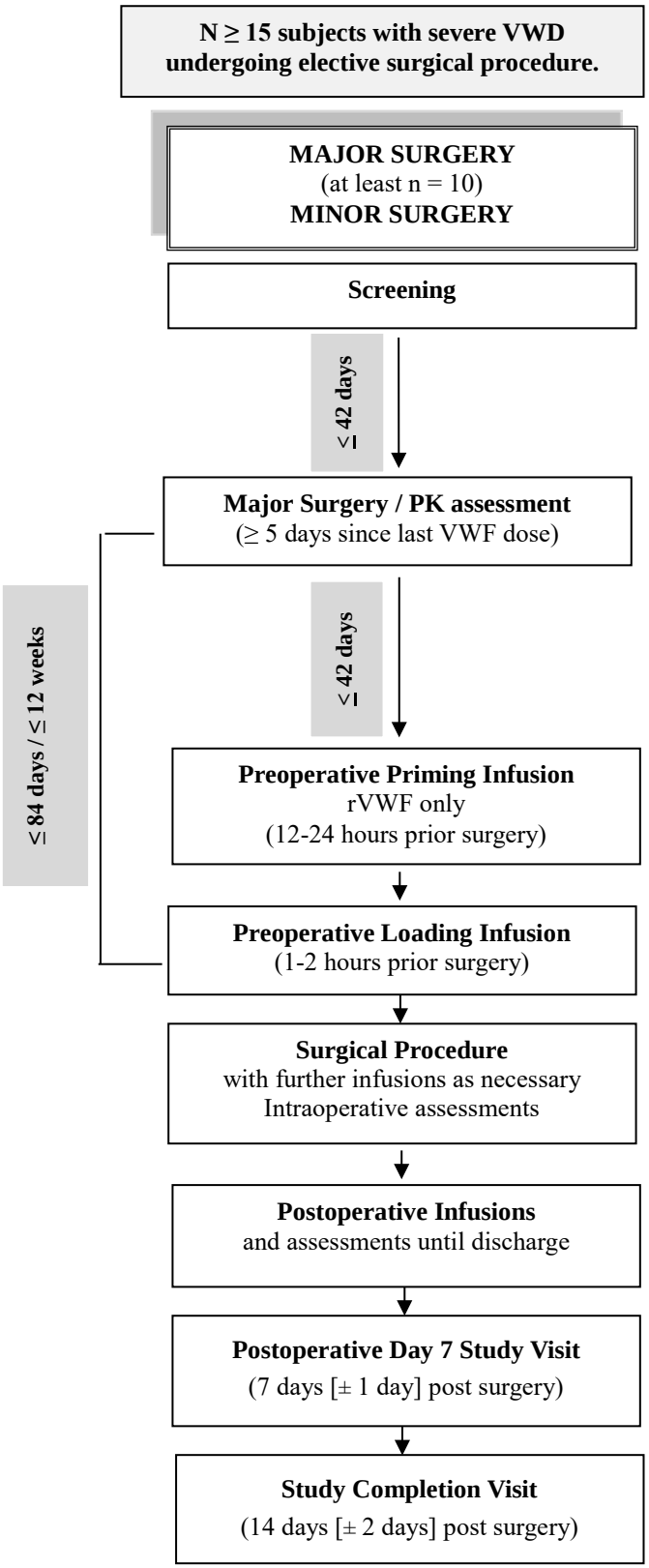
有効性評価スケジュールを【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）20.4 項［（国内向け改訂第 4 版）20.4 項］、試験デザイン及び試験計画の詳細を【5.3.5.2-1】 071001 試験の治験実施計画書（グローバル改訂第 3 版）8 項［（国内向け改訂第 4 版）8 項］に示す。統計解析計画を【5.3.5.2-1】 071001 試験の統計解析計画書（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に示す。

1.2 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）

1.2.1 試験デザイン

071101 試験は、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 の併用投与又は rVWF 単独投与の有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、非無作為化、多施設共同、海外試験であった。試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-2. 071101 試験のデザイン



PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor

重度の VWD 患者 15 例以上を組み入れることとし、15 件以上の待機手術（そのうち大手術が 10 件以上）を対象とした。

大量出血又は体腔内への出血の重大なリスクを伴う手術（これには第 3 大臼歯の抜歯を含む）を大手術と定義した。静脈アクセスデバイスの留置、小さな皮膚病変の除去、関節鏡検査、胃内視鏡検査、大腸内視鏡検査又は円錐切除術等の医学的介入を小手術と定義した。臼歯以外でかつ骨への影響がない 2 本以下の抜歯を口腔外科手術と定義した。

被験者には、予防的に rVWF を rFVIII と併用又は単独で静脈内にボーラス投与した。すべての被験者に対して術後 14 日間の経過観察を行った。

1.2.2 用法・用量

071101 試験は周術期の治療を対象とし、術前プライミング投与、術前ボーラス投与、術中及び術後の維持投与として rVWF を投与した。

1.2.2.1 術前投与

プライミング投与 : 術前ボーラス投与開始時点での内因性 FVIII 活性を 30 IU/dL 以上（小手術又は口腔外科手術）又は 60 IU/dL 以上（大手術）まで上昇させるため、術前 12–24 時間に rVWF を投与した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 9.4.1.1 項）。

ボーラス投与 : 術前 1 時間以内に実施した。ボーラス投与量は、血漿中 VWF 活性 (VWF:RCo) の目標ピーク値とベースライン値との差を上昇回収率（以下「IR」）で除して算出した（表 2.7.3-3）。術前ボーラス投与の 3 時間前の FVIII:C 値が 30 IU/dL 未満（小手術又は口腔外科手術）又は 60 IU/dL 未満（大手術）であった場合、FVIII:C 値を推奨レベルまで上昇させるため、rVWF に加えて rFVIII を静脈内投与した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 9.4.1.2 項）。

表 2.7.3-3. 術中及び術後の大量出血予防のための推奨ボーラス投与量（VWF:RCo 及び FVIII:C）

Type of Surgery[c]	VWF:RCo Target Peak Plasma Level	FVIII:C Target Peak Plasma Level[d]	Calculation of Loading Dose rVWF (to be administered within 1 hour prior to surgery) (IU VWF:RCo required)
Minor/oral[d]	50 - 60 IU/dL	40 - 50 IU/dL	Δ[a]VWF:RCo x BW (kg)/IR[b]
Major	100 IU/dL	80 - 100 IU/dL	Δ[a]VWF:RCo x BW (kg)/IR[b]

BW = body weight; FVIII:C = Factor VIII coagulation activity; IR = incremental recovery; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a Δ = 血漿中 VWF:RCo 値の目標ピーク値 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値

b 被験者ごとに測定される IR。測定値が得られない場合は、IR を 1.7 (IU/dL)/(IU/kg) と仮定し、初回用量を以下の式を用いて算出する：（100 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値）× 体重 (kg)/1.7

c 小手術、大手術及び口腔外科手術の定義については 1.2.1 項参照。

d FVIII:C 値を血漿中目標ピーク値まで上昇させるために、rFVIII の追加投与が必要となる場合がある。追加投与の用量は IR に基づき設定する。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）Table 8.7-1

1.2.2.2 術中及び術後投与

術前ボーラス投与後に、VWF:RCo 値及び FVIII:C 値が目標値に達しなかった被験者には、各測定値に応じて、rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独のボーラス投与を継続した。投与レジメンは、目標トラフ値を維持することを目的として、PK の結果、出血の程度と止血が困難であった期間及び施設の標準治療に基づき、被験者ごとに決定された。血漿中 VWF:RCo トラフ値を維持するための術中及び術後の推奨投与レジメンを以下に示す（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4. 術中及び術後の維持投与で推奨される血漿中目標トラフ値及び最短投与期間（VWF:RCo 及び FVIII:C）

Type of Surgery	VWF:RCo Target Trough Plasma Level		FVIII:C Target Trough Plasma Level		Minimum Duration of Treatment/ Frequency of Dosing
	Up to 72 Hours Post Surgery	After 72 Hours Post Surgery	Up to 72 Hours Post Surgery	After 72 Hours Post Surgery	
Major	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 hours every 12 - 24 hours/ every other day
Minor	≥ 30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	48 hours every 12 - 24 hours/every other day
Oral	≥ 30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	8 - 12 hours every 12 - 24 hours/every other day

FVIII:C = Factor VIII coagulation activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Based on 【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）Table 8.7-2、clinical expertise

1.2.3 有効性評価項目

有効性の評価項目を以下に示す。

主要評価項目

・ 全般的止血効果

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、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与の全般的止血効果を、治験責任医師（血友病専門医）が以下に示す基準を用いて評価した（表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5. 有効性の主要評価項目

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

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

FAS（治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、止血効果判定の結果が 1 回以上得られたすべての被験者）を有効性評価の主要な解析対象とした。全般的止血効果判定（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）ごとに被験者の割合を要約した。全般的止血効果判定が「著効」及び「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。

副次評価項目

・ 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術中の失血量に基づき、被験者の術中の失血量を手術担当医が術前に推定した。また、麻酔専門医の記録に基づき術中の実際の失血量を術中に評価した。術中の推定失血量に対する実際の失血量の割合 (%) を以下の基準を用いて評価した（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6. 有効性の副次評価項目／失血量

判定	基準
著効 (1)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも少ないか同程度であった（100%以下）。
有効 (2)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも最大で 50%多かった(101–150%)。
やや有効 (3)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも 50%超多かった（150%超）。
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、凝固因子の補充レジメンに変更が生じた。

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

・ 術中の止血効果

手術完了時に、術中の止血効果を以下の基準を用いて評価した（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7. 有効性の副次評価項目／術中の止血効果

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の程度よりは明らかに劣るものの、止血を維持するための 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

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

・ 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）

術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果については、判定結果（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）ごとに被験者の割合を用いて要約した。止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。実際の失血量の推定失血量に対する割合 (%) の要約統計量（中央値、四分位数及び範囲）を算出した。術後 14 日目までに rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独で投与された rVWF については、体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量及び合計 rVWF 投与量の平均値を被験者ごとに算出し、中央値、四分位数及び範囲を用いて要約した。

有効性評価スケジュールを【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）20.2 項、試験デザイン及び試験計画の詳細を【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）8 項に示す。

探索的評価項目

以下のとおり健康に関連した生活の質（以下「HRQoL」）を評価した。

・ 全般的評価：Short Form-36（以下「SF-36」）

・ 疾患特異的評価：バリデートされていない VWD 質問票の合計スコア

試験終了来院時の HRQoL の PK 評価来院時からの変化は、SF-36 version 2 質問票及び VWD 質問票を用いて評価した。これらは VWD 患者の疾患負荷に関する情報を収集し、手術患者の VWD 質問票を調査する目的で評価項目に含めた。

HRQoL 評価の詳細を【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）11.3.2 項に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-8 に示す。日本人 3 例を含む合計 49 例の被験者が同意説明文書に署名し、登録され、スクリーニングを受けた。18 例［第 1 群：9 例、第 2 群：9 例（日本人 1 例を含む）］が無作為化を受けた。37 例（日本人 3 例を含む）［第 1 群：8 例、第 2 群：8 例（日本人 1 例を含む）、第 3 群：15 例（日本人 1 例を含む）、第 4 群：6 例（日本人 1 例を含む）］に対して治験薬が投与され、このうち 30 例（日本人 3 例を含む）［第 1 群：4 例、第 2 群：8 例（日本人 1 例を含む）、第 3 群：13 例（日本人 1 例を含む）、第 4 群：5 例（日本人 1 例を含む）］が試験を完了した（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 1）。

19 例の被験者が試験を中止した（試験を中止した日本人の被験者はいなかった）。12 例が治験薬投与開始前に中止した。7 例が投与開始後に試験を中止し、中止理由の内訳は、被験者の希望が 4 例、妊娠が 1 例、有害事象が 1 例、その他が 1 例であった。

表 2.7.3-8. 被験者の内訳（071001 試験）

	PK50 + Treatment (Arm 1) n (%)	PK50 (Arm 2) n (%)	PK80 + Treatment (Arm 3) n (%)	Treatment Only (Arm 4) n (%)	No Arm Assigned n (%)	Overall n (%)
Enrolled subjects (i.e. subjects who signed the informed consent)	9 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	49 (100.0)
Subjects randomized	9 (100.0)	9 (100.0)	NA	NA	NA	18 (36.7)
Subjects treated with IP	8 (88.9)	8 (88.9)	15 (93.8)	6 (100.0)	NA	37 (75.5)
Subjects enrolled but discontinued study	5 (55.6)	1 (11.1)	3 (18.8)	1 (16.7)	9 (100.0)	19 (38.8)
Subjects completed study	4 (44.4)	8 (88.9)	13 (81.3)	5 (83.3)	NA	30 (61.2)

IP = investigational product; NA = not applicable

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 1

2.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

治験薬を投与された 37 例のうち、試験期間中に出血事象を 1 回以上発現し、出血事象に対する治験薬投与を受けた 22 例を FAS に含めた[v]。FAS の 22 例のうち 17 例が PPS の規定を満たした。

FAS の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 に示す。被験者の大部分［17/22 例 (77.3%)］の病型は 3 型 VWD であり、1 型 VWD はおらず、2A 型 VWD は 4 例 (18.2%)、2N 型 VWD は 1 例 (4.5%) であった。スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 28.0 (18–64) 歳であった。体重の中央値（範囲）は 73.00 (50.0–105.0) kg、身長の中央値（範囲）は 167.00 (155.0–185.0) cm であった。被験者全体で性別は均衡していた［男性：10/22 例 (45.5%)、女性：12/22 例 (54.5%)］。人種の内訳は、被験者の大部分 (90.9%) が白人であり、他の被験者はすべてアジア人 (9.1%) であった。民族は、2 例 (9.1%) がヒスパニック系又はラテン系であった。PPS の人口統計学的特性及びベースライン特性は FAS と同様であった。

[v] 治験薬を投与された37例のうち15例は止血効果判定の結果が得られなかったため有効性の解析に含めなかった。15例の内訳は、治験薬による治療を受けた出血事象がなかった被験者が7例、第2群（PK50のみ、出血事象治療なし）に組み入れられた被験者が8例であった。

表 2.7.3-9. 人口統計学的特性及びベースライン特性－連続データ（071001 試験：FAS）

Parameter	Statistics	Overall
Age at Screening (years)	N	22
	Mean	33.9
	SD	12.6
	Min	18
	1st Quartile	25.0
	Median	28.0
	3rd Quartile	40.0
	Max	64
Weight (kg)	N	22
	Mean	74.85
	SD	16.31
	Min	50.0
	1st Quartile	62.00
	Median	73.00
	3rd Quartile	85.00
	Max	105.0
Height (cm)	N	22
	Mean	168.00
	SD	8.31
	Min	155.0
	1st Quartile	162.00
	Median	167.00
	3rd Quartile	174.50
	Max	185.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; VWD = von Willebrand disease

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 9

表 2.7.3-10. 人口統計学的特性及びベースライン特性－カテゴリカルデータ
（071001 試験：FAS）

Parameter	Category	N = 22 n (%)
Gender	Male	10 (45.5)
	Female	12 (54.5)
Race	White	20 (90.9)
	Black or African American	0 (0.0)
	Asian	2 (9.1)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (9.1)
	Not Hispanic or Latino	20 (90.9)
VWD Type	1	0 (0.0)
	2A	4 (18.2)
	2B	0 (0.0)
	2M	0 (0.0)
	2N	1 (4.5)
	3	17 (77.3)

VWD = von Willebrand disease

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 14

2.1.3 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）

37 例中 22 例の被験者に認められた 193 件の出血事象に対して治験薬が投与された。治療が奏効した被験者数及びその割合を表 2.7.3-11 (FAS) 及び表 2.7.3-12 (PPS) に示す。投与回数が事前に推定された出血事象について FAS を対象として解析した結果、治験薬による治療が奏効した被験者の割合（治療奏効率）及びその Clopper-Pearson の正確な両側の信頼区間（90% CI 及び 95% CI）は、消化管出血を除いた出血事象の場合（18 例）で 100.0%（90% CI：84.7–100.0、95% CI：81.5–100.0）、消化管出血を含めた出血事象の場合（20 例）で 100.0%（90% CI：86.1–100.0、95% CI：83.2–100.0）であった。消化管出血を除いた出血事象及び消化管出血を含めた出血事象のいずれの場合でも 90% CI 及び 95% CI の下限値は帰無仮説のカットオフ値 (0.65) を上回った。PPS を対象とした有効性の主要解析の結果は FAS を対象とした解析結果と同程度であった。

表 2.7.3-11. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：FAS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	Subjects with treatment success		
		Number	Proportion (90% CI[a])	Proportion (95% CI[b])
Prospective	Excluding GI Bleeds	18/18	100.0 (84.7, 100.0)	100.0 (81.5, 100.0)
Prospective	Including GI Bleeds	20/20	100.0 (86.1, 100.0)	100.0 (83.2, 100.0)
Prospective or retrospective	Including GI Bleeds	22/22	100.0 (87.3, 100.0)	100.0 (84.6, 100.0)

BE = bleeding episode; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確検定で推定した 90% CI

b Clopper-Pearson の正確検定で推定した 95% CI

注：被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 25、Table 26、Table 27、Table 137、Table 138、Table 139

表 2.7.3-12. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：PPS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	Subjects with treatment success	
		Number	Proportion (90% CI[a])
Prospective	Excluding GI Bleeds	15/15	100.0 (81.9, 100.0)
Prospective	Including GI Bleeds	17/17	100.0 (83.8, 100.0)
Prospective or retrospective	Including GI Bleeds	17/17	100.0 (83.8, 100.0)

BE = bleeding episode; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確検定による CI

注：被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 28、Table 29、Table 30

消化管出血を含めた感度分析及び治験責任医師によって必要な投与回数が事後に推定された出血事象を含めた感度分析で得られた治療奏効率はいずれも 100.0%であり、主要解析の結果が支持された。治験責任医師によって投与回数が事後に推定された出血事象を解析に含めた場合と含めなかった場合、消化管出血を解析に含めた場合と含めなかった場合のいずれでも、治療奏効率の 90% CI に大きな差は認められなかった。

止血効果判定の欠測値を「非奏効」として補完した「worst case」解析による GEE モデルを用いて分析した結果、投与回数が事前に推定された消化管出血以外の出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合 (90% CI) は 0.99 (0.98–1.00) であった [vi]（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Table 126）。

2.1.4 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件数及びその割合を表 2.7.3-13 に示す。投与回数が事前に推定された消化管出血以外の出血事象のうち、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 100.0%（126/126 件）であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：97.7–100.0）。

表 2.7.3-13. 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数及び割合
（071001 試験：FAS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	Bleeds with an efficacy rating of excellent or good	
		Number	Proportion (90% CI[a])
Prospective	Excluding GI Bleeds	126/126	100.0 (97.7, 100.0)
Prospective	Including GI Bleeds	130/130	100.0 (97.7, 100.0)
Prospective or retrospective	Including GI Bleeds	192/192[b]	100.0 (98.5, 100.0)

BE = bleeding episode; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確検定による CI

b 試験期間中に 193 件の出血事象が認められたが、1 例（被験者番号[redacted]）の出血事象番号 1 に対しては HAEMATE-P が投与された。治験責任医師による本出血事象の止血効果判定は行われなかった。同じ被験者の出血事象番号 11 に対してはトラネキサム酸が投与されたが、治験実施計画書で許容されていたため、治験責任医師による止血効果判定が行われた。

注：出血事象は独立な事象とみなした。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 24、071001 試験 CSR Table 34、Table 35、Table 36

投与回数が事前に推定された消化管出血を含む出血事象（130 件）に対する感度分析の結果、治験責任医師によって事前又は事後に投与回数が推定されたすべての出血事象（192 件）に対する感度分析の結果から、解析対象又は解析方法による大きな差がないことが示された。すべての出血事象 192 件のうち、止血効果判定が「著効」であった出血事象は 186 件 (96.9%)、「有効」であった出血事象は 6 件 (3.1%) であった [vi]（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 43）。

[vi] 被験者番号[redacted]の出血事象番号1に対する3回目の投与では物流的な理由でHAEMATE-Pが投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

2.1.4.1 VWD の病型別の解析

止血効果判定は、2A 型 VWD 患者 4 例に認められた出血事象 16 件中 14 件 (87.5%)、2N 型 VWD 患者 1 例に認められた出血事象 1 件中 1 件 (100%)、3 型 VWD 患者 17 例に認められた出血事象 175 件中 171 件 (97.7%) で「著効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 14、Table 44）[vi]。その他すべての出血事象の止血効果判定は「有効」であった。

投与回数が事前に推定された消化管出血を含む出血事象（130 件）の止血効果判定結果を、VWD の病型別に表 2.7.3-14 に示す。止血効果判定が「著効」であった出血事象の件数及び割合は、2A 型 VWD 患者では 16 件中 14 件 (87.5%)、3 型 VWD 患者では 114 件中 111 件 (97.4%) であった。合計 130 件の出血事象のうち、これ以外のすべての出血事象の止血効果判定が「有効」であった（2A 型 VWD 患者で 16 件中 2 件、3 型 VWD 患者で 114 件中 3 件）。

表 2.7.3-14. 治験責任医師によって管理に必要な投与回数が事前に推定された、治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）を投与された出血事象の VWD 病型別の止血効果判定結果（071001 試験：FAS）

Parameter	Category	VWD Type			
		2A N = 16 n (%)	2N N = 0 n (%)	2 N = 16 n (%)	3 N = 114 n (%)
Hemostatic Efficacy at Resolution of Bleed[a]	Excellent	14 (87.5)	0 (0.0)	14 (87.5)	111 (97.4)
	Good	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a 治験責任医師による評価

注：N = 出血事象の件数

注：被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

2.1.4.2 出血部位別の解析

止血効果判定は、出血部位にかかわらず、すべての出血事象で「著効」又は「有効」であった（表 2.7.3-15）[vii]。止血効果判定が「著効」であった出血を部位別に解析した結果、関節では 59 件中 57 件 (96.6%)、消化管では 6 件中 5 件 (83.3%)、粘膜では 117 件中 114 件 (97.4%)、その他の部位では

[vii] 同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。

24 件中 23 件 (95.8%) であった。さらに粘膜出血を部位別に解析した結果、女性生殖器では 45 件中 44 件 (97.8%)、鼻咽頭では 42 件中 41 件 (97.6%)、口腔では 26 件中 26 件 (100.0%) であった [viii]。

表 2.7.3-15. 出血部位別の止血効果判定結果（071001 試験：FAS）

BEs by Location (N)	Number of Infusions (Median / Range)	Rating	n (%)
Joint (N = 59)	(1.0 / 1 to 3)	Excellent	57 (96.6)
		Good	2 (3.4)
GI (N = 6)	(1.0 / 1 to 2)	Excellent	5 (83.3)
		Good	1 (16.7)
Mucosal (N = 117)	(1.0 / 1 to 4)	Excellent	114 (97.4)
		Good	3 (2.6)
Female Genital tract (N = 45)	(1.0 / 1 to 4)	Excellent	44 (97.8)
		Good	1 (2.2)
Nasopharyngeal (N = 42)	(1.0 / 1 to 2)	Excellent	41 (97.6)
		Good	1 (2.4)
Oral (N = 26)	(1.0 / 1 to 4)	Excellent	26 (100.0)
		Good	0 (0.0)
Other Location (N = 24)	(1.0 / 1 to 3)	Excellent	23 (95.8)
		Good	1 (4.2)

BE = bleeding episode; GI = gastrointestinal

注：N = 出血事象の件数

注：被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 131、Table 132、Table 133

[viii] 治験薬が投与された粘膜出血118件のうち、117件に対して止血効果判定の結果が得られた（脚注vi参照）。止血効果判定の結果が得られた粘膜出血の部分集団解析として、部位（女性生殖器、鼻咽頭、口及び口腔）別の解析を実施した。ただし、同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。その他の部位にも分類された粘膜出血は、本部分解析モデルに適合しないため、部分集団解析の対象に含まれなかった。

2.1.4.3 出血の原因別の解析

出血の原因別に解析した結果、自然出血では 165 件中 160 件 (97.5%)、外傷性出血では 26 件中 26 件 (100.0%) の止血効果判定が「著効」であった。原因不明であった 1 件の出血事象の止血効果判定が「有効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 42）。

2.1.4.4 出血事象の重症度別の解析

出血事象の重症度別に解析した結果、軽度では 122 件中 119 件 (97.5%)、中等度では 61 件中 59 件 (96.7%)、重度では 7 件中 6 件 (85.7%) の止血効果判定が「著効」であった。大出血／重度の出血事象 7 件中 6 件（左股関節：1 件、左肩：1 件、左肘：1 件、生殖器：1 件、消化管：2 件）の止血効果判定が「著効」であり、残りの 1 件（鼻咽頭管、被験者番号[redacted]）の止血効果判定は「有効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 22）。また、重症度が不明であった 2 件の出血事象の止血効果判定は「著効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 43）。

2.1.4.5 治験薬の投与方法別の解析

rVWF と rFVIII をプレミックス投与された出血事象が 76 件、連続投与された出血事象が 107 件であった[ix]（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 46）。中等度の出血事象は、rVWF と rFVIII をプレミックス投与された場合 (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 (【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 22）。

出血事象に対する初回投与は rVWF と rFVIII との併用投与としたが、3 例（被験者番号[redacted]：8 件、[redacted]：1 件、[redacted]：1 件）では rFVIII は併用されず、rVWF が単独で投与された（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 27）。初回投与で rFVIII が併用されず、rVWF が単独で投与された 10 件の出血事象すべての止血効果判定が「著効」又は「有効」であった。4 例が計画時よりも低用量の rVWF と rFVIII を併用投与され、そのうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）の止血効果判定が「著効」であり、1 例（被験者番号[redacted]）の止血効果判定が「有効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 11、Listing 24）。

2.1.5 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）

治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与回数ごとの出血事象の件数及びその割合を表 2.7.3-16 に示す。出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数を表 2.7.3-17 に、事前に推定された治験薬投与回数と実際の治験薬投与回数との比較を表 2.7.3-18 に示す。

出血事象に対する初回投与には rVWF:rFVIII を使用することが治験実施計画書で規定されている。192 件の出血事象のうち[vi]、182 件 (94.8%) に対しては初回に rVWF:rFVIII が投与され、10 件 (5.2%) に対しては rVWF が単独で投与された。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

[ix] 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（【5.3.5.2-1】 071001試験CSR Listing 22）。

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（表 2.7.3-16）。

出血事象に対する合計 198 回の rVWF:rFVIII 投与のうち、79 回 (39.9%) はプレミックス投与であり、119 回 (60.1%) は連続投与であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 41）。

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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 38】）。

- 1 回の治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与で止血した出血事象の割合は 81.8%（157/192 件）であった。
- 2 回の治験薬投与で止血した出血事象の割合は 13.0%（25/192 件）であった。25 件の内訳は、13 件が関節（軽度：5 件、中等度：6 件、大出血／重度：2 件）、9 件が生殖器（軽度：2 件、中等度：7 件）、2 件が消化管（軽度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が鼻咽頭（大出血／重度）の出血であった。
- 3 回の治験薬投与で止血した出血事象の割合は 4.7%（9/192 件）であった。これらの出血事象は 5 例で認められ（被験者番号[redacted] で 5 件、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] で各 1 件）、9 件の内訳は、4 件が生殖器（軽度：1 件、中等度：2 件、大出血／重度：1 件、いずれも月経過多）、2 件が関節（中等度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が生殖器（月経過多）／口腔（中等度）、1 件が口腔（中等度）、1 件が右上腕（中等度）の出血であった。
- 4 回の治験薬投与で止血した出血事象の割合は 0.5%（1/192 件）であり、これは 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた 1 件の生殖器（月経過多）／口腔（中等度）の出血であった（表 2.7.3-17、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 22、Listing 25）。

治験責任医師が事前に推定した各出血事象の管理に必要な投与回数はおおむね正確であった。事前に投与回数が推定された 130 件の出血事象のうち、80.0%の出血事象に対する投与回数は 1 回と推定され、実際に投与回数は 1 回であった。130 件の出血事象のうち 7 件のみが、事前に推定した投与回数を上回る回数の投与を必要とした。推定投与回数 1 回に対して実際は 2 回の投与を必要とした出血事象は 5 件 (3.8%) [1 件が右肘（軽度）、2 件が消化管（軽度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が生殖器（軽度）、1 件が鼻咽頭（大出血／重度）] であり、推定投与回数 2 回に対して実際は 3 回の投与を必要とした出血事象は 2 件 (1.5%) [1 件が右上腕（中等度）、1 件が生殖器（大出血／重度）] であった（表 2.7.3-18、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 22、Listing 25）。

表 2.7.3-16. 治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及びその割合（071001 試験：FAS）

Infusion	rVWF:rFVIII n of N (%)	rVWF alone n of N (%)
1st Infusion	182 of 192 (94.8)	10 of 192 (5.2)
2nd Infusion	14 of 35 (40.0)	21 of 35 (60.0)
3rd Infusion	2 of 10 (20.0)	8 of 10 (80.0)
4th Infusion	0 of 1 (0.0)	1 of 1 (100.0)

BE = bleeding episode; IP = investigational product; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 40

表 2.7.3-17. 出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数（071001 試験：FAS）

Number of Infusions per Bleed	Severity of BEs				
	Minor n (%) N = 122	Moderate n (%) N = 61	Major/Severe n (%) N = 7	Unknown n (%) N = 2	All n (%) N = 192
1	113 (92.6)	41 (67.2)	1 (14.3)	2 (100)	157 (81.8)
2	8 (6.6)	13 (21.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	25 (13.0)
3	1 (0.8)	6 (9.8)	2 (28.6)	0 (0.0)	9 (4.7)
4	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

BE = bleeding episode; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 43

表 2.7.3-18. 出血事象 1 件あたりの事前に推定された治験薬投与回数と実際の治験薬投与回数との比較（071001 試験：FAS）

Prospectively Estimated Infusions - n (%)	Actual Infusions - n (%)						
	1	2	3	4	5	>5	Total
1	104 (80.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	109 (83.8)
2	4 (3.1)	11 (8.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.1)
3	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>5	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Total	108 (83.1)	18 (13.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	130 (100.0)

BE = bleeding episode; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

注：被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 37

2.1.5.1 VWD の病型別の解析

2A 型 VWD 患者で認められた出血事象（16 件）の 87.5%及び 2N 型 VWD 患者で認められた出血事象（1 件）の 100%が 1 回の投与で止血し、2A 型 VWD 患者で認められた出血事象の 12.5%が 2 回の投与で止血した。全体では、2 型 VWD 患者で認められた出血事象（17 件）の 88.2%が 1 回、11.8%が 2 回の投与で止血した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 44）。3 回以上の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（175 件の 81.1%が 1 回、13.1%が 2 回、5.1%が 3 回、0.6%が 4 回の投与で止血した）。

2.1.5.2 出血部位別の解析

1 回の投与のみで止血した出血事象は、関節では 59 件中 44 件 (74.6%)、消化管では 6 件中 4 件 (66.7%)、粘膜では 117 件中 98 件 (83.8%)、その他の部位では 24 件中 22 件 (91.7%) であった。2 回の投与で止血した出血事象は関節及び消化管で多く、関節では 59 件中 13 件 (22.0%)、消化管では 6 件中 2 件 (33.3%)、粘膜では 117 件中 12 件 (10.3%)、その他の部位では 24 件中 1 件 (4.2%) であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 42）。粘膜出血 117 件中 6 件 (5.1%)、関節出血 59 件中 2 件 (3.4%) 及びその他の部位の出血 24 件中 1 件 (4.2%) が 3 回の投与で止血し、粘膜出血（女性生殖器／口腔）1 件 (0.9%) が 4 回の投与で止血した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 131、071001 試験 CSR Listing 22、Listing 25）。

粘膜出血を部位別に解析した結果、鼻咽頭管（2.4%、1/42 件）と比較して女性生殖器（33.3%、15/45 件、いずれも月経過多）で 2 回以上の投与を必要とした出血事象が多かった。3 回以上の投与を必要としたロ及び口腔の出血は 26 件中 3 件 (11.5%) であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 132）。

2.1.5.3 出血の原因別の解析

出血事象の止血に必要となった治験薬の投与回数を出血の原因（自然出血及び外傷性出血）別に比較したところ、明らかな差は認められなかった。自然出血の 80.6%及び外傷性出血の 92.3%が 1 回の投与で止血した。2 回の投与で止血した外傷性出血はなく、自然出血では 165 件中 25 件 (15.2%) が 2 回の投与で止血した。自然出血の 165 件中 6 件 (3.6%)、外傷性出血の 26 件中 2 件 (7.7%)、その他に原因不明の出血 1 件が 3 回の投与で止血した。自然出血の 1 件が 4 回の投与で止血した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 42）。

2.1.5.4 出血の重症度別の解析

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（表 2.7.3-17）。

1 回の投与で止血した出血事象は、軽度の出血事象 122 件中 113 件 (92.6%)、中等度の出血事象 61 件中 41 件 (67.2%)、大出血／重度の出血事象 7 件中 1 件（14.3%、被験者番号 [redacted] の消化管出血）であった。重症度不明の出血事象 2 件はいずれも 1 回の投与で止血した。

2 回の投与で止血した出血事象は、軽度の出血事象 122 件中 8 件 (6.6%)、中等度の出血事象 61 件中 13 件（21.3%、生殖器：7 件、左肩：1 件、左膝：1 件、左右の肘：1 件、左足首：2 件、右肘：1 件）、大出血／重度の出血事象 7 件中 4 件（57.1%、左股関節：1 件、鼻咽頭管：1 件、消化管：1 件、左肘：1 件）であった。

3 回の投与で止血した出血事象は、軽度の出血事象 122 件中 1 件 (0.8%)、中等度の出血事象 61 件中 6 件（9.8%、右上腕：1 件、左膝：1 件、生殖器：2 件、口腔／生殖器：2 件）、大出血／重度の出血事象 7 件中 2 件（28.6%、左肩：1 件、生殖器：1 件）であった。

4 回の投与で止血した出血事象は、中等度の出血事象 61 件中 1 件（1.6%、生殖器／口腔）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 43、Table 134、Listing 25）。

特記すべきこととして、大出血／重度の出血事象のうち 2 件（左肩、生殖器）が止血までに 3 回の治験薬投与を必要とし、4 件（左股関節、鼻咽頭管、左肘、消化管）が 2 回の投与を必要としたが、1 件（被験者番号 [redacted] の消化管出血）は 1 回の投与で止血した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 24、071001 試験 CSR Table 130、Listing 22、Listing 25）。

2.1.6 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 件あたりの実際の治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与量を表 2.7.3-19 に示す。また、出血事象ごとに止血に要した治験薬の 1 回投与量の要約統計量を、初回投与と 2 回目以降の投

与とで層別し、表 2.7.3-20 に示す。rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた 174 件[x]の出血事象に対する実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 48.2 (43.9–50.2) IU/kg であった。rVWF:rFVIII（rVWF 単独投与を除く）が投与された 166 件の出血事象に対する実際の投与量の中央値 (90% CI) は、rVWF が 46.5 (43.3–48.2) IU/kg、rFVIII が 33.6 (32.4–36.8) IU/kg であった。rVWF が単独投与された 30 件の出血事象に対する実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 52.8 (52.6–55.7) IU/kg であった[vi]（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 39）。

なお、評価期間（出血事象に対する治験薬の初回投与日から試験完了日まで）の中央値（範囲）は 296（74–373）日であった。

表 2.7.3-19. 出血事象 1 件あたりの rVWF 及び rFVIII の実際の投与量 (IU/kg)
（071001 試験：FAS）

Treatment	Analyte	N	Mean ± SD	Median (90% CI)	Min, Max
rVWF:rFVIII	rVWF	166	48.6 ± 15.27	46.5 (43.3, 48.2)	23.8, 139.6
	rFVIII	166	35.9 ± 13.90	33.6 (32.4, 36.8)	16.6, 129.3
rVWF	rVWF	30	64.1 ± 31.24	52.8 (52.6, 55.7)	28.8, 158.4
rVWF:rFVIII or rVWF	rVWF	174	57.4 ± 30.27	48.2 (43.9, 50.2)	23.8, 184.9

BE = bleeding episode; CI = confidence interval; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

注：N = 出血事象の件数

注：被験者番号[redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

注：被験者番号[redacted] に認められた 18 件の出血事象に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 39

[x] 22件の出血事象に対してrVWF:rFVIIIとrVWF単独の両方がそれぞれ1回以上投与され、8件の出血事象に対してrVWFのみが単独で投与された（【5.3.5.2-1】 071001試験CSR Listing 27）。被験者番号[redacted]に認められた18件の出血事象に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。

表 2.7.3-20. 出血事象に対する 1 回投与量 (IU/kg)（071001 試験：FAS）

			軽度	中等度	大出血/重度	不明	総計
2 型	例数/出血事象の件数		4/9	3/7	1/1	0/0	5/17
	平均値 (± SD)	初回	38.4 ± 6.13	50.9 ± 1.54	50.2 ± NA	NA	44.2 ± 7.75
		2 回目以降 [a]	29.7 ± NA	NA	40.0 ± NA	NA	34.8 ± 7.27
	中央値 ［範囲］	初回	39.9 [32.9–52.2]	50.2 [50.2–54.3]	50.2 [50.2–50.2]	NA	50.2 [32.9–54.3]
		2 回目以降 [a]	29.7 [29.7–29.7]	NA	40.0 [40.0–40.0]	NA	34.8 [29.7–40.0]
3 型	例数/出血事象の件数		13/96	12/53	4/6	1/2	16/157
	平均値 (± SD)	初回	45.7 ± 7.07	45.5 ± 10.13	62.2 ± 8.78	33.4 ± 0.46	46.1 ± 8.91
		2 回目以降 [a]	46.8 ± 4.89	45.0 ± 12.24	39.1 ± 13.22	NA	44.5 ± 11.01
	中央値 ［範囲］	初回	43.3 [25.2–63.0]	48.8 [23.8–60.1]	58.8 [57.5–80.0]	33.4 [33.1–33.8]	46.5 [23.8–80.0]
		2 回目以降 [a]	46.5 [38.5–53.5]	47.5 [6.2–58.8]	38.4 [27.5–60.5]	NA	46.5 [6.2–60.5]
2 型 + 3 型	例数/出血事象の件数		17/105	15/60	5/7	1/2	21/174
	平均値 (± SD)	初回	45.1 ± 7.26	46.1 ± 9.68	60.5 ± 9.22	33.4 ± 0.46	45.9 ± 8.80
		2 回目以降 [a]	44.9 ± 7.31	45.0 ± 12.24	39.2 ± 11.83	NA	44.0 ± 11.00
	中央値 ［範囲］	初回	43.3 [25.2–63.0]	50.1 [23.8–60.1]	57.7 [50.2–80.0]	33.4 [33.1–33.8]	46.5 [23.8–80.0]
		2 回目以降 [a]	46.5 [29.7–53.5]	47.5 [6.2–58.8]	39.2 [27.5–60.5]	NA	46.5 [6.2–60.5]

NA = not applicable; SD = standard deviation

a 3 回以上の投与を要した出血事象に対しては 1 回投与量の平均値を用いた。

注：例数 =出血事象に対して 治験薬による治療が 1 回以上あり、かつ投与情報が得られた被験者数

注：出血事象件数 = 治験薬による治療を受け、かつ投与情報が得られた出血事象の件数

注:被験者番号 [redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

注：被験者番号 [redacted] に認められた 18 件の出血事象に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3610_071001_vwfdose_be.sas, Generated on: [redacted]20[redacted]10:03

2.1.6.1 VWD の病型別の解析

2A 型 VWD 患者 16 例及び 2 型 VWD 患者 17 例に対する実際の投与量の中央値（範囲）は、rVWF が 50.2 (32.9–90.2) IU/kg、rFVIII が 32.5 (23.7–38.6) IU/kg であった。2N 型 VWD 患者 1 例に対しては

rVWF のみが投与され、実際の投与量は 54.3 IU/kg であった。3 型 VWD 患者 175 例に対する実際の投与量の中央値（範囲）は、rVWF が 48.2 (23.8–184.9) IU/kg、rFVIII が 33.6 (16.6–129.3) IU/kg であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 44）。

2.1.6.2 出血部位別の解析

出血部位別の rVWF の実際の投与量は、粘膜及びその他の部位で最も少なく、予想されたとおり、消化管で最も多かった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 131）。出血部位別の rVWF 及び rFVIII の実際の投与量の中央値（範囲）を以下に示す。

- 粘膜：rVWF が 43.9 (23.8–184.9) IU/kg、rFVIII が 30.9 (16.6–73.5) IU/kg
- 関節：rVWF が 48.2 (23.8–139.6) IU/kg、rFVIII が 34.9 (16.6–129.3) IU/kg
- その他の部位：rVWF が 41.2 (25.2–125.5) IU/kg、rFVIII が 29.3 (17.6–86.2) IU/kg
- 消化管：rVWF が 60.0 (53.6–121.1) IU/kg、rFVIII が 33.2 (19.3–49.4) IU/kg

粘膜出血を部位別に解析した結果、rVWF 及び rFVIII の実際の投与量は鼻咽頭管で最も少なく、女性生殖器並びに口及び口腔で多かった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Note to file Table 132）。出血部位別の rVWF 及び rFVIII の実際の投与量の中央値（範囲）を以下に示す。

- 鼻咽頭管：rVWF が 40.4 (23.8–90.2) IU/kg、rFVIII が 28.7 (16.6–49.3) IU/kg
- 女性生殖器：rVWF が 50.6 (39.9–184.9) IU/kg、rFVIII が 35.2 (28.1–73.5) IU/kg
- 口及び口腔：rVWF が 50.2 (23.8–184.9) IU/kg、rFVIII が 36.9 (16.6–51.9) IU/kg

2.1.6.3 出血の原因別の解析

出血の原因別の実際の投与量の中央値（範囲）は、自然出血 165 件では rVWF が 46.5 (23.8–184.9) IU/kg、rFVIII が 33.6 (16.6–86.2) IU/kg であり、外傷性出血 26 件では rVWF が 51.9 (25.2–139.6) IU/kg、rFVIII が 35.8 (17.6–129.3) IU/kg であった。原因不明の出血 1 件に対する実際の投与量は rVWF が 125.5 IU/kg、rFVIII が 50.3 IU/kg であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 42）。

2.1.6.4 出血事象の重症度別の解析

重症度別の出血事象 1 件あたりの rVWF 合計投与量［平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）及び中央値（範囲）］を表 2.7.3-21 に示す。

表 2.7.3-21. 重症度別の出血事象 1 件あたりの rVWF 合計投与量（071001 試験：FAS）

Parameter	Category/ Statistics	Bleed Severity[a]			
		Minor N = 122	Moderate N = 61	Major/Severe N = 7	Unknown N = 2
Total Dose per Bleed for rVWF [IU/kg][b]	N	105	60	7	2
	Mean (SD)	49.4 (18.08)	66.8 (39.40)	103.5 (28.46)	33.4 (0.46)
	Median	43.3	52.7	100.0	33.4
	Min, Max	25.2, 158.2	23.8, 184.9	57.5, 135.0	33.1, 33.8

BE = bleeding episode; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; SD = standard deviation

a 治験責任医師による評価

b 1 例に認められた 18 件の出血事象に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。また、他の 1 例の出血事象 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

注：N = 出血事象の件数

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 43

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。これは、出血事象が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。

2.1.7 主観的止血効果判定（探索的評価項目）

主観的止血効果判定を探索的評価項目とした[xi]。治験薬初回投与後 8 時間以内の主観的止血効果判定が「著効」であった出血事象は 134 件中 125 件 (93.3%)、「有効」であった出血事象は 134 件中 8 件 (6.0%)、「やや有効」であった出血事象は 134 件中 1 件（0.7%、被験者番号[redacted]）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 48、Listing 28）。投与後 45 分及び 2 時間の時点での評価も計画されたが、この計画は試験がかなり進行した時期に追加されたためサンプルサイズが小さく、評価不能であった［【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）11.1 項、（国内向け改訂第 4 版）11.1 項］。

2.1.8 その他の有効性評価項目

2.1.8.1 止血までの時間

治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）の初回投与開始日時及び止血日時が得られた 158 件の出血事象の止血までの時間の平均値 ± SD は 14.81 ± 29.32 時間、中央値は 1.58（90% CI : 1.33–2.48、範囲：0.03–202.67）時間であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 47）。止血までの時間の範囲が広

[xi] 治験責任医師が評価した止血効果判定（副次評価項目）とは異なる評価項目である。

く、平均値と中央値の差が大きいことは出血の種類、部位及び重症度のばらつきに起因すると考えられた。

2.1.9 日本人集団の有効性の結果

日本人被験者は 3 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。このうち 2 例［3[redacted] 歳女性（病型：2A 型 VWD、体重：5[redacted] kg、身長：15[redacted] cm）及び 2[redacted] 歳男性（病型：3 型 VWD、体重：6[redacted] kg、身長：15[redacted] cm）］が有効性解析の対象である FAS に含まれた[xii]（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 13）。

2 例の日本人被験者に認められた合計 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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 15、071001 試験 CSR Listing 22）。

治療が奏効した被験者数（主要評価項目）：2 例とも治療奏効を達成した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 16、Table 17、Table 18）。

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）：7 件の出血事象に対する止血効果判定は、6 件が「著効」、1 件が「有効」であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 19、Table 20、Table 21、071001 試験 CSR Listing 22）。

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）：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［関節：2 件（大出血／重度：1 件、中等度：1 件）、その他の部位：1 件（軽度）］が 2 回の投与で止血した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 22、Table 25、071001 試験 CSR Listing 22、Listing 25）。

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）：7 件の出血事象に対する実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 49.9 (39.9–100.0) IU/kg であった。7 件の出血事象に対する rVWF:rFVIII（rVWF 単独投与を除く）の実際の投与量の中央値 (90% CI) は、rVWF が 40.0 (39.9–60.0) IU/kg、rFVIII が 30.0 (29.9–40.6) IU/kg であった。このうち 3 件の出血事象に対して rVWF が単独で投与され、実際の投与量の中央値 (90% CI) は 40.0 (29.7–49.9) 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）。

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 例の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。

[xii] 1例は第2群（PK50のみ、出血事象治療なし）に組み入れられたため、有効性解析対象であるFASに含まれなかった。

2.2 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）

2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3-22 に示す。24 例の被験者が登録（同意説明文書に署名）され、スクリーニングを受けた。大手術（10 例）、小手術（4 例）又は口腔外科手術（1 例）を受ける 15 例に対して治験薬（rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）が投与された。10 例 (41.7%) が試験を中止した。中止理由の内訳は、スクリーニング不適格が 8 例 (33.3%)、同意撤回が 2 例 (8.3%) であり、同意撤回の 2 例のうち 1 例は治験薬投与前に同意を撤回した。

表 2.7.3-22. 被験者の内訳（071101 試験：組み入れられたすべての被験者）

	Total (N = 24) n (%)
Enrolled subjects (i.e., subjects who signed informed consent)	24 (100.0)
Subjects treated with IP[a]	15 (62.5)
Subjects completed without discontinuation of treatment	14 (58.3)
Subjects completed with discontinuation of treatment	0 (0.0)
Subjects discontinued	10 (41.7)
Primary Reason for Discontinuation	
Screen failure	8 (33.3)
Adverse event	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)
Discontinued by subject	2 (8.3)
Study terminated by Sponsor	0 (0.0)
Other	0 (0.0)

IP = investigational product

a rVWF 又は rVWF:rFVIII を 1 回以上投与された被験者を、治験薬を投与された被験者と定義した。

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数

注：% = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：被験者番号 [redacted] は初回のスクリーニングでは不適格であったが、その後被験者番号 [redacted] として再度組み入れられた。上記表では本被験者は 2 回カウントされている。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 1

2.2.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS には 15 例が含まれた。FAS の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-23 及び表 2.7.3-24 に示す。被験者の過半数[8/15 例 (53.3%)]の病型は 3 型 VWD であり、1 型 VWD は 3 例 (20.0%)、2A 型 VWD は 2 例 (13.3%)、2B 型 VWD は 1 例 (6.7%)、2M 型 VWD は 1 例 (6.7%) であった。スクリーニング時の年齢の中央値(範囲)は 40.0 (20.0–70.0) 歳であった。体重の中央値(範囲)は 73.5 (52.0–127.2) kg、身長の中央値 (範囲) は 171.0 (157.0–194.0) cm であった。性別は均衡していた［男性 : 7/15 例 (46.7%)、女性 : 8/15 例 (53.3%)］。人種の内訳は、被験者の大部分が白人［12/15 例 (80.0%)］であり、他の被験者はアジア人［3/15 例 (20.0%)］であった。民族は、1 例 (6.7%) がヒスパニック系又はラテン系であった。

表 2.7.3-23. 人口統計学的特性及びベースライン特性－連続データ（071101 試験：FAS）

Parameter	Statistics	Total (N = 15)
Age[a] (years)	n	15
	Mean	39.3
	SD	12.84
	Min	20
	1st Quartile	27.0
	Median	40.0
	3rd Quartile	44.0
	Max	70
Weight (kg)	n	15
	Mean	78.6
	SD	21.85
	Min	52.0
	1st Quartile	68.0
	Median	73.5
	3rd Quartile	98.0
	Max	127.2
Height (cm)	n	15
	Mean	173.1
	SD	10.03
	Min	157.0
	1st Quartile	168.0
	Median	171.0
	3rd Quartile	179.0
	Max	194.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

a 同意説明文書に署名した時点の年齢

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 6

表 2.7.3-24. 人口統計学的特性及びベースライン特性－カテゴリカルデータ
（071101 試験：FAS）

Parameter	Category	Total (N = 15) n (%)
Gender	Male	7 (46.7)
	Female	8 (53.3)
Race	Asian	3 (20.0)
	White	12 (80.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (6.7)
	Not Hispanic or Latino	14 (93.3)
VWD Type	1	3 (20.0)
	2A	2 (13.3)
	2B	1 (6.7)
	2M	1 (6.7)
	3	8 (53.3)

VWD = von Willebrand disease

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 10

FAS に含まれた被験者に対して計画された手術の分類を表 2.7.3-25 に示す。被験者の大部分［10/15 例 (66.7%)］に大手術が計画された。開放手術［4/15 例 (26.7%)］及び内視鏡手術［4/15 例 (26.7%)］が多く、解剖学的部位別では筋骨格系［7/15 例 (46.7%)］、関節部［足関節：1/15 例 (6.7%)、肘関節：1/15 例 (6.7%)、股関節：1/15 例 (6.7%)、膝関節：3/15 例 (20.0%)］及び左半身の手術［6/15 例 (40.0%)］が多かった。

表 2.7.3-25. 計画された手術（071101 試験：FAS）

	Total (N = 15) n (%)
Surgical Procedure Classification	
Major	10 (66.7)
Minor	4 (26.7)
Oral	1 (6.7)
Surgical Procedure Category	
Dental	3 (20.0)
Endoscopic	4 (26.7)
Minimally Invasive	2 (13.3)
Open	4 (26.7)
Other[a]	2 (13.3)
Anatomical Site	
Gastrointestinal Tract	2 (13.3)
Genital Tract	1 (6.7)
Musculoskeletal	7 (46.7)
Nasopharyngeal	2 (13.3)
Oral Cavity	3 (20.0)
Anatomical Location	
Abdomen	1 (6.7)
Head	3 (20.0)
Joint: Ankle	1 (6.7)
Joint: Elbow	1 (6.7)
Joint: Hip	1 (6.7)
Joint: Knee	3 (20.0)
Lower Leg	1 (6.7)
Pelvis	1 (6.7)
Other[b]	3 (20.0)
Location	
Left	6 (40.0)
Right	4 (26.7)
Left/Right	2 (13.3)
Not applicable	3 (20.0)

表 2.7.3-25. 計画された手術（071101 試験：FAS）（続き）

	Total (N = 15) n (%)

a 腹腔鏡検査（被験者番号[redacted]）及び関節内手術（被験者番号[redacted]）

b 鼻咽頭の鼻咽頭鏡検査／喉頭鏡検査（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）及び消化管の大腸内視鏡検査（被験者番号[redacted]）

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 14

2.2.3 全般的止血効果（主要評価項目）

FAS を対象とした全般的止血効果判定の結果を表 2.7.3-26 に示す。待機手術で治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）が投与された 15 例すべての被験者で、全般的止血効果判定が「著効」又は「有効」であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：81.9-100.0）。被験者の大部分 (73.3%) が「著効」であり、「有効」は 26.7%であった。

表 2.7.3-26. 全般的止血効果（071101 試験：FAS）

Parameter	Category	Total (N=15) n (%)	CI (LCL, UCL)
Rating	Excellent	11 (73.3)	NA
	Good	4 (26.7)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA

CI = confidence interval; LCL = lower confidence limit; NA = not applicable; UCL = upper confidence limit

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の 90% CI を Clopper-Pearson 正確検定に基づき算出し、パーセントで示した。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 24

2.2.3.1 VWD の病型別の解析

全般的止血効果判定が「著効」であった被験者は、1 型 VWD 患者では 2 例 (66.7%)、2A 型 VWD 患者では 1 例 (50.0%)、2B 型 VWD 患者では 1 例 (100.0%)、3 型 VWD 患者では 7 例 (87.5%) であった。

全般的止血効果判定が「有効」であった被験者は、1 型 VWD 患者では 1 例 (33.3%)、2A 型 VWD 患者では 1 例 (50.0%)、2M 型 VWD 患者では 1 例 (100.0%)、3 型 VWD 患者では 1 例 (12.5%) であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 26、Table 29）。

2.2.3.2 手術の種類別の解析

大手術を受けた被験者の 7 例 (70.0%) 及び小手術を受けた被験者の 4 例 (100.0%) の全般的止血効果判定が「著効」であった。また、大手術を受けた被験者の 3 例 (30.0%) 及び口腔外科手術を受けた被験者の 1 例 (100.0%) の全般的止血効果判定が「有効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 25、Table 28）。

2.2.4 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）

FAS を対象とした、術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び止血効果の結果を表 2.7.3-27 に示す。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）。

表 2.7.3-27. 術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果

（071101 試験：FAS）

Parameter	Category	Total (N = 15)	
		n (%)	CI (LCL, UCL)
Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	13 (86.7)	NA
	Good	2 (13.3)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	13 (86.7)	NA
	Good	2 (13.3)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA

CI = confidence interval; LCL = lower confidence limit; NA = not applicable; UCL = upper confidence limit

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の 90% CI を Clopper-Pearson 正確検定に基づき算出し、パーセントで示した。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 30

2.2.4.1 VWD の病型別の解析

1 型 VWD 患者 3 例の術中の推定失血量と実際の失血量との比較結果はすべて「著効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 32、Table 35）。

2A 型 VWD 患者 2 例の結果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 1 例 (50.0%)、「有効」が 1 例 (50.0%) であった。

2B 型 VWD 患者 1 例の結果は「著効」であった。

2M 型 VWD 患者 1 例の結果は「著効」であった。

3 型 VWD 患者 8 例の結果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 7 例 (87.5%)、「有効」が 1 例 (12.5%) であった。3 型 VWD 患者の 1 例（被験者番号[redacted]）は、大手術に分類された人工膝関節全置換術の術中に濃厚赤血球の輸血を必要とした（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Table 19、Listing 8、Listing 9、Listing 14）。輸血の適応は標準的な手術管理と報告された。本被験者の全般的

な止血効果判定及び術中の止血効果判定はいずれも「著効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 21、Listing 23）。

2.2.4.2 手術の種類別の解析

小手術を受けた被験者 4 例の術中の推定失血量と実際の失血量との比較結果はすべて「著効」であった。

大手術を受けた被験者 10 例の結果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 8 例 (80.0%)、「有効」が 2 例 (20.0%) であった。

口腔外科手術を受けた被験者 1 例の結果は「著効」であった。本被験者の推定失血量が 100.0 mL であったのに対して実際の失血量は 145.0 mL であり、推定失血量に対する実際の失血量の比は 145.0%であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 31、Table 34、Table 41）。

2.2.5 術中の止血効果（副次評価項目）

治験薬を投与された被験者 15 例の術中の止血効果判定はいずれも「著効」又は「有効」であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI : 81.9-100.0）。被験者の大部分 (86.7%) の術中の止血効果判定が「著効」であった。大手術を受けた 2 例 (13.3%) の術中の止血効果判定は「有効」であった（表 2.7.3-27、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 31、Table 33）。

2.2.5.1 VWD の病型別の解析

1 型 VWD 患者 3 例 (100.0%)、2A 型 VWD 患者 1 例 (50.0%)、2B 型 VWD 患者 1 例 (100.0%)、2M 型 VWD 患者 1 例 (100.0%) 及び 3 型 VWD 患者 7 例 (87.5%) の術中の止血効果判定が「著効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 32、Table 35）。

2A 型 VWD 患者 1 例 (50.0%) 及び 3 型 VWD 患者 1 例 (12.5%) の術中の止血効果判定が「有効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 32、Table 35）。

2.2.5.2 手術の種類別の解析

大手術を受けた被験者 8 例 (80.0%)、小手術を受けた被験者 4 例 (100.0%) 及び口腔外科手術を受けた被験者 1 例 (100.0%) の術中の止血効果判定が「著効」であった。大手術を受けた被験者 2 例 (20.0%) の止血効果判定が「有効」であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 31、Table 34）。

2.2.6 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）

評価期間（治験薬の初回投与日から試験完了日まで）の中央値（範囲）は 38（14–144）日であった。

2.2.6.1 rVWF 単独投与

rVWF を単独で投与され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、術後 1 日目（手術当日の術後）では 35.4 (23.5, 47.2) IU/kg（2 例）、術後 2 日目（手術

翌日）では 42.3 (31.4, 48.9) IU/kg（9 例）であり、術後 7 日目では 23.7 (20.0, 38.5) IU/kg（4 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36、Table 37）。

2.2.6.2 rVWF:rFVIII 投与

術中に 1 例のみが rVWF (18.1 IU/kg) と rFVIII (8.1 IU/kg) との併用投与を受けた。術後に 2 例が rVWF:rFVIII 投与を受け、術後 1 日目の体重調整した投与量は rVWF が 16.9 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であり（1 例）、術後 2 日目の体重調整した投与量の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）は rVWF が 33.9 (17.1, 50.8) IU/kg、rFVIII が 16.3 (15.2, 17.4) IU/kg であり（2 例）、術後 7 日目の体重調整した投与量は rVWF が 50.8 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であった（1 例）（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Table 36、Table 37）。

2.2.6.3 rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与

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、術後 1 日目では 23.5 (16.9, 47.2) IU/kg（3 例）、術後 2 日目では 42.3 (23.2, 50.6) IU/kg（11 例）であり、術後 7 日目では 23.8 (23.6, 50.8) IU/kg（5 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に徐々に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36、Table 37）。

2.2.7 HRQoL（探索的評価項目）

VWD 患者の被験者数が少なかったことから予想されたように、術後 14 日目の HRQoL に著明な変化は認められなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 11.3.1.6 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

重度の VWD 成人患者を対象に rVWF（rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与）の有効性を評価する第 III 相臨床試験 2 試験を実施した。071001 試験では出血事象治療、071101 試験では周術期の治療を対象として rVWF の有効性を評価した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR）。

試験デザイン及び目的が異なるため、全試験を通した有効性の結果の比較は限定される。したがって、試験ごとに結果を提示する（表 2.7.3-28）。

rVWF は VWD 成人患者の出血時治療及び出血管理を適応として、2015 年 12 月に世界で初めて米国で承認され（販売名 : VONVENDI）、2016 年 8 月 9 日から販売されている。2018 年 4 月には、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）。

表 2.7.3-28. 有効性の主要評価項目及び副次評価項目（071001 試験及び 071101 試験）

Endpoints	Study 071001 (Phase 3 VWD)		Study 071101 (Phase 3 VWD - Surgery)	
Number of BEs/ surgical procedures	192 bleeds (bleeds for which efficacy assessments were made prospectively or retrospectively and including GI bleeds)		15 surgical procedures	
Primary hemostatic efficacy	Subjects with a treatment success for treated bleeding events prospectively assessed and excluding GI bleeds (n = 18 subjects; 126 bleeds)	100% (90% CI: 84.7 - 100.0)	Subjects with “excellent” or “good” overall hemostatic efficacy 24 hrs after last perioperative IP infusion or at completion of day 14 visit, whichever occurred earlier (n = 15)	100% (90% CI: 81.9 - 100.0)
Secondary hemostatic efficacy	Treated bleeding events with an efficacy rating of “excellent” or “good” prospectively assessed and excluding GI bleeds (n = 126 bleeds)	100% (90% CI: 97.7 - 100.0)	- subjects with “excellent” or “good” intraoperative hemostatic efficacy (n = 15)	100% (90% CI: 81.9 - 100.0)
			- Actual (A) versus predicted (P) intraoperative blood loss (n = 15)	100% (90% CI: 81.9 - 100.0)

表 2.7.3-28. 有効性の主要評価項目及び副次評価項目（071001 試験及び 071101 試験）（続き）

Endpoints	Study 071001 (Phase 3 VWD)		Study 071101 (Phase 3 VWD - Surgery)	
Exposure to achieve hemostatic efficacy	Infusions (median; n = 192 bleeds)	1.0 (90% CI: 1.0 - 1.0)		
	Min, max:	1, 4		
	rVWF dose/BE (IU/kg) (median; n = 30 BEs)	52.8 (90% CI: 52.6 - 55.7)	rVWF dose/day (IU/kg) (median, Q1, Q3)	
			Post-operative D1 (n = 2 subjects):	35.4 IU/kg (23.5, 47.2)
			Post-operative D2 (n = 9 subjects):	42.3 IU/kg (31.4, 48.9)
			Post-operative D14 (n = 2 subjects):	25.5 IU/kg (16.3, 34.8)
	rVWF:rFVIII dose/BE (IU/kg) (median; n = 166 BEs)	**rVWF**: 46.5 (90% CI: 43.3 - 48.2) **rFVIII**: 33.6 (90% CI: 32.4 - 36.8)	rVWF:rFVIII dose/day (IU/kg) (median; Q1, Q3)	
			rVWF	
			Intraoperative (n = 1 subject):	18.1 IU/kg (NA, NA)
			Post-operative D1 (n = 1 subject):	16.9 IU/kg (NA, NA)
			Post-operative D2 (n = 2 subjects):	33.9 IU/kg (17.1, 50.8)
			Post-operative D7 (n = 1 subject):	50.8 IU/kg (NA, NA)
			rFVIII	
			Intraoperative (n = 1 subject):	8.1 IU/kg (NA, NA)
			Post-operative D1 (n = 1 subject):	7.6 IU/kg (NA, NA)
			Post-operative D2 (n = 2 subjects):	16.3 IU/kg (15.2, 17.4)
			Post-operative D7 (n = 1 subject):	7.6 IU/kg (NA, NA)

表 2.7.3-28. 有効性の主要評価項目及び副次評価項目（071001 試験及び 071101 試験）（続き）

Endpoints	Study 071001 (Phase 3 VWD)		Study 071101 (Phase 3 VWD - Surgery)	
Exposure to achieve hemostatic efficacy (continued)	rVWF:rFVIII or rVWF dose/BE(IU/kg) (median; n = 174 BEs[a])	48.2 (90% CI: 43.9 - 50.2)	rVWF:rFVIII or rVWF dose/day (IU/kg); (median; Q1, Q3) Intraoperative (n = 1): Post-operative D1 (n = 3): Post-operative D2 (n = 11): Post-operative D14 (n = 2):	 18.1 IU/kg (NA, NA) 23.5 IU/kg (16.9, 47.2) 42.3 IU/kg (23.2, 50.6) 25.5 IU/kg (16.3, 34.8)
Exploratory efficacy endpoints	Subjective hemostatic efficacy rating 8 hrs after the first infusion	-“excellent”: 125/134 (93.3%) BEs -“good”: 8/134 (6.0%) BEs -“moderate”: 1/134 (0.7%) BEs	Health Related Quality of Life (post-operative D14)	No significant changes

BE = bleeding episode; CI = confidence interval; D = day; GI = gastrointestinal; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; Q = quartile; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWD = von Willebrand disease

a 1 例に認められた 18 件の出血事象に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。また、他の 1 例の出血事象 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与されたため、本出血事象は解析から除外された。

注：90% CI = Clopper-Pearson の正確検定による 90% CI

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 11.3.1 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 11.3.1 項

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、患者間で状態のばらつきが大きいため、PK に基づく補充療法が推奨される。大手術の場合、VWF 活性 (VWF:RCo) 及び FVIII 活性が、術前でそれぞれ 100%及び 80-100%、術後 3 日間（トラフ値）でいずれも 50%超を目標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[4,5,6,7,8,9]。

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[10,11]。

上述の VWF 活性及び FVIII 活性の推奨目標値及び平均 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、rVWF:rFVIII (50 IU/kg) 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、pdVWF/FVIII (50 IU/kg) を投与したときの PK パラメータと同程度であった。

この結果を踏まえ、多施設共同、非盲検試験である 071001 試験及び 071101 試験で、VWD 成人患者を対象として出血事象又は周術期の出血に対する rVWF（rFVIII との併用投与又は単独投与）の止血効果を評価した。

4.1 出血事象の治療（071001 試験）

急性出血事象の管理には、VWF:RCo 値と FVIII 値の両方を速やかに補正することが重要である。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[5,9,12]。

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[8]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。

071001 試験では、VWD 患者の出血事象に対して、rVWF と rFVIII との併用投与又は rVWF 単独投与の様々な投与方法を検討した。初回投与では rVWF に続いて rFVIII を投与し（rVWF と rFVIII の比は 1.3 : 1 ± 0.2）、その後の投与では FVIII:C 値に基づき rVWF を単独投与又は rFVIII と併用投与した。

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。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。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。

rVWF:rFVIII が投与された 166 件の出血事象に対する実際の投与量の中央値は、rVWF が 46.5 IU/kg、rFVIII が 33.6 IU/kg であった。rVWF が単独投与された 30 件[xiii]の出血事象に対する実際の投与量の中央値は 52.8 IU/kg であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 39）。

192 件の出血事象のうち、182 件 (94.8%) に対しては初回に rVWF:rFVIII が投与され、10 件 (5.2%) に対しては rVWF が単独で投与された。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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 40）。

治療が奏効した被験者の割合 (90% CI) は 100.0% (84.7–100.0) であった。また、すべての出血事象 (100.0%) の止血効果判定が「著効」(96.9%) 又は「有効」(3.1%) であった。出血事象の大部分 (81.8%) が 1 回の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与後に止血し、5 回以上の投与を必要とした出血事象はなかった。大部分の出血事象に対する初回投与で、rFVIII 活性を初期に上昇させるため、治験実施計画書のデザインに従って rFVIII が rVWF と併用投与された。一方、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、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。これより、FVIII:C 値の速やかな上昇が必要でない場合やベースラインの FVIII:C 値が止血に十分である場合などの特定の場合に、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。

071001 試験には 3 例の日本人被験者が組み入れられ、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。これら 7 件の出血事象に対する rVWF:rFVIII の投与量の中央値は、rVWF が 40.0 IU/kg、rFVIII が 30.0 IU/kg であった。このうち 3 件の出血事象に対して rVWF が単独で投与され、実際の投与量の中央値は 40.0 IU/kg であった。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。

071001 試験での日本人被験者の結果から、rVWF を静脈内投与したときの PK パラメータに日本人被験者と外国人被験者との間で差がないことが示唆された（【2.7.2.3.3.1】）。日本人被験者での有効性は全体集団の結果と同様であった。日本人被験者での有害事象発現率は全体集団と比較して高かったが、これは日本人被験者が少数であったことに起因すると考えられる（【2.7.4.2.2.2】）。したがって、071001 試験で出血時治療及び出血管理のために用いた rVWF の用法・用量は日本人 VWD 患者に対しても臨床的に適切であると考えられる。

[xiii] rVWF:rFVIIIの初回投与後、2回目以降で受けたrVWF単独投与も含まれるため、rVWF:rFVIII投与を受けた出血事象数とrVWF単独投与を受けた出血事象数の合計は、071001試験での出血事象総数である193件を上回る。

4.2 周術期出血の治療（071101 試験）

071101 試験では、大手術（10 例）、小手術（4 例）又は口腔外科手術（1 例）を受けた 15 例を対象に rVWF を rFVIII と併用投与又は単独投与したときの有効性を評価した。

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 を評価した。PK 評価のための rVWF (50 ± 5 IU/kg rVWF: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 rVWF: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する限り投与した。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。

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 VWF:RCo 値 50–60 IU/dL 及び FVIII 値 40–50 IU/dL、大手術を受けた被験者で VWF:RCo 値 100 IU/dL 及び FVIII 値 80–100 IU/dL 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。

rVWF（rFVIII との併用投与又は単独投与）の術前プライミング用量の中央値（範囲）は 55.0 (36.1–59.9) IU/kg（15 例、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 20）であった。また、rVWF（rFVIII との併用投与又は単独投与）のボーラス投与量の中央値（範囲）は 35.8 (8.0–82.7) IU/kg であった（15 例、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 20）。

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、術後 1 日目では 35.4 (23.5, 47.2) IU/kg（2 例）、術後 2 日目では 42.3 (31.4, 48.9) IU/kg（9 例）であり、術後 7 日目では 23.7 (20.0, 38.5) IU/kg（4 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36、Table 37）。

術中に rVWF:rFVIII 投与を受けた 1 例（被験者番号 [redacted] ）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（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Table 36、Table 37、Listing 18）。

術後に 2 例が rVWF:rFVIII 投与を受け、術後 1 日目の投与量は rVWF が 16.9 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であった（1 例）。術後 7 日目の投与量は rVWF が 50.8 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であった（1 例）。

rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けたすべての被験者での、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、術後 1 日目では 23.5 (16.9, 47.2) IU/kg（3 例）、術後 2 日目では 42.3 (23.2, 50.6) IU/kg（11 例）であり、術後 7 日目では 23.8 (23.6, 50.8) IU/kg（5 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に徐々に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36、Table 37）。

全般的止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合 (90% CI) は 100.0% (81.9–100.0) であり、「著効」が 73.3%、「有効」が 26.7%であった。15 例中 10 例［大手術を受けた被験者 10 例中 7 例 (70.0%) 及び小手術を受けた被験者 4 例中 3 例 (75.0%)］が試験期間中に rVWF のみを投与された。大手術を受けた被験者 10 例中 3 例は、rVWF のプライミング投与後、治験実施計画書で規定した FVIII 活性の閾値を達成するために、ボーラス投与量の rVWF と rFVIII との併用投与を要した。術中及び術後に 3 例が rVWF と rFVIII を併用投与され、そのうち 2 例は併用投与を 1 回のみ受けた。全体として、15 件の待機手術の結果から、事前に規定した推奨用量に基づく rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与が術中及び術後の止血に有効であることが示された。

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。1 例は大手術、他の 2 例は小手術の実施を予定していた（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Listing 8）。3 例とも rVWF 単独投与を受け、全般的止血効果判定は「著効」であった（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Listing 21）。これらのアジア人被験者 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。これらの被験者で治験薬投与開始以降に有害事象の発現は認められなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48、Listing 49）。

代謝酵素の遺伝的多型の種類及び頻度、並びに遺伝子プロファイルは東アジア人の間で類似していることを考えると[13]、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の結果に基づき、071101 試験で用いた rVWF の用法・用量が日本人 VWD 患者の周術期管理に外挿可能であると考えられる。

本申請の用法・用量は、071001 試験（1.1.2 項）及び 071101 試験（1.2.2 項）で用いた用法・用量並びに米国及び欧州連合で承認されている用法・用量[14,15]に基づき設定した。

4.3 申請効能・効果案及び用法・用量案

申請効能・効果案

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

申請用法・用量案

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。

5. 効果の持続、耐薬性

現時点で記載すべき情報は得られていない。

6. 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（初回投与の 94.8%が rFVIII との併用投与）の効果が認められ、出血事象が認められた被験者での治療奏効率は 100%であり、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。出血事象の大部分 (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。さらに、大部分の出血事象に対する初回投与で、rFVIII 初期活性を上昇させるため、治験実施計画書に規定したデザインに従って、rFVIII を rVWF と併用投与した。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、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。

周術期の 071101 試験では、治験実施計画書に規定した投与レジメンでの rVWF の単独投与又は rFVIII との併用投与は、重度の VWD 患者 15 例（小手術：4 例、大手術：10 例、口腔外科手術：1 例）の手術時の止血に有効であった。全般的止血効果判定（主要評価項目）は、15 件すべての手術で「著効」(73.3%) 又は「有効」(26.7%) であった。小手術を受けた 4 例全例及び大手術を受けた 10 例中 7 例の全般的止血効果判定はいずれも「著効」であった。4 例（大手術 : 3/10 例、口腔外科手術 : 1/1 例）の全般的止血効果判定が「有効」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 の単独投与又は rFVIII との併用投与によって、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%に抑えられ、rVWF の単独投与又は rFVIII との併用投与の止血効果が認められた。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 件中 2 件のみであった。

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。1 例は大手術、他の 2 例は小手術の実施を予定していた。3 例とも rVWF 単独投与を受け、全般的止血効果判定は「著効」であった。これらのアジア人被験者 3 例での有効性の結果は全体集団とおおむね同様であった。

本概要で示した有効性データから、申請効能・効果案及び用法・用量案が支持される。

7. 参考文献

1. 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.

2. 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).

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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）.

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

15. 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.

8. 付録

付録表 2.7.3-1. 有効性を評価した rVWF の臨床試験の一覧

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in FAS	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered	Endpoints
071001 Complete	Phase 3, open-label, multicenter, two-part study (Part A: PK assessments[a] alone or PK assessments[a] plus on-demand treatment or on-demand treatment only Part B: continuation of on-demand treatment)	22[b]	- Type 1 VWD (VWF:RCo < 20 IU/dL) OR - Type 2A (VWF:RCo < 20 IU/dL), Type 2B (as diagnosed by genotype), Type 2N (FVIII:C < 10% and historically documented genetics), Type 2M OR - Type 3 (VWF:Ag ≤3 IU/dL) OR - Severe VWD with a history of requiring substitution therapy with VWF concentrate to control bleeding - 18 - 65 years of age - Subjects receiving treatment for BEs: ≥ 1 documented bleed requiring VWF coagulation factor replacement therapy during previous 12 months prior to enrollment	rVWF with or without rFVIII **Part A** (4 arms): Arm 1: PK50 with treatment of BEs Two single-blinded PK assessments (cross-over design): -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with 38.5 IU/kg rFVIII -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with placebo (saline) Followed by 6-month on-demand treatment period with rVWF with or without rFVIII. Arm 2: PK50 only Two single-blinded PK assessments (cross-over design): -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with 38.5 IU/kg rFVIII -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with placebo (saline) Arm 3: PK80 with treatment of BEs (single group) -) First PK infusion: 80 IU/kg VWF:RCo rVWF -) Followed by on-demand treatment with rVWF with or without rFVIII for 6 months -) Second PK infusion: 80 IU/kg VWF:RCo rVWF Arm 4: Treatment of BEs only 6-month on-demand treatment period with rVWF with or without rFVIII **Part B**: Continuation of on-demand treatment for BEs for 6 additional months for a total of 12 months (including Part A).	Primary: - Number of subjects with a treatment success for treated BEs Secondary: - Number of treated BEs with an efficacy rating of 'excellent' or 'good' - Number of infusions and number of units of rVWF:rFVIII and/or rVWF per BE

付録表 2.7.3-1. 有効性を評価した rVWF の臨床試験の一覧（続き）

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in FAS	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered	Endpoints
071101 Complete	Phase 3 prospective, open-label, uncontrolled, non-randomized, international, multicenter surgery study	15	- Severe VWD and elective surgical procedure planned: - VWD requiring substitution therapy with von Willebrand factor concentrates to control bleeding. - Type 1 (VWF:RCo < 20 IU/dL) OR - Type 2A (verified by multimer pattern), Type 2B (diagnosed by genotype), Type 2N (FVIII:C < 10% and documented genetics), Type 2M OR - Type 3 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL) - If type 3 VWD, medical history of at least 20 exposure days to VWF/FVIII coagulation factor concentrates (including cryoprecipitate or fresh frozen plasma) - If type 1 or type 2 VWD, medical history of 5 exposure days or a past major surgery requiring VWF/FVIII coagulation factor concentrates (including cryoprecipitate or fresh frozen plasma) - At least 18 years of age	**PK infusion**: 50 IU/kg rVWF:RCo rVWF **Pre-operative** • Priming dose: rVWF, based on individual PK data and FVIII:C Targeted FVIII:C: - ≥ 30 IU/dL (minor, oral surgery) - ≥ 60 IU/dL (major surgery) • Loading dose: rVWF with or without rFVIII based on individual PK data, VWF:RCo and FVIII:C peak levels Targeted VWF:RCo: - 50 - 60 IU/dL (minor, oral surgery) - 100 IU/dL (major surgery) Targeted FVIII:C - 40 - 50 IU/dL(minor, oral surgery) - 80 - 100 IU/dL (major surgery) **Intra- & Post-operative (PO)**: rVWF with or without rFVIII based on individual PK data, VWF:RCo and FVIII:C peak levels Targeted VWF:RCo trough plasma level - ≥ 30 IU/dL (minor, oral surgery) - > 50 up to 72h PO; > 30 IU/dL after 72h PO (major surgery) Targeted FVIII:C trough plasma level - > 30 IU/dL (minor, oral surgery) - > 50 up to 72h PO; > 30 IU/dL after 72h PO (major surgery)	Primary: - Overall hemostatic efficacy Secondary: - Intraoperative actual versus predicted blood loss - Intraoperative hemostatic efficacy - Daily intra- and post-operative weight-adjusted dose of rVWF with or without rFVIII

付録表 2.7.3-1. 有効性を評価した rVWF の臨床試験の一覧（続き）

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in FAS	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered	Endpoints

BE = bleeding episode; FAS = full analysis set; FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; IP = investigational product; PK = pharmacokinetic; PO = post-operative; rFVIII = recombinant factor VIII; 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 PK50（第 1 群及び第 2 群）はクロスオーバー、プラセボ対照デザインとした。

b 日本人被験者 2 例を含む。

目次

1. 医薬品への曝露 8
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.2 全般的な曝露状況 14
1.2.1 安全性統合解析：VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験） 16
1.2.2 第 I 相 070701 試験（VWD 患者） 17
1.2.3 第 III 相 071001 試験（VWD 患者） 18
1.2.4 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期） 20
1.2.5 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者） 24
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
1.3.1 安全性統合解析：VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験） 24
1.3.2 第 I 相 070701 試験（VWD 患者） 27
1.3.3 第 III 相 071001 試験（VWD 患者） 28
1.3.4 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期） 29
1.3.5 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者） 29
2. 有害事象 30
2.1 VWD 患者を対象とした試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）の安全性統合解析に基づく有害事象の解析 30
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 31
2.1.2 非重篤な有害事象 32
2.1.3 時間的に関連のある有害事象 40
2.1.4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 40
2.1.5 時間的に関連のある又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象 44
2.1.6 性別の有害事象 44
2.1.7 死亡 44
2.1.8 その他の重篤な有害事象 44
2.1.9 その他の重要な有害事象 46
2.1.9.1 試験中止に至った有害事象 46
2.1.9.2 過敏症 46
2.1.9.3 TTP 47
2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
2.2 試験別の個別有害事象の文章による説明 51
2.2.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者） 51
2.2.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者） 53
2.2.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期） 56
2.2.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者） 59
3. 臨床検査値の評価 60

3.1 臨床検査結果....60
3.1.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）....60
3.1.1.1 被験者別の検査結果及び検査値異常....60
3.1.1.2 検査結果の評価....64
3.1.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）....66
3.1.2.1 被験者別の検査結果及び検査値異常....66
3.1.2.2 検査結果の評価....66
3.1.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）....69
3.1.3.1 被験者別の検査結果及び検査値異常....69
3.1.3.2 検査結果の評価....70
3.1.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）....72
3.1.4.1 被験者別の検査結果及び検査値異常....72
3.1.4.2 検査結果の評価....72
3.2 免疫原性....73
3.2.1 VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験）....74
3.2.1.1 VWF 又は FVIII に対する中和抗体....74
3.2.1.2 VWF に対する結合抗体及び不純物に対する結合抗体....74
3.2.2 血友病 A 患者（071104 試験）....76
3.2.2.1 VWF 又は FVIII に対する中和抗体....76
3.2.2.2 VWF に対する結合抗体....76
3.2.2.3 不純物に対する結合抗体....76
3.2.3 全般的な免疫原性のリスク評価／結論....76
3.3 血栓形成性....77
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....78
4.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）....78
4.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）....78
4.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）....78
4.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）....79
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....80
5.1 内因性要因....80
5.1.1 年齢、性別、人種....80
5.1.2 腎機能障害又は肝機能障害....80
5.1.3 小児集団....80
5.1.4 高齢者での使用....80
5.1.5 血栓症リスクの高い患者....80
5.2 外因性要因....81
5.3 薬物相互作用....81

5.4 妊娠及び授乳時の使用 81
5.5 過量投与 81
5.6 薬物乱用 81
5.7 離脱症状及び反跳現象 82
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 82
6. 製造販売承認後データ 83
6.1 治験安全性最新報告 83
6.2 定期的有害事象報告 83
7. 安全性の結論 84
8. 参考文献 85
9. 付録 87

表

表 2.7.4-1. 完了した rVWF の臨床試験の一覧 9
表 2.7.4-2. 被験者の試験及び投与群別内訳 （070701 試験、071001 試験、071101 試験：全被験者集団） 16
表 2.7.4-3. 評価期間の要約統計量（日）（070701 試験、071001 試験、071101 試験） 17
表 2.7.4-4. 治験薬曝露状況（070701 試験：安全性解析対象集団） 18
表 2.7.4-5. 出血事象 1 件あたりの治療に要した投与回数（有効性の副次評価項目） （071001 試験：FAS） 19
表 2.7.4-6. 出血事象 1 件あたりの実際の投与量（IU/kg）（有効性の副次評価項目） （071001 試験：FAS） 20
表 2.7.4-7. 治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及び割合（071001 試験：FAS） 20
表 2.7.4-8. 治験薬投与量（IU/kg） （071101 試験：安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4-9. 治験薬曝露状況（071104 試験：安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4-10. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－連続データ（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 25
表 2.7.4-11. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－カテゴリーデータ（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 27
表 2.7.4-12. 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） 30
表 2.7.4-13. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 31
表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別） （070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 33

表 2.7.4-15. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した rVWF との因果関係が否定できない（治験責任医師判定）MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 41
表 2.7.4-16. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した rVWF との因果関係が否定できない（治験依頼者判定）MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 43
表 2.7.4-17. VWD 患者に発現した重篤な有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 45
表 2.7.4-18. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団） 48
表 2.7.4-19. VWD 患者に発現した有害事象（071001 試験：安全性解析対象集団） 54
表 2.7.4-20. VWD 患者に発現した時間的に関連のある有害事象（071001 試験：安全性解析対象集団） 56
表 2.7.4-21. VWD 患者に発現した有害事象（071101 試験：安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4-22. 血友病 A 患者に発現した有害事象（071104 試験：安全性解析対象集団） 59
付録表 2.7.4-1. 重篤な有害事象の被験者別一覧（070701 試験：安全性解析対象集団） 87
付録表 2.7.4-2. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071001 試験：安全性解析対象集団） 88
付録表 2.7.4-3. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071101 試験：安全性解析対象集団） 91

図

図 2.7.4-1. 被験者の試験別内訳（070701 試験、071001 試験、071101 試験：全被験者集団） 15

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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
BW	Body weight	体重
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
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
HLT	High-level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	International normalized ratio	国際標準比
IP	Investigational product	治験薬
IQR	Inter quartile range	四分位範囲

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）
ISS	Integrated summary of safety	安全性の統合解析
IU	International unit	国際単位
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum	最小値
NA	Not applicable	該当なし
PAER	Periodic adverse event report	定期的有害事象報告
PB19V	Parvovirus B19	パルボウイルス B19
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
PT	Preferred term	基本語
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
R	Related	治験薬との因果関係が否定できない
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
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
UR	Unrelated	治験薬との因果関係が否定された
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
VWD	von Willebrand disease	von Willebrand 病
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
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

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）
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. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」：vonicog alfa、BAX111）の安全性を以下の完了した 4 試験で評価した。

- **第 I 相 070701 試験（評価資料）:** 重度の von Willebrand 病（以下「VWD」）患者を対象に、rVWF と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」：ルリオクトコグ　アルファ）を併用投与したときの薬物動態（以下「PK」）、安全性及び忍容性を検討した試験[1]。
- **第 III 相 071001 試験（評価資料）:** VWD 患者の出血事象の治療に、rVWF と rFVIII を併用投与又は rVWF を単独投与したときの PK、安全性及び有効性を検討した試験[2]。
- **第 III 相 071101 試験（評価資料）:** 大手術又は小手術を実施予定の重度の VWD 患者を対象に、rVWF と rFVIII を併用投与又は rVWF を単独投与したときの PK、安全性及び有効性を検討した試験。
- **第 I 相 071104 試験［参考資料（安全性）］:** 重度の血友病 A 患者を対象に、rVWF と rFVIII を併用投与したときの PK、安全性及び忍容性を検討した試験。

以上の完了した 4 試験の概要（試験デザイン、試験の状況、安全性解析対象集団に含めた被験者数、選択基準、治験薬[i]及び投与量）を表 2.7.4-1 に示す。

[i] 本文書では、臨床試験で投与されたすべての用量及び種類の投与を治験薬と表す。主要な治験薬は rVWF（米国及び欧州連合で承認済）であるが、rVWFと既承認のrFVIIIとの併用投与も、区別することに重要性や必要性がない場合は「治験薬」と表す。

表 2.7.4-1. 完了した rVWF の臨床試験の一覧

<table>
<tr><th>Study Number/ Status</th><th>Study Design</th><th>Subjects in Safety Dataset</th><th>Inclusion Criteria</th><th>IP(s) and Dose(s) Administered</th></tr>
<tr><td>070701
Complete</td><td>Phase 1, multicenter, controlled, randomized, single-blind, prospective, 3-step, dose-escalation study with 4 sequentially enrolled cohorts</td><td>32</td><td>- Hereditary type 3 VWD (≤ 3 IU/dL VWF:Ag) or severe type 1 or type 2A VWD (VWF:RCo ≤ 10% and FVIII:C < 20%)
- 25 prior exposure days to VWF/FVIII
- 18 to 60 years of age</td><td>rVWF:rFVIII (all 4 cohorts): rVWF and rFVIII combined at a 1.3 ± 0.2 : 1 ratio[ii] of VWF:RCo/ FVIII:C (see below)
Plasma-derived VWF/FVIII (Cohort 4 Only): pdVWF/FVIII (HUMATE-P/HAEMATE-P) with 50 IU/kg BW VWF:RCo (see below)
<table>
<tr><th>Cohort</th><th>IP and Dose</th><th>Subject diagnosis</th></tr>
<tr><td>Cohort 1</td><td>1 infusion of rVWF:rFVIII with 2 IU/kg VWF:RCo</td><td>Type 3 VWD</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td>1 infusion rVWF:rFVIII with 7.5 IU/kg VWF:RCo</td><td>Type 3 VWD</td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td>1 infusion of rVWF:rFVIII with 20 IU/kg VWF:RCo</td><td>Type 3 VWD</td></tr>
<tr><td>Cohort 4A</td><td>1 infusion of rVWF:rFVIII and 1 infusion of pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order</td><td>Type 3 VWD</td></tr>
<tr><td>Cohort 4B</td><td>1 infusion of rVWF:rFVIII and 1 infusion of pdVWF/FVIII with 50 IU/kg VWF:RCo, in random order</td><td>Severe type 1 VWD</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

[ii] rFVIIIのPKプロファイル及びrVWFのin vivo回収率の予測値に基づき、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（以下「rVWF:rFVIII」）の比として1.3：1 ± 0.2を選択した。

表 2.7.4-1. 完了した rVWF の臨床試験の一覧（続き）

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in Safety Dataset	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered
071001 Complete	Phase 3, open-label, multicenter, two-part study (Part A: PK assessments alone[a] or PK assessments[a] plus on-demand treatment or on-demand treatment only Part B: continuation of on-demand treatment)	37[b]	- Type 1 VWD (VWF:RCo < 20 IU/dL) OR Type 2A (VWF:RCo < 20 IU/dL), Type 2B (as diagnosed by genotype), Type 2N (FVIII:C < 10% and historically documented genetics), Type 2M OR Type 3 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL) OR Severe VWD with a history of requiring substitution therapy with VWF concentrate to control bleeding - 18 to 65 years of age - Subjects receiving treatment for bleeding episodes: ≥ 1 documented bleed requiring VWF coagulation factor replacement therapy during previous 12 months prior to enrollment	rVWF with or without rFVIII **Part A** (4 arms): Arm 1: PK50 with treatment of bleeding episodes Two single-blinded PK assessments (cross-over design): -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with 38.5 IU/kg rFVIII -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with placebo (saline) Followed by 6-month on-demand treatment period with rVWF with or without rFVIII. Arm 2: PK50 only Two single-blinded PK assessments (cross-over design): -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with 38.5 IU/kg rFVIII -) 1 infusion of 50 IU/kg VWF:RCo rVWF infused with placebo (saline) Arm 3: PK80 with treatment of bleeding episodes (single group) -) First PK infusion: 80 IU/kg VWF:RCo rVWF -) Followed by on-demand treatment with rVWF with or without rFVIII for 6 months -) Second PK infusion: 80 IU/kg VWF:RCo rVWF Arm 4: Treatment of bleeding episodes only 6-month on-demand treatment period with rVWF with or without rFVIII **Part B:** Continuation of on-demand treatment for bleeding episodes for 6 additional months for a total of 12 months (including Part A).

表 2.7.4-1. 完了した rVWF の臨床試験の一覧（続き）

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in Safety Dataset	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered
071101 Complete	Phase 3 prospective, open-label, uncontrolled, non-randomized, international, multicenter surgery study	15	- severe VWD and elective surgical procedure planned: - VWD requiring substitution therapy with VWF concentrates to control bleeding. - Type 1 (VWF:RCo < 20 IU/dL) OR - Type 2A (verified by multimer pattern), Type 2B (diagnosed by genotype), Type 2N (FVIII:C < 10% and documented genetics), Type 2M OR - Type 3 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL) - If type 3 VWD, medical history of at least 20 exposure days to VWF/FVIII coagulation factor concentrates (including cryoprecipitate or fresh frozen plasma) - If type 1 or type 2 VWD, medical history of 5 exposure days or a past major surgery requiring VWF/FVIII coagulation factor concentrates (including cryoprecipitate or fresh frozen plasma) - At least 18 years of age	**PK infusion**: 50 IU/kg rVWF:RCo rVWF **Pre-operative** • Priming dose: rVWF, based on individual PK data and FVIII:C Targeted FVIII:C: - ≥ 30 IU/dL (minor, oral surgery) - ≥ 60 IU/dL (major surgery) • Loading dose: rVWF with or without rFVIII based on individual PK data, VWF:RCo and FVIII:C peak levels Targeted VWF:RCo: - 50 - 60 IU/dL (minor, oral surgery) - 100 IU/dL (major surgery) Targeted FVIII:C - 40 - 50 IU/dL (minor, oral surgery) - 80 - 100 IU/dL (major surgery) **Intra- & Post-operative (PO):** rVWF with or without rFVIII based on individual PK data, VWF:RCo and FVIII:C peak levels Targeted VWF:RCo trough plasma level - ≥ 30 IU/dL (minor, oral surgery) - > 50 up to 72h PO; > 30 IU/dL after 72h PO (major surgery) Targeted FVIII:C trough plasma level - > 30 IU/dL (minor, oral surgery) - > 50 up to 72h PO; > 30 IU/dL after 72h PO (major surgery)

表 2.7.4-1. 完了した rVWF の臨床試験の一覧（続き）

Study Number/ Status	Study Design	Subjects in Safety Dataset	Inclusion Criteria	IP(s) and Dose(s) Administered
071104 Complete	Phase 1, prospective, uncontrolled, non-randomized, open-label, multicenter proof of concept study	12	- Severe hemophilia A (FVIII:C < 1%) - 150 prior exposure days to plasma-derived or recombinant FVIII - 18 to 60 years of age	**rVWF:** 0, 10 and 50 IU/kg VWF:RCo rVWF in combination with **rFVIII** at 50 IU/kg PK infusion 1: 50 IU/kg rFVIII PK infusion 2: 50 IU/kg rFVIII plus 10 IU/kg rVWF:RCo PK infusion 3: 50 IU/kg rFVIII plus 50 IU/kg rVWF:RCo

BW = body weight; FVIII = factor VIII; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; IP = investigational product; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetic; rFVIII = recombinant factor VIII; 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 PK 評価ではプラセボ対照クロスオーバーデザインを用いた（PK50 の第 1 群及び第 2 群）。

b 日本人被験者 3 例を含む。

国際血栓止血学会による凝固因子濃縮製剤に関する推奨、及びヒト血漿由来 von Willebrand 因子（以下「VWF」）製剤の臨床評価に関する欧州医薬品庁ガイドライン[3]に基づいて、以下に示す免疫原性、血栓形成及び有害事象の観点から安全性を評価した。

- VWF に対する中和抗体及び結合抗体
- 血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）に対する中和抗体
- チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）又は遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）に対する抗体
- 血液凝固能
- 血栓性事象の兆候又は血栓性の随伴症状（臨床的な兆候及び血栓症マーカー）
- その他、治験薬との因果関係が否定できない有害事象［例：通常の臨床検査（血液学的検査・血液生化学検査・尿検査）、凝固検査及びバイタルサインの臨床的に重要な変動］
- ウイルス血清学的検査［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」）、ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）1/2 又はパルボウイルス B19（以下「PB19V」）］
- 心臓トロポニン（070701 試験でのみ評価）

臨床検査値の安全性評価計画については以下の各治験実施計画書を参照のこと。

- 【5.3.3.2-1】 070701 試験の治験実施計画書（改訂第 6 版）14.3 項
- 【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）20.5 項／治験実施計画書（国内向け改訂第 4 版）20.5 項
- 【5.3.5.2-2】 071101 試験の治験実施計画書（改訂第 3 版）20.3 項
- 【5.3.5.4-1】 071104 試験の治験実施計画書（初版）20.3 項

なお、これら 4 試験の安全性データは独立データモニタリング委員会（以下「DMC」）によって定期的に評価された。

rVWF の安全性プロファイルは、070701 試験、071001 試験及び 071101 試験で rVWF を投与された VWD 患者 80 例（重複なし）の安全性データの統合解析（以下「安全性統合解析」）に基づいている。安全性データを更に裏付けるために、071104 試験で rVWF を投与された血友病 A 患者 12 例（重複なし）のデータも用いた。試験デザインに違いがあるため安全性統合解析が実施できない安全性評価項目を試験別に要約した。

1.2 全般的な曝露状況

92 例（重複なし）［070701 試験、071001 試験及び 071101 試験で VWD 患者 80 例（重複なし）[iii]、並びに 071104 試験で血友病 A 患者 12 例（重複なし）］に rVWF が投与された。VWD 患者 80 例（重複なし）の内訳を試験別に図 2.7.4-1 に示す。また、VWD 患者の内訳を試験及び投与群別に表 2.7.4-2 に示す。

VWD 患者 80 例全例を安全性統合解析に含めた。そのうち 2 例が 070701 試験と 071001 試験に参加し、1 例が 071001 試験と 071101 試験に参加した［【5.3.5.3-1】安全性の統合解析（以下「ISS」）Table 3］。安全性統合解析では、複数の試験で治験薬を投与された被験者を 1 回のみカウントした[iv]。51 例が 070701 試験、49 例が 071001 試験、24 例が手術予定患者を対象とした 071101 試験に組み入れられた。

070701 試験では、同意が得られた 51 例中 20 例が治験薬を投与されなかった。それ以外の 31 例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

071001 試験では、組み入れられた 49 例中 12 例が治験薬を投与されなかった。それ以外の 37 例［日本人被験者 3 例を含む：1 例は PK50 のみ（第 2 群）、1 例は PK80 + 出血事象治療（第 3 群）、1 例は出血事象治療のみ（第 4 群）］が 071001 試験の安全性解析対象集団に含まれた。

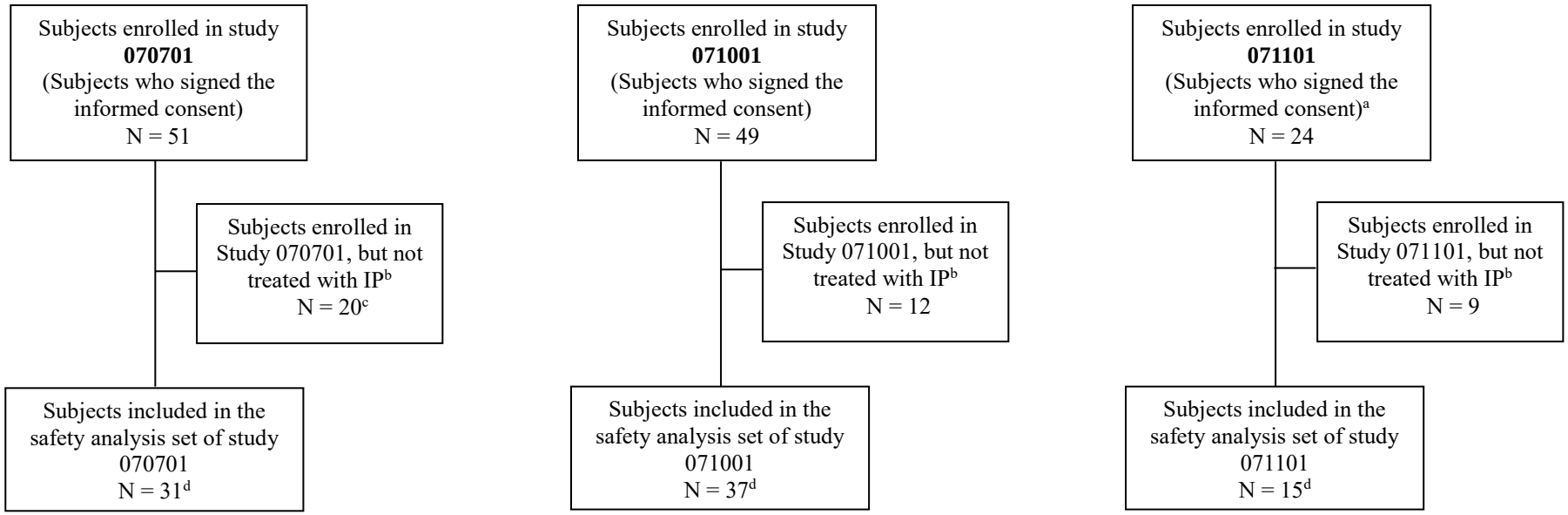
071101 試験では、組み入れられた 24 例中 9 例が治験薬を投与されなかった。それ以外の 15 例が 071101 試験の安全性解析対象集団に含まれた。

071104 試験では、同意が得られ、組み入れられた 17 例中 12 例が治験薬を投与され、071104 試験の安全性解析対象集団に含まれた。1 例が試験を中止し、11 例が試験を完了した［【5.3.5.4-1】071104 試験治験総括報告書（以下「CSR」）Table 1 及び Figure 2］。

[iii] 070701試験の1例にrVWFではなく血漿由来von Willebrand因子／血液凝固第VIII因子（以下「pdVWF/FVIII」）が投与されたが、これは安全性統合解析の統計解析計画書では治験薬に該当しないため、本被験者を安全性統合解析に含めなかった。しかし、CSRの安全性解析対象集団には含めたため、当該CSRでは、19例が治験薬を投与されず（安全性統合解析では20例が治験薬を投与されなかったと扱っている）、32例がCSRの安全性解析対象集団に含まれたと記載されている。

[iv] 3例の被験者が2試験に参加し、参加した試験すべてで報告された有害事象を安全性統合解析に含めた。

図 2.7.4-1. 被験者の試験別内訳（070701 試験、071001 試験、071101 試験：全被験者集団）



CSR = clinical study report; IP = investigational product; 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 被験者番号[redacted] は最初のスクリーニングでは不適格であったが、その後[redacted] として組み入れられたため、このフローチャートでは 2 回カウントされている。

b rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独

c 070701 試験の 1 例に rVWF ではなく pdVWF/FVIII が投与されたが、これは安全性統合解析の統計解析計画書では治験薬に該当しないため、本被験者を安全性統合解析に含めなかった。しかし、CSR の安全性解析対象集団には含めたため、当該 CSR では、19 例が治験薬を投与されず（安全性統合解析では 20 例が治験薬を投与されなかったと扱っている）、32 例が CSR の安全性解析対象集団に含まれたと記載されている。

d 被験者番号[redacted] 及び[redacted] は、070701 試験及び 071001 試験に参加し治験薬を投与された。被験者番号[redacted] は 071001 試験及び 071101 試験に参加し治験薬を投与された。これらの被験者については、参加した試験すべてで報告された有害事象を安全性統合解析に含めた。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 2

表 2.7.4-2. 被験者の試験及び投与群別内訳

（070701 試験、071001 試験、071101 試験：全被験者集団）

Study	Study Arm	Subjects enrolled[a] N	Subjects enrolled and randomized n (%)	Subjects treated with IP[b] n (%)	Subjects completed study n (%)
070701	No arm assigned	18	NA	NA	NA
	PK2 (Cohort 1)	3	NA	3 (100.0)	3 (100.0)
	PK7.5 (Cohort 2)	5	NA	5 (100.0)	5 (100.0)
	PK20 (Cohort 3)	5	NA	5 (100.0)	5 (100.0)
	PK50 (Cohort 4)	26	26 (100.0)	24 (92.3)	23 (88.5)
	Total[c]	51	26 (51.0)	31 (60.8)	30 (58.8)
071001	No arm assigned	9	NA	NA	NA
	PK50 + Treatment (Arm 1)	9	9 (100.0)	8 (88.9)	4 (44.4)
	PK50 (Arm 2)	9[d]	9 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)
	PK80 + Treatment (Arm 3)	16[d]	NA	15 (93.8)	13 (81.3)
	Treatment Only (Arm 4)	6[d]	NA	6 (100.0)	5 (83.3)
	Total	49	18 (36.7)	37 (75.5)	30 (61.2)
071101	NA	24	NA	15 (62.5)	14 (58.3)

IP = investigational product; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

a 同意説明文書に署名した被験者。071101 試験で被験者番号 [redacted] は最初のスクリーニングでは不適格であったが、その後 [redacted] として組み入れられたため、この表では 2 回カウントされている。

b rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独

c 複数のコホートに参加した被験者は 1 回のみカウントされている。

d 日本人被験者各 1 例を含む。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 1

1.2.1 安全性統合解析：VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験）

rVWF 単独又は rVWF:rFVIII が、PK 解析、出血事象の治療及び周術期の処置のため投与された。rVWF 及び rFVIII が「治験薬」であった。したがって、治験薬の投与回数は、rVWF 単独投与回数又は rVWF:rFVIII 投与回数を表す。

070701 試験の安全性解析対象集団、並びに 071001 試験及び 071101 試験の安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（以下「FAS」）での評価期間の要約統計量を表 2.7.4-3 に示す。治験薬の初回投与日から試験完了日までの投与期間の中央値（範囲）は、070701 試験で 33 (17–74) 日、071001 試験で 360 (37–383) 日、071101 試験で 38 (14–144) 日であった。

表 2.7.4-3. 評価期間の要約統計量（日）（070701 試験、071001 試験、071101 試験）

Study	Analysis Set[a]	Evaluation Period[b]	n	Mean	SD	Median	Min	Max
070701[c]	Safety Analysis Set[d]	Period 1	31	40	14.4	33	17	74
071001	Safety Analysis Set	Period 1	37	266	130.5	360	37	383
	Full Analysis Set	Period 1	22	334	69.2	361	126	383
		Period 2	22	270	91.8	296	74	373
071101	Safety Analysis Set	Period 1	15	43	34.8	38	14	144
	Full Analysis Set	Period 1	15	43	34.8	38	14	144

Max = maximum; Min = minimum; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII;

rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

a 各試験の統計解析計画書に定義されている解析対象集団。

b Period 1 は治験薬の初回投与日から試験完了日までの投与期間、Period 2 は出血事象に対する治療として治験薬が初回投与された日から試験完了日までの期間とした。

c 2 つ以上のコホートに参加した被験者に関しては各コホートの評価期間の合計を用いた。

d コホート 4A（クロスオーバーコホート）の被験者番号[redacted] は pdVWF/FVIII を投与されたが、rVWF:rFVIII は投与されなかったため、本解析から除外している。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3610_07_evalperiod.sas, Generated on: [redacted]20[redacted] 08:09

070701 試験では、PK 解析のため、2、7.5、10、20、50 及び 80 国際単位（以下「IU」）/kg［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）によって測定］を投与した。071001 試験では、出血事象の治療に、40–60 IU/kg VWF:RCo（大出血事象の場合は最大 80 IU/kg）を初回投与した。投与量の詳細を【2.7.3.2.1.6】に示す。

071101 試験では、内因性 FVIII 活性を 30 IU/dL 以上（小手術、口腔外科手術）又は 60 IU/dL 以上（大手術）に上昇させるため、rVWF のプライミング用量を術前 12-24 時間に投与した。さらに、術前 1 時間に、VWF:RCo を 50–60 IU/dL 及び血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）を 40–50 IU/dL まで上昇させるため（小手術、口腔外科手術）、又は VWF:RCo を 100 IU/dL 及び FVIII:C を 80–100 IU/dL まで上昇させるため（大手術）、ボーラス用量を投与した。術中及び術後の用量は、PK の結果、出血の程度と止血が困難であった期間及び施設の標準治療に基づき、目標トラフ値を維持することを目的として、被験者ごとに決定された。術中及び術後の実際の投与量の詳細を【2.7.3.2.2.6】に示す。

1.2.2 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

070701 試験では、31 例が、rVWF:rFVIII を静脈内に単回投与された［1 例（被験者番号[redacted]）は過失によって rVWF を投与されなかった］。投与量の中央値をコホート別に表 2.7.4-4 に要約する。rVWF:rFVIII を投与された被験者は、コホート 1 (2 IU/kg) で 3 例、コホート 2 (7.5 IU/kg) で 5 例、コホート 3 (20 IU/kg) で 5 例であった。コホート 4 (50 IU/kg) では 24 例が rVWF:rFVIII を投与され、このうち 23 例が pdVWF/FVIII も静脈内に単回投与された。

コホート 4A の 1 例（被験者番号[redacted]）は pdVWF/FVIII を規定の 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（被験者番号[redacted]）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 が投与された。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。

表 2.7.4-4. 治験薬曝露状況（070701 試験：安全性解析対象集団）

Cohort	IP	Dose [per kg BW]		
		Median	Min	Max
Cohort 1	rVWF:rFVIII	2.00	1.99	2.01
Cohort 2	rVWF:rFVIII	7.50	7.48	8.05
Cohort 3	rVWF:rFVIII	19.97	19.92	20.63
Cohort 4A	rVWF:rFVIII	49.98	26.96	51.52
	pdVWF/FVIII	50.30	46.60	120.21
Cohort 4B	rVWF:rFVIII	49.73	28.57	49.86
	pdVWF/FVIII	49.67	47.94	50.64
Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII	49.94	26.96	51.52
	pdVWF/FVIII	50.26	46.60	120.21

BW = body weight; IP = investigational product; Max = maximum; Min = minimum; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-1

1.2.3 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験では、日本人被験者 3 例を含む 37 例の被験者に治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）が合計 318 回投与された[v,vi]。192 件の出血事象に対する投与回数の平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）は 1.2 ± 0.56 回、中央値（範囲）は 1.0 (1–4) 回であった（表 2.7.4-5）。rVWF:rFVIII が投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 及び rFVIII 投与量の平均値 ± SD は、rVWF が 48.6 ± 15.27 IU/kg 及び rFVIII が 35.9 ± 13.90 IU/kg であった。rVWF が単独で投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 投与量の平均値 ± SD は 64.1 ± 31.24 IU/kg であった。rVWF:rFVIII 又は rVWF が単独で投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 投与量の平均値 ± SD は 57.4 ± 30.27 IU/kg であった（表 2.7.4-6）。治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及び割合を表 2.7.4-7 に示す。

日本人被験者 3 例中 2 例が出血事象の治療に対する治験薬投与を受け、残りの 1 例が PK 投与のみを受けた。出血事象の治療に対する治験薬投与を受けた日本人被験者 2 例では、治験薬が合計 10 回

[v] 出血治療及びPK解析のため

[vi] 表 2.7.4-19参照 (By Infusion N = 318)

投与された（1 例は 3 件の出血事象に対して 4 回の投与を、他の 1 例は 4 件の出血事象に対して 6 回の投与を受けた）（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 25、Listing 40）。出血事象（7 件）の治療での投与回数の平均値 ± SD 及び中央値（範囲）は 1.4 ± 0.53 回及び 1.0 (1–2) 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 23）。rVWF:rFVIII が投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 及び rFVIII 投与量の平均値 ± SD は、rVWF が 45.7 ± 7.89 IU/kg、rFVIII が 32.6 ± 4.44 IU/kg であった。rVWF が単独で投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 投与量の平均値 ± SD は 39.9 ± 10.11 IU/kg であった。rVWF:rFVIII 又は rVWF が単独で投与された出血事象 1 件あたりの rVWF 投与量の平均値 ± SD は 62.8 ± 27.50 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）。日本人被験者 2 例での治験薬曝露状況は被験者集団全体とおおむね同様であった。詳細については 071001 試験 CSR Ad-hoc Table（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果）を参照のこと。

表 2.7.4-5. 出血事象 1 件あたりの治療に要した投与回数（有効性の副次評価項目）（071001 試験：FAS）

Infusions per Bleeding Episode	N[a]	Mean	SD	Median	90% CI for Median	Min	Max
Prospectively Estimated	130	1.2	0.61	1.0	1.0 to 1.0	1	6
Actual[b]	130	1.2	0.47	1.0	1.0 to 1.0	1	3
Actual - Total	192	1.2	0.56	1.0	1.0 to 1.0	1	4

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

a 出血事象の件数

b 実際の投与回数

注：被験者番号 [redacted] では、物流的な理由のため、1 件の出血事象に対する 3 回目の投与で HAEMATE-P が投与された。したがって、本被験者の当該出血事象を上記の表の集計から除外した。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 38

表 2.7.4-6. 出血事象 1 件あたりの実際の投与量（IU/kg）（有効性の副次評価項目）（071001 試験：FAS）

Treatment	Analyte	N[a]	Mean	SD	Median	90% CI for Median	Min	Max
rVWF:rFVIII	rVWF	166	48.6	15.27	46.5	43.3 to 48.2	23.8	139.6
	rFVIII	166	35.9	13.90	33.6	32.4 to 36.8	16.6	129.3
rVWF	rVWF	30	64.1	31.24	52.8	52.6 to 55.7	28.8	158.4
rVWF:rFVIII or rVWF	rVWF	174	57.4	30.27	48.2	43.9 to 50.2	23.8	184.9

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

a 出血事象の件数

注：被験者番号[redacted] では、物流的な理由のため、1 件の出血事象に対する 3 回目の投与で HAEMATE-P が投与された。したがって、本被験者の当該出血事象を上記の表の集計から除外した。

注：被験者番号[redacted] では 18 件の出血事象が発現し、ロット番号不明の治験薬が投与された。したがって、実際の投与量を算出できなかった。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 39

表 2.7.4-7. 治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及び割合（071001 試験：FAS）

Infusion	rVWF:rFVIII n of N (%)	rVWF only n of N (%)
1st Infusion	182 of 192 (94.8)	10 of 192 (5.2)
2nd Infusion	14 of 35 (40.0)	21 of 35 (60.0)
3rd Infusion	2 of 10 (20.0)	8 of 10 (80.0)
4th Infusion	0 of 1 (0.0)	1 of 1 (100.0)

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

注：被験者番号[redacted] では、物流的な理由のため、1 件の出血事象に対する 3 回目の投与で HAEMATE-P が投与された。したがって、本被験者の当該出血事象を上記の表の集計から除外した。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 40

1.2.4 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

071101 試験では、15 例の被験者が 121 回の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた（表 2.7.4-8）。rVWF:rFVIII は 5 例の被験者に対して合計 11 回投与された。内訳は、プレミックス投与による術前ボーラス投与が 1 回 (9.1%)、連続投与による術前ボーラス投与が 2 回 (18.2%)、連続投与による術中投与が 1 回 (9.1%)、連続投与による術後投与が 7 回 (63.6%) であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 22、Listing 17）。

被験者 1 例あたりの治験薬合計投与量（PK 測定時の投与量、術中投与量、出血治療のための投与量及び止血効果維持のための投与量の合計）の平均値 ± SD は、rVWF を単独投与された被験者で rVWF が 260.9 ± 166.92 IU/kg、rVWF:rFVIII を投与された被験者で rVWF が 87.7 ± 115.10 IU/kg 及び rFVIII が 33.2 ± 30.97 IU/kg、rVWF を単独投与又は rVWF:rFVIII を投与された被験者で rVWF が 290.2 ± 165.63 IU/kg であった（表 2.7.4-8）。また、その中央値（範囲）は、rVWF を単独投与された被験者で rVWF が 217.3 (63.8–701.6) IU/kg、rVWF:rFVIII を投与された被験者で rVWF が 32.6 (17.1–287.9) IU/kg 及び rFVIII が 17.4 (8.1–83.4) IU/kg、rVWF を単独投与又は rVWF:rFVIII を投与された被験者で rVWF が 306.4 (63.8–701.6) IU/kg であった（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8. 治験薬投与量（IU/kg）（071101 試験：安全性解析対象集団）

Total (N[a] = 15)

Treatment	Analyte	Reason for Treatment	n[b]	Mean	SD	Q1	Median	Q3	IQR	Min	Max
rVWF (alone)	rVWF	PK Dose	11	49.1	2.23	47.2	47.7	50.9	3.7	46.3	53.1
		Preoperative Priming Infusion	15	50.9	7.79	46.3	55.0	57.1	10.8	36.1	59.9
		Preoperative Initial Loading Dose	12	34.4	15.65	20.8	35.3	45.4	24.6	8.0	57.6
		Postoperative Dose (Days 0 - 14)	12	171.3	139.91	59.2	157.9	233.9	174.8	25.7	533.3
		Total Surgical Dose	15	215.5	151.47	94.1	217.3	301.8	207.8	51.4	648.4
		Bleeding Episode	1	47.2	NA	47.2	NA	47.2	0.0	47.2	47.2
		To Maintain Hemostasis	1	94.5	NA	94.5	NA	94.5	0.0	94.5	94.5
		Total Dose	15	260.9	166.92	128.7	217.3	353.0	224.3	63.8	701.6
rVWF:rFVIII	rVWF	Preoperative Initial Loading Dose	3	55.4	25.32	32.6	50.8	82.7	50.0	32.6	82.7
		Intraoperative Dose	1	18.1	NA	18.1	NA	18.1	0.0	18.1	18.1
		Postoperative Dose (Days 0 - 14)	2	127.1	155.60	17.1	127.1	237.1	220.1	17.1	237.1
		Total Surgical Dose	5	87.7	115.10	18.1	32.6	82.7	64.6	17.1	287.9
		Total Dose	5	87.7	115.10	18.1	32.6	82.7	64.6	17.1	287.9
	rFVIII	Preoperative Initial Loading Dose	3	26.5	14.29	14.5	22.8	42.3	27.8	14.5	42.3
		Intraoperative Dose	1	8.1	NA	8.1	NA	8.1	0.0	8.1	8.1
		Postoperative Dose (Days 0 - 14)	2	39.1	30.59	17.4	39.1	60.7	43.3	17.4	60.7
		Total Surgical Dose	5	33.2	30.97	14.5	17.4	42.3	27.8	8.1	83.4
		Total Dose	5	33.2	30.97	14.5	17.4	42.3	27.8	8.1	83.4

表 2.7.4-8. 治験薬投与量（IU/kg）（071101 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Total (N[a] = 15)

Treatment	Analyte	Reason for Treatment	n[b]	Mean	SD	Q1	Median	Q3	IQR	Min	Max
rVWF or rVWF:rFVIII	rVWF	PK Dose	11	49.1	2.23	47.2	47.7	50.9	3.7	46.3	53.1
		Preoperative Priming Infusion	15	50.9	7.79	46.3	55.0	57.1	10.8	36.1	59.9
		Preoperative Initial Loading Dose	15	38.6	18.95	23.5	35.8	50.8	27.3	8.0	82.7
		Intraoperative Dose	1	18.1	NA	18.1	NA	18.1	0.0	18.1	18.1
		Postoperative Dose (Days 0 - 14)	13	177.7	133.68	70.6	189.8	236.2	165.5	36.1	533.3
		Total Surgical Dose	15	244.7	149.92	125.2	220.4	334.5	209.3	63.8	648.4
		Bleeding Episode	1	47.2	NA	47.2	NA	47.2	0.0	47.2	47.2
		To Maintain Hemostasis	1	94.5	NA	94.5	NA	94.5	0.0	94.5	94.5
		Total Dose	15	290.2	165.63	145.8	306.4	390.1	244.4	63.8	701.6

IQR = inter quartile range; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; rFVIII = recombinant factor VIII;

rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

a 解析対象集団の合計被験者数

b 各分類の被験者数

注：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和である。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 20

1.2.5 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

071104 試験では、PK 解析のために 10 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF を rFVIII と併用投与した。11 例が合計 3 回の PK 投与を受けた。1 回目の投与は 50 IU/kg の rFVIII 単独、2 回目の投与は 50 IU/kg の rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用、3 回目の投与は 50 IU/kg の rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用であった。治験薬の投与量の中央値は治験実施計画書で規定した用量と一致した。治験薬曝露状況の要約を表 2.7.4-9 に示す。1 例が 3 回目の投与を受けなかった。

表 2.7.4-9. 治験薬曝露状況（071104 試験：安全性解析対象集団）

Study Group	Component	Dose (IU/kg)			
		N	Min	Median	Max
rFVIII	rFVIII	12	48.79	50.039	50.75
rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	rFVIII	12	49.55	50.074	50.75
	rVWF	12	9.86	9.951	11.24
rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	rFVIII	11	49.87	50.101	51.73
	rVWF	11	49.91	50.005	50.43

Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor

Source: 【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 10

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 安全性統合解析：VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験）

スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 36.5 (18–70) 歳であった。体重及び身長の中央値は各々 74.5 kg 及び 170.0 cm であった（表 2.7.4-10）。

大部分の被験者（78.8%、63 例）が 3 型 VWD であった。その他は 10.0%（8 例）が 1 型 VWD、8.8%（7 例）が 2A 型 VWD[vii]、1.3%（1 例）が 2B 型 VWD、1.3%（1 例）が 2M 型 VWD であった。

性別は均等に分布しており、50.0%（40 例）が男性、50.0%（40 例）が女性であった。ほとんどの被験者（88.8%、71 例）が白人であり、それ以外の 11.3%（9 例）はアジア人であった（表 2.7.4-11）。

[vii] 被験者番号[redacted]のVWD病型は071001試験では2N型であったが、071101試験では2A型と診断された。このVWD病型の変化は突然変異によるものと考えられる。表 2.7.4-11では本被験者を2A型としてカウントした。

表 2.7.4-10. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－連続データ（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

Parameter	Statistic	070701[a]	071001	071101	070701 + 071001 + 071101[b]
Age at Screening [years]	N	31	37	15	80
	Mean	34.8	36.9	39.3	36.3
	SD	12.3	12.5	12.8	12.5
	Min	18	18	20	18
	1st Quartile	25.0	26.0	27.0	26.0
	Median	34.0	37.0	40.0	36.5
	3rd Quartile	45.0	47.0	44.0	44.5
	Max	60	64	70	70
Weight [kg]	N	31	37	15	80
	Mean	85.8	75.9	78.6	79.5
	SD	27.28	19.96	21.85	22.29
	Min	43.8	44.0	52.0	43.8
	1st Quartile	63.0	62.0	68.0	62.2
	Median	82.1	72.0	73.5	74.5
	3rd Quartile	100.0	87.0	98.0	91.0
	Max	144.8	142.7	127.2	144.8
Height [cm]	N	31	37	15	80
	Mean	171.2	169.7	173.1	170.7
	SD	9.25	10.70	10.03	9.72
	Min	149.9	153.0	157.0	149.9
	1st Quartile	162.6	161.7	168.0	162.3
	Median	170.0	168.0	171.0	170.0
	3rd Quartile	178.0	176.0	179.0	177.9
	Max	195.6	196.0	194.0	195.6

表 2.7.4-10. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－連続データ（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistic	070701[a]	071001	071101	070701 + 071001 + 071101[b]
BMI [kg/m²]	N	31	37	15	80
	Mean	29.0	26.3	26.0	27.1
	SD	7.91	5.90	5.90	6.63
	Min	16.6	17.2	17.1	16.6
	1st Quartile	22.1	22.0	22.5	22.1
	Median	27.6	24.9	25.6	25.4
	3rd Quartile	32.9	31.6	28.7	31.5
	Max	48.0	37.2	38.0	48.0

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

a コホート 1、2 又は 3 に組み入れられた被験者でコホート 4A にも参加した被験者については、組み入れられた最初のコホートでの特性データを採用した。

b 複数の試験で治験薬を投与された被験者については、最初に治験薬を投与された試験での特性データを採用した。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 4

表 2.7.4-11. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－カテゴリーデータ（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

Parameter	Category	070701[a] N = 31 n (%)	071001 N = 37 n (%)	071101 N = 15 n (%)	070701 + 071001 + 071011[b] N = 80 n (%)
Gender	Male	17 (54.8)	17 (45.9)	7 (46.7)	40 (50.0)
	Female	14 (45.2)	20 (54.1)	8 (53.3)	40 (50.0)
Race	White	30 (96.8)	32 (86.5)	12 (80.0)	71 (88.8)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	1 (3.2)	5 (13.5)	3 (20.0)	9 (11.3)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	4 (12.9)	2 (5.4)	1 (6.7)	7 (8.8)
	Not Hispanic or Latino	27 (87.1)	35 (94.6)	14 (93.3)	73 (91.3)
VWD Type	1	3 (9.7)	2 (5.4)	3 (20.0)	8 (10.0)
	2A	0 (0.0)	5 (13.5)	2 (13.3)	7 (8.8)
	2B	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.3)
	2M	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.3)
	2N	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	28 (90.3)	29 (78.4)	8 (53.3)	63 (78.8)

VWD = von Willebrand disease

a コホート 1、2 又は 3 に組み入れられ、コホート 4A にも参加した被験者については、最初のコホートでの特性データを採用した。

b 複数の試験で治験薬を投与された被験者については、最初に治験薬を投与された試験での特性データを採用した。被験者番号 [redacted] の VWD 病型は 071001 試験では 2N 型であったが、071101 試験では 2A 型と診断された。この VWD 病型の変化は突然変異によるものと考えられる。この表では本被験者を 2A 型としてカウントした。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 5

1.3.2 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

安全性解析対象集団は 32 例の被験者から成り、コホート 1–4 で 31 例が rVWF:rFVIII の投与を受けた[viii]。31 例中 23 例がコホート 4 で pdVWF/FVIII の投与も受けた（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.1 項、Table 14.1-4）。

[viii] 32例中1例にrVWFが投与されなかった。これは過失であった。

3 型 VWD 患者［von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）が 3 IU/dL 以下］又は重度の 1 型若しくは 2A 型 VWD 患者（VWF:RCo が 10%以下かつ FVIII:C が 20%未満）が適格例であり、32 例中 30 例が 3 型 VWD、2 例が 1 型 VWD であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.7-3）。

性別は均衡していた［男性：17 例 (53.1%)、女性：15 例 (46.9%)］。人種については、アジア人が 1 例 (3.1%) であり、他は白人 (96.9%) であった。大部分の被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族 (87.5%) であった。年齢の範囲（平均値 ± SD）は 18–60 歳（34.4 ± 12.3 歳）であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.1-6、Table 14.1-7）。

被験者の器官別大分類別の既往歴を【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-12 に示す。

過去に 25 日以上 VWF/FVIII を投与された患者を 070701 試験に組み入れた。15 例が HUMATE-P/HAEMATE-P[ix]（ヒト血漿由来 VWF 製品）を投与された（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.9-1）。

1.3.3 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

日本人被験者 3 例を含む 37 例の被験者の大部分［29/37 例 (78.4%)］が 3 型 VWD であり、2 例 (5.4%) が 1 型 VWD、5 例 (13.5%) が 2A 型 VWD、1 例 (2.7%) が 2N 型 VWD であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 13、Listing 16.2.4）。スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 37.0 (18–64) 歳、体重の中央値（範囲）は 72.00 (44.0–142.7) kg、身長の中央値（範囲）は 168.00 (153.0–196.0) cm であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 8）。性別は均衡していた［男性：17/37 例 (45.9%)、女性：20/37 例 (54.1%)］。人種別では、大部分の被験者が白人［32/37 例 (86.5%)］であり、他はアジア人［5/37 例 (13.5%)］であった。2 例 (5.4%) のみがヒスパニック系又はラテン系民族であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 13）。

治験薬投与前に大部分の被験者［28/37 例 (75.7%)］が出血時治療のみを受けており、定期補充療法のみを受けていた被験者は 37 例中 6 例 (16.2%) であった。試験参加前に定期補充療法と出血時治療を受けていた被験者は 37 例中 3 例 (8.1%) であった（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Table 18、Table 19、Listing 18）。

日本人被験者 3 例のうち 1 例が 2A 型 VWD、他の 2 例が 3 型 VWD であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 6）。日本人被験者 3 例のスクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 39.0 (2[redacted]–5[redacted]) 歳であった。体重の中央値（範囲）は 62.40 (5[redacted]–6[redacted]) kg、身長の中央値（範囲）は 158.00 (15[redacted]–15[redacted]) cm であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 3）。日本人被験者の 3 例すべてが試験参加前に出血時治療のみを受けていた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果 Table 10）。日本人被験者 3 例の体重及び身長は被験者集団全体と比べて相対的に小さかったが、被験者集団全体に対する日本人被験者の体重及び身長の重大な不均衡を意味するものではなかった。日本人被験者 3 例の VWD の病型、年齢及び前治療は被験者集団全体のもの

[ix] HUMATE-PはCSL Behring社の商標である。この製品は米国ではHUMATE-P、他の地域ではHAEMATE-Pとして承認されている。

とおおむね類似していた。詳細については 071001 試験 CSR Ad-hoc Table（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果）を参照のこと。

1.3.4 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

15 例の被験者のうち、過半数［8/15 例 (53.3%)］が 3 型 VWD であり、3 例 (20.0%) が 1 型 VWD、2 例 (13.3%) が 2A 型 VWD、1 例 (6.7%) が 2B 型 VWD、1 例 (6.7%) が 2M 型 VWD であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 9）。

スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 40.0 (20–70) 歳であった。体重の中央値（範囲）は 73.5 (52.0–127.2) kg、身長の中央値（範囲）は 171.0 (157.0–194.0) cm であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 5）。性別は均衡していた［男性：7/15 例 (46.7%)、女性：8/15 例 (53.3%)］。人種別では、大部分が白人［12/15 例 (80.0%)］であり、その他はアジア人［3/15 例 (20.0%)］であった。15 例中 1 例 (6.7%) のみがヒスパニック系又はラテン系民族であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 9）。

大部分の被験者［10/15 例 (66.7%)］で大手術が計画された（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 14）。そのほとんどは、開放手術［4 例 (26.7%)］又は内視鏡手術［4 例 (26.7%)］であり、解剖学的位置では筋骨格系［7 例 (46.7%)］、関節部［足関節：1 例 (6.7%)、肘関節：1 例 (6.7%)、股関節：1 例 (6.7%)、膝関節：3 例 (20.0%)］、左半身の手術［6 例 (40.0%)］であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 13、Table 15）。

治験薬が投与された 15 例では、凝固因子製剤への生涯曝露日数の中央値（範囲）は 20.0 (2–400) 日間であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 17）。

1.3.5 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

12 例の重度血友病 A 患者 (FVIII:C < 1%) が rVWF 及び rFVIII の投与を受けた（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 10.1 項、Table 2、Listing 22）。

071104 試験で治験薬が投与された 12 例の被験者はすべて男性であり、年齢の範囲（平均値 ± SD）は 21–56 歳（35.2 ± 12.5 歳）であった。人種別では、11 例 (91.7%) が白人、1 例 (8.3%) がアジア人であった。被験者の民族は、すべて非ヒスパニック系又は非ラテン系であった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 3、Table 4）。

12 例の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 3 及び Table 4 に、個々の被験者の既往歴を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 21 に示す。

2. 有害事象

2.1 VWD 患者を対象とした試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）の安全性統合解析に基づく有害事象の解析

VWD 患者の有害事象に対する安全性統合解析の全体的要約を表 2.7.4-12 に示す。rVWF（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%) で報告された。合計 476 回の治験薬投与が行われ、そのうち 92 回 (19.3%) の投与で有害事象が発現した（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-12. 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 (0.0)
Subjects discontinued from the study due to an AE	1 (1.3)

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: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 6、【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.3 項、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.3 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.3 項

表 2.7.4-13. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

Seriousness of AE	Severity of AE	Relationship to Study Medication	AEs n	By Subject N = 80 n (%)[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
Serious	Mild	Unrelated	2	1 (1.3)	1 (0.2)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	2	2 (2.5)	2 (0.4)
		Related	2	1 (1.3)	1 (0.2)
	Severe	Unrelated	6	6 (7.5)	6 (1.3)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	10	9 (11.3)	9 (1.9)
		Related	2	1 (1.3)	1 (0.2)
		Total	12	10 (12.5)	10 (2.1)
Non-Serious	Mild	Unrelated	110	24 (30.0)	54 (11.3)
		Related	12	7 (8.8)	9 (1.9)
	Moderate	Unrelated	51	21 (26.3)	32 (6.7)
		Related	2	1 (1.3)	1 (0.2)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	161	45 (56.3)	86 (18.1)
		Related	14	8 (10.0)	10 (2.1)
		Total	175	48 (60.0)	89 (18.7)
Total	Total	Total	187	49 (61.3)	92 (19.3)

AE = adverse event; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII

a 1 例の被験者に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

b 有害事象の発現を伴った治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。1 回の治験薬投与に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

注：070701 試験ではコホート 4 の被験者が pdVWF/FVIII の投与も受けたが、pdVWF/FVIII 投与後に発現した有害事象を上記の表には含めなかった。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 6

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

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）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。発現率が 5%超の有

害事象の発現件数も評価した。発現率が 5%超の有害事象は「頭痛」(10.0%) のみであり、いずれも非重篤であった。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）。3 件の臨床試験の有害事象一覧をレビューしたところ、これらの「頭痛」について、治験責任医師による因果関係判定を否定する確たる根拠は示されなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.7-1、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 54、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48）。「頭痛」に関して考慮すべきその他の要因として、「頭痛」と同時に発現した有害事象又は既往歴が考えられる。これらは「副鼻腔炎に伴う頭痛」、「片頭痛」、「高血圧」、「上咽頭炎」、「薬剤離脱症候群」（麻薬離脱）などの有害事象名（医師記載名）に示されている。これらの要因が「頭痛」を誘発し、治験責任医師が「頭痛」の治験薬との因果関係を否定した際に、その医学的判定の根拠となった可能性がある。発現率が 5%超の重篤な有害事象は認められなかった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 28）。

2.1.2 非重篤な有害事象

rVWF を投与された 80 例中 48 例 (60.0%) の被験者で、175 件の非重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4-13）。非重篤な有害事象の重症度はすべて軽度（122/175 件）又は中等度（53/175 件）であった。いずれの試験でも、重度の非重篤な有害事象の報告はなかった。発現した有害事象を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の用語を用いて分類した（表 2.7.4-14）。非重篤な有害事象の種類は VWD 患者又は本薬効分類の薬剤でよくみられるものであった。

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R	UR	R	UR	R	UR	R	UR	R + UR
		n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]
血液およびリンパ系障害	All	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (7.5)	7 (8.8)
	貧血	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)
	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	血小板障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
心臓障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	洞性不整脈	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
耳および迷路障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R + UR n (%)[b]
胃腸障害	All	1 (1.3)	9 (11.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	14 (17.5)	15 (18.8)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	消化不良	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	胃炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	歯肉出血	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	口唇出血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	悪心	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (3.8)
	口内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	嘔吐	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	All	1 (1.3)	5 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	7 (8.8)	7 (8.8)
	薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	疲労	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	注入部位血管外漏出	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R + UR n (%)[b]
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	注入部位異常感覚	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	末梢腫脹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	発熱	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	軟部組織の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
肝胆道系障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	胆石症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
免疫系障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	All	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.0)	8 (10.0)
	憩室炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	上咽頭炎	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
	上気道感染	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R n (%)[b]	UR n (%)[b]	R + UR n (%)[b]
傷害、中毒および処置合併症	All	0 (0.0)	8 (10.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (12.5)	10 (12.5)
	挫傷	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)
	妊娠時曝露	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	眼瞼損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	裂傷	0 (0.0)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	4 (5.0)
	スポーツ損傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	ストレス骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	有毒性刺傷	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
臨床検査	All	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (6.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	拡張期血圧低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	心電図Ｔ波逆転	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R	UR	R	UR	R	UR	R	UR	R + UR
		n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]
代謝および栄養障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	All	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	7 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (15.0)	12 (15.0)
	関節痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	瘻孔の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	出血性関節症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
	関節可動域低下	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	関節腫脹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	頚部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	四肢痛	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
神経系障害	All	2 (2.5)	9 (11.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	12 (15.0)	13 (16.3)
	浮動性めまい	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (3.8)
	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	頭痛	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.0)	8 (10.0)
	片頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R	UR	R	UR	R	UR	R	UR	R + UR
		n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]
神経系障害（続き）	精神運動亢進	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	振戦	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	妊娠	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
精神障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	パニック発作	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
腎および尿路障害	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	血尿	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	All	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	All	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)
	発声障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	鼻出血	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	All	2 (2.5)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (6.3)	6 (7.5)
	ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

表 2.7.4-14. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した非重篤な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

N = 80

System Organ Class	Preferred Term	Mild[a]		Moderate[a]		Severe[a]		Total		Total
		R	UR	R	UR	R	UR	R	UR	R + UR
		n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]
皮膚および皮下組織障害（続き）	薬疹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	丘疹	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	全身性そう痒症	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.5)
	乾癬	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
社会環境	All	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	刺青	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
血管障害	All	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (6.3)
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	出血	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
	ほてり	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	高血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)

MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; R = related; UR = unrelated

a 1 例の被験者に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

b 各カテゴリーの被験者数（被験者数%）

注：有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 21.1 を用いた。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 18

2.1.3 時間的に関連のある有害事象

治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬の投与中又は投与終了後 24 時間（発現時間が不明な場合は 1 日）以内に発現した有害事象を、「時間的に関連のある有害事象」と定義した。

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。治験薬投与との時間的関連が認められた有害事象は、安全性統合解析での全有害事象の 30%未満（53/187 件）であった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 8）。発現率が 5%超の時間的に関連のある有害事象は「頭痛」のみであった。発現率が 2%超の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）。時間的に関連のある重篤な有害事象の重症度は、すべて中等度であった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 20）。時間的に関連のある非重篤な有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（【5.3.5.3-1】 ISS Table 22）。

2.1.4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師が rVWF との因果関係が否定できないと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」（表 2.7.4-15）。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%超の被験者に発現し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。

表 2.7.4-15. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した rVWF との因果関係が否定できない（治験責任医師判定）MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	AEs n	By Subject N = 80 n (%)	By Subject Category[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
Overall	NA	16	9 (11.25)	NA	NA
血液およびリンパ系障害	血小板障害	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
心臓障害	頻脈	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
胃腸障害	悪心	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	注入部位異常感覚	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
臨床検査	心電図Ｔ波逆転	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	心拍数増加	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
神経系障害	浮動性めまい	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	味覚異常	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	精神運動亢進	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	振戦	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
血管障害	ほてり	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	高血圧	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)

AE = adverse event; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII

a 発現頻度を次の基準に従って分類し評価した : Very Common（10%以上）、Common（1%以上 10%未満）、Uncommon（0.1%以上 1%未満）、Rare（0.01%以上 0.1%未満）及び Very Rare（0.01%未満）。例：10%以上の被験者で発現した事象（基本語）は「Very Common」に分類した。

b 有害事象の発現を伴った治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。

注 : 070701 試験ではコホート 4 の被験者が pdVWF/FVIII の投与も受けた。pdVWF/FVIII 投与後に発現した有害事象を上記の表には含めなかった。

注：有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 21.1 を用いた。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3622_07_is2_ccsi_1.sas, Generated on: [redacted]20[redacted] 10:25

試験完了後に、完全データをレビューした結果、治験依頼者は、「血小板障害（可溶性 P-セレクチン値の変動）」及び「精神運動亢進」は rVWF によるものではないが、個別症例評価の時点ではその可能性は除外できなかったと結論付けた。

可溶性 P-セレクチンは内皮細胞の顆粒中及び活性化血小板に存在する細胞接着分子である。可溶性 P-セレクチン濃度と血栓性血小板減少性紫斑病（以下「TTP」）や静脈血栓塞栓症（以下「VTE」）に関するデータは少なく、現時点で TTP や VTE に対する可溶性 P-セレクチン濃度の予測値は確立されていない。したがって、可溶性 P-セレクチンの測定結果については、血小板数及び臨床病理所見と併せて解釈すべきである。070701 試験では、被験者番号[redacted]で治験薬投与後の可溶性 P-セレクチン濃度の上昇が有害事象として報告された。本被験者の可溶性 P-セレクチン濃度は、治験薬投与前及びほとんどの PK 評価時点で高値を示し、投与 96 時間後に最高値に達したが、同じ期間中に血小板数の変化は認められなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-1）。また、臨床症状の報告がないことから、可溶性 P-セレクチン増加に臨床的意義はないと評価された。これらのことから治験薬との関連の可能性は低いと判断された。

被験者番号[redacted]で 2 件の「精神運動亢進」が発現した。治験責任医師は 1 件を治験薬との因果関係が否定できない、もう 1 件を治験薬との因果関係が否定できると報告した（【5.3.3.2-1】070701 試験 CSR Table 16.2.7-1）。本被験者は慢性の不安及び不眠症の既往歴を有していた（【5.3.3.2-1】070701 試験 CSR Table 16.2.7-3）。これらは、精神運動亢進の原因であることが知られている。本事象はこれらの基礎疾患に起因する可能性が高い。

治験依頼者は表 2.7.4-16 に示す有害事象を治験薬（rVWF:rFVIII、rVWF 又は rFVIII）との因果関係が否定できないと評価したため、これらの有害事象を副作用とみなした。

表 2.7.4-16. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した rVWF との因果関係が否定できない（治験依頼者判定）MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

System Organ Class (SOC)	Preferred Term (PT) MedDRA version 19.1	Number of AEs n	Percentage (%) By Subject[b] N = 80	Frequency Category by Subject[a]	Percentage (%) By Infusion[c] N = 476
All	NA	28	18 (22.50)	NA	NA
心臓障害	頻脈	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
胃腸障害	悪心	3	3 (3.75)	Common	3 (0.63)
	嘔吐	4	3 (3.75)	Common	4 (0.84)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	注入部位異常感覚	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
臨床検査	心電図Ｔ波逆転	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	心拍数増加	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
神経系障害	浮動性めまい	4	3 (3.75)	Common	3 (0.63)
	回転性めまい[d]	3	2 (2.50)	Common	3 (0.63)
	味覚異常	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	振戦	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
血管障害	深部静脈血栓症	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	ほてり	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	高血圧	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)

HLT = high-level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; rVWF = human recombinant von Willebrand factor

a 発現頻度を次の基準に従って分類し評価した : Very Common（10%以上）、Common（1%以上 10%未満）、Uncommon（0.1%以上 1%未満）、Rare（0.01%以上 0.1%未満）及び Very Rare（0.01%未満）。

b 有害事象（治験薬との因果関係にかかわらない）を発現した総被験者数を対象に各有害事象の Subject (%) を算出した。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。

c 有害事象の発現を伴った治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。

d 最初、「回転性めまい」は「内耳徴候および症状」(HLT) 及び「耳および迷路障害」(SOC) にコード化され、統計解析帳票では「耳および迷路障害」(SOC) の下に含まれていた。しかし、現在、治験依頼者による医学的再評価の結果に基づき、「回転性めまい」は「回転性めまい NEC」(HLT) 及び「神経系障害」(SOC) にコード化されている。そのため、本表では、「回転性めまい」を「神経系障害」の下に追加した。

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 19.1、有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 21.1 を用いた。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3622_07_a20[redacted]_ib_adr.sas, Generated on: [redacted]20[redacted] 10:24

50 IU/kg VWF:RCo 未満の用量を投与された被験者数が少なかったため、意味のある統計学的比較はできなかったが、副作用に関して明らかな用量依存性は認められなかった。人口統計学的要因についての正式な部分集団解析を行わなかったが、副作用発現率は低かったことから、rVWF の良好な安全性プロファイルが示され、性別、体重、合併症又は併用療法による明らかな影響は認められなかった。

2.1.5 時間的に関連のある又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象

時間的に関連のある有害事象（定義については 2.1.3 項を参照）又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象（定義については【5.3.5.3-1】 ISS 3 項を参照）は、安全性統合解析での全有害事象の 30%未満（53/187 件）であった（表 2.7.4-13、【5.3.5.3-1】 ISS Table 10）。発現率 5%超は「頭痛」のみで、発現率 2%超は「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 15）。時間的に関連のある又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち重篤な有害事象の重症度は、すべて中等度であった（【5.3.5.3-1】ISS Table 24）。非重篤な有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（【5.3.5.3-1】ISS Table 26）。

2.1.6 性別の有害事象

有害事象の発現率に性差は認められなかった。有害事象の性別による記述的解析の結果を【5.3.5.3-1】 ISS Table 7、Table 9、Table 11、Table 17、Table 19、Table 21、Table 23、Table 25 及び Table 27 に示す。

2.1.7 死亡

試験中の死亡は認められなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.3.1.1 項、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.3.1.1 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.3.1.1 項）。

2.1.8 その他の重篤な有害事象

rVWF 又は rVWF:rFVIII の投与中又は投与後に VWD 患者 10 例で合計 12 件の非致死的な重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現率は全被験者の 12.5%（10/80 例）、全投与回数の 2.1%（476 回中 10 回）であった（表 2.7.4-13）。そのうち 9 例で発現した 10 件の重篤な有害事象について、治験責任医師は rVWF 又は rVWF:rFVIII との因果関係が否定できると判定した（表 2.7.4-17）。重篤な有害事象の一覧を 9 項に示す。

表 2.7.4-17. VWD 患者に発現した重篤な有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

Study	Subject	SAE[a] (Preferred Term)	Relatedness[b]
070701	[redacted]	齲歯	Not related
071001	[redacted]	骨髄炎	Not related
071001	[redacted]	便秘	Not related
071001	[redacted]	子宮ポリープ	Not related
071001	[redacted]	自然流産	Not related
071001	[redacted]	胃腸出血	Not related
071001	[redacted]	腸間膜血腫	Not related
071001	[redacted]	血栓性痔核	Not related
071001	[redacted]	胸部不快感	Related
071001	[redacted]	心拍数増加	Related
071101	[redacted]	憩室炎	Not related
071101	[redacted]	深部静脈血栓症	Not related

MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; SAE = serious adverse event

a 1 例の被験者に基本語 (Preferred Term) 名及び治験薬との因果関係判定が同一の複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

b 治験責任医師による判定

c 日本人被験者

注：有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 21.1 を用いた。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 16、【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.3.1.2 項、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.3.1.2 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.3.1.2 項

071001 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）が、rVWF:rFVIII 投与中に「胸部不快感」（心電図正常、非洞性不整脈性）及び「心拍数増加」（脈拍数：ベースライン時の 86 bpm から 94 bpm に増加、血圧：ベースライン時の 116/78 mmHg から 146/96 mmHg に上昇）を発現した（表 2.7.4-17）。これらを治験責任医師は rVWF:rFVIII との関連性が「おそらく関連あり」である 2 件の別々の重篤な有害事象として記録した［これら 2 つの事象は 1 つの臨床状態に関連する 2 つの同時症状（胸部不快感、心拍数増加）であった］。本被験者は標準治療（酸素 2 L/分）を受け、10 分以内に改善し、3 時間後には完全に回復した。これらの重篤な有害事象によって、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を rVWF:rFVIII と「関連あるかもしれない」と判定した。本症例の叙述を【2.7.6.2.9.1】及び【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 14.2.4 項（被験者番号[redacted]）に示す。

071101 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）で「深部静脈血栓症」が発現した。臨床症状を伴わなかったが、術後の標準治療として現地の病院で実施された Duplex スキャンによって「深部静脈血栓症」が判明した。「深部静脈血栓症」は 2 回報告された（術後 4 日目は非重篤、術後 8 日目は重

篤）。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」（因果関係が否定できる）、rFVIII 及び試験手順と「関連なし」と判定し（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 60、Table 79、Table 80）、試験中に本被験者に行われた股関節全置換術に関連があると考えた。治験依頼者は、この「深部静脈血栓症」と試験治療との関連性を再評価し、本症例報告には大手術（股関節全置換術）などの交絡因子が含まれていたが、rVWF の作用機序及び術後期間中も試験治療が継続されたことから考えて、「深部静脈血栓症」の発現には治験薬が関与した可能性があると判定した[x]。詳細については、【2.7.6.3.9.1】、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 14.2.1 項（被験者番号[redacted]）、Listing 56 及び CSR Addendum 14.2.1 項（被験者番号[redacted]）を参照のこと。

2.1.9 その他の重要な有害事象

2.1.9.1 試験中止に至った有害事象

2.1.9.1.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

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、初回治験薬投与日に治験薬との因果関係が否定できないと判定された 2 件の有害事象［「悪心」、「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（治験薬投与前）に同意を撤回した。治験責任医師は、この有害事象を同意撤回理由として報告しなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.2.3 項、Table 16.2.1-1）。

2.1.9.1.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）が重篤な有害事象（「胸部不快感」、「心拍数増加」）によって治験薬投与開始後に試験を中止した（2.1.8 項及び【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.3.1.2 項）。また、1 例（被験者番号[redacted]）が試験中に妊娠し、同意を撤回した。試験参加中の妊娠は治験実施計画書で規定した中止基準に該当した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 10、Listing 55）。なお、試験を中止した日本人被験者はいなかった。

2.1.9.1.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者－周術期）

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

2.1.9.2 過敏症

pdVWF 使用時に過敏症反応（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、蕁麻疹の可能性のある発疹などの症状）が報告されているが、VWD 患者（80 例）を対象とした 3 件の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）の実施中に、rVWF による重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の発現はみられなかった。rVWF に関する重度の過敏症反応のリスクは除外できないが、その潜在的リスクは低いと考えられる。

---

[x] CSRに記載されている因果関係判定は治験責任医師によるものである。

ただし、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）がいくつか報告されている。

添加剤の影響

rVWF を投与したときの、rVWF に用いられている添加剤の最大の影響を、利用可能な毒性情報に基づき評価した（【2.6.6.8.5】）。この評価では、rVWF 80 IU/kg VWF:RCo を予定最大臨床用量とみなした。この評価の結果、rVWF を投与した場合に、添加剤による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[4,5,6]。

治験薬 (rVWF 80 IU/kg VWF:RCo) によるポリソルベート 80 の曝露量は 0.062 mg/kg に相当する。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 でヒト補体系を活性化する濃度を大きく下回る（【2.6.6.8.5】）。

2.1.9.3 TTP

070701 試験では、評価項目として、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［血小板数減少、血清乳酸脱水素酵素（以下「LDH」）増加、ヘモグロビン減少、血中尿素窒素（以下「BUN」）増加、クレアチニン増加］変動の検討を行った。070701 試験のクロスオーバー群の被験者集団で、これらの臨床検査値の中央値は治験薬投与後の全時点で基準範囲内であった。

被験者内変動がある程度認められたが、全体として TTP 又は TTP 様症候群は示唆されなかった。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 試験の評価項目ではなかったが、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。

2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

rVWF の初回投与中又は投与後に発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わず）を MedDRA の用語を用いて分類した（表 2.7.4-18）。発現した有害事象の種類は、VWD 患者又は本薬効分類の薬剤でよくみられるものであった。

表 2.7.4-18. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	AEs n	By Subject N = 80 n (%)	By Subject Category[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	5	4 (5.00)	Common	4 (0.84)
	貧血	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	出血性貧血	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	白血球減少症	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	リンパ球減少症	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	好中球減少症	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	血小板障害	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
心臓障害	動悸	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	洞性不整脈	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	洞性頻脈	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	頻脈	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
耳および迷路障害	回転性めまい	3	2 (2.50)	Common	3 (0.63)
	耳鳴	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
胃腸障害	悪心	3	3 (3.75)	Common	3 (0.63)
	嘔吐	4	3 (3.75)	Common	4 (0.84)
	胃炎	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	胃腸出血	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	歯肉出血	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	腹痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	便秘	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	齲歯	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	消化不良	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	胃潰瘍	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	胃食道逆流性疾患	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	血栓性痔核	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	口唇出血	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	腸間膜血腫	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	口内炎	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	歯痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)

表 2.7.4-18. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	AEs n	By Subject N = 80 n (%)	By Subject Category[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位血管外漏出	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	胸部不快感	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	薬剤離脱症候群	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	疲労	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	注入部位異常感覚	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	倦怠感	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	末梢腫脹	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	発熱	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	軟部組織の炎症	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
肝胆道系障害	胆嚢炎	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	胆石症	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
免疫系障害	薬物過敏症	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	季節性アレルギー	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	4	3 (3.75)	Common	4 (0.84)
	上気道感染	5	3 (3.75)	Common	4 (0.84)
	憩室炎	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	喉頭炎	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	骨髄炎	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	ウイルス性上気道感染	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	4	4 (5.00)	Common	4 (0.84)
	裂傷	5	4 (5.00)	Common	5 (1.05)
	妊娠時曝露	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	眼瞼損傷	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	スポーツ損傷	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	ストレス骨折	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	有毒性刺傷	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	血中ビリルビン増加	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	拡張期血圧低下	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)

表 2.7.4-18. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	AEs n	By Subject N = 80 n (%)	By Subject Category[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
臨床検査（続き）	収縮期血圧上昇	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	心電図Ｔ波逆転	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	心拍数増加	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	肝酵素上昇	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	16	3 (3.75)	Common	11 (2.31)
	出血性関節症	8	3 (3.75)	Common	4 (0.84)
	背部痛	3	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	四肢痛	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	瘻孔の炎症	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	関節可動域低下	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	関節腫脹	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	頚部痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
神経系障害	頭痛	19	8 (10.00)	Very Common	14 (2.94)
	浮動性めまい	4	3 (3.75)	Common	3 (0.63)
	片頭痛	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	味覚異常	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	失神寸前の状態	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	精神運動亢進	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	振戦	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	妊娠	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
精神障害	パニック発作	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
腎および尿路障害	血尿	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
生殖系および乳房障害	骨盤痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	子宮ポリープ	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)

表 2.7.4-18. 安全性統合解析－VWD 患者に発現した MedDRA 器官別大分類別の有害事象（070701 試験、071001 試験、071101 試験：安全性統合解析対象集団）（続き）

System Organ Class	Preferred Term	AEs n	By Subject N = 80 n (%)	By Subject Category[a]	By Infusion N = 476 n (%)[b]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	3	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	発声障害	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	口腔咽頭痛	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	2	2 (2.50)	Common	2 (0.42)
	ざ瘡	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	薬疹	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	皮膚乾燥	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	丘疹	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	乾癬	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
社会環境	刺青	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
血管障害	深部静脈血栓症	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	出血	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	ほてり	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)
	高血圧	2	1 (1.25)	Common	2 (0.42)
	高血圧クリーゼ	1	1 (1.25)	Common	1 (0.21)

AE = adverse event; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII

a 発現頻度を次の基準に従って分類し評価した : Very Common（10%以上）、Common（1%以上 10%未満）、Uncommon（0.1%以上 1%未満）、Rare（0.01%以上 0.1%未満）及び Very Rare（0.01%未満）。例：10%以上の被験者で発現した事象（基本語）は「Very Common」に分類した。

b 有害事象の発現を伴った治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。

注：070701 試験ではコホート 4 の被験者が pdVWF/FVIII の投与も受けた。pdVWF/FVIII 投与後に発現した有害事象を上記の表には含めなかった。

注：有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 21.1 を用いた。

Source: 【5.3.5.3-1】 ISS Table 12

2.2 試験別の個別有害事象の文章による説明

2.2.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

070701 試験では、rVWF:rFVIII 投与 8 日後に歯科手術を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）に 1 件の重篤な有害事象が認められた。本有害事象は治験薬との因果関係は否定され、本被験者は完

全に回復した（付録表 2.7.4-1）。詳細については【2.7.6.1.8.1】、【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.2.2 項及び Table 16.2.7-1 を参照のこと。

rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の 1 例あたりの発現件数は 0.26（8 件、31 例）であり、全コホートを通じて 12.90%（4/31 例）の被験者で治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象が 1 件以上発現した（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-2）。

有害事象に関して明らかな用量依存性は認められなかった。rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の 1 例あたりの発現件数はコホート 1（3 例）では 0.33、コホート 2（5 例）では 0.40 であった。コホート 3（5 例）では治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象（すなわち、VWF:RCo 投与量の増加に伴う有害事象）は認められなかった。

コホート 4 では、クロスオーバーデザイン（ウォッシュアウト期間：8 日間以上）によって、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII が被験者に投与された。rVWF:rFVIII との因果関係が否定できないと判定された有害事象の 1 例あたりの発現件数は pdVWF/FVIII と同程度であった。すなわち、コホート 4A（rVWF:rFVIII：21 例、pdVWF/FVIII：22 例）で、rVWF:rFVIII との因果関係が否定できないと判定された有害事象の 1 例あたりの発現件数は 0.24、有害事象発現率は 19.05%、pdVWF/FVIII との因果関係が否定できないと判定された有害事象の 1 例あたりの発現件数は 0.18、有害事象発現率は 18.18%であった。コホート 4B（3 例）では、治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象はなかった。

有害事象の重症度及び治験薬との因果関係を MedDRA 器官別大分類別に評価した（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-6）。報告された有害事象プロファイルは rFVIII 及び pdVWF/FVIII で類似していた[7]。

治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した 8 件の有害事象は 4 例に発現した。いずれも治験薬投与後 72 時間以内に発現したものであり、軽度であった。

治験責任医師が rVWF:rFVIII との因果関係が否定できないと判定した非重篤な有害事象は以下のとおりであった。

- 高血圧（2 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 1 及びコホート 4A）
- 振戦（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 2）
- 全身性そう痒症（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 2）
- 悪心（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 4A）
- 医薬品副作用（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 4A）
- 浮動性めまい（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 4A）
- 精神運動亢進（1 件）：被験者番号 [redacted]（コホート 4A）

コホート 4A で、治験責任医師が pdVWF/FVIII との因果関係が否定できないと判定した 4 件の非重篤な有害事象（4 例）は以下のとおりであった。

- 頭痛（1 件）：被験者番号[redacted]
- 浮動性めまい（2 件）：被験者番号[redacted] 及び[redacted]
- 抗体検査陽性（1 件）：被験者番号[redacted]

2.2.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験では、治験薬投与前の 1 例（被験者番号[redacted]）に重篤な有害事象（「右足関節インピンジメント」）が発現した（【2.7.6.2.9.1】、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 14.2.1 項）。37 例中 25 例 (67.6%)[投与 318 回中 62 回 (19.5%)]で合計 125 件の有害事象が発現した(表 2.7.4-19)。125 件中 116 件は非重篤（重症度は軽度又は中等度で、重度の有害事象はなかった）であり、9 件（7 例)は重篤であった(付録表 2.7.4-2)。6 例[被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（日本人被験者）]で認められた 7 件の重篤な有害事象（「骨髄炎」、「便秘」、「子宮ポリープ」、「自然流産」、「胃腸出血」、「腸間膜血腫」、「痔核」）について、治験責任医師は rVWF との因果関係が否定できると判定し、1 例（被験者番号[redacted]）で同時に認められた 2 件の重篤な有害事象（「胸部不快感」1 件、「心拍数増加」1 件）については、治験責任医師は rVWF との因果関係が否定できないと判定した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 55、詳細については【2.7.6.2.9.1】及び【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 14.2 項を参照）。

日本人被験者 3 例中 3 例 (100.0%) [投与 16 回中 5 回 (31.3%)] で合計 11 件の有害事象が発現した（【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。治験責任医師はいずれの有害事象についても、治験薬との因果関係が否定できると判定した。有害事象の発現率は被験者集団全体よりも日本人被験者で高かったが、これは日本人被験者の例数が少なかったためと考えられる。詳細については 071001 試験 CSR Ad-hoc Table（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 日本人被験者解析結果）を参照のこと。

表 2.7.4-19. VWD 患者に発現した有害事象（071001 試験：安全性解析対象集団）

Seriousness of AE	Severity of AE	Relationship to Study Medication	AEs n	By Subject N = 37 n (%)[a]	By Infusion N = 318 n (%)[b]
Serious	Mild	Unrelated	2	1 (2.7)	1 (0.3)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (2.7)	1 (0.3)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
	Severe	Unrelated	4	4 (10.8)	4 (1.3)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	7	6 (16.2)	6 (1.9)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
		Total	9	7 (18.9)	7 (2.2)
Non-Serious	Mild	Unrelated	72	11 (29.7)	36 (11.3)
		Related	4	3 (8.1)	3 (0.9)
	Moderate	Unrelated	38	12 (32.4)	23 (7.2)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	110	23 (62.2)	59 (18.6)
		Related	6	4 (10.8)	4 (1.3)
		Total	116	25 (67.6)	61 (19.2)
Total	Total	Total	125	25 (67.6)	62 (19.5)

AE = adverse event

a 1 例の被験者に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

b 有害事象の発現を伴った治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。1 回の治験薬投与に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 113

125 件の有害事象のうち 38 件が治験薬と時間的に関連のある有害事象[xi]であった（表 2.7.4-20）。そのうち 8 件が治験薬との因果関係が否定できないと判定され、4 例に発現した 6 件（「頻脈」、「注入部位異常感覚」、「心電図 T 波逆転」、「味覚異常」、「全身性そう痒症」、「ほてり」）が非

[xi] 治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬の投与中又は投与終了後24時間（発現時間が不明な場合は1日）以内に発現した有害事象を時間的に関連のある有害事象と定義した。

重篤、1 例に発現した 2 件（「胸部不快感」、「心拍数増加」）が重篤であった（表 2.7.4-20、【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Table 115、Listing 54、Listing 55）。いずれの被験者にも血栓性事象の臨床的な兆候は認められなかった。抗 VWF 又は抗 FVIII 中和抗体、VWF 又は rFurin との結合抗体、抗 CHO 由来タンパク質抗体、抗マウス IgG 抗体が検出された被験者はいなかった。

表 2.7.4-20. VWD 患者に発現した時間的に関連のある有害事象（071001 試験：安全性解析対象集団）

Seriousness of AE	Severity of AE	Relationship to Study Medication	AEs n	By Subject N = 37 n (%)[a]	By Infusion N = 318 n (%)[b]
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
		Total	2	1 (2.7)	1 (0.3)
Non-Serious	Mild	Unrelated	23	9 (24.3)	15 (4.7)
		Related	4	3 (8.1)	3 (0.9)
	Moderate	Unrelated	7	4 (10.8)	6 (1.9)
		Related	2	1 (2.7)	1 (0.3)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	Unrelated	30	13 (35.1)	21 (6.6)
		Related	6	4 (10.8)	4 (1.3)
		Total	36	15 (40.5)	23 (7.2)
Total	Total	Total	38	15 (40.5)	23 (7.2)

AE = adverse event

a 1 例の被験者に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

b 有害事象と時間的に関連のある治験薬投与の回数を治験薬の総投与回数で除し 100 を乗じた。1 回の治験薬投与時に治験薬との因果関係判定が同じである複数の有害事象が発現した場合、最も重い重症度のものを 1 回のみカウントした。

注：時間的に関連のある有害事象を、治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬の投与中又は投与終了後 24 時間（発現時間が不明な場合は 1 日）以内に発現した有害事象と定義した。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 114

2.2.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

071101 試験では、12 件の有害事象が 15 例中 6 例 (40.0%) で発現したが、治験責任医師は治験薬（rVWF、rFVIII、rVWF:rFVIII）又は試験手順と関連ありとは判定しなかった（表 2.7.4-21、【5.3.5.2-2】

071101 試験 CSR Table 61、Table 62、Table 63、Table 64、Table 65、Table 66、Table 67、Table 68、Table 69、Table 70、Table 71、Table 72、Listing 50）。

2 例 (13.3%) で 2 件の重篤な有害事象（中等度：1 件、重度：1 件）が発現し（付録表 2.7.4-3、詳細については【2.7.6.3.9.1】及び【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 14.2 項を参照）、6 例 (40.0%) で 10 件の非重篤な有害事象（軽度：7 件、中等度：3 件）が発現した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 61、Table 62）。これら 12 件の有害事象のうち、1 例 (6.7%) で認められた 1 件の重篤な有害事象（中等度）及び 4 例 (26.7%) で認められた 5 件の非重篤な有害事象（軽度：4 件、中等度：1 件）が治験薬及び試験手順と時間的な関連があると判定された（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 63、Table 64、Table 65、Table 66）。これら 12 件の有害事象は重度のアレルギー反応を伴わず、また重度のアレルギー反応ではなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 77、Table 78）。

表 2.7.4-21. VWD 患者に発現した有害事象（071101 試験：安全性解析対象集団）

Adverse Event Type	Total N[a] = 15 n[b] (%)[c] E[d]
AEs	6 (40.0) 12
Severe AEs	1 (6.7) 1
AEs Related to rVWF	0 (0.0) 0
AEs Related to rFVIII	0 (0.0) 0
AEs Related to Both rVWF and rFVIII	0 (0.0) 0
SAEs	2 (13.3) 2
SAEs Related to rVWF	0 (0.0) 0
SAEs Related to rFVIII	0 (0.0) 0
SAEs Related to Both rVWF and rFVIII	0 (0.0) 0
AEs Leading to Discontinuation of rVWF	0 (0.0) 0
AEs Leading to Discontinuation of rFVIII	0 (0.0) 0
AEs Leading to Discontinuation of Study	0 (0.0) 0
AEs Leading to Death	0 (0.0) 0
Severe Allergic Reaction AEs	0 (0.0) 0
Severe Allergic Reaction SAEs	0 (0.0) 0
AEs related to Study Procedure	0 (0.0) 0
SAEs related to Study Procedure	0 (0.0) 0
Thrombotic AEs	1 (6.7) 2
Thrombotic SAEs	1 (6.7) 1

AE = adverse event, defined as any adverse event (serious or non-serious) starting during or after first investigational product administration; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SAE = serious adverse event

a 解析対象集団の合計被験者数

b 各分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数

c 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合 (n/N × 100)

d 各分類での有害事象発現件数

注：「因果関係が否定できない有害事象」を、治験薬又は試験手順との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象と定義し、「因果関係が否定された有害事象」を、治験薬又は試験手順との関連性が「関連なし」又は「関連性は考えにくい」と判定された有害事象と定義した。rVWF 及び rFVIII の両方との因果関係が否定できない有害事象は、rVWF:rFVIII 投与時の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を示す。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 60

071101 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）で「深部静脈血栓症」（非重篤な有害事象として 1 件、重篤な有害事象として 1 件）の発現が報告され、治験責任医師は、rVWF、rFVIII 及び試験手順との「関連性は考えにくい」（因果関係が否定できる）と判定した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 79、Table 80）。しかし、治験依頼者は、rVWF の作用機序及び術後期間中も試験治療が継続されたことから考えて、「深部静脈血栓症」の発現には治験薬が関与した可能性があると判定した（【2.7.6.3.9.1】、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 14.2 項、Listing 56、CSR Addendum 14.2 項）。死亡（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 76）、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 73、Table 74、Table 75）は認められなかった。術中に濃厚赤血球の輸血を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）が、術後 7、8、10 及び 11 日目の治験薬投与前 30 分以内並びに試験完了時に、VWF に対する結合抗体陽性を示した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 19、Table 89、Listing 62）。FVIII に対する中和抗体並びに CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体が出現した被験者はいなかった。

2.2.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

071104 試験では、rVWF を rFVIII と併用投与された血友病 A 患者 12 例のうち 3 例で合計 5 件の有害事象［「裂傷」、「鼻出血」（1 例に 2 件）、「低血圧」、「口腔内出血／歯出血」］が発現した（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 14）。いずれも非重篤であり治験薬との因果関係は否定された（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 14）。治験薬との因果関係が否定された非重篤な有害事象を表 2.7.4-22 に示す。rFVIII の初回 PK 投与後に 1 例で「低血圧」が発現した。死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.3.1.1 項、Table 12）。治験薬投与後に発現した有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-22. 血友病 A 患者に発現した有害事象（071104 試験：安全性解析対象集団）

Infusion	Dose	AE (number of subjects)
1st PK infusion	rFVIII	低血圧 (1)
2nd PK infusion	rFVIII/10 IU/kg rVWF	裂傷 (1) 鼻出血 (1) 低血圧 (1)
3rd PK infusion	rFVIII/50 IU/kg rVWF	口腔内出血／右犬歯出血 (1)

AE = adverse event; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; PK = pharmacokinetic;

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

注：有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 15.0 を用いた。

Source: 【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 14、Table 15、Table 16

3. 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査結果

臨床検査結果の安全性統合解析を行わなかった。臨床検査結果を【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.4 項、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.4 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.4 項及び【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.4 項に試験別に示す。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。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全体的に認められなかった。

3.1.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

3.1.1.1 被験者別の検査結果及び検査値異常

ADAMTS13 活性検査、抗 VWF/FVIII 抗体検査、外来タンパク質に対する抗体検査、血液生化学検査、心臓マーカー検査、凝固検査、フローサイトメトリー、血液学的検査、ヒト白血球抗原遺伝子型同定、尿検査、ウイルス血清学的検査及びその他の臨床検査の結果を被験者ごとに【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-1 に示す。血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、ウイルス血清学的検査で認められた臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-2 に示す。検査値シフトテーブルを 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR の以下の Table に示す。

Shift Table for Hematology (Safety Analysis Set)	Table 14.3-17
Shift Table for Biochemistry (Safety Analysis Set)	Table 14.3-18
Shift Table for Troponin (Safety Analysis Set)	Table 14.3-19
Shift Table for Coagulation Panel (Safety Analysis Set)	Table 14.3-20
Shift Table for Antibodies Against VWF and FVIII (Safety Analysis Set)	Table 14.3-21
Fold Increase in Antibody Titer after Treatment (Safety Analysis Set)	Table 14.3-22
Shift Table for Virus Serology (Safety Analysis Set)	Table 14.3-23
Shift Table for Urinalysis (Safety Analysis Set)	Table 14.3-24

ADAMTS13 による多量体のタンパク質分解

ほとんどの被験者で、内因性 ADAMTS13 による rVWF の切断の証拠、すなわち ADAMTS13 によって切断された rVWF 断片の出現が、最初の観察時点である rVWF 投与後 15 分に認められた。50 IU/kg VWF:RCo の rVWF を投与されたコホート 4 の被験者 23 例中 22 例に、pdVWF/FVIII 投与時と同様の ADAMTS13 による多量体のタンパク質分解が認められた。最初に pdVWF/FVIII が投与され、次に rVWF:rFVIII が投与された 1 例（被験者番号 [redacted] ）では、rVWF:rFVIII 投与後に多量体のタンパク質分解は認められなかったが、観察された PK 及び多量体のパターンは他の被験者と同様であり、rVWF のタンパク質分解に対する影響は示されなかった。本被験者では VWF に対する非中和抗体が存在しており、非中和抗体の存在がサブユニットの切断の検出に影響を及ぼしたと考えられる。

最低用量である 2 IU/kg VWF:RCo の rVWF を投与されたコホート 1 の被験者では、ADAMTS13 による多量体切断断片は検出されなかった。また、7.5 IU/kg を投与されたコホート 2 の被験者では 5 例中 1 例、20 IU/kg を投与されたコホート 3 の被験者では 5 例中 2 例で多量体切断断片は検出されなかった（これは比較的低用量であったためと考えられた）。コホート 3 の 1 例（被験者番号[redacted]）では VWF:Ag に対する非中和抗体が存在していた。コホート 3 の他の 1 例（被験者番号[redacted]）では高分解能ゲルで VWF ダイマーレベルでのタンパク質分解が認められ、超巨大多量体（以下「ULM」）が 6 時間以内に消失しており、ADAMTS13 によるタンパク質分解が示された。

血小板（基準範囲：145–390 × 10^9/L）

いずれの被験者にも rVWF 投与に伴う血小板減少症を示唆する血小板数の変化は認められなかった。コホート 4（クロスオーバーコホート）で rVWF:rFVIII 投与を受けた被験者では、治験薬投与後の全時点での血小板数の中央値の範囲は 225.5–257.0 × 10^9/L であり、同コホートで pdVWF/FVIII 投与を受けた被験者では、221.0–242.0 × 10^9/L であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-25）。血小板数が 100 × 10^9/L 未満、血小板数が被験者の正常値から 50%減少、又は rVWF 投与後 24 時間以内に血小板数が 3 回連続して減少（投与前値からの合計減少量 150 × 10^9/L）を示した被験者はいなかった。被験者番号[redacted]を除く被験者すべてで、rVWF 投与後の血小板数が基準範囲（145–390 × 10^9/L）内であった。被験者番号[redacted]の血小板数はスクリーニング時及び試験期間を通じて安定していたが、下限値周辺の低値（121–147 × 10^9/L）を示した。

ヘモグロビン［基準範囲：116–154 g/L（女性）、130–170 g/L（男性）］

被験者のヘモグロビンにベースライン時からの大きな変化は認められず、治験薬投与後に溶血の兆候も認められなかった。コホート 4（クロスオーバーコホート）で 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 投与を受けた被験者の、治験薬投与後全時点でのヘモグロビンの中央値の範囲は 128.0–135.0 g/L であり、同用量の pdVWF/FVIII 投与を受けた被験者では 127.5–139.0 g/L であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-26）。いずれの被験者にも、rVWF:rFVIII 投与後に、治験実施計画書で事前に規定した中止基準である 2 g/dL を超えるヘモグロビンの減少は認められなかった。rVWF 又は pdVWF/FVIII 投与後 24 時間又は 96 時間に臨床的に重要なヘモグロビンの減少は認められなかった。被験者番号[redacted]で rVWF:rFVIII 投与後 12 時間にヘモグロビン低値（10 g/dL）、血小板数低値（178 × 10^9/L）及び白血球数低値（3.5 × 10^9/L）が認められた。これらの低値は 1 時点のみであり、施設検査では再現されなかった。治験薬投与後 9 及び 24 時間では正常であった。

LDH（基準範囲：97–236 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）（基準範囲：32 U/L 未満）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）［基準範囲：32 U/L 未満（女性）、42 U/L 未満（男性）］

血清 LDH の増加は TTP に伴う無症状性のパラメータである。070701 試験では、LDH の増加と rVWF 投与、rVWF 投与量又は LDH 増加時期との間に明らかな相関は認められなかった。大部分の被験者が肝炎の既往歴を有していた。その結果、LDH、AST 及び ALT などの血清検査項目は、基準範囲の

上方から基準範囲をわずかに上回る範囲にかけて変動した。多くの被験者で、スクリーニング時又は治験薬投与前に、LDH 高値（最大 356 U/L）、AST 高値（最大 82 U/L）及び ALT 高値（最大 80 U/L）が認められた。コホート 4（クロスオーバーコホート）で 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 投与を受けた被験者では、治験薬投与後全時点での LDH の中央値の範囲は 133.5–150.0 U/L であり、同用量の pdVWF/FVIII 投与を受けた被験者では 133.5–149.0 U/L であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-27）。

被験者番号[redacted] [redacted] 及び[redacted] で LDH 及び AST の顕著な増加が認められた。しかし、バイタルサイン又は診察所見の変化は認められず、すべての被験者は安定していた。これらの被験者でカリウム及び AST の高値が認められたことと併せて考えると、LDH 増加は検体の溶血による可能性が高いと示唆された。治験実施計画書で規定した試験中止基準である、基準範囲上限の 2 倍を超える LDH 増加を示した被験者はいなかった。

- 被験者番号[redacted]:rVWF (50 IU/kg VWF:RCo) 投与後 9 及び 12 時間に、LDH 増加（各々 690 及び 391 U/L）、AST 増加（各々92 及び 66 U/L）、カリウム増加［5.2 mmol/L（12 時間）］及び基準範囲をわずかに下回る血小板数減少［143 × 10^9/L（12 時間）］が認められた。さらに、スクリーニング時、pdVWF/FVIII 投与後 9 時間及び rVWF 投与後 96 時間に基準範囲をわずかに上回る ALT 増加（各々46、52 及び 55 U/L）が認められた。検査室の記録から、治験薬投与後 9 及び 12 時間の血液検体は、中央検査機関に送付する前に適切に保管されていなかったことが判明した。
- 被験者番号[redacted]：pdVWF/FVIII (50 IU/kg VWF:RCo) 投与後 12 時間に、LDH 増加 (529 U/L)、AST 増加 (57 U/L) 及びカリウム増加 (7.3 mmol/L) が認められた。施設の検査室の報告によると、同一時点で採取された他の検体は溶血していた。また、本被験者では、rVWF 投与前の LDH 増加 (471 U/L) 及びカリウム増加 (6.8 mmol/L)、治験薬投与後 12 時間に基準範囲をわずかに上回る LDH 増加 (240 U/L) が認められたが、いずれも臨床的に意義のある増加ではないと判断された。
- 被験者番号[redacted]:rVWF 投与前の LDH 増加 (351 U/L) 及びカリウム増加 (5.5 mmol/L) が認められた。これらの値は治験薬投与後 12 時間まで一貫性のない増加を示した（最大値は LDH：462 U/L、AST：32 U/L、カリウム：6.2 mmol/L）。治験薬投与後 12 時間以降に採取した検体は正常値を示した。

以下の被験者では、治験薬投与後に基準範囲をわずかに上回る LDH 増加が認められた。

- 被験者番号[redacted]（コホート 2）：rVWF 投与後 24 時間 (299 U/L)
- 被験者番号[redacted]（コホート 3）：rVWF 投与後 24 時間 (286 U/L)。スクリーニング時 (247 U/L) 及び治験薬投与前 (239 U/L) の LDH も高値を示した。
- 被験者番号[redacted]（コホート 4）：pdVWF/FVIII 投与後 12 及び 24 時間（各々344 及び 237 U/L）。スクリーニング時 (255 U/L) 及び治験薬投与前 (246 U/L) の LDH も高値を示した。

・ 被験者番号[redacted]（コホート 4）：rVWF 投与後 1 時間 (253 U/L)

・ 被験者番号[redacted]（コホート 4）：rVWF 投与後 9 時間 (278 U/L)

可溶性 P-セレクチン（基準範囲：66.0 ng/mL 未満）

可溶性 P-セレクチンは血小板活性化の非特異的マーカーである。しかし、可溶性 P-セレクチンの測定結果については、血小板数及び臨床病理所見と併せて解釈すべきである。コホート 4（クロスオーバーコホート）で rVWF:rFVIII 投与を受けた被験者では、治験薬投与後全時点での可溶性 P-セレクチン濃度の中央値の範囲は 27.60–33.30 ng/mL であり、pdVWF/FVIII 投与を受けた被験者では 24.90–30.75 ng/mL であった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 14.3-28）。

1 例（被験者番号[redacted]）で rVWF 投与後の可溶性 P-セレクチン濃度上昇が有害事象として報告された。本被験者の可溶性 P-セレクチン濃度は、ほとんどの PK 評価時点（治験薬投与前値 68.6 ng/mL を含む）で高値を示した。可溶性 P-セレクチン濃度は rVWF 投与後 96 時間に最大値 (117.9 ng/mL) に達したものの、同時期に血小板数の変化は認められなかった。その結果、治験責任医師はこの可溶性 P-セレクチン増加に臨床的意義はないと判断した。血小板数の一貫性及び被験者の医学的状態を考えると、治験薬との関連の可能性は低いものの、それを除外することはできない。

腎不全を示す臨床検査値

腎不全は TTP 様症候群が予測される臨床所見である。腎不全の臨床検査値の指標としてクレアチニン増加及び BUN 増加がある。いずれの被験者にも血清中正常値［クレアチニン : 1.3 mg/dL（女性）又は 1.5 mg/dL（男性）、BUN : 7–21 mg/dL］を上回るクレアチニン及び BUN の増加は認められず、腎不全の兆候は認められなかった。

ウイルス血清学的検査

治験薬投与後に HIV、HAV 及び PB19V に対するセロコンバージョンが確認された被験者はいなかった（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-2）。HBV 及び HCV に対するセロコンバージョンが以下に示されるとおり報告されたが、治験薬投与に関連するものはなかった。

・ 被験者番号[redacted]：rVWF:rFVIII 投与後に抗 HCV 抗体が陽性を示したが、遺伝子組換え免疫ブロット法及びポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）法では確認できず、検査エラーと考えられた。

・ 被験者番号[redacted]：最初の治験薬投与前に抗 B 型肝炎ウイルス表面（以下「HBs」）抗体が 2 回陽性を示し、その後 3 回の来院（コホート 1 の試験完了時、コホート 4 のスクリーニング時及び rVWF:rFVIII 投与前）ではボーダーラインと判定され、その後の pdVWF/FVIII 投与前は陰性、試験完了来院時は陽性であった。本被験者には B 型肝炎ワクチン接種の既往歴があった。したがって、セロコンバージョンは治験薬との因果関係が否定できない有害事象とみなされなかった。

・ 被験者番号[redacted]：rVWF:rFVIII 投与後の試験完了来院時の抗 HBs 抗体はボーダーラインと判定され、試験完了来院後 3 カ月の中央検査機関による検査結果は陽性（施設の検査室

では陰性）であった。2 カ月後の再検査で、施設の検査室で陰性の結果が確認された。試験期間を通じて抗 B 型肝炎ウイルスコア（以下「HBc」）抗体及び HBs 抗原はともに陰性であり、健康状態は一貫して良好であった。ウイルス血清学的検査陽性の結果は検査エラーと考えられた。

- 被験者番号[redacted]：最初の 2 回のスクリーニング来院時には抗 HBs 抗体は陰性であったが、3 回目のスクリーニング来院時にはボーダーラインと判定された。治験薬投与前の抗 HBs 抗体もボーダーラインと判定され、試験完了来院時は陽性であった。また、本被験者は試験期間を通じて抗 HBc 抗体陽性を示した。本被験者には、スクリーニング来院間に、胃腸出血に対する全血輸血及び pdVWF/FVIII 投与による治療が行われていた。したがって、セロコンバージョンは、抗 HBs 抗体を含む可能性のある血液、又は HBV 抗原決定基を含む pdVWF/FVIII 投与によって説明される。試験期間を通じて抗 HBc 抗体が陽性であったことを考えると、このセロコンバージョンは、これらの治療の既往によるものと解釈される。
- 被験者番号[redacted]：スクリーニング時及び治験薬投与前の抗 HCV 抗体はボーダーラインと判定され、試験完了来院時は陽性であった。本被験者には、過去に PCR 法による C 型肝炎が確認されており、そのため抗 HBs 抗体検査のカットオフ値付近を変動するボーダーラインと判定されたと解釈される。

以上のとおり HBV 及び HCV のセロコンバージョンが報告されたが、治験薬に起因するものはなく、HIV、HAV 又は PB19V のセロコンバージョンは認められなかった。

3.1.1.2 検査結果の評価

3.1.1.2.1 試験中の検査値

3.1.1.1 項参照。

3.1.1.2.2 個々の被験者での変化

被験者別の個々の検査値を【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-1 に示す。

3.1.1.2.3 臨床的に重要な異常値

臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.8-2 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関し、治験責任医師の判断についての不一致が一部の被験者で認められたが、これらの不一致は既存疾患に起因するものであった。

抗 VWF/FVIII 抗体

3.2 項参照。

その他のタンパク質に対する抗体

- 被験者番号[redacted]：スクリーニング時のみに抗 *不純物C 抗体価及び抗マウス IgG 抗体価に臨床的に重要な異常が認められた。

血液生化学検査

- 被験者番号[redacted]：臨床的に重要な ALT 及び AST の異常が認められたが、既存疾患 (HCV) によるものであった。
- 被験者番号[redacted]：スクリーニング時及び試験期間を通じて、臨床的に重要な ALT 異常が認められたが、既存疾患 (HCV) によるものであった。
- 被験者番号[redacted]：スクリーニング時及び試験期間を通じて、臨床的に重要な AST 異常が認められたが、既存疾患（詳細不明）によるものであった。
- 被験者番号[redacted]：臨床的に重要なグルコース増加が認められた。本被験者は高血圧、アレルギー及び喫煙歴を有していた。

凝固検査

いずれの凝固検査項目にも、治験薬投与後の臨床的に重要な変化（正常から異常へのシフト）は認められなかった。被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] に治験薬投与後の D ダイマーに異常が認められたが、これらを治験責任医師は臨床的に重要であると判定しなかった。被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted] に、スクリーニング時及び治験薬投与後に異常ではあるが臨床的意義はない D ダイマーが認められた。コホート 4（クロスオーバーコホート）の治験薬投与後全時点での D ダイマーの中央値は、rVWF:rFVIII 投与及び pdVWF/FVIII 投与ともに 0.22 mg/L 未満であった（【5.3.3.2-1】070701 試験 CSR Table 14.3-29）。

以下の被験者で、スクリーニング時の活性化部分トロンボプラスチン時間（以下「aPTT」）に臨床的に重要な異常が記録されたが、既存疾患によるものであった：被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]。

フローサイトメトリー

スクリーニング時に CD3+/CD4+の臨床的に重要な異常が被験者番号[redacted] で記録されたが、既存疾患によるものであった。

血液学的検査

既存疾患による臨床的に重要な血液学的検査値異常が被験者番号[redacted] で記録された。

ウイルス血清学的検査

以下の被験者で、ベースライン時のウイルス抗体陽性が臨床的に重要と記録された：被験者番号[redacted]（抗 HCV 抗体）、[redacted]（抗 HBc 抗体）、[redacted]（抗 HAV 抗体）、[redacted]（抗 HIV 抗体、抗 HCV 抗体、抗 HIV1/2 抗体）、[redacted]（抗 HAV 抗体、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体）、[redacted]（抗パルボウイルス抗体）、[redacted]（抗 HAV 抗体、

抗パルボウイルス抗体）、[redacted]（抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体）、[redacted]（抗 HAV 抗体、抗 HBs 抗体、抗 HCV 抗体、抗パルボウイルス抗体）、[redacted]（抗 HAV 抗体、抗 HBs 抗体、抗パルボウイルス抗体）及び[redacted]（抗 HBs 抗体）。

被験者番号[redacted]では rVWF:rFVIII 投与後に抗 HCV 抗体陽性が認められたが、検査エラーによるものと判断された（3.1.1.2.2 項も参照）。被験者番号[redacted]では、スクリーニング時の抗 HAV 抗体、抗 HBc 抗体及び抗 HBs 抗体が陽性であった。

HIV、HAV 又は PB19V のセロコンバージョンは認められなかった。HBV 及び HCV のセロコンバージョンが報告されたが、治験薬に起因するものはなかった。

3.1.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

3.1.2.1 被験者別の検査結果及び検査値異常

臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、外来タンパク質に対する抗体検査、ウイルス血清学的検査、D ダイマー検査、ADAMTS13 活性（スクリーニング来院時）、尿検査］の結果を被験者別に【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Listing 44 に示す。可溶性 P-セレクチンを被験者別に【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Listing 45 に示す。臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Listing 46 に示す。

3.1.2.2 検査結果の評価

3.1.2.2.1 試験中の検査値

3.1.2.2.1.1 血液学的検査

以下の被験者で、臨床的に重要な異常値が、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、リンパ球数、血小板数、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン濃度に認められたが、有害事象と判定された異常はなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 95、Listing 54、Listing 55）。

- 被験者番号[redacted] (PK50)：試験期間中のいずれかの時点で、臨床的に重要な血液学的検査値異常が認められた。スクリーニング時に血小板数の異常高値が認められたが、治験薬投与中及び治験薬投与後の血小板数は正常値に回復した。
- 被験者番号[redacted] (PK50)：出血事象の治療のための治験薬投与前に、臨床的に重要な赤血球数の異常（低値）が認められた。
- 被験者番号[redacted] (PK80)：PK2 投与後 48 及び 96 時間並びに PK2 追跡調査中に、臨床的に重要なヘモグロビン及び赤血球数の異常が認められた。
- 被験者番号[redacted] (PK80)：PK2 後の四半期ごとの追跡調査及び試験 Part B 完了時に、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積に認められた。

- 被験者番号[redacted](PK80) : スクリーニング時及び PK1 から PK1 後の四半期ごとの追跡調査で、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積に認められた。
- 被験者番号[redacted] (PK80) : PK2 評価の期間を通じて、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積に認められた。
- 被験者番号[redacted](PK80) : 試験期間全体を通じて、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数に認められた。
- 被験者番号[redacted] (PK80) : PK1 追跡調査時、治験薬投与中、PK2 評価時及び試験 Part B 完了時に、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、赤血球数、白血球数、好中球数及びリンパ球数に認められた。
- 被験者番号[redacted]（日本人被験者）(PK80) : PK2 評価時、PK2 追跡調査時及び試験 Part A 完了時に、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積に認められた。
- 被験者番号[redacted]（出血事象の治療のみ）：スクリーニング時、治験薬の初回投与中及び四半期ごとの追跡調査時に、臨床的に重要な異常がヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数に認められた。スクリーニング時には、臨床的に重要な異常が平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積にも認められた。
- 被験者番号[redacted]（日本人被験者）（出血事象の治療のみ）：スクリーニング時、治験薬の初回及び 2 回目の投与中、四半期ごとの追跡調査時並びに試験 Part A 及び Part B 完了時に、臨床的に重要な異常がヘモグロビン及びヘマトクリットに認められた。スクリーニング時、治験薬の初回投与中及び 2 回目の投与中のほとんどの時点で、臨床的に重要な異常が平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積に認められた。

これらの被験者で認められた血液学的検査値異常は基礎となる出血性疾患から予測できるものであった。【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 95 及び Listing 46 を参照のこと。

3.1.2.2.1.2 血液生化学検査

以下の被験者で、臨床的に重要な異常値が AST 及び ALT に認められたが、いずれも既存疾患に起因するものと考えられ、有害事象と判定された異常はなかった（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Table 96、Listing 15、Listing 54、Listing 55）。

- 被験者番号[redacted]、[redacted] (PK50) 及び[redacted] (PK80) : 試験期間のほとんどの時点で、臨床的に重要な異常が AST 及び ALT に認められた。
- 被験者番号[redacted](PK80) : スクリーニング時、PK1 投与後 3 及び 24 時間、PK1 追跡調査時、PK2 投与前、PK2 投与後 60 分及び 3 時間並びに試験 Part B 完了時に、臨床的に重要な異常高値がビリルビンに認められた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 96、Listing 46）。本

被験者はスクリーニング時の抗 HCV 抗体が陽性であり、それによってビリルビン増加が生じた可能性がある。

3.1.2.2.1.3 凝固検査

臨床的に重要な aPTT の異常高値が 23 例 (62.2%) に認められた。11 例 (29.7%) に臨床的に重要でない aPTT の異常値が認められ、3 例 (8.1%) が正常値を示した。aPTT の異常は基礎疾患である VWD の状態と関連があると考えられる。プロトロンビン時間については、35 例 (94.6%) が正常値を示し、2 例 (5.4%) に臨床的に重要でない異常値が認められた。プロトロンビン時間の国際標準比（以下「INR」）については、36 例 (97.3%) が正常値を示し、1 例に異常値が認められた。INR に関する臨床的重要性は評価されなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 97）。

3.1.2.2.1.4 ADAMTS13

ADAMTS13 活性 (%) をスクリーニング時のみに測定した。2 例に臨床的に重要な異常値が認められた［被験者番号[redacted]（PK50 被験者）で 150%、被験者番号[redacted]（PK80 被験者）で 183%］。8 例 (21.6%) に臨床的に重要でない異常値が認められ、12 例 (32.4%) に臨床的重要性が不明である異常値が認められ、15 例 (40.5%) が正常値を示した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 98）。ADAMTS13 活性の異常低値が認められた被験者はいなかった（健康成人の基準範囲：50–160%[8]）。

3.1.2.2.1.5 D ダイマー

PK 評価又は出血治療に関連する一連の検査で D ダイマーに臨床的に重要な異常値が認められた被験者はいなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 99）。1 例（被験者番号[redacted]）に、在宅治療の適格性確認のために追加で計画された検査で、治験薬投与前に D ダイマーの臨床的に重要な異常高値が認められた（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 46）。

3.1.2.2.1.6 可溶性 P-セレクチン

可溶性 P-セレクチンは血小板活性化の非特異的マーカーであるが、その結果は報告された臨床病理所見及び血小板数の経時推移との関連で解釈されるべきである。可溶性 P-セレクチンの異常値は認められなかった。可溶性 P-セレクチンの被験者別の値については【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 45 を参照のこと。

3.1.2.2.1.7 ウイルス血清学的検査

治験薬投与後に HAV、HBV、HCV、HIV 又は PB19V のセロコンバージョンが確認された被験者はいなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 107、Table 108、Table 109、Listing 44）。ベースライン時（PK50 被験者では rVWF:rFVIII 又は rVWF の初回投与前、PK80 被験者では PK1 の rVWF 投与前）に 10 例が抗 HAV 抗体陽性、12 例が抗 HBV 抗体陽性、13 例が抗 HCV 抗体陽性であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 100）。すべての被験者が抗 HIV 抗体陰性であり（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 101）、15 例が抗 PB19V 抗体陽性であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 102）。

3.1.2.2.2 個々の被験者での変化

被験者別の個々の検査値を【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 44 及び Listing 45 に示す。

3.1.2.2.3 臨床的に重要な異常値

臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 46 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関し、治験責任医師の判断についての不一致が一部の被験者で認められたが、これらの不一致は既存疾患に起因するものであった。

血液生化学検査

3.1.2.2.1.2 項参照。

凝固検査

1 例（被験者番号[redacted]）で臨床的に重要な異常高値が D ダイマーに認められた。これは、在宅治療の適格性を確認するために追加で計画された検査で、治験薬投与前に測定されたものであり（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 46）、臨床症状は認められなかった。

以下の被験者で、スクリーニング時に臨床的に重要な aPTT の異常高値が記録されたが、既存疾患によるものであった：被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（日本人被験者）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]（日本人被験者）（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 46）。

血液学的検査

臨床的に重要な血液学的検査の異常値（既存疾患による）が以下の被験者で記録された：被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（日本人被験者）、[redacted] 及び[redacted]（日本人被験者）。

3.1.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

3.1.3.1 被験者別の検査結果及び検査値異常

抗 VWF/FVIII 抗体検査、血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査の結果を被験者別に【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 60 に示す。臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61 に示す。

3.1.3.2 検査結果の評価

3.1.3.2.1 試験中の検査値

3.1.3.2.1.1 血液学的検査

治験薬投与後の血液学的検査値の変化に注目すべき傾向はみられなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 81、Table 82）。臨床的に重要な異常値が、好酸球比率、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、好酸球数、白血球数、リンパ球数、リンパ球比率、単球比率、好中球数、好塩基球数及び好中球比率に認められた（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61）。1 例（被験者番号 [redacted]）に認められた臨床的に重要な血液学的検査値異常が有害事象と判定された（3.1.3.2.3 項）。被験者別の血液学的検査値については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 60 を参照のこと。また、被験者別の血液学的検査値異常については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61 を参照のこと。

3.1.3.2.1.2 血液生化学検査

治験薬投与後の血液生化学検査値の変化に注目すべき傾向はみられなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 83、Table 84）。臨床的に重要な異常値が ALT に認められた（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61）。有害事象と判定された異常はなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48、Listing 49）。被験者別の血液生化学検査値については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 60 を参照のこと。また、被験者別の血液生化学検査値異常については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61 を参照のこと。

3.1.3.2.1.3 凝固検査

治験薬投与後の凝固検査結果に変化がみられたが（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Addendum Table 85、Table 86）、071101 試験の被験者の既存疾患である VWD に起因するものであった。臨床的に重要な異常値が、aPTT、VWF:RCo、プロトロンビン時間、VWF、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）に認められたが（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61）、有害事象と判定された異常はなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48、Listing 49）。被験者別の凝固検査値については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 60 を参照のこと。また、被験者別の凝固検査値異常については【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Addendum Listing 61 を参照のこと。

3.1.3.2.1.4 ウイルス血清学的検査

ベースライン時（rVWF:rFVIII 又は rFVIII 単独投与の初回投与前）に、7 例 (46.7%) の被験者が抗 HAV 抗体陽性、1 例 (6.7%) が抗 HBc 抗体陽性、11 例 (73.3%) が抗 HBs 抗体陽性、4 例 (26.7%) が抗 HCV 抗体陽性、1 例 (100.0%) が HCV 陽性、12 例 (80.0%) が抗 PB19V IgG 抗体陽性であった（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Addendum Table 88）。また、抗 HAV 免疫グロブリン M（以下「IgM」）抗体、HBs 抗原及び抗 PB19V IgM 抗体は被験者すべてで陰性であった。

3.1.3.2.1.5 尿検査

スクリーニング時に女性被験者すべてが胎盤性性腺刺激ホルモンβ検査陰性であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 87）。スクリーニング時に 2 例 (13.3%) がビリルビン陽性、術後 7 日目に 1 例 (14.3%) が亜硝酸塩陽性、試験完了／中止来院時に 4 例 (26.7%) が潜血陽性であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 90）。

3.1.3.2.2 個々の被験者での変化

被験者別の個々の検査値を【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 60 に示す。

3.1.3.2.3 臨床的に重要な異常値

臨床検査値異常（基準範囲外の値）を被験者別に【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61 に示す。以下の被験者で臨床的に重要な異常値が記録された。

- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、VWF:RCo（低値）及び好酸球比率（高値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、VWF:RCo（低値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（低値）、平均赤血球ヘモグロビン量（低値）、平均赤血球容積（低値）、ヘマトクリット（低値）及びヘモグロビン（低値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）及び VWF:RCo（低値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、赤血球数（低値）、ヘマトクリット（低値）及びヘモグロビン（低値）
- 被験者番号[redacted]：リストセチンを用いた血小板凝集能検査（低値）、aPTT（高値）、VWF:RCo（低値）、プロトロンビン時間（低値）、VWF（低値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（低値）、平均赤血球ヘモグロビン量（低値）、赤血球数（低値）、ヘマトクリット（低値）及びヘモグロビン（低値）
- 被験者番号[redacted]：リストセチンを用いた血小板凝集能検査（低値）、aPTT（高値）、VWF:RCo（低値）及び VWF（低値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、VWF:CB（低値）、VWF:RCo（低値）、VWF（低値）、リストセチンを用いた血小板凝集能検査（低値）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（低値）、平均赤血球ヘモグロビン量（低値）、平均赤血球容積（低値）、赤血球数（低値）、ヘマトクリット（低値）、ヘモグロビン（低値）、白血球数（高値）及びリンパ球比率（高値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、VWF:RCo（低値）、VWF（低値）、好酸球数（低値）、好酸球比率（低値）、リンパ球数（低値）、単球比率（高値）、好中球数（低値）、好中球比率（高値）及び ALT（高値）
- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）及び VWF:RCo（低値）

- 被験者番号[redacted]：aPTT（高値）、VWF:CB（低値）、VWF:RCO（低値）及び VWF（低値）
- 被験者番号[redacted]：平均赤血球ヘモグロビン濃度（低値）、平均赤血球ヘモグロビン量（低値）及び平均赤血球容積（低値）。これらの臨床的に重要な異常値は既存疾患によるものであり、その結果、鉄欠乏性貧血が有害事象として発現した（中等度、治験薬又は試験手順との関連なし）（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48）。

3.1.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

3.1.4.1 被験者別の検査結果及び検査値異常

血液学的検査結果及び血液生化学検査結果を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 19 及び Table 20 に要約する。ウイルス血清学的検査のカテゴリーデータ及び連続データを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 21 及び Table 22 に要約する。免疫原性検査のカテゴリーデータ及び連続データを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 23 及び Table 24 に要約する。尿検査のカテゴリーデータ及び連続データを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 25 及び Table 26 に要約する。

血液学的検査、血液生化学検査及びウイルス血清学的検査の結果を被験者別に【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 18 に示す。

3.1.4.2 検査結果の評価

3.1.4.2.1 試験中の検査値

3.1.4.2.1.1 血液学的検査

血液学的検査項目は、赤血球数、血小板数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度であった。これらの検査値のシフトテーブルを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 27 に示し、被験者別の検査結果を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 18 に示す。臨床的に重要な血液学的検査値異常が 2 例（被験者番号[redacted]：赤血球数、血小板数、平均赤血球容積、被験者番号[redacted]：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）に認められたが、有害事象と判定された異常値はなかった。

3.1.4.2.1.2 血液生化学検査

検査項目は、ナトリウム、カリウム、クロール、ALT、AST、LDH、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニン及びグルコースであった。これらの検査値のシフトテーブルを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 28 に示す。臨床的に重要な血液生化学検査値異常が 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に認められた。治験薬投与と関連した異常値はなく、治験責任医師によって有害事象と報告された異常値はなかった。

3.1.4.2.1.3 ウイルス血清学的検査

ウイルス血清学的検査の結果を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 21、Table 29、Table 30 及び Listing 18 に示す。

A 型肝炎ワクチン接種を受けたことのない 3 例の被験者（被験者番号[redacted]、[redacted]）を除いて、治験薬が投与されたすべての被験者で抗 HAV 抗体が検出された（【5.3.5.4-1】071104 試験 CSR Listing 23）。3 例中 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は B 型肝炎ワクチン接種も受けていなかった。被験者番号[redacted]は B 型肝炎感染の既往があり、抗 HBc 抗体及び HBs 抗原が陽性であった。C 型肝炎感染の既往がある 13 例で抗 HCV 抗体が認められた。C 型肝炎陽性の被験者は、慢性で安定している場合に試験への参加を適格とした。1 例（被験者番号[redacted]）を除く全例が抗 HIV 抗体陰性であった。

抗 HBc 抗体の陰性から陽性へのシフトが 1 例（被験者番号[redacted]）及び抗 PB19V 抗体の陰性から陽性のシフトが 1 例（被験者番号[redacted]）で報告されたが、いずれもセロコンバージョンを示すものではなく、治験薬との関連なしと判定された。

3.1.4.2.1.4 尿検査

尿検査値のシフトテーブルを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Table 33 に示す。被験者番号[redacted]で、既存疾患（20[redacted]年に発現した C 型肝炎感染の長期間にわたる続発症である重度の肝疾患）に起因する臨床的に重要な尿検査値異常が認められた。その他の被験者の尿検査値は基準範囲内であった。腎不全の指標となる検査項目（TTP が予測できるクレアチニン増加及び BUN 増加を含む）は、いずれも基準範囲内であった。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果から、TTP 様症候群（血小板数減少、血清 LDH 増加、ヘモグロビン減少並びに BUN 及びクレアチニンの増加）は認められなかった。

3.1.4.2.2 個々の被験者での変化

被験者別の個々の検査値を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 18 に示す。

3.1.4.2.3 臨床的に重要な異常値

被験者番号[redacted]：臨床的に重要な血小板数低値、赤血球数低値（赤血球の大小不同及び大球性の形態変化を伴う）、グルコース高値、ALT 増加、AST 増加、LDH 増加、ビリルビン増加及び尿検査の異常が認められた。これらの臨床検査値異常は、20[redacted]年の C 型肝炎感染の長期的後遺症である重度の肝疾患によるものであった。治験薬との関連ありと判定された異常は認められなかった。

被験者番号[redacted]：臨床的に重要な AST 高値が 1 回報告されたが有害事象として報告されず、治験責任医師は治験薬投与との関連なしと判定した。

3.2 免疫原性

rVWF 及び rFVIII に対する中和抗体並びに 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をモニターすることによって新規 rVWF の免疫原性を評価した。抗体測定法のバリデーション報告書を【5.3.1.4-9】、【5.3.1.4-10】、【5.3.1.4-11】、【5.3.1.4-12】、【5.3.1.4-13】、【5.3.1.4-14】、【5.3.1.4-15】、【5.3.1.4-16】及び【5.3.1.4-17】に示す。

3.2.1 VWD 患者（070701 試験、071001 試験、071101 試験）

rVWF を 1 回以上投与された被験者での中和抗体及び結合抗体の出現状況を【5.3.5.3-1】 ISS Listing 1 に示す。

3.2.1.1 VWF 又は FVIII に対する中和抗体

FVIII 中和抗体の定量法として確立されているベセスダ法（ナイメゲン変法）[9]に基づく測定法を用いて、VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:FVIII 結合活性に対する中和抗体を測定した。中和抗体量をベセスダ単位（以下「BU」）/mL で表した。陰性対照検体と比較して、凝固因子活性を 50%失活させる中和抗体量を 1 BU と定義した。3 型 VWD 患者 2 例のヒト血漿検体［低力価（1–2 BU/mL）及び高力価（約 10 BU/mL）中和抗体］並びにヒト rVWF（100 BU/mL 超）で免疫したヒト以外の霊長類から採取した血漿検体を用いて、測定法をバリデートした。

被験者が VWF 活性測定可能なベースライン値を有する場合、ベースライン値を残存活性算出の際に考慮に入れた。しかし、ベースライン値が極めて高い（15% VWF:RCo 超）場合は、中和抗体検出の信頼性が低い可能性がある。

偽陽性の結果を除外するために、各測定法で抗 VWF 中和抗体の検出限界を 1 BU/mL に設定した。ベセスダ参照曲線の評価可能範囲の境界付近では測定結果が不確かなものとなるが、このカットオフ値は比較的信頼性が高いものである[10]。

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) の解析結果から、VWF の PK パラメータすべてに PK 投与間での差は認められず、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。

3.2.1.2 VWF に対する結合抗体及び不純物に対する結合抗体

3.2.1.2.1 VWF に対する結合抗体及び不純物に対する結合抗体の試験方法

VWF、rFurin、CHO 由来タンパク質及びマウス IgG に対する結合抗体の検出法を、規制ガイドライン[11,12]に準拠し、Whelan[13]の原理に従って確立した。

070701 試験では、VWF、rFurin 及び CHO 由来タンパク質に対する結合 IgG 抗体を測定した。071001 試験では、IgG、IgM 及び免疫グロブリン A サブタイプに対する総結合 Ig 抗体を検出できるように酵素免疫測定（以下「ELISA」）法を最適化した。

高感度の ELISA スクリーニングアッセイと検証的な ELISA 法による重層的な方法を用いた。ELISA スクリーニングアッセイでは偽陰性データを除外したが、5%の偽陽性データを許容した。競合に基づく検証的 ELISA 法を、スクリーニングアッセイでみられた抗体シグナルの特異性を確認するとともに、偽陽性結果を除外するために設定した。検証的 ELISA 法を、特異抗原との競合後に抗体シグナルの顕著な減少を証明できるほど十分に抗体価が高い検体でのみ用いた。検体の抗体価の定義を、カットオフ値を上回る陽性シグナルを与える最高希釈段階とした。

等比数列的に検体を希釈した（1：20 の希釈比から開始し、1：2 の希釈を段階的に繰り返した）。バリデーション結果は、この測定法は±1 希釈段階間で抗体価の測定結果に変動性があることを示している。すなわち、1 又は 2 段階の希釈段階の間の抗体価の差は測定法の変動性のみによるものであり、3 段階以上の希釈段階の間でみられた抗体価の差を測定法の変動性外とみなした。さらに、特異性が検証可能であるためには、検体の抗体価は 1:80 以上であることとした（特異抗体の検出下限）。競合に基づく検証的 ELISA 法がスクリーニングアッセイで検出された抗体価と比べて 3 段階以上低い抗体価を示した場合に抗体の特異性が確認されたとみなした。1 又は 2 段階の減少は測定法の変動性による可能性があり、シグナルの特異性を確認できない。したがって、1：20 及び 1：40 の抗体価は特異性を検証するには低すぎ、非特異抗体の結合を反映する可能性がある（結合抗体の検出下限）。

070701 試験では、1：20 及び 1：40 の低い抗体価（特異性検証には低すぎる値）を、検証的 ELISA 法の対象とならないことから「陽性、n.a.（該当なし）」として報告した。

071001 試験では、特異性検証には低すぎる結果又は特異性が確認できない結果の報告を避けるため、報告基準を 070701 試験で用いた報告基準に変更した。すなわち、（当時の）最新のガイドラインに準拠し、競合に基づく検証的 ELISA 法で特異性が確認された 1：80 以上の抗体価のみを「陽性」とした。そのため、特異性検証には低すぎる抗体価を陰性とみなした。

070701 試験、071001 試験及び 071101 試験での免疫原性の結果の詳細については、各 CSR（【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 12.4.2 項、【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR 12.2.3.1 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.2.3.4 項）及び免疫原性リスク評価報告書[14]を参照のこと。

3.2.1.2.2 VWF に対する結合抗体

070701 試験で rVWF を投与された 31 例中 29 例は、いずれの時点でも抗 rVWF 抗体は陰性であった。2 例［被験者番号[redacted]（コホート 3）、被験者番号[redacted]（コホート 4A）］で、rVWF 初回投与前のスクリーニング時に特異性のある抗 VWF 結合抗体が高い抗体価（1：1280）で認められた。しかし、rVWF 投与後に、投与に関連した VWF に対する抗体価の増加は認められなかった。いずれの被験者にも病状（出血事象治療の必要性など）の変化又は新たな障害の発現に関する治験責任医師による報告はなかった。

071001 試験で rVWF を投与された 37 例に抗 VWF 抗体陽性は認められなかった。

071101 試験で rVWF を投与された 15 例中 14 例は、いずれの時点でも抗 rVWF 抗体は陰性であった。3 型 VWD の 1 例（被験者番号[redacted]）で術後 7 日目に VWF に対する抗 VWF 結合・非中和抗体（1：80）が出現し、その後も試験完了時（術後 13 日目）まで陽性（1：80）のままであった。本被験者で有害事象の報告はなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 48、Listing 49、Listing 50、Listing 62）。

要約すると、070701 試験、071001 試験及び 071101 試験全体で、VWD 患者 80 例中 79 例（重複なし）に、rVWF 投与後の rVWF に対する結合抗体の出現は認められなかった。周術期の 071101 試験の 3 型 VWD 患者 1 例で抗 VWF 結合・非中和抗体が出現した。開発プログラム中に実施された他の臨床試験でも、抗 rVWF 抗体の新規出現又は治験薬投与に関連のある増加は認められなかった。

3.2.1.2.3 不純物に対する結合抗体

070701 試験、071001 試験及び 071101 試験では、CHO 由来タンパク質、rFurin 又はマウス IgG に対する特異的結合抗体の新規出現又は治験薬投与に関連のある増加は認められなかった。

3.2.2 血友病 A 患者（071104 試験）

3.2.2.1 VWF 又は FVIII に対する中和抗体

071104 試験では、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）。

1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与前の検査で FVIII に対する中和抗体が陽性であったが（スクリーニング時は陰性）、本被験者は 1 回目（50 IU/kg rFVIII 単独投与）及び 2 回目（50 IU/kg rFVIII と 10 IU/kg rVWF との併用投与）とも治験薬の投与を受けた。1 回目の投与後及び試験終了来院時（2 回目の投与後）とも抗体価は上昇しなかった（抗 FVIII 抗体価：1 回目の投与前 1.4 BU/mL、2 回目の投与前 1.2 BU/mL、試験終了来院時 1.4 BU/mL）。本被験者は、1 回目の投与前に中和抗体が出現したため、3 回目の投与前に試験を中止した（【5.3.5.4-1】071104 試験 CSR Listing 6、Listing 13）。本被験者には軽度の上部消化管出血／胃腸出血がみられた。これは治験薬投与前にもみられていた。

3.2.2.2 VWF に対する結合抗体

071104 試験では、rVWF を投与された 12 例に抗 VWF 抗体陽性は認められず、抗体の新規出現又は治験薬投与に関連のある増加は認められなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.4.2.1.4 項）。

3.2.2.3 不純物に対する結合抗体

071104 試験では、rVWF を投与された 12 例に CHO 由来タンパク質、rFurin 又はマウス IgG に対する特異的結合抗体陽性は認められず、抗体の新規出現又は治験薬投与に関連のある増加は認められなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.4.2.1.4 項）。

3.2.3 全般的な免疫原性のリスク評価／結論

rVWF を投与された 92 例［VWD 患者 80 例（重複なし）（070701 試験、071001 試験、071101 試験）及び血友病 A 患者 12 例（重複なし）（071104 試験）］にヒト rVWF に対する特異的中和抗体又はヒト 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 例で rVWF に対する結合抗体の出現は認められなかった。1 例に VWF に対する結合・非中和抗体が新規に出現したが、安全性又は治療効果への影響は認められなかった。rVWF 投与後に rFurin、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。したがって、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。

VWD 患者を対象とした rVWF の 3 件の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験）で、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。しかし、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発現するおそれがある[15]。

3.3 血栓形成性

特に血栓症の既知のリスク因子（ADAMTS13 低値などを含む）を有する被験者では、血栓性事象が発現する潜在的リスクがある。そこで、ADAMTS13 濃度をモニターした。

071101 試験中に股関節全置換術を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）で「深部静脈血栓症」（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「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。本被験者の ADAMTS13 値は 37%で基準範囲 (50–160%) を下回っていた。血栓形成を生じやすくさせる股関節全置換術後の状態及び ADAMTS13 の低値は、治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断されたものの、「深部静脈血栓症」の発現のリスクを増加させたのかもしれない。本症例には交絡因子が含まれていたが、術後期間中も試験治療が継続されたこと、試験治療と「深部静脈血栓症」の間には密接な時間的関連があること及び rVWF の作用機序から考えて、rVWF が「深部静脈血栓症」の発現に寄与した可能性は除外できなかった。したがって、治験依頼者はこの症例の治験薬との関連性を再評価し「関連あるかもしれない」（すなわち「因果関係が否定できない」）と判定した。

高分子 VWF 多量体のサイズは、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を規定するため、止血効果と相関する[16]。したがって、VWF の ULM は最も止血効果が高い多量体であると考えられる。rVWF 中の ULM の存在によって、血小板及びコラーゲン結合が改善し、より予測可能な治療効果が得られる可能性がある。

ULM を含む rVWF 製剤は、rVWF-血小板凝集塊の形成[17]、高ずり流動条件下で ULM を含まない製剤よりも良好な血小板粘着及び血小板凝集（【5.3.2.3-1】 PD_VB_061404_R)、並びに ADAMTS13 によって効果的に制御される安定した閉塞性血栓（【4.2.1.1-3】 BA1207 試験）の点で pdVWF/FVIII に対して利点を有する。

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という理論的リスクが考えられる。しかし、ADAMTS13 による多量体の in vivo タンパク質分解が VWD 患者に認められ、VWF 製剤投与後 15 分（最も早い測定時点）にはタンパク質分解産物が急速に出現した[1]。動物モデルでは内因性 ADAMTS13 による rVWF 切断レベルが低い場合でも血栓症リスクの増加は認められず（例：カニクイザル）、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（例：種々の異なる系統のマウス）、これが VWD 患者で生じる可能性は極めて低い[18,19,20]。臨床試験の被験者では、ULM タンパク質分解と ADAMTS13 濃度との間に明らかな関連性は認められなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインデータを収集し、各 CSR に記述した（【5.3.3.2-1】070701 試験 CSR 12.5 項、【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR 12.5 項、【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 12.5 項、【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR 12.5 項）。

4.1 第 I 相 070701 試験（VWD 患者）

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。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。安全性解析対象集団のバイタルサイン及び身体的所見の要約を【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR の以下の Table に示す。

Summary of Vital Signs - Systolic Blood Pressure	Table 14.3-8
Summary of Vital Signs - Diastolic Blood Pressure	Table 14.3-9
Summary of Vital Signs - Heart Rate	Table 14.3-10
Summary of Vital Signs - Body Temperature	Table 14.3-11
Vital Signs [By-Subject Listing]	Table 16.2.7-2
Physical Examination at Baseline	Table 14.3-14
Physical Examination [By-Subject Listing]	Table 16.2.7-4

4.2 第 III 相 071001 試験（VWD 患者）

071001 試験では、治験薬投与後のバイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）の変化に注目すべき傾向は認められなかった（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Table 90、Table 91、Table 92、Table 93、Table 94）。臨床的に重要な心電図異常所見（V2–4 での陰性 T 波）が 1 例で認められた。この所見は非重篤かつ軽度の有害事象（「心電図 T 波逆転」）として報告され、治験薬との関連性は「おそらく関連あり」と判定された。その他の心電図異常所見の中で臨床的に重要なものはなかった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 49、Listing 54）。

4.3 第 III 相 071101 試験（VWD 患者ー周術期）

071101 試験では、治験薬投与後のバイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）の変化に注目すべき傾向は認められなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 94、Table 95、Table 96）。バイタルサイン及びバイタルサイン異常を被験者別に【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 63 及び Listing 64 に示す。スクリーニング時及び試験完了／中止時の心電図は、すべて正常であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 97、Listing 65）。

身体的所見の異常を被験者別に【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 66 に示す。組入れ前に存在した身体的所見の異常を被験者の既往歴の一部として示し（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Listing 9）、

組入れ後に発現又は悪化した身体的所見の異常を有害事象とした（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 46、Listing 47、Listing 48、Listing 49）。

4.4 第 I 相 071104 試験（血友病 A 患者）

071104 試験の個々の被験者のバイタルサインを【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 17 に示す。「低血圧」が軽度の有害事象として 1 例に報告された。その他のバイタルサインに異常は認められなかった。個々の被験者の心電図検査結果（スクリーニング時）の要約を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 19 に示す。3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）で異常値が認められたが、臨床的意義はないと評価された。身体的所見の要約を【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 20 に示す。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢、性別、人種

年齢 18–70 歳の男女の VWD 患者 80 例（重複なし）で rVWF の安全性を検討した。有害事象の記述統計からは、性別では予期されない特異的な差は示されなかった（2.1.6 項も参照）。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。

rVWF を投与された VWD 患者の大部分が白人（88.8%、71 例）で、11.3%（9 例）がアジア人であった（表 2.7.4-11）。人種という点で被験者には不均衡があることから、安全性の比較を人種間で行うことにあまり意味はない。したがって、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。日本人被験者数は極めて限定的（3 例）であったが、rVWF の安全性プロファイルの本質に重要な違いを示唆する明白な所見は、日本人被験者と外国人被験者との間で認められなかった。

5.1.2 腎機能障害又は肝機能障害

2 mg/dL 以上（071101 試験では 2.5 mg/dL 以上）の血清クレアチニンを伴う腎疾患及び重大な肝疾患を有する被験者は、臨床試験の組入れから除外した。

腎不全は TTP 様症候群が予測される臨床所見である。腎不全はクレアチニン増加及び BUN 増加によって示される。070701 試験、071001 試験及び 071104 試験では、いずれの被験者にも血清中正常値［クレアチニン：1.3 mg/dL（女性）又は 1.5 mg/dL（男性）、BUN：7–21 mg/dL］を上回るクレアチニン及び BUN の増加は認められず、腎不全の兆候は認められなかった。手術例で血清中正常値を上回るクレアチニン又は BUN の増加が認められたが、いずれの被験者でも有害事象とはみなされなかった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Listing 61）。

5.1.3 小児集団

18 歳未満の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

5.1.4 高齢者での使用

rVWF の臨床試験に参加した 65 歳以上の被験者の数は少なかったため（1 例のみ）、高齢被験者の薬剤反応性について、若年被験者との比較はできなかった。

5.1.5 血栓症リスクの高い患者

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性事象発現のリスクがある。4 件の完了した rVWF の臨床試験（070701 試験、071001 試験、071101 試験、071104 試験）では、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した血栓性事象は認められなかった。071101 試験で股関節全置換術（血栓性事象発現のリスク要因）を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）で「深部

静脈血栓症」が発現した。治験依頼者は「深部静脈血栓症」を再評価し、治験薬の作用機序及び術後期間中も試験治療が継続されたことから、治験薬と「関連あるかもしれない」と判定した。

5.2 外因性要因

外因性の民族的要因（食習慣、喫煙又は飲酒など）の影響に関するデータはない。

5.3 薬物相互作用

rVWF を他の薬剤と併用したときの有害な相互作用を示唆するデータはない。出血事象の治療に対する初回投与では、FVIII 活性が 40%未満の場合に rVWF を rFVIII と併用投与することが推奨される。頻回の反復投与を要する大出血の場合、FVIII の過剰な増加を避けるために FVIII 活性をモニターし、rFVIII との併用投与の必要性を判断することが推奨される。

周術期の 071101 試験で用いた用量は、VWF:RCo 及び FVIII 活性を以下の目標活性まで増加させるように調整されたものである：

- 小手術及び口腔外科手術の場合：50–60 IU/dL (VWF:RCo) 及び 40–50 IU/dL (FVIII)
- 大手術の場合：100 IU/dL (VWF:RCo) 及び 80–100 IU/dL (FVIII) －手術前の 3 時間以内に評価した FVIII 活性に基づいて、必要と判断された場合にのみ rFVIII を投与する

用量選択及び投与時期については【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 9.4 項を参照のこと。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。

VWF が欠損している女性が妊娠している場合や授乳中である場合には、必要な場合に限り rVWF を投与すること。

5.5 過量投与

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は不明である。1 回の出血に対して投与された最大用量は、071001 試験の被験者番号[redacted] に対する 184.9 IU/kg VWF:RCo であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 26）。また、本被験者は出血事象の治療に対する総投与回数（41 回）が最も多かったが（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 25）、有害事象は認められなかった。071101 試験で周術期（術中又は術後）に投与された最大 1 日量は 70.9 IU/kg であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36）。

5.6 薬物乱用

rVWF の薬物依存性に関する情報はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

rVWF の離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

6. 製造販売承認後データ

rVWF は、2015 年 12 月 8 日に米国で製造販売承認を取得し、2016 年 8 月に発売された（商品名 VONVENDI）。

6.1 治験安全性最新報告

2019 年 8 月 22 日までに治験安全性最新報告が 8 回提出された（【5.3.6.1-1】、【5.3.6.1-2】、【5.3.6.1-3】、【5.3.6.1-4】、【5.3.6.1-5】、【5.3.6.1-6】、【5.3.6.1-7】、【5.3.6.1-8】）。全報告期間中に、市販後の副作用報告に基づき、アナフィラキシー反応（anaphylactic reaction）及び注入に伴う反応（infusion related reaction：頻脈、潮紅、発疹、呼吸困難、霧視などの臨床症状があらわれる）を Company Core Data Sheet に追記した。

企業が実施している BAX111 の臨床開発プログラムの治験で、2019 年 6 月 30 日までに 128 例（累計）の被験者が rVWF の投与を受け、2019 年 6 月 30 日までの製造販売後の患者曝露（累積）は 3670 人年であった［【5.3.6.1-8】治験安全性最新報告（2019 年 8 月 22 日付）］。

6.2 定期的有害事象報告

2019 年 7 月 1 日までに定期的有害事象報告（以下「PAER」）が 14 回提出された（【5.3.6.2-1】～【5.3.6.2-14】）。全報告期間中に、VONVENDI が販売されている地域での新たな安全性情報の伝達、又は安全性の理由による規制上の措置は行われなかった。

PAER（2015 年 12 月 8 日から 2019 年 6 月 7 日）には、22 例 50 件の市販後の副作用が報告されている。報告された有害事象は以下のとおりである。

発疹（5 例 6 件）、アナフィラキシー反応（3 例 3 件）、深部静脈血栓症、薬効欠如、疲労、適応外使用、製品再調製の品質の問題、傾眠（各 2 例 2 件）、血管浮腫、足関節部骨折、母乳栄養法、胸痛、浮動性めまい、薬剤誤投与、呼吸困難、紅斑、妊娠時曝露、出血、心拍数増加、不適切な製品適用計画、陣痛、筋攣縮、悪心、眼充血、動悸、末梢腫脹、肺塞栓症、全身性皮疹、そう痒性皮疹、直腸出血、皮膚変色、治療ノンレスポンダー、過少量投与、蕁麻疹、霧視、視力障害（各 1 例 1 件）。

このうち、アナフィラキシー反応（3 例 3 件）、深部静脈血栓症（2 例 2 件）、眼充血、紅斑、皮膚変色、視力障害、心拍数増加、呼吸困難、霧視、全身性皮疹、血管浮腫、陣痛、直腸出血、肺塞栓症（各 1 例 1 件）は重篤であった。

7. 安全性の結論

rVWF は、VWD 患者の出血事象の治療及び待機手術周術期に新たな治療選択肢を提供し、患者及び医療提供者に意義のあるベネフィットを与える。rVWF は動物又はヒト由来血漿成分を用いることなく製造及び製剤化されるため、理論的には、これらの血漿成分に関連する外来性病原体の混入のリスクがない。rVWF は、血漿由来製剤よりも血小板凝集能が高く、かつ均質な ULM 成分を含むため、pdVWF/FVIII よりも治療効果を予測しやすい。rVWF は FVIII を含まないため、VWF 及び FVIII 活性の目標値管理が可能であり、FVIII 蓄積による血栓塞栓作用のリスクが低減される。

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（重複なし）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（重複なし）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。

rVWF のリスクとして、過敏症反応及び血栓性事象（特に、ADAMTS13 値の低い患者、その他の血栓性事象リスク因子を有する患者、過量の FVIII を併用投与された患者について）が特定されている。rVWF の臨床試験において「全身性そう痒症」（過敏症反応）及び「深部静脈血栓症」が認められたが、重度の過敏症やアナフィラキシーは認められなかった。しかし、市販後にアナフィラキシー反応が報告されており、rVWF のリスクと考えられる。

rVWF の重要な潜在的リスクとしてインヒビター（中和抗体）の出現が挙げられる。rVWF を投与された VWD 患者 80 例及び血友病 A 患者 12 例では VWF 又は FVIII に対する中和抗体の出現は認められなかった。

結論として、成人 VWD 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。これらの安全性データから、添付文書案で提案した適応症及び用法・用量が支持される。

8. 参考文献

1. 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.

2. 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.

3. 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).

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Suiter T, Laffan M, Mannucci PM, Kempton CL, Romond EH, Shapiro AD, et al. Recombinant human von Willebrand factor (rhVWF): First-in-human study evaluating pharmacokinetics, demonstrating safety and tolerability in type 3 von Willebrand disease. Blood. 2010;116:237.

8. 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.

9. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. Blood Coagul.Fibrinolysis 1991;2 Suppl 1:7-10.

10. Wichmann BA, Hill ID. Algorithm AS 183. An efficient and portable pseudo-random number generator. J.R.Stat.Soc.Ser.C.Appl.Stat. 1982;31:188-90.

11. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. (2009).

12. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006 (Dec. 13, 2007).

13. Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-48.
14. Risk assessment of the potential immunogenicity of BAX111 in patients with Von Willebrand Disease (Report Number: IMM_R&D_052_13). Baxter.
15. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013;122:636-40.
16. Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. Ann Hematol. 1996;72:341-8.
17. Kragh T, Napoleone M, Fallah MA, Gritsch H, Schneider MF, Reininger AJ. High shear dependent von Willebrand factor self-assembly fostered by platelet interaction and controlled by ADAMTS13. Thromb Res. 2014;133:1079-87.
18. Perutelli P, Amato S, Molinari AC. ADAMTS-13 activity in von Willebrand disease. Thromb Res. 2006;117:685-8.
19. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.
20. 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.

9. 付録

付録表 2.7.4-1. 重篤な有害事象の被験者別一覧（070701 試験：安全性解析対象集団）

Reported Term/ MedDRA PT	Relationship to IP/ Severity	Outcome	Action Taken to Treat AE	AE Onset Date/ AE Stop Date	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
Cohort 2 / Subject [redacted] / rVWF:rFVIII							
SURGICAL REMOVAL OF DECAYING TEETH/ 齲歯	Not Related /Severe	Recovered/ resolved	Not applicable	20[redacted] /20[redacted]	8 days	< 24 hours	Amicar, Dexamethasone, Fentanyl, Glycopyrrolate /00196202/, HUMATE-P, Neostigmine, Percocet /00446701/, Propofol, Reglan /00041901/, Rocuronium, Versed, Vicodin, Zofran /00955301/

AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; PT = preferred term; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 13.1、有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 13.1 を用いた。

Source: 【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR Table 16.2.7-1

付録表 2.7.4-2. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/ Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
PK50 + Treatment								
[redacted]	CONSTIPATION/ 胃腸障害/ 便秘	Unrelated/ Moderate	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 295)	59.3 days	3 days	Cyclizine, Morphine, Movicol, Pantoprazole, Paracetamol, Phosphate, Senna, Tranexamic acid
[redacted]	CHEST DISCOMFORT/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸部不快感	Related/ Moderate	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 43)	0.0 days	< 24 hours	Oxygen
	INCREASED HEART RATE/ 臨床検査/ 心拍数増加	Related/ Moderate	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 43)	0.0 days	< 24 hours	Oxygen
[redacted]	GASTROINTESTINAL BLEED/ 胃腸障害/ 胃腸出血	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 52)	39.0 days	5 days	Co-phenylcaine, Endoscopy, Fentanyl, Metoclopramide, Midazolam, Pantoprazole, Red blood cells

付録表 2.7.4-2. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/ Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
PK80 + Treatment								
[redacted]	INFECTIOUS INFLAMMATION OF RIGHT HUMERUS/ 感染症および寄生虫症/ 骨髄炎	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 175)	14.0 days	19 days	Biotrakson, Biseptol, Colistin, Excision of inflammatory infiltration of right humerus
[redacted]	UTERINE POLYPS/ 生殖系および乳房障害/ 子宮ポリープ	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 260)	58.0 days	9 days	Ibuprofen, Polyp removed
[redacted]	SIGMOID COLON MESENTERIC HEMATOMA/ 胃腸障害/ 腸間膜血腫	Unrelated/ Severe	Recovering/ resolving	Dose not changed	20[redacted] (Day 132)	94.0 days	Ongoing	Human factor VIII, Zosyn
	THROMBOSED EXTERNAL HEMORRHOID/ 胃腸障害/ 痔核	Unrelated/ Mild	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 148)	110.0 days	2 days	Small incision

付録表 2.7.4-2. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/ Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
Treatment Only								
[redacted]	SPONTANEOUS ABORTION/ 妊娠、産褥および周産期の状態/ 自然流産	Unrelated/ Mild	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 198)	16.8 days	< 24 hours	Exceresis

AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese;

PK = pharmacokinetic; PT = preferred term; SOC = system organ class

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 16.1、有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 16.1 を用いた。

Source: 【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Listing 55

付録表 2.7.4-3. 重篤な有害事象の被験者別一覧（071101 試験：安全性解析対象集団）

Center-Subject Identifier	MedDRA SOC/ MedDRA PT	Date/Relative Day[a]/ Post-operative Day[b] Start[c]	Stop	Duration (Days)	Severity/ Relationship/ Relationship to Study Procedure/ Alternative Etiology	Action Taken on rVWF/ Action Taken on rFVIII/ Other Action Taken/ Outcome	Treatment-emergent/Serious (Reason)
[redacted]	血管障害/ 深部静脈血栓症	20[redacted]/ 31/ 8/B/D	20[redacted]/ 102/ 79	72	Moderate/ Unlikely related/ Not related/ Orthopedic surgery	Dose not changed/ Not applicable/ Medication/ Non-drug therapy used/ Recovered/resolved	Yes/Yes (Life-threatening; hospitalization from:20[redacted], to:20[redacted])
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 憩室炎	20[redacted]/ 15/ –58	20[redacted]/ 24/ –49	10	Severe/ Not related/ Not related	Medication/ Non-drug therapy used/ Recovered/resolved	Yes/Yes (Hospitalization from:20[redacted], to:20[redacted]; other medical important serious event)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA/J = Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese; PT = preferred term; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SOC = system organ class

a relative day：治験薬初回投与日を起点として算出した。

b post-operative day：手術開始日を起点として算出した。

c 有害事象の発現日が不明な場合、rVWF 単独投与又は rVWF:rFVIII 投与時点を基準として以下のとおり分類した：A 初回投与前、B 投与期間中、C 最終投与後 24 時間以内、D 最終投与後 24 時間以降、E 該当なし

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 19.0、有害事象名の翻訳には MedDRA/J バージョン 19.0 を用いた。

Source: 【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Listing 49

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし。

2.7.2 で引用した参考文献

1. 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.
2. 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.
3. Kragh T, Napoleone M, Fallah MA, Gritsch H, Schneider MF, Reininger AJ. High shear dependent von Willebrand factor self-assembly fostered by platelet interaction and controlled by ADAMTS13. Thromb Res. 2014;133:1079-87.
4. Colace TV, Diamond SL. Direct observation of von Willebrand factor elongation and fiber formation on collagen during acute whole blood exposure to pathological flow. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:105-13.
5. Huck V, Schneider MF, Gorzelanny C, Schneider SW. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. Thromb Haemost. 2014;111:598-609.
6. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, Federici AB, Reininger AJ. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. Blood. 2006;108:1903-10.
7. Rottensteiner H, Varadi K, Vejda S, Schreiner J, Gritsch H, Turecek PL, et al. Kinetics of human vWF cleavage by human ADAMTS13: comparison of recombinant and plasma-derived vWF [abstract]. Blood. 2008;112:
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.

2.7.3 で引用した参考文献

1. 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.
2. 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).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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）.

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

15. 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.

2.7.4 で引用した参考文献

1. 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.

2. 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.

3. 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).

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Suiter T, Laffan M, Mannucci PM, Kempton CL, Romond EH, Shapiro AD, et al. Recombinant human von Willebrand factor (rhVWF): First-in-human study evaluating pharmacokinetics, demonstrating safety and tolerability in type 3 von Willebrand disease. Blood. 2010;116:237.

8. 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.

9. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. Blood Coagul.Fibrinolysis 1991;2 Suppl 1:7-10.

10. Wichmann BA, Hill ID. Algorithm AS 183. An efficient and portable pseudo-random number generator. J.R.Stat.Soc.Ser.C.Appl.Stat. 1982;31:188-90.

11. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Draft Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. (2009).

12. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006 (Dec. 13, 2007).

13. Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-48.

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

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

16. Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. Ann Hematol. 1996;72:341-8.

17. Kragh T, Napoleone M, Fallah MA, Gritsch H, Schneider MF, Reininger AJ. High shear dependent von Willebrand factor self-assembly fostered by platelet interaction and controlled by ADAMTS13. Thromb Res. 2014;133:1079-87.

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

19. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004;351:683-94.

20. 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.

目次

1. 重度の von Willebrand 病患者を対象とした第 I 相臨床試験（070701 試験、添付資料番号：【5.3.3.2-1】）.....6
2. von Willebrand 病患者を対象として出血事象治療を評価した第 III 相臨床試験（071001 試験、添付資料番号：【5.3.5.2-1】）.....46
3. 重度の von Willebrand 病を有する、手術を受ける患者を対象とした第 III 相臨床試験（071101 試験、添付資料番号：【5.3.5.2-2】）.....127
4. 重度の血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（071104 試験、添付資料番号：【5.3.5.4-1】）.....178

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）
Ab	Antibody	抗体
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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}120h}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 120 hours post-dose	投与後 120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72h}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose	投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}96h}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose	投与後 96 時間までの血漿中濃度-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
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration	測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUMC	Area under the moment curve	モーメント曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}inf}$	Area under the moment curve from time 0 to infinity	無限時間までのモーメント曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
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
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of variation	変動係数
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
eGFR	Estimate glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量

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）
EOS	End of study	試験終了
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
GEE	General estimating equation	一般化推定方程式
GGT	Gammaglutamyltransferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ
GI	Gastrointestinal	消化管
GM	Geometric mean	幾何平均値
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
HRQoL	Health-related quality of life	健康に関連した生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	International normalized ratio	国際標準比
IP	Investigational product	治験薬
IR	Incremental recovery	上昇回収率
IU	International unit	国際単位
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
LCL	Lower confidence limit	下側信頼限界
Max	Maximum	最大値
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NA	Not applicable	該当なし
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

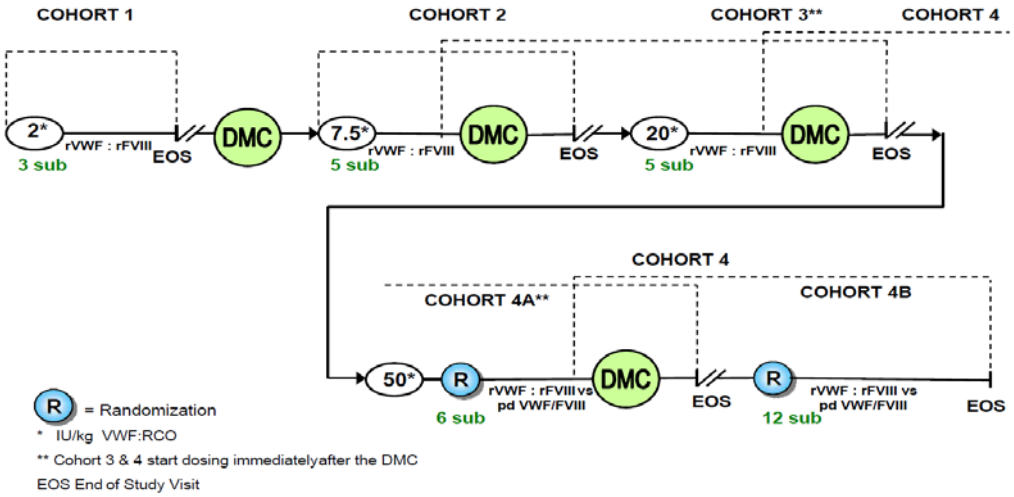
略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
pdVWF	Plasma-derived von Willebrand factor	血漿由来 von Willebrand 因子
pdVWF/FVIII	Plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII	血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-FAS	Full PK analysis (data) set	最大の薬物動態解析対象集団
PK-PPS	Per protocol PK analysis (data) set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PPS	Per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
QOL	Quality of life	生活の質
RBC	Red blood cell	赤血球数
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
[redacted]	[redacted]	[redacted]
RPK-FAS	Full PK analysis set – repeated	最大の薬物動態解析対象集団-反復投与
RPK-PPS	Per protocol PK analysis set – repeated	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-反復投与
rVWF	Human recombinant von Willebrand factor	遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子
rVWF:Ag	Recombinant von Willebrand factor antigen	遺伝子組換え von Willebrand 因子抗原
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
SD	Standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SF-36	Short Form-36	Short Form-36
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
UCL	Upper confidence limit	上側信頼限界
ULMW	Ultra-large molecular weight	超高分子量
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

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）
VWD	von Willebrand disease	von Willebrand 病
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
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
WBC	White blood cell	白血球数
XPK-FAS	Full PK analysis set – crossover	最大の薬物動態解析対象集団-クロスオーバー
XPK-PPS	Per protocol PK analysis set – crossover	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-クロスオーバー

1. 重度の von Willebrand 病患者を対象とした第 I 相臨床試験（070701 試験、添付資料番号：【5.3.3.2-1】）

1.1 試験方法

試験の標題	重度の von Willebrand 病（以下「VWD」）患者に遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子を併用（以下「rVWF:rFVIII」）投与したときの薬物動態（以下「PK」）、安全性及び忍容性を評価する第 I 相臨床試験
実施医療機関	18 施設（米国：7 施設、カナダ：1 施設、イギリス：4 施設、オーストリア：1 施設、ドイツ：2 施設、イタリア：3 施設）
公表文献	Pier MM, Christine K, Carolyn M, Edward R, Amy S, Ingvild B, 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(5):648-57.
試験期間	試験開始日（最初の被験者の登録）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 試験終了日（最終被験者の完了）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	I
目的	・ von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）が 2、7.5、20 及び 50 国際単位（以下「IU」）/kg の rVWF:rFVIII を単回投与したときの忍容性及び安全性を評価する。 ・ rVWF:rFVIII の免疫原性を評価する。 ・ rVWF:rFVIII の血栓形成性を評価する。 ・ rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象（重篤及び非重篤）の発現割合を評価する。 ・ 2、7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 単回投与時の PK を評価する。 ・ rVWF:rFVIII 単回投与時と血漿由来 von Willebrand 因子／血液凝固第 VIII 因子（以下「pdVWF/FVIII」）単回投与時の VWF:RCo の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）を比較する。
試験方法	070701 試験は、重度の VWD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、単盲検、用量漸増、比較試験であり、4 つの連続する組入れコホート［コホート 1、2、3、4（コホート 4 は、コホート 4A 及びコホート 4B のサブコホートから成る）］で構成された。 ・ コホート 1：3 型 VWD 患者に 2 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を投与 ・ コホート 2：3 型 VWD 患者に 7.5 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を投与 ・ コホート 3：3 型 VWD 患者に 20 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を投与 ・ コホート 4：rVWF:rFVIII 投与期及び pdVWF/FVIII 投与期の 2 期から成り、コホート 4A 及びコホート 4B の各対象患者に 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 及び 50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII を投与 ・ コホート 4A：3 型 VWD 患者

	・ コホート 4B：重度の 1 型 VWD 患者又は 2A 型 VWD 患者 低用量のコホートから順次、被験者を組み入れた。コホート 1、2 及び 3 では、すべての被験者に非盲検下で rVWF:rFVIII を単回投与した。コホート 4 では 2 期クロスオーバー法で rVWF:rFVIII と市販の pdVWF/FVIII を比較した。コホート 1、2 及び 3 に組み入れられた被験者はコホート 4A にも参加できることとした。コホート 4（4A 又は 4B）に組み入れられた被験者は、ベースライン来院前に無作為に割り付けた順序で rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII を単回投与された。ウォッシュアウト期間は 8 日間とした。 試験デザイン  すべての被験者は、病院又は治験実施医療機関にて医療専門家により投与後 24 時間の継続的な観察下に置かれた。投与後 96 時間、11 日目及び 30 日目に追跡調査のために来院することとした。 070701 試験では中間解析を 4 回実施した。コホート 1 の 3 例全例がコホート 1 の終了来院を完了した時点で 1 回目の中間解析を実施した。コホート 2 で 5 例全例が投与後 96 時間の来院を完了した時点及びコホート 3 で 5 例全例が投与後 96 時間の来院を完了した時点で、2 回目及び 3 回目の中間解析を実施した。コホート 4 で、コホート 4A の 6 例が投与後 96 時間の来院を完了した時点で 4 回目の中間解析を実施した。データモニタリング委員会（以下「DMC」）がデータを評価し、計画に従った次用量への移行又は試験継続、試験変更、試験中止のいずれかを提言した。
被験者数	<u>計画された被験者数</u> 治験薬を投与する被験者数：31 例（内訳はコホート 1 が 3 例、コホート 2 が 5 例、コホート 3 が 5 例、コホート 4 が 18 例） <u>解析例数</u> 治験薬が投与された被験者数：32 例

	安全性解析対象集団：32 例 コホート 4 での例数設定の根拠 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）の被験薬と対照薬の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出し、同等性マージンを 80–125%としてクロスオーバーデザインの同等性を解析した。クロスオーバーデザインの被験者数の算出には、有意水準を 5%とした平均値の同等性検定を用いた。VWF:RCo の log ($AUC_{0\text{-}inf}$) の被験者内比較での差の標準偏差（以下「SD」）を 0.28–0.30 と仮定したとき、81–88%の検出力で同等性が示される被験者数は 18 例と算出された。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 主要な選択基準を以下に示す。 ・ 3 型 VWD 患者［von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）が 3 IU/dL 以下］、又は重度の 1 型若しくは 2A 型［VWF:RCo が 10%以下かつ血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 20%未満］VWD 患者 ・ 過去に 25 日以上 von Willebrand 因子（以下「VWF」）／血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）濃縮製剤を投与された記録がある ・ Karnofsky スコアが 70%以上（自分自身の世話はできるが、正常の活動及び労働は不可能） ・ 18–60 歳 除外基準 主要な除外基準を以下に示す。 ・ VWD 以外の遺伝性又は後天性凝固障害と診断された ・ ADAMTS13 欠乏（活性が 10%未満）と診断された ・ VWF に対するインヒビターが出現したことがある又は出現している ・ FVIII に対するインヒビターが出現したことがある又は出現している［Nijmegen assay で 0.4 ベセスダ単位（以下「BU」）以上又は Bethesda assay で 0.6 BU 以上］ ・ マウス又はハムスター由来タンパク質に過敏症を有する ・ 免疫学的疾患（季節性アレルギー性鼻炎／結膜炎、食物アレルギー、動物アレルギーを除く）の既往歴を有する ・ 血栓塞栓性事象の既往歴を有する
治験薬、用量、投与方法及びバッチ番号	(1) 治験薬 ・ rVWF:rFVIII：遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）(BAX111) と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）（ルリオクトコグ　アルファ）を 1.3 ± 0.2 (VWF:RCo) : 1 (FVIII:C) の比で併用（コホート 1–4） rVWF (BAX111) のバッチ番号：[redacted]、[redacted] rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）のバッチ番号：[redacted] [redacted] [redacted] ・ pdVWF/FVIII (HUMATE-P/HAEMATE-P) （コホート 4 のみ）

	バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] (2) 用量・投与方法 コホート 1 では 2 IU/kg VWF:RCo、コホート 2 では 7.5 IU/kg VWF:RCo、コホート 3 では 20 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を静脈内単回投与した。コホート 4 では 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII 及び 50 IU/kg VWF:RCo の pdVWF/FVIII を無作為に割り付けた順序で静脈内単回投与した。
投与期間	コホート 1–3 で約 7 週間、コホート 4 で 9 週間
評価項目	<u>主要評価項目（安全性）</u> ・ 2、7.5、20 及び 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF:rFVIII を単回投与したとき（治験薬最終投与後 30 日まで）の忍容性及び安全性 安全性の評価には、臨床評価、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査、血栓塞栓性事象、抗体［VWF、FVIII、チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）、遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）に対する抗体］、ウイルス血清学的検査、心筋トロポニン、可溶性 P-セレクチン、D ダイマー、VWD 突然変異解析及びヒト白血球抗原遺伝子型同定の結果を用いた。また、有害事象は、投与後 96 時間から試験終了来院までの期間に被験者が記録した患者日記に基づき評価した。 <u>副次評価項目 (PK)</u> ・ rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の各評価時点での VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF 多量体組成の PK ・ rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII を単回投与後の各評価時点での FVIII:C の PK 投与後 15 ± 5、30 ± 5 及び 60 ± 5 分、並びに 3 ± 0.5、6 ± 0.5、9 ± 0.5、12 ± 0.5、24 ± 0.5、28 ± 0.5、32 ± 0.5、48 ± 1、72 ± 1 及び 96 ± 1 時間の時点で PK 評価用に採血した。PK は、VWF:RCo、VWF:Ag 及び von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）の AUC、モーメント曲線下面積（以下「AUMC」）、消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）、クリアランス（以下「CL」）、平均滞留時間（以下「MRT」）、定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」）、最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）、上昇回収率（以下「IR」）及び VWF 多量体組成をコホートごとに評価し、用量線形性を検討した。コホート 4 では、rVWF:rFVIII 投与時と pdVWF/FVIII 投与時の VWF 及び FVIII の PK を比較した。
統計解析方法	(1) 解析対象集団 解析対象集団を以下のとおり定義した。 <u>安全性解析対象集団</u> 治験薬（rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII）を 1 回以上投与されたすべての被験者。

	最大の薬物動態解析対象集団（以下「PK-FAS」） PK 評価可能なデータを有するコホート 2、3 及び 4 の被験者。ただし、コホート 4 の被験者は、無作為化され、rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII の両方を投与された被験者とした。 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（以下「PK-PPS」） 治験実施計画書からの重大な逸脱がないコホート 2、3 及び 4 の被験者。ただし、コホート 4 の被験者は、無作為化され、rVWF:rFVIII 及び pdVWF/FVIII の両方を投与された被験者とした。 modified PK-PPS 治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたコホート 4 の被験者のうち、その逸脱が PK 結果に与えた影響がなかった又は軽微であった被験者を PK-PPS に加えた集団。 (2) 解析方法 主要解析（安全性） 安全性の解析は、すべてのコホートの安全性解析対象集団を対象とした。 重篤な有害事象の発現例数及び発現件数を表で示した。安全性を用量別（コホート別）に解析し、コホート 4 では治験薬別に解析した。有害事象名の読替えには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 13.1 を用いた。 各有害事象に対して治験責任医師が治験薬との関連性を「関連なし」、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」のいずれかに判定した。治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現件数を表で示し、さらに、血栓性事象、血小板減少、FVIII に対するインヒビター、VWF に対するインヒビター、CHO 抗原、マウス IgG に対する抗体及び rFurin に対する抗体に細かく分類した。 臨床検査値は、各評価時点で検査項目別及び治験薬別にシフトテーブルを作成し、異常値を示した被験者数を示した。 PK 解析 PK-FAS、PK-PPS 及び modified PK-PPS を対象として PK を解析した。 VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の PK パラメータ［投与後 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}96h}$」）、$AUC_{0\text{-}inf}$、無限時間までのモーメント曲線下面積（以下「$AUMC_{0\text{-}inf}$」）、MRT、CL、V_{ss}、C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）、IR、$t_{1/2}$］及び VWF 多量体組成の解析結果を、中央値、中央値の両側 90% CI、平均値、SD、変動係数及び幾何平均値を用いて治験薬別及び用量別に要約した。 コホート 4 では、$AUC_{0\text{-}inf}$ の対数変換値を用いて、2 群間の平均値の差の 90% CI を算出し、rVWF:rFVIII と pdVWF/FVIII の PK の同等性を評価した。CI の算出に用いた誤差分散を、変動要因である投与順序、投与順序でネストされた被験者、投与期、投与を固定効果とした分散分析モ

	デルから算出した。信頼限界の逆対数は、pdVWF/FVIII と rVWF:rFVIII の幾何平均値（対数変換値の平均値を逆対数変換した値）の比の 90% CI とした。第一種の過誤を 5%として、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比の両側 90% CI が同等性マージンである 80–125%の範囲内に収まった場合に、PK は同等であると判定した。 PK の副次解析では、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の同等性を、コホート 4A（3 型 VWD 患者）でのみ解析した［コホート 4B（重度の 1 型 VWD 患者）は解析に適さないと考えられたため］。 用量線形性を評価するため、コホート 2、3 及び 4 の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び IR）に線形回帰モデルを当てはめた。このモデルでは、体重 (kg) あたりの投与量及びその二乗を共変量とした。コホート 2 又は 3 の被験者がコホート 4A に再度組み入れられた場合は、用量線形性の解析にはコホート 2 又は 3 の結果を用い、コホート 4A の結果を用いなかった。コホート 4A ではコホート 2 及び 3 に比べて被験者の数がかなり多かったことから、検出力に及ぼす影響は軽微であり、単一の解析で従属変数及び独立変数をモデルに組み込む問題を回避することが可能であった。

1.2 被験者の内訳

全体集団、コホート 1–3 及びコホート 4 での被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.1-1、表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

スクリーニングされた被験者 39 例のうち 32 例が治験薬を投与された。その内訳は、コホート 1 が 3 例、コホート 2 が 5 例、コホート 3 が 5 例、コホート 4A が 22 例（コホート 1、2 又は 3 に組み入れられ、コホート 4A に再度組み入れられた 6 例を含む）、コホート 4B が 3 例であった。

治験薬を投与された 32 例のうち 30 例が試験を完了し 2 例が試験を中止した。中止理由は、被験者の希望が 1 例、治験責任医師の判断が 1 例であった。

表 2.7.6.1-1. 被験者の内訳（070701 試験）

	Cohort 1-3	Cohort 4A/4B	Not Assigned	Total
Number of enrolled[a] subjects	13	26	18	51
Number of screened subjects	13	26	6	39
Number of subjects enrolled but not treated	0	1	18	19
Number of treated subjects	13	25[b]	0	32
Number of withdrawn subjects	0	3	6	9
Number of subjects who completed the Study	13	23	0	30

a 同意説明文書に署名した被験者

b コホート 1、2 及び 3 を完了した被験者のうち 6 例がコホート 4A に再度組み入れられ、試験を継続した。

Source: CSR 070701 Table 14.1-1

表 2.7.6.1-2. 被験者の内訳：コホート 1–3（070701 試験）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Total
Number of enrolled[a] subjects	3	5	5	13
Number of screened subjects	3	5	5	13
Number of subjects enrolled but not treated	0	0	0	0
Number of treated subjects	3	5	5	13
Number of withdrawn subjects	0	0	0	0
Number of subjects who completed Cohort 1, 2 or 3 and continued in Cohort 4A	2	4	0	6

a 同意説明文書に署名した被験者

Source: CSR 070701 Table 14.1-2

表 2.7.6.1-3. 被験者の内訳：コホート 4（070701 試験）

	Cohort 4A	Cohort 4B	Total
Number of enrolled[a] subjects	22	4	26
Number of screened subjects	22	4	26
Number of randomized subjects	22	4	26
Number of subjects enrolled but not treated	0	1	1
Number of treated subjects	22	3	25
Number of withdrawn subjects	2	1	3
Number of subjects who completed Cohort 1, 2 or 3 and continued in Cohort 4A	6	0	6
Number of subjects who completed 1st and 2nd treatment	20	3	23

a 同意説明文書に署名した被験者

Source: CSR 070701 Table 14.1-3

1.3 解析したデータセット

安全性解析対象集団、PK-FAS 及び PK-PPS に含まれた被験者数をコホート別に表 2.7.6.1-4 に示す。治験薬（rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII）を投与された被験者 32 例が安全性解析対象集団に含まれた。このうち 27 例が PK-FAS に、26 例が modified PK-PPS に、14 例が PK-PPS に含まれた。

表 2.7.6.1-4. 解析対象集団（070701 試験）

Analysis Set	Cohort					
	1	2	3	4A	4B	Total
	N	N	N	N	N	N
Safety Analysis Set (All Treated Subjects)	3	5	5	22	3	32
Full PK Analysis Data Set (PK-FAS)	0	5	4	19	3	27
Per Protocol PK Analysis Data Set (PK-PPS)	0	4	3	7	2	14

PK = pharmacokinetic

Source: CSR 070701 Table 14.1-4

1.4 被験者背景

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.1-5 に示す。全体集団では性別は均衡していた［男性：17 例 (53.1%)、女性：15 例 (46.9%)］。人種の内訳は、アジア人が 1 例 (3.1%) であり、それ以外はすべて白人 (96.9%) であった。民族は、大部分の被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系 (87.5%) であった。年齢の範囲（平均値 ± SD）は 18–60 歳（34.4 ± 12.3 歳）であった。

表 2.7.6.1-5. 人口統計学的特性及びベースライン特性（070701 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Cohort[a]					
		1	2	3	4A	4B	Total[b]
Age (years)	N	3	5	5	22	3	32
	Mean ± SD	36 ± 9.2	27.4 ± 6.8	36.4 ± 14	34.6 ± 12.4	30.3 ± 14.7	34.4 ± 12.3
	Median	38	26	34	33	25	33
	Min, Max	26, 44	21, 39	19, 55	18, 60	19, 47	18, 60
Weight (kg)	N	3	5	5	22	3	32
	Mean ± SD	125.4 ± 22	90.6 ± 30.4	89.3 ± 26	79.5 ± 28	94.3 ± 31.8	84.6 ± 27.7
	Median	130	86.2	79	74.8	82.1	81.1
	Min, Max	101.5, 144.8	52, 135.4	64, 131.4	43.8, 154.4	70.4, 130.4	43.8, 144.8
Height (cm)	N	3	5	5	22	3	32
	Mean ± SD	176.5 ± 6.8	170 ± 8.8	176.5 ± 11.3	168.8 ± 9.6	174.2 ± 10.9	170.6 ± 9.8
	Median	178	168	173	169	177.8	169.5
	Min, Max	169, 182.4	160, 180	167, 195.6	149.9, 183.7	162, 182.9	149.9, 195.6
Gender, n (%)	Male	2 (66.7)	3 (60.0)	5 (100.0)	11 (50.0)	1 (33.3)	17 (53.1)
	Female	1 (33.3)	2 (40.0)	0 (0.0)	11 (50.0)	2 (66.7)	15 (46.9)
Race, n (%)	White	3 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	22 (100.0)	3 (100.0)	31 (96.9)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	4 (12.5)
	Non-Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	19 (86.4)	3 (100.0)	28 (87.5)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

a コホート 1、2 又は 3 に組み入れられ、コホート 4A に再度組み入れられた被験者は両方のコホートに含まれる。

b コホート 1、2 又は 3 に組み入れられ、コホート 4A に再度組み入れられた被験者は、最初に組み入れられたコホートで得られた値を用いた。

Source: CSR 070701 Table 14.1-6, Table 14.1-7

1.5 PK の結果

3 つの解析対象集団（PK-FAS、PK-PPS 及び modified PK-PPS）を対象として PK を解析した。解析対象集団（PK-FAS、PK-PPS 及び modified PK-PPS）間で解析結果に大きな差は認められなかった。PK-FAS を対象とした解析結果を以下に示す。

1.5.1 VWF

1.5.1.1 VWF:RCo

VWF:RCo の PK パラメータを表 2.7.6.1-6 に示す。

IR の中央値 (90% CI) は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 1.45 (1.3–1.95) (U/dL)/(U/kg VWF:RCo)、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 1.52 (1.26–1.7) (U/dL)/(U/kg VWF:RCo) であった。7.5 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時の IR の中央値 2.4 (U/dL)/(U/kg VWF:RCo) が最も高かったが、コホートの被験者が少数であった（5 例）ことによると考えられた。

$t_{1/2}$ の中央値 (90% CI) は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 16 (11.87–17.7) 時間、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 12.58 (11.73–18.03) 時間であり、中央値は 50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時が短かったが、90% CI の範囲は同程度であった。また、非常に少数の被験者からのデータではあるが、$t_{1/2}$ の中央値は rVWF:rFVIII の用量が低いほど短かった（7.5 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 7.13 時間、20 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 13.23 時間）。

MRT の中央値には、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時（21.65 時間）と 50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時（18.05 時間）との間で大きな差はなかった。また、MRT の中央値は、7.5 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時の 12.4 時間から、20 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時には 20.72 時間に延長し、50 IU/kg 投与時も 20 IU/kg 投与時と同程度であった。

$AUC_{0\text{-}96h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の中央値は、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時と比較して 50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時にわずかに大きかった。$AUC_{0\text{-}96h}$ の中央値 (90% CI) は 50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 1343.18 (1158.61–1780.72) hr·U/dL、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 992.89 (844.92–1145.19) hr·U/dL であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ の中央値 (90% CI) は 50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 1373.83 (1255.29–1858.23) hr·U/dL、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 1052.21 (988.15–1286.09) hr·U/dL であった。また、rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}96h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量の増加に伴って増大し、20 IU/kg から 50 IU/kg への用量増加時に特に顕著に増大した。

T_{max} の中央値は rVWF:rFVIII の用量によらず、7.5 IU/kg 投与時に 0.43 時間、20 IU/kg 投与時に 0.56 時間、50 IU/kg 投与時に 0.7 時間であった。また、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時の T_{max} の中央値 0.58 時間も rVWF:rFVIII 投与時と同程度であった。

C_{max} の中央値 (90% CI) は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 66 (62–92) U/dL、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 79.5 (66–110) U/dL であり、いずれの投与時も同程度であった。また、低用量の rVWF:rFVIII 投与時の C_{max} の中央値は大幅に低く、7.5 IU/kg 投与時は 18 U/dL、20 IU/kg 投与時は 30.5 U/dL であった。

CL の中央値 (90% CI) は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 3.37 (2.69–4.01) mL/kg/hr であり、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時の 4.7 (4.17–6.72) mL/kg/hr と比較して小さかった。また、rVWF:rFVIII の用量によらず同程度であった (3.21–3.37 mL/kg/hr)。

V_{ss} の中央値 (90% CI) は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に 83.66 (70.51–88.68) mL/kg、50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に 91.31 (81.44–96.63) mL/kg であり、いずれの投与時も同程度であった。また、rVWF:rFVIII の用量に依存し、7.5 IU/kg 投与時は 41.52 mL/kg、20 IU/kg 投与時は 68.6 mL/kg であった。

表 2.7.6.1-6. VWF:RCo の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
IR ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	2.19	2.4 (1.86, 2.41)	2.17
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	1.52	1.53 (1.21, 1.83)	1.5
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	1.69	1.45 (1.3, 1.95)	1.61
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	1.64	1.52 (1.26, 1.7)	1.55
$t_{1/2}$ (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	4	7.5	7.13 (6.56, 9.19)	7.44
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	23.58	13.23 (7.53, 60.33)	16.77
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	21	19.26	16 (11.87, 17.7)	17.12
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	14.57	12.58 (11.73, 18.03)	13.38
MRT (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	14.26	12.4 (9.82, 25.25)	13.41
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	23.42	20.72 (11.92, 40.33)	21.26
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	26.82	21.65 (21.04, 27.36)	22.96
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	18.67	18.05 (15.8, 23.42)	17.92
$AUC_{0\text{-}96h}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	669.7	220.25 (109.11, 2523.24)	325.31
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	500.42	498.84 (326.6, 677.39)	472.54
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	1420.32	1343.18 (1158.61, 1780.72)	1307.38
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	1063.6	992.89 (844.92, 1145.19)	967.78

表 2.7.6.1-6. VWF:RCo の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	253.7	233.51 (151.69, 368.03)	242.98
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	590.82	620.82 (356.49, 765.13)	567.37
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	1541.45	1373.83 (1255.29, 1858.23)	1400.97
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	1179.79	1052.21 (988.15, 1286.09)	1100.89
T_{max} (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	9.92	0.43 (0.28, 48.07)	0.98
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	0.55	0.56 (0.35, 0.75)	0.53
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	0.81	0.7 (0.58, 0.8)	0.73
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	0.55	0.58 (0.5, 0.6)	0.54
C_{max} (U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	16.6	18 (14, 18)	16.5
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	30.75	30.5 (25, 37)	30.21
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	76.45	66 (62, 92)	73.95
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	87.7	79.5 (66, 110)	82.84
CL (mL/kg/hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	3.28	3.21 (2.03, 4.94)	3.13
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	3.74	3.28 (2.61, 5.79)	3.56
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	3.76	3.37 (2.69, 4.01)	3.29
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	5.06	4.7 (4.17, 6.72)	4.85

表 2.7.6.1-6. VWF:RCo の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
V_{ss} (mL/kg)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	42.55	41.52 (31.49, 51.3)	41.95
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	77.15	68.6 (66.21, 105.21)	75.66
	Cohort 4A/4B	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	22	79.94	83.66 (70.51, 88.68)	75.46
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	20	92.22	91.31 (81.44, 96.63)	86.95

$AUC_{0\text{-}96h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR 070701 Table 14.2-6

1.5.1.2 VWF:Ag

VWF:Ag の PK パラメータを表 2.7.6.1-7 に示す。

VWF:Ag の AUC、MRT 及び V_{ss} は、VWF:RCo とおおむね同様の傾向を示した。VWF:RCo と異なった点を以下に示す。

- VWF:Ag の IR は、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時と比較して 50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時で高かった。これは、rVWF の比活性が血漿由来 von Willebrand 因子（以下「pdVWF」）と比較して高く、同程度の VWF:RCo を得るためには pdVWF では rVWF よりも多量の VWF:Ag が必要となり、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。
- VWF:Ag の $t_{1/2}$ は、いずれの用量の rVWF:rFVIII 投与時でも同程度であり（幾何平均値の範囲 24.7–27.8 時間）、pdVWF/FVIII 投与時は短かった（幾何平均値 17.9 時間）。
- VWF:Ag の C_{max} は、rVWF:rFVIII の用量増加に伴って上昇した。また、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時と比較して 50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時に高かった。
- VWF:Ag の T_{max} 及び CL は rVWF:rFVIII の用量によらず同程度であった。また、50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時と 50 IU/kg pdVWF/FVIII 投与時で同程度であった。

表 2.7.6.1-7. VWF:Ag の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
IR ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	1.96	1.87 (1.6, 2.4)	1.94
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	1.56	1.64 (0.97, 2)	1.5
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	1.71	1.59 (1.4, 1.68)	1.64
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2.34	2.22 (2.05, 2.61)	2.25
$t_{1/2}$ (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	28.25	27.83 (21.88, 37.15)	27.8
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	26.04	27.21 (15.14, 34.58)	24.94
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	18	25.34	24.26 (21.4, 26.14)	24.7
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	18.21	18.69 (17.36, 20.61)	17.9
MRT (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	39.47	37.22 (29.14, 48.18)	38.83
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	30.22	28.41 (24.49, 39.56)	29.6
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	33.5	33.03 (29.53, 36.38)	29.42
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	22.35	21.56 (20.51, 24.44)	21.8
$AUC_{0\text{-}96h}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	388.21	346.12 (269.24, 542.42)	377.19
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	767.39	759.81 (468.47, 1081.49)	721.5
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2079.03	1980.61 (1805.22, 2356.63)	1883.35
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2187.61	1898.7 (1753.21, 2348.88)	2038.15

表 2.7.6.1-7. VWF:Ag の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	428.54	381.03 (321.92, 585.26)	418.97
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	837.88	827.61 (490.22, 1206.09)	783.97
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2244.96	2134.74 (1897.87, 2697.88)	2024.31
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2253.87	1961.19 (1778.34, 2400.31)	2090.91
T_{max} (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	9.92	0.3 (0.28, 48.07)	0.95
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	0.63	0.72 (0.35, 0.75)	0.61
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	1.31	0.73 (0.65, 1.17)	0.9
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	0.59	0.58 (0.53, 0.58)	0.57
C_{max} (U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	14.88	14 (12, 18)	14.73
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	31.5	33 (20, 40)	30.2
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	78.05	76 (69, 83)	76.85
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	125.18	118 (108, 139)	121.87
CL (mL/kg/hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	1.86	2 (1.28, 2.33)	1.81
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	2.76	2.59 (1.68, 4.21)	2.58
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2.83	2.31 (1.85, 2.62)	2.31
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2.7	2.69 (2.32, 3.03)	2.59

表 2.7.6.1-7. VWF:Ag の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
V_{ss} (mL/kg)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	72.96	59.24 (58.21, 112.16)	70.43
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	77.78	73.06 (61.9, 103.09)	76.23
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	72.33	76.23 (68.47, 82.55)	68.06
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	58.43	54.93 (49.9, 70.55)	56.46

$AUC_{0\text{-}96h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant Factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state

Source: CSR 070701 Table 14.2-8

1.5.1.3 VWF:CB

VWF:CB の PK パラメータを表 2.7.6.1-8 に示す。

VWF:CB の結果は VWF:RCo の結果と類似していた。

表 2.7.6.1-8. VWF:CB の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
IR ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	2.11	1.74 (1.6, 2.93)	2.04
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	2.1	2.16 (1.31, 2.76)	1.99
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2.68	2.63 (2.28, 2.81)	2.59
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	3	2.79 (2.57, 3.16)	2.89
$t_{1/2}$ (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	23.06	23.87 (13.24, 32.66)	21.95
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	15.68	14.08 (11.04, 23.52)	15.06
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	18	24.39	20.8 (18.01, 24.67)	22.28
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	16.4	17.25 (13.72, 19.48)	15.96
MRT (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	28.81	32.74 (19.04, 34.21)	28.13
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	24.14	23.81 (18.52, 30.42)	23.77
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	31.68	27.76 (25.04, 31.2)	26.25
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	18.81	18.04 (16.56, 20.99)	18.41
$AUC_{0\text{-}96h}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	414.25	458.68 (206.95, 614.84)	385.16
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	888.51	870.13 (571.67, 1242.11)	856.09
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2768.87	2727.68 (2499.86, 3196.72)	2519.59
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2294.18	2029.89 (1720.69, 2481.24)	2114.3

表 2.7.6.1-8. VWF:CB の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	443.14	458.68 (226.04, 648.54)	415.75
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	921.76	885.74 (604.57, 1311)	887.5
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2997.61	2903.34 (2551.73, 3521.35)	2701.88
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2359.92	2093.87 (1785.04, 2527.12)	2174.57
T_{max} (hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	0.47	0.32 (0.28, 1.03)	0.41
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	0.63	0.72 (0.35, 0.75)	0.61
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	0.83	0.68 (0.57, 0.8)	0.73
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	0.63	0.58 (0.58, 0.77)	0.59
C_{max} (U/dL)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	16	13 (12, 22)	15.49
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	42.25	43.5 (27, 55)	40.21
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	123.53	130 (107, 133)	121.17
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	161.82	150 (131, 162)	156.32
CL (mL/kg/hr)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	1.97	1.63 (1.16, 3.32)	1.83
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	2.37	2.26 (1.54, 3.41)	2.28
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	2.08	1.72 (1.38, 1.98)	1.73
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	2.58	2.67 (2.03, 2.97)	2.49

表 2.7.6.1-8. VWF:CB の PK パラメータ（070701 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Cohort	Investigational Product	N	Mean	Median (90% CI)	GM
V_{ss} (mL/kg)	Cohort 2	rVWF:rFVIII 7.5 IU/kg	5	52.23	53.94 (37.85, 63.11)	51.42
	Cohort 3	rVWF:rFVIII 20 IU/kg	4	55.9	52.45 (39.84, 78.88)	54.07
	Cohort 4A	rVWF:rFVIII 50 IU/kg	19	49.37	45.21 (42.18, 55.29)	45.49
		pdVWF/FVIII 50 IU/kg	17	47.75	48.71 (43.71; 56.32)	45.85

$AUC_{0\text{-}96h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 96 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor recombinant factor VIII; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state

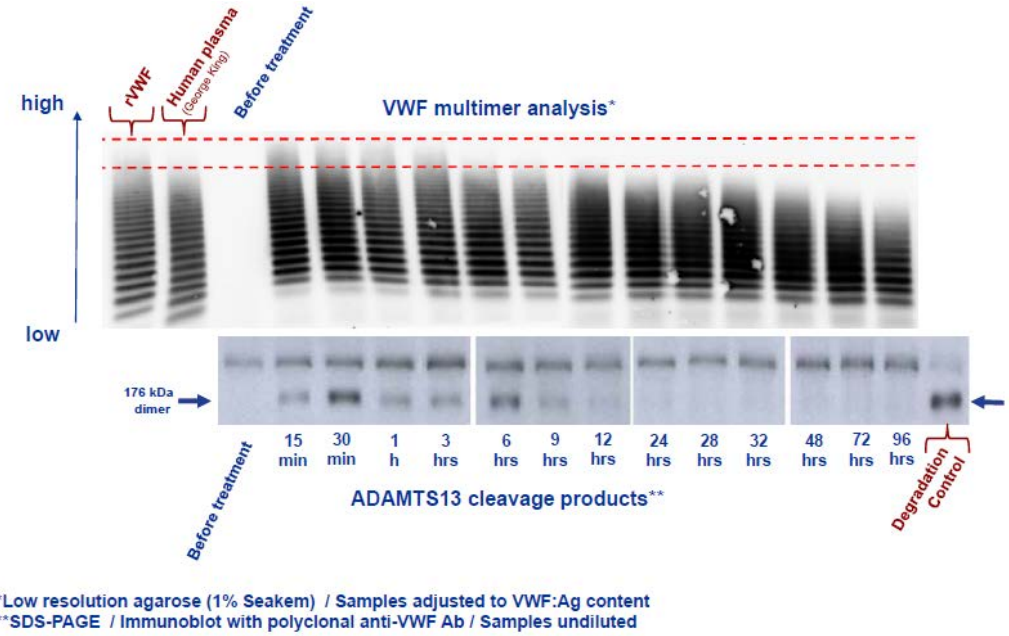
Source: CSR 070701 Table 14.2-10

1.5.1.4 VWF 多量体組成及び ADAMTS13 によるサブユニットの切断

高分子量 VWF 多量体のサイズは止血効果と正相関する。健康人では、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。rVWF は、CHO 細胞内では ADAMTS13 に曝露されないため、超高分子量（以下「ULMW」）rVWF 多量体を含有している。投与された ULMW rVWF 多量体は、内因性 ADAMTS13 に曝露されると消失すると考えられる。070701 試験では、光学濃度測定法を用いて、被験者の検体中の VWF タンパク質断片総数と正常ヒト血漿中（標準試料）の VWF タンパク質断片総数との比を算出し、半定量的に VWF 多量体活性を評価した。[redacted]による[redacted]によって、VWF 多量体切断断片を検出した。

rVWF:rFVIII 投与後及び pdVWF/FVIII 投与後の VWF 多量体解析結果の代表例をそれぞれ図 2.7.6.1-1 及び図 2.7.6.1-2 に示す。それぞれの図では、上のパネル（低分離能ゲル）に投与後の各評価時点での VWF 多量体パターン及び ULMW 多量体の消失を示し、下のパネルに VWF サブユニット切断断片を示した。

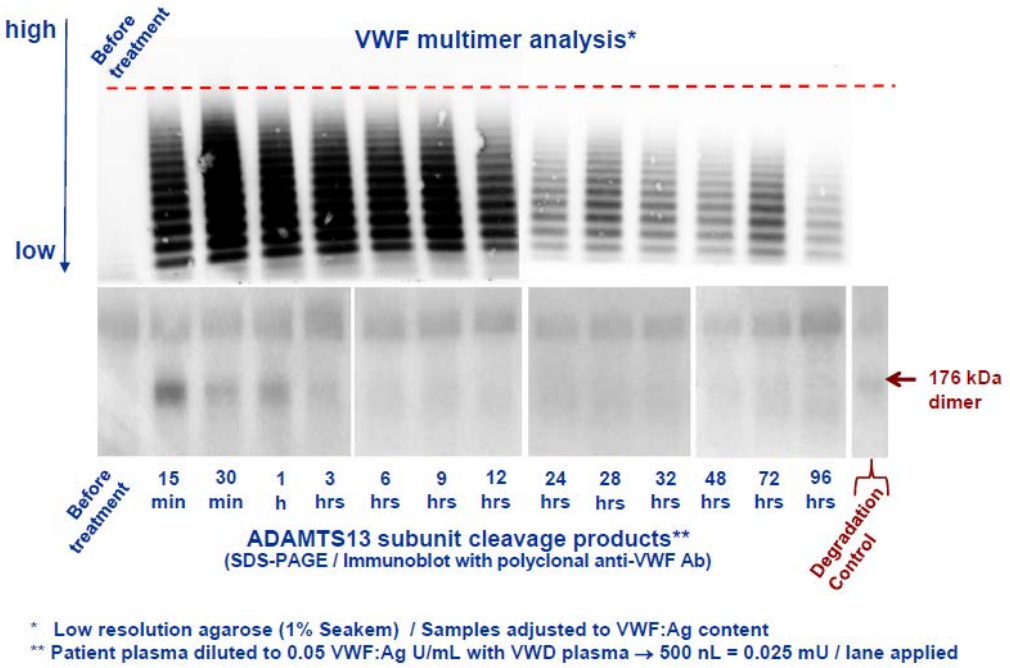
図 2.7.6.1-1. rVWF:rFVIII 投与後の VWF 多量体解析（070701 試験）



Ab = antibody; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; [redacted]; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

Source: CSR 070701 Figure 11.4-1

図 2.7.6.1-2. pdVWF/FVIII 投与後の VWF 多量体解析（070701 試験）



Ab = antibody; [redacted]; VWD = von Willebrand disease; VWF = von Willebrand factor; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen

Source: CSR 070701 Figure 11.4-2

rVWF 投与後に、pdVWF 投与後と同様の ULMW 多量体の消失が認められ、これは内因性 ADAMTS13 によると考えられた。50 IU/kg rVWF を投与されたコホート 4 の被験者 23 例中 22 例に、ADAMTS13 によるサブユニットの切断が認められた。1 例（被験者番号[redacted]）では、rVWF 投与後にサブユニットの切断が認められなかった。本被験者では投与前に VWF に対する非中和抗体が認められており、非中和抗体がサブユニットの切断の検出に影響を及ぼしたと考えられる。

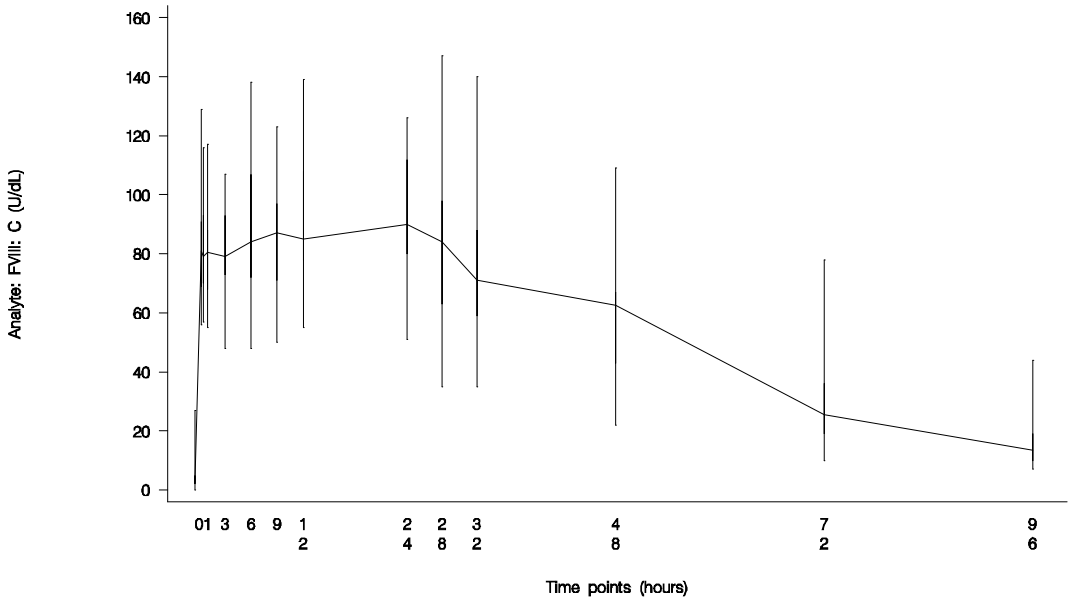
1.5.2 FVIII

FVIII の PK パラメータは、コホート 4 の rVWF 投与時と pdVWF 投与時で同様であった［【5.3.3.2-1】070701 試験治験総括報告書（以下「CSR」）Table 14.2-12］。

コホート 4 の rVWF 投与時及び pdVWF 投与時の FVIII:C の推移を、それぞれ図 2.7.6.1-3 及び図 2.7.6.1-4 に示す。投与後速やかに FVIII:C の上昇（初期上昇）が認められ、その後、内因性 FVIII による 2 回目の上昇が認められた。2 回目の上昇は pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時に大きかった。各治験薬で FVIII の用量が異なっていた（rVWF:rFVIII では 38.5 IU/kg、pdVWF/FVIII では 21–25 IU/kg）が、この差は FVIII:C の初期上昇のみに反映される。FVIII の半減期は約 12 時間であるため、VWD 患者で投与後 48–60 時間（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。FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、50 IU/kg

pdVWF/FVIII 投与時と比較して 50 IU/kg rVWF:rFVIII 投与時に大きく、幾何平均値の比 (90% CI) は 1.36 (0.93–1.99) であった。FVIII:C の 2 回目の上昇が認められたことから、FVIII 活性が治療閾値に達した後、rFVIII を併用投与しない rVWF 単独投与によって出血事象の治療に十分な VWF 活性及び FVIII 活性を維持できることが示唆される。

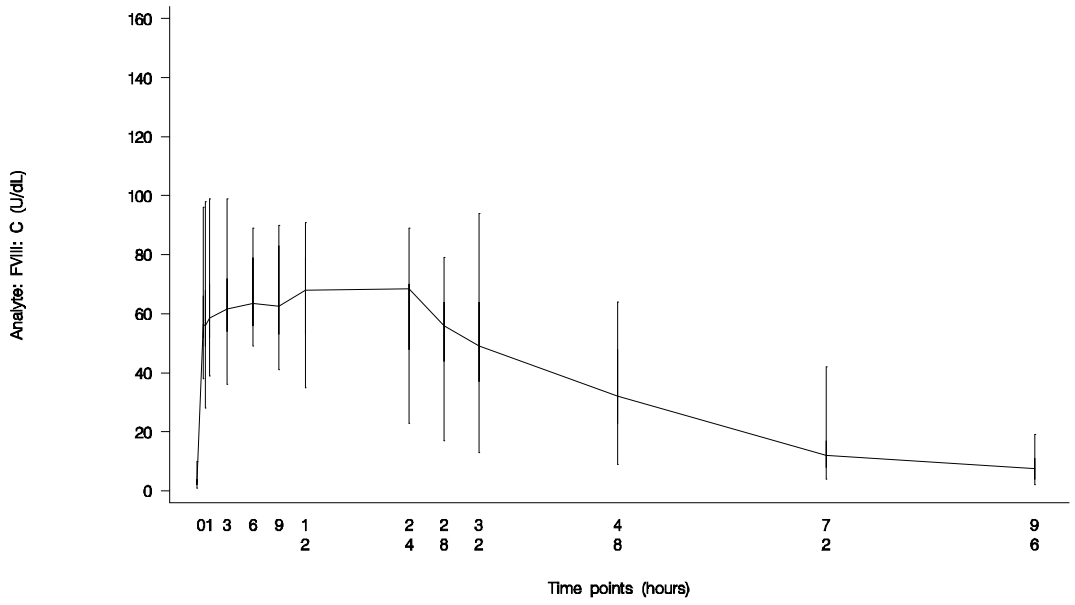
図 2.7.6.1-3. rVWF 投与後の FVIII:C の推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



FVIII:C = factor VIII coagulation activity

Source: CSR 070701 Figure 14.2-19

図 2.7.6.1-4. pdVWF 投与後の FVIII:C の推移－コホート 4A（070701 試験：PK-FAS）



FVIII:C = factor VIII coagulation activity

Source: CSR 070701 Figure 14.2-24

1.5.3 rVWF:rFVIII 投与時と pdVWF/FVIII 投与時の PK の比較（コホート 4）

コホート 4 では、pdVWF/FVIII 投与時と rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比から生物学的同等性を評価した。PK-FAS を対象とした生物学的同等性の解析結果を表 2.7.6.1-9 に示す。VWF:RCo、VWF:CB、及び FVIII:C の $AUC_{0\text{-}inf}$ は pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時にやや大きく、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90% CI) は、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) であった。

VWF:Ag では、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比の 90% CI の下限値 (0.69) は 80%よりわずかに低く、上限値は 1.26 であったことから、pdVWF/FVIII 投与時と比較して rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ がわずかに小さいことが示唆された。これは、rVWF の VWF:RCo の比活性が pdVWF と比較して高く、同程度の VWF:RCo を得るためには pdVWF では rVWF よりも多量の VWF:Ag が必要となり、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。

表 2.7.6.1-9. $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（070701 試験：PK-FAS）

PK parameter	Cohort	N	$AUC_{0\text{-}inf}$	
			Ratio[a] of GMs	90% CI for Ratio[a] of GMs
VWF:RCo	Cohort 4A/B	20	1.26	1.02, 1.56
VWF:Ag	Cohort 4A	17	0.93	0.69, 1.26
VWF:CB	Cohort 4A	17	1.18	0.87, 1.59
FVIII:C	Cohort 4A	17	1.36	0.93, 1.99

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PK = pharmacokinetics; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

a 比は pdVWF/FVIII に対する rVWF:rFVIII の値

Source: CSR 070701 Table 14.2-18

1.5.4 PK の用量依存性の評価

rVWF:rFVIII 投与時の VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の PK パラメータの解析結果から、単調な用量依存性が示唆され、AUC、AUMC 及び C_{max} では、高用量の 2 群間（20 IU/kg と 50 IU/kg）での差がより顕著であった。VWF:RCo の AUC 及び IR の線形回帰分析では統計学的に有意な線形の用量反応関係は認められず、これは対象被験者が少数であり（コホート 2 が 5 例、コホート 3 が 4 例、コホート 4 が 22 例）、ばらつきが大きかったことによると考えられた。2 次項の係数は、用量線形性を示す 0 に近似した。

1.6 安全性の結果

1.6.1 曝露状況

32 例の被験者に対して、治験薬（rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII）が投与された。このうち 31 例に対して rVWF:rFVIII が単回投与されたが、1 例（被験者番号 [redacted]）では過失により rVWF が投与されなかった。また、23 例に対しては、pdVWF/FVIII も単回投与された。rVWF:rFVIII を投与された被験者は、コホート 1 (2 IU/kg) で 3 例、コホート 2 (7.5 IU/kg) で 5 例、コホート 3 (20 IU/kg) で 5 例であった。コホート 4 (50 IU/kg) では 24 例が rVWF:rFVIII を投与され、このうち 23 例に対しては pdVWF/FVIII も投与された。

コホート 4A の 1 例（被験者番号 [redacted]）は pdVWF/FVIII を規定の 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（被験者番号 [redacted]）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。

1.6.2 有害事象

1.6.2.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.1-10 に示す。被験者 32 例のうち 23 例 (71.88%) が試験期間中に 1 件以上の有害事象を発現し［rVWF:rFVIII 投与群：19/31 例 (61.29%)、pdVWF/FVIII 投与群：13/25 例 (52.00%)］、7 例 (21.88%) が試験期間中に rVWF:rFVIII 又は pdVWF/FVIII との因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した［rVWF:rFVIII 投与群 : 4/31 例 (12.90%)、pdVWF/FVIII 投与群 : 4/25 例 (16.00%)］。重篤な有害事象は 1 件（「齲歯」）認められたが、治験薬 (rVWF:rFVIII) との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-10. 有害事象の概要（070701 試験：安全性解析対象集団）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B		Total		
	rVWF: rFVIII	rVWF: rFVIII	rVWF: rFVIII	rVWF: rFVIII	pdVWF/ FVIII	rVWF: rFVIII	pdVWF/ FVIII	rVWF: rFVIII	pdVWF/ FVIII	Total
	(N = 3)	(N = 5)	(N = 5)	(N = 21)	(N = 22)	(N = 3)	(N = 3)	(N = 31)	(N = 25)	(N = 32)
AE Type	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AE	3 (100.00)	4 (80.00)	3 (60.00)	9 (42.86)	12 (54.55)	2 (66.67)	1 (33.33)	19 (61.29)	13 (52.00)	23 (71.88)
AE related to IP	1 (33.33)	1 (20.00)	0 (0.00)	4 (19.05)	4 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (12.90)	4 (16.00)	7 (21.88)
SAE	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.23)	0 (0.00)	1 (3.13)
SAE related to IP	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
AE leading to deaths	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
AE leading to discontinuation of treatment of IP	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

AE = adverse event; IP = investigational product; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SAE = serious adverse event

注：n = 各分類の AE を 1 件以上発現した被験者数

注：有害事象発現割合 (%) = 100 × 有害事象発現例数／対象被験者数

Source: CSR 070701 Section 12.2.3, Section 12.3.1.1, Table 14.3-2, Table 14.3-3

1.6.2.2 すべての有害事象

全体で、試験期間中に 1 件以上の有害事象が発現した被験者は 32 例中 23 例 (71.88%) であった。rVWF:rFVIII が投与された被験者では 31 例中 19 例 (61.29%)、pdVWF/FVIII が投与された被験者では 25 例中 13 例 (52.00%) で有害事象が発現した。試験期間中に報告された有害事象は全体で 88 件（rVWF:rFVIII 投与被験者全体では 50 件、pdVWF/FVIII 投与被験者全体では 38 件）であった。1 例あたりの有害事象の発現件数（以下、発現率）は、rVWF:rFVIII 投与群で 1.61（50 件／31 例）、pdVWF/FVIII 投与群で 1.52（38 件／25 例）であった。

すべての有害事象を器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別に表 2.7.6.1-11 に示す。いずれかのコホート（コホート 4A 及び 4B は治験薬ごとに集計）で 2 例以上に発現した PT 別の有害事象は、「頭痛」、「出血」、「皮下出血」、「出血性関節症」、「浮動性めまい」、「歯肉出血」及び「関節痛」であった。重症度は、1 件の重度の重篤な有害事象（「齲歯」）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。070701 試験では、rVWF を 2 回投与された 6 例を含め、いずれの被験者にも過敏症反応は認められなかった。

表 2.7.6.1-11. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（070701 試験：安全性解析対象集団）

SOC	PT	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B	
		rVWF:rFVIII (N = 3)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 21)	pdVWF/FVIII (N = 21[a])	rVWF:rFVIII (N = 3)	pdVWF/FVIII (N = 3)
		n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)
心臓障害	動悸	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	1 1 (33.3)	0 0 (0.0)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
胃腸障害	腹痛	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	上腹部痛	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	齲歯	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	消化不良	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	胃炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	悪心	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	歯痛	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	疲労	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	粘膜出血	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (33.3)

表 2.7.6.1-11. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（070701 試験：安全性解析対象集団）（続き）

SOC	PT	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B	
		rVWF:rFVIII (N = 3)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 21)	pdVWF/FVIII (N = 21[a])	rVWF:rFVIII (N = 3)	pdVWF/FVIII (N = 3)
		n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	鼻咽頭炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物咬傷	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	裂傷	1 1 (33.3)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	抗体検査陽性	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	拡張期血圧上昇	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 2 (9.5)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	四肢痛	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
神経系障害	浮動性めまい	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 1 (20.0)	1 1 (4.8)	2 2 (9.5)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	頭痛	1 1 (33.3)	1 1 (20.0)	4 1 (20.0)	1 1 (4.8)	6 4 (19.0)	1 1 (33.3)	1 1 (33.3)
	精神運動亢進	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)

表 2.7.6.1-11. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（070701 試験：安全性解析対象集団）（続き）

SOC	PT	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B	
		rVWF:rFVIII (N = 3)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 21)	pdVWF/FVIII (N = 21[a])	rVWF:rFVIII (N = 3)	pdVWF/FVIII (N = 3)
		n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)
神経系障害（続き）	緊張性頭痛	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	振戦	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
精神障害	パニック発作	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
生殖系および乳房障害	乳頭腫脹	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	全身性そう痒症	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	丘疹性皮疹	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (33.3)	0 0 (0.0)
血管障害	鼻出血	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	2 1 (20.0)	1 1 (4.8)	2 1 (4.8)	0 0 (0.0)	1 1 (33.3)
	胃腸出血	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	歯肉出血	0 0 (0.0)	1 1 (20.0)	1 1 (20.0)	0 0 (0.0)	2 2 (9.5)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	出血性関節症	2 2 (66.7)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	出血	1 1 (33.3)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	6 2 (9.5)	4 2 (9.5)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	皮下出血	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	3 3 (14.3)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)

表 2.7.6.1-11. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（070701 試験：安全性解析対象集団）（続き）

SOC	PT	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B	
		rVWF:rFVIII (N = 3)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 21)	pdVWF/FVIII (N = 21[a])	rVWF:rFVIII (N = 3)	pdVWF/FVIII (N = 3)
		n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)	n’ n (%)
血管障害（続き）	高血圧	1 1 (33.3)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)
	口唇出血	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	1 1 (4.8)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)	0 0 (0.0)

CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PT = preferred term; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SOC = system organ class

a コホート 4A（クロスオーバーコホート）に組み入れられた被験者番号 [redacted] は rVWF:rFVIII を投与されたが、2 回目の投与として予定されていた pdVWF/FVIII を投与されなかった。CSR の有害事象解析結果では、予定されていた治験薬投与に基づき、本被験者のデータをコホート 4A の解析に含めたが、本表では pdVWF/FVIII の解析から除外した。

注：n’ = 有害事象発現件数

注：n = 有害事象発現例数

注：有害事象発現割合 (%) = 100 × 有害事象発現例数／対象被験者数

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 13.1 を用いた。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3604_070701_ae_socpt.sas, Generated on: [redacted]20[redacted] 15:30

1.6.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

全コホートの合計では、rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 0.26（8 件／31 例）、発現例数割合（以下、発現割合）は 12.90%（4/31 例）であった。有害事象の発現状況に明確な用量依存性（VWF:RCo の増加に伴う増加）は認められず、コホート 1–3 の rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、コホート 1 で 0.33（1 件／3 例）、コホート 2 で 0.40（2 件／5 例）、コホート 3 で 0.00（0 件／5 例）であった。コホート 4 はクロスオーバーデザインであり、8 日間以上のウォッシュアウト期間を挟み、各被験者に 50 IU/kg の rVWF:rFVIII 及び 50 IU/kg の pdVWF/FVIII を投与した。コホート 4A では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、rVWF:rFVIII が 0.24（5 件／21 例）、pdVWF/FVIII が 0.18（4 件／22 例）であり、いずれの治験薬でも同程度であった。また、発現割合は、rVWF:rFVIII が 19.05%（4/21 例）、pdVWF/FVIII が 18.18%（4/22 例）であった。コホート 4B の 3 例には、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.1-12 に示す。

rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 8 件認められ（コホート 1、コホート 2 及びコホート 4A）、いずれも投与後 72 時間以内に発現した。これら 8 件の rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。

rVWF:rFVIII との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、「高血圧」（2 件）、「振戦」（1 件）、「全身性そう痒症」（1 件）、「悪心」（1 件）、「医薬品副作用」（可溶性 P-セレクチンの変化）（1 件）、「浮動性めまい」（1 件）及び「精神運動亢進」（1 件）であった。

pdVWF/FVIII との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に 4 件認められ、その内訳は、「頭痛」（1 件）、「浮動性めまい」（2 件）及び「抗体検査陽性」（1 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない「発熱」は、いずれの治験薬でも認められなかった。

表 2.7.6.1-12. SOC 別及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象（070701 試験：安全性解析対象集団）

		Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4A		Cohort 4B	
		rVWF:rFVIII (N = 3)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 5)	rVWF:rFVIII (N = 21)	pdVWF/FVIII (N = 22)	rVWF:rFVIII (N = 3)	pdVWF/FVIII (N = 3)
SOC	PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	振戦	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	抗体検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; pdVWF/FVIII = plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII; PT = preferred term; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SOC = system organ class

注：n = 有害事象発現例数

注：有害事象発現割合 (%) = 100 × 有害事象発現例数／対象被験者数

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 13.1 を用いた。

Source: CSR 070701 Table 14.3-6

1.6.2.4 死亡

070701 試験では死亡例は認められなかった。

1.6.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.1-13 に示す。1 例（被験者番号[redacted]）に重篤な有害事象（「齲歯」）が 1 件発現した。重症度は重度であったが、治験薬との因果関係は否定された。本被験者は rVWF:rFVIII 投与の 8 日後に歯科手術を行った。転帰は回復であった。この重篤な有害事象の主要な叙述を 1.8 項に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述を【5.3.3.2-1】 070701 試験 CSR 14.3.3 項に示す。

表 2.7.6.1-13. 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（070701 試験：安全性解析対象集団）

Reported Term/ MedDRA PT	Relationship to IP / Severity	Outcome	Action Taken to Treat AE	AE Onset Date / AE Stop Date	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
Cohort 2 / Subject [redacted] / rVWF:rFVIII							
SURGICAL REMOVAL OF DECAYING TEETH/ 齲歯	Not Related / Severe	Recovered/ resolved	Not applicable	20[redacted] / 20[redacted]	8 days	< 24 hours	Amicar, Dexamethasone, Fentanyl, Glycopyrrolate /00196202/, HUMATE-P, Neostigmine, Percocet /00446701/, Propofol, Reglan /00041901/, Rocuronium, Versed, Vicodin, Zofran /00955301/

AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 13.1 を用いた。

Source: CSR 070701 Table 16.2.7-1

1.6.2.6 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象の発現はなかった。

1.6.2.6.1 治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

1.6.3 臨床検査値

1.6.3.1 VWF 又は FVIII に対する抗体

VWF 又は FVIII に対する中和抗体が出現した被験者は認められなかった。rVWF:rFVIII が投与された 2 例、pdVWF/FVIII が投与された 1 例に、VWF に対する非中和抗体の出現が認められた。

1.6.3.2 異種タンパク質に対する抗体

1 例の被験者でフューリンに対する抗体が 2 倍超上昇し、2 例の被験者で CHO 由来タンパク質に対する抗体が 2 倍超上昇した。いずれも治験責任医師によって臨床的に重要と判断された。

1.6.3.3 ADAMTS13 による多量体サブユニットの切断

50 IU/kg rVWF が投与されたコホート 4 の 23 例中 22 例の被験者に、pdVWF 投与時と同様の ADAMTS13 によるサブユニットの切断が検出された。投与前に VWF に対する非中和抗体が認められた 1 例（被験者番号[redacted]）では、rVWF 投与後にサブユニットの切断は認められなかった。

最低用量の rVWF (2 IU/kg) が投与されたコホート 1 の被験者では、ADAMTS13 によるサブユニット切断断片は検出されなかった。また、7.5 IU/kg を投与されたコホート 2 の被験者では 5 例中 1 例、20 IU/kg を投与されたコホート 3 の被験者では 5 例中 2 例でサブユニット切断断片は検出されず、一定の傾向は認められなかった。サブユニットの切断が検出されなかったコホート 3 の 1 例（被験者番号[redacted]）では、投与前に VWF:Ag に対する非中和抗体が認められた。コホート 3 の別の 1 例（被験者番号[redacted]）では、高分離能ゲルで VWF ダイマーレベルでのタンパク質分解が認められ、ULMW 多量体が 6 時間以内に消失しており、ADAMTS13 による切断が示された。

1.6.3.4 血栓性血小板減少性紫斑病様症候群に関する指標

血栓性血小板減少性紫斑病（以下「TTP」）様症候群の症状には、血栓症、腎機能不全、神経学的症状及び溶血がある。TTP と関連する無症候性パラメータを検査したところ、血小板数の減少、血清乳酸脱水素酵素増加、ヘモグロビン減少、血中尿素窒素上昇及びクレアチニン上昇が認められたが、全体として TTP 又は TTP 様症候群を示すものではなかった。コホート 4 の被験者では、治験薬投与後の各評価時点の各パラメータの中央値はいずれも基準範囲内であった。試験期間を通して、いずれの被験者にも TTP 様症候群の臨床徴候又は症状は認められなかった。

1.6.3.5 ウイルス血清学的検査

治験薬投与後にヒト免疫不全ウイルス、A 型肝炎ウイルス及びパルボウイルス B19 に対するセロコンバージョンが確認された被験者はいなかった。B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスに対するセロコンバージョンが報告されたが、治験薬投与に関連するものはなかった。

1.6.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

rVWF:rFVIII 投与後に 1 例の被験者（被験者番号[redacted]）に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が認められ、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。本被験者は軽度の肥満であった。他の被験者では、rVWF:rFVIII 投与後及び pdVWF/FVIII 投与後に一貫性のない血圧の変化が認められたが、治験責任医師によって臨床的に重要と判断されたものはなく、また、いずれの治験薬との因果関係も否定された。

1.7 結論

rVWF:rFVIII は安全で忍容性も良好であり、PK は概して pdVWF/FVIII と同様であり、内因性 FVIII の安定化を促進した。VWF 又は FVIII 投与に関連した理論上のリスク（アレルギー型の過敏症反応、血栓性事象、VWF 又は FVIII に対する中和抗体）の出現は認められなかった。rVWF 中に存在する ULMW 多量体は投与後速やかに消失した。高用量 (50 IU/kg) の rVWF を投与された 23 例中 22 例の被験者に ADAMTS13 による切断断片が検出された。rVWF 投与時の VWF:RCo の PK プロファイルは pdVWF/FVIII 投与時と同様であり、内因性 FVIII の持続的な安定が示された。結論として、VWD 治療に用いられている既承認の pdVWF/FVIII と同程度の用量で rVWF を投与できることが示唆された。

1.8 付録

1.8.1 重篤な有害事象の叙述

1.8.1.1 被験者番号 [redacted]

rVWF:rFVIII 投与後に齲歯の抜歯手術を受けた 2[redacted] 歳の女性被験者に関する米国からの報告である。本被験者は、rVWF:rFVIII（ロット番号[redacted] 及び[redacted]、7.5 IU/kg VWF:RCo 及び 5.8 IU/kg FVIII:C、静脈内）を 20[redacted]年 8 月 3 日 09:59 に投与された。本被験者は齲歯の既往があり、齲歯の抜歯手術のために 20[redacted]年 8 月 11 日から 20[redacted]年 8 月 12 日まで入院した。出血のモニタリングのために一晩入院する必要があった。本被験者は本報告の時点で回復中であった。20[redacted]年 8 月 11 日の抜歯に対して投与された薬剤は、HUMATE-P（74 U/kg、1 回）であった。洗口のため Amicar (10 cc) が 20[redacted]年 8 月 12 日から 20[redacted]年 8 月 26 日まで経口投与された。本被験者は遺伝性の 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）の既往があり、過去に VWF/FVIII 凝固因子濃縮製剤を 25 日以上投与されていた。前治療薬／併用薬として、20[redacted] 年から Vicodin（経口）、避妊／月経過多のため 20[redacted] 年 9 月 8 日から「子宮内避妊器具 Merina」、月経過多のため 20[redacted]年 6 月から Ortho-novum（経口）、背部痛のため 20[redacted]年 1 月 10 日からチザニジン（経口）が使用されていた。

治験責任医師は、本事象を治験薬及び試験手順と関連なしと判定し、本事象の重症度を中等度と判定した。

追加情報（20[redacted]年 2 月 2 日）：治療薬として投与された Amicar の適応が、「洗口」から「出血予防」に変更された。本事象の重症度が「中等度」から「重度」に変更された。

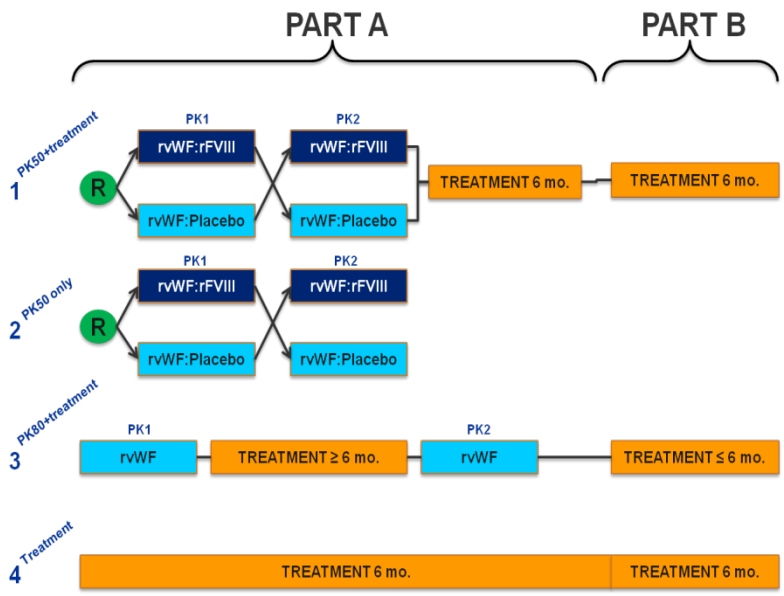
追加情報（20[redacted]年 4 月 23 日）：本被験者は 20[redacted]年 8 月 12 日 09:15 に完全に回復した。また、Vicodin（5–500 mg、経口、疼痛用）が 20[redacted]年 8 月 11–12 日に投与された。

2. von Willebrand 病患者を対象として出血事象治療を評価した第 III 相臨床試験（071001 試験、添付資料番号：【5.3.5.2-1】）

2.1 試験方法

試験の標題	von Willebrand 病（以下「VWD」）患者の出血事象に対する、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）の併用（以下「rVWF:rFVIII」）投与及び rVWF 単独投与の薬物動態（以下「PK」）、安全性及び有効性を評価する第 III 相臨床試験
実施医療機関	30 施設（米国：5 施設、ポーランド：3 施設、ロシア：3 施設、ブルガリア：1 施設、ベルギー：1 施設、オランダ：1 施設、オーストリア：1 施設、ドイツ：1 施設、英国：3 施設、イタリア：3 施設、スペイン：1 施設、スウェーデン：1 施設、日本：3 施設、インド：1 施設、オーストラリア：2 施設）
公表文献	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(17):2038-46.
試験期間	試験開始日（最初の被験者の登録）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験終了日（最終被験者の完了）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	III
目的	・ 3 型 VWD 患者に rVWF を単独投与又は rFVIII と併用投与したときの PK パラメータを比較する。 ・ 重度の VWD 患者を対象に rVWF の PK パラメータを評価する。 ・ VWD 患者の出血事象に対する rVWF:rFVIII 投与及び rVWF 単独投与の止血効果、安全性及び忍容性を評価する。 ・ rVWF の忍容性及び安全性［治験薬投与後の von Willebrand 因子（以下「VWF」）に対するインヒビター及び全抗体の出現状況、臨床検査値の臨床的に重要な変化など］を評価する。 ・ 健康に関連した生活の質（以下「HRQoL」）の変化を評価する。
試験方法	071001 試験は、重度の 3 型 VWD 患者及び重度の非 3 型 VWD 患者を対象とした多施設共同、部分的無作為化試験であった。 071001 試験は Part A 及び Part B の 2 部構成であった。Part A は以下の 4 群から構成され、被験者はいずれかの群に組み入れられた。 ・ PK 評価のみ（出血事象に対する治療なし）（第 2 群：PK50 のみ） ・ PK 評価と 6 カ月間の出血事象治療（第 1 群：PK50 + 出血事象治療、第 3 群：PK80 + 出血事象治療） ・ 出血事象治療のみ（第 4 群：出血事象治療のみ） Part A で PK 評価又は出血事象治療のため治験薬を投与された第 1 群、第 3 群及び第 4 群の被験者は、Part B に移行して 6 カ月間の出血事象治療を受け、合計の出血事象治療期間は 12 カ月間であった。

試験デザイン



・ 第 1 群：PK50 + 出血事象治療

被験者は、50 国際単位（以下「IU」）/kg von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与、又は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与のいずれかに無作為化された。18 ± 10 日間のウォッシュアウト期間の後、クロスオーバー法によって、最初に rVWF と rFVIII の併用投与に無作為化された被験者は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与、rVWF とプラセボの併用投与に無作為化された被験者は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与を受けた。その後、被験者は出血事象治療を受け、合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 カ月間であった。

・ 第 2 群：PK50 のみ

被験者は、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与、又は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与のいずれかに無作為化された。18 ± 10 日間のウォッシュアウト期間の後、クロスオーバー法によって、最初に rVWF と rFVIII の併用投与に無作為化された被験者は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF とプラセボの併用投与、rVWF とプラセボの併用投与に無作為化された被験者は 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII の併用投与を受けた。出血事象治療は計画されなかったため、被験者は 2 回目の治験薬投与後に試験を完了した（新たな同意説明文書に署名した後に自宅で出血事象治療を受けることも可能とし、その場合の合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 カ月間であった）。

・ 第 3 群：PK80 + 出血事象治療

被験者は、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の投与を受けた後、出血事象治療を 6 カ月間受けた。そ

	の後、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF の 2 回目の投与を受け、さらに出血事象治療を 6 カ月間受けた。合計の出血事象治療期間は rVWF 初回投与後 12 カ月間であった。 · 第 4 群：出血事象治療のみ 被験者は、Part A の 6 カ月間及び Part B の 6 カ月間、出血事象治療のみを受けた。合計の出血事象治療期間は、適格性確認及び rVWF 初回投与後 12 カ月間であった。
被験者数	計画された被験者数 36–45 例の重度の VWD 患者を組み入れることとした。病型の内訳は、3 型 VWD 患者［von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）が 3 IU/dL 未満］が 20 例以上［ただし PK50（第 1 群及び第 2 群の合計）が 14 例以上、PK80（第 3 群）が 6 例以上］、2 型 VWD 患者が約 3 例（ただし 2N 型 VWD 患者は 3 例以下）、1 型 VWD 患者（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）が約 3 例とした。少なくとも 12–14 例は、過去に rVWF 投与経験のない患者、すなわち第 I 相臨床試験（070701 試験）に参加していない患者とした。 第 1 群（PK50 + 出血事象治療）及び第 2 群（PK50 のみ）それぞれに重度の 3 型 VWD 患者 7 例以上、第 3 群（PK80 + 出血事象治療）に重度の VWD 患者を 12 例以上、第 4 群（出血事象治療のみ）に VWD の病型を問わず約 7 例を組み入れることとした。 解析例数 組入れ被験者：49 例 安全性解析対象集団：37 例 最大の解析対象集団（以下「FAS」）：22 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）：17 例 最大の薬物動態解析対象集団-クロスオーバー（以下「XPK-FAS」）：16 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-クロスオーバー（以下「XPK-PPS」）：16 例 最大の薬物動態解析対象集団-反復投与（以下「RPK-FAS」）：15 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団-反復投与（以下「RPK-PPS」）：15 例 例数設定の根拠 主要評価項目では、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、有意水準を 5%として検定することとした。対立仮説のもとで、治療が奏効した被験者の割合を約 0.90 と予測すると、86%の検出力で帰無仮説が棄却されるために必要な被験者数は 20 例であった。 有効性の副次評価項目では、帰無仮説を「治験薬による治療を受けたすべての出血事象のうち、止血効果判定が著効又は有効であった割合が 0.6 以下」、対立仮説を「治験薬による治療を受けたすべての出血事象のうち、止血効果判定が著効又は有効であった割合が 0.6 超」とし、有意水準を 5%として検定することとした。対立仮説のもとで、治験薬による治療を受けたすべての出血事象のうち、止血効果判定が著効又は有効であった割合を約 0.85 と予測すると、90%を超える検出力で帰無仮説が棄却されるために必要な出血事象件数は 30 件であった。

診断及び主要な組入れ基準	選択基準 主要な選択基準を以下に示す。 ・ 以下のいずれかと診断された： ・ 1 型 VWD（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満） ・ 2A 型（VWF:RCo が 20 IU/dL 未満）、2B 型（遺伝子型による診断）、2N 型［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 10%未満かつ過去の遺伝学的情報の記録がある］、2M 型 VWD ・ 3 型 VWD（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下） ・ 過去に出血管理のため VWF 濃縮製剤による補充療法を必要とした重度の VWD ・ 出血事象の治療を受ける場合、登録前 12 カ月間に 1 件以上の VWF 凝固因子補充療法を必要とする出血（既往歴）の記録がある ・ Karnofsky スコアが 60%以上 ・ 登録時に 18 歳以上 65 歳以下 除外基準 主要な除外基準を以下に示す。 ・ pseudo VWD と診断された又は VWD 以外の遺伝性若しくは後天性凝固障害と診断された［質的及び量的な血小板障害、プロトロンビン時間の国際標準比（以下「INR」）1.4 超など］ ・ 過去に VWF:RCo の半減期が 6 時間未満であった記録がある ・ VWF に対するインヒビターが出現したことがある又はスクリーニング時に出現している ・ 血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）に対するインヒビターが出現したことがある又は出現している［Nijmegen assay で 0.4 ベセスダ単位（以下「BU」）以上又は Bethesda assay で 0.6 BU 以上］
治験薬、用量、投与方法及びバッチ番号	(1) 治験薬 ・ rVWF (BAX111) はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。 ・ rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。 (2) 用量・投与方法 PK 評価 第 1 群及び第 2 群の被験者には、50 IU/kg VWF:RCo の rVWF と 38.5 IU/kg rFVIII（rVWF と rFVIII の比は 1.3：1 ± 0.2）又は生理食塩液（プラセボ）のいずれかを併用して静脈内投与した。第 3 群の被験者には、80 IU/kg VWF:RCo の rVWF を静脈内投与した。 出血事象に対する治療 VWD 患者の出血事象に対する rVWF の推奨用量を以下に示す。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>VWD の病型</th><th>出血</th><th>用法・用量（IU/kg 体重 VWF:RCo）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1 型
・ 重度（一般的にベースラインの VWF:RCo が 20%未満）</td><td>軽度出血（鼻出血、口腔出血、月経過多など）</td><td>40–50 IU/kg（1 回又は 2 回投与）</td></tr>
<tr><td>大出血（重度又は難治性の鼻出血、月経過多、消化管出血、中枢神経系の外傷、関節出血、外傷性出血など）</td><td>初回投与量を 50–75 IU/kg とし、その後 3 日間は 40–60 IU/kg を 8–12 時間ごとに投与し VWF:RCo のトラフ値を 50%超に維持する。以降は 1 日あたり 40–60 IU/kg を投与し、合計で最長 7 日間投与する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2 型（すべてのサブタイプ）及び 3 型</td><td>軽度出血（1 型と同様）</td><td>40–50 IU/kg（1 回又は 2 回投与）</td></tr>
<tr><td>大出血（1 型と同様）</td><td>初回投与量を 60–80 IU/kg とし、その後 3 日間は 40–60 IU/kg を 8–12 時間ごとに投与し VWF:RCo のトラフ値を 50%超に維持する。以降は 1 日あたり 40–60 IU/kg を投与し、合計で最長 7 日間投与する。</td></tr>
</table>
出血事象に対して、初回は rVWF と rFVIII を併用投与し、その後は FVIII 活性に応じて rVWF と rFVIII を併用投与又は rVWF を単独投与した。初回投与の目標は VWF の完全補充、すなわち VWF:RCo が 0.6 IU/mL (60%) 超かつ FVIII:C が 0.4 IU/mL (40%) 超とした。その後は必要に応じて、治験責任医師が必要と判断する期間にわたり投与を継続し、VWF:RCo 値及び FVIII 活性を維持した。治療期間中に血漿中 FVIII 活性が 30 IU/dL を下回った場合、rVWF と併用して rFVIII を追加投与した。
出血事象に対して rVWF と rFVIII を併用する場合の投与方法は以下の 2 種類とした。
・ rVWF と rFVIII を予め混合（プレミックス）して投与
・ rVWF と rFVIII をそれぞれ調製して連続投与
rVWF と rFVIII の最終投与量はいずれも 1.3：1 ± 0.2 の比となるようにした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>Part A と Part B の合計で最長 14 カ月</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>主要評価項目（有効性）</u>
・ 出血事象に対する治療が奏効した被験者数
試験期間中に治験薬による治療を受けた出血事象に対する平均止血効果判定スコアが 2.5 未満であった被験者を、治療が奏効した被験者と定義した。治験薬による治療を受けた出血事象が 1 件のみであった被験者では、その 1 件の出血事象に対する止血効果判定スコアを用いた。治療の奏効の評価に用いた止血効果判定スコアを以下の表に示す。</td></tr>
</table>

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

副次評価項目

有効性

・ 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数

・ 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

安全性

・ VWF に対する全抗体及び中和抗体の出現

・ FVIII に対する中和抗体の出現

・ チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）及び遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）に対する抗体の出現

・ 血栓性事象の発現

・ 治験薬と関連のあるその他の有害事象［臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）及びバイタルサインの臨床的に重要な変化など］

PK

・ VWF:RCo、VWF:Ag、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）並びに

	FVIII:C の PK パラメータ：用量で補正した無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$/dose」）、用量で補正した投与後 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}96h}$/dose」）、平均滞留時間（以下「MRT」）、クリアランス（以下「CL」）、上昇回収率（以下「IR」）、消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）及び定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」） ・ 重度の VWD 患者 20 例以上（3 型 VWD 患者 6 例以上を含む）を対象とした、ベースラインと 6 カ月後の PK（VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag）の被験者内比較 探索的評価項目 ・ 主観的止血効果判定 ・ HRQoL ・ 全般的評価：Short Form-36（以下「SF-36」）による身体的側面及び精神的側面の生活の質サマリースコア ・ 疾患特異的評価：バリデートされていない VWD 質問票の合計スコア
統計解析方法	(1) 解析対象集団 解析対象集団は以下のとおり定義した。 安全性解析対象集団 治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）が 1 回以上投与されたすべての被験者。 有効性解析対象集団 ・ FAS 治験薬による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られたすべての被験者。 ・ PPS FAS の被験者のうち、統計解析計画書に規定した PPS 基準に合致したすべての被験者。有効性評価に影響する可能性のある出血事象（治験薬投与に関連する治験実施計画書からの逸脱、不適切な投与など）が認められた被験者は PPS から除外した。 PK 解析対象集団 ・ XPK-FAS クロスオーバーデザインによる PK 評価の対象被験者［PK50（第 1 群及び第 2 群）］のうち、PK 評価のための投与を 1 回以上受け、かつ PK 解析に適したデータが得られたすべての被験者。なお、PK 解析に適したデータが得られた被験者とは、PK 評価のための投与後に 6 時点以上で測定値が得られ、かつ 1 時点以上の測定値が投与後 30 時間以降のものであった被験者とした。 ・ XPK-PPS XPK-FAS の被験者のうち、統計解析計画書に規定した XPK-PPS 基準に合致したすべての被験者。

	· RPK-FAS 反復投与による PK 評価の対象被験者［PK80（第 3 群）］のうち、PK 評価のための投与を 1 回以上受け、かつ PK 解析に適したデータが得られたすべての被験者。なお、PK 解析に適したデータが得られた被験者とは、PK 評価のための投与後に 6 時点以上で測定値が得られ、かつ 1 時点以上の測定値が投与後 30 時間以降のものであった被験者とした。 · RPK-PPS RPK-FAS の被験者のうち､統計解析計画書に規定した RPK-PPS 基準に合致したすべての被験者。 (2) 解析方法 <u>主要評価項目</u> FAS を対象として有効性の主要解析を実施した。補助的な解析として、PPS を対象に同じ解析を実施した。 治験薬による治療を受けたすべての出血事象を対象とした解析で治療が奏効したと判定された被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。 本解析は、治験薬による治療を受けたすべての出血事象を対象とした場合と、消化管出血以外の出血事象を対象とした場合とに分けて実施した。消化管出血以外の出血事象を対象とした解析を有効性の主要解析とした。 <u>副次評価項目</u> FAS のみを対象として有効性の副次解析を実施した。 治験薬による治療を受けたすべての出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合 (90% CI) を、一般化推定方程式（以下「GEE」）モデルを用いて算出することとした。本モデルでは、被験者の反復効果を考慮することとした。 また、各出血事象を独立した事象とみなし、すべての出血事象のうち止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。これらの解析を、すべての出血事象を対象とした場合と、消化管出血以外の出血事象を対象とした場合の 2 回に分けて実施した。 各出血事象の治療に要した rVWF:rFVIII 及び rVWF 単独の投与回数の頻度表を作成した。出血事象 1 件あたりの投与回数の中央値及び 90% CI を、事前に推定した投与回数及び出血事象の治療に要した実際の投与回数に対して算出した。出血事象 1 件あたりの rFVIII 及び rVWF の投与量も同様に解析した。 <u>PK</u> · クロスオーバー XPK-FAS 及び XPK-PPS を対象として解析し、XPK-PPS を対象とした解析を主要解析とした。 XPK-PPS のみを対象として $AUC_{0\text{-}inf}$/dose を比較した。

	$AUC_{0\text{-}96h}$/dose、$AUC_{0\text{-}inf}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} を、中央値、中央値の両側 95% CI、平均値、標準偏差（以下「SD」）、第 1 四分位数（以下「Q1」）、第 3 四分位数（以下「Q3」）、幾何平均値及び幾何平均値の 95% CI を用いて要約した。 各評価時点の VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C 値を、要約統計量（中央値及び範囲）を用いて要約した。 rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時の VWF:RCo の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose を比較するため、自然対数平均値の差の両側 90% CI を算出した。CI は、被験者、投与順序、投与期及び治験薬を固定効果とした分散分析（以下「ANOVA」）モデルの誤差分散から算出した。このモデルで算出した平均値の差の CI を逆対数変換し、rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時の幾何平均値の比の 90% CI とした。 ・ 反復投与 RPK-FAS 及び RPK-PPS を対象として解析した。 VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose、$AUC_{0\text{-}96h}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} を、中央値、中央値の両側 95% CI、平均値、SD、Q1、Q3、幾何平均値及び幾何平均値の 95% CI を用いて要約した。各評価時点の VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C 値を、要約統計量を用いて要約した。 PK1 及び PK2 の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose を比較するため、幾何平均値の比及び両側 90% CI を算出した。すべての被験者を対象とした場合と 3 型 VWD 患者のみを対象とした場合の 2 種類の解析を実施した。 <u>安全性</u> 以下の安全性評価項目について、被験者数とその割合 (%) を表に要約した。 ・ VWF に対するインヒビター及び全抗体の出現 ・ FVIII に対するインヒビターの出現 ・ CHO 由来タンパク質、マウス IgG 又は rFurin に対する抗体の出現 ・ 血栓性事象の発現 ・ 治験薬と関連のあるその他の有害事象［臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）及びバイタルサインの臨床的に重要な変化など］ 治験薬の投与開始時点以降に発現した有害事象を要約表（すべての投与群の合計）に示した。有害事象名の読替えには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 16.1 を用いた。すべての有害事象、時間的に関連のある有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に要約した。 治験薬との関連性は、治験薬との合理的な病因学的関連の可能性から判定された。各有害事象に対して、治験責任医師が治験薬との関連性を「関連なし」、「関連性は考えにくい」、「関連あるかもしれない」及び「おそらく関連あり」のいずれかに判定した。治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。時間的に関連のある有害事象は、治験薬との因果関係の有無にか

	かわらず、治験薬投与中又は投与完了後 24 時間（発現時刻が不明の場合は 1 日）以内に発現した有害事象と定義した。 探索的評価項目 FAS を対象として探索的評価項目を解析した。治験薬による治療を受けた出血事象に対する主観的止血効果判定の結果を、評価時点ごとに表に要約した。

2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

49 例の被験者が登録（同意説明文書に署名）され、スクリーニングを受けた。18 例（第 1 群：9 例、第 2 群：9 例）が無作為化された。37 例（第 1 群：8 例、第 2 群：8 例、第 3 群：15 例、第 4 群：6 例）に対して治験薬が投与され、このうち 30 例（第 1 群：4 例、第 2 群：8 例、第 3 群：13 例、第 4 群：5 例）が試験を完了した。

19 例の被験者（第 1 群：5 例、第 2 群：1 例、第 3 群：3 例、第 4 群：1 例、いずれの投与群にも割り付けられなかった被験者 9 例）が試験を中止した。12 例が治験薬投与開始前に中止した。中止理由の内訳は、スクリーニング不適格が 6 例、被験者の希望が 3 例、医師の判断が 1 例、その他が 2 例であった。7 例が投与開始後に試験を中止した。中止理由の内訳は、被験者の希望が 4 例、妊娠が 1 例、有害事象が 1 例（被験者番号 [redacted] ：「胸部不快感」及び「心拍数増加」）、その他が 1 例であった。

表 2.7.6.2-1. 被験者の内訳（071001 試験）

	PK50 + Treatment (Arm 1) n (%)	PK50 (Arm 2) n (%)	PK80 + Treatment (Arm 3) n (%)	Treatment Only (Arm 4) n (%)	No Arm Assigned n (%)	Overall n (%)
Enrolled subjects (i.e. subjects who signed the informed consent)	9 (100.0)	9 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	49 (100.0)
Subjects randomized	9 (100.0)	9 (100.0)	NA	NA	NA	18 (36.7)
Subjects treated with IP	8 (88.9)	8 (88.9)	15 (93.8)	6 (100.0)	NA	37 (75.5)
Subjects enrolled but discontinued study	5 (55.6)	1 (11.1)	3 (18.8)	1 (16.7)	9 (100.0)	19 (38.8)
Subjects completed study	4 (44.4)	8 (88.9)	13 (81.3)	5 (83.3)	NA	30 (61.2)

IP = investigational product; NA = not applicable

Source: CSR 071001 Table 1

2.3 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.2-2 に示す。

安全性解析対象集団は、治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）が 1 回以上投与された 37 例すべての被験者を対象とした。FAS は、治験薬が投与された 37 例のうち、治験薬による治療を受けた出血事象に対して止血効果判定の結果が 1 回以上得られた 22 例を対象とした。FAS の 22 例のうち、17 例が PPS の規定を満たした。

第 1 群（PK50 + 出血事象治療）又は第 2 群（PK50 のみ、出血事象治療なし）に組み入れられ無作為化された 18 例の被験者のうち、治験薬が投与された 16 例が XPK-FAS（以下「PK50 被験者」）の対象となった。治験薬が投与された 16 例はいずれも XPK-PPS の規定を満たした。

第 3 群に組み入れられた 16 例（PK80 + 出血事象治療）のうち、治験薬が投与された 15 例が RPK-FAS（以下「PK80 被験者」）の対象となった。治験薬が投与された 15 例はいずれも RPK-PPS の規定を満たした。

表 2.7.6.2-2. 解析対象集団（071001 試験）

	Number of Subjects
Safety Analysis Set	37
Full Analysis Set (FAS)	22
Per Protocol Analysis Set (PPS)	17
Full PK Analysis Set – Crossover (XPK-FAS)	16
Per Protocol PK Analysis Set – Crossover (XPK-PPS)	16
Full PK Analysis Set – Repeated (RPK-FAS)	15
Per Protocol PK Analysis Set – Repeated (RPK-PPS)	15

Source: CSR 071001 Table 3

2.4 被験者背景

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 37.0 (18–64) 歳、体重の中央値（範囲）は 72.00 (44.0–142.7) kg、身長の中央値（範囲）は 168.00 (153.0–196.0) cm であった。被験者全体で性別は均衡していた［男性 : 17/37 例 (45.9%)、女性 : 20/37 例 (54.1%)］。人種の内訳は、被験者の大部分は白人［32/37 例 (86.5%)］であり、他の被験者はすべてアジア人［5/37 例 (13.5%)］であった。民族は、2 例 (5.4%) がヒスパニック系又はラテン系であった。

被験者の大部分［29/37 例 (78.4%)］の病型は 3 型 VWD であり、1 型 VWD は 2 例 (5.4%)、2A 型 VWD は 5 例 (13.5%)、2N 型 VWD は 1 例 (2.7%) であった。

表 2.7.6.2-3. 人口統計学的特性及びベースライン特性（071001 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Overall (N = 37)
Age at Screening (years)	N	37
	Mean ± SD	36.9 ± 12.5
	Median	37.0
	Min, Max	18, 64
	1st Quartile, 3rd Quartile	26.0, 47.0
Weight (kg)	N	37
	Mean ± SD	75.95 ± 19.96
	Median	72.00
	Min, Max	44.0, 142.7
	1st Quartile, 3rd Quartile	62.00, 87.00
Height (cm)	N	37
	Mean ± SD	169.69 ± 10.70
	Median	168.00
	Min, Max	153.0, 196.0
	1st Quartile, 3rd Quartile	161.70, 176.00
Gender, n (%)	Male	17 (45.9)
	Female	20 (54.1)
Race, n (%)	White	32 (86.5)
	Black or African American	0 (0.0)
	Asian	5 (13.5)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	2 (5.4)
	Not Hispanic or Latino	35 (94.6)
VWD Type, n (%)	1	2 (5.4)
	2A	5 (13.5)
	2B	0 (0.0)
	2M	0 (0.0)
	2N	1 (2.7)
	3	29 (78.4)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; VWD = von Willebrand disease

Source: CSR 071001 Table 8, Table 13

2.5 有効性の結果

22 例の被験者（3 型 VWD：17 例、2A 型 VWD：4 例、2N 型 VWD：1 例）に認められた 193 件の出血事象に対して治験薬が投与された。

2.5.1 有効性の主要評価項目（治療の奏効）

治療が奏効した被験者数及びその割合を表 2.7.6.2-4 (FAS) 及び表 2.7.6.2-5 (PPS) に示す。

FAS を対象として、事前に投与回数が推定された出血事象（消化管出血を除く）を解析した結果、治療が奏効した被験者の割合（治療奏効率）は 100.0%（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：84.7–100.0）であった。

消化管出血を含む出血事象に対する感度分析、事前又は事後に治験責任医師が投与回数を推定した消化管出血を含む出血事象に対する感度分析での治療奏効率はいずれも 100.0%であり、主要解析の結果が支持された。治験責任医師によって投与回数が事後に推定された出血事象を解析に含めた場合と含めなかった場合、消化管出血を解析に含めた場合と含めなかった場合のいずれでも、治療奏効率の 90% CI に大きな差は認められなかった。

PPS を対象とした有効性の主要解析の結果は FAS を対象とした解析結果と同様であった。

表 2.7.6.2-4. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：FAS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	N	Subjects with a treatment success	
			n (%)	90% CI for proportion[a]
Prospective	Excluding GI bleeds	18	18 (100.0)	84.7, 100.0
Prospective	Including GI bleeds	20	20 (100.0)	86.1, 100.0
Prospective or retrospective	Including GI bleeds	22	22 (100.0)	87.3, 100.0

CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確な CI

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 25, Table 26, Table 27

表 2.7.6.2-5. 治療が奏効した被験者数及び被験者の割合（071001 試験：PPS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	N	Subjects with a treatment success	
			n (%)	90% CI for proportion[a]
Prospective	Excluding GI bleeds	15	15 (100.0)	81.9, 100.0
Prospective	Including GI bleeds	17	17 (100.0)	83.8, 100.0
Prospective or retrospective	Including GI bleeds	17	17 (100.0)	83.8, 100.0

CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確な CI

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 28, Table 29, Table 30

2.5.2 有効性の副次評価項目

2.5.2.1 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数

FAS を対象とした止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数及びその割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

事前に投与回数が推定された消化管出血以外の出血事象のうち、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 100.0%（126/126 件）であった（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：97.7–100.0）。

事前に投与回数が推定された消化管出血を含む出血事象（130 件）に対する感度分析の結果、及び事前又は事後に治験責任医師が投与回数を推定した消化管出血を含む出血事象（192 件）に対する感度分析の結果から上記の解析結果が支持され、解析方法による大きな差がないことが示された。

表 2.7.6.2-6. 止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の件数及びその割合
（071001 試験：FAS）

Timing of investigator's initial estimate of the number of infusions required to treat a bleed	Excluding / Including GI bleeds	N	Bleeds with an efficacy rating of excellent or good	
			n (%)	90% CI for proportion[a]
Prospective	Excluding GI bleeds	126	126 (100.0)	97.7, 100.0
Prospective	Including GI bleeds	130	130 (100.0)	97.7, 100.0
Prospective or retrospective	Including GI bleeds	192	192 (100.0)	98.5, 100.0

CI = confidence interval; GI = gastrointestinal

a Clopper-Pearson の正確な CI

注：N = 止血効果判定の結果が得られた出血事象の件数

注：各出血事象を独立した事象とみなして解析した。

注：被験者番号[redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 34, Table 35, Table 36

止血効果判定の欠測値を「非奏効」として補完した「worst case」解析による GEE モデルを用いて分析した結果、事前に投与回数が推定された消化管出血以外の出血事象のうち、止血効果判定が「著効」又は「有効」であった出血事象の割合 (90% CI) は 0.99 (0.98–1.00) であった［【5.3.5.2-1】 071001 試験治験総括報告書（以下「CSR」） Table 126］。

FAS を対象とした止血効果判定ごとの出血事象の件数及びその割合を表 2.7.6.2-7 に示す。

事前及び事後に治験責任医師が投与回数を推定した消化管出血を含む出血事象 192 件のうち、止血効果判定が「著効」であった出血事象は 186 件 (96.9%)、「有効」であった出血事象は 6 件 (3.1%) であった。

表 2.7.6.2-7. 止血効果判定ごとの出血事象の件数及びその割合（071001 試験：FAS）

Parameter	Category	N = 192 n (%)
Overall efficacy rating for bleeding episode[a]	Excellent	186 (96.9)
	Good	6 (3.1)
	Moderate	0 (0.0)
	None	0 (0.0)

a 治験責任医師による評価

注：N = 出血事象の件数

注：被験者番号[redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 43

2.5.2.1.1 部分集団別の止血効果判定

FAS を対象とした部分集団［VWD の病型、出血部位、出血の原因、出血事象の重症度及び治験薬の投与方法（連続投与又はプレミックス投与）］別の止血効果判定の結果を表 2.7.6.2-8 に示す。

大部分の出血事象は 3 型 VWD 患者で認められ（175/192 件）、3 型 VWD 患者で認められた出血事象の 97.7%（171/175 件）で止血効果判定が「著効」であった。原因別では、外傷性出血のすべて（26/26 件）及び自然出血の 97.0%（160/165 件）で止血効果判定が「著効」であった。

軽度出血の 97.5%（119/122 件）及び中等度出血の 96.7%（59/61 件）で止血効果判定が「著効」であった。試験期間中に認められた 7 件の大出血［関節：3 件、消化管：2 件、粘膜：2 件（鼻咽頭：1 件、生殖器：1 件）］の止血効果判定は、85.7%（6/7 件）が「著効」、14.3%（1/7 件）が「有効」であった。

表 2.7.6.2-8. 部分集団別の止血効果判定（071001 試験：FAS）

		Category of Hemostatic Efficacy at Resolution of Bleed[a]			
		Excellent n (%)	Good n (%)	Moderate n (%)	None n (%)
VWD Type	2A (N = 16)	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2N (N = 1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 (N = 17)	15 (88.2)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 (N = 175)	171 (97.7)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Location[b]	Joint (N = 59)	57 (96.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GI (N = 6)	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal (N = 117)	114 (97.4)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Genital Tract and Female (N = 45)	44 (97.8)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Nasopharyngeal Tract (N = 42)	41 (97.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Mouth and Oral Cavity (N = 26)	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other Location (N = 24)	23 (95.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cause	Spontaneous (N = 165)	160 (97.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Traumatic (N = 26)	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown (N = 1)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severity	Minor (N = 122)	119 (97.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate (N = 61)	59 (96.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Major/Severe (N = 7)	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown (N = 2)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigational Product Usage[c]	Pre-mixed (N = 76)	73 (96.1)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sequential (N = 107)	104 (97.2)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

GI = gastrointestinal; VWD = von Willebrand disease

a 治験責任医師による評価

b 同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。

c 同一の出血事象に対してプレミックス投与と連続投与の両方が実施された被験者は解析から除外された。

注：N = 対象出血事象件数

注：被験者番号[redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 42, Table 43, Table 44, Table 46, Note to file to CSR 071001 Table 131, Table 132

2.5.2.2 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与回数

FAS を対象とした治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与回数ごとの出血事象の件数及びその割合を表 2.7.6.2-9 に示す。

出血事象に対する初回投与には rVWF:rFVIII を使用することが治験実施計画書で規定されている。192 件の出血事象のうち、182 件 (94.8%) に対しては rVWF:rFVIII が初回投与され、10 件 (5.2%) に対しては rVWF が単独で初回投与された。その後の投与では、rFVIII は FVIII 活性に基づき必要な場合のみ追加投与することが治験実施計画書で規定されていたため、rVWF:rFVIII と比較して rVWF が単独で投与された頻度が高かった。rVWF が単独で投与された出血事象の割合は、2 回目投与が 60.0%（21/35 件）、3 回目投与が 80.0%（8/10 件）、4 回目投与が 100.0%（1/1 件）であった。

表 2.7.6.2-9. 治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及びその割合（071001 試験：FAS）

Infusion	N	rVWF:rFVIII n (%)	rVWF only n (%)
1st Infusion	192	182 (94.8)	10 (5.2)
2nd Infusion	35	14 (40.0)	21 (60.0)
3rd Infusion	10	2 (20.0)	8 (80.0)
4th Infusion	1	0 (0.0)	1 (100.0)

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

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 40

出血事象に対する合計 198 回の rVWF:rFVIII 投与のうち、79 回 (39.9%) はプレミックス投与であり、119 回 (60.1%) は連続投与であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 41）。

192 件の出血事象に対する投与回数の中央値は 1.0（90% CI：1.0–1.0、範囲：1–4）回であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 38）。

FAS を対象とした出血事象 1 件あたりの実際の治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与回数を表 2.7.6.2-10 に示す。

- 1 回の治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与で止血した出血事象の割合は 81.8%（157/192 件）であった。
- 2 回の治験薬投与で止血した出血事象の割合は 13.0%（25/192 件）であった。25 件の内訳は、13 件が関節（軽度：5 件、中等度：6 件、大出血／重度：2 件）、9 件が生殖器（軽度：2 件、

中等度：7 件）、2 件が消化管（軽度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が鼻咽頭（大出血／重度）の出血であった。

- 3 回の治験薬投与で止血した出血事象の割合は 4.7%（9/192 件）であった。これらの出血事象は 5 例で認められ（被験者番号[redacted]で 5 件、被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]で各 1 件）、9 件の内訳は、4 件が生殖器（軽度：1 件、中等度：2 件、大出血／重度：1 件）、2 件が関節（中等度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が生殖器／口腔（中等度）、1 件が口腔（中等度）、1 件が右上腕（中等度）の出血であった。
- 4 回の治験薬投与で止血した出血事象は 1 件であり、1 例（被験者番号[redacted]）に認められた生殖器／口腔（中等度）の出血であった。

表 2.7.6.2-10. 出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数（071001 試験：FAS）

Parameter	Category	N = 192 n (%)
Number of Actual Infusions per Bleed	1	157 (81.8)
	2	25 (13.0)
	3	9 (4.7)
	4	1 (0.5)
	5	0 (0.0)
	> 5	0 (0.0)

注：N = 対象出血事象件数

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 43

FAS を対象とした出血事象 1 件あたりの事前に推定された治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与回数と実際の治験薬投与回数との比較を表 2.7.6.2-11 に示す。

治験責任医師が事前に推定した各出血事象の管理に必要な投与回数はおおむね正確であった。事前に投与回数が推定された 130 件の出血事象のうち、80.0%の出血事象に対する投与回数は 1 回と推定され、実際に投与回数は 1 回であった。130 件の出血事象のうち 7 件のみが、事前に推定した投与回数を上回る回数の投与を必要とした。推定投与回数 1 回に対して実際は 2 回の投与を必要とした出血事象は 5 件（3.8%）［1 件が右肘（軽度）、2 件が消化管（軽度：1 件、大出血／重度：1 件）、1 件が生殖器（軽度）、1 件が鼻咽頭（大出血／重度）］であり、推定投与回数 2 回に対して実際は 3 回の投与を必要とした出血事象は 2 件（1.5%）［1 件が右上腕（中等度）、1 件が生殖器（大出血／重度）］であった。

出血事象に対する事前推定投与回数の中央値は 1.0（90% CI：1.0–1.0、範囲：1–6）回であり、実際の投与回数と同程度であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 38）。

表 2.7.6.2-11. 出血事象 1 件あたりの事前に推定された治験薬投与回数と実際の治験薬投与回数との比較（071001 試験：FAS）

Prospectively Estimated Infusions - n (%)	Actual Infusions - n (%)						
	1	2	3	4	5	> 5	Total
1	104 (80.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	109 (83.8)
2	4 (3.1)	11 (8.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.1)
3	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 5	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Total	108 (83.1)	18 (13.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	130 (100.0)

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 37

2.5.2.2.1 部分集団別の出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与回数

FAS を対象とした部分集団（VWD の病型、出血部位、出血の原因、出血事象の重症度）別の出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数を表 2.7.6.2-12 に示す。

3 型 VWD 患者で認められた出血事象の 81.1%（142/175 件）が 1 回の投与で止血した。2 回以上の投与を必要とした出血事象の割合は、外傷性出血［7.7%（2/26 件）］と比較して自然出血［19.4%（32/165 件）］で高かったが、4 回の投与を必要とした自然出血は 1 件のみであり、5 回以上の投与を必要とした自然出血はなかった。

試験期間中に認められた 7 件の大出血のうち 4 回以上の投与を必要としたものはなかった。1 件の消化管の大出血は、事前に治験責任医師によって 4 回の投与が必要と推定されたが、実際は 1 回の rVWF:rFVIII 投与（57.5 IU/kg VWF:RCo 及び 41.5 IU/kg rFVIII）で止血した。実際の投与回数は推定投与回数とおおむね一致したが、大出血では実際の投与回数は推定投与回数を下回った［推定投与回数の中央値（範囲）3.0 (1–6) 回に対して実際の投与回数の中央値（範囲）2.0 (1–3) 回］（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 135）。

表 2.7.6.2-12. 部分集団別の出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数（071001 試験：FAS）

		Number of Actual Infusions per Bleed					
		1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	> 5 n (%)
VWD Type	2A (N = 16)	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2N (N = 1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 (N = 17)	15 (88.2)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 (N = 175)	142 (81.1)	23 (13.1)	9 (5.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Location[a]	Joint (N = 59)	44 (74.6)	13 (22.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GI (N = 6)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal (N = 117)	98 (83.8)	12 (10.3)	6 (5.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Genital Tract and Female (N = 45)	30 (66.7)	9 (20.0)	5 (11.1)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Nasopharyngeal Tract (N = 42)	41 (97.6)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mucosal and Mouth and Oral Cavity (N = 26)	23 (88.5)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other Location (N = 24)	22 (91.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2-12. 部分集団別の出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与回数（071001 試験：FAS）（続き）

		Number of Actual Infusions per Bleed					
		1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	> 5 n (%)
Cause	Spontaneous (N = 165)	133 (80.6)	25 (15.2)	6 (3.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Traumatic (N = 26)	24 (92.3)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown (N = 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severity	Minor (N = 122)	113 (92.6)	8 (6.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate (N = 61)	41 (67.2)	13 (21.3)	6 (9.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Major/Severe (N = 7)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown (N = 2)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

GI = gastrointestinal; VWD = von Willebrand disease

a 同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。

注：N = 対象出血事象件数

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

Source: CSR 071001 Table 42, Table 43, Table 44, Note to file to CSR 071001 Table 131, Table 132

2.5.2.3 出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与量

FAS を対象とした出血事象 1 件あたりの実際の治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）投与量を表 2.7.6.2-13 に示す。

rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた 174 件の出血事象に対する実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 48.2 (43.9–50.2) IU/kg であった。rVWF:rFVIII が投与された 166 件の出血事象に対する実際の投与量の中央値 (90% CI) は、rVWF が 46.5 (43.3–48.2) IU/kg、rFVIII が 33.6 (32.4–36.8) IU/kg であった。rVWF が単独投与された 30 件の出血事象に対する実際の rVWF 投与量の中央値 (90% CI) は 52.8 (52.6–55.7) IU/kg であった。

表 2.7.6.2-13. 出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与量 (IU/kg)（071001 試験：FAS）

Treatment	Analyte	N	Mean ± SD	Median (90% CI)	Min, Max
rVWF:rFVIII	rVWF	166	48.6 ± 15.27	46.5 (43.3, 48.2)	23.8, 139.6
	rFVIII	166	35.9 ± 13.90	33.6 (32.4, 36.8)	16.6, 129.3
rVWF	rVWF	30	64.1 ± 31.24	52.8 (52.6, 55.7)	28.8, 158.4
rVWF:rFVIII or rVWF	rVWF	174	57.4 ± 30.27	48.2 (43.9, 50.2)	23.8, 184.9

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

注：N = 対象出血事象件数

注：被験者番号[redacted] の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

注：被験者番号[redacted] に認められた出血事象 18 件に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。

Source: CSR 071001 Table 39

2.5.2.3.1 部分集団別の出血事象 1 件あたりの rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独の投与量

FAS を対象とした部分集団（VWD の病型、出血部位、出血の原因、出血事象の重症度、ロット番号）別の出血事象 1 件あたりの実際の治験薬投与量を表 2.7.6.2-14 に示す。

表 2.7.6.2-14. 部分集団別の出血事象１件あたりの実際の治験薬投与量 (IU/kg)（071001試験：FAS）

		Total Dose per Bleed for rVWF				Total Dose per Bleed for rFVIII			
		N	Mean ± SD	Median	Min, Max	N	Mean ± SD	Median	Min, Max
VWD Type	2A (N = 16)	16	48.0 ± 14.93	50.2	32.9, 90.2	16	32.5 ± 5.95	32.5	23.7, 38.6
	2N (N = 1)	1	54.3[c]	54.3	54.3, 54.3	0	NA	NA	NA
	2 (N = 17)	17	48.3 ± 14.53	50.2	32.9, 90.2	16	32.5 ± 5.95	32.5	23.7, 38.6
	3 (N = 175)	157	58.4 ± 31.37	48.2	23.8, 184.9	150	36.3 ± 14.46	33.6	16.6, 129.3
Location[a]	Joint (N = 59)	51	57.9 ± 26.11	48.2	23.8, 139.6	50	40.9 ± 20.76	34.9	16.6, 129.3
	GI (N = 6)	6	76.5 ± 29.48	60.0	53.6, 121.1	6	33.4 ± 13.78	33.2	19.3, 49.4
	Mucosal (N = 117)	107	58.5 ± 33.01	43.9	23.8, 184.9	100	33.9 ± 8.85	30.9	16.6, 73.5
	Mucosal and Genital Tract and Female (N = 45)	45	70.5 ± 41.53	50.6	39.9, 184.9	42	35.8 ± 8.69	35.2	28.1, 73.5
	Mucosal and Nasopharyngeal Tract (N = 42)	33	43.6 ± 11.60	40.4	23.8, 90.2	32	30.7 ± 7.55	28.7	16.6, 49.3
	Mucosal and Mouth and Oral Cavity (N = 26)	25	59.5 ± 42.51	50.2	23.8, 184.9	22	33.8 ± 9.80	36.9	16.6, 51.9
	Other Location (N = 24)	24	47.6 ± 22.18	41.2	25.2, 125.5	24	33.6 ± 14.65	29.3	17.6, 86.2

表 2.7.6.2-14. 部分集団別の出血事象１件あたりの実際の治験薬投与量 (IU/kg)（071001試験：FAS）（続き）

		Total Dose per Bleed for rVWF				Total Dose per Bleed for rFVIII			
		N	Mean ± SD	Median	Min, Max	N	Mean ± SD	Median	Min, Max
Cause	Spontaneous (N = 165)	147	57.5 ± 30.52	46.5	23.8, 184.9	139	35.4 ± 12.39	33.6	16.6, 86.2
	Traumatic (N = 26)	26	54.2 ± 26.51	51.9	25.2, 139.6	26	38.1 ± 20.33	35.8	17.6, 129.3
	Unknown (N = 1)	1	125.5[c]	125.5	125.5, 125.5	1	50.3[c]	50.3	50.3, 50.3
Severity	Minor (N = 122)	105	49.4 ± 18.08	43.3	25.2, 158.2	105	35.2 ± 11.45	33.5	17.6, 86.2
	Moderate (N = 61)	60	66.8 ± 39.40	52.7	23.8, 184.9	52	37.7 ± 18.52	36.9	16.6, 129.3
	Major/Severe (N = 7)	7	103.5 ± 28.46	100.0	57.5, 135.0	7	38.0 ± 5.91	39.0	25.0, 42.3
	Unknown (N = 2)	2	33.4 ± 0.46	33.4	33.1, 33.8	2	23.3 ± 0.32	23.3	23.1, 23.6
Lot Number[b]	[redacted] (N = 2)	2	51.4 ± 1.11	51.4	50.7, 52.2	2	35.6 ± 0.77	35.6	35.0, 36.1
	[redacted] (N = 39)	39	60.2 ± 26.24	52.5	29.7, 134.5	39	35.5 ± 9.90	38.3	19.3, 61.3

表 2.7.6.2-14. 部分集団別の出血事象１件あたりの実際の治験薬投与量 (IU/kg)（071001 試験：FAS）（続き）

		Total Dose per Bleed for rVWF				Total Dose per Bleed for rFVIII			
		N	Mean ± SD	Median	Min, Max	N	Mean ± SD	Median	Min, Max
	[redacted] (N = 101)	101	54.7 ± 32.07	43.9	23.8, 184.9	93	31.9 ± 8.83	30.5	16.6, 73.5
	[redacted] (N = 27)	27	59.8 ± 28.83	46.5	38.3, 139.6	27	49.7 ± 23.41	40.1	30.6, 129.3

GI = gastrointestinal; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; SD = standard deviation; VWD = von Willebrand disease

a 同一の出血事象が複数の部位に分類された場合もある。

b 同一の出血事象に対して複数のロット番号の治験薬を投与された被験者は解析から除外された。

c 対象被験者数が 1 例であったため SD は算出不可能であった。

注：N = 対象出血事象件数

注：被験者番号[redacted]の出血事象番号 1 に対する 3 回目の投与では物流的な理由で HAEMATE-P が投与された。そのため、本出血事象は解析から除外された。

注：被験者番号[redacted]に認められた出血事象 18 件に対してはロット番号不明の治験薬が投与されたため、実際の投与量が算出不可能であった。

Source: CSR 071001 Table 42, Table 43, Table 44, Table 45, Note to file to CSR 071001 Section 11.3.1, Table 131, Table 132

2.5.2.4 止血までの時間

治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）の初回投与開始日時及び止血日時が得られた 158 件の出血事象の止血までの時間の平均値 ± SD は 14.81 ± 29.32 時間、中央値は 1.58（90% CI : 1.33–2.48、範囲：0.03–202.67）時間であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 47）。止血までの時間の範囲が広く、平均値と中央値の差が大きいことは出血の種類、出血部位及び出血の重症度のばらつきに起因すると考えられる。

2.5.3 探索的評価項目（主観的止血効果判定）

治験薬初回投与後 8 時間以内の主観的止血効果判定が「著効」であった出血事象は 134 件中 125 件 (93.3%)、「有効」であった出血事象は 134 件中 8 件 (6.0%)、「やや有効」であった出血事象は 134 件中 1 件 (0.7%)（被験者番号[redacted]）であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 48）。投与後 45 分及び 2 時間の時点での評価も計画されたが、この評価時点は試験がかなり進行した時期に追加されたためサンプルサイズが小さく、評価不能であった。

2.6 PK の結果

2.6.1 PK50 クロスオーバー

2.6.1.1 VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C

XPK-FAS（PK50 被験者）を対象とした VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータを表 2.7.6.2-15 に示す。

VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の各 PK パラメータ（IR、$t_{1/2}$、MRT、CL 及び V_{ss}）の中央値は rVWF:rFVIII 投与時と rVWF 単独投与時で同程度であった。

50 IU/kg VWF:RCo を投与したクロスオーバーの結果、VWF:RCo の PK プロファイルは rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時で同程度であり、$t_{1/2}$ の中央値は rVWF 単独投与時に 21.4 時間、rVWF:rFVIII 投与時に 19.8 時間、IR の中央値は rVWF 単独投与時及び rVWF:rFVIII 投与時のいずれも 1.8 (U/dL)/(U/kg)、MRT の中央値は rVWF 単独投与時に 29.9 時間、rVWF:rFVIII 投与時に 28.7 時間であった。

FVIII:C の中央値は rVWF:rFVIII 投与後 15 分に 95.5 U/dL、投与後 24 時間に最高値である 111.0 U/dL、投与後 72 時間に 43.5 U/dL、投与後 96 時間に 20.5 U/dL を示した。rVWF 単独投与では、投与後 3 時間に 27.0 U/dL、投与後 6 時間に 44.0 U/dL、投与後 12 時間に 67.0 U/dL、投与後 24 時間に最高値である 86.0 U/dL、投与後 72 時間に 37.0 U/dL、投与後 96 時間に 18.0 U/dL を示した（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Addendum Table 51）。

XPK-PPS を対象とした解析でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.2-15. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK50 クロスオーバー）（071001 試験：XPK-FAS）

PK assessment	Parameter	rVWF (N = 14)			rVWF:rFVIII (N = 16)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	22.6 (19.5, 25.7)	21.4 (18.8, 26.2)	22.1 (19.6, 25.0)	22.5 (17.4, 27.6)	19.8 (15.8, 26.9)	20.8 (16.7, 25.9)
	CL (dL/kg/hr)	0.025 (0.022, 0.028)	0.024 (0.020, 0.031)	0.024 (0.022, 0.027)	0.027 (0.022, 0.032)	0.027 (0.020, 0.034)	0.025 (0.021, 0.031)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	1.9 (1.6, 2.1)	1.8 (1.6, 2.2)	1.8 (1.6, 2.1)	1.9 (1.6, 2.2)	1.8 (1.7, 2.4)	1.8 (1.5, 2.2)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	42.1 (37.3, 46.9)	42.2 (37.0, 50.9)	41.3 (36.7, 46.5)	41.7 (33.8, 49.6)	37.4 (31.4, 53.4)	39.3 (32.5, 47.6)
	MRT (hr)	31.9 (27.6, 36.3)	29.9 (25.9, 37.4)	31.2 (27.5, 35.4)	32.2 (24.4, 39.9)	28.7 (23.0, 42.7)	29.5 (23.6, 37.0)
	V_{ss} (dL/kg)	0.77 (0.68, 0.86)	0.79 (0.64, 0.90)	0.75 (0.67, 0.85)	0.79 (0.64, 0.93)	0.73 (0.62, 0.90)	0.75 (0.64, 0.88)
VWF:CB	$t_{1/2}$ (hr)	19.9 (17.6, 22.3)	19.9 (17.0, 24.0)	19.5 (17.2, 22.1)	19.1 (17.2, 21.1)	19.1 (17.6, 21.9)	18.8 (16.9, 20.9)
	CL (dL/kg/hr)	0.013 (0.011, 0.015)	0.013 (0.011, 0.015)	0.013 (0.011, 0.014)	0.014 (0.011, 0.018)	0.012 (0.011, 0.016)	0.014 (0.011, 0.016)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	3.3 (2.9, 3.8)	3.2 (2.9, 3.7)	3.3 (2.9, 3.7)	3.5 (2.9, 4.0)	3.4 (3.0, 3.7)	3.3 (2.8, 3.9)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	81.2 (70.6, 91.9)	79.4 (70.2, 104.5)	79.4 (69.7, 90.3)	77.4 (65.8, 89.0)	81.1 (67.5, 94.1)	73.8 (61.6, 88.5)
	MRT (hr)	27.7 (24.7, 30.8)	26.7 (24.4, 31.9)	27.3 (24.3, 30.6)	26.8 (23.4, 30.1)	25.2 (23.1, 32.2)	26.1 (23.0, 29.7)
	V_{ss} (dL/kg)	0.35 (0.31, 0.39)	0.35 (0.33, 0.41)	0.34 (0.31, 0.39)	0.37 (0.30, 0.43)	0.35 (0.31, 0.39)	0.35 (0.31, 0.41)

表 2.7.6.2-15. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK50 クロスオーバー）（071001 試験：XPK-FAS）（続き）

PK assessment	Parameter	rVWF (N = 14)			rVWF:rFVIII (N = 16)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:Ag	$t_{1/2}$ (hr)	24.6 (21.7, 27.6)	24.5 (21.6, 30.3)	24.1 (21.2, 27.4)	23.7 (21.0, 26.3)	22.6 (21.0, 28.5)	23.2 (20.8, 25.9)
	CL (dL/kg/hr)	0.015 (0.013, 0.017)	0.015 (0.013, 0.018)	0.015 (0.013, 0.016)	0.016 (0.013, 0.020)	0.014 (0.013, 0.019)	0.015 (0.013, 0.018)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	2.2 (1.9, 2.4)	2.2 (1.9, 2.5)	2.1 (1.9, 2.4)	2.2 (2.0, 2.5)	2.3 (2.0, 2.5)	2.1 (1.8, 2.5)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	69.2 (61.2, 77.2)	68.1 (57.6, 79.1)	68.0 (60.7, 76.1)	68.1 (57.7, 78.5)	70.3 (54.6, 81.7)	65.1 (54.7, 77.5)
	MRT (hr)	34.8 (30.8, 38.8)	33.9 (30.0, 41.7)	34.2 (30.3, 38.5)	33.9 (30.0, 37.8)	32.7 (29.2, 41.8)	33.1 (29.5, 37.2)
	V_{ss} (dL/kg)	0.51 (0.46, 0.56)	0.48 (0.43, 0.59)	0.50 (0.45, 0.56)	0.53 (0.42, 0.64)	0.50 (0.43, 0.56)	0.51 (0.44, 0.60)
FVIII:C	$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	32.3 (22.3, 42.4)	24.8 (20.1, 50.5)	27.9 (20.7, 37.5)
	CL (dL/kg/hr)	-	-	-	0.008 (0.006, 0.010)	0.007 (0.006, 0.009)	0.007 (0.005, 0.009)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	-	-	-	2.2 (1.9, 2.5)	2.3 (1.9, 2.7)	2.1 (1.8, 2.5)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	123.9 (100.6, 147.1)	113.0 (93.0, 167.4)	117.9 (97.7, 142.4)	157.3 (119.8, 194.8)	145.4 (118.8, 189.5)	143.6 (113.2, 182.2)
	MRT (hr)	-	-	-	54.6 (41.5, 67.7)	44.0 (38.0, 75.0)	50.4 (40.8, 62.2)
	V_{ss} (dL/kg)	-	-	-	0.37 (0.30, 0.45)	0.32 (0.29, 0.44)	0.35 (0.29, 0.43)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII activity; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR Addendum 071001 Table 52, Table 55, Table 58, Table 61

XPK-PPS を対象として、VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose を、rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時との間で比較した結果を表 2.7.6.2-16 に示す。

VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比とその 90% CI から、rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された。

表 2.7.6.2-16. rVWF 単独投与時と rVWF:rFVIII 投与時の VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の AUC の比較（PK50 クロスオーバー）（071001 試験：XPK-PPS）

	Least Squares GM		Ratio of GM		
Parameter	rVWF	rVWF:rFVIII	N	rVWF/ rVWF:rFVIII	90% CI of Ratio
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:RCo	40.72	40.01	12	1.0179	0.9295, 1.1146
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:CB	77.74	76.88	12	1.0112	0.8811, 1.1605
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:Ag	66.68	66.39	12	1.0044	0.9236, 1.0923

ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; GM = geometric mean; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

注：治験薬、投与順序、投与期及び被験者を固定効果とした ANOVA モデルから算出した。

Source: CSR Addendum 071001 Table 64

2.6.1.2 VWF 多量体

超高分子量 (ULMW) VWF 多量体濃度 (%) の中央値は、投与前の 0%から rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独投与後 15 分に 30%に上昇した。その後、内因性 ADAMTS13 によって急速に切断され、投与後 12 時間から 24 時間の間に大幅に低下した。ULMW VWF 多量体濃度は、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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 51）。

2.6.2 PK80 反復投与：すべての被験者

2.6.2.1 VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C

RPK-FAS（PK80 被験者）を対象とした PK1 及び PK2（6 カ月間の出血事象治療後）の rVWF 投与後の VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータを表 2.7.6.2-17 に示す。

PK1 と PK2 との間で VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の各 PK パラメータに大きな差は認められなかった。

PK1 及び PK2 の各投与後に内因性 FVIII の増加が認められ、FVIII:C の中央値は投与後 24 時間に最高値に達した。PK1 と PK2 との間で FVIII:C の PK パラメータに注目すべき差は認められなかった

（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。PK1 での FVIII:C の中央値は投与後 3 時間に 37.0 U/dL、投与後 6 時間に 61.0 U/dL、投与後 24 時間に最高値である 121.0 U/dL、投与後 72 時間に 69.0 U/dL、投与後 96 時間に 34.0 U/dL を示した。PK2 での FVIII:C の中央値は投与後 3 時間に 25.0 U/dL、投与後 6 時間に 47.0U/dL、投与後 24 時間に最高値である 98.0 U/dL、投与後 72 時間に 60.0 U/dL、投与後 96 時間に 35.0 U/dL を示した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。

RPK-PPS を対象とした解析でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.2-17. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK80 反復投与：すべての被験者）（071001 試験：RPK-FAS）

PK assessment	Parameter	PK1 rVWF (N = 15)			PK2 rVWF (N = 13)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	19.1 (16.7, 21.5)	18.6 (16.0, 21.7)	18.6 (16.4, 21.2)	21.0 (17.6, 24.5)	19.4 (16.4, 23.7)	20.4 (17.5, 23.7)
	CL (dL/kg/hr)	0.029 (0.024, 0.034)	0.025 (0.023, 0.034)	0.028 (0.024, 0.033)	0.028 (0.023, 0.032)	0.028 (0.023, 0.033)	0.027 (0.023, 0.031)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	2.0 (1.7, 2.2)	1.8 (1.7, 2.2)	1.9 (1.7, 2.1)	1.9 (1.6, 2.1)	1.8 (1.6, 2.0)	1.8 (1.6, 2.1)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	36.8 (31.8, 41.8)	39.6 (29.2, 43.9)	35.6 (30.5, 41.5)	38.2 (32.8, 43.7)	36.2 (30.1, 43.4)	37.2 (32.2, 43.1)
	MRT (hr)	26.1 (22.8, 29.5)	25.2 (21.6, 29.7)	25.5 (22.4, 29.0)	29.3 (23.4, 35.3)	25.0 (22.5, 36.1)	28.1 (23.5, 33.6)
	V_{ss} (dL/kg)	0.75 (0.62, 0.87)	0.72 (0.58, 0.90)	0.72 (0.61, 0.85)	0.79 (0.63, 0.95)	0.75 (0.59, 0.99)	0.75 (0.63, 0.90)
VWF:CB	$t_{1/2}$ (hr)	20.3 (18.3, 22.4)	20.1 (17.1, 24.3)	20.0 (18.0, 22.2)	21.0 (18.6, 23.5)	20.9 (17.9, 23.4)	20.7 (18.4, 23.2)
	CL (dL/kg/hr)	0.014 (0.012, 0.016)	0.013 (0.010, 0.017)	0.013 (0.011, 0.016)	0.013 (0.010, 0.015)	0.011 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.014)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	3.1 (2.7, 3.4)	3.1 (2.8, 3.6)	3.0 (2.7, 3.4)	3.5 (3.0, 4.1)	3.7 (2.6, 4.0)	3.4 (2.9, 4.0)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	77.7 (65.4, 90.1)	76.3 (59.7, 95.3)	74.7 (63.3, 88.1)	84.5 (71.9, 97.1)	91.2 (65.9, 104.0)	81.8 (69.3, 96.6)
	MRT (hr)	29.5 (26.2, 32.7)	29.7 (24.1, 34.3)	28.9 (25.9, 32.3)	30.0 (26.4, 33.6)	29.3 (25.4, 34.5)	29.5 (26.1, 33.2)
	V_{ss} (dL/kg)	0.40 (0.34, 0.45)	0.39 (0.33, 0.41)	0.39 (0.34, 0.44)	0.37 (0.31, 0.42)	0.34 (0.33, 0.40)	0.36 (0.32, 0.41)

表 2.7.6.2-17. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK80 反復投与：すべての被験者）（071001 試験：RPK-FAS）（続き）

PK assessment	Parameter	PK1 rVWF (N = 15)			PK2 rVWF (N = 13)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:Ag	$t_{1/2}$ (hr)	25.5 (21.9, 29.0)	25.9 (19.4, 29.2)	24.7 (21.4, 28.5)	25.7 (22.7, 28.7)	25.8 (21.2, 28.3)	25.3 (22.6, 28.3)
	CL (dL/kg/hr)	0.016 (0.013, 0.020)	0.014 (0.011, 0.020)	0.015 (0.013, 0.019)	0.014 (0.011, 0.017)	0.012 (0.010, 0.018)	0.013 (0.011, 0.016)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	2.3 (2.0, 2.5)	2.2 (1.9, 2.6)	2.2 (2.0, 2.5)	2.4 (2.1, 2.7)	2.4 (2.0, 2.8)	2.3 (2.0, 2.7)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	69.2 (56.7, 81.6)	70.2 (49.6, 87.6)	65.5 (53.9, 79.7)	77.9 (65.3, 90.6)	83.1 (54.7, 97.7)	75.0 (62.7, 89.8)
	MRT (hr)	36.3 (31.5, 41.1)	36.5 (29.5, 41.6)	35.3 (30.9, 40.4)	37.4 (32.9, 42.0)	35.6 (30.0, 44.2)	36.8 (32.6, 41.4)
	V_{ss} (dL/kg)	0.55 (0.48, 0.62)	0.55 (0.45, 0.59)	0.54 (0.48, 0.61)	0.50 (0.43, 0.58)	0.50 (0.42, 0.54)	0.49 (0.43, 0.56)
FVIII:C	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	100.1 (76.6, 123.6)	96.8 (64.0, 126.5)	91.0 (70.1, 118.1)	97.7 (63.7, 131.7)	94.8 (60.4, 106.5)	87.2 (65.3, 116.4)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR Addendum 071001 Table 67, Table 69, Table 71, Table 73

RPK-FAS を対象として、VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose を、PK1 と PK2 との間で比較した結果を表 2.7.6.2-18 に示す。

VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose の幾何平均値の比とその 90% CI から、PK1 と PK2 の $AUC_{0\text{-}inf}$/dose はほぼ一致することが示された。

表 2.7.6.2-18. PK1 と PK2 の VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の AUC の比較
（PK80 反復投与：すべての被験者）（071001 試験：RPK-FAS）

Parameter	N	Ratio of GM	90% CI for Ratio of GM
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:RCo	13	0.9938	0.8699, 1.1353
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:CB	13	1.0552	0.9956, 1.1184
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose - VWF:Ag	13	1.1065	1.0113, 1.2107

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; GM = geometric mean; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR Addendum 071001 Table 83

2.6.2.2 VWF 多量体

ULMW VWF 多量体濃度 (%) の中央値は、投与前の 0%から rVWF 投与後 15 分に 29%に上昇した。その後、内因性 ADAMTS13 によって急速に切断され、投与後 12 時間から 24 時間の間に大幅に低下した。ULMW VWF 多量体濃度は、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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 65）。PK2 での rVWF 投与後も同様の VWF 多量体濃度プロファイルが得られた。

2.6.3 PK80 反復投与の部分集団解析：3 型 VWD 患者のみ

2.6.3.1 VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C

RPK-FAS の 3 型 VWD 患者（3 型 VWD の PK80 被験者）を対象とした PK1 及び PK2（6 カ月間の出血事象治療後）の rVWF 投与後の VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータを表 2.7.6.2-19 に示す。

VWF:RCo、VWF:CB 及び VWF:Ag の各 PK パラメータに PK1 と PK2 との間で大きな差は認められなかった。

PK1 及び PK2 の各投与後に内因性 FVIII の増加が認められ、FVIII:C の中央値は投与後 24 時間に最高値に達した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 66）。

RPK-PPS を対象とした解析でも同様の結果が得られた。

表 2.7.6.2-19. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK80 反復投与：3 型 VWD 患者）（071001 試験：RPK-FAS）

PK assessment	Parameter	PK1 rVWF (N = 11)			PK2 rVWF (N = 10)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:RCo	$t_{1/2}$ (hr)	19.1 (15.8, 22.4)	18.6 (13.9, 24.8)	18.5 (15.5, 22.1)	20.5 (17.1, 23.9)	19.0 (16.4, 23.7)	20.1 (17.2, 23.4)
	CL (dL/kg/hr)	0.027 (0.023, 0.032)	0.025 (0.023, 0.034)	0.027 (0.023, 0.031)	0.028 (0.022, 0.034)	0.026 (0.020, 0.038)	0.027 (0.022, 0.033)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	2.0 (1.8, 2.3)	1.9 (1.7, 2.5)	2.0 (1.8, 2.3)	1.9 (1.6, 2.2)	1.8 (1.6, 2.0)	1.9 (1.7, 2.1)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	38.4 (33.6, 43.2)	40.1 (36.2, 44.8)	37.7 (32.6, 43.5)	38.2 (30.8, 45.5)	38.2 (26.1, 49.4)	36.9 (30.3, 45.0)
	MRT (hr)	26.3 (21.7, 30.9)	25.2 (21.5, 33.0)	25.5 (21.4, 30.4)	28.2 (22.7, 33.6)	25.1 (22.5, 36.1)	27.4 (22.9, 32.7)
	V_{ss} (dL/kg)	0.71 (0.56, 0.85)	0.68 (0.52, 0.91)	0.68 (0.55, 0.83)	0.76 (0.64, 0.88)	0.76 (0.60, 0.99)	0.74 (0.62, 0.88)
VWF:CB	$t_{1/2}$ (hr)	20.6 (18.1, 23.1)	20.1 (17.1, 24.5)	20.3 (17.9, 23.0)	21.4 (18.2, 24.7)	21.9 (15.4, 25.6)	21.0 (17.9, 24.5)
	CL (dL/kg/hr)	0.013 (0.011, 0.015)	0.013 (0.010, 0.016)	0.012 (0.010, 0.014)	0.012 (0.010, 0.014)	0.010 (0.009, 0.015)	0.011 (0.010, 0.013)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	3.3 (2.9, 3.6)	3.1 (2.9, 3.7)	3.2 (2.9, 3.6)	3.7 (3.1, 4.3)	3.8 (2.7, 4.1)	3.7 (3.1, 4.3)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	83.7 (70.1, 97.3)	78.1 (64.7, 111.9)	81.6 (69.5, 95.8)	89.5 (76.2, 102.8)	96.3 (66.4, 107.2)	87.6 (74.2, 103.3)
	MRT (hr)	29.8 (25.6, 34.1)	29.7 (23.8, 37.4)	29.2 (25.3, 33.7)	30.5 (25.6, 35.3)	30.6 (22.4, 36.9)	29.8 (25.4, 35.0)
	V_{ss} (dL/kg)	0.36 (0.33, 0.40)	0.38 (0.33, 0.41)	0.36 (0.32, 0.40)	0.34 (0.31, 0.38)	0.34 (0.33, 0.39)	0.34 (0.31, 0.38)

表 2.7.6.2-19. VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag 及び FVIII:C の PK パラメータ（PK80 反復投与：3 型 VWD 患者）（071001 試験：RPK-FAS）（続き）

PK assessment	Parameter	PK1 rVWF (N = 11)			PK2 rVWF (N = 10)		
		Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)	Mean (95% CI)	Median (95% CI)	GM (95% CI)
VWF:Ag	$t_{1/2}$ (hr)	26.2 (22.2, 30.3)	25.9 (22.5, 34.1)	25.6 (22.0, 29.8)	26.0 (22.1, 29.9)	26.0 (20.6, 31.6)	25.6 (22.1, 29.6)
	CL (dL/kg/hr)	0.014 (0.012, 0.016)	0.014 (0.011, 0.017)	0.014 (0.012, 0.016)	0.013 (0.010, 0.015)	0.012 (0.010, 0.018)	0.012 (0.010, 0.014)
	IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	2.4 (2.1, 2.7)	2.4 (1.9, 2.8)	2.4 (2.1, 2.7)	2.5 (2.2, 2.9)	2.4 (2.1, 2.9)	2.5 (2.2, 2.8)
	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	73.8 (62.4, 85.2)	71.0 (59.8, 96.2)	72.1 (62.0, 83.8)	83.7 (70.9, 96.6)	86.6 (55.1, 98.9)	81.8 (69.1, 96.8)
	MRT (hr)	37.0 (31.4, 42.6)	36.5 (30.6, 48.2)	36.2 (31.2, 42.0)	38.1 (32.2, 43.9)	37.2 (29.1, 45.8)	37.3 (32.0, 43.5)
	V_{ss} (dL/kg)	0.51 (0.46, 0.56)	0.55 (0.45, 0.57)	0.50 (0.45, 0.56)	0.46 (0.41, 0.51)	0.46 (0.41, 0.53)	0.46 (0.41, 0.51)
FVIII:C	$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	115.2 (89.1, 141.3)	116.8 (87.8, 171.3)	108.1 (82.7, 141.4)	112.2 (71.9, 152.5)	98.3 (75.3, 122.5)	104.1 (79.9, 135.6)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; FVIII:C = factor VIII coagulation activity; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; $t_{1/2}$ = elimination half-life; PK = pharmacokinetic; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:Ag = von Willebrand factor antigen; VWF:CB = von Willebrand factor collagen binding activity; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR Addendum 071001 Table 75, Table 77, Table 79, Table 81

2.6.3.2 VWF 多量体

3 型 VWD 患者の ULMW VWF 多量体濃度 (%) の中央値は、投与前の 0%から rVWF 投与後 15 分に 30%に上昇した。その後、内因性 ADAMTS13 によって急速に切断され、投与後 24 時間から 48 時間の間に大幅に低下した。ULMW VWF 多量体濃度は、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（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Addendum Table 66）。PK2 での rVWF 投与後も同様の VWF 多量体濃度プロファイルが得られた。

2.6.4 PK50 と PK80 の PK パラメータの比較

von Willebrand 病を有する成人患者（日本人を含む）を対象に、本剤 50 又は 80 IU/kg を静脈内単回投与した際の PK パラメータを表 2.7.6.2-20 に示す。

表 2.7.6.2-20. VWF:RCo の PK 評価

	50 IU/kg (N = 14)	80 IU/kg (N = 15)
$t_{1/2}$ (hr)	22.6 ± 5.34	19.1 ± 4.32
CL (dL/kg/hr)	0.025 ± 0.005	0.029 ± 0.009
IR at C_{max} ([U/dL]/[U/kg VWF:RCo])	1.9 ± 0.41	2.0 ± 0.39
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·U/dL)	2105.4 ± 427.51	2939.0 ± 732.72

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IR = incremental recovery; $t_{1/2}$ = elimination half-life

注：平均値 ± 標準偏差

generated by 07_a20[redacted]_pk.sas

2.7 安全性の結果

2.7.1 曝露状況

試験期間中、37 例の被験者に治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）が合計 318 回投与された。192 件の出血事象に対する投与回数の平均値 ± SD は 1.2 ± 0.56 回、中央値（範囲）は 1.0 (1–4) 回であった（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 38）。rVWF:rFVIII を投与された出血事象 1 件あたりの実際の投与量の平均値 ± SD は、rVWF が 48.6 ± 15.27 IU/kg、rFVIII が 35.9 ± 13.90 IU/kg であり、rVWF 単独を投与された出血事象 1 件あたりの実際の rVWF 投与量の平均値 ± SD は 64.1 ± 31.24 IU/kg であった。rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独を投与された出血事象 1 件あたりの rVWF 総投与量の平均値 ± SD は 57.4 ± 30.27 IU/kg であった（表 2.7.6.2-13）。治験薬投与回数ごとの出血事象の件数及び割合を表 2.7.6.2-9 に示した。

2.7.2 有害事象

2.7.2.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-21 に示す。

37 例中 25 例 (67.6%) が治験薬の投与開始時点以降に有害事象を発現した。このうち 5 例 (13.5%) に認められた有害事象では治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は 7 例 (18.9%) に認められ、このうち 1 例 (2.7%) に発現した 2 件の重篤な有害事象（「胸部不快感」及び「心拍数増加」）では治験薬との因果関係が否定されなかった。試験期間中に死亡は認められなかった。

表 2.7.6.2-21. 有害事象の概要（071001 試験：安全性解析対象集団）

	Overall (N = 37) n (%)
Subjects with at least one AE	25 (67.6)
Subjects with at least one AE related to IP	5 (13.5)
Subjects with at least one SAE	7 (18.9)
Subjects with at least one SAE related to IP	1 (2.7)
Deaths	0

AE = adverse event; IP = investigational product; SAE = serious adverse event

Source: CSR 071001 Section 12.2.3.3, 12.3.1.1, Table 113

2.7.2.2 すべての有害事象

すべての有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.2-22 に示す。

37 例中 25 例 (67.6%) に 125 件の有害事象が発現した。多く認められた有害事象 (2 例以上) は「頭痛」［4 例 (10.8%)］、「鉄欠乏性貧血」、「嘔吐」、「上気道感染」及び「関節痛」［各 3 例 (8.1%)］、「貧血」、「回転性めまい」、「悪心」、「注入部位異常感覚」、「挫傷」、「裂傷」及び「背部痛」［各 2 例 (5.4%)］であった。

4 件の重篤な有害事象を除き、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.2-22. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（071001 試験：安全性解析対象集団）

SOC	PT	Overall (N = 37) n (%)	AEs n’
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	3 (8.1)	4
	貧血	2 (5.4)	2
	出血性貧血	1 (2.7)	1
	白血球減少症	1 (2.7)	2
	リンパ球減少症	1 (2.7)	1
	好中球減少症	1 (2.7)	2
心臓障害	洞性不整脈	1 (2.7)	1
	洞性頻脈	1 (2.7)	1
	頻脈	1 (2.7)	1
耳および迷路障害	回転性めまい	2 (5.4)	3
	耳鳴	1 (2.7)	1
胃腸障害	嘔吐	3 (8.1)	4
	悪心	2 (5.4)	2
	便秘	1 (2.7)	1
	消化不良	1 (2.7)	1
	胃潰瘍	1 (2.7)	1
	胃炎	1 (2.7)	1
	胃腸出血	1 (2.7)	1
	胃食道逆流性疾患	1 (2.7)	1
	痔核	1 (2.7)	1
	腸間膜血腫	1 (2.7)	1
	口内炎	1 (2.7)	1
	歯痛	1 (2.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位異常感覚	2 (5.4)	2
	胸部不快感	1 (2.7)	1
	薬剤離脱症候群	1 (2.7)	1
	疲労	1 (2.7)	1
	注入部位血管外漏出	1 (2.7)	1
	倦怠感	1 (2.7)	1
	発熱	1 (2.7)	1
	軟部組織の炎症	1 (2.7)	3

表 2.7.6.2-22. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（071001 試験 : 安全性解析対象集団）（続き）

SOC	PT	Overall (N = 37) n (%)	AEs n’
肝胆道系障害	胆嚢炎	1 (2.7)	1
	胆石症	1 (2.7)	1
免疫系障害	薬物過敏症	1 (2.7)	1
	季節性アレルギー	1 (2.7)	1
感染症および寄生虫症	上気道感染	3 (8.1)	5
	憩室炎	1 (2.7)	1
	喉頭炎	1 (2.7)	1
	鼻咽頭炎	1 (2.7)	2
	骨髄炎	1 (2.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	2 (5.4)	2
	裂傷	2 (5.4)	4
	妊娠時曝露	1 (2.7)	1
	ストレス骨折	1 (2.7)	1
	有毒性刺傷	1 (2.7)	1
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (2.7)	1
	拡張期血圧低下	1 (2.7)	1
	収縮期血圧上昇	1 (2.7)	1
	心電図Ｔ波逆転	1 (2.7)	1
	心拍数増加	1 (2.7)	1
	肝酵素上昇	1 (2.7)	1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1 (2.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3 (8.1)	16
	背部痛	2 (5.4)	3
	関節可動域低下	1 (2.7)	1
	頚部痛	1 (2.7)	1
	四肢痛	1 (2.7)	1
神経系障害	味覚異常	1 (2.7)	1
	片頭痛	1 (2.7)	1
	失神寸前の状態	1 (2.7)	1
	頭痛	4 (10.8)	12
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1 (2.7)	1
	妊娠	1 (2.7)	1

表 2.7.6.2-22. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（071001 試験 : 安全性解析対象集団）（続き）

SOC	PT	Overall (N = 37) n (%)	AEs n’
精神障害	パニック発作	1 (2.7)	1
腎および尿路障害	血尿	1 (2.7)	1
生殖系および乳房障害	子宮ポリープ	1 (2.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1 (2.7)	1
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1 (2.7)	1
	全身性そう痒症	1 (2.7)	1
	乾癬	1 (2.7)	1
社会環境	刺青	1 (2.7)	1
血管障害	ほてり	1 (2.7)	1
	高血圧クリーゼ	1 (2.7)	1

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class

注：n = 有害事象を発現した被験者数

注：有害事象発現割合 (%) = 100 × 有害事象発現例数／対象被験者数

注：n’ = 有害事象発現件数

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 16.1 を用いた。

Program path: /Biometrics/von/pmda/Files/20[redacted]/prod/tfl/r3604_071001_ae_socpt.sas, Generated on: [redacted]20[redacted] 15:52

2.7.2.3 治験薬と関連のある有害事象

2.7.2.3.1 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.2-23 に示す。

5 例に発現した 8 件の有害事象が、治験責任医師によって rVWF との因果関係が否定できないと判定された。これらの有害事象は PT 別ではそれぞれ 1 例の被験者に発現した。8 件の因果関係が否定できない有害事象のうち、1 例（被験者番号[redacted]）に発現した 2 件（「胸部不快感」及び「心拍数増加」）が重篤と判定された。非重篤な 6 件の因果関係が否定できない有害事象は以下のとおりであった。

- 被験者番号[redacted]（PK50 被験者）：「頻脈」、「注入部位異常感覚」及び「味覚異常」（各 1 件）
- 被験者番号[redacted]（PK50 被験者）：「心電図 T 波逆転」（1 件）
- 被験者番号[redacted]（PK80 被験者）: rVWF 初回投与後（投与日）の「全身性そう痒症」（1 件）

・ 被験者番号[redacted]（PK50 被験者）：「ほてり」（1 件）

因果関係が否定できない有害事象の発現状況と用量又は投与頻度との間に明らかな関連は認められなかった。

表 2.7.6.2-23. SOC 別及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（071001 試験：安全性解析対象集団）

SOC	PT	Overall (N = 37) n (%)
心臓障害	頻脈	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1 (2.7)
	注入部位異常感覚	1 (2.7)
臨床検査	心電図 T 波逆転	1 (2.7)
	心拍数増加	1 (2.7)
神経系障害	味覚異常	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	1 (2.7)
血管障害	ほてり	1 (2.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class

注：n = 有害事象を発現した被験者数

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 16.1 を用いた。

Source: CSR 071001 Table 118

2.7.2.3.2 時間的に関連のある有害事象

治験薬投与と時間的に関連のある有害事象は 15 例に 38 件発現した（【5.3.5.2-1】 071001 試験 CSR Table 114）。このうち 8 件の有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

2.7.2.4 死亡

071001 試験では死亡例は認められなかった。

2.7.2.5 その他の重篤な有害事象

治験薬の投与開始時点以降に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2-24 に示す。

治験薬の投与開始時点以降に 7 例に 9 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 6 例に発現した 7 件の重篤な有害事象（「骨髄炎」、「便秘」、「子宮ポリープ」、「自然流産」、「胃腸出血」、「腸間膜血腫」及び「痔核」）は治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できると判定され、1 例（被験者番号[redacted]）に発現した 2 件の重篤な有害事象（「胸部不快感」及び「心拍数増加」）

は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。8 件の重篤な有害事象は試験完了前に消失した。被験者番号[redacted] に発現した治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象は試験完了時に継続中であった。

また、1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬の投与前に重篤な有害事象を発現した。

重篤な有害事象の主要な叙述を 2.9 項に示す。また、重篤な有害事象の詳細な叙述を【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR 14.2 項に示す。

表 2.7.6.2-24. 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
PK50 + Treatment								
[redacted]	CONSTIPATION/ 胃腸障害/ 便秘	Unrelated/ Moderate	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 295)	59.3 days	3 days	Cyclizine, Morphine, Movicol, Pantoprazole, Paracetamol, Phosphate, Senna, Tranexamic acid
[redacted]	CHEST DISCOMFORT/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸部不快感	Related/ Moderate	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 43)	0.0 days	< 24 hours	Oxygen
	INCREASED HEART RATE/ 臨床検査/ 心拍数増加	Related/ Moderate	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 43)	0.0 days	< 24 hours	Oxygen

表 2.7.6.2-24. 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
[redacted]	GASTROINTESTINAL BLEED/ 胃腸障害/ 胃腸出血	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 52)	39.0 days	5 days	Co-phenylcaine, Endoscopy, Fentanyl, Metoclopramide, Midazolam, Pantoprazole, Red blood cells
PK80 + Treatment								
[redacted]	INFECTIOUS INFLAMMATION OF RIGHT HUMERUS/ 感染症および寄生虫症/ 骨髄炎	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 175)	14.0 days	19 days	Biotrakson, Biseptol, Colistin, Excision of inflammatory infiltration of right humerus
[redacted]	UTERINE POLYPS/ 生殖系および乳房障害/ 子宮ポリープ	Unrelated/ Severe	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 260)	58.0 days	9 days	Ibuprofen, Polyp removed

表 2.7.6.2-24. 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（071001 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Subject Number	Reported Term/ MedDRA SOC/ MedDRA PT	Relationship to IP/Severity	Outcome	Action Taken	AE Onset Date (Study Day)	Days Since Last Study Infusion	Duration	Concomitant Medication
[redacted]	SIGMOID COLON MESENTERIC HEMATOMA/ 胃腸障害/ 腸間膜血腫	Unrelated/ Severe	Recovering/ resolving	Dose not changed	20[redacted] (Day 132)	94.0 days	Ongoing	Human factor VIII, Zosyn
	THROMBOSED EXTERNAL HEMORRHOID/ 胃腸障害/ 痔核	Unrelated/ Mild	Recovered/ resolved	Dose not changed	20[redacted] (Day 148)	110.0 days	2 days	Small incision
Treatment Only								
[redacted]	SPONTANEOUS ABORTION/ 妊娠、産褥および周産期の状態/ 自然流産	Unrelated/ Mild	Recovered/ resolved	Drug withdrawn	20[redacted] (Day 198)	16.8 days	< 24 hours	Exceresis

AE = adverse event; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 16.1 を用いた。

Source: CSR 071001 Listing 55

2.7.2.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与又は試験手順との関連性から重要と判定されたその他の有害事象の発現はなかった。

2.7.2.6.1 血栓性事象

血栓性事象は認められなかった。

2.7.3 臨床検査値

2.7.3.1 血液学的検査

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、リンパ球数、血小板数、平均赤血球容積（以下「MCV」）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下「MCHC」）に臨床的に重要な異常値が認められた。いずれの異常値も既存疾患に起因するものと考えられ、有害事象とは判定されなかった。

2.7.3.2 血液生化学検査

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）に臨床的に重要な異常値が認められた。いずれの異常値も既存疾患に起因するものと考えられ、有害事象とは判定されなかった。

2.7.3.3 凝固検査

23 例 (62.2%) の被験者に、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下「aPTT」）の臨床的に重要な異常高値が認められた。また、11 例 (29.7%) には臨床的に重要でない aPTT の異常値が認められ、3 例 (8.1%) は正常値を示した。aPTT の異常は基礎疾患である VWD の状態と関連があると考えられた。プロトロンビン時間については、35 例 (94.6%) が正常値を示し、2 例 (5.4%) に臨床的に重要でない異常値が認められた。プロトロンビン時間の INR については、36 例 (97.3%) が正常値を示し、1 例に異常値が認められた。INR 異常値に関する臨床的重要性は評価されなかった（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Addendum Table 97）。

2.7.3.4 ADAMTS13

ADAMTS13 活性 (%) については、スクリーニング時のみ測定した。2 例に臨床的に重要な異常値が認められた［被験者番号[redacted]（PK50 被験者）で 150%、被験者番号[redacted]（PK80 被験者）で 183%］。8 例 (21.6%) に臨床的に重要でない異常値が認められ、12 例 (32.4%) に臨床的重要性が不明である異常値が認められ、15 例 (40.5%) が正常値を示した（【5.3.5.2-1】071001 試験 CSR Addendum Table 98）。なお、ADAMTS13 活性の異常低値が認められた被験者はいなかった。

2.7.3.5 D ダイマー

PK 又は出血治療に関連する一連の検査で、D ダイマーに臨床的に重要な異常値が認められた被験者はいなかった。在宅治療の適格性確認のために追加で計画された検査で、治験薬投与前に D ダイマーの臨床的に重要な異常高値が 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた。

2.7.3.6 可溶性 P-セレクチン

可溶性 P-セレクチンは血小板活性化の非特異的マーカーである。しかし、その結果は報告された臨床病理所見及び血小板数の経時推移との関連で解釈されるべきである。可溶性 P-セレクチンの異常値は認められなかった。

2.7.3.7 ウイルス血清学的検査

治験薬投与後に 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」）、ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）又はパルボウイルス B19（以下「PB19V」）のセロコンバージョンが確認された被験者はいなかった。ベースライン時（PK50 被験者では rVWF:rFVIII 又は rVWF の初回投与前、PK80 被験者では PK1 の rVWF 投与前）に 10 例が抗 HAV 検査陽性、12 例が抗 HBV 検査陽性、13 例が抗 HCV 検査陽性であった。すべての被験者が抗 HIV 検査陰性であり、15 例が PB19V 検査陽性であった。

2.7.3.8 抗体の出現

VWF 又は FVIII に対する中和抗体、VWF、rFurin 又は CHO 由来タンパク質に対する抗体及び抗マウス IgG 抗体が検出された被験者はいなかった。

1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬の初回投与前に抗マウス IgG 抗体陽性を示したが、治験薬の初回投与以降は、Part B 終了時点まで陰性であった。

2.7.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与後のバイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の変化に特定の傾向は認められなかった。

2.8 結論

rVWF を rFVIII と併用又は単独で投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが確認された。血栓性事象は認められなかった。VWF 又は FVIII に対する中和抗体、VWF、CHO 由来タンパク質若しくは rFurin に対する抗体、又は抗マウス IgG 抗体が出現した被験者はいなかった。VWF:RCo の PK プロファイルは既存のデータと一貫しており、rFVIII 併用の有無によらず同様であった。内因性 FVIII の安定化の維持が確認された。rVWF が単回投与されてから 6 時間以上循環すると FVIII:C 値が 40%超に増加する。そのため、ベースラインの血漿中 FVIII:C 値が 40%を下回る被験者では、止血に必要な血漿中 FVIII:C 値を得るため、rVWF 初回投与時に rFVIII の併用が必要となる。結論として、071001 試験の結果から rVWF の rFVIII との併用投与又は rVWF 単独投与が VWD 患者の出血に対する治療として安全かつ有効であることが支持される。

2.9 付録

2.9.1 重篤な有害事象の叙述

2.9.1.1 被験者番号 [redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：便秘

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

4[redacted]歳の白人男性被験者に発現した便秘に関する英国からの報告である。本被験者は PK50 + 出血事象治療群に組み入れられた。rVWF:rFVIII［rVWF 50 IU/kg と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）38.5 IU/kg の併用］投与後に rVWF と生理食塩液［rVWF 50 IU/kg と生理食塩液（プラセボ）］の併用投与、又は rVWF と生理食塩液の併用投与後に rVWF:rFVIII 投与のいずれかの投与順に無作為化され、単盲検下で静脈内投与を受けた。

被疑薬の詳細：日付は報告されていないが、PK 評価のための 1 回目の静脈内投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた（投与時間及び投与部位については報告なし）。20[redacted]年 7 月 2 日 11:12、PK 評価のための 2 回目の静脈内投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が 20 分かけて行われた。20[redacted]年 2 月 1 日 15:20、消化管粘膜出血のために rVWF:rFVIII（3923 単位、rVWF のロット番号[redacted]）が静脈内投与された。これが、本事象発現前の最後の rVWF:rFVIII 投与であった。

事象の詳細：本被験者は心窩部、背部及び腰部の疼痛（発症日時は 20[redacted] 年 4 月 1 日 23:45）が胸部下部及び上腹部に放散し、体を動かすと悪化したため入院した。本被験者は 3–4 日前から疼痛を訴えていた。疼痛は波打つように生じており、疼痛が強まる又は弱まる原因は不明であった。疼痛の程度は 10 を最大として 8–9 であった。また、本被験者は軽度の悪心、食欲不振及び 3 日間の無排便を訴えた。前週には発熱があった。腸からの出血は認められず、熱もなかった。本被験者は、逆流性症状が特に夜間に現れると訴えたが、これは従来から長く続く症状であった。本被験者の腹部は柔らかく、疼痛の正確な部位を評価することは困難であった。胸部 X 線及び心電図は正常であり、尿試験紙を用いた尿検査の結果は陰性であった。全血球数、肝機能検査値並びに腎機能及び骨機能の血液検査値は正常であったが、γ グルタミルトランスフェラーゼ（以下「GGT」）の値が 119（単位及び基準範囲については報告なし）とやや高かった。C 反応性タンパク質（以下「CRP」）は 65（単位及び基準範囲については報告なし）であった。20[redacted] 年 4 月 2 日、便秘に対してリン酸浣腸が 1 回行われ、疼痛に対してアセトアミノフェンの投与（1 g、1 日 4 回、経口）、便秘に対してセンナの投与（7.5 mg、1 日 1 回、経口）が開始された。20[redacted] 年 4 月 3 日、便秘に対して Movicol の投与（1 包、1 日 2 回、経口）、適応症は報告されていないがオメプラゾールの投与（20 mg、1 日 1 回、経口）が開始された。さらに、疼痛に対してコデインリン酸塩の投与（30 mg、1 日 4 回、経口）が開始され、輸液の静脈内投与が行われた。20[redacted] 年 4 月 3 日、本被験者は退院した。退院時、本被験者の CRP は 30 であった。

転帰：回復／消失（20[redacted] 年 4 月 3 日 16:00）

既往歴：腎結石及び VWD

併用薬：報告なし

関連性評価（腹部に放散する心窩部痛、背部痛、腰部痛）：重症度 - 中等度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - 治験薬（rVWF 及び rFVIII）及び試験手順と関連なし。他の病因 - 便秘。

追加情報（20[redacted]年 4 月 12 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、腹部に放散する心窩部痛、背部痛、腰部痛から、便秘に訂正された。有害事象の詳細（入院日）、被疑薬の詳細、被験者の人口統計学的特性（事象発現時の年齢）、既往歴及び他の病因が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 6 月 11 日 11:30（以前は報告なし）、PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用、静脈内）が 22 分かけて行われた。

事象の詳細：本被験者は 20[redacted] 年 4 月 2 日に入院した。20[redacted] 年 3 月 2 日にコデインリン酸塩の投与が開始されたことが判明した（以前は報告なし）。腹部超音波検査の結果はほぼ正常で、胆石 1 個と軽度の壁肥厚が認められた。検査の結果から、軽度の胆嚢炎の可能性が示された。

既往歴：鼻出血、慢性 C 型肝炎、気管支喘息、反復性尿路感染、尿路感染に伴う血尿、左耳下腺結石及び不眠症。20[redacted] 年 2 月 1 日の消化管粘膜出血以外に、消化管の既往歴はなかった。

関連性評価（便秘）：重症度、重篤性の基準及び関連性評価に変更なし。他の病因 - なし（以前の報告では便秘）。

追加情報（20[redacted] 年 4 月 25 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。人口統計学的特性（生年月日）、被疑薬の詳細、診断検査及び臨床検査データが追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted]年 2 月 1 日に投与された rFVIII のロット番号（[redacted]）が判明した。バイアル合計 8 本（容量 39.4 mL）が使用された。

事象の詳細：追跡調査によると、本被験者が 20[redacted] 年 4 月 1 日（以前の報告では 20[redacted] 年 4 月 2 日）に来院する 3–4 日前に本症状が発現した可能性があるが、治験実施医療機関が本事象を知ったのが 20[redacted] 年 4 月 1 日であった。本治験実施医療機関は、本被験者に逆流性症状の既往があること、本被験者から最初の訴えがあったのは入院時であることを否定した。腹部 X 線検査では、上行結腸から直腸までの全体に糞便が認められた。GGT 及び CRP の単位はそれぞれ U/L 及び mg/L で、基準範囲はそれぞれ 8–61 U/L 及び 0–5 mg/L であった。逆流性症状（胸やけ）に対してオメプラゾールが投与されたことが判明した（以前は報告なし）。

追加情報（20[redacted] 年 7 月 15 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。人口統計学的特性（生年月日）、入院日、他の病因及び被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted]年 6 月 11 日 11:50（以前の報告では 11:30）、PK 評価のための 1 回目の投与が行われた。

事象の詳細：本被験者は 20[redacted] 年 4 月 2 日（以前の報告では 20[redacted] 年 4 月 1 日）に入院した。

関連性評価（便秘）：他の病因 - 便秘の原因は治験薬ではなく、水分摂取量が少なかったことと考えられる（以前の報告では「なし」）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 21 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被験者の人口統計学的特性（年齢）、被疑薬、治療薬、既往歴及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted]年 6 月 11 日 11:08–11:30（以前は開始時刻は 11:50 と報告されており、終了時刻は報告されていなかった）に PK 評価のための 1 回目の投与が行われ、20[redacted]年 7 月 2 日 10:52–11:12（以前は開始時刻は 11:12 と報告されており、終了時刻は報告されていなかった）に PK 評価のための 2 回目の投与が行われたことが判明した。

事象の詳細：20[redacted] 年 4 月 2 日（以前の報告では 20[redacted] 年 4 月 3 日）に Movicol の投与が開始されたことが判明した。

既往歴：治験実施医療機関は、消化管粘膜出血は 20[redacted] 年 1 月 25 日から 20[redacted] 年 2 月 1 日の間に発現し（以前の報告では 20[redacted] 年 2 月 1 日に発現）、本被験者には消化管出血の既往歴があることを確認した。

関連性評価（便秘）：他の病因 - 便秘の原因は治験薬ではなく、水分摂取量が少なかったことである可能性がある（以前の報告では「便秘の原因は治験薬ではなく、水分摂取量が少なかったことと考えられる」）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 5 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象、被疑薬、治療薬及び併用薬並びに既往歴に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：治験実施医療機関は、rVWF:rFVIII 76.4 mL（以前の報告では 3923 単位）が 20[redacted] 年 2 月 1 日に投与されたことを確認した。内訳は、ロット番号[redacted]、力価 690 IU の rVWF を 37 mL（バイアル 8 本）及びロット番号[redacted]、力価 498 IU の rFVIII を 39.4 mL（バイア

ル 7 本）（以前の報告ではバイアル 8 本）であった。20[redacted] 年 2 月 1 日の投与に関して報告された用量は、実際に投与された用量であった。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

事象の詳細：以前に報告された輸液の静脈内投与が実際には行われていなかったことが判明した。被験者の入院期間中に以下の薬剤が追加処方された。アセトアミノフェン 1 g、モルヒネ 5 mg、cyclizine 50 mg、パントプラゾール 40 mg 及びトラネキサム酸 500 mg、いずれも静脈内（投与頻度、投与日及び適応症については報告なし）。20[redacted] 年 2 月 22 日（以前の報告では 20[redacted] 年 3 月 2 日）、コデインリン酸塩の投与が開始された。投与開始は便秘の発現日より前で、本事象発現時も必要に応じて投与されており、コデインリン酸塩は併用薬とみなされた。治験実施医療機関は、便秘の発現前 1 週間に発熱はなかったこと、便秘の発現日は 20[redacted] 年 4 月 1 日であることを確認した。

既往歴：鼻出血は軽度の出血事象と報告されたため、既往歴とはみなされなかった。

併用薬：コデインリン酸塩（以前は報告なし）。

2.9.1.2 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：胸部不快感、心拍数増加

治験依頼者による関連性評価：関連あるかもしれない

治験責任医師による関連性評価：おそらく関連あり

3 型 VWD を有する白人男性被験者（19[redacted] 年生まれ）に発現した胸部不快感及び心拍数増加に関する英国からの報告である。本被験者は PK50 + 出血事象治療群に組み入れられた。rVWF:rFVIII［rVWF 50 IU/kg と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）38.5 IU/kg の併用］投与後に rVWF と生理食塩液［rVWF 50 IU/kg と生理食塩液（プラセボ）］の併用投与、又は rVWF と生理食塩液の併用投与後に rVWF:rFVIII 投与のいずれかの投与順に無作為化され、単盲検下で投与を受けた。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 6 月 12 日 11:12–11:27 に、PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた。20[redacted] 年 6 月 25 日 12:04–12:20、PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた。20[redacted] 年 7 月 3 日及び 20[redacted] 年 7 月 13 日に、左足関節出血の治療のために rVWF（ロット番号[redacted]）及び rFVIII（ロット番号[redacted]）の投与（1 日当たりの合計投与量 51.0 mL）が行われた。20[redacted] 年 7 月 22 日 16:02、左足関節出血のために rVWF（ロット番号[redacted]）及び rFVIII（ロット番号[redacted]）が 24 分かけて静脈内投与された（合計投与量 51.0 mL）。20[redacted] 年 7 月 24 日 17:30、左足関節出血の治療のために rVWF（3312 単位、ロット番号[redacted]）及び rFVIII（2541 単位、ロット番号[redacted]）が左手に静脈内投与される予定であった。しかし、3 分後に胸部不快感及び心拍数増加発現のため投与が中断され、合計投与量は 6.0 mL のみであった。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 24 日 17:33、rVWF:rFVIII 投与開始 3 分後に胸部の「不快感」が発現した。疼痛はなく、めまい及び頻脈が認められた。これらの症状はアレルギー性事象に関連すると推定された。標準治療として酸素が 2 L/min で投与された。10 分以内に状態は改善し、3 時間以内に完全に回復した。心電図から洞性不整脈が示されたが、それ以外は正常であった。補正 QT 間隔はベースライ

ンと同じであった。血液検体が採取され、軽度の低カリウム血症 (3.3 mmol/L) が認められたが、12 時間後のトロポニン値は正常であった（10 未満）。本被験者は一晩入院し、経過観察を受けた。カリウムの再検査値が正常となったため、本被験者は 20[redacted] 年 7 月 25 日に退院し、後遺症はなかった。

転帰：回復／消失（20[redacted] 年 7 月 24 日 21:00）

既往歴：3 型 VWD、胆嚢切除、肝炎、右肘・左肘・左足関節の再発性関節出血（標的関節）

併用薬及び関連する前治療薬：Wilate

関連性評価（胸部不快感及び心拍数増加）：重症度 - 中等度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - 治験薬とおそらく関連あり、試験手順と関連あり。他の病因 - 報告なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 8 月 2 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。治験薬情報及び臨床検査データが追加又は修正された。

被疑薬の詳細：rVWF（3300 IU、ロット番号[redacted]）及び rFVIII（2541 IU、ロット番号[redacted]）が 20[redacted] 年 7 月 5 日（以前の報告では 20[redacted] 年 7 月 3 日）15:46–16:10 及び 20[redacted] 年 7 月 13 日 22:10–22:40 に静脈内投与されたことが判明した。20[redacted] 年 7 月 22 日 16:02、左足関節出血のために rVWF（4140 単位、ロット番号[redacted]、24 分間、左手）が静脈内投与された。20[redacted] 年 7 月 22 日 16:02–16:33 に（以前の報告では「24 分かけて」）rVWF（3300 IU、ロット番号[redacted]）及び rFVIII（2541 IU、ロット番号[redacted]）が静脈内投与されたことが判明した。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 24 日 18:47、血液検体が採取された。検査結果は、ヘモグロビン 15.2 g/dL（基準範囲 12.0–16.5 g/dL）、白血球数（以下「WBC」）4.9 × 10^9/L（基準範囲 4.0–11.0 × 10^9/L）、血小板数 177 × 10^9/L（基準範囲 150–400 × 10^9/L）、ヘマトクリット 0.45 L/L（基準範囲 0.36–0.49 L/L）、赤血球数（以下「RBC」）5.21 × 10^{12}/L（基準範囲 3.97–5.54 × 10^{12}/L）であった。20[redacted] 年 7 月 25 日 10:56、血液検体が採取された。検査結果は、ヘモグロビン 15.8 g/dL、WBC 4.4 × 10^9/L、血小板数 188 × 10^9/L、ヘマトクリット 0.45 L/L、RBC 5.32 × 10^{12}/L であった。トロポニン T は、10 ng/L 未満（基準範囲 10 ng/L 以下）であった。20[redacted] 年 7 月 25 日 11:01、採取された血液検体の検査結果は、プロトロンビン時間 11.2（基準範囲 8.9–12.0）、INR 1.1（基準範囲 0.9–1.1）、aPTT 34（基準範囲 21–31）、FVIII（比色法）41.1 IU/dL（基準範囲 51–160 IU/dL）、VWF:Ag 20.8 IU/dL（基準範囲 50–156 IU/dL）、VWF:RCo 機能アッセイ 4.0 U/dL（基準範囲 50–161 U/dL）であった。

関連性評価：治験薬と関連あり。

追跡調査情報（20[redacted] 年 8 月 10 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被験者の人口統計学的特性（身長）、治験薬情報、臨床検査データ及び有害事象の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 22 日 16:02 に、左足関節出血に対して rVWF（4140 単位、ロット番号[redacted]、24 分間、左手）は静脈内投与されていなかったことが判明した。20[redacted] 年 7 月 24 日に予定されていた rVWF 及び rFVIII の投与は 17:35（以前の報告では 17:30）に開始されたことが判明した。

事象の詳細：胸部不快感及び心拍数増加発現前のバイタルサインは、血圧 116/78 mmHg、脈拍 86 bpm、呼吸数 18 であった。胸部不快感及び心拍数増加の発現時刻は 17:38（以前の報告では 17:33）であったことが判明した。17:42（事象発現後）のバイタルサインは、血圧 146/96 mmHg、脈拍 94 bpm であった。20[redacted] 年 7 月 24 日、治験実施医療機関での臨床検査結果は、血小板数 181 × 10^9/L であった。

追跡調査情報（20[redacted] 年 9 月 14 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ、ロット番号[redacted]）のバッチ評価の結果が提供され、被疑薬の詳細、既往歴、事象の詳細及び関連する前治療薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：バッチ評価で品質上の問題は認められなかった。本バッチ（[redacted]）の rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）は、確立された製造方法及び規格に準拠して製造され、出荷された。バッチ評価の結果、報告された事象に関連する可能性のある品質上の問題は本バッチでは確認されなかった。20[redacted]年 7 月 24 日、治験薬が回収された。

事象の詳細：事象発現直後の VWF 活性は測定されなかった。

既往歴：クリオプレシピテートに対するアレルギー（時には蕁麻疹、日付不明、ヒドロコルチゾン及び Piriton が投与された）及び膨疹（一定の Wiloctin 投与後にサイズは不変となり、無治療で自然消失）。心疾患及び呼吸器疾患の既往歴はなし。

併用薬及び関連する前治療薬：新鮮凍結血漿／輸血 CRYOPPT（19[redacted]–19[redacted] 年）、KABI AHF/KABI FORTE（19[redacted]–19[redacted] 年）、HAEMATE-P（19[redacted]–19[redacted] 年）、CRYOPPT（19[redacted]–20[redacted] 年）、Wiloctin（20[redacted]–20[redacted] 年）及び Wilate（20[redacted]年以降）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 7 日）：

rVWF（ロット番号[redacted]）のバッチ評価結果が提供された。被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：バッチ評価で品質上の問題は認められなかった。本バッチ（[redacted]）の rVWF は確立された製造方法及び規格に準拠して製造され、出荷された。バッチ評価の結果、報告された事象に関連する可能性のある品質上の問題は本バッチでは確認されなかった。

追跡調査情報（20[redacted]年 2 月 24 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、胸部不快感及び心拍数増加から輸血反応に訂正された。有害事象及び臨床検査データに関する詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：事象発現前のバイタルサインは、10:20（以前は時刻の報告なし）に測定された。20[redacted]年 7 月 24 日の血小板数 181 × 10^9/L が誤って報告されていたことが判明した。20[redacted] 年 7 月 25 日、カリウムは 3.9 mmol/L（基準範囲 3.5–5.3 mmol/L）であった。

関連性評価（輸血反応）：重症度、重篤性の基準、関連性評価及び他の病因に変更なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 11 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、輸血反応から胸部不快感及び心拍数増加に訂正された。有害事象、被疑薬、臨床検査データ及び既往歴に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：rVWF (4140 IU)（以前の報告では 3300 IU）及び rFVIII (2802 IU)（以前の報告では 2541 IU）が 20[redacted] 年 7 月 5 日及び 20[redacted]年 7 月 13 日 22:00–22:40（以前の報告では 22:10–22:40）に投与されたことが判明した。さらに、20[redacted]年 7 月 22 日に rVWF (4140 IU)（以前の報告では 3300 IU）及び rFVIII (2802 IU)（以前の報告では 2541 IU）が投与されたことが判明した。rVWF (4140 IU)（以前の報告では 3312 単位）及び rFVIII (2802 IU)（以前の報告では 2541 単位）が 20[redacted]年 7 月 24 日 17:30（以前の報告では 17:35）に投与されることになっていたが、投与開始 8 分後（以前の報告では 3 分後）に胸部不快感及び心拍数増加が発現したことが判明した。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 25 日 10:56（以前の報告では 11:01）にすべての検体が採取された。11:01 は採取時刻ではなく、血液凝固検査室が検体を受け取った時刻であった。

既往歴：クリオプレシピテートに対するアレルギー（発現時期は 19[redacted] 年）（以前の報告では発現日不明）。

関連性評価（胸部不快感及び心拍数増加）：重症度、重篤性の基準、関連性評価及び他の病因に変更なし。

2.9.1.3 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：胃腸出血

治験依頼者による関連性評価：関連性は考えにくい

治験責任医師による関連性評価：関連なし

3 型 VWD を有する 2[redacted] 歳の白人女性被験者に発現した胃腸出血に関するオーストラリアからの報告である。本被験者は PK50 + 出血事象治療群に組み入れられた。rVWF:rFVIII［rVWF 50 IU/kg と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）38.5 IU/kg の併用］投与後に rVWF と生理食塩液［rVWF 50 IU/kg

と生理食塩液（プラセボ）］の併用投与、又は rVWF と生理食塩液の併用投与後に rVWF:rFVIII 投与のいずれかの投与順に無作為化され、単盲検下で投与を受けた。

被疑薬の詳細:日付は報告されていないが、PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた。20[redacted]年 12 月 20 日、PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた。20[redacted]年 1 月 14 日の夕方、出血事象の治療のために rFVIII（2000 IU、静脈内、ロット番号[redacted]）及び rVWF（4560 IU、静脈内、ロット番号[redacted]）が投与された。20[redacted]年 1 月 15 日 17:35–17:50、rVWF（4550 IU、1 回、静脈内、ロット番号[redacted]）が投与された。

事象の詳細:20[redacted]年 1 月 11 日、本被験者に起立時の浮動性めまいが発現し、軽度の悪心が伴った。最初の浮動性めまいは落ち着いたが、その後の 48 時間、軽度の労作でメレナ及び疲労が発現した。20[redacted]年 1 月 14 日、本被験者は入院し、消化管出血（おそらく上部）があり、二次性貧血を起こしていると考えられた。入院日のヘモグロビンは 54 g/L（基準範囲の報告なし）であった。本被験者は、20[redacted]年 1 月 14 日の rFVIII 及び rVWF の投与後にメレナはなかったと報告した。濃縮血液 4 単位投与後、ヘモグロビンは 95 g/L まで上昇した。20[redacted]年 1 月 14 日、Endone（5 mg、経口、19:55 に開始）が頭痛及びストレス骨折に対して投与され、悪心予防のために Maxolon（10 mg、静脈内、19:55 に開始）が投与された。20[redacted]年 1 月 15 日、内視鏡検査が行われた。内視鏡検査では直近の出血の所見とともに 2 つの慢性胃潰瘍が認められた。同日、胃逆流／胃潰瘍に対してパントプラゾール（80 mg、静脈内、1 日 3 回）、パントプラゾール（40 mg、経口、1 日 2 回）、鉄欠乏に対して葉酸（1 日あたり 5 mg、経口）、鎮痛療法としてアセトアミノフェン（1 g、経口、必要に応じて 1 日 4 回）、蕁麻疹に対してロラタジン（10 mg、経口、1 回）の投与が開始された。20[redacted]年 1 月 16 日、本被験者は退院し、間欠的に服用していたメロキシカムを中止するよう指示された。

転帰：回復／消失（20[redacted]年 1 月 15 日）

既往歴：鎮痛療法を必要とする中足骨ストレス骨折及び VWD

併用薬：なし

関連性評価（胃腸出血）：重症度 - 高度。重篤性の基準 - 生命を脅かすもの及び入院。関連性評価 - 治験薬（rVWF 及び rFVIII）及び試験手順と関連なし。他の病因 - 非ステロイド性薬剤の使用と関連あるかもしれない。

追加情報（20[redacted]年 1 月 29 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。既往歴、臨床検査データ及び被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted]年 1 月 14 日 19:15–19:30 に rFVIII 及び rVWF が投与されたことが判明した。

事象の詳細：入院日の本被験者の網状赤血球数は 8.4%（絶対数 156×10^9/L）であった。

既往歴：高血圧が追加された。本被験者には消化管出血の既往歴はなかった。

併用薬：Olmetec

追加情報（20[redacted]年 2 月 20 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細、既往歴及び併用薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 21 日 09:16（以前の報告では「日付は報告されていない」）に治験実施医療機関で PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われ（投与時間については報告なし）、20[redacted]年 12 月 6 日（以前の報告では 20[redacted] 年 12 月 20 日）に PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が行われた（開始時刻及び投与時間は報告なし）ことが判明した。20[redacted]年 12 月 20 日には、軽度出血のために rVWF (2600 IU) が投与された。これが、胃腸出血発現前の最後の rVWF 投与であった。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

既往歴：鉄欠乏性貧血、頭痛、関節障害、裂孔ヘルニア及びうつ病

併用薬：Mobic 及び Cymbalta

追加情報（20[redacted] 年 4 月 3 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細、併用薬及び治療薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が 20[redacted] 年 11 月 21 日 08:58（以前の報告では 09:16）から 09:16 まで投与速度 4 mL/hr で行われ、PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が 20[redacted] 年 12 月 6 日 08:25 から 08:40 まで（以前は開始時刻及び終了時刻については報告なし）投与速度 4 mL/hr で行われたことが判明した。本被験者は、軽度出血のため 20[redacted] 年 12 月 20 日 17:35 に rVWF（ロット番号 [redacted]）を投与された際、入院はしなかった。rVWF（以前の報告では 4560 IU）及び rFVIII 4550 IU が 20[redacted] 年 1 月 14 日 19:30–19:55（以前の報告では 19:15–19:30）に投与されたことが判明した。

事象の詳細：20[redacted]年 1 月 15 日、適応症は報告されていないがカルボキシマルトース第二鉄（1 g/100 mL、静脈内、1 回）が 19:00–19:25 に投与された。20[redacted] 年 1 月 15 日、Endone の投与が中止された。

追加情報（20[redacted]年 4 月 15 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。転帰（消失時刻）が追加又は修正された。

転帰：本事象は、20[redacted] 年 1 月 15 日 09:15（以前は消失時刻についての報告なし）に消失した。

追加情報（20[redacted]年 6 月 25 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。既往歴（鉄欠乏性貧血の発現日）及び治療薬が追加又は修正された。

事象の詳細:鉄欠乏性貧血のためにカルボキシマルトース第二鉄が投与された(以前は報告なし)。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 29 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬、臨床検査データ（基準範囲）、既往歴、併用薬及び治療薬に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細:PK 評価のための 1 回目及び 2 回目投与の投与速度は 4 mL/min であったことが判明した（以前の報告では 4 mL/hr）。20[redacted] 年 12 月 20 日 17:00（以前の報告では 17:35）、中足骨ストレス骨折のために rVWF（2600 IU、ロット番号[redacted]、投与時間は不明）及び rFVIII（1000 IU、ロット番号[redacted]、投与時間は不明）が静脈内投与された（以前の報告では軽度出血のために rVWF を単独投与）。20[redacted]年 1 月 14 日 09:15–09:30（以前の報告では 19:30–19:55）に投与された rVWF 及び rFVIII の表示投与量に対する実際の投与量は、それぞれ 4826.9 IU 及び 1990.8 IU（以前の報告では rVWF 4550 IU 及び rFVIII 2000 IU）であることが判明した。

事象の詳細：ヘモグロビンの基準範囲は 135–175 g/L、網状赤血球数の基準範囲は 0.2–3.0%（絶対数 25–100 × 10^9/L）であった（以前は報告なし）。併用薬であるメロキシカム及びパントプラゾール（1 日あたり 40 mg、経口）の投与が 20[redacted] 年 1 月 14 日に中止された。20[redacted] 年 1 月 16 日、パントプラゾール（80 mg、静脈内、1 日 3 回）が中止され、パントプラゾール（40 mg、経口、1 日 2 回）の投与が開始された（以前の報告では 20[redacted] 年 1 月 15 日）。アレルギー反応（以前の報告では蕁麻疹）のためにロラタジンが投与されたことが判明した。

既往歴:症例報告書では､鎮痛療法を必要とする中足骨ストレス骨折が有害事象として報告された。しかし、安全性データベースでは、この重篤な有害事象は既往歴として記録されたままであった。

併用薬：パントプラゾールを追加した。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 19 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。臨床検査データ、治療薬及び被疑薬に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用）が 20[redacted] 年 12 月 3 日（以前の報告では 20[redacted] 年 12 月 6 日）に行われたことが判明した。

事象の詳細：関節障害、頭痛及び中足骨ストレス骨折（以前の報告では頭痛及びストレス骨折）に対するオキシコドン（以前の報告では Endone）の投与は継続中である（以前の報告では 20[redacted] 年 1 月 15 日に中止）ことが判明した。ヘモグロビンの基準範囲は 115–155 g/L（以前の報告では 135–175 g/L）であった。鉄欠乏性貧血（以前の報告では鉄欠乏）に対する葉酸の投与は 20[redacted]年 1 月 16 日（以前の報告では 20[redacted] 年 1 月 15 日）に開始されたことが判明した。

追跡調査情報（20[redacted]年 3 月 11 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び臨床検査データに関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 1 月 15 日に投与された rVWF について、4550 IU は予定投与量であり、実際の投与量は 4830 IU（バイアル 7 本）であったことが判明した。

事象の詳細：20[redacted] 年 1 月 14 日 11:25、本被験者のヘマトクリットは 0.17 L/L であった。20[redacted] 年 1 月 14 日 19:40（採取日時）では、ヘモグロビン 45 g/L（基準範囲 116–164 g/L）、ヘマトクリット 0.16（基準範囲 0.34–0.48、単位については報告なし）、RBC 1.6 TI/L（基準範囲 4.1–5.6 TI/L）、MCV 100 fL（基準範囲 79–98 fL）、MCHC 289 g/L（基準範囲 310–380 g/L）であった。20[redacted] 年 1 月 15 日 10:00（採取日時）、治験実施医療機関での臨床検査結果はヘモグロビン 72 g/L（基準範囲 115–155 g/L）、ヘマトクリット（血中血球容積）0.22 L/L（基準範囲 0.35–0.45 L/L）であった。20[redacted] 年 1 月 16 日 06:15、治験実施医療機関での臨床検査結果はヘモグロビン 95 g/L、ヘマトクリット（血中血球容積）0.27 L/L であった。治験実施医療機関によると、これらの結果は胃腸出血の場合に予測されるものであった。

2.9.1.4 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：骨髄炎

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

2[redacted]歳の白人男性被験者に発現した右上腕骨の感染性炎症（骨感染と読み替えた）に関するポーランドからの報告である。本被験者は第 3 群（PK80 + 出血事象治療）に割り付けられ、rVWF を投与された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 6 月 24 日、VWD 治療のために本被験者は rVWF（8240 IU、ロット番号[redacted]）を 15（単位については報告なし）かけて静脈内投与された。これが、右上腕骨の感染性炎症が発現する前の最後の rVWF 投与であった。

事象の詳細：直近で、本被験者に右肩軟部組織の炎症が再発していた。日付は報告されていないが、本被験者は整形外科医を受診し、詳細不明の抗生物質を投与された。20[redacted]年 5 月 29 日、超音波検査

が行われ、右肩組織の膿瘍の可能性が示された。核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）によって上腕骨の炎症及び破壊が示され、軟部組織の炎症性浸潤及び膿瘍を伴う瘻孔も認められた。20[redacted]年7月10日、本被験者は入院し、右上腕骨の炎症性浸潤の切除術を受けた。本報告の時点で、本被験者は入院中であった。

転帰：20[redacted]年7月10日の時点で回復中／消失中

既往歴：右肩の感染性血種、右上腕骨の炎症、右上腕骨の壊死性破壊、右肩領域の炎症性浸潤、右肩領域の瘻孔、関節障害及びVWD

併用薬：なし

関連性評価（右上腕骨の感染性炎症）：重症度 - 高度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - rVWF及び試験手順と関連なし。他の病因 - 報告なし。

追跡調査情報（20[redacted]年7月23日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被験者の人口統計学的特性（年齢）、事象の詳細、既往歴、治療薬及び他の病因が追加又は修正された。

事象の詳細：20[redacted]年7月8日（以前の報告では20[redacted]年7月10日）、本被験者は右上腕骨の感染性炎症のために入院した。20[redacted]年7月9日からBiseptal（960 mg、経口、2回）の投与が継続中であり、20[redacted]年7月10日から20[redacted]年7月17日まで「Biothraxou」（2 g、静脈内、1回）が投与され、コリスチン（2「mlnj」、静脈内、3回）の投与が20[redacted]年7月18日から継続中であった。

既往歴：本被験者のVWDの既往歴は重度の3型であることが判明した。

関連性評価（右上腕骨の感染性炎症）：他の病因 - 右上腕骨の炎症（20[redacted]年1月）。

追跡調査情報（20[redacted]年7月31日）：治療薬に関する情報が報告された。

事象の詳細：20[redacted]年7月9日から、右上腕骨の感染性炎症のためにBiseptol（960 mg、1日2回、経口）の投与が継続中であった。20[redacted]年7月10日から20[redacted]年7月17日まで、右上腕骨の感染性炎症のためにBiotrakson（2 g、1日1回、静脈内）が投与された。20[redacted]年7月18日から、右上腕骨の感染性炎症のためにコリスチン（200万IU、静脈内）の投与が継続中であった。

追跡調査情報（20[redacted]年8月20日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細、事象の詳細、転帰、退院日、ロット番号、臨床検査詳細、治療薬及び併用薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：追跡調査報告では、ロット番号から[redacted]が削除された。

事象の詳細：組入れ時、活動性の持続感染の所見は認められなかったが、瘻孔が認められた。20[redacted]年 6 月 25 日（以前は報告なし）、MRI が実施された。Biotraxon（以前の報告では Biotrakson）が投与された。日付は報告されていないが、HAEMATE-P の静脈内投与によって止血が行われた（用量及び投与頻度については報告なし）。20[redacted]年 7 月 10 日（以前の報告では 20[redacted] 年 7 月 8 日）に本被験者は入院した。関連する臨床検査の結果は以下のとおりであった。

- WBC（基準範囲 3.50–10.00 g/L）：16.45 g/L 及び 12.99 g/L（20[redacted] 年 7 月 10 日）、9.15 g/L 及び 6.1 g/L（20[redacted] 年 7 月 11 日）、7.85 g/L（20[redacted] 年 7 月 12 日）、6.32 g/L（20[redacted] 年 7 月 13 日）、7.58 g/L（20[redacted] 年 7 月 15 日）、8.9 g/L（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- 白血球分画 - 好中球（基準範囲 45–70%）：82.2%及び 81.4%（20[redacted] 年 7 月 10 日）、67.4%及び 47.4%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、48.9%（20[redacted]年 7 月 12 日）、46.4%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、57.3%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、54.4%（20[redacted]年 7 月 18 日）
- 白血球分画 - リンパ球（基準範囲 20–45%）：9.8%及び 10.4%（20[redacted]年 7 月 10 日）、19.6%及び 37%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、34%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、32.4%（20[redacted]年 7 月 13 日）、26%（20[redacted]年 7 月 15 日）、31.8%（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- 白血球分画 - 単球（基準範囲 4.0–12.0%）：7.7%及び 7.8%（20[redacted] 年 7 月 10 日）、12%及び 12.5%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、12.5%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、14.1%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、10.7%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、8.7%（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- 白血球分画 - 好酸球（基準範囲 5.0%未満）：0.1%及び 0.2%（20[redacted] 年 7 月 10 日）、0.7%及び 2.6%（20[redacted]年 7 月 11 日）、3.7%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、5.8%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、4.9%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、4%（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- 白血球分画 - 好塩基球（基準範囲 1.0%未満）：0.2%及び 0.2%（20[redacted] 年 7 月 10 日）、0.3%及び 0.5%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、0.9%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、1.3%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、1.1%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、1.1%（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- RBC（基準範囲 4.50–5.70 T/L）：3.51 T/L 及び 3.46 T/L（20[redacted] 年 7 月 10 日）、3.35 T/L 及び 3.31 T/L（20[redacted] 年 7 月 11 日）、3.25 T/L（20[redacted] 年 7 月 12 日）、3.02 T/L（20[redacted] 年 7 月 13 日）、3.24 T/L（20[redacted]年 7 月 15 日）、3.47 T/L（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- ヘモグロビン（基準範囲 12.0–16.8 g/dL）：10.4 g/dL 及び 10.2 g/dL（20[redacted] 年 7 月 10 日）、9.9 g/dL 及び 9.7 g/dL（20[redacted]年 7 月 11 日）、9.5 g/dL（20[redacted] 年 7 月 12 日）、8.7 g/dL（20[redacted] 年 7 月 13 日）、9.5 g/dL（20[redacted] 年 7 月 15 日）、10 g/dL（20[redacted]年 7 月 18 日）
- ヘマトクリット（基準範囲 40.0–49.5%）：30.5%及び 29.8%（20[redacted]年 7 月 10 日）、29.2%及び 29%（20[redacted]年 7 月 11 日）、28.4%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、26.7%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、28.4%（20[redacted]年 7 月 15 日）、30.5%（20[redacted] 年 7 月 18 日）

- 血小板数（基準範囲 125–400 g/L）：219 g/L 及び 208 g/L（20[redacted] 年 7 月 10 日）、221 g/L 及び 230 g/L（20[redacted] 年 7 月 11 日）、251 g/L（20[redacted]年 7 月 12 日）、230 g/L（20[redacted] 年 7 月 13 日）、321 g/L（20[redacted] 年 7 月 15 日）、364 g/L（20[redacted] 年 7 月 18 日）
- FVIII 活性（基準範囲 50–150%）：97.25%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、143.51%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、141.46%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、134.84%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、103.74%（20[redacted] 年 7 月 22 日）、41.41%（20[redacted] 年 7 月 25 日）
- VWF 活性（基準範囲 50–150%）：61.34%（20[redacted] 年 7 月 11 日）、90.22%（20[redacted] 年 7 月 12 日）、80%（20[redacted] 年 7 月 13 日）、33.41%（20[redacted] 年 7 月 15 日）、16.95%（20[redacted] 年 7 月 22 日）、4.56%（20[redacted] 年 7 月 25 日）

20[redacted] 年 7 月 23 日、Biseptol 投与が完了した（以前の報告では継続中）。コリスチンを 1 日 3 回（以前の報告では 3 回）投与されたことが判明した。20[redacted] 年 7 月 26 日、本被験者はコリスチン投与を完了し（以前の報告では継続中）、退院した。20[redacted] 年 7 月 27 日、右上腕骨の感染性炎症のために Dalacin（300 mg、経口、1 日 3 回）投与が開始された。

転帰：回復／消失（20[redacted] 年 7 月 26 日）（以前の報告では、20[redacted] 年 7 月 10 日の時点で回復中／消失中）

併用薬：Dalacin

追跡調査情報（20[redacted] 年 8 月 29 日）：

退院概要の翻訳版が提供され、治験実施医療機関から補足情報が提供された。治療薬、X 線検査及び入院日が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：日付は報告されていないが、補充療法として VWF 含有 FVIII 濃縮製剤が投与された（用量、投与頻度及びロット番号については報告なし）。

事象の詳細：本被験者は 20[redacted] 年 7 月 8 日に診療所に入院したことが判明した。20[redacted] 年 7 月 10 日、本被験者は診療所を退院し、病院に入院して外科手術を受けた。同日、病院を退院して診療所に再入院した。20[redacted] 年 7 月 13 日、右肩の X 線検査で、右上腕骨幹近位部の「隔離部位」に小さい楕円形の陰影が認められたが、「これ以外は前回の 20[redacted] 年 7 月 3 日の検査結果と同様」であった。上腕骨頭部の骨構造に斑点状の密度の低下が認められ（骨頭部変形）、関節窩領域に影響を及ぼしており、軟骨下硬化の徴候が認められた。追加された治療薬は、Perfalgan、Tramal、5%ブドウ糖、多電解質注射液及び Hemofer であった。入院期間中、本被験者の状態は全体的に良好で、発熱もなかった。抜糸後、本被験者は良好な状態で退院した。本被験者は、抗生物質投与を継続し、追跡調査のために整形外科診療所に来院するよう指示された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 9 月 19 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬に関する詳細、事象の詳細及び転帰が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：術前及び術中管理のため、VWF 含有 FVIII 濃縮製剤による補充療法が行われた。FVIII 及び VWF は 1 本の注射器で投与された。治験薬投与に対する処置は報告されていない。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 11 日から 20[redacted] 年 7 月 12 日まで鎮痛薬として Perfalgan（1 g、静脈内、1 日 3 回）、20[redacted] 年 7 月 11 日から 20[redacted] 年 7 月 12 日まで鎮痛薬として Tramal（100 mg、経口、1 日 2 回）、出血後貧血のために Hemofer が 20[redacted] 年 7 月 16 日から 20[redacted] 年 7 月 23 日まで（1 錠、経口、1 日 2 回）及び 20[redacted] 年 7 月 24 日から 20[redacted] 年 7 月 26 日まで（1 錠、経口、1 日 1 回）投与され、適応症は不明であるが 5%ブドウ糖（500 mL、静脈内、1 回）が 20[redacted] 年 7 月 10 日に投与された。

転帰：回復／消失　20[redacted] 年 8 月 10 日（以前の報告では 20[redacted] 年 7 月 26 日）

追跡調査情報（20[redacted] 年 10 月 21 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。治療薬、被疑薬、有害事象及び転帰に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：FVIII 濃縮製剤及び VWF 投与に対する処置は「変更なし」であった。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 10 日に投与された 5%ブドウ糖の適応症は補液（以前の報告では適応症は不明）であることが判明した。本被験者には HAEMATE-P が 20[redacted] 年 7 月 10 日（5400 IU、2400 IU 及び 4800 IU、静脈内、1 回）、20[redacted] 年 7 月 11 日（4800 IU、静脈内、2 回）、20[redacted] 年 7 月 12 日（3600 IU、静脈内、2 回）、20[redacted] 年 7 月 13 日から 20[redacted] 年 7 月 18 日まで（5400 IU、静脈内、24 時間ごとに 1 回）、20[redacted] 年 7 月 19 日から 20[redacted] 年 7 月 23 日まで（6000 IU、静脈内、隔日）、20[redacted] 年 7 月 25 日（5400 IU、静脈内、1 回）及び 20[redacted] 年 7 月 26 日（4200 IU、静脈内、1 回）に投与された。20[redacted] 年 7 月 26 日、Hemofer が 1 日 2 回（以前の報告では 1 日 1 回）投与されたことが判明した。20[redacted] 年 7 月 24 日から 20[redacted] 年 7 月 26 日までに投与された Hemofer の適応症は貧血であった（以前の報告では出血後貧血）。

転帰：消失日は 20[redacted] 年 7 月 26 日であった（以前の報告では 20[redacted] 年 8 月 10 日）。

追跡調査情報（20[redacted]年 1 月 10 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。VWF 含有 FVIII 濃縮製剤が被疑薬から削除された。被疑薬に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：rVWF 及び rFVIII は術前及び術中管理のための補充療法としては投与されておらず、血漿由来濃縮製剤 HAEMATE-P の投与で止血されたことが確認された。20[redacted] 年 6 月 24 日に投与された rVWF が本事象発現前の最後の治験薬投与であった。本事象発現期間中は、rVWF 及び rFVIII の追加投与は行われなかったことが確認された。rVWF 投与に対する処置は「該当なし」であった。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 27 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。治療薬に関する詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：20[redacted] 年 7 月 10 日に本被験者に静脈内投与による治療（「DWE」、500 mL、2 回）が行われた。HAEMATE-P の投与開始時刻及びロット番号は、以下のとおりであった。

- 20[redacted] 年 7 月 10 日：09:00 に 5400 IU（ロット番号[redacted]及び[redacted]）、10:10 及び 17:00 に 2400 IU（ロット番号[redacted]）、21:00 に 4800 IU（ロット番号[redacted]）
- 20[redacted] 年 7 月 11 日：1 回目の投与時刻 11:00 及び 2 回目の投与時刻（報告なし）に 4800 IU（ロット番号[redacted]）
- 20[redacted] 年 7 月 12 日：1 回目の投与時刻（報告なし）及び 2 回目の投与時刻 23:00 に 3600 IU（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）
- 20[redacted] 年 7 月 13 日–20[redacted] 年 7 月 18 日： 5400 IU（ロット番号[redacted] [redacted] [redacted] 及び[redacted]）、投与時刻については報告なし
- 20[redacted] 年 7 月 19 日–20[redacted] 年 7 月 21 日（以前の報告では 20[redacted] 年 7 月 23 日まで）：6000 IU（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）、投与時刻については報告なし
- 20[redacted] 年 7 月 23 日：5400 IU（以前の報告では 6000 IU）（ロット番号[redacted]）、投与時刻については報告なし
- 20[redacted] 年 7 月 25 日：5400 IU（ロット番号[redacted]）、投与時刻については報告なし
- 20[redacted] 年 7 月 26 日：10:30 に 4200 IU（ロット番号[redacted]）

本被験者に Biseptol（960 mg、1 日 2 回）が静脈内投与（以前の報告では経口投与）されたことが判明した。20[redacted] 年 8 月 10 日まで Dalacin（300 mg、経口、1 日 3 回）の投与が継続された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 7 日）：

臨床データベースと安全性データベースの照合期間中に臨床データ管理による確認が行われ、HAEMATE-P の投与及び静脈内投与による治療について詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：静脈内投与による治療は PWE（多電解質注射液）であることが判明した（以前の報告では「DWE」）。20[redacted] 年 7 月 12 日に投与された HAEMATE-P の 2 つ目のロット番号が誤って[redacted] と報告されていたが、20[redacted] 年 7 月 12 日にはロット番号[redacted]のみが投与された。HAEMATE-P（6000 IU、1 回）が 20[redacted] 年 7 月 19 日（ロット番号[redacted]）及び 20[redacted] 年 7 月 21 日（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）に投与された（以前の報告では 20[redacted] 年 7 月 19 日–20[redacted] 年 7 月 21 日）。

2.9.1.5 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：子宮ポリープ

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

2[redacted]歳の白人女性被験者に発現した子宮ポリープに関するイタリアからの報告である。本被験者はPK80 + 出血事象治療群に割り付けられ、3 型 VWD 及び子宮ポリープの治療のために rVWF、rVWF:rFVIII 及び rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）を投与された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 28 日 12:35、VWD 及び出血事象に対して rVWF 80 IU/kg（58.5 mL、13 分間、ロット番号[redacted]）が静脈内投与された。これが、腹痛及び中等度の月経過多が発現する前の最後の rVWF 投与であった。20[redacted] 年 10 月 29 日、出血事象に対して rVWF 30 IU/kg（22 mL、1 回、ロット番号[redacted]）及び rFVIII 23.1 IU/kg（9.13 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が静脈内投与された。20[redacted] 年 10 月 31 日、出血事象に対して rVWF 25 IU/kg（18.3 mL、1 回、ロット番号[redacted]）及び rFVIII 19.2 IU/kg（7.6 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が静脈内投与された。最後の 2 回の投与は入院中に行われた。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

事象の詳細：20[redacted] 年 10 月 28 日、エストロプロゲスチン療法を行っているにもかかわらず腹痛及び中等度の月経過多があると、本被験者から治験実施医療機関に報告があった。婦人科医は、骨盤超音波検査を含め詳細な検査を行うよう要請した（結果は報告されていない）。20[redacted] 年 10 月 29 日、本被験者は婦人科に入院した。20[redacted] 年 10 月 31 日、治験薬投与前に軽度の鼻出血が認められた。腹痛及び中等度の月経過多に対して Tranex（トラネキサム酸）（400 mg、1 回、用量及び投与日については報告なし）が投与された。本被験者は 20[redacted] 年 10 月 31 日に退院した。

転帰（腹痛及び中等度の月経過多）：回復／消失（20[redacted] 年 10 月 31 日 19:00）

既往歴：鉄欠乏症、3 型 VWD 及び VWD に起因する月経過多

併用薬：Ferrograd、トラネキサム酸及び Loette

関連性評価（腹痛及び中等度の月経過多）：重症度 - 中等度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - 治験薬及び試験手順と関連なし。他の病因 - 3 型 VWD。

追跡調査情報（20[redacted] 年 12 月 17 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、腹痛及び中等度の月経過多から骨盤痛及び重度の月経過多に訂正された。有害事象、重症度、転帰及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

事象の詳細:本被験者は、骨盤痛及び重度の月経過多(以前の報告では腹痛及び中等度の月経過多)が 20[redacted] 年 10 月 23 日 12:30（以前の報告では 20[redacted] 年 10 月 29 日 12:30）から始まったと報告した。20[redacted] 年 10 月 29 日、本被験者は婦人科医を受診したところ、骨盤超音波検査などの詳細な検査を受けるよう要請された。20[redacted] 年 10 月 31 日、鼻出血に対して治療は行われなかったが、予防治療が行

われた。重度の出血に対して 2 回の投与が行われ、2 回目の投与は手術前の予防治療として行われた。20[redacted] 年 10 月 31 日に子宮からポリープが切除され、20[redacted] 年 11 月 4 日に出血は止まった。

転帰（骨盤痛及び重度の月経過多）：本事象は 20[redacted] 年 11 月 4 日 19:00（以前の報告では 20[redacted] 年 10 月 31 日 19:00）に回復／消失したことが判明した。

関連性評価（骨盤痛及び重度の月経過多）：重症度 - 高度（以前の報告では中等度）。重篤性の基準及び関連性評価に変更なし。他の病因 - 子宮ポリープ（以前の報告では 3 型 VWD）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 8 日）：

20[redacted] 年 1 月 8 日に、病理報告書の翻訳版が臨床チームから提供され、20[redacted] 年 1 月 10 日に補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が骨盤痛及び重度の月経過多から子宮ポリープに訂正された。被疑薬として単独投与の rFVIII が追加された。有害事象、既往歴（報告日）、被疑薬、治療薬及び併用薬、臨床検査結果並びに診断結果に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 3 月 11 日、PK 評価のための 1 回目の投与として rVWF（用量、投与時間及びロット番号については報告なし）が静脈内投与された。20[redacted] 年 8 月 26 日 08:56、PK 評価のための 2 回目の投与として rVWF（64.1 mL、ロット番号[redacted]、投与時間については報告なし）が静脈内投与された。これが、子宮ポリープ発現前の最後の rVWF 投与であった（以前の報告では 20[redacted] 年 10 月 28 日 12:35）。子宮ポリープ（以前の報告では VWD 及び出血事象）の治療のために rVWF（58.5 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が 20[redacted] 年 10 月 28 日 12:30（以前の報告では 12:35）から 12:46 まで（以前の報告では 13 分間）投与されたことが判明した。これが本事象の治療のための治験薬の最初の投与であった。20[redacted] 年 10 月 29 日、rVWF（22 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が 13:20 から 13:29 まで、rFVIII（9.13 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が 13:30 から 13:32 まで、別々に投与された。20[redacted] 年 10 月 31 日、rVWF（18.3 mL、1 回、ロット番号[redacted]）及び rFVIII（7.6 mL、1 回、ロット番号[redacted]）が 12:15 から 12:28 まで投与された。

事象の詳細：被験者の骨盤痛は 20[redacted] 年 10 月 24 日 10:00（以前の報告では 20[redacted] 年 10 月 23 日 12:30）に始まったことが判明した。月経過多及び骨盤痛はいずれも子宮ポリープが原因であった。骨盤痛のためにイブプロフェン（1 日あたり 400 mg、経口）が 20[redacted] 年 10 月 24 日から 20[redacted] 年 10 月 28 日まで、月経過多のためにトラネキサム酸（1 日あたり 5 mL、経口）が 20[redacted] 年 10 月 24 日から 20[redacted] 年 10 月 27 日まで（以前の報告では腹痛及び中等度の月経過多のために 400 mg、1 回、投与日については報告なし）、月経過多のためにトラネキサム酸（1000 mg、静脈内、1 日 2 回）が 20[redacted] 年 10 月 29 日に、術前の麻酔薬としてプロポフォール（用量については報告なし、静脈内、1 回）が 20[redacted] 年 10 月 31 日に投与された。

治験実施医療機関での関連する臨床検査の結果は次のとおりであった。20[redacted] 年 10 月 28 日は RBC 4.56 × 10^6/μL（基準範囲 4.5–6.3 × 10^6/μL）、ヘモグロビン 13.8 g/dL（基準範囲 12–16 g/dL）、ヘマトクリット 40.2%（基準範囲 37–61%）、20[redacted] 年 10 月 29 日は RBC 4.19 × 10^6/μL、ヘモグロビン 12.9 g/dL、ヘマトクリット 37.1%、20[redacted] 年 10 月 30 日は RBC 4.30 × 10^6/μL、ヘモグロビン 13.3 g/dL、ヘマトク

リット 38.1%、20[redacted] 年 10 月 31 日は RBC 4.04 × 10^6/μL、ヘモグロビン 12.6 g/dL、ヘマトクリット 35.8%であった。

本事象の治療のための輸血は不要であった。本被験者の骨盤痛は 20[redacted] 年 10 月 31 日に消失し、手術に起因する軽度の膣出血に対してトラネキサム酸（1 日あたり 5 mL、経口）が 20[redacted] 年 11 月 1 日から 20[redacted] 年 11 月 4 日まで投与された。20[redacted] 年 11 月 4 日、本被験者の月経過多は消失した。病理報告書では、提出された検体及び肉眼的所見は、ポリープについて「多数の褐色がかったポリープの形成、検体中の最大測定径 2 cm」、子宮内膜について「褐色がかったポリープの形成、検体中の測定径 1.5 cm」と記載されていた。顕微鏡的所見及び診断は、「間質の偽脱落膜化及び非活動性分泌腺を伴う子宮内膜の条片（医原性か？）」であった。

併用薬：トラネキサム酸が削除された。

関連性評価（子宮ポリープ）：重症度、重篤性の基準、関連性評価及び他の病因に変更なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 20 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。併用薬（Loette の用量の変更）、被疑薬、関連性評価及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 8 月 26 日、rVWF が 16 分かけて投与された（以前は投与時間については報告なし）。rFVIII 投与に対する処置は「変更なし」であった。

併用薬：トラネキサム酸が追加された（20[redacted]年以降、必要時に服用）。

関連性評価:関連性評価 - 治験実施医療機関は本事象が rFVIII と関連なしであることを確認した。他の病因 - 不明（以前の報告では子宮ポリープ）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 28 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。事象の詳細、他の病因及び併用薬（トラネキサム酸の適応症）が追加又は修正された。

事象の詳細：治験実施医療機関によると、顕微鏡的所見及び診断に基づく細胞･病理組織学的報告にポリープは良性であることが記録されていた。

関連性評価（子宮ポリープ）：他の病因 - 特定されず、おそらくパピローマウイルス感染（以前の報告では不明）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 6 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供され、緊急処置報告書の翻訳版が臨床チームから提供された。診断結果、被疑薬、転帰、既往歴及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 29 日の rFVIII の投与は 13:29（以前の報告では 13:30）に開始されたことが判明した。

事象の詳細：緊急処置報告書の翻訳版によると、超音波画像で子宮の通常のエコー構造、約 10 mm の「不均一な」子宮内膜「エコー」が認められ、左卵巣は正常な位置にあったが 30 × 32 mm の「不均一な」構造（既知）が認められ、右卵巣は鼓腸のため見えなかった。

転帰：子宮ポリープは 20[redacted] 年 10 月 31 日 19:30（以前の報告では 20[redacted] 年 11 月 4 日 19:00）に回復／消失したことが判明した。

既往歴：左卵巣新生物切除が追加された。

関連性評価（子宮ポリープ）：他の病因 - おそらくパピローマウイルス感染（以前の報告では「特定されず、おそらくパピローマウイルス感染」）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 24 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。追跡調査情報の評価期間中に、有害事象用語の子宮ポリープ (UTERINE POLYP) が複数形で記載されるべきであったことが確認された。本有害事象用語は子宮ポリープ (UTERINE POLYPS) に訂正された。有害事象に関する詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：子宮ポリープに起因する出血事象は 20[redacted] 年 10 月 23 日 08:00 に発現し、20[redacted] 年 10 月 29 日に消失した（消失時刻は不明）。子宮ポリープの発現時刻が 20[redacted] 年 10 月 23 日 08:00 に訂正された（以前の報告では 20[redacted] 年 10 月 23 日 12:30）。ポリープ切除のため軽度の月経過多が 20[redacted] 年 11 月 1 日 08:00 に発現し、20[redacted] 年 11 月 4 日 19:00 に消失した。この軽度の出血事象は、小手術を受けた後の通常の臨床経過と判断された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 7 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。他の病因に関する詳細が訂正された。

関連性評価（子宮ポリープ）：他の病因 - 不明（以前の報告では「おそらくパピローマウイルス感染」）。パピローマウイルス感染が病因であることを示す決定的な根拠がなく、臨床上の疑いでしかなかったため、他の病因が不明に訂正された。

2.9.1.6 被験者番号[redacted]

2.9.1.6.1 症例番号：20[redacted]

PT：腸間膜血腫

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

2[redacted] 歳のアジア人男性被験者に発現した S 状結腸間膜血腫に関する日本からの報告である。本被験者は PK80 + 出血事象治療群に割り付けられ、3 型 VWD 及び出血事象の治療のために rVWF 及び rVWF:rFVIII（rFVIII の一般名はルリオクトコグ　アルファ）を投与された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04、VWD 治療のために rVWF（2553 IU、ロット番号 [redacted]）が静脈内投与された。これが、S 状結腸間膜血腫発現前の最後の rVWF 投与であった。

事象の詳細：20[redacted] 年 2 月 17 日、本被験者に軽度の腹痛が発現した。20[redacted] 年 2 月 20 日、この腹痛は軽度から重度になった。20[redacted] 年 2 月 21 日、本被験者は診療所を受診し、CRP 値上昇が認められたため、結腸の憩室炎が疑われた。抗生物質などの薬剤が投与されたが、重度の腹痛は継続した。20[redacted] 年 2 月 22 日、コンピュータ断層撮影（以下「CT」）で腹部血腫が認められ、同日、本被験者は S 状結腸間膜血腫と診断され入院した。外傷は報告されなかった。本事象の治療のために、コンファクト F（2000 IU、「SID」、静脈内）が投与された。

転帰：報告なし

既往歴：3 型 VWD 及び関節症

併用薬：コンファクト F、ロキソニン及びボルタレン

関連性評価（S 状結腸間膜血腫）：重症度 - 高度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - rVWF 及び試験手順と関連なし。他の病因 - 腹部血腫の主な原因は 3 型 VWD である可能性があるが、本報告の時点では結論は出されなかった。

追加情報（20[redacted] 年 3 月 18 日）：

追加情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象、転帰及び関連性評価の詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：S 状結腸間膜血腫の発現日は 20[redacted] 年 2 月 22 日（以前の報告では 20[redacted] 年 2 月 17 日）であることが判明した。20[redacted] 年 2 月 22 日から 20[redacted] 年 3 月 10 日まで、コンファクト F が投与された。20[redacted] 年 2 月 22 日から 20[redacted] 年 3 月 2 日まで、ゾシン（4.5 g、静脈内、1 日 3 回）が投与された。20[redacted] 年 3 月 13 日、CT スキャンが行われ、S 状結腸に多数の微小憩室が認められた。20[redacted] 年 3 月 15 日、本被験者は退院した。

転帰：回復中

関連性評価：他の病因 - 20[redacted] 年 3 月 13 日の CT スキャンに基づき、憩室炎が腹部血腫の原因とされた。

追加情報（20[redacted] 年 3 月 26 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び事象の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：日付は報告されていないが、20[redacted] 年 11 月 15 日より前に、PK 評価のための 1 回目の投与として rVWF（用量、単位及びロット番号については報告なし）が 1 回投与された。

事象の詳細:完全に止血したにもかかわらず、腹部血腫体積は縮小しなかったため入院が延長され、血腫吸収の時間が延長された。退院から 2 週間後、血腫体積に変化はなかったものの症状は認められなかった。治験責任医師から、付随的臨床検査結果が以下のとおり報告された。投与前は FVIII:C 1%未満、VWF:Ag 5%未満、VWF:RCo 6%未満、[redacted]（以下「[redacted]」）8%、投与後（コンファクト F 投与 30 分後）は FVIII:C 89%、VWF:Ag 274%、VWF:RCo 203%、[redacted] 90%であった。

追加情報（20[redacted] 年 6 月 3 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び事象の詳細、被験者の人口統計学的特性（体重）、臨床検査データ並びに治療薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 14 日から 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04 まで（以前の報告では投与開始日が 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04）、VWD 治療のために rVWF（2553 IU、ロット番号[redacted]、投与頻度については報告なし）が静脈内投与された。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

事象の詳細:コンファクト F の投与頻度が 1 日 1 回であることが判明した（以前の報告では「SID」）。20[redacted] 年 2 月 22 日、CRP が 9.07 mg/dL、WBC が 147.8（単位は判読不能）であった。20[redacted] 年 2 月 25 日、本被験者の腹部血腫体積は 98 mL であった。20[redacted] 年 3 月 1 日、CRP が 4.05 mg/dL、WBC が 64.4（単位は判読不能）であった。20[redacted] 年 3 月 11 日から 20[redacted] 年 3 月 13 日まで、S 状結腸間膜血腫に対してコンファクト F（1 日あたり 1000 IU、静脈内）が投与された。20[redacted] 年 3 月 12 日、CRP が 0.44 mg/dL、WBC が 64.9（単位は判読不能）であった。退院から 1 カ月後に症状は認められなかったが、腹部血腫は完全には吸収されていなかった（体積 57.3 mL）。

追加情報（20[redacted] 年 7 月 15 日）：

補足情報が提供された。rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）が被疑薬として追加された。事象の詳細、転帰、既往歴及び被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日、VWD 治療のために rVWF（40–80 IU/kg、静脈内、必要時）が投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日、VWD 治療のために rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ「BLB-200」、25–50 IU/kg、静脈内、必要時）が投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14 に、出血事象に対して rVWF（用量、単位及びロット番号については報告なし）が静脈内投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日 11:56–12:04 に、出血事象に対して rVWF (2553 IU) が静脈内投与された（以前の報告では「VWD 治療のために 20[redacted] 年 11 月 14 日から 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04 まで」）。治験薬は投与継続中であった。

事象の詳細:S 状結腸間膜血腫の発現日は、20[redacted] 年 2 月 17 日（以前の報告では 20[redacted] 年 2 月 22 日）であることが判明した。

転帰：20[redacted] 年 3 月 13 日の時点で回復中／消失中

既往歴：関節症

追加情報（20[redacted] 年 7 月 31 日）：

追加情報が提供された。被験者の人口統計学的特性（事象発現時の年齢、体重）、被疑薬、既往歴（関節症の発現日）及び併用薬（コンファクト F の投与日）の詳細が追加又は修正された。rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ、以前に被疑薬として追加）の関連性評価が再度記載された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日 09:19–09:31、rVWF（ロット番号[redacted]）5056 IU（以前の報告では 40–80 IU/kg）が 1 回（以前の報告では必要時）投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14、rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ、ロット番号[redacted]）（以前の報告ではルリオクトコグ　アルファ「BLB-200」）2594 IU（以前の報告では 25–50 IU/kg）が投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14、rVWF（ロット番号[redacted]）3834 IU が必要時に投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04（以前の報告では 11:56–12:04）、rVWF（ロット番号[redacted]）が投与された。投与期間は「14N から 2 日間」と報告された。

関連性評価（S 状結腸間膜血腫）：ルリオクトコグ　アルファと関連なし。

追加情報（20[redacted] 年 11 月 16 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象及び被疑薬［rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）が rVWF:rFVIII に訂正された］に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 14 日に rVWF 及び rFVIII が同時に投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日の rVWF の投与期間は「20[redacted] 年 11 月 14 日から」（以前の報告では「14N から 2 日間」）であることが判明した。

事象の詳細：本被験者の血腫の大きさは 2 cm に縮小し、腹部血腫は十分に回復したと考えられた。

関連性評価（S 状結腸間膜血腫）：関連性評価 - rVWF:rFVIII と関連なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 24 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬、事象の詳細（臨床検査値の基準範囲及び単位）及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日、PK 評価のための 1 回目の投与として rVWF の初回投与が行われた。20[redacted] 年 11 月 15 日に（以前の報告では「20[redacted] 年 11 月 14 日から」）rVWF 2556 IU（以前の報告では 2553 IU）が 11:56 から 12:04 まで（以前の報告では 12:04）8 分かけて投与されたことが判明した。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった（以前の報告では「投与継続中」）。

事象の詳細：基準範囲が次のとおり判明した。FVIII:C (60–150%)、VWF:Ag (50–155%)、VWF:RCo (60–170%)、[redacted] (60–99.9%)、WBC (30–98 × 10^2/μL)、CRP (0.0–0.3 mg/dL)。

関連性評価（S 状結腸間膜血腫）：他の病因 - 憩室炎（以前の報告では「20[redacted] 年 3 月 13 日の CT スキャンに基づき、憩室炎が腹部血腫の原因とされた」）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 26 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。併用薬（コンファクト F の中止日）及び他の病因に関する詳細が追加又は修正された。

関連性評価（S 状結腸間膜血腫）：他の病因 - 憩室炎の疑い（以前の報告では憩室炎）。

2.9.1.6.2 症例番号：20[redacted]

PT：痔核

治験依頼者による関連性評価：関連性は考えにくい

治験責任医師による関連性評価：関連なし

2[redacted]歳のアジア人男性被験者に発現した血栓性外痔核に関する日本からの報告である。本被験者は PK80 + 出血事象治療群に割り付けられ、3 型 VWD 及び出血事象の治療のために rVWF 及び rVWF:rFVIII（rFVIII の一般名はルリオクトコグ　アルファ）を投与された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04、VWD 治療のために本被験者に rVWF（2553 IU、ロット番号[redacted]）が静脈内投与された。これが、血栓性外痔核発現前の最後の rVWF 投与であった。

事象の詳細：20[redacted] 年 3 月 5 日、本被験者は痔核に気がついた。翌日、疼痛があったため外科医を受診し、血栓性外痔核と診断された。切開が行われ、血餅が除去された。血栓性外痔核の発現は偶発的であったと判断された。

転帰：回復／消失（20[redacted] 年 3 月 6 日）

既往歴：3 型 VWD

併用薬：コンファクト F

関連性評価（血栓性外痔核）：重症度 - 軽度。重篤性の基準 - 医学的に重要な状態。関連性評価 - rVWF 及び試験手順と関連なし。他の病因 - 報告なし。

追加情報（20[redacted] 年 3 月 26 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び事象の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：日付は報告されていないが、20[redacted] 年 11 月 15 日より前に、PK 評価のための 1 回目の投与として rVWF（用量、単位及びロット番号については報告なし）が投与された。

事象の詳細：治験責任医師は、腹部血腫によって腹圧が上昇し、痔核が増大したため血栓性痔核が発現したと考えた。また、治験責任医師は、血栓性痔核は血液障害のない被験者にしばしば認められることを補足した。併用薬のコンファクト F によって本被験者の血液障害は改善した。コンファクト F は本事象と関連なしと考えられた。痔核は簡易手術で治癒し、コンファクト F は止血に有効であった。治験責任医師から、付随的臨床検査結果が以下のとおり報告された。投与前は FVIII:C 1%未満、VWF:Ag 5%未満、VWF:RCo 6%未満 [redacted] 8%、投与後（コンファクト F 投与 30 分後）は FVIII:C 89%、VWF:Ag 274%、VWF:RCo 203%、[redacted] 90%であった。S 状結腸間膜血腫による最初の入院期間が延長したのは、血栓性外痔核のためではないと判断された（症例番号：20[redacted]）。入院期間が延長したのは、完全に止血したにもかかわらず、腹部血腫体積が縮小せず、血腫吸収の時間を延長したためであった。

追加情報（20[redacted] 年 6 月 3 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細、被験者の人口統計学的特性（体重）及び併用薬が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 11 月 14 日から 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04 まで（以前の報告では投与開始日が 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04）、VWD 治療のために rVWF（2553 IU、ロット番号[redacted]、投与頻度については報告なし）が静脈内投与された。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

併用薬：ロキソニン及びボルタレン

追加情報（20[redacted] 年 7 月 15 日）：

補足情報が提供された。rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）が被疑薬として追加された。既往歴、被疑薬の詳細、併用薬（コンファクト F）及び他の病因が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日、VWD 治療のために rVWF（40–80 IU/kg、静脈内、必要時）が投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日、VWD 治療のために rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ「BLB-200」、25–50 IU/kg、静脈内、必要時）が投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14 に、出血事象に対して rVWF（用量、単位及びロット番号については報告なし）が静脈内投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日 11:56–12:04 に、出血事象に対して rVWF (2553 IU) が静脈内投与された（以前の報告では「VWD 治療のために 20[redacted] 年 11 月 14 日から 20[redacted] 年 11 月 15 日 12:04 まで」）。治験薬は投与継続中であった。

既往歴：関節症

関連性評価（血栓性外痔核）：他の病因 - S 状結腸間膜血腫（以前は報告なし）。

追加情報（20[redacted] 年 7 月 31 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細、併用薬及び被験者の人口統計学的特性（体重）が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日、VWD 治療のために rVWF（5056 IU、ロット番号[redacted]）（以前の報告では 40–80 IU/kg）が 1 回静脈内投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14 に、VWD 治療のために rVWF（3834 IU、ロット番号[redacted]）が 1 回静脈内投与された。20[redacted] 年 11 月 14 日 15:58–16:14 に、VWD 治療のために rFVIII（25494 IU、ロット番号[redacted]）（以前の報告では「BLB-200」、25–50 IU/kg）が 1 回静脈内投与された。

併用薬：20[redacted] 年から 20[redacted] 年 2 月 21 日まで VWD 治療のためにコンファクト F 1000 IU が必要時に静脈内投与され、20[redacted] 年 2 月 22 日から 20[redacted] 年 3 月 10 日まで S 状結腸間膜血腫のためにコンファクト F 2000 IU が毎日静脈内投与され、20[redacted] 年 3 月 11 日から 20[redacted] 年 3 月 13 日まで S 状結腸間膜血腫のためにコンファクト F 1000 IU が毎日静脈内投与された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 24 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬、人口統計学的特性（年齢）、事象の詳細（臨床検査値の基準範囲）及び関連性評価に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 10 月 9 日 09:19–09:31、PK 評価のための 1 回目の投与として rVWF の初回投与が行われた。20[redacted] 年 11 月 14 日、rFVIII 2594 IU（以前の報告では 25494 IU）が投与された。20[redacted] 年 11 月 15 日、rVWF 2556 IU（以前の報告では 2553 IU）が投与されたことが判明した。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった（以前の報告では「投与継続中」）。

事象の詳細：基準範囲が次のとおり判明した。FVIII:C (60–150%)、VWF:Ag (50–155%)、VWF:RCo (60–170%) 及び[redacted] (60–99.9%)。

関連性評価（血栓性外痔核）：関連性評価 - 治験薬と関連なし（以前の報告では rVWF と関連なし）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 26 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。併用薬に関する詳細（コンファクト F の中止日）が追加又は修正された。

併用薬：コンファクト F の終了日が 20[redacted] 年 1 月 10 日に訂正された（以前の報告では 20[redacted] 年 2 月 21 日）。

2.9.1.7 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]）

PT：妊娠時曝露、自然流産

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

4[redacted]歳のペルシャ人女性被験者に発現した妊娠時曝露及び自然流産に関するスウェーデンからの報告である。本被験者は出血事象治療群に割り付けられ、rVWF 及び rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）を投与された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 29 日、出血事象及び VWD の治療のために rVWF（3900「E」、静脈内、ロット番号については報告なし）及び rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ、3500「E」、静脈内、ロット番号については報告なし）が投与された。20[redacted] 年 7 月 29 日、出血事象及び VWD の治療のためにトラネキサム酸（用量及び投与頻度は「1gx3」、経口、ロット番号については報告なし）も投与された。治験依頼者はトラネキサム酸を併用被疑薬とみなした。

事象の詳細：20[redacted] 年 6 月 26 日、本被験者の最後の月経があった。20[redacted] 年 8 月 1 日、妊娠検査が陽性であった。本被験者は詳細不明の経口避妊薬を複数併用していたが、受胎の種類は正常と報告された。本被験者は個人的理由から（医学的理由や妊娠合併症ではない）中絶することを決めた。この妊娠の転帰に影響を及ぼした可能性のある因子は他には認められなかった。本被験者は妊娠したが、071001 試験を中止しなかった。

転帰：報告なし

既往歴：3 型 VWD、出血、2 回の満期妊娠で正常出産

併用薬：詳細不明の経口避妊薬を複数併用

関連性評価：報告なし。

追加情報（20[redacted] 年 8 月 23 日）：

追加情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び有害事象の詳細が追加又は修正された。自然流産の事象が追加された。追加情報によって本症例は重篤な有害事象に変更された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 29 日、rVWF 3444 IU（以前の報告では 3900「E」）及び rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）3687 IU（以前の報告では 3500「E」）が投与された。治験薬投与に対する処置 - 報告なし。

事象の詳細：20[redacted] 年 8 月 15 日、本被験者に自然流産が認められ、その後吸引法による手術が行われた。

転帰（妊娠時曝露及び自然流産）：消失

関連性評価（妊娠時曝露及び自然流産）：報告なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 9 月 2 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬の詳細（ロット番号及び用量）、事象の詳細、転帰、既往歴及び関連性評価が追加又は修正された。治験責任医師は、自然流産を治験薬と関連なしと判定したため、本症例についてこれ以上報告する義務はない。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 29 日、rVWF 3900 IU（以前の報告では 3444 IU）（ロット番号[redacted]）が 1 回投与され、rFVIII 3500 IU（以前の報告では 3687 IU）（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）が 1 回投与された。ロット番号は、以前は報告されていなかった。治験薬投与が中止された。

事象の詳細：20[redacted] 年 8 月 15 日、本被験者は入院し、捻除術が行われた。20[redacted] 年 8 月 16 日、本被験者は退院した。

転帰：回復／消失（20[redacted] 年 8 月 15 日）

既往歴：VWD（以前の報告では 3 型 VWD）

関連性評価（自然流産）：重症度 - 軽度。重篤性の基準 - 入院。関連性評価 - 治験薬及び試験手順と関連なし（以前は報告なし）。他の病因 - 報告なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 9 月 16 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬及び既往歴の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 29 日、本事象発現前の最後の rVWF 及び rFVIII 投与が行われた。口腔内自然出血（以前の報告では詳細不明の出血）及び 3 型 VWD の治療のために、最初に rVWF 3444 IU（以前の報告では 3900 IU）、次いで rFVIII（ロット番号[redacted] の 500 IU バイアル及びロット番号[redacted] の 1000 IU バイアル）3687 IU（以前の報告では 3500 IU）が投与された。自然流産発現前の最後のトラネキサム酸投与は 20[redacted] 年 7 月 29 日であり、出血事象に対して必要時のみ投与を継続していた。

既往歴：3 型 VWD（以前の報告では VWD）及び口腔内自然出血（以前の報告では出血）

追跡調査情報（20[redacted] 年 1 月 27 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被疑薬、有害事象（発現時刻）、転帰（消失時刻）、既往歴及び関連性評価に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：口腔内粘膜の自然出血（以前の報告では口腔内自然出血）に対して rVWF 及び rFVIII が投与され、トラネキサム酸も投与された。

事象の詳細：自然流産は 20[redacted] 年 8 月 15 日 12:00 に発現した（以前は発現時刻については報告なし）。

転帰：自然流産は 20[redacted] 年 8 月 15 日 16:24 に消失した（以前は消失時刻については報告なし）。

既往歴：口腔内自然出血が削除された。

関連性評価（自然流産）：関連性評価 - rVWF 及び rFVIII（以前の報告では「治験薬」）と関連なし。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 6 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。他の病因及び試験終了に関する詳細が追加又は修正された。

事象の詳細：本被験者は妊娠のために 071001 試験を中止した（以前の報告では「本被験者は妊娠したが、071001 試験を中止しなかった」）。

関連性評価（自然流産）：他の病因 - 不明（以前は報告なし）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 6 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。被験者の人口統計学的特性（生年月日）及び併用被疑薬（トラネキサム酸）に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 7 月 29 日の治験薬投与量は rVWF (3444 IU) 及び rFVIII (3687 IU) であり、いずれも予定され実際に投与された用量であった。以前の叙述（20[redacted] 年 9 月 16 日付）では、自然流産発現前の最後のトラネキサム酸投与が 20[redacted] 年 7 月 29 日と誤って報告されたが、正しくは 20[redacted] 年 7 月 29 日であった。本被験者は 20[redacted] 年 12 月 27 日以降、20[redacted] 年 7 月 29 日を除き、071001 試験終了時までトラネキサム酸を投与されていない（以前の報告では、必要時のみ投与を継続していた）ことが判明した。

2.9.1.8 被験者番号[redacted]（症例番号：20[redacted]、治験薬初回投与前に発現した有害事象）

PT：足関節インピンジメント

治験依頼者による関連性評価：関連なし

治験責任医師による関連性評価：関連なし

1[redacted] 歳の白人女性被験者に発現した右足関節前方インピンジメントに関する米国からの報告である。本被験者は PK50 + 出血事象治療群に組み入れられた。rVWF:rFVIII［rVWF 50 IU/kg と rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）38.5 IU/kg の併用］投与後に rVWF と生理食塩液［rVWF 50 IU/kg と生理食塩液（プラセボ）］の併用投与、又は rVWF と生理食塩液の併用投与後に rVWF:rFVIII 投与のいずれかの投与順に無作為化され、単盲検下で投与を受けた。

被疑薬の詳細: 日付は報告されていないが、PK 評価のための 1 回目及び 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用、静脈内）が行われた（投与時間及び投与部位については報告なし）。

本事象発現前の最後の rVWF 又は rFVIII 投与についての報告はなかった。20[redacted] 年 3 月 26 日から 20[redacted] 年 8 月 23 日まで治験薬投与が中断された。

事象の詳細：本被験者には 20[redacted] 年から右足関節に慢性疼痛があり、20[redacted] 年に中程度の滑膜切除術 (intermediate synovectomy) を受けた。疼痛が再び増強したため、本被験者は待機的関節鏡下手術を受けることを選択した。治験実施医療機関はこの件を同機関のモニターに報告し、モニターは本被験者の 071001 試験への参加を中断するように同実施医療機関に助言した。20[redacted] 年 3 月 26 日、PK50 の 28 日後の追跡調査来院が行われた。これが手術前の最終来院であった。20[redacted] 年 3 月 28 日、本被験者は右足関節の関節鏡検査及びデブリードマンのために入院した。術前に HUMATE-P（2604 IU、11:58）及び抗生物質が静脈内投与された。入院日に右足関節の関節鏡検査及び限定的なデブリードマンが行われ、右足関節前方インピンジメントの術後診断に対して、右前方足関節除圧術及び距骨内側骨軟骨損傷へのマイクロフラクチャー術が行われた。手術中、瘢痕を伴う大きな滑膜肥大が認められた。瘢痕のために関節が見えづらく、開放手術に切り替えられた。瘢痕組織のデブリードマンが行われ、足関節周囲に慢性炎症の所見が認められた。本被験者は回復室入室時に覚醒しており、意識清明で、状態が安定していた。20[redacted] 年 3 月 28 日 15:55、16:10、16:16、19:48 及び 22:20 に Dilaudid（0.4 mg、静脈内）、22:17 に Ancef（2 g、静脈内、1 回）、19:50 に HUMATE-P（1461 IU、静脈内）が投与された。20[redacted] 年 3 月 29 日 03:18、06:50、08:43 及び 09:55 に Dilaudid（0.4 mg、静脈内）、12:36 及び 23:15 に Tylenol（500 mg、経口）、09:41 及び 16:47 に HUMATE-P（1437 IU、静脈内）、10:40 に 1%リドカイン（10 mL、皮下、1 回）、12:42、16:04、19:14 及び 22:07 に Roxicodone（10 mg、経口）、20:58 に HUMATE-P（1878 IU、静脈内）が投与された。20[redacted] 年 3 月 30 日 00:05、06:33、10:14、14:26、18:53 及び 21:53 に Roxicodone（10 mg、経口）、08:16 及び 20:33 に HUMATE-P（1878 IU、静脈内）、10:15 に Tylenol（500 mg、経口）が投与された。20[redacted] 年 3 月 31 日 08:13 及び 12:00 に Tylenol（500 mg、経口）、04:20、07:14 及び 14:48 に Roxicodone（10 mg、経口）、08:48 に HUMATE-P（1878 IU、静脈内）が投与された。本被験者は理学療法を受け、20[redacted] 年 3 月 31 日に退院した。HUMATE-P（種々の用量、静脈内、必要時）の投与は 20[redacted] 年 8 月まで継続された。

転帰：回復中／消失中との報告であったが、消失日時が 20[redacted] 年 3 月 28 日 15:30 と報告された。

既往歴：3 型 VWD、右足関節滑膜炎、右足関節の関節鏡下滑膜切除及び右足関節障害

併用薬：報告なし

関連性評価（右足関節の関節鏡検査及びデブリードマン）：重症度 - 高度。重篤性の基準 - 入院及び医学的に重要な状態。関連性評価 - 治験薬（rVWF 及び rFVIII）及び試験手順と関連なし。他の病因 - 3 型 VWD に起因する反復性出血のため実施された長期にわたる右足関節の関節鏡検査。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 19 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、右足関節の関節鏡検査及びデブリードマンから、再発性出血性関節症による慢性関節障害に続発する右足関節前方インピンジメントに

訂正された。有害事象、被疑薬、転帰、他の病因、重症度、併用薬及び治療薬に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 2 月 25 日 09:19、PK 評価のための 2 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液）が、左肘正中皮静脈内に 14 分かけて行われた。これが本事象発現前の最後の投与であった。

事象の詳細：本被験者の 20[redacted] 年からの右足関節の慢性疼痛は、損傷及び出血性関節症によるものであった。整形外科の経過記録（来院日 20[redacted] 年 1 月 9 日）によると、本被験者は歩行が困難であり、特に朝、椅子から立ち上がるときが最も困難であった。可動性が低下し、疼痛及びこわばり感のために走ることができなかった。右足及び右足関節の X 線写真では、足関節の遠位前脛骨に骨棘形成が示されたが、関節腔は良好に維持されていた。再発性出血性関節症による慢性関節障害に続発する右足関節前方インピンジメントは、20[redacted] 年 1 月 9 日に発現した。20[redacted] 年 3 月 28 日（以前は報告なし）11:58、HUMATE-P が予防のため投与された（以前は適応症については報告なし）。さらに、20[redacted] 年 3 月 29 日 08:43 に Miralax（17 g、経口）、08:43 に Senokot-S（2 錠、経口）（適応症については報告なし）を投与され、20[redacted] 年 3 月 30 日 08:27 及び 20:36 に便秘に対して Dulcolax（10 mg、経口）、08:27 に Miralax（17 g、経口）、08:27 及び 20:36 に Senokot-S（2 錠、経口）（適応症については報告なし）を投与された。投与計画に関する血液専門医の術前の推奨に従って、被験者は術後 20[redacted] 年 3 月 31 日まで引き続き入院し、HUMATE-P を投与された。術後の理学療法に対して HUMATE-P が予防投与されたため、本被験者の 071001 試験への参加は試験終了来院 A まで中断された。

転帰：20[redacted] 年 8 月 23 日 15:30（以前の報告では、消失日時は 20[redacted] 年 3 月 28 日 15:30）に回復／消失（以前の報告では回復中／消失中）

併用薬：Tylenol 及び HUMATE-P が追加された。

関連性評価（再発性出血性関節症による慢性関節障害に続発する右足関節前方インピンジメント）：重症度 - 中等度（以前の報告では高度）。重篤性の基準 - 医学的に重要な状態が削除された。関連性評価 - 変更なし。他の病因 - 慢性右足関節障害（訂正）。

追跡調査情報（20[redacted] 年 3 月 11 日）：

補足情報が治験実施医療機関から提供された。有害事象用語が、再発性出血性関節症による慢性関節障害に続発する右足関節前方インピンジメントから、右足関節前方インピンジメントに訂正された。被疑薬、有害事象、他の病因及び治療薬に関する詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：PK 評価のための 1 回目の投与（rVWF:rFVIII 又は rVWF と生理食塩液の併用、静脈内）が 20[redacted] 年 2 月 5 日 11:31–11:41 に行われた。治験薬投与に対する処置が「該当なし」に変更された（以前の報告では「投与中断」）。右足関節前方インピンジメントは治験薬初回投与前に発現した。

事象の詳細：本被験者は 20[redacted] 年に右足関節損傷（損傷箇所は特定されていない）を受けたことが判明した。それ以降、反復性の関節内出血のため、合併症として滑膜炎及び関節障害が発現していた。本被験者は 20[redacted] 年 1 月 9 日に整形外科医を受診し、足関節インピンジメントと診断され、20[redacted] 年 3 月 28 日に手術が予定された。本手術に関して他の医学的に重要な状態は認められなかった。20[redacted] 年 3 月 28 日、右足関節前方インピンジメントに対して Ancef が 12:26 及び 22:17（2 g、1 回、静脈内）及び 13:25（1 g、1 回、静脈内）に投与された。さらに、右足関節前方インピンジメントに対して、20[redacted] 年 3 月 28 日 14:48 にブピバカイン（30 mL、1 回、皮内）、20[redacted] 年 3 月 28 日 19:50 から 20[redacted] 年 3 月 29 日まで 0.9%塩化ナトリウム（75 mL/hr、静脈内に持続投与）、20[redacted] 年 3 月 31 日 08:14 に Senokot-S（2 錠、経口）が、20[redacted] 年 3 月 31 日に 0.9%塩化ナトリウム（1000 mL、1 回、静脈内）が投与された。20[redacted] 年 3 月 30 日、右足関節前方インピンジメント（以前の報告では便秘）に対して Dulcolax が投与された。HUMATE-P、Senokot-S、Dilaudid、Tylenol、Miralax、リドカイン及び Roxicodone の適応症が、右足関節前方インピンジメントに変更された。右足関節前方インピンジメントに対して HUMATE-P（1300 IU、12 時間ごと、静脈内）が 20[redacted] 年 3 月 31 日から 20[redacted] 年 4 月 2 日まで、右足関節前方インピンジメントに対して HUMATE-P（1 日あたり 1300 IU、静脈内）が 20[redacted] 年 4 月 3 日から 20[redacted] 年 4 月 7 日まで、理学療法に対する予防投与として HUMATE-P（1900 IU、必要時、静脈内）が 20[redacted] 年 4 月 8 日から 20[redacted] 年 8 月まで投与された（以前の報告では「種々の用量、必要時」）。

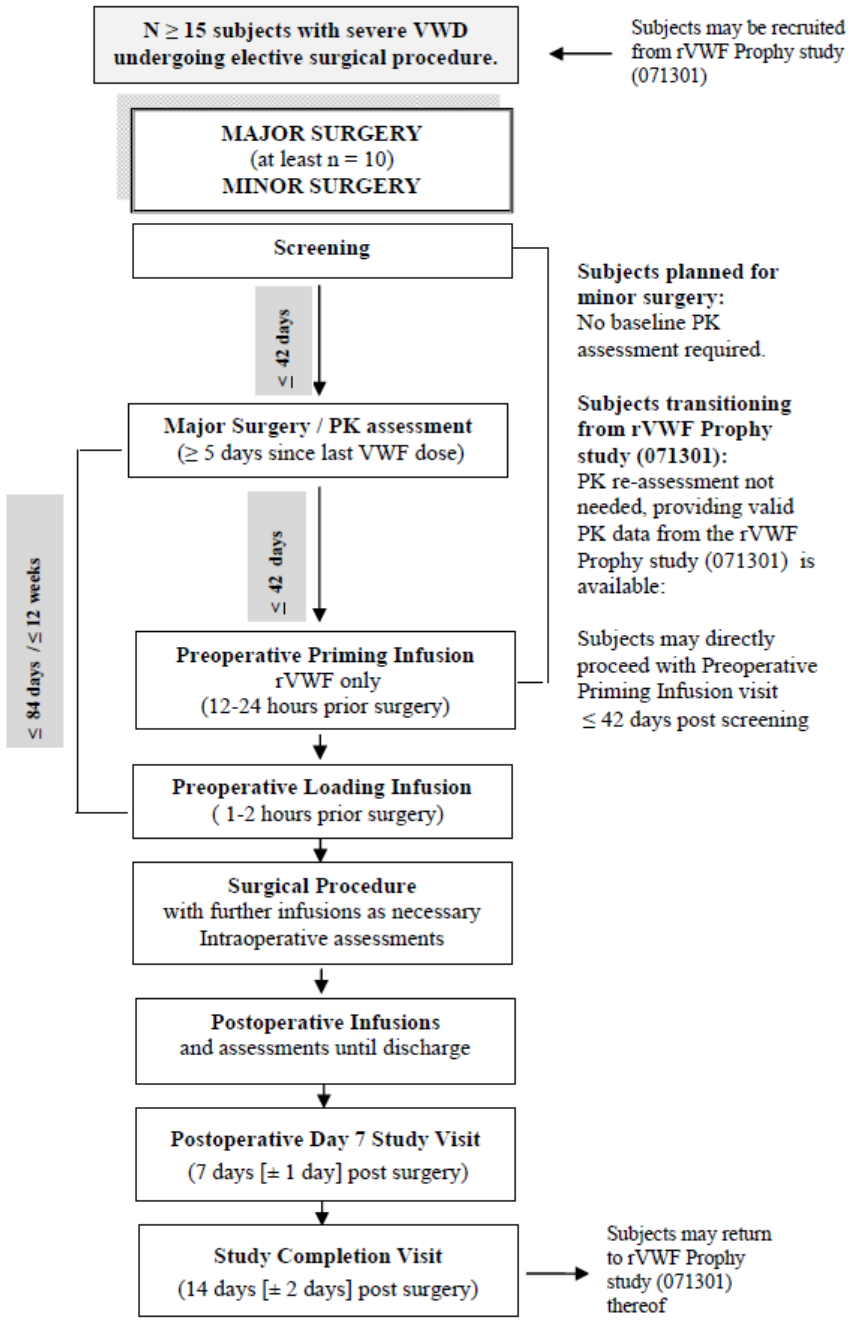
関連性評価（右足関節前方インピンジメント）：重症度、重篤性の基準及び関連性評価に変更なし。他の病因 - 再発性出血性関節症による慢性右足関節障害（以前の報告では慢性右足関節障害）。

3. 重度の von Willebrand 病を有する、手術を受ける患者を対象とした第 III 相臨床試験（071101 試験、添付資料番号：【5.3.5.2-2】）

3.1 試験方法

試験の標題	手術を受ける重度の von Willebrand 病（以下「VWD」）患者を対象として、遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）とルリオクトコグ　アルファの併用又は rVWF 単独投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相前向き多施設共同試験
実施医療機関	14 施設（米国：1 施設、オーストラリア：1 施設、台湾：1 施設、ドイツ：1 施設、ロシア：2 施設、スペイン：2 施設、ウクライナ：1 施設、英国：2 施設、イタリア：2 施設、トルコ：1 施設）
公表文献	Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost. 2019;17(1):52-62.
試験期間	試験開始日（最初の被験者の登録）：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 試験終了日（最終被験者の完了）：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
開発の相	III
目的	主要目的 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 を遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）と併用投与したとき又は rVWF を単独投与したときの、全般的止血効果及び安全性を評価する。 副次目的 有効性 · 術中の推定失血量と実際の失血量との比較を手術完了時に手術担当医が評価する。 · 術中の止血効果を、手術完了時に手術担当医が「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」のいずれかに判定する。 · 術中及び術後 14 日目までに遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子との併用（以下「rVWF:rFVIII」）又は単独で投与された rVWF について、体重で調整した 1 日あたりの rVWF 投与量を評価する。 安全性 以下を評価する。 · 有害事象 · 血栓性事象の発現率 · 重度のアレルギー反応の発現率（アナフィラキシー等） · von Willebrand 因子（以下「VWF」）に対するインヒビター及び全抗体、並びに血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）に対するインヒビターが出現した被験者の割合 · チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G

	（以下「IgG」）及び遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）に対する抗体が出現した被験者の割合 薬物動態（以下「PK」） 以下を評価する。 · 用量で補正した投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}72h}$/dose」） · 用量で補正した無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$/dose」）、平均滞留時間（以下「MRT」）、クリアランス（以下「CL」）、上昇回収率（以下「IR」）、消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）、定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」） <u>探索的目的</u> · 健康に関連した生活の質（以下「HRQoL」）を評価する。 · 全般的評価：Short Form-36（以下「SF-36」） · 疾患特異的評価：バリデートされていない VWD 質問票の合計スコア
試験方法	071101 試験は、大手術、小手術又は口腔外科手術を受ける重度の VWD 患者を対象とした前向き、非盲検、非対照、非無作為化、国際多施設共同試験であった。大手術、小手術及び口腔外科手術の定義は以下のとおりとした。 · 大手術：大量出血又は体腔内への出血の重大なリスクを伴う手術（これには第 3 大臼歯の抜歯を含む） · 小手術：静脈アクセスデバイスの留置、小さな皮膚病変の除去、関節鏡検査、胃内視鏡検査、大腸内視鏡検査又は円錐切除術等の医学的介入 · 口腔外科手術：臼歯以外でかつ骨への影響がない 2 本以下の抜歯 071101 試験では、少なくとも 10 件以上の大手術を対象とした。すべての被験者に対して術後 14 日間の経過観察を行った。

	試験デザイン  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 を評価した。手術の実施は、スクリーニング後 84 日以内かつ PK 評価のための rVWF 投与後 42 日以内とした。小手術又は口腔外科手術の実施が予定された被験者では、スクリーニング後の PK は評価せず、そのままプライミング投与を実施した。
被験者数	<u>計画された被験者数</u> 重度の VWD 患者 15 例以上を組み入れることとし、そのうち 10 例以上を大手術を受ける患者とした。

	解析例数 組み入れられたすべての被験者：24 例 安全性解析対象集団：15 例 最大の解析対象集団（以下「FAS」）：15 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）：15 例 PK 解析対象集団：11 例 例数設定の根拠 例数の設定には統計学的手法は用いず、大手術、小手術又は口腔外科手術の待機手術が必要な患者数に基づいた。「Guideline on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Von Willebrand Factor Products (CPMB/BPWG/220/02)」に基づき、手術を受ける VWD 患者を 15 例（15 件の外科手術）以上と設定し、大手術を受ける患者を 15 例中 10 例以上と設定した。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 大手術、小手術又は口腔外科手術を受ける重度の VWD 患者を組み入れた。 主要な選択基準を以下に示す。 · 重度の VWD と診断され、かつ待機手術を実施予定： 過去に出血管理のため VWF 濃縮製剤による補充療法を必要とした、以下のいずれかの VWD 患者 ・ 1 型［von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）が 20 国際単位（以下「IU」）/dL 未満］ ・ 2A 型（多量体のパターンによって確認）、2B 型（遺伝子型によって診断）、2N 型［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 10%未満かつ過去に遺伝学的に証明されている］、2M 型 ・ 3 型［von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）が 3 IU/dL 以下］ · 3 型 VWD 患者（VWF:Ag が 3 IU/dL 以下）の場合、過去に VWF/FVIII 凝固因子濃縮製剤（クリオプレシピテート及び新鮮凍結血漿を含む）を 20 日以上投与された · 1 型又は 2 型 VWD 患者の場合、過去に VWF/FVIII 凝固因子濃縮製剤（クリオプレシピテート及び新鮮凍結血漿を含む）を 5 日以上投与された又は過去に VWF/FVIII 凝固因子濃縮製剤の投与を必要とする大手術を行った · 18 歳以上 除外基準 主要な除外基準を以下に示す。 · pseudo VWD と診断された又は VWD 以外の遺伝性若しくは後天性凝固障害と診断された · VWF 又は FVIII に対するインヒビターが出現したことがある又は出現している

治験薬、用量、投与方法及びバッチ番号	(1) 治験薬 · rVWF（BAX111）はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。 · rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]）。 (2) 用量・投与方法 rVWF を rFVIII と併用又は単独で静脈内にボーラス投与した。rVWF を rFVIII と併用投与する場合は連続投与を推奨したが、予め混合（プレミックス）して投与することも可とした。 VWF:RCo 値が、大手術では正常値の 100%、小手術及び口腔外科手術では正常値の 50–60%まで上昇するように用量を調整した。 治験薬の用量及び投与頻度は、手術の種類、PK の結果、並びに VWF 及び FVIII の濃度に基づいて決定した。 <u>術前 PK 評価時の投与</u> 大手術の実施が予定された被験者でのみ、術前のプライミング用量を決定するため、手術実施前 42 日以内に PK 評価を実施し、50 ± 5 IU/kg VWF:RCo の rVWF を投与した。 <u>術前プライミング投与</u> 術前ボーラス投与の開始時点での内因性 FVIII 活性を 30 IU/dL 以上（小手術又は口腔外科手術）又は 60 IU/dL 以上（大手術）まで上昇させるため、被験者ごとに rVWF 及び rFVIII の IR 及び $t_{1/2}$ から算出した rVWF のプライミング用量を術前 12–24 時間に静脈内投与した。一般的なガイダンスに従い、プライミング用量として 40–60 IU/kg VWF:RCo を投与した。 <u>術前ボーラス投与</u> 術前 1 時間以内に rVWF を rFVIII と併用又は単独でボーラス投与した。術前ボーラス投与の開始前に内因性 FVIII 活性が 30 IU/dL 未満（小手術又は口腔外科手術）又は 60 IU/dL 未満（大手術）であった場合、FVIII:C 値を推奨レベルまで上昇させるため、rVWF に加えて rFVIII を静脈内投与した。血漿中 VWF:RCo の目標ピーク値とベースライン値との差を IR で除して rVWF のボーラス投与量を算出した。小手術及び口腔外科手術を受ける被験者に対しては、術前のプライミング投与で得られた IR を用いて算出した。用量の算出に用いる VWF:RCo 及び FVIII:C の目標値を以下に示す。

手術の種類	血漿中 VWF:RCo 目標ピーク値	血漿中 FVIII:C 目標ピーク値 [a]	rVWF ボーラス投与量の算出式（術前 1 時間以内に投与）(IU VWF:RCo)
小手術／口腔外科手術 [a]	50–60 IU/dL	40–50 IU/dL	Δ[b]VWF:RCo × 体重 (kg)/IR[c]
大手術	100 IU/dL	80–100 IU/dL	Δ[b]VWF:RCo × 体重 (kg)/IR[c]

a 血漿中 FVIII:C を目標ピーク値まで上昇させるために rFVIII の追加投与が必要となる場合がある。

b Δ = 血漿中 VWF:RCo 値の目標ピーク値 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値

c 被験者ごとに測定される IR。測定値が得られない場合は、IR を 1.7 (IU/dL)/(IU/kg) と仮定し、初回用量を以下の式を用いて算出する：

（100 – ベースラインの血漿中 VWF:RCo 値）× 体重 (kg)/1.7

術中及び術後の維持投与

術前ボーラス投与後に、VWF:RCo 及び FVIII:C 値が目標値に達しなかった被験者には、VWF:RCo 及び FVIII:C 値に応じて、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を継続した。術中及び術後の維持投与のレジメンは、PK の結果、出血の程度と止血が困難であった期間、並びに施設の標準治療に基づき、被験者ごとに決定された。維持投与の頻度は、目標トラフ値を維持することを目的として、被験者ごとに PK データに基づき決定された。投与頻度は 8、12 又は 24 時間を基準とした。術中及び術後の推奨投与方法を以下に示す。

手術の種類	血漿中 VWF:RCo 目標トラフ値		血漿中 FVIII:C 目標トラフ値		最短投与期間／投与頻度
	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	術後 72 時間まで	術後 72 時間以降	
大手術	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 時間／12–24 時間ごと又は隔日
小手術	≥ 30 IU/dL	–	> 30 IU/dL	–	48 時間／12–24 時間ごと又は隔日
口腔外科手術	≥ 30 IU/dL	–	> 30 IU/dL	–	8–12 時間 12–24 時間ごと又は隔日

投与期間	同意説明文書への署名時点から術後 14 日目の追跡調査期間終了までの 8–15 週間

評価項目

主要評価項目（有効性）

· 全般的止血効果

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、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与の全般的止血効果を、治験責任医師（血友病専門医）が以下に示す基準を用いて評価した。

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。

副次評価項目（有効性）

以下の止血効果に関する副次評価が手術担当医によって記録された。

· 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する患者で、かつ止血作用が正常な患者の術中の失血量に基づき、術中の失血量を手術担当医が術前に推定した。手術完了時に、術中の推定失血量に対する実際の失血量の割合 (%) を以下の基準を用いて評価した。

判定	基準
著効 (1)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも少ないか同程度であった（100%以下）。
有効 (2)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも最大で 50%多かった (101–150%)。
やや有効 (3)	術中の失血量は、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最大の失血量よりも 50%超多かった（150%超）。
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、凝固因子の補充レジメンに変更が生じた。

· 術中の止血効果

手術完了時に、術中の止血効果を以下の基準を用いて評価した。

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の程度よりは明らかに劣るものの、止血を維持するための 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。

· 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）

術後 14 日目まで rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独で投与された rVWF について、体重で調整した 1 日あたりの rVWF 投与量及び合計 rVWF 投与量を、被験者ごとに算出した。

	探索的評価項目 以下のとおり HRQoL を評価した。 · 全般的評価：SF-36 · 疾患特異的評価：バリデートされていない VWD 質問票の合計スコア PK · $AUC_{0\text{-}72h}$/dose · $AUC_{0\text{-}inf}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$、V_{ss} 大手術を受ける被験者を対象として、手術実施前 42 日以内に VWF の PK を評価した。VWF 及び FVIII の濃度測定用の血液検体を投与前 30 分以内、投与後 30 及び 60 分、並びに投与後 6、12、24、48 及び 72 時間に採取した。 安全性 · 有害事象 · 血栓性事象の発現率 · 重度のアレルギー反応の発現率（アナフィラキシー等） · VWF に対するインヒビター及び全抗体、並びに FVIII に対するインヒビターが出現した被験者の割合 · CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体が出現した被験者の割合
統計解析方法	(1) 解析対象集団 解析対象集団を以下のとおり定義した。 組み入れられたすべての被験者 同意説明文書に署名したすべての被験者。したがって、本解析対象集団には電子症例報告書に同意説明文書に署名した日付が記録されているすべての被験者が含まれた。 FAS FAS は、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者）の被験者のうち、止血効果判定結果が 1 回以上得られたすべての被験者。したがって、本解析対象集団は以下のいずれかの評価項目の結果が 1 回以上得られたすべての被験者が含まれた。 · 全般的止血効果（主要評価項目） · 術中の推定失血量と実際の失血量との比較 · 術中の止血効果 FAS を有効性評価の主要な解析対象とした。 PPS 治験薬最終投与の 24 時間後又は試験終了来院時に、治験責任医師による全般的止血効果の判定

	結果が得られたすべての被験者。すべての組入れ基準を満たし、止血効果に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者のみが PPS に含まれた。 PK 解析対象集団 PK が評価され、治験実施計画書からの逸脱又は PK に影響を及ぼす可能性がある事象がなく、かつ治験薬投与後の 1 時点以上で濃度の測定値が得られたすべての被験者。全解析実施前のデータベース固定前にデータレビュー会議を実施し、PK 専門家が治験実施計画書からの逸脱のために影響を受けるデータの取扱い方法を検討することとした。 安全性解析対象集団 組み入れられたすべての被験者のうち治験薬（rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独）を 1 回以上投与されたすべての被験者。したがって、本解析対象集団には rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与のいずれか（PK 評価のための投与及び術前のプライミング投与を除く）を受けた被験者、術前プライミング投与を受けた被験者、及び PK 評価を受けた被験者が含まれた。 (2) 解析方法 主要評価項目 · 全般的止血効果 全般的止血効果の判定結果（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）ごとに被験者の割合を用いて要約した。 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、全般的止血効果判定の結果が「著効」及び「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。 副次評価項目 · 止血効果の解析 術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果を、判定結果（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）ごとに被験者の割合を用いて要約した。 手術完了時に止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 90% CI を算出した。 推定失血量に対する実際の失血量の割合 (%) の要約統計量（中央値、四分位数及び範囲）を算出した。 術後 14 日目まで rVWF:rFVIII 又は rVWF 単独で投与された rVWF について、体重で調整した 1 日あたりの rVWF 投与量及び合計 rVWF 投与量の平均値を被験者ごとに算出し、中央値、四分位数及び範囲を用いて要約した。

	・ PK の解析 $AUC_{0\text{-}72h}$/dose、$AUC_{0\text{-}inf}$/dose、MRT、CL、IR、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} を、中央値、中央値の両側 95% CI、平均値、標準偏差（以下「SD」）、変動係数及び幾何平均値を用いて要約した。各評価時期の VWF:RCo、VWF:Ag、von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）及び FVIII 活性の要約統計量を算出した。各評価時期の VWF:RCo の IR を被験者ごとに算出し、中央値及び範囲を用いて要約した。 ・ 安全性の解析 すべての有害事象を一覧表に示し、被験者番号、年齢、性別、有害事象の基本語（以下「PT」）及び医師記載用語、持続期間、重症度、重篤度、処置、転帰、治験薬との因果関係、発現日、消失日並びに有害事象の治療に用いた薬剤又は非薬物療法を記載した。治験薬投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）の概要表を作成し、発現件数、発現被験者数及び全被験者数に対する TEAE 発現被験者数の割合を、重篤度別及び治験薬との因果関係別に示した。有害事象名の読替えには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 19.0 を用いた。重症度（軽度、中等度、重度）別及び治験薬との因果関係別の有害事象の合計件数を、器官別大分類（以下「SOC」）別及び PT 別に要約した。 有害事象の治験薬との関連性は、治験薬との合理的な病因学的関連の可能性から判定された。各有害事象に対して治験責任医師が治験薬との関連性を「関連なし」、「関連性は考えにくい」、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」のいずれかに判定した。治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。時間的に関連のある有害事象は、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬投与中又は投与完了後 24 時間（発現時刻が不明の場合は 1 日）以内に発現した有害事象と定義した。 <u>探索的評価項目</u> ・ HRQoL の解析 ・ SF-36：SF-36 のスコアを被験者ごとに算出した。 ・ VWD 質問票：合計スコアを被験者ごとに算出した。 すべてのスコアに対して要約統計量を算出した。

3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

24 例の被験者が組み入れられ（同意説明文書に署名）、スクリーニングを受けた。15 例 (62.5%) に対して治験薬が投与され、このうち 14 例 (58.3%) が治験薬投与を中止することなく試験を完了し、1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与後 17 日目に同意を撤回した。

10 例 (41.7%) が試験を中止した。

・ 8 例 (33.3%) がスクリーニング不適格であった。

・ 2 例 (8.3%)（被験者番号[redacted]及び[redacted]）が同意を撤回した。1 例（被験者番号[redacted]）は治験薬投与前に同意を撤回した。

表 2.7.6.3-1. 被験者の内訳（071101 試験：組み入れられたすべての被験者）

Category	Total (N = 24) n (%)
Enrolled subjects (i.e., subjects who signed informed consent)	24 (100.0)
Subjects treated with IP[a]	15 (62.5)
Subjects completed without discontinuation of treatment	14 (58.3)
Subjects completed with discontinuation of treatment	0 (0.0)
Subjects discontinued	10 (41.7)
Primary reason for discontinuation	
Screen failure	8 (33.3)
Adverse event	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)
Discontinued by subject	2 (8.3)
Study terminated by Sponsor	0 (0.0)
Other	0 (0.0)

IP = investigational product

a rVWF 又は rVWF:rFVIII を 1 回以上投与された被験者を治験薬を投与された被験者と定義した。

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数

注：% = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：被験者番号[redacted]は初回のスクリーニングでは不適格であったが、その後被験者番号[redacted]として再度組み入れられた。上記表では本被験者は 2 回カウントされている。

Source: CSR 071101 Table 1

3.3 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.3-2 に示す。

組み入れられたすべての被験者には 24 例の被験者が含まれた。安全性解析対象集団、FAS 及び PPS にはそれぞれ 15 例が含まれた。PK 解析対象集団には 11 例が含まれた。治験薬投与後の PK 結果が

得られなかったため、4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）が PK 解析対象集団から除外された。その他に PK 解析から除外されたデータはなかった。

表 2.7.6.3-2. 解析対象集団（071101 試験：組み入れられたすべての被験者）

Analysis Set	Total (N = 24) n (%)
All Subjects Enrolled Set	24 (100.0)
Safety Analysis Set	15 (62.5)
Full Analysis Set (FAS)	15 (62.5)
Per Protocol Analysis Set (PPS)	15 (62.5)
Pharmacokinetic (PK) Analysis Set	11 (45.8)

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数

注：% = 解析対象集団（組み入れられたすべての被験者）の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：被験者番号[redacted]は初回のスクリーニングでは不適格であったが、その後被験者番号[redacted]として再度組み入れられた。上記表では本被験者は 2 回カウントされている。

Source: CSR 071101 Table 4

3.4 被験者背景

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.3-3 に示す。

スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 40.0 (20–70) 歳であった。体重の中央値（範囲）は 73.5 (52.0–127.2) kg、身長の中央値（範囲）は 171.0 (157.0–194.0) cm、体格指数（以下「BMI」）の中央値（範囲）は 25.6 (17.1–38.0) kg/m^2 であった。性別は均衡していた［男性：7/15 例 (46.7%)、女性：8/15 例 (53.3%)］。女性 8 例のうち 7 例 (87.5%) は妊娠可能であった。人種の内訳は、被験者の大部分は白人［12/15 例 (80.0%)］であり、他の被験者はすべてアジア人［3/15 例 (20.0%)］であった。民族は、15 例中 1 例 (6.7%) がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者の過半数［8/15 例 (53.3%)］の病型は 3 型 VWD であり、1 型 VWD は 3 例 (20.0%)、2A 型 VWD は 2 例 (13.3%)、2B 型 VWD は 1 例 (6.7%)、2M 型 VWD は 1 例 (6.7%) であった。被験者の過半数［8/15 例 (53.3%)］の血液型は A 型であり、B 型は 3 例 (20.0%)、O 型は 3 例 (20.0%)、AB 型は 1 例 (6.7%) であった。

表 2.7.6.3-3. 人口統計学的特性及びベースライン特性（071101 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Total (N = 15)
Age[a] (years)	n	15
	Mean ± SD	39.3 ± 12.84
	Median	40.0
	Min, Max	20, 70
Weight (kg)	n	15
	Mean ± SD	78.6 ± 21.85
	Median	73.5
	Min, Max	52.0, 127.2
Height (cm)	n	15
	Mean ± SD	173.1 ± 10.03
	Median	171.0
	Min, Max	157.0, 194.0
BMI (kg/m^2)	n	15
	Mean ± SD	26.0 ± 5.90
	Median	25.6
	Min, Max	17.1, 38.0
Sex, n (%)	Male	7 (46.7)
	Female	8 (53.3)
Childbearing Potential (Female Subjects Only) , n (%)	Yes	7 (87.5)
	No	1 (12.5)
Race, n (%)	Asian	3 (20.0)
	White	12 (80.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	1 (6.7)
	Not Hispanic or Latino	14 (93.3)
VWD Subtype, n (%)	Type 1	3 (20.0)
	Type 2A	2 (13.3)
	Type 2B	1 (6.7)
	Type 2M	1 (6.7)
	Type 3	8 (53.3)

表 2.7.6.3-3. 人口統計学的特性及びベースライン特性（071101 試験：安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Statistics	Total (N = 15)
Blood Group, n (%)	A	8 (53.3)
	B	3 (20.0)
	AB	1 (6.7)
	O	3 (20.0)

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; VWD = von Willebrand disease

a 同意説明文書に署名した時点の年齢

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合。妊娠可能被験者では、解析対象集団の女性被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 5, Table 9

FAS に含まれた被験者に対して計画された手術の分類の要約を表 2.7.6.3-4 に、各被験者に対して実施された手術の詳細を表 2.7.6.3-5 に示す。

被験者の大部分［10/15 例 (66.7%)］に大手術が計画された。開放手術［4 例 (26.7%)］及び内視鏡手術［4 例 (26.7%)］が多く、解剖学的部位別では筋骨格系［7 例 (46.7%)］、関節部［足関節：1 例 (6.7%)、肘関節：1 例 (6.7%)、股関節：1 例 (6.7%)、膝関節：3 例 (20.0%)］及び左半身の手術［6 例 (40.0%)］が多かった。

表 2.7.6.3-4. 計画された手術の要約（071101 試験：FAS）

Parameter		Total (N = 15) n (%)
Surgical Procedure Classification	Major	10 (66.7)
	Minor	4 (26.7)
	Oral	1 (6.7)
Surgical Procedure Category	Dental	3 (20.0)
	Endoscopic	4 (26.7)
	Minimally Invasive	2 (13.3)
	Open	4 (26.7)
	Other[a]	2 (13.3)

表 2.7.6.3-4. 計画された手術の要約（071101 試験：FAS）（続き）

Parameter		Total (N = 15) n (%)
Anatomical Site	Gastrointestinal Tract	2 (13.3)
	Genital Tract	1 (6.7)
	Musculoskeletal	7 (46.7)
	Nasopharyngeal	2 (13.3)
	Oral Cavity	3 (20.0)
Anatomical Location	Abdomen	1 (6.7)
	Head	3 (20.0)
	Joint: Ankle	1 (6.7)
	Joint: Elbow	1 (6.7)
	Joint: Hip	1 (6.7)
	Joint: Knee	3 (20.0)
	Lower Leg	1 (6.7)
	Pelvis	1 (6.7)
	Other[b]	3 (20.0)
Location	Left	6 (40.0)
	Right	4 (26.7)
	Left/Right	2 (13.3)
	Not Applicable	3 (20.0)

a 腹腔鏡検査（被験者番号[redacted]）及び関節内手術（被験者番号[redacted]）

b 鼻咽頭の鼻咽頭鏡検査／喉頭鏡検査（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）及び消化管の大腸内視鏡検査（被験者番号[redacted]）

注：n＝各分類に該当する被験者数

注：N＝解析対象集団の合計被験者数

注：%＝解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 14

表 2.7.6.3-5. 被験者ごとの計画された手術（071101 試験）

被験者番号	手術名	手術予定日	手術区分	手術分類	解剖学的部位	解剖学的位置	位置	解析対象集団
[redacted]	膝関節全置換術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	開放手術	筋骨格系	関節：膝	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	鼻咽頭鏡検査／喉頭鏡検査	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	小手術	内視鏡手術	鼻咽頭	その他／その他	左右	安全性解析対象集団、FAS、PPS
[redacted]	鼻咽頭鏡検査／喉頭鏡検査	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	小手術	内視鏡手術	鼻咽頭	その他／その他	左右	安全性解析対象集団、FAS、PPS
[redacted]	人工膝関節全置換術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	開放手術	筋骨格系	下腿	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	股関節全置換術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	開放手術	筋骨格系	関節：股関節	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	抜歯	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	口腔外科手術	歯科手術	口腔	頭部	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS
[redacted]	難抜歯	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	歯科手術	口腔	頭部	右	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	大臼歯の抜歯	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	歯科手術	口腔	頭部	不明	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団

表 2.7.6.3-5. 被験者ごとの計画された手術（071101 試験）（続き）

被験者番号	手術名	手術予定日	手術区分	手術分類	解剖学的部位	解剖学的位置	位置	解析対象集団
[redacted]	前十字靭帯手術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	腹腔鏡検査	筋骨格系	関節：膝	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	腹腔鏡下嚢胞摘出術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	内視鏡手術	生殖器	骨盤	右	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	腹腔鏡下胆嚢摘出術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	内視鏡手術	消化管	腹部	不明	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	大腸内視鏡検査	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	小手術	最小侵襲手術	消化管	その他	不明	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	半月板切除術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	最小侵襲手術	筋骨格系	関節：膝	右	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	人工左足関節置換術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	大手術	開放手術	筋骨格系	関節：足首	左	安全性解析対象集団、FAS、PPS、PK 解析対象集団
[redacted]	放射性同位体による滑膜切除術	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	小手術	関節内手術	筋骨格系	関節：肘	右	安全性解析対象集団、FAS、PPS

FAS = full analysis set; PK = pharmacokinetic; PPS = per protocol analysis set

Source: CSR 071101 Listing 8

安全性解析対象集団に含まれた 15 例に比較的よくみられた既往歴及び手術は、造血／リンパ管系［15 例 (100.0%)］、筋骨格系［11 例 (73.3%)］、眼、耳、鼻及び咽喉系［8 例 (53.3%)］、泌尿生殖器系［8 例 (53.3%)］並びに胃腸系［6 例 (40.0%)］であった［【5.3.5.2-2】 071101 試験治験総括報告書（以下「CSR」）Table 16］。

3.5 有効性の結果

3.5.1 主要評価項目（全般的止血効果）

FAS を対象とした全般的止血効果判定の結果を表 2.7.6.3-6 に示す。

治験薬を投与された 15 例すべての被験者の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり（Clopper-Pearson の正確な 90% CI : 81.9–100.0）、「著効」が 11 例 (73.3%)、「有効」が 4 例 (26.7%) であった。

表 2.7.6.3-6. 全般的止血効果（071101 試験：FAS）

Parameter	Category	Total (N = 15) n (%)	Confidence Interval (LCL, UCL)
Rating	Excellent	11 (73.3)	NA
	Good	4 (26.7)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA

LCL = lower confidence limit; NA = not applicable; UCL = upper confidence limit

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の 90% CI を Clopper-Pearson 正確検定に基づき算出し、パーセントで示した。

Source: CSR 071101 Table 24

手術の種類別の全般的止血効果

FAS を対象とした全般的止血効果判定の結果を手術の種類別に表 2.7.6.3-7 に示す。

小手術 4 例の全般的止血効果はすべて「著効」であった。大手術 10 例の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 7 例 (70.0%)、「有効」が 3 例 (30.0%) であった。口腔外科手術 1 例の全般的止血効果は「有効」であった。

表 2.7.6.3-7. 手術の種類別の全般的止血効果（071101 試験：FAS）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
Surgical Classification: Minor (N = 4)	Rating	Excellent	4 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	4 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
Surgical Classification: Major (N = 10)	Rating	Excellent	7 (70.0)
		Good	3 (30.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	10 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
Surgical Classification: Oral (N = 1)	Rating	Excellent	0 (0.0)
		Good	1 (100.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 25

VWD 病型別の全般的止血効果

FAS を対象とした、VWD 病型別の全般的止血効果判定の結果を表 2.7.6.3-8 に示す。

1 型 VWD 患者 3 例の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 2 例 (66.7%)、「有効」が 1 例 (33.3%) であった。

2A 型 VWD 患者 2 例の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 1 例 (50.0%)、「有効」が 1 例 (50.0%) であった。

2B 型 VWD 患者 1 例の全般的止血効果は「著効」であった。

2M 型 VWD 患者 1 例の全般的止血効果は「有効」であった。

3 型 VWD 患者 8 例の全般的止血効果は「著効」又は「有効」であり、「著効」が 7 例 (87.5%)、「有効」が 1 例 (12.5%) であった。

表 2.7.6.3-8. VWD 病型別の全般的止血効果（071101 試験：FAS）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
VWD Type: Type 1 (N = 3)	Rating	Excellent	2 (66.7)
		Good	1 (33.3)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	3 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2A (N = 2)	Rating	Excellent	1 (50.0)
		Good	1 (50.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	2 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2B (N = 1)	Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2M (N = 1)	Rating	Excellent	0 (0.0)
		Good	1 (100.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

表 2.7.6.3-8. VWD 病型別の全般的止血効果（071101 試験：FAS）（続き）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
VWD Type: Type 3 (N = 8)	Rating	Excellent	7 (87.5)
		Good	1 (12.5)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Grouped Rating	Excellent/Good	8 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

VWD = von Willebrand disease

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 26

3.5.2 副次評価項目

3.5.2.1 術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果

FAS を対象とした、術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果判定の結果を表 2.7.6.3-9 に示す。

術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果は、治験薬を投与された 15 例すべてで「著効」又は「有効」であり（Clopper-Pearson の正確な 90% CI：81.9–100.0）、「著効」が 13 例 (86.7%)、「有効」が 2 例 (13.3%) であった。

表 2.7.6.3-9. 術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果
（071101 試験：FAS）

Parameter	Category	Total (N = 15)	
		n (%)	Confidence Interval (LCL, UCL)
Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	13 (86.7)	NA
	Good	2 (13.3)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	13 (86.7)	NA
	Good	2 (13.3)	NA
	Moderate	0 (0.0)	NA
	None	0 (0.0)	NA
Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	15 (100.0)	(81.9, 100.0)
	Moderate/None	0 (0.0)	NA

LCL = lower confidence limit; NA = not applicable; UCL = upper confidence limit

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

注：止血効果判定が「著効」又は「有効」であった被験者の割合の 90% CI を Clopper-Pearson 正確検定に基づき算出し、パーセントで示した。

Source: CSR 071101 Table 30

手術の種類別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果

FAS を対象とした、手術の種類別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果判定の結果を表 2.7.6.3-10 に示す。

小手術 4 例の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果は、すべて「著効」であった。大手術 10 例では「著効」又は「有効」であり、いずれの評価項目でも「著効」が 8 例 (80.0%)、「有効」が 2 例 (20.0%) であった。口腔外科手術 1 例では、いずれの評価項目も「著効」であった。

表 2.7.6.3-10. 手術の種類別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果（071101 試験：FAS）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
Surgical Classification: Minor (N = 4)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	4 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	4 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	4 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	4 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
Surgical Classification: Major (N = 10)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	8 (80.0)
		Good	2 (20.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	10 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	8 (80.0)
		Good	2 (20.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	10 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
Surgical Classification: Oral (N = 1)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

表 2.7.6.3-10. 手術の種類別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果（071101 試験：FAS）（続き）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
Surgical Classification: Oral (continued)	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 31

VWD 病型別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果

FAS を対象とした、VWD 病型別の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果判定の結果を表 2.7.6.3-11 に示す。

1 型 VWD 患者 3 例の術中の推定失血量と実際の失血量との比較及び術中の止血効果は、すべて「著効」であった。

2A 型 VWD 患者 2 例の判定は「著効」又は「有効」であり、いずれの評価項目でも「著効」が 1 例 (50.0%)、「有効」が 1 例 (50.0%) であった。

2B 型 VWD 患者 1 例の判定は、いずれの評価項目でも「著効」であった。

2M 型 VWD 患者 1 例の判定は、いずれの評価項目でも「著効」であった。

3 型 VWD 患者 8 例の判定は「著効」又は「有効」であり、いずれの評価項目でも「著効」が 7 例 (87.5%)、「有効」が 1 例 (12.5%) であった。3 型 VWD 患者の 1 例（被験者番号[redacted]）は、大手術に分類された人工膝関節全置換術の術中に濃厚赤血球の輸血を必要とした。輸血の適応は標準的な手術管理と報告された。本被験者の判定は、全般的な止血効果及び術中の止血効果のいずれも「著効」であった。

表 2.7.6.3-11. VWD 病型別の術中の止血効果（071101 試験：FAS）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
VWD Type: Type 1 (N = 3)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	3 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	3 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	3 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	3 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2A (N = 2)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	1 (50.0)
		Good	1 (50.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	2 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	1 (50.0)
		Good	1 (50.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	2 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2B (N = 1)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

表 2.7.6.3-11. VWD 病型別の術中の止血効果（071101 試験：FAS）（続き）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
VWD Type: Type 2B (continued)	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 2M (N = 1)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	1 (100.0)
		Good	0 (0.0)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	1 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
VWD Type: Type 3 (N = 8)	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Rating	Excellent	7 (87.5)
		Good	1 (12.5)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)
	Intraoperative Actual Versus Predicted Blood Loss Grouped Rating	Excellent/Good	8 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)
	Intraoperative Hemostatic Efficacy Rating	Excellent	7 (87.5)
		Good	1 (12.5)
		Moderate	0 (0.0)
		None	0 (0.0)

表 2.7.6.3-11. VWD 病型別の術中の止血効果（071101 試験：FAS）（続き）

Patients Category	Parameter	Category	Total n (%)
VWD Type: Type 3 (continued)	Intraoperative Hemostatic Efficacy Grouped Rating	Excellent/Good	8 (100.0)
		Moderate/None	0 (0.0)

VWD = von Willebrand disease

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合

Source: CSR 071101 Table 32

3.5.2.2 体重調整した 1 日あたりの rVWF 投与量（術中及び術後の投与）

3.5.2.2.1 rVWF 単独投与

rVWF を単独で投与され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、術後 1 日目では 35.4 (23.5, 47.2) IU/kg（2 例）であり、術後 7 日目では 23.7 (20.0, 38.5) IU/kg（4 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36）。

3.5.2.2.2 rVWF:rFVIII 投与

術中に 1 例のみが rVWF:rFVIII 投与を受け、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。術後に 2 例が rVWF:rFVIII 投与を受け、術後 1 日目の体重調整した投与量は rVWF が 16.9 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であり（1 例）、術後 7 日目の体重調整した投与量は rVWF が 50.8 IU/kg、rFVIII が 7.6 IU/kg であった（1 例）（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36）。

3.5.2.2.3 rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与

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、術後 1 日目では 23.5 (16.9, 47.2) IU/kg（3 例）、術後 2 日目では 42.3 (23.2, 50.6) IU/kg（11 例）であり、術後 7 日目では 23.8 (23.6, 50.8) IU/kg（5 例）、術後 14 日目では 25.5 (16.3, 34.8) IU/kg（2 例）に減少した（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 36）。

出血事象に対する投与を除いた場合の体重調整した rVWF 投与量の中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）は、すべての投与を対象とした場合の中央値と同程度であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 38）。

3.5.3 探索的評価項目

3.5.3.1 SF-36

SF-36 スコアが高いほど HRQoL は良好であり、スコアの正の変化は HRQoL の改善を示す。

術後 14 日目に、ある程度の改善（臨床的に重要な最小限の変化に満たない）がみられた SF-36 の項目とベースラインからの変化量（平均値 ± SD）を以下に示す。

- 精神的側面の生活の質（以下「QOL」）サマリースコア：3.1 ± 8.32
- 感情的問題による役割の制限［日常役割機能（精神）］：0.5 ± 13.54
- エネルギー／疲労（活力）：1.7 ± 4.99
- 感情の健全性（心の健康）：2.1 ± 6.34
- 社会的機能：2.5 ± 7.68
- 痛み（体の痛み）：3.2 ± 9.62
- 全体的健康：1.7 ± 6.54

術後 14 日目に、ある程度の低下（臨床的に重要な最小限の変化に満たない変化）がみられた SF-36 の項目とベースラインからの変化量（平均値 ± SD）を以下に示す。

- 身体的側面の QOL サマリースコア：–1.8 ± 9.57
- 身体機能：–2.2 ± 10.80

術後 14 日目に、身体的健康状態による役割の制限［日常役割機能（身体）］のベースラインからの低下（変化量は–4.9 ± 11.11）がみられた。この低下は臨床的に重要な変化と考えられたが、被験者が手術からの回復過程にあったことに起因すると考えられた（【5.3.5.2-2】071101 試験 CSR Table 54）。

3.5.3.2 VWD 質問票

VWD 質問票スコアが低いほど HRQoL は良好である。

術後 14 日目に改善がみられた VWD 質問票の項目とベースラインからの変化量（平均値 ± SD）を以下に示す。

- VWD による影響：–2.3 ± 6.77
- 感情的機能：–5.6 ± 22.42
- 社会的機能：–2.3 ± 12.76
- 身体的機能：–8.9 ± 23.22
- 治療の安全性：–1.9 ± 23.85

術後 14 日目に悪化又は変化なしであった VWD 質問票の項目とベースラインからの変化量（平均値 ± SD）を以下に示す（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 57）。

- 仕事／学校：5.2 ± 18.56
- 治療に関する不安：4.8 ± 16.83
- 治療の有効性：0.0 ± 27.00

・ 治療の手軽さ：17.5 ± 31.29

3.6 PK の結果

VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB 及び FVIII:C の PK パラメータを表 2.7.6.3-12、表 2.7.6.3-13、表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に示す。

予測のとおり、治験薬投与後に VWF:RCo、VWF:Ag 及び VWF:CB 値が上昇した。VWF:RCo の PK パラメータの平均値及び中央値は次のとおりであった：$AUC_{0\text{-}inf}$/dose は 37.50 及び 32.94 (hr·IU/dL)/(IU/kg)、$AUC_{0\text{-}72h}$/dose は 34.08 及び 31.70 (hr·IU/dL)/(IU/kg)、$t_{1/2}$ は 17.83 及び 14.62 時間、MRT は 24.32 及び 21.80 時間、CL は 0.03117 及び 0.03036 dL/hr/kg、並びに V_{ss} は 0.6837 及び 0.7078 dL/kg。

表 2.7.6.3-12. VWF:RCo の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	37.50 (25.31, 49.69)	18.144	34.43 (26.06, 45.49)	43.3	32.94 (24.79, 52.61)	19.2, 83.5
$AUC_{0\text{-}72h}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	34.08 (24.27, 43.88)	14.593	31.91 (25.00, 40.72)	37.5	31.70 (24.50, 43.89)	18.3, 72.6
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr^2·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	1027 (472.2, 1582)	826.30	783.8 (470.4, 1306)	88.4	580.0 (419.5, 1961)	309, 2880
C_{max} (IU/dL)	96.27 (81.49, 111.1)	22.005	93.46 (77.92, 112.1)	27.6	103.0 (77.00, 118.0)	49.0, 118
T_{max} (hr)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated	0.650 (0.620, 0.750)	0.58, 0.88
$t_{1/2}$ (hr)	17.83 (12.90, 22.76)	7.3393	16.52 (12.55, 21.75)	42.7	14.62 (11.94, 25.83)	9.08, 31.6
MRT (hr)	24.32 (18.12, 30.52)	9.2333	22.69 (17.39, 29.62)	41.3	21.80 (17.05, 36.24)	12.7, 37.2
CL (dL/hr/kg)	0.03117 (0.02350, 0.03885)	0.011425	0.02904 (0.02198, 0.03837)	43.3	0.03036 (0.02221, 0.04142)	0.0120, 0.0521
V_{ss} (dL/kg)	0.6837 (0.5496, 0.8178)	0.19957	0.6591 (0.5453, 0.7966)	28.8	0.7078 (0.5274, 0.8047)	0.411, 1.14

表 2.7.6.3-12. VWF:RCo の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）（続き）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
IR at C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	1.961	0.45445	-	-	2.024	1.06, 2.48

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}72h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$ = area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR 071101 Table 52, Table 53

表 2.7.6.3-13. VWF:Ag の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	71.67 (58.34, 85.01)	19.854	68.87 (56.00, 84.69)	31.5	72.00 (54.87, 96.34)	37.9, 97.9
$AUC_{0\text{-}72h}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	58.68 (49.29, 68.07)	13.979	57.08 (48.19, 67.60)	25.6	59.23 (46.02, 76.50)	36.6, 77.1
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr^2·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	2936 (2101, 3771)	1242.8	2616 (1799, 3806)	60.4	3254 (2108, 4364)	756, 4800
C_{max} (IU/dL)	97.64 (85.30, 110.0)	18.370	95.99 (84.09, 109.6)	19.9	100.0 (83.00, 117.0)	64.0, 128
T_{max} (hr)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated	0.750 (0.620, 1.280)	0.58, 1.47
$t_{1/2}$ (hr)	27.65 (23.42, 31.87)	6.2914	26.88 (22.57, 32.02)	26.5	29.88 (24.26, 35.22)	14.6, 35.7
MRT (hr)	39.14 (32.84, 45.45)	9.3816	37.92 (31.45, 45.73)	28.4	40.17 (33.48, 49.77)	19.9, 50.4
CL (dL/hr/kg)	0.01520 (0.01174, 0.01867)	0.0051583	0.01452 (0.01181, 0.01786)	31.5	0.01389 (0.01125, 0.02239)	0.0102, 0.0264
V_{ss} (dL/kg)	0.5591 (0.4895, 0.6287)	0.10364	0.5506 (0.4871, 0.6225)	18.4	0.5425 (0.4651, 0.6993)	0.411, 0.754

表 2.7.6.3-13. VWF:Ag の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）（続き）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
IR at C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	1.991	0.38395	-	-	2.044	1.38, 2.68

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}72h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$ = area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR 071101 Table 52, Table 53

表 2.7.6.3-14. VWF:CB の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	75.49 (58.76, 92.23)	24.907	71.82 (57.46, 89.77)	34.1	67.45 (51.61, 104.5)	43.2, 116
$AUC_{0\text{-}72h}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	66.37 (53.47, 79.27)	19.201	63.91 (52.65, 77.56)	29.4	59.13 (48.94, 90.36)	42.9, 93.1
$AUMC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr^2·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	2445 (1522, 3369)	1374.7	2113 (1421, 3142)	64.6	2295 (1451, 3562)	617, 5730
C_{max} (IU/dL)	136.4 (117.9, 154.8)	27.471	133.6 (115.6, 154.5)	21.9	142.0 (111.0, 163.0)	86.0, 175
T_{max} (hr)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated	0.880 (0.630, 1.170)	0.58, 1.28
$t_{1/2}$ (hr)	22.01 (17.66, 26.36)	6.4734	21.07 (16.96, 26.18)	33.2	21.83 (19.77, 26.34)	9.75, 36.1
MRT (hr)	30.51 (24.78, 36.24)	8.5253	29.35 (23.92, 36.00)	31.1	29.66 (28.05, 36.23)	14.2, 49.2
CL (dL/hr/kg)	0.01463 (0.01143, 0.01783)	0.0047636	0.01392 (0.01114, 0.01740)	34.1	0.01482 (0.009842, 0.01944)	0.00860, 0.0232
V_{ss} (dL/kg)	0.4190 (0.3538, 0.4842)	0.097022	0.4086 (0.3485, 0.4791)	24.0	0.4234 (0.3247, 0.5434)	0.285, 0.573

表 2.7.6.3-14. VWF:CB の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）（続き）

	Total (N = 11)					
Parameter	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
IR at C_{max} ([IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	2.780	0.56640	-	-	2.983	1.86, 3.44

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}72h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose; $AUMC_{0\text{-}inf}$ = area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; Max = maximum; Min = minimum; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR 071101 Table 52, Table 53

表 2.7.6.3-15. FVIII:C の PK パラメータ（071101 試験：PK 解析対象集団）

	Total (N = 11)						
Parameter	n	Mean (95% CI)	SD	GM (95% CI)	Geometric CV	Median (95% CI)	Min, Max
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	3	77.23 (22.77, 131.7)	21.922	75.00 (35.42, 158.8)	30.9	80.44 (53.88, 97.37)	53.9, 97.4
$AUC_{0\text{-}72h}$/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	5	69.89 (45.56, 94.22)	19.592	67.49 (46.30, 98.39)	31.1	77.57 (43.37, 93.09)	43.4, 93.1
AUC_{last}/dose ([hr·IU/dL]/[IU/kg VWF:RCo])	11	78.65 (60.48, 96.83)	27.051	74.59 (59.18, 94.02)	35.5	79.10 (56.86, 93.67)	43.3, 141

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}72h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours post-dose; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration; CI = confidence interval; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; VWF:RCo = von Willebrand factor ristocetin cofactor activity

Source: CSR 071101 Table 52

3.7 安全性の結果

3.7.1 曝露状況

15 例の被験者が試験期間中に 121 回の rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けた。rVWF:rFVIII は 5 例の被験者に対して合計 11 回投与された。内訳は、プレミックス投与による術前ボーラス投与が 1 回 (9.1%)、連続投与による術前ボーラス投与が 2 回 (18.2%)、連続投与による術中投与が 1 回 (9.1%)、連続投与による術後投与が 7 回 (63.6%) であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Table 22）。

被験者ごとの治験薬の合計投与量を表 2.7.6.3-16 に示す。

被験者ごとの合計投与量（PK 評価時の投与、術中の投与、出血に対する投与及び止血効果維持のための投与の合計）の中央値（最小値, 最大値）は、rVWF 単独投与を受けた被験者では rVWF が 217.3 (63.8, 701.6) IU/kg、rVWF:rFVIII 投与を受けた被験者では rVWF が 32.6 (17.1, 287.9) IU/kg、rFVIII が 17.4 (8.1, 83.4) IU/kg、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与を受けたすべての被験者では rVWF が 306.4 (63.8, 701.6) IU/kg であった。

表 2.7.6.3-16. 被験者ごとの治験薬の合計投与量 (IU/kg)（071101 試験：安全性解析対象集団）

Treatment	Analyte	Total (N = 15)			
		n	Mean ± SD	Median	Min, Max
rVWF (alone)	rVWF	15	260.9 ± 166.92	217.3	63.8, 701.6
rVWF:rFVIII	rVWF	5	87.7 ± 115.10	32.6	17.1, 287.9
	rFVIII	5	33.2 ± 30.97	17.4	8.1, 83.4
rVWF or rVWF:rFVIII	rVWF	15	290.2 ± 165.63	306.4	63.8, 701.6

Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SD = standard deviation

注：n = 各分類に該当する被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

Source: CSR 071101 Table 20

3.7.2 有害事象

3.7.2.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.3-17 に示す。

15 例中 6 例 (40.0%) に TEAE が発現した。いずれの TEAE も治験責任医師によって治験薬（rVWF、rFVIII 又は rVWF:rFVIII）又は試験手順と関連ありとは判定されなかった。TEAE を発現した被験者のうち、2 例 (13.3%) が重篤な TEAE を発現した。4 例が治験薬投与又は試験手順と時間的に関連の

ある TEAE を発現し、このうち 1 例に発現した 1 件は重篤な TEAE であった。試験期間中の死亡はなく、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った TEAE の発現もなかった。

表 2.7.6.3-17. 有害事象の概要（071101 試験：安全性解析対象集団）

TEAE Type	Total (N = 15) n (%)
TEAE	6 (40.0)
Severe TEAE	1 (6.7)
TEAE related to rVWF	0 (0.0)
TEAE related to rFVIII	0 (0.0)
TEAE related to both rVWF and rFVIII	0 (0.0)
Serious TEAE	2 (13.3)
Serious TEAE related to rVWF	0 (0.0)
Serious TEAE related to rFVIII	0 (0.0)
Serious TEAE related to both rVWF and rFVIII	0 (0.0)
TEAE leading to discontinuation of rVWF	0 (0.0)
TEAE leading to discontinuation of rFVIII	0 (0.0)
TEAE leading to discontinuation of study	0 (0.0)
TEAE leading to deaths	0 (0.0)
TEAE related to study procedure	0 (0.0)
Serious TEAE related to study procedure	0 (0.0)

rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; TEAE = treatment-emergent adverse event

注：n = 各分類の TEAE を 1 件以上発現した被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の合計被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合 (n/N*100)

注：「因果関係が否定できない有害事象」を、治験薬又は試験手順との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象と定義し、「因果関係が否定された有害事象」を、治験薬又は試験手順との関連性が「関連なし」又は「関連性は考えにくい」と判定された有害事象と定義した。rVWF 及び rFVIII の両方との因果関係が否定できない TEAE は、rVWF:rFVIII 投与時の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を示す。

Source: CSR 071101 Table 60

3.7.2.2 すべての有害事象

すべての有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.3-18 に示す。

15 例中 6 例 (40.0%) の被験者に 12 件の TEAE が発現した。2 例以上に認められた TEAE はなかった。1 件の重度の重篤な TEAE（「憩室炎」）を除き、いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.3-18. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（071101 試験：安全性解析対象集団）

SOC	PT	Total (N = 15) n (%)
皮膚および皮下組織障害	All	2 (13.3)
	ざ瘡	1 (6.7)
	皮膚乾燥	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	All	1 (6.7)
	鉄欠乏性貧血	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	All	1 (6.7)
	末梢腫脹	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	All	1 (6.7)
	鼻咽頭炎	1 (6.7)
	憩室炎	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	All	1 (6.7)
	関節腫脹	1 (6.7)
神経系障害	All	1 (6.7)
	浮動性めまい	1 (6.7)
	頭痛	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	All	1 (6.7)
	骨盤痛	1 (6.7)
血管障害	All	1 (6.7)
	深部静脈血栓症	1[a] (6.7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class;

TEAE = treatment-emergent adverse event

a 被験者番号[redacted]は「深部静脈血栓症」を 2 件（重篤と非重篤が各 1 件）発現した。

注：n = 各分類の TEAE を 1 件以上発現した被験者数

注：N = 解析対象集団の合計被験者数

注：% = 解析対象集団の被験者数に対する各分類に該当する被験者数の割合 (n/N*100)

注：有害事象名は MedDRA バージョン 19.0 を用いて読み替えた。

Source: CSR 071101 Table 67, Table 70, Listing 48, Listing 49

3.7.2.3 治験薬と関連のある有害事象

3.7.2.3.1 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現した 12 件の TEAE のうち、治験責任医師によって治験薬（rVWF、rFVIII 又は rVWF:rFVIII）又は試験手順との因果関係が否定できないと判定された TEAE はなかった。

3.7.2.3.2 時間的に関連のある有害事象

治験薬又は試験手順と時間的に関連のある TEAE は 4 例に 6 件発現した。その内訳は、血栓性事象である「深部静脈血栓症」が 2 件（いずれも被験者番号[redacted] に発現し、重篤と非重篤が各 1 件）、「ざ瘡」（被験者番号[redacted]）、「頭痛」及び「浮動性めまい」（いずれも被験者番号[redacted]に発現）、「鼻咽頭炎」（被験者番号[redacted]）が各 1 件（いずれも非重篤）であった。

3.7.2.4 死亡

071101 試験では死亡例は認められなかった。

3.7.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.3-19 に示す。

2 例の被験者（被験者番号[redacted]及び[redacted]）に治験薬投与開始以降に合計 2 件の重篤な有害事象が発現した。これら 2 件の重篤な有害事象（「深部静脈血栓症」及び「憩室炎」）はいずれも治験責任医師によって治験薬又は試験手順と「関連なし」と判定された。また、試験完了時点の転帰はいずれも回復／消失であった。「深部静脈血栓症」の治験薬との関連性は、治験依頼者による再評価で「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）と判定された。

重篤な有害事象の主要な叙述を 3.9 項に示す。重篤な有害事象の詳細な叙述を【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR 14.2 項及び【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum 14.2.1 項に示す。

表 2.7.6.3-19. 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（071101 試験：安全性解析対象集団）

Center-Subject ID	MedDRA SOC/ MedDRA PT	Date/Relative Day[a]/ Post-operative Day[b] Start[c]	Stop	Duration (Days)	Severity/ Relationship/ Relationship to Study Procedure/ Alternative Etiology	Action Taken on rVWF/ Action Taken on rFVIII/ Other Action Taken/ Outcome	TEAE/Serious (Reason)
[redacted]	血管障害/ 深部静脈血栓症	20[redacted]/ 31/ 8/B/D	20[redacted]/ 102/ 79	72	Moderate/ Unlikely related/ Not related/ Orthopedic surgery	Dose not changed/ Not applicable/ Medication/ Non-drug therapy used/ Recovered/resolved	Y/Y (Life-threatening; hospitalization from:20[redacted], to:20[redacted])
[redacted]	感染症および寄生虫症/ 憩室炎	20[redacted]/ 15/ -58	20[redacted]/ 24/ -49	10	Severe/ Not related/ Not related	Medication/ Non-drug therapy used/ Recovered/resolved	Y/Y (Hospitalization from:20[redacted], to:20[redacted]; other medical important serious event)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; rVWF:rFVIII = human recombinant von Willebrand factor: recombinant factor VIII; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

a relative day：治験薬初回投与日を起点として算出した。

b post-operative day：手術開始日を起点として算出した。

c 有害事象の発現日が不明な場合、rVWF 単独投与又は rVWF:rFVIII 投与時点を基準として以下のとおり分類した：A 初回投与前、B 投与期間中、C 最終投与後 24 時間以内、D 最終投与後 24 時間より後、E 該当なし

注：有害事象名の読替えには MedDRA バージョン 19.0 を用いた。

Source: CSR 071101 Listing 49

3.7.2.6 その他の重要な有害事象

治験薬投与又は試験手順との関連性から重要と判定されたその他の有害事象の発現はなかった。

3.7.2.6.1 治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象の発現はなかった。

3.7.2.6.2 血栓性事象

1 例（被験者番号[redacted]）に発現した「深部静脈血栓症」は当初、非重篤な有害事象（いずれの臨床的兆候とも関連なし）と判定された。本事象はその後、大手術に分類された整形外科手術を受けたすべての被験者に対して標準治療の一環として各施設で実施されたデュプレックススキャン画像でみられた変化に基づき、重篤な有害事象と判定された。したがって、1 例の被験者に 1 件の非重篤な「深部静脈血栓症」と 1 件の重篤な「深部静脈血栓症」の合計 2 件の血栓性事象が TEAE として報告された。

TEAE として報告された 2 件の「深部静脈血栓症」（術後 4 日目に発現した非重篤の 1 件及び術後 8 日目に発現した重篤の 1 件）について、治験責任医師は rVWF との因果関係を「関連性は考えにくい」（因果関係が否定された）、rFVIII 及び試験手順との因果関係を「関連なし」と判定した。治験責任医師は、これらの血栓性事象を本被験者が試験期間中に受けた股関節全置換術と合理的に関連があると判断した。

治験依頼者は重篤な「深部静脈血栓症」と治験薬との因果関係を再評価した。大手術に分類された股関節全置換術実施等の交絡因子の記載が症例報告にあるが、rVWF の作用機序及び術後に治験薬投与が継続されていることから、治験依頼者は「深部静脈血栓症」の発現に治験薬が寄与した可能性があると判断した。

3.7.2.6.3 アレルギー反応

試験期間中に重度のアレルギー反応と判定された有害事象の発現はなかった。

3.7.3 臨床検査値

3.7.3.1 血液学的検査

治験薬投与後の血液学的検査値の変化に注目すべき傾向はみられなかった。好酸球比率、平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下「MCHC」）、平均赤血球ヘモグロビン量（以下「MCH」）、平均赤血球容積（以下「MCV」）、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、好酸球数、白血球数、リンパ球数、リンパ球比率、単球比率、好中球数、好塩基球数及び好中球比率に臨床的に重要な異常値が認められた。1 例（被験者番号[redacted]）に認められた臨床的に重要な血液学的検査異常値が TEAE と判定された。

3.7.3.2 血液生化学検査

治験薬投与後の血液生化学検査値の変化に注目すべき傾向はみられなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）に臨床的に重要な異常値が認められた。いずれの異常値も TEAE とは判定されなかった。

3.7.3.3 凝固検査

治験薬投与後の凝固検査結果に変化がみられた。これは 071101 試験の被験者の既存疾患である VWD に起因するものであった。活性化部分トロンボプラスチン時間、VWF:RCo、プロトロンビン時間、VWF、VWF:CB に臨床的に重要な異常値が認められた。いずれの異常値も TEAE とは判定されなかった。

3.7.3.4 ウイルス血清学的検査

ベースライン時（rVWF:rFVIII 又は rFVIII 単独の初回投与前）に、7 例 (46.7%) の被験者が抗 A 型肝炎ウイルス（以下「HAV」）抗体陽性、1 例 (6.7%) が抗 B 型肝炎ウイルスコア抗体陽性、11 例 (73.3%) が抗 B 型肝炎ウイルス表面抗体陽性、4 例 (26.7%) が抗 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）抗体陽性、1 例 (100.0%) が HCV、12 例 (80.0%) がパルボウイルス B19（以下「PB19V」）IgG 抗体陽性であった。また、抗 HAV 免疫グロブリン M（以下「IgM」）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び PB19V IgM 抗体はすべての被験者で陰性であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 88）。

3.7.3.5 尿検査

スクリーニング時にすべての女性被験者が胎盤性性腺刺激ホルモンβ検査陰性であった。スクリーニング時に 2 例 (13.3%) がビリルビン陽性、術後 7 日目に 1 例 (14.3%) が亜硝酸塩陽性、完了／中止来院時に 4 例 (26.7%) が潜血陽性であった（【5.3.5.2-2】 071101 試験 CSR Addendum Table 90）。

3.7.3.6 抗薬物抗体の出現

術中に濃厚赤血球の輸血を受けた 3 型 VWD 患者 1 例（被験者番号[redacted]）が、術後 7、8、10 及び 11 日目の投与前 30 分以内並びに試験完了時に、VWF に対する抗体陽性を示した。

FVIII に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった。

CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体が出現した被験者はいなかった。

3.7.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与後のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）の変化に注目すべき傾向はみられなかった。

スクリーニング時及び試験終了／中止来院時の心電図検査の結果はいずれも正常であった。

3.8 結論

071101 試験で得られたデータから、重度の VWD を有する成人被験者が大手術、小手術又は口腔外科手術を受ける際の術中及び術後の止血に対して、rVWF:rFVIII 投与又は rVWF 単独投与が安全かつ有効であることが裏付けられた。

3.9 付録

3.9.1 重篤な有害事象の叙述

3.9.1.1 被験者番号 [redacted]

rVWF 及び rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）を投与された 4[redacted] 歳の女性被験者に発現した左総大腿静脈の浮遊血栓に関するロシアからの報告である。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 8 月 17 日 (08:43–08:50)、ベースライン時 PK 評価を目的として rVWF 3720 IU が静脈内投与された（ロット番号 [redacted]、注入速度 4 mL/min）。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。20[redacted] 年 9 月 9 日 (10:55–10:58)、術前の初回ボーラス投与として rFVIII 1100 IU が静脈内投与された（ロット番号 [redacted]、注入速度 4 mL/min）。治験薬投与に対する処置は「該当なし」であった。本事象発現前の rVWF 最終投与は、20[redacted] 年 9 月 16 日 12:25–12:28（術後投与、7 日目）の 1240 IU の静脈内投与であった（ロット番号 [redacted]、注入速度 4 mL/min）。治験薬投与に対する処置は「変更なし」であった。

事象の詳細：20[redacted] 年 9 月 7 日、本被験者は入院し、20[redacted] 年 9 月 9 日に股関節全置換術（大手術、カテゴリー：開放手術）を受けた。20[redacted] 年 9 月 9 日から 20[redacted] 年 9 月 12 日まで、血栓症予防のためにダビガトラン 220（単位は報告されていない）が、「1」（単位は報告されていない）と報告された頻度で経口投与された。20[redacted] 年 9 月 12 日、血栓症のため、エノキサパリン 80 mg の「2」と報告された頻度での皮下投与に切り替えられた。20[redacted] 年 9 月 16 日、本被験者に左総大腿静脈の浮遊血栓が発現した。血栓の臨床症状は認められず、デュプレックススキャンで検出された。浮遊血栓の大きさは 2.7 cm であった。治験責任医師によれば、本合併症を示す臨床検査データはなく、また F5 1691 G/A や F2 20210 G/A のような血栓性素因と関連する遺伝子多型も認められなかった。臨床検査データは、VWF:Ag が 200 未満（単位は報告されていない）、VWF:RCo が 1 未満（単位は報告されていない）、FVIII:C が 150 未満（単位は報告されていない）であった。他の抗血栓療法が実施されたが具体的には報告されていない。20[redacted] 年 9 月 16 日に大静脈フィルターが留置され、合併症は認められなかった。本報告の時点で、本事象は消失中であり、本被験者は入院中であった。

転帰（左総大腿静脈の浮遊血栓）：回復中／消失中

既往歴：遺伝性の重度の VWD（3 型）、鉄欠乏性貧血、C 型肝炎、両側変形性股関節症、過体重、甲状腺中毒症を伴うびまん性の結節性中毒性甲状腺腫、腰椎骨軟骨症、右慢性腰痛、表層性胃十二指腸炎、L4-L5-S1 腰椎椎間板ヘルニア、低カルシウム血症

併用薬：ダビガトラン、ジクロフェナク、「sabifer dinales」（100 mg を 1 日 2 回経口投与、鉄欠乏性貧血のため 20[redacted] 年 6 月 1 日から開始）

関連性評価：重症度 - 中等度。関連性：rVWF との関連性は考えにくい、rFVIII と関連なし。試験手順によるものではない。他の病因：股関節全置換術後には血栓症がしばしば認められる。整形外科手術とおそらく関連あり。

追跡調査情報（20[redacted] 年 10 月 6 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。有害事象情報及び被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：本被験者には rVWF が以下のとおり投与された。

- 20[redacted] 年9月8日 (12:22–12:30):4340 IU（静脈内、ロット番号[redacted]、注入速度4 mL/min、適応は止血の維持と報告された）
- 20[redacted] 年 9 月 9 日：2480 IU
- 20[redacted] 年 9 月 10 日：3720 IU
- 20[redacted] 年 9 月 11 日：2240 IU
- 20[redacted] 年 9 月 12 日：0 IU
- 20[redacted] 年 9 月 13 日–20[redacted] 年 9 月 23 日：1240 IU（追加のロット番号は不明）

事象の詳細：20[redacted] 年 9 月 12 日、デュプレックススキャンで非閉塞性血栓症が検出されたため、抗血栓療法が変更された。血栓の症状は認められなかった。病院の術後標準治療に従ってデュプレックススキャンが実施された。同施設の標準治療に従い、整形外科手術を受けた患者は術後 2–3 日にデュプレックススキャンを受けることになっていた。20[redacted] 年 9 月 14 日、D ダイマーは 754 µg/mL（基準範囲 300 µg/mL 未満）であり、フィブリノゲンは 5.1 g/L（基準範囲 2–4 g/L）であった。20[redacted] 年 8 月 17 日の投与量は一般的な投与量 (3720 IU) であった。投与の目的は、VWF:RCo を 30%に維持することのみであった。股関節手術では rVWF が確実に投与された。本被験者には rVWF が 1 日 1 回投与されたが、VWF 濃度を低下させる必要があったため、20[redacted] 年 9 月 12 日には投与されなかった。rVWF の投与量は、治験実施計画書で規定された計算式によって算出された。

20[redacted] 年 9 月 16 日、本事象は生命を脅かすものと判断され、大静脈フィルターが血管造影用カテーテルによって L2–L3 の位置で大静脈に (tempo toe position) 留置された。大静脈フィルター留置後、20[redacted] 年 9 月 12 日から 20[redacted] 年 9 月 25 日まで Clexane（エノキサパリンナトリウム）80 mg が 1 日 2 回投与された。20[redacted] 年 9 月 25 日の退院時、本被験者の状態は正常であった。

追跡調査情報（20[redacted] 年 10 月 30 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。有害事象情報及び被疑薬の詳細が追加又は修正された。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 9 月 9 日に投与された rFVIII の有効期限は、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日であった。すべての投与に用いられた rVWF のロット番号は[redacted]であり、有効期限は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日であった。20[redacted] 年 9 月 11 日に投与された rVWF の用量が 1240 IU に修正された（以前の報告では 2240 IU）。

事象の詳細：20[redacted] 年 9 月 12 日に実施されたデュプレックススキャンで検出された左総大腿静脈及び左大腿深静脈の非重篤な非閉塞性血栓症は、重篤な有害事象の基準に該当しなかったことが判明した。デュプレックススキャンは治験実施計画の一環ではなく、整形外科大手術を受けた患者に対する

施設の標準治療の一環として実施されたことが改めて述べられた。20[redacted] 年 9 月 25 日、Xarelto 20 mg 1 日 1 回投与が開始された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 11 月 10 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。診断検査結果の医療記録及びフィルター留置手術報告書が提供され、有害事象情報が追加又は修正された。

事象の詳細：20[redacted] 年 2 月 1 日（071101 試験組入れ前）、下肢静脈のデュプレックススキャンで「下肢静脈の器官（判読不能）に病変は検出されなかった。血栓症を示すデータはない」ことが示された。20[redacted] 年 9 月 12 日、静脈のトリプレックススキャンで「左側大腿部（総大腿静脈、大腿深静脈）の非閉塞性静脈血栓症の徴候」が示された。20[redacted] 年 9 月 16 日、静脈のトリプレックススキャンで「左側大腿部の分枝静脈血栓症の徴候、総大腿静脈遠位領域及び大腿深静脈口で 2.7 cm の浮遊血栓」が示された。フィルター留置手術報告書には、20[redacted] 年 9 月 16 日に「大静脈フィルターVolan が L2–L3 の位置で下大静脈に一時的に留置された」、「下大静脈の病変は検出されなかった」と記載されていた。20[redacted] 年 9 月 18 日、静脈のトリプレックススキャンで「大静脈フィルター留置後の状態。大静脈フィルターで塞栓？総大腿静脈遠位領域、左側の大腿深静脈口の血栓の縮小」が示された。20[redacted] 年 9 月 21 日、静脈のトリプレックススキャンで「20[redacted] 年 9 月 18 日以降顕著な変化は認められない。22 × 5 mm の陰影欠損（大静脈フィルタークリップ及びエコー輝度増加領域によるもの）が大静脈フィルター領域に留まっている。左側：総大腿静脈及び浅大腿静脈の内腔は閉塞していない。大腿深静脈には微小な壁側陰影欠損がある。他の領域には血栓症の徴候は認められない」ことが示された。

追跡調査情報（20[redacted] 年 12 月 2 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。有害事象情報、被験者の人口統計学的特性（発症時の年齢を 4[redacted] 歳から 4[redacted] 歳に訂正）が追加又は修正された。

事象の詳細：20[redacted] 年 2 月 1 日に実施したデュプレックススキャンで「静脈の構造及び血流は正常である」ことが示された。この検査は、20[redacted] 年 9 月 9 日に実施する手術に対する禁忌が本被験者にないことを確認するために術前検査として実施された。この手術は「異なる理由のために」予定より遅れて 20[redacted] 年 9 月 9 日に実施されたが、その前に他の手術は実施されなかった。

追跡調査情報（20[redacted] 年 2 月 5 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。被験者の人口統計学的特性（現在の身長、体重）、事象の詳細及び転帰が追加又は修正された。

事象の詳細：20[redacted] 年 11 月 23 日から 20[redacted] 年 11 月 30 日まで、本被験者は、20[redacted] 年 9 月 16 日に留置された下大静脈フィルターの抜去のために入院した。本フィルターは 20[redacted] 年 11 月 26 日に抜去され、大静脈造影の結果は正常であった。血栓症の臨床症状（浮腫、疼痛、変色など）は認められず、左総大腿静脈の浮遊血栓の事象は被験者の健康に重大な影響を及ぼすことなく 20[redacted] 年 11 月 26 日に消失したと判断された。20[redacted] 年 1 月 22 日、臨床検査データは、アンチトロンビン 123%（基準範囲 75–145%）、プロテイン C 131%（基準範囲 70–140%）、ループス抗凝固因子陰性（基準範囲陰性）、

プロテイン S 80%（基準範囲 60–140%）、プラスミノーゲン 122%（基準範囲 70–140%）、D ダイマー217 ng/mL（基準範囲 500 ng/mL 未満）、F2 G20210A が G/G（基準範囲 G/G）、F5 G1691A が G/G（基準範囲 G/G）、PAI-1 5G->4G が 5G/4G（基準範囲 5G/4G–5G/5G）であった。

転帰（左総大腿静脈の浮遊血栓）：20[redacted] 年 11 月 26 日に消失。

追跡調査情報（20[redacted] 年 4 月 6 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。併用薬が追加された。

併用薬：Ferinject

追跡調査情報（20[redacted] 年 12 月 21 日）：左総大腿静脈の浮遊血栓に関する治験依頼者の関連性評価が、社内で再検討の結果、rVWF と「関連なし」から「関連あるかもしれない」に訂正された。

治験依頼者コメント：追加情報（20[redacted] 年 12 月 21 日）。治験依頼者は、この深部静脈血栓症の症例について、深部静脈血栓症の発現と治験薬投与の関連性を再評価した。症例報告には被験者が受けた股関節全置換術等の交絡因子の記載があるが、rVWF の作用機序及び術後の治験薬投与継続から、治験依頼者は深部静脈血栓症の発現に治験薬が寄与した可能性があると判断した。したがって、非重篤及び重篤な有害事象である深部静脈血栓症は治験依頼者の再評価によって、治験薬と関連あるかもしれない／関連ありと判定された。

3.9.1.2 被験者番号[redacted]

rVWF を投与された5[redacted]歳の白人女性被験者に発現した急性憩室炎に関する英国からの報告である。

被疑薬の詳細：20[redacted] 年 1 月 25 日 10:30–10:38、ベースライン時 PK 評価を目的として rVWF 3684 IU が静脈内投与された（注入速度 4 mL/min、ロット番号[redacted]）。治験薬投与に対する処置は「該当なし」であった。rFVIII は投与されなかった。

事象の詳細：20[redacted] 年 2 月 2 日、本被験者は左腸骨窩痛のために来院し、「断続的な痛み」を訴えたため、アセトアミノフェン 1 g 1 日 1 回の経口投与が行われた。20[redacted] 年 2 月 5 日に本被験者は診察を受けて帰宅したが、20[redacted] 年 2 月 8 日に疼痛悪化のために再来院した。骨盤内超音波検査によって「左卵巣に隣接する高エコー域？が原因である」ことが示された。20[redacted] 年 2 月 8 日、核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）で「左側壁に貯留を認める急性憩室炎」が示され、急性憩室炎と診断された。20[redacted] 年 2 月 8 日、臨床検査所見は、ナトリウム 141 mmol/L（基準範囲 135–145 mmol/L）、カリウム 3.9 mmol/L（基準範囲 3.5–5.1 mmol/L）、尿素 3.2 mmol/L（基準範囲 2.1–7.1 mmol/L）、クレアチニン 45 µmol/L*低値（基準範囲 49–92 µmol/L）、総ビリルビン 3 µmol/L（基準範囲 21 µmol/L 未満）、ALT 21 U/L（基準範囲 10–35 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）16 U/L（基準範囲 31 U/L 未満）、アルカリホスファターゼ 97 U/L（基準範囲 129 U/L 未満）、アルブミン 39 g/L（基準範囲 35–50 g/L）、C 反応性タンパク質 217 mg/L*高値（基準範囲 0–5 mg/L）、推定糸球体ろ過量（以下「eGFR」）(Modification of Diet in Renal Disease) > 90 mL/min、ヘモグロビン 112 g/L

（基準範囲 110–150 g/L）、白血球数（以下「WBC」）9.02 × 10^9/L（基準範囲 3.5–11.0 × 10^9/L）、血小板数 302 × 10^9/L（基準範囲 140–400 × 10^9/L）、赤血球数（以下「RBC」）3.91 × 10^{12}/L（基準範囲 3.8–5.4 × 10^{12}/L）、ヘマトクリット 0.332 L/L*低値（基準範囲 0.34–0.50 L/L）、MCV 84.9 fL（基準範囲 79–98 fL）、MCH 28.6 pg（基準範囲 27–33 pg）、MCHC 337 g/L（基準範囲 295–360 g/L）、好中球数 74.2%／6.69 × 10^9/L（基準範囲 1.7–7.5 × 10^9/L）、リンパ球数 15.5%／1.40 × 10^9/L（基準範囲 1.0–4.0 × 10^9/L）、単球数 9.3%／0.84 × 10^9/L（基準範囲 0.2–1.5 × 10^9/L）、好酸球数 0.9%／0.08 × 10^9/L（基準範囲 0.0–0.5 × 10^9/L）、好塩基球数 0.1%／0.01 × 10^9/L（基準範囲 0.0–0.1 × 10^9/L）であった。20[redacted] 年 2 月 8 日、本被験者は一般外科に入院し、詳細不明の抗生物質を静脈内投与された。本報告の時点で、本事象は未消失であった。

転帰（急性憩室炎）：未回復／未消失

既往歴：遺伝性の重度の VWD（1 型、19[redacted] 年以降）、関節炎、子宮内膜症、卵巣嚢腫、ベーカー嚢腫、子宮内膜アブレーション（20[redacted] 年）、腎感染、左膝の疼痛

併用薬：報告されていない。

関連性評価（急性憩室炎）：重症度 - 重度。関連性：rVWF と関連なし。試験手順によるものではない。他の病因：憩室性疾患

追跡調査情報（20[redacted] 年 5 月 12 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。事象の詳細及び転帰が追加又は修正された。

事象の詳細：急性憩室炎が診断された時点で、MRI で壁内膿瘍が認められたことがさらに判明した。過去の発症は卵管水腫に起因していた。本事象発現中、腸管症状及び出血は認められなかった。20[redacted] 年 2 月 8 日、アセトアミノフェン 1 g を必要時に経口投与、イブプロフェン 400 mg を必要時に経口投与、メトロニダゾール 400 mg を 1 日 3 回経口投与された。本被験者は 48 時間入院し、その間詳細不明の抗生物質を静脈内投与された後、20[redacted] 年 2 月 10 日に経口抗生物質を処方されて退院した。メトロニダゾールは 20[redacted] 年 2 月 20 日に中止された。日付は報告されていないが、大腸内視鏡検査が実施された（結果は報告されていない）。活動性感染症のため、整形外科手術は無期限に延期された。

転帰：消失中

追跡調査情報（20[redacted] 年 6 月 13 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。転帰が修正された。

転帰：本事象は 20[redacted] 年 2 月 17 日に消失したと判断された。

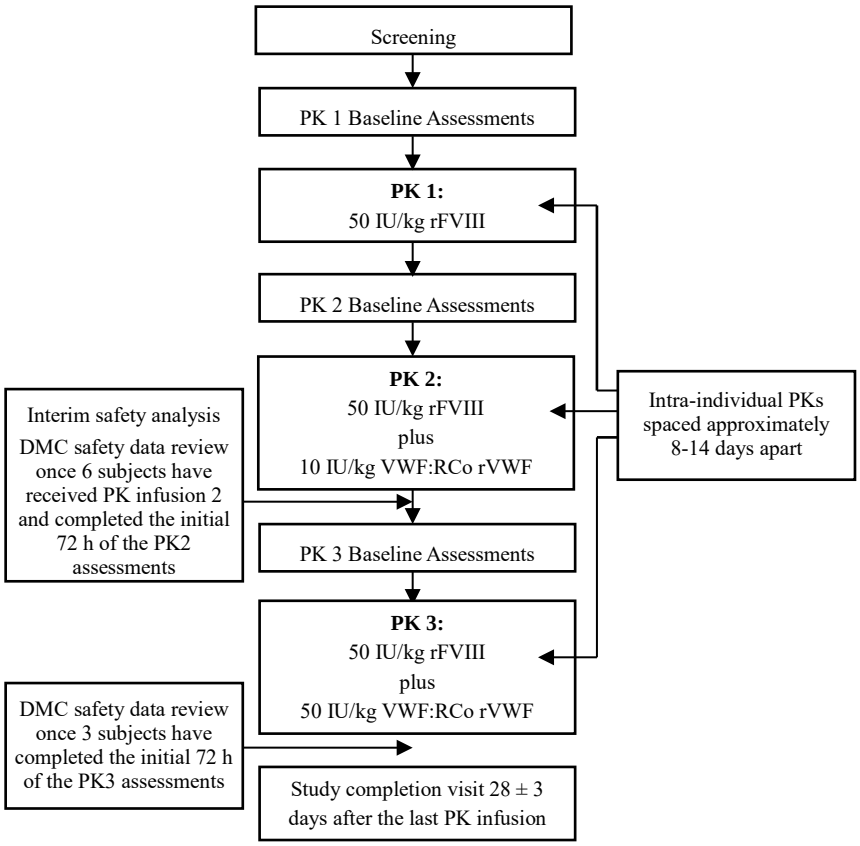
追跡調査情報（20[redacted] 年 6 月 24 日）：追跡調査情報が治験責任医師から提供された。事象の詳細（治療）が追加された。

事象の詳細：20[redacted] 年 2 月 8 日 (19:55) から 20[redacted] 年 2 月 9 日まで、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム合剤 1.2 g が速やかに静脈内投与された（投与頻度は報告されていない）。20[redacted] 年 2 月 10 日から 20[redacted] 年 2 月 17 日まで、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム合剤 625 µg の 1 日 3 回経口投与に切り替えられた。

4. 重度の血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（071104 試験、添付資料番号：【5.3.5.4-1】）

4.1 試験方法

試験の標題	重度の血友病 A 患者を対象に遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子と遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子の併用（以下「rVWF:rFVIII」）投与の薬物動態（以下「PK」）、安全性及び忍容性を評価する第 I 相臨床試験
実施医療機関	5 施設（米国：3 施設、ブルガリア：1 施設、ポーランド：1 施設）
公表文献	該当なし
試験期間	試験開始日（最初の被験者の登録）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験終了日（最終被験者の完了）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発の相	I
目的	・ 50 国際単位（以下「IU」）/kg の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下「rFVIII」）を単独で、又は von Willebrand 因子リストセチンコファクター活性（以下「VWF:RCo」）が 10 若しくは 50 IU/kg の遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下「rVWF」）との併用で単回投与したときの PK を評価する。 ・ 50 IU/kg の rFVIII を単独で、又は 10 若しくは 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用で単回投与したときの忍容性及び安全性を評価する。
試験方法	071104 試験は、重度の血友病 A 患者を対象とした前向き、非対照、非無作為化、多施設共同、proof of concept 試験であった。すべての被験者に以下の順序で治験薬を 3 回投与し、PK を評価した。 ・ 1 回目：50 IU/kg の rFVIII を単独投与 ・ 2 回目：50 IU/kg の rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF を予め混合（プレミックス）して投与 ・ 3 回目：50 IU/kg の rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF をプレミックスして投与 6 例以上の被験者で 2 回目の投与後の忍容性及び安全性（バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学検査）が確認された場合のみ、3 回目の投与に移行した。 試験終了来院を治験薬最終投与の 28 ± 3 日後に実施した。

	試験デザイン 
被験者数	計画された被験者数 安全性評価及び PK 評価が可能な被験者数として 12 例 解析例数 組入れ被験者：17 例 安全性解析対象集団：12 例 最大の薬物動態解析対象集団（以下「PK-FAS」）：12 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（以下「PK-PPS」）：11 例 例数設定の根拠 記述データを得るのに十分な被験者数を 12 例と判断し、全体で 12 例の評価可能な被験者を組み入れることとした。したがって、071104 試験では統計学的な手法による例数の設定は行わなかった。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 主要な選択基準を以下に示す。 ・ 重度の血友病 A 患者［血液凝固第 VIII 因子活性（以下「FVIII:C」）が 1%未満］ ・ スクリーニング時に 18–60 歳の男性 ・ 試験組入れ前に 150 日以上、血漿由来血液凝固第 VIII 因子（以下「pdFVIII」）濃縮製剤又

	は rFVIII を投与された（治験責任医師による推定） 除外基準 主要な除外基準を以下に示す。 ・ 血友病 A 以外の凝固障害 ・ スクリーニング時に血液凝固第 VIII 因子（以下「FVIII」）に対するインヒビターが検出され、力価が中央検査施設の Bethesda assay の Nijmegen 変法による測定で 0.4 ベセスダ単位（以下「BU」）以上 ・ スクリーニング前のいずれかの時点で、FVIII に対するインヒビターの力価が Nijmegen assay で 0.4 BU 以上又は Bethesda assay で 0.6 BU 以上 ・ von Willebrand 因子（以下「VWF」）に対するインヒビターが出現したことがある ・ 直近 3 カ月間に週平均 1 件以上の出血事象が発現し、凝固因子補充療法を必要とした
治験薬、用量、投与方法及びバッチ番号	(1) 治験薬 ・ rVWF (BAX111) はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]）。 ・ rFVIII（ルリオクトコグ　アルファ）はバイアルで提供された（バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。 (2) 用量・投与方法 すべての被験者に 8–14 日の間隔で治験薬を静脈内に合計 3 回投与した：50 IU/kg の rFVIII を単独投与（1 回目）、50 IU/kg の rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用投与（2 回目）、50 IU/kg の rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用投与（3 回目）。 PK 評価を行うための各投与間に、直前の rVWF 投与後 8 日間以上、かつ直前の rFVIII 投与後 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設け、投与時に活動性出血が認められないこととした。 出血事象に対する治療 被験者が試験期間中に出血事象を発現した場合は、治験依頼者から提供される rFVIII を投与することとした。
投与期間	16 週間
評価項目	主要評価項目 FVIII の PK ・ 無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」） ・ 投与後 120 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}120h}$」） ・ 平均滞留時間（以下「MRT」） ・ クリアランス（以下「CL」） ・ 消失半減期（以下「$t_{1/2}$」） ・ 定常状態における分布容積（以下「V_{ss}」）

	安全性 · 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現 副次評価項目 PK · FVIII の生体内回収率（以下「IVR」）及び上昇回収率（以下「IR」） 安全性 · FVIII に対するインヒビターの出現 · チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）由来タンパク質、マウス免疫グロブリン G（以下「IgG」）及び遺伝子組換えフューリン（以下「rFurin」）に対する抗体の出現 · 血栓性事象の発現 スクリーニング時、3 回の PK 評価時、及び試験終了／中止来院時に、FVIII:C、VWF:RCo、von Willebrand 因子抗原（以下「VWF:Ag」）、遺伝子組換え von Willebrand 因子抗原（以下「rVWF:Ag」）及び von Willebrand 因子コラーゲン結合活性（以下「VWF:CB」）の PK を評価した。それぞれ投与前 60 分、投与後 15 及び 30 分、並びに投与後 1、3、6、9、24、48、72、96 及び 120 時間に血液検体を採取した。
統計解析方法	(1) 解析対象集団 解析対象集団を以下のとおり定義した。 安全性解析対象集団 治験薬（rFVIII 単独、rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF、又は rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF）を 1 回以上投与されたすべての被験者。 PK-FAS rFVIII を単独投与され（対照）、かつ残り 2 回の投与（rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF、又は rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF）のいずれか又は両方を受け、PK 解析に適したデータが得られたすべての被験者。ここでは、PK 解析に適したデータが得られた被験者は、PK 評価のための各投与後 6 時間以降に 3 時点以上の測定値が得られた被験者とした。 PK-PPS PK-FAS の被験者のうち、統計解析計画書に規定した PK-PPS 基準に合致したすべての被験者。 (2) 解析方法 PK 解析 PK の主要評価項目である FVIII の $AUC_{0\text{-}120h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、MRT、CL、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} を、投与群（50 IU/kg の rFVIII 単独投与、50 IU/kg の rFVIII と 10 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用投与、及び 50 IU/kg

	の rFVIII と 50 IU/kg VWF:RCo の rVWF との併用投与）ごとに、中央値、中央値の両側 95%信頼区間（以下「CI」）、平均値、標準偏差（以下「SD」）、変動係数（以下「CV」）及び幾何平均値を用いて要約した。各評価時期の FVIII 活性の要約統計量（中央値及び範囲）を算出した。PK の副次評価項目として、FVIII の IVR 及び IR の要約統計量を算出した。また、VWF 濃度をグラフで示した。 安全性解析 有害事象の発現例数及び発現割合 (%) を要約表に示した。有害事象名の読替えには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 15.0 を用いた。有害事象を器官別大分類（以下「SOC」）別に要約した。 有害事象の治験薬との関連性は、治験薬との合理的な病因学的関連の可能性から判定された。各有害事象に対して治験責任医師が治験薬との関連性を「関連なし」、「関連性は考えにくい」、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」のいずれかに判定した。「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数とその割合、及び発現件数とその割合を表に示した。 重篤な有害事象の発現例数及び発現件数を表に示した。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現件数とその割合を、血栓性事象別、並びに FVIII、CHO 由来タンパク質、マウス IgG 及び rFurin に対する抗体別に示した。すべての有害事象を一覧表に示した。

4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示す。

17 例の被験者が組み入れられ（同意説明文書に署名）、適格性確認のためスクリーニングを受けた。17 例のうち 12 例に対して治験薬が投与され、このうち 11 例が試験を完了した。1 例は治験実施計画書に規定された PK 評価の前に 2 件の有害事象を発現したため試験を中止した。

表 2.7.6.4-1. 被験者の内訳（071104 試験）

Number of enrolled[a] subjects	17
Number of subjects enrolled but not treated	5
Number of treated subjects	12
Number of withdrawn subjects	1
Number of subjects who completed the study	11

a 同意説明文書に署名した被験者。

Source: CSR 071104 Table 1

4.3 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6.4-2 に示す。

安全性解析対象集団及び PK-FAS には 12 例すべての被験者を含めた。治験薬が投与された被験者のうち、PK-FAS から除外された被験者はいなかった。PK-PPS には、治験薬初回投与前に FVIII に対するインヒビターが出現し、3 回目の投与前に試験を中止した 1 例を除く 11 例が含まれた[【5.3.5.4-1】071104 試験治験総括報告書（以下「CSR」）Listing 4]。

表 2.7.6.4-2. 解析対象集団（071104 試験）

Analysis Set	Number of Subjects
Safety Analysis Set	12
Full PK Analysis Set (PK-FAS)	12
Per Protocol PK Analysis Set (PK-PPS)	11

Source: CSR 071104 Table 2

4.4 被験者背景

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

組み入れられた 12 例の被験者はすべて男性であり、年齢の範囲（平均値 ± SD）は 21–56 (35.2 ± 12.5) 歳、体重は 49.0–120.0 (76.58 ± 20.93) kg、身長は 163.0–180.0 (175.25 ± 4.63) cm であった。人種の内訳は、11 例 (91.7%) が白人、1 例 (8.3%) がアジア人であった。民族は、すべての被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

表 2.7.6.4-3. 人口統計学的特性及びベースライン特性（071104 試験：安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Total (N = 12)
Age (years)	n	12
	Mean ± SD	35.2 ± 12.5
	Median	30.0
	Min, Max	21, 56
Weight (kg)	n	12
	Mean ± SD	76.58 ± 20.93
	Median	71.35
	Min, Max	49.0, 120.0
Height (cm)	n	12
	Mean ± SD	175.25 ± 4.63
	Median	176.50
	Min, Max	163.0, 180.0
Gender, n (%)	Male	12 (100.0)
Race, n (%)	White	11 (91.7)
	Asian	1 (8.3)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	12 (100.0)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

Source: CSR 071104 Table 3, Table 4

4.5 PK の結果

4.5.1 主要評価項目

血漿中 FVIII 活性の測定には、凝固法及び比色法の 2 種類の方法を用いた。PK-FAS を対象とした FVIII の $AUC_{0\text{-}120h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、無限時間までのモーメント曲線下面積（以下「$AUMC_{0\text{-}inf}$」）、MRT、CL、$t_{1/2}$ 及び V_{ss} の結果を表 2.7.6.4-4 に示す。

主要評価項目の結果から、rVWF と併用することによって FVIII の $t_{1/2}$ が延長する傾向が示唆された。FVIII の $t_{1/2}$ の幾何平均値 (95% CI) は、rFVIII と 50 IU/kg rVWF との併用投与時に 13.74 (11.44–16.52) 時間、rFVIII 単独投与時に 12.05 (8.95–16.24) 時間であった（凝固法）。

rFVIII 単独投与時に対する rFVIII と rVWF との併用投与時の FVIII の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}120h}$、MRT 及び $t_{1/2}$）の幾何平均値の比から、特に 50 IU/kg rVWF との併用投与時に FVIII 活性が持続する傾向が確認された。ただし、$t_{1/2}$ ではこの傾向は比較的小さかった。

PK-PPS を対象とした解析結果は PK-FAS を対象とした解析結果と同様であり、PK-FAS で得られた主要評価項目の結果が裏付けられた。

表 2.7.6.4-4. FVIII:C の PK パラメータ（主要評価項目）（071104 試験：PK-FAS）

Parameter	Investigational Product	N	Clotting Assay			Chromogenic Assay		
			Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)	Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)
$AUC_{0\text{-}120h}$ (hr·IU/mL)	rFVIII	12	1630.73	1376.58 (847.67, 2235.52)	-	1795.97	1520.28 (944.96, 2445.87)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	1606.65	1396.94 (889.90, 2192.88)	1.01 (0.89, 1.16)	1793.82	1557.56 (1009.79, 2402.49)	1.02 (0.92, 1.14)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	2039.27	1963.30 (1602.77, 2404.93)	1.17 (1.03, 1.33)	2346.96	2259.00 (1852.01, 2755.42)	1.23 (1.09, 1.38)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·IU/mL)	rFVIII	12	1661.30	1410.06 (877.76, 2265.17)	-	1829.84	1556.96 (977.81, 2479.15)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	1636.05	1433.29 (928.97, 2211.39)	-	1834.36	1608.51 (1064.49, 2430.57)	-
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	2069.75	1994.53 (1632.55, 2436.76)	-	2391.68	2304.26 (1893.79, 2803.70)	-
$AUMC_{0\text{-}inf}$ (hr^2·IU/mL)	rFVIII	12	30554.75	21388.91 (11024.10, 41498.67)	-	31417.70	22178.32 (11537.30, 42633.72)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	30504.27	23477.65 (13161.89, 41878.49)	-	32539.15	24275.00 (13742.75, 42879.02)	-
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	40320.76	36021.11 (25246.66, 51393.74)	-	46887.35	40334.77 (27248.11, 59706.67)	-

表 2.7.6.4-4. FVIII:C の PK パラメータ（主要評価項目）（071104 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Investigational Product	N	Clotting Assay			Chromogenic Assay		
			Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)	Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)
MRT (hr)	rFVIII	12	16.46	15.17 (11.62, 19.81)	-	15.38	14.24 (10.99, 18.46)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	17.26	16.38 (13.23, 20.27)	1.08 (0.99, 1.18)	16.06	15.09 (11.94, 19.08)	1.06 (1.00, 1.12)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	18.72	18.06 (14.97, 21.79)	1.16 (1.03, 1.30)	18.44	17.50 (14.01, 21.87)	1.19 (1.08, 1.31)
CL (mL/kg/hr)	rFVIII	12	0.053	0.035 (0.022, 0.057)	-	0.047	0.032 (0.020, 0.051)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	0.050	0.035 (0.023, 0.054)	-	0.042	0.031 (0.021, 0.047)	-
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	0.026	0.025 (0.021, 0.031)	-	0.023	0.022 (0.018, 0.027)	-
$t_{1/2}$ (hr)	rFVIII	12	13.40	12.05 (8.95, 16.24)	-	11.95	11.03 (8.48, 14.35)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	13.53	12.74 (10.11, 16.05)	1.06 (0.94, 1.19)	12.23	11.53 (9.18, 14.49)	1.05 (0.98, 1.12)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	14.24	13.74 (11.44, 16.52)	1.10 (0.94, 1.28)	14.34	13.49 (10.60, 17.16)	1.18 (1.03, 1.36)

表 2.7.6.4-4. FVIII:C の PK パラメータ（主要評価項目）（071104 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Investigational Product	N	Clotting Assay			Chromogenic Assay		
			Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)	Mean	GM (95% CI)	GM Ratio (95% CI)
V_{ss} (mL/kg)	rFVIII	12	0.70	0.54 (0.36, 0.79)	-	0.58	0.46 (0.31, 0.66)	-
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	0.72	0.57 (0.40, 0.82)	-	0.59	0.47 (0.33, 0.67)	-
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	0.47	0.46 (0.39, 0.54)	-	0.39	0.38 (0.33, 0.45)	-

$AUC_{0\text{-}120h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 120 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUMC_{0\text{-}inf}$ = area under the moment curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; GM = geometric mean; MRT = mean residence time; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state

Source: CSR 071104 Table 6

被験者間でPK1のベースラインのVWF:Ag値にばらつきが認められ、79–298%であった（【5.3.5.4-1】071104試験 CSR Listing 10）。ベースラインのVWF:Ag値が最も低かった被験者で、3回目の投与時（rFVIIIと50 IU/kg rVWFとの併用投与）にFVIIIの$t_{1/2}$の延長が最大であったことから（【5.3.5.4-1】071104試験 CSR Listing 11）、ベースラインのVWF:Ag値がFVIIIの$t_{1/2}$の延長と関連すると考えられる。

4.5.2 副次評価項目

PK-FASを対象としたFVIIIの分布相半減期、最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）、最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）、IVR及びIRの結果を表 2.7.6.4-5に示す。

50 IU/kg rVWFとの併用投与時にFVIIIのPKパラメータ値のわずかな増加がみられた。ベースラインのVWF:Ag値とFVIIIの分布相半減期の延長との関連の程度は、$t_{1/2}$の延長との関連の程度と比較して低かった。

PK-PPSを対象とした解析結果はPK-FASを対象とした解析結果と同様であった。

表 2.7.6.4-5. FVIII:Cの PK パラメータ（副次評価項目）（071104 試験：PK-FAS）

Parameter	Investigational Product	N	Clotting Assay		Chromogenic Assay	
			Mean	GM (95% CI)	Mean	GM (95% CI)
Distributional Half-Life (hr)	rFVIII	12	8.45	7.69 (5.77, 10.25)	4.66	3.95 (2.57, 6.08)
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	6.37	4.86 (2.78, 8.48)	4.03	3.18 (2.06, 4.91)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	8.70	7.63 (5.10, 11.41)	5.64	4.54 (2.74, 7.53)
C_{max} (IU/dL)	rFVIII	12	116.50	105.61 (73.99, 150.74)	133.08	122.13 (87.49, 170.48)
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	109.00	99.99 (71.43, 139.97)	127.00	117.49 (85.36, 161.71)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	118.36	115.20 (97.72, 135.80)	137.45	135.54 (120.31, 152.71)
T_{max} (hr)	rFVIII	12	0.49	0.44 (0.32, 0.60)	0.35	0.34 (0.28, 0.41)
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	0.38	0.33 (0.23, 0.46)	0.26	0.25 (0.22, 0.30)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	0.36	0.34 (0.27, 0.43)	0.34	0.32 (0.25, 0.41)

表 2.7.6.4-5. FVIII:C の PK パラメータ（副次評価項目）（071104 試験：PK-FAS）（続き）

Parameter	Investigational Product	N	Clotting Assay		Chromogenic Assay	
			Mean	GM (95% CI)	Mean	GM (95% CI)
IR (IU/dL/IU/kg)	rFVIII	12	2.33	2.12 (1.48, 3.02)	2.67	2.45 (1.75, 3.41)
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	2.17	1.99 (1.43, 2.79)	2.53	2.34 (1.70, 3.22)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	2.35	2.29 (1.93, 2.71)	2.73	2.69 (2.38, 3.05)
IVR (%)	rFVIII	12	233.33	211.62 (148.30, 301.97)	266.52	244.72 (175.39, 341.46)
	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	12	217.40	199.44 (142.52, 279.10)	253.22	234.34 (170.38, 322.32)
	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	11	235.29	228.69 (193.24, 270.64)	273.19	269.08 (237.70, 304.61)

CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; GM = geometric mean; IR = incremental recovery; IVR = in vivo recovery; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; T_{max} = time to maximum plasma concentration

Source: CSR 071104 Table 8

4.6 安全性の結果

4.6.1 曝露状況

治験薬の投与量を表 2.7.6.4-6 に示す。rFVIII 及び rVWF の投与量の中央値は、治験実施計画書で規定した用量と一貫していた。

表 2.7.6.4-6. 治験薬の投与量（071104 試験：安全性解析対象集団）

Treatment	Analyte	Dose (IU/kg)		
		n	Median	Min, Max
rFVIII	rFVIII	12	50.039	48.79, 50.75
rFVIII plus 10 IU/kg rVWF	rFVIII	12	50.074	49.55, 50.75
	rVWF	12	9.951	9.86, 11.24
rFVIII plus 50 IU/kg rVWF	rFVIII	11	50.101	49.87, 51.73
	rVWF	11	50.005	49.91, 50.43

Max = maximum; Min = minimum; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor

Source: CSR 071104 Table 10

4.6.2 有害事象

4.6.2.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.4-7 に示す。

治験薬を投与された 12 例のうち 3 例［rFVIII 単独投与時に 1/12 例 (8.3%)、rFVIII と 10 IU/kg rVWF との併用投与時に 3/12 例 (25.0%)、rFVIII と 50 IU/kg rVWF との併用投与時に 1/11 例 (9.1%)］が治験薬投与開始以降に有害事象を発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与後に発現した有害事象によって試験を中止した被験者もいなかった（【5.3.5.4-1】 071104 試験 CSR Listing 14）。

表 2.7.6.4-7. 有害事象の概要（071104 試験：安全性解析対象集団）

	rFVIII (N = 12) n (%)	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF (N = 12) n (%)	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF (N = 11) n (%)
Subjects with at least one AE	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (9.1)
Subjects with at least one AE related to IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one SAE related to IP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one AE leading to discontinuation of study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; IP = investigational product; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; SAE = serious adverse event

注：治験薬投与開始以降に発現した有害事象を示した。

注：治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、rFVIII 又は rVWF との関連性が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象と定義された。

Source: CSR 071104 Section 12.2.3, Table 14

4.6.2.2 すべての有害事象

すべての有害事象を SOC 別及び基本語（以下「PT」）別に表 2.7.6.4-8 に示す。

治験薬投与開始以降に 12 例中 3 例に 6 件の有害事象が発現した。いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係が否定された。各投与後に認められた有害事象は以下のとおりであった。

- 1 回目の投与（rFVIII 単独投与）：1 例 (8.3%)［「低血圧」（被験者番号[redacted]）］
- 2 回目の投与（rFVIII と 10 IU/kg rVWF との併用投与）：3 例 (25.0%)［「裂傷」（被験者番号[redacted]）、「鼻出血」（医師記載名：左鼻腔出血）（被験者番号[redacted] に 2 件発現）及び「低血圧」（被験者番号[redacted]）］
- 3 回目の投与（rFVIII と 50 IU/kg rVWF との併用投与）：1 例 (9.1%)［「口腔内出血」（医師記載名：右犬歯出血）（被験者番号[redacted]）］

血栓性微小血管症や rVWF 又は rFVIII に対する過敏症などの予測されたリスクは認められなかった。

表 2.7.6.4-8. SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（071104 試験：安全性解析対象集団）

SOC	PT	rFVIII (N = 12) n (%)	rFVIII plus 10 IU/kg rVWF (N = 12) n (%)	rFVIII plus 50 IU/kg rVWF (N = 11) n (%)
血管障害	All	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
	低血圧	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	All	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	裂傷	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	All	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	All	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	口腔内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; rFVIII = recombinant factor VIII; rVWF = human recombinant von Willebrand factor; SOC = system organ class

注：n = 有害事象の発現例数

注：有害事象名の読替えには MedDRA version 15.0 を用いた。

Source: CSR 071104 Table 16

4.6.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。

4.6.2.4 死亡

071104 試験では死亡例は認められなかった。

4.6.2.5 その他の重篤な有害事象

治験薬投与後に重篤な有害事象の発現はなかった。

治験薬投与前に 1 例（被験者番号[redacted]）に 2 件の重篤な有害事象（「上部消化管出血」及び「第 VIII 因子抑制」）が発現した。いずれも重症度は軽度と判定された。

4.6.2.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与又は試験手順との関連性から重要と判定されたその他の有害事象の発現はなかった。

4.6.2.6.1 治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象

治験薬投与後に発現した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 例が治験薬投与前に発現した有害事象によって試験を中止した）。

4.6.3 臨床検査値

4.6.3.1 血液学的検査

臨床的に重要な血液学的検査異常値が 2 例（被験者番号[redacted]：赤血球数、血小板数、平均赤血球容積、被験者番号[redacted]：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）に認められたが、いずれの異常値も有害事象とは判定されなかった。

4.6.3.2 血液生化学検査

臨床的に重要な血液生化学検査異常値が 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]）に認められた。いずれも治験薬と関連した異常値ではなく、治験責任医師によって有害事象とは判定されなかった。

4.6.3.3 ウイルス血清学的検査

A 型肝炎ワクチン未接種であった 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）を除いて、治験薬が投与されたすべての被験者で抗 A 型肝炎ウイルス抗体が検出された。被験者番号[redacted]及び[redacted] は、B 型肝炎ワクチンも未接種であった。被験者番号[redacted] は B 型肝炎感染の既往があったため、抗 B 型肝炎ウイルスコア抗体及び B 型肝炎ウイルス表面抗原が陽性であった。C 型肝炎感染の既往の記録があった 13 例が、抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性であった。C 型肝炎陽性の被験者は、疾患が慢性であっても安定していれば試験に組入れ可能とした。

1 例を除くすべての被験者がヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）陰性であった。被験者番号[redacted] は HIV 感染既往の記録があり、抗 HIV-1/2 抗体陽性であった。スクリーニング時の $CD4^+$細胞数は 383 個/mm^3 であり、臨床的に重要な低値であったが、組入れ基準の 200 個/mm^3 超を満たしていた。

陰性から陽性への力価の変化が、抗 B 型肝炎ウイルスコア抗体（被験者番号[redacted]）及びパルボウイルス B19（以下「PB19V」）IgG 抗体（被験者番号[redacted]）で認められたが、いずれもセロコンバージョンを示すものではなく、治験薬と関連がある変化はなかった。PB19V IgG 抗体陽性であったその他の被験者では、スクリーニング時から試験終了時までに測定された力価に被験者間でばらつきが認められた。これらの結果は治験薬投与によるセロコンバージョンを示唆するものではなかった。

4.6.3.4 免疫原性

治験薬投与後に FVIII 又は VWF に対する中和抗体が出現した被験者はいなかった。

1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与前に FVIII に対するインヒビター陽性を示したが、本被験者は 1 回目（50 IU/kg rFVIII 単独投与）及び 2 回目（50 IU/kg rFVIII と 10 IU/kg rVWF との併用投与）の投与を受けた。1 回目の投与後及び試験終了来院時（2 回目の投与後）のいずれでも、本被験者の抗体力価は上昇しなかった（抗 FVIII 抗体の力価：1 回目の投与前 1.4 BU/mL、2 回目の投与前 1.2 BU/mL、試験終了来院時 1.4 BU/mL）。本被験者は 3 回目の投与前に試験を中止した。

治験薬投与前後に VWF、CHO 及び rFurin に対する低力価の抗体が認められた被験者はほとんどいなかった。認められた低力価は臨床的に重要でなく、確認試験で検証することは不可能であった。試験期間中のいずれの評価時点でも、抗マウス IgG 抗体を発現した被験者はいなかった。

4.6.3.5 尿検査

被験者番号[redacted] で、既存疾患（20[redacted] 年に発現した C 型肝炎感染の長期間にわたる続発症である重度の肝疾患）に起因する臨床的に重要な尿検査異常値が認められた。その他のすべての被験者の尿検査値は基準範囲内であった。腎不全の指標となる検査項目（クレアチニン上昇及び血中尿素窒素上昇などの血栓性血小板減少性紫斑病症候群が予測される臨床所見）は、いずれも基準範囲内であった。

4.6.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1 例に低血圧が認められ、重症度が軽度の有害事象として報告された。その他のバイタルサインに異常値は認められなかった。スクリーニング時に 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、臨床的に重要でないと判定された。

4.7 結論

071104 試験の結果から、血友病 A 患者に対して最大で 50 IU/kg までの rVWF を rFVIII と併用投与したときの忍容性は良好であり、安全であることが示された。また、FVIII 活性はわずかに維持され、ベースラインの VWF:Ag 値が低い被験者に rVWF を rFVIII と併用投与したときに FVIII の $t_{1/2}$ の延長が最大になることが示された。