

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ボンベンディ静注用1300
[一 般 名] ボニコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和元年 7 月 22 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和2年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ボンベンディ静注用 1300
[一般名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和元年7月22日
[剤形・含量] 1バイアル中にボニコグ アルファ (遺伝子組換え) 1300 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本質] ボニコグ アルファは、遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボニコグ アルファは、2,050 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 260,000) の多量体である。
Vonicog Alfa is a human recombinant von Willebrand factor produced in Chinese hamster ovary cells. Vonicog Alfa is multimers of a glycoprotein (molecular weight: ca. 260,000) composed of 2,050 amino acid residues.

[構造]
アミノ酸配列

SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMMSG CVSGCLCPPG
MVRHENRCVA LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGECQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNKG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMKDETHF EVVESGRYII
LLLKALSVM WDRHLSISVV LKQTYQEKVC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPLDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSCES IGDCACFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPQSCEER NIRENGYECE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVQCVGEC HAHCPPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVNLTL CEACQEPGGL VVPPTDAPVS PTTLYVEDIS
EPPLHDFYCS RLLDLVFLLD GSSRLSEAEF EVLKAFVVDV MERLRISQKW
VRVAVVEYHD GSHAYIGLKD RKRPSLELRI ASQVKYAGSQ VASTSEVLKY
TLFQIFSKID RPEASRIALL LMASQEPQRM SRNFVRYVQG LKKKKVIVIP
VGIGPHANLK QIRLIEKQAP ENKAFVLSSV DELEQQRDEI VSYLCLDAPE

APPPTLPPHM AQVTVGPGLL GVSTLGPKRN SMVLDVAFVL EGSDKIGEAD
 FNRSKEFMEE VIQRMDVGQD SIHVTVLQYS YMVTVEYPFS EAQSKGDILQ
 RVREIRYQGG NRTNTGLALR YLSDHSFLVS QGDREQAPNL VYMVTGNPAS
 DEIKRLPGDI QVVPIGVGPN ANVQELERIG WPNAPILIQD FETLPREAPD
 LVLQRCCSGE GLQIPTLSPA PDCSQPLDVI LLLDGSSSFP ASYFDEMKSF
 AKAFISKANI GPRLTQVSVL QYGSITTIDV PWNVVPEKAH LLSLVDVMQR
 EGGPSQIGDA LGFAVRYLTS EMHGARPGAS KAVVILVTDV SVDSVDAAAD
 AARSNRVTVF PIGIGDRYDA AQLRILAGPA GDSNVVKLQR IEDLPTMVTL
 GNSFLHKLCS GFVRCMDED GNEKRPGDVW TLPDQCHTVT CQPDGQTLK
 SHRVNCDRGL RPSCPNSQSP VKVEETCGCR WTCPCVCTGS STRHIVTFDG
 QNFKLTGSCS YVLFQNKEQD LEVILHNGAC SPGARQGCMK SIEVKHSALS
 VELHSDMEVT VNGRLVSVPY VGGNMEVNVY GAIMHEVRFN HLGHIPTFTF
 QNNEFQLQLS PKTFASKTYG LCGICDENGA NDFMLRDGTV TTDWKTLLVQE
 WTVQRPGQTC QPILEEQCLV PDSSHCQVLL LPLFAECKV LAPATFYAIC
 QQDSCHQEQV CEVIASYAHL CRTNGVCVDW RTPDFCAMSC PPSLVYNHCE
 HGCPRHCDGN VSSCGDHPSE GCFCPPDKVM LEGSCVPEEA CTQCIGEDGV
 QHQFLEAWVP DHQPCQICTC LSGRKVNCTT QPCPTAKAPT CGLCEVARLR
 QNADQCCPEY ECVCDFVSCD LPPVPHCERG LQPTLTNPGE CRPNFTCACR
 KEECKRVSP SCPPHRLPTL RKTQCCDEYE CACNCVNSTV SCPLGYLAST
 ATNDCGCTTT TCLPDKVCVH RSTIYPVGQF WEEGCDVCTC TDMEDAVMGL
 RVAQCSQKPC EDSCRSGFY VLHEGECGR CLPSACEVVT GSPRGDSQSS
 WKSQVGSQWAS PENPCLINEC VRVKEEVFIQ QRNVSCPQLE VPVCPSPGFQL
 SCKTSACCPS CRCERMEACM LNGLTVIGPGK TVMIDVCTTC RCMVQVGVIS
 GFKLECRKTT CNPCPLGYKE ENNTGECGR CLPTACTIQL RGGQIMTLKR
 DETLQDGCDT HFCKVNERGE YFWEKRVTC PPFDEHKCLA EGGKIMKIPG
 TCCDTCEEPE CNDITARLQY VKVGSKSEV EVDIHYCQGK CASKAMYSID
 INDVQDQCSC CSPTRTEPMQ VALHCTNGSV VYHEVLNAME CKCSPRKCSK

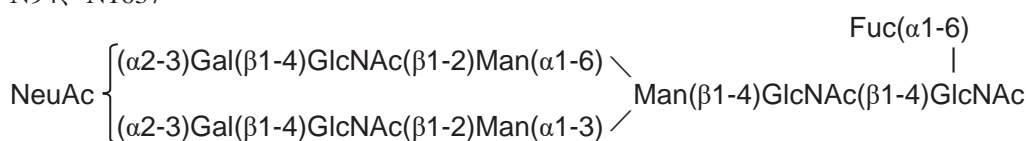
N94、N384、N752、N811、N1460、N1527、N1594、N1637、N1783、N1822、N1872、N2027：糖鎖結合

T485、S490、T492、T493、S500、S692、T705、T714、S723、T724、S908、T916、S918、S924、S936、S937、S938、S942、T1529、T1530、T1535：糖鎖結合可能部位

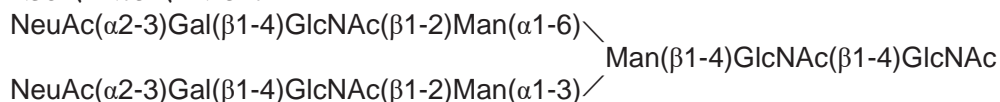
主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖

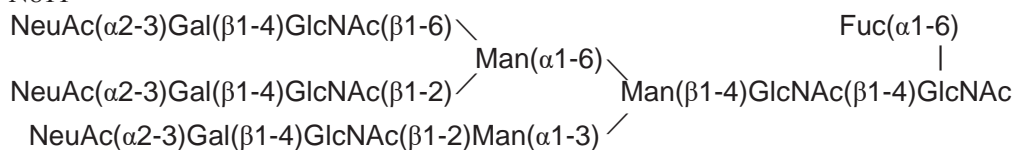
N94、N1637



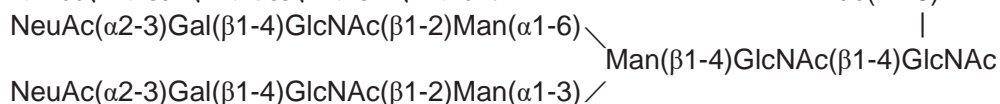
N384、N752、N1527



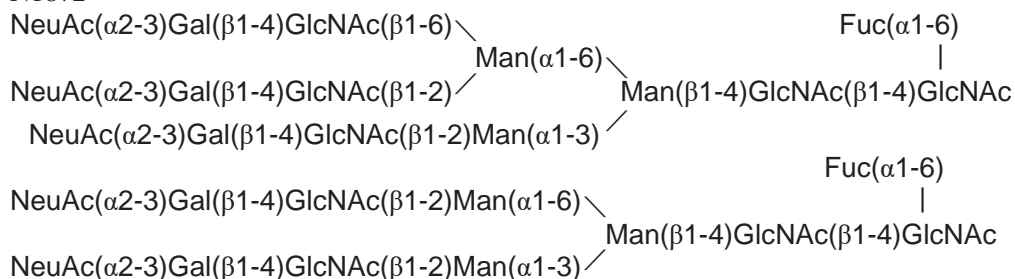
N811



N1460、N1594、N1783、N1822、N2027

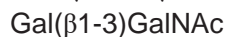


N1872

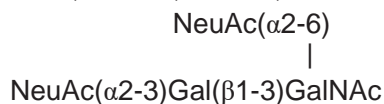


O 結合型糖鎖

T485、S490、T492、T493、S692、T705、T714、S723、T724



S500、T1529、T1530、T1535



S908、T916、S918、S924、S936、S937、S938、S942



分子式：C₉₇₁₃H₁₅₃₇₃N₂₇₃₉O₃₀₂₉S₂₁₀

分子量：約 260,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(24 薬) 第 268 号、平成 24 年 3 月 19 日付け薬食審査発 0319 第 1 号)

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の von Willebrand 病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

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

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ボンベンディ静注用 1300
[一般名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和元年 7 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にボニコグ アルファ (遺伝子組換え) 1300 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

フォン・ヴィレブランド病患者に対し、血漿中のフォン・ヴィレブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。

フォン・ヴィレブランド病患者の周術期の止血管理

[申請時の用法・用量]

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

<出血傾向の抑制>

通常、18 歳以上の成人には出血の状態に応じて体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を初回投与する。その後、必要に応じて体重 1 kg 当たり 40~60 国際単位を 8~24 時間ごとに投与する。

<周術期の止血管理>

内因性血液凝固第 VIII 因子活性 (FVIII : C) を推奨目標の下限値 (小手術の場合 : 30 IU/dL、大手術の場合 : 60 IU/dL) まで上昇させるため、手術を開始する 12~24 時間前に、必要に応じて、本剤を 40~60 IU/kg の用量で投与すること。FVIII : C レベルの測定は手術開始前の 3 時間以内に行うこと。

FVIII : C レベルが推奨目標値以上の場合は、手術開始 1 時間前までに本剤を単剤で投与し、フォン・ヴィレブランド因子リストセチンコファクター活性 (VWF : RCo) 及び FVIII : C を適切なレベルに維持すること。FVIII : C レベルが推奨目標の下限値未満の場合は、本剤に加えて、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 (rFVIII) を投与し、VWF : RCo 及び FVIII : C を上昇させること。適切な FVIII : C レベルを得るための rFVIII の用量は、ベースラインの血漿中 FVIII : C と目標とするピーク FVIII : C の差に基づいて、想定される補正回収率 $[IR : 2.0 (IU/dL) / (IU/kg)]$ から算出すること。

手術開始後は、血漿中 VWF : RCo 及び FVIII : C レベルをモニタリングすること。術中及び術後の投与量と投与頻度は、患者の薬物動態 (PK) の測定結果、必要とされる止血効果とその期間、及び治療施設の標準治療に基づいて個別に考慮すること。

術中及び術後の過度な出血を予防するための、血漿中 VWF : RCo 及び FVIII : C の推奨目標値は手術の規模で異なり、小手術の場合で VWF : RCo 50~60 IU/dL 及び FVIII : C 40~50 IU/dL、大手術の場合で VWF : RCo 100 IU/dL 及び FVIII : C 80~100 IU/dL である。なお、FVIII : C を目標値まで上昇させるために、rFVIII の追加投与が必要となることがある。用量の算出は、IR 及び rFVIII の添付文書に基づくこと。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) は、血液凝固因子の一つであり、血管障害部位に血小板が粘着・凝集する初期止血反応 (一次止血) での接着因子として機能するとともに、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) のキャリアー蛋白としてその凝固活性の発現・保持に関与している。VWF は約 260 kDa の糖タンパク質であり、血漿中では種々の大きさ (500~20,000 kDa) の多量体として存在する。

フォン・ヴィレブランド病 (VWD) は VWF の質的異常又は量的欠損に起因する遺伝性出血性疾患であり、鼻出血や皮下出血などの症状を呈し、VWF リストセチンコファクター活性 (VWF : RCo)、VWF の抗原量 (VWF : Ag) 及び多量体の解析等により、主に 1~3 型の病型に分類される。本邦での発生頻度は 10 万人あたり 0.56 人とされており (日小血会誌, 1999; 13: 410-20)、血液凝固異常症全国調査平成 30 年度報告書によると、患者数は 1325 人 (男性 : 589 人、女性 : 736 人) と報告されている。VWD の治療の目的は、出血時間の延長に表される血小板粘着異常及び FVIII 低値に表される血液凝固異常の両方の止血異常を補正することである。デスマプレシン (DDAVP) は、細胞内区画からの VWF の放出を促すことで FVIII 活性及び VWF 活性を一時的に補正する。また、重症度の高い VWD 患者の長期的な治療には、FVIII と VWF を含有する血漿由来 VWF/FVIII 製剤 (pdVWF/FVIII) による補充療法が行われる。本邦では現在、DDAVP としてはデスマプレシン注 4 協和が、pdVWF/FVIII としてはコンファクト F 及びコンコエイト-HT が承認され販売されている。

ボニコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、遺伝子組換え VWF であり、VWD 患者に対する補充療法への使用を目的として開発された。20 年から実施された重度の VWD 患者を対象とし本邦を含む 15 カ国が参加した国際共同第 III 相試験 (071001 試験) 等の成績に基づき、今般、製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、2019 年 12 月現在、米国及び欧州を含む 34 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬は「フォンビルブランド病患者に対し、血漿中フォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 : (24 薬) 第 268 号、平成 24 年 3 月 19 日付け薬食審査発 0319 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞由来 cDNA ライブラリーから得た VWF 遺伝子及びヒト胎児肝細胞由来 cDNA ライブラリーから得たヒト FVIII 遺伝子を各々発現ベクターに挿入し、得られた各遺伝子発現構成体を順次 CHO 細胞に導入し、VWF 及び FVIII を共発現する最適なクローン株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が順次、調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施され、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は適切な保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新されるが、MCB の更新予定はない。

なお、MCB 及び WCB は本邦既承認 rFVIII であるアドベイト及びアディノベイトのものと同一である。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞培養 (1) ~ (4)、ハーベスト及び希釈、イムノアフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー／XXXXXXXXXX処理、陰イオン交換膜吸着、有機溶剤／界面活性剤によるウイルス不活化、陽イオン交換クロマトグラフィー、限外ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、並びに濃縮及び処方化工程からなる。

重要工程は、細胞培養 (1) ~ (4)、イムノアフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー／XXXXXXXXXX処理、陰イオン交換膜吸着、有機溶剤／界面活性剤によるウイルス不活化、陽イオン交換クロマトグラフィー XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、濃縮及び処方化工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞の他、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程においてマウスハイブリドーマ細胞により産生される抗ヒト FVIII モノクローナル抗体が、陰イオン交換クロマトグラフィー／XXXXXXXXXX処理工程において CHO 細胞により産生される rFurin が、それぞれ使用されており、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス否定試験及び MMV 否定試験が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されていない。なお、細胞培養工程で用いる培地はウイルスろ過処理を行ったものを使用し、ハーベスト前の未精製バルクに対する無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス否定試験及び MMV 否定試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、エンベロープ型ウイルスには一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。非エンベロープ型ウイルスに対しては、本薬の原材料等及び製造工程の管理により、安全性が担保されている (2.R.1 参照)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	エンベロープ型			非エンベロープ型	
	X-MuLV	BVDV	PRV	REO-3	MMV
陰イオン交換クロマトグラフィー	■	■	■	■ ^{a)}	■ ^{a)}
陰イオン交換膜吸着	■	■	■	■ ^{a)}	■ ^{a)}
有機溶媒／界面活性剤によるウイルス不活化	■	■	■	■	■
陽イオン交換クロマトグラフィー	■	■	■	■	■ ^{a)}
総ウイルスクリアランス指数	11.9	>5.4	>4.9	1.7	NA

ND：評価未実施

NA：ウイルスクリアランス指数が 1.0 を超える工程がなく、総ウイルスクリアランス指数の算出が不可能

a) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は表 2 のとおりである (それぞれの製法を、製法 A、B、C、D 及び E (申請製法) とする)。非臨床試験は製法 A、第 I 相試験は製法 B 及び C、第 III 相試験は製法 C 及び D で製造した原薬を用いた製剤が使用されている。

これらの製法変更に伴い、製法変更前後の原薬の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

表 2 製造方法の主な変更点

	変更点
製法 A から製法 B	工程後の
製法 B から製法 C	細胞培養工程のスケール拡大、の変更及び最適化 の変更
製法 C から製法 D	の導入、の変更、イムノアフィニティークロマトグラフィー工 程のの変更、の変更
製法 D から製法 E	の変更、精製工程のスケールアップ

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が、原薬を用いて実施された。

表 3 特性解析の概略

項目	
構造	<ul style="list-style-type: none"> 一次構造、ジスルフィド結合の一部 アミノ酸修飾 (脱アミド化、酸化、糖化) 糖鎖修飾 (N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖) 多量体 (マルチマー) 構造、二次構造及び高次構造
物理的 化学的 性質	<ul style="list-style-type: none"> 分子量 (単量体) 流体力学的直径 FFF 溶出プロファイル フーリエ変換赤外吸収スペクトル 円偏光二色性スペクトル
生物学的 性質	止血機能に関する解析 <ul style="list-style-type: none"> FVIII に対する結合能 (表面プラズモン共鳴) コラーゲンに対する結合能 (ELISA 法、VWF : CB) 高ずり応力下における血小板とコラーゲンの接着に対する本薬の増強能 に対する本薬の感受性 の特異的切断 (ウエスタンブロット) 及び多量体の減少 (アガロースゲル電気泳動) VWF : RCo の低下及びコラーゲン結合能 (VWF : CB) の低下

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析結果等より、*不純物A、*不純物B、凝集体、酸化体 (メチオニン酸化体)、脱アミド体、分解物及び微粒子が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

なお、目的物質関連物質に該当する物質はないとされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、ベクター関連タンパク質、宿主細胞由来 DNA、rFVIII、*不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F、*不純物G、*不純物H、*不純物I、*不純物J、*不純物K、*不純物L、*不純物M、*不純物N、*不純物O、*不純物P、*不純物Q、*不純物R、*不純物S、*不純物T、*不純物U、*不純物V、*不純物W、*不純物X、*不純物Y、*不純物Z、*不純物AA、*不純物AB、*不純物AC、*不純物AD、*不純物AE、*不純物AF、*不純物AG、*不純物AH、*不純物AI、*不純物AJ、*不純物AK、*不純物AL、*不純物AM、*不純物AN、*不純物AO、*不純物AP、*不純物AQ、*不純物AR、*不純物AS、*不純物AT、*不純物AU、*不純物AV、*不純物AW、*不純物AX、*不純物AY、*不純物AZ、*不純物BA、*不純物BB、*不純物BC、*不純物BD、*不純物BE、*不純物BF、*不純物BG、*不純物BH、*不純物BI、*不純物BJ、*不純物BK、*不純物BL、*不純物BM、*不純物BN、*不純物BO、*不純物BP、*不純物BQ、*不純物BR、*不純物BS、*不純物BT、*不純物BU、*不純物BV、*不純物BW、*不純物BX、*不純物BY、*不純物BZ、*不純物CA、*不純物CB、*不純物CC、*不純物CD、*不純物CE、*不純物CF、*不純物CG、*不純物CH、*不純物CI、*不純物CJ、*不純物CK、*不純物CL、*不純物CM、*不純物CN、*不純物CO、*不純物CP、*不純物CQ、*不純物CR、*不純物CS、*不純物CT、*不純物CU、*不純物CV、*不純物CW、*不純物CX、*不純物CY、*不純物CZ、*不純物DA、*不純物DB、*不純物DC、*不純物DD、*不純物DE、*不純物DF、*不純物DG、*不純物DH、*不純物DI、*不純物DJ、*不純物DK、*不純物DL、*不純物DM、*不純物DN、*不純物DO、*不純物DP、*不純物DQ、*不純物DR、*不純物DS、*不純物DT、*不純物DU、*不純物DV、*不純物DW、*不純物DX、*不純物DY、*不純物DZ、*不純物EA、*不純物EB、*不純物EC、*不純物ED、*不純物EE、*不純物EF、*不純物EG、*不純物EH、*不純物EI、*不純物EJ、*不純物EK、*不純物EL、*不純物EM、*不純物EN、*不純物EO、*不純物EP、*不純物EQ、*不純物ER、*不純物ES、*不純物ET、*不純物EU、*不純物EV、*不純物EW、*不純物EX、*不純物EY、*不純物EZ、*不純物FA、*不純物FB、*不純物FC、*不純物FD、*不純物FE、*不純物FF、*不純物FG、*不純物FH、*不純物FI、*不純物FJ、*不純物FK、*不純物FL、*不純物FM、*不純物FN、*不純物FO、*不純物FP、*不純物FQ、*不純物FR、*不純物FS、*不純物FT、*不純物FU、*不純物FV、*不純物FW、*不純物FX、*不純物FY、*不純物FZ、*不純物GA、*不純物GB、*不純物GC、*不純物GD、*不純物GE、*不純物GF、*不純物GG、*不純物GH、*不純物GI、*不純物GJ、*不純物GK、*不純物GL、*不純物GM、*不純物GN、*不純物GO、*不純物GP、*不純物GQ、*不純物GR、*不純物GS、*不純物GT、*不純物GU、*不純物GV、*不純物GW、*不純物GX、*不純物GY、*不純物GZ、*不純物HA、*不純物HB、*不純物HC、*不純物HD、*不純物HE、*不純物HF、*不純物HG、*不純物HH、*不純物HI、*不純物HJ、*不純物HK、*不純物HL、*不純物HM、*不純物HN、*不純物HO、*不純物HP、*不純物HQ、*不純物HR、*不純物HS、*不純物HT、*不純物HU、*不純物HV、*不純物HW、*不純物HX、*不純物HY、*不純物HZ、*不純物IA、*不純物IB、*不純物IC、*不純物ID、*不純物IE、*不純物IF、*不純物IG、*不純物IH、*不純物II、*不純物IJ、*不純物IK、*不純物IL、*不純物IM、*不純物IN、*不純物IO、*不純物IP、*不純物IQ、*不純物IR、*不純物IS、*不純物IT、*不純物IU、*不純物IV、*不純物IW、*不純物IX、*不純物IY、*不純物IZ、*不純物JA、*不純物JB、*不純物JC、*不純物JD、*不純物JE、*不純物JF、*不純物JG、*不純物JH、*不純物JI、*不純物JJ、*不純物JK、*不純物JL、*不純物JM、*不純物JN、*不純物JO、*不純物JP、*不純物JQ、*不純物JR、*不純物JS、*不純物JT、*不純物JU、*不純物JV、*不純物JW、*不純物JX、*不純物JY、*不純物JZ、*不純物KA、*不純物KB、*不純物KC、*不純物KD、*不純物KE、*不純物KF、*不純物KG、*不純物KH、*不純物KI、*不純物KJ、*不純物KK、*不純物KL、*不純物KM、*不純物KN、*不純物KO、*不純物KP、*不純物KQ、*不純物KR、*不純物KS、*不純物KT、*不純物KU、*不純物KV、*不純物KW、*不純物KX、*不純物KY、*不純物KZ、*不純物LA、*不純物LB、*不純物LC、*不純物LD、*不純物LE、*不純物LF、*不純物LG、*不純物LH、*不純物LI、*不純物LJ、*不純物LK、*不純物LL、*不純物LM、*不純物LN、*不純物LO、*不純物LP、*不純物LQ、*不純物LR、*不純物LS、*不純物LT、*不純物LU、*不純物LV、*不純物LW、*不純物LX、*不純物LY、*不純物LZ、*不純物MA、*不純物MB、*不純物MC、*不純物MD、*不純物ME、*不純物MF、*不純物MG、*不純物MH、*不純物MI、*不純物MJ、*不純物MK、*不純物ML、*不純物MM、*不純物MN、*不純物MO、*不純物MP、*不純物MQ、*不純物MR、*不純物MS、*不純物MT、*不純物MU、*不純物MV、*不純物MW、*不純物MX、*不純物MY、*不純物MZ、*不純物NA、*不純物NB、*不純物NC、*不純物ND、*不純物NE、*不純物NF、*不純物NG、*不純物NH、*不純物NI、*不純物NJ、*不純物NK、*不純物NL、*不純物NM、*不純物NN、*不純物NO、*不純物NP、*不純物NQ、*不純物NR、*不純物NS、*不純物NT、*不純物NU、*不純物NV、*不純物NW、*不純物NX、*不純物NY、*不純物NZ、*不純物OA、*不純物OB、*不純物OC、*不純物OD、*不純物OE、*不純物OF、*不純物OG、*不純物OH、*不純物OI、*不純物OJ、*不純物OK、*不純物OL、*不純物OM、*不純物ON、*不純物OO、*不純物OP、*不純物OQ、*不純物OR、*不純物OS、*不純物OT、*不純物OU、*不純物OV、*不純物OW、*不純物OX、*不純物OY、*不純物OZ、*不純物PA、*不純物PB、*不純物PC、*不純物PD、*不純物PE、*不純物PF、*不純物PG、*不純物PH、*不純物PI、*不純物PJ、*不純物PK、*不純物PL、*不純物PM、*不純物PN、*不純物PO、*不純物PP、*不純物PQ、*不純物PR、*不純物PS、*不純物PT、*不純物PU、*不純物PV、*不純物PW、*不純物PX、*不純物PY、*不純物PZ、*不純物QA、*不純物QB、*不純物QC、*不純物QD、*不純物QE、*不純物QF、*不純物QG、*不純物QH、*不純物QI、*不純物QJ、*不純物QK、*不純物QL、*不純物QM、*不純物QN、*不純物QO、*不純物QP、*不純物QQ、*不純物QR、*不純物QS、*不純物QT、*不純物QU、*不純物QV、*不純物QW、*不純物QX、*不純物QY、*不純物QZ、*不純物RA、*不純物RB、*不純物RC、*不純物RD、*不純物RE、*不純物RF、*不純物RG、*不純物RH、*不純物RI、*不純物RJ、*不純物RK、*不純物RL、*不純物RM、*不純物RN、*不純物RO、*不純物RP、*不純物RQ、*不純物RR、*不純物RS、*不純物RT、*不純物RU、*不純物RV、*不純物RW、*不純物RX、*不純物RY、*不純物RZ、*不純物SA、*不純物SB、*不純物SC、*不純物SD、*不純物SE、*不純物SF、*不純物SG、*不純物SH、*不純物SI、*不純物SJ、*不純物SK、*不純物SL、*不純物SM、*不純物SN、*不純物SO、*不純物SP、*不純物SQ、*不純物SR、*不純物SS、*不純物ST、*不純物SU、*不純物SV、*不純物SW、*不純物SX、*不純物SY、*不純物SZ、*不純物TA、*不純物TB、*不純物TC、*不純物TD、*不純物TE、*不純物TF、*不純物TG、*不純物TH、*不純物TI、*不純物TJ、*不純物TK、*不純物TL、*不純物TM、*不純物TN、*不純物TO、*不純物TP、*不純物TQ、*不純物TR、*不純物TS、*不純物TT、*不純物TU、*不純物TV、*不純物TW、*不純物TX、*不純物TY、*不純物TZ、*不純物UA、*不純物UB、*不純物UC、*不純物UD、*不純物UE、*不純物UF、*不純物UG、*不純物UH、*不純物UI、*不純物UJ、*不純物UK、*不純物UL、*不純物UM、*不純物UN、*不純物UO、*不純物UP、*不純物UQ、*不純物UR、*不純物US、*不純物UT、*不純物UU、*不純物UV、*不純物UW、*不純物UX、*不純物UY、*不純物UZ、*不純物VA、*不純物VB、*不純物VC、*不純物VD、*不純物VE、*不純物VF、*不純物VG、*不純物VH、*不純物VI、*不純物VJ、*不純物VK、*不純物VL、*不純物VM、*不純物VN、*不純物VO、*不純物VP、*不純物VQ、*不純物VR、*不純物VS、*不純物VT、*不純物VU、*不純物VV、*不純物VW、*不純物VX、*不純物VY、*不純物VZ、*不純物WA、*不純物WB、*不純物WC、*不純物WD、*不純物WE、*不純物WF、*不純物WG、*不純物WH、*不純物WI、*不純物WJ、*不純物WK、*不純物WL、*不純物WM、*不純物WN、*不純物WO、*不純物WP、*不純物WQ、*不純物WR、*不純物WS、*不純物WT、*不純物WU、*不純物WV、*不純物WW、*不純物WX、*不純物WY、*不純物WZ、*不純物XA、*不純物XB、*不純物XC、*不純物XD、*不純物XE、*不純物XF、*不純物XG、*不純物XH、*不純物XI、*不純物XJ、*不純物XK、*不純物XL、*不純物XM、*不純物XN、*不純物XO、*不純物XP、*不純物XQ、*不純物XR、*不純物XS、*不純物XT、*不純物XU、*不純物XV、*不純物XW、*不純物XX、*不純物XY、*不純物XZ、*不純物YA、*不純物YB、*不純物YC、*不純物YD、*不純物YE、*不純物YF、*不純物YG、*不純物YH、*不純物YI、*不純物YJ、*不純物YK、*不純物YL、*不純物YM、*不純物YN、*不純物YO、*不純物YP、*不純物YQ、*不純物YR、*不純物YS、*不純物YT、*不純物YU、*不純物YV、*不純物YW、*不純物YX、*不純物YY、*不純物YZ、*不純物ZA、*不純物ZB、*不純物ZC、*不純物ZD、*不純物ZE、*不純物ZF、*不純物ZG、*不純物ZH、*不純物ZI、*不純物ZJ、*不純物ZK、*不純物ZL、*不純物ZM、*不純物ZN、*不純物ZO、*不純物ZP、*不純物ZQ、*不純物ZR、*不純物ZS、*不純物ZT、*不純物ZU、*不純物ZV、*不純物ZW、*不純物ZX、*不純物ZY、*不純物ZZ

いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、宿主細胞由来 DNA 及び *不純物D は工程内管理試験で、HCP、rFVIII 及び *不純物C は原薬の規格及び試験方法により管理される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（ペプチドマップ、XXXXXXXXXX）、pH、純度試験（*不純物A、*不純物B、HCP、rFVIII、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、*不純物C）、N-結合型糖鎖プロファイル、シアル酸、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、微生物限度、比活性XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX及び定量（タンパク質含量）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 原薬の主要な安定性試験の概略

		ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		5	-60℃以下	36カ月	PETG製容器及び高密度ポリエチレン製スクリーキャップ
加速試験		5	-15℃以下	XXXX カ月	
苛酷試験	温度	1	5±3℃	XXXX 週	ガラスバイアル (アルミ箔有又は無)
	光安定性	1	15±2℃	総照度：125万 lux・h 総近紫外放射エネルギー：520 W・h/m ²	

a) 申請製法で製造された原薬

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。苛酷試験（光安定性）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、PETG製容器を用いて-60℃以下で保存するとき、36カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり、有効成分を1300 IU含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、添加剤として、グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート80、クエン酸ナトリウム水和物、塩酸及び水酸化ナトリウムが含まれる。

添付溶解液として、ガラスバイアル（容量10mL）に充てんされた10mLの日局注射用水（容器入り）が添付される。

また、製剤を添付溶解液に溶解する際に用いる薬液調整用器具が添付されており、コンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、希釈液調製、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、巻き締め・検査及び包装・表示・試験・保管工程からなる。重要工程は、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん工程とされている。

添付溶解液の製造工程は、薬液調製、ろ過、充てん、滅菌、目視検査、表示及び包装、並びに保管工程からなる。重要工程は滅菌工程とされている。

それぞれの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び製法 C（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B : ████████ の変更
- 製法 B から製法 C : ████████ の変更

非臨床試験及び第 I 相試験では製法 A、第 III 相試験では製法 B で製造された製剤が使用されている。製法変更に伴い、製法変更前後の製剤の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状（凍結乾燥品、再溶解後）、再溶解時間、確認試験（SDS-PAGE）、浸透圧、pH、純度試験（████████████████████、水分、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、████████████████████、████████████████████、タンパク質含量、比活性（(1) (████████████████████)、(2) (████████████████████)）及び定量法（████████████████████）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	30±2℃、65±5%RH	36 カ月	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
加速試験	3	40±2℃、75±5%RH	6 カ月	
溶解後安定性試験 ^{b)}	3	25±2℃	溶解して 24 時間	
苛酷試験 (光安定性)	1	15±2℃	総照度：125 万 lux・h 総近紫外放射エネルギー： 520 W・h/m ² 以上	ブチルゴム栓及び ガラスバイアル (紙箱有又は無)

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b) 製造直後及び 30±2℃で 24 カ月保存後の製剤で試験

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められず、規格に適合した。苛酷試験（光安定性）の結果、製剤は光に不安定であった。溶解後の安定性試験では 25±2℃で 24 時間安定であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、室温保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、品質の管理戦略が構築されている。目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物を含む本薬の品質特性から、以下の CQA が特定され、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せにより、本薬の品質特性は管理されている。

- 原薬の CQA の特定：シアル酸（NANA、NGNA）含量、コラーゲン結合活性、FVIII 結合活性、酸化、脱アミド化、N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖、ジスルフィド結合、高次構造、血小板結合性、マルチマーのパターン、切断型ポリペプチド、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（*不純物A、

* 新薬承認情報提供時に置き換え

*不純物B、HCP、宿主細胞由来 DNA、rFVIII、*不純物C)、外来性感感染性物質、エンドトキシン、rVWFの不溶性凝集物(繊維状、粒子)、収率

- 製剤のCQAの特定:ジスルフィド結合、XXXXXXXXXX、比活性(XXXXXXXXXX)、活性(XXXXXXXXXX)、外観(凍結乾燥品、再溶解液)、ポリソルベート80(添加剤)、水分、rVWFの不溶性凝集物(繊維状、粒子)、無菌、不溶性異物(非製品由来)、収率

2.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討及び提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 外来性感感染性物質に対する安全性

本薬の外来性感感染性物質に対する安全性について、申請者は以下のように説明している。

ウイルスクリアランス試験(2.1.3、表1参照)において、非エンベロップ型ウイルス(REO-3、MMV)に対する頑健なウイルス不活化/除去能を示した工程がないことから、非エンベロップ型ウイルスに対するウイルス安全性を確保するため、製造工程へのウイルスろ過工程等の新たなウイルス不活化/除去工程の導入検討を行った。しかし、VWFの超巨大多量体(分子量約7500 kDa以上)を含む本薬の活性等が顕著に低下することから、新たなウイルス不活化/除去工程の導入は困難であった。そこで、以下に示す生物由来原料の管理及び安全性評価並びに本薬の製造工程における管理により、非エンベロップ型ウイルスを含む外来性感感染性物質に対する本薬の安全性を担保することとした。

- 本薬の製造に用いる生物由来原料(抗ヒトFVIIIモノクローナル抗体及びrFurin)のMCB、WCB及びCALについて、ICH Q5A(R1)、Q5B及びQ5Dに従って特性解析及び純度試験を実施し、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感感染性物質は検出されていないことを確認した。
- 抗ヒトFVIIIモノクローナル抗体及びrFurinの精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された(表6及び表7)。
- 抗ヒトFVIIIモノクローナル抗体及びrFurinの製造工程における未加工/未精製バルクの工程内管理試験として、*in vitro*ウイルス否定試験及びMMV否定試験を実施し、ウイルス安全性を確認する。
- 本薬の細胞培養工程では、ウイルスろ過を行った培地を使用する。また、本薬の未精製バルクの工程内管理試験として、*in vitro*ウイルス否定試験及びMMV否定試験を実施する(2.1.3参照)。

表6 抗ヒトFVIIIモノクローナル抗体の精製工程のウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	X-MuLV	BVDV	REO-3	MMV
XXXXXXXXXX 処理	■■	■ ^{a)}	■■	■ ^{a)}
XXXXXXXXXX クロマトグラフィーフロースルー	■■	■■ ^{a)}	■	■
ウイルスろ過	■■	■■	■■	■■
総ウイルスクリアランス指数	>12.7	>5.0	>13.8	>7.0

a) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表7 rFurinの精製工程のウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	X-MuLV	REO-3	MMV
クロマトグラフィー	■	■	■ a)
ウイルスろ過	■ ■	■ ■	■ ■
総ウイルスクリアランス指数	>10.6	>7.6	>5.9

a) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いない。

機構は、本薬の構造上の特性から、製造工程への新たなウイルス不活化/除去工程の導入等が難しいとの説明は理解できる。また、生物由来原料及び製造工程に係る申請者の対応により、外来性感染性物質に対する安全性は担保されていると考える。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（VWF 欠損マウスを用いた *in vivo* 試験等）及びイヌ、カンクイザル等を用いた安全性薬理試験の成績が提出された。なお、効力を裏付ける試験として VWF 欠損イヌにおける評価で本薬単独投与による出血時間の短縮が確認されている（参考 CTD 4.2.1.1-5 : RD_VB_110703 試験）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 健康成人血球浮遊液を用いた高ずり応力依存性 VWF 自己集合の評価（参考 CTD 4.2.1.1-1 : KRAGH2014 試験）

本薬は製造過程で ADAMTS13（VWF 多量体分解酵素）と接触しないため、VWF の超巨大多量体を含有する。KRAGH2014 試験では、人工血液循環下、蛍光標識 rVWF マルチマー及び rVWF 網を落射蛍光顕微鏡で、血小板及び凝集塊を明視野で観察することにより、せん断速度及び本薬中の超巨大多量体が血小板凝集塊形成に与える影響を検討した。せん断速度の上昇に伴い、より大きな血小板凝集塊が形成された。また、超巨大多量体を含有する本薬では超巨大多量体不含 rVWF と比較し、明らかに凝集塊形成が促進された。灌流した試料への rADAMTS13 の添加により VWF 網が消失したことから、rADAMTS13 は VWF の超巨大多量体に対する制御因子であることが示された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 VWF 欠損マウス頸動脈閉塞モデルによる評価（CTD 4.2.1.1-2 : BA0107 試験）

VWF 欠損マウスに対し、頸動脈の血管壁損傷（FeCl₃ 溶液）の 15 分前又は 10 分後に、本薬又は本薬+rFVIII（アドベイト）の複数用量を静脈内投与し、頸動脈血流量測定により完全閉塞までの時間を評価した（雌雄各 5 匹/群）。その結果、血管壁損傷前投与時には、本薬単独投与群では一部の個体に完全閉塞が認められたが、完全閉塞時間は陰性対照（本薬の溶媒）と差がなかった。また、本薬単独投与群に比し本薬+rFVIII 併用投与群では完全閉塞個体数が多く、完全閉塞時間が短くなった。血管壁損傷後投与時の完全閉塞時間は、陰性対照群（本薬の溶媒+rFVIII の溶媒）に比し本薬+rFVIII 併用投与群で短くなった（表 8）。

以上の結果から、本薬と rFVIII との併用投与は本薬単独投与より有効であると考察している。

表 8 VWF 欠損マウスの頸動脈閉塞モデルにおける完全閉塞時間

投与群	投与量		完全閉塞時間の中央値 [範囲] (分)	
	VWF (IU ^a) /kg)	FVIII (IU ^b) /kg)	血管壁損傷の 15 分前投与	血管壁損傷から 10 分後投与
陰性対照 ^{c)}	0		>30 [10.08, >30]	—
本薬単独	200		>30 [5.08, >30]	—
	400		>30 [6.00, >30]	—
陰性対照 ^{d)}	0	0	>30 [>30, >30]	>30 [>30, >30]
本薬+rFVIII	200	154	7.63 [3.20, >30]	—
	400	308	5.13 [2.20, 12.00]	2.50 [1.73, 5.25]
陽性対照 ^{e)}	400	374	>30 [>30, >30]	—

- a) VWF : RCo
 b) FVIII : C
 c) 本薬の溶媒
 d) 本薬の溶媒+rFVIII の溶媒
 e) Haemate P : 海外既承認 pdVWF/FVIII
 — : 未実施

3.1.2.2 VWF 欠損マウス動脈閉塞モデルによるヒト rADAMTS13 の影響の評価 (CTD 4.2.1.1-3:BA1207 試験)

VWF 欠損マウスに、FeCl₃ 溶液による血管壁損傷前又は後に、本薬、本薬+rFVIII (アドベイト)、又は本薬+rFVIII+ヒト rADAMTS13 (VWF 多量体の分解酵素) の複数用量を静脈内投与した。頸動脈又は腸間膜細動脈の血管壁損傷後の血流量測定により完全閉塞までの時間を評価した (雌雄各 3~5 匹/群)。また、多量体の少ない rVWF (rVWF-2) 及び pdVWF/FVIII (陽性対照) についても同様に評価し本薬と比較した。その結果、いずれのモデルでも多量体の少ない rVWF-2 は、本薬と pdVWF の中間の結果を示した。また、本薬と rFVIII に加えて rADAMTS13 を投与することにより、閉塞性血栓形成個体数の減少と閉塞時間の延長が認められた。以上より、本薬の止血効果は生体内での rADAMTS13 による多量体の切断により影響を受け pdVWF と同程度にまで効力が低下した (表 9 及び表 10)。

表 9 VWF 欠損マウスの頸動脈閉塞モデル (体循環) における完全閉塞時間

投与群	投与量			完全閉塞時間の中央値 [範囲] (分)
	VWF (IU ^a) /kg)	FVIII (IU ^b) /kg)	rADAMTS13 (U/kg)	
本薬+rFVIII	400	308	0	5.11 [2.20, 12.00]
本薬+rFVIII +rADAMTS13	400	308	3	3.05 [2.10, 7.08]
	400	308	2500	>30 [3.25, >30]
rVWF-2+rFVIII	400	308	0	8.33 [4.83, >30]
陽性対照 ^{c)}	400	374	0	>30 [>30, >30]

- a) VWF : RCo
 b) FVIII : C
 c) Haemate P : 海外既承認 pdVWF/FVIII

表 10 VWF 欠損マウスの腸間膜細動脈閉塞モデル (微小循環) における完全閉塞時間

投与群	投与量			完全閉塞時間の中央値 [範囲] (分)
	VWF (IU ^a) /kg)	FVIII (IU ^b) /kg)	rADAMTS13 (U/kg)	
陰性対照	0	0	0	>40 [>40, >40]
本薬+rFVIII	400	308	0	9.83 [4.50, 13.33]
本薬+rFVIII +rADAMTS13	400	308	2500	>40 [>40, >40]
pdVWF+rFVIII	400	308	0	>40 [>40, >40]
rVWF-2+rFVIII	400	308	0	12.86 [7.16, >40]

- a) VWF : RCo
 b) FVIII : C

3.1.2.3 VWF 欠損マウスの尾端出血モデルによる評価 (CTD 4.2.1.1-4 : BA0207 試験)

VWF 欠損マウスに本薬及び rFVIII (アドベイト) を静脈内投与し、尾切断後 60 分間の出血量 (重量) を測定した。その結果、本薬単独投与群又は陽性対照群と比較して、本薬+rFVIII 併用投与群における出血量は少なく、投与 24 時間後までの死亡率も下がった (表 11)。以上の結果から、本薬と rFVIII との併用投与は本薬単独投与よりも有効であると考察している。

表 11 VWF 欠損マウスの尾端出血モデルにおける出血量

投与群	投与量		出血量の平均値 [95%信頼区間] (mg)	死亡個体数 /試験個体数
	VWF (IU ^a) /kg)	FVIII (IU ^b) /kg)		
本薬単独	400	0	896 [685, 967]	15/16
	600	0	924 [881, 991]	16/16
	800	0	939 [892, 990]	16/16
本薬+rFVIII	400	308	468 [304, 619]	2/16
	600	462	599 [383, 777]	7/16
	800	615	239 [97, 542]	1/16
rFVIII 単独	0	615	774 [685, 847]	9/16
陽性対照 ^{c)}	800	748	682 [399, 910]	7/15

a) VWF : RCo

b) FVIII : C

c) Haemate P : 海外既承認 pdVWF/FVIII

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 12 のとおりである。カニクイザルの反復投与毒性試験 (5.2 参照) における評価に加え、イヌを用いて評価された。

また、血栓形成についてウサギうっ滞血栓症モデルによる血栓形成作用が (CTD 4.2.1.3-2 : PV2010701 試験)、アナフィラキシー様反応について自然発症高血圧ラットにおける血圧降下作用 (CTD 4.2.1.3-3 : PV2040705 試験) 及びモルモットにおける気管支攣縮性活性 (肺膨張圧) (CTD 4.2.1.3-4 : PV1900605 試験) が評価され、いずれも本薬の投与に関連する影響がないことが確認された。

表 12 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

項目	試験系	評価項目・ 方法等	最大投与量 (IU ^a) /kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 3~5 匹/群)	一般状態	300	静脈内 (反復)	本薬の投与に 関連する中枢神経 系への影響なし	4.2.3.2-4
心血管系	麻酔イヌ (雌雄 各 2 匹/群)	血圧、心電 図、心拍出量	240	静脈内 (単回)	本薬の投与に 関連する心血管系 への影響なし	4.2.1.3-1
	カニクイザル (雌雄各 3~5 匹/群)	血圧、心電図	300	静脈内 (反復)		4.2.3.2-4
呼吸系	麻酔イヌ (雌雄 各 2 匹/群)	呼吸数、1 回 換気量、分時 拍出量	240	静脈内 (単回)	本薬の投与に 関連する呼吸系へ の影響なし	4.2.1.3-1
	カニクイザル (雌雄各 3~5 匹/群)	呼吸数	300	静脈内 (反復)		4.2.3.2-4

a) VWF : RCo

3.3 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用に特化した試験は実施されていないが、本薬と臨床で併用される可能性がある rFVIII との相互作用については、VWF 欠損マウスの頸動脈閉塞モデル (BA0107 試験、3.1.2.1 参照) 及び尾端出血モデル (BA0207 試験、3.1.2.3 参照) において評価された。VWF は FVIII と直接相互作用して FVIII を安定化する特性があり、VWF 欠損マウスに本薬と rFVIII を併用投与したとき本薬単独投与よりも高い止血効果が示されたと申請者は考察している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は VWF としての活性を有し、生体における出血予防効果及び止血効果が期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、VWF 欠損マウス、ラット及びミニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿中の抗原 (VWF : Ag) は ELISA 法、リストセチンコファクター活性 (VWF : RCo) は血小板凝集反応、FVIII 活性 (FVIII : C) は合成基質法により測定された。また、¹²⁵I 標識した本薬を投与したときの組織中の放射能濃度が microPET により測定された。なお、以降の投与量は、本薬を含む VWF のリストセチンコファクター活性は VWF : RCo の国際単位に、FVIII 活性は FVIII : C の国際単位に基づく。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 VWF 欠損マウス単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

VWF 欠損マウス (雄雌各 5 匹/時点/群) に本薬 120 IU/kg、又は本薬 120 IU/kg 及び rFVIII (アドベイト) 92 IU/kg の併用で単回静脈内投与された。また、対照群には海外既承認 pdVWF/FVIII (販売名 : Haemate P、VWF : 120 IU/kg + FVIII : 112 IU/kg) が単回静脈内投与された。血漿中の抗原 (VWF : Ag) は、投与後 5 分から 20 時間の計 8 測定時点で測定された。本薬の単独投与時、rFVIII との併用投与時及び pdVWF/FVIII 投与時の、VWF の AUC/dose の推定値 [95% 信頼区間] はそれぞれ 0.024 [0.021, 0.027]、0.027 [0.024, 0.030]、0.012 [0.011, 0.013] (U · h/mL) / (IU/kg) であり、pdVWF/FVIII 投与時と比較して本薬の単独投与時及び rFVIII との併用投与時の VWF の AUC/dose は高かった。

4.1.1.2 ラット単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-2)

ラット (雄 12 匹/時点/群) に本薬 120 IU/kg、又は本薬 120 IU/kg + rFVIII (アドベイト) 92 IU/kg の併用で単回静脈内投与された。また、対照群には海外既承認 pdVWF/FVIII (販売名 : Haemate P、VWF : 120 IU/kg + FVIII : 112 IU/kg) が単回静脈内投与された。血漿中の抗原 (VWF : Ag) は、投与前及び投与後 5 分から 20 時間の計 7 測定時点で測定された。薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。pdVWF/FVIII 投与時と比較して本薬の単独投与時及び rFVIII との併用投与時の VWF の AUC/dose は高かった。

表 13 ラットにおける抗原 (VWF : Ag) の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	例数	本薬	例数	本薬+rFVIII	例数	pdVWF/FVIII
C _{max} /dose [(U/mL) / (IU/kg)]	12	0.020 [0.018, 0.021]	12	0.018 [0.017, 0.019]	12	0.014 [0.013, 0.015]
AUC _{0-last} /dose [(U・min/mL) / (IU/kg)]	8 ^{a)}	2.54 [2.29, 2.82]	8 ^{a)}	2.41 [2.22, 2.61]	7 ^{a)}	1.40 [1.22, 1.61]
MRT (h)	8 ^{a)}	1.62 [1.09, 2.42]	8 ^{a)}	1.78 [1.16, 2.73]	7 ^{a)}	1.20 [0.68, 2.10]
T _{1/2} (h)	7 ^{b)}	2.01 [1.53, 2.63]	8 ^{a)}	3.14 [1.72, 5.76]	6 ^{b)}	3.64 [1.27, 10.44]
CL (mL/h/kg)	8 ^{a)}	22.9 [20.4, 25.7]	8 ^{a)}	24.1 [21.8, 26.6]	7 ^{a)}	41.4 [35.9, 47.7]
V _{ss} (mL/kg)	8 ^{a)}	37.1 [26.2, 52.6]	8 ^{a)}	42.8 [30.1, 60.9]	7 ^{a)}	49.6 [29.2, 84.2]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 投与後 3 時点を超える時点でのデータが利用可能であった例数。

b) 投与後 3 時点を超える時点でのデータが利用可能であった例数。ただし、最後の 3 時点において VWF : Ag 濃度が単調減衰を示さなかった 1 例を除く。

4.1.1.3 カニクイザル単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-3)

カニクイザル (雄 2 匹) に本薬 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、初回投与から 5 日目に本薬 100 IU/kg+rFVIII (アドベイト) 77 IU/kg の併用で単回静脈内投与された。血漿中の抗原 (VWF : Ag) は、投与前及び投与後 5 分から 24 時間の計 12 時点で測定された。薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。本薬の単独投与時及び rFVIII との併用投与時の PK 特性は類似していた。また、定常状態における分布容積はカニクイザルの血漿量約 40 mL/kg と類似していたことから、体循環から末梢組織への VWF : Ag の分布は限定的と考えられた。

表 14 カニクイザルにおける抗原 (VWF : Ag) の薬物動態パラメータ

PK パラメータ ^{a)}	本薬		本薬+rFVIII	
	個体 1	個体 2	個体 1	個体 2
C _{max} (U/mL)	2.38	2.94	2.41	1.91
IVR (%)	85.8	105.9	86.8	68.8
IR [(U/mL) / (IU/kg)]	0.0214	0.0265	0.0217	0.0172
AUC _{0-inf} (U・h/mL)	10.73	16.88	6.52	13.64
MRT (h)	3.12	3.84	1.74	5.53
CL (mL/h/kg)	10.34	6.58	17.03	8.14
V _{ss} (mL/kg)	32.29	25.24	29.71	44.98
T _{1/2} (h)	2.48	4.52	1.68	4.96

a) カニクイザル内因性 VWF と本薬 (ヒト rVWF) を区別しないため、投与前後の濃度差を用いて算出

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3-1)

VWF 欠損マウスに ¹²⁴I 標識した本薬 1.6 mg/kg (タンパク質量) が単回静脈内投与された。投与後 1.5 時間において心臓及び脾臓に、投与後 5~6 時間において心臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺に明らかな放射能の取り込みが認められたが、その他の臓器では明らかな取り込みは認められなかった。心臓で認められた放射能濃度の減少傾向は、血液中の放射能の消失を反映しており、心筋への集積はないと考えられる。また、脾臓では、ヒト rVWF に対する免疫反応 (例：食食反応) に、甲状腺、胃又は唾液腺では遊離したヨウ素に関連して放射能が認められた可能性が考えられる。

4.3 代謝

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、一般的なタンパク質と同様に各構成アミノ酸に代謝されると考えられることから、ICH S6 (R1) に基づき、本薬の代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、一般的なタンパク質と同様に各構成アミノ酸に代謝された後に排泄されると考えられることから、ICH S6 (R1) に基づき、本薬の排出に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態評価について特段の問題はないものと考えられる。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与試験が実施された（表 15）。ADAMTS13 欠損マウスでは、本薬 2000 IU/kg 以上で死亡が認められたが、ADAMTS13 欠損に伴う本薬の過剰な薬理作用と判断された。その他の動物では、本薬投与に起因する死亡は認められなかった。

表 15 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (IU ^a) /kg)	主な所見	概略の致死量 (IU ^a) /kg)	CTD
雌雄マウス (ADAMTS 13 欠損)	静脈内	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、250、500、1000、2000、4000	死亡：2000 (雄 4/10 例)、4000 (雄 4/10 例、雌 4/10 例) ≥500：血栓 (心臓、脳、眼球、腎臓、副腎、肺) ≥1000：貧血、血小板数減少	2000 (雄) 4000 (雌)	4.2.3.1-1
雌雄マウス (C57BL/6J)	静脈内	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、250、500、1000、2000、4000	≥500：心筋壊死 ≥2000：血栓、血小板数減少、冠動脈周囲炎	>4000	4.2.3.1-2
雌雄マウス (VWF 欠損)	静脈内	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、250、500、1000、2000、4000	≥1000：心筋壊死 ≥2000：血小板数減少	>4000	4.2.3.1-3
雌雄ラット (SD/CD)	静脈内	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、700、1400	本薬投与による毒性変化なし	>1400	4.2.3.1-5
雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	0 ^{c)} 、100、300、600、1200	本薬投与による毒性変化なし	>1200	4.2.3.1-6
雌雄カニクイザル	静脈内	0 ^{c)} 、100、300、600、1200	本薬投与による毒性変化なし	>1200	4.2.3.1-7

a) VWF : RCo

b) 0.9%生理食塩液

c) rVWF 溶媒 (グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、クエン酸ナトリウム水和物)

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 16）。主な毒性所見は、ラットでは溶血性貧血、カニクイザルではアナフィラキシー反応及び血小板数減少であった。

表 16 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU ^{a)} /kg)	主な所見	無毒性量 (IU ^{a)} /kg)	CTD
雌雄ラット (HSD/SD)	静脈内	14日 (1回/1日) + 休薬15日	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、1400	1400：溶血性貧血、血小板数減少、炎症（心臓、 肝臓、唾液腺） ^{d)} 、髄外造血 回復性：あり	<1400	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	静脈内	14日 (1回/1日) + 休薬18日	0 ^{c)} 、50、100	本薬投与による毒性変化なし	100	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	静脈内	28日 (1回/1日) + 休薬14日	0 ^{c)} 、100、300、 800	≥300：血小板数減少、網状赤血球数増加、APTT 延長 800 ^{e)} ：アナフィラキシー反応、半眼、呼吸困難、 不活性、無反応状態等 回復性：あり（アナフィラキシー反応を除く）	300	4.2.3.2-4

a) VWF：RCo

b) 0.9%生理食塩液

c) rVWF 溶媒（グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、クエン酸ナトリウム水和物）

d) 本薬の薬理作用による血栓形成に関連した所見と判断されている。

e) これらの症状が認められた雄 2/5 例、雌 1/5 例は、投与 16 日目に安楽殺。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1-2）並びに *in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

5.4 生殖発生毒性試験

本薬のラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた毒性試験では抗薬物抗体が認められたこと、げっ歯類の ADAMTS13 による本薬の切断活性は低いことから、本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、本薬はヒトの内因性タンパク質と同一の分子構造を有し、血漿中で量的又は機能的に不足する VWF を補充する目的で使用されることから、本薬投与による生殖発生毒性の懸念は低いと判断された。

5.5 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈内、動脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施され、本薬に起因する局所刺激性はないと判断された（表 17）。

表 17 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用経路	試験方法	主な所見	CTD
ウサギ (NZW)	静脈内 動脈内 静脈周囲	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、126.17 IU ^{c)} /mL を静脈周囲に 0.5 mL、静脈内 及び動脈内に 10 mL それぞれ単回投与	なし	4.2.3.6-1

a) 0.9%生理食塩液

b) rVWF 溶媒 (グリシン、D-マンニトール、トレハロース水和物、ポリソルベート 80、クエン酸ナトリウム水和物)

c) VWF : RCo

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本薬の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の抗原 (VWF : Ag) は酵素免疫測定法、リストセチンコファクター活性 (VWF : RCo) は血小板凝集反応、FVIII 活性 (FVIII : C) は凝固一段法により測定された。また、VWF 多量体はアガロースゲル電気泳動及びイムノブロットイングで評価した。なお、以降の投与量は特に記載のない限り、本薬含む VWF のリストセチンコファクター活性は VWF : RCo の国際単位に、FVIII 活性は FVIII : C の国際単位に基づく。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 070701 試験)、国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 071001 試験) 及び海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 071101 試験) の結果が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 070701 試験、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

18 歳以上 60 歳以下の重度の VWD 患者 27 例で、本薬+rFVIII 併用時の薬物動態の検討が 3 つのコホートで行われた。コホート 2 (5 例) では 7.5 IU/kg の本薬と 5.8 IU/kg の rFVIII が、コホート 3 (5 例) では 20 IU/kg の本薬と 15.4 IU/kg の rFVIII が単回静脈内投与された。また、コホート 4 (25 例) では 50 IU/kg の本薬+rFVIII 併用又は 50 IU/kg の pdVWF/FVIII に無作為に割り付けられ、2 群 2 期クロスオーバー法で比較された。血漿中の VWF : RCo、VWF : Ag 及び FVIII : C は、投与前、投与後 15 分から 96 時間までの計 14 測定時点で測定された。

コホート 2~4 において本薬+rFVIII が併用投与された被験者の血漿中 VWF : RCo の AUC_{0-inf} は、それぞれ 253.7±81.8、590.8±180.9¹⁾ 又は 1541.5±554.3 IU・h/dL であった。また、コホート 4 の被験者の血漿中 VWF : RCo、VWF : Ag 及び FVIII : C の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

コホート 2~4 における本薬+rFVIII 併用時の血漿中 VWF : RCo の AUC_{0-inf} の結果から、本薬 7.5 IU/kg から 50 IU/kg において単調な用量依存性が示唆され、また、コホート 4 において本薬と rFVIII 又は pdVWF/FVIII を投与した被験者の血漿中 VWF : RCo、VWF : Ag 及び FVIII : C を比較した結果から、本薬及び pdVWF で PK パラメータは概ね同様であった。

¹⁾ スクリーニング時のインヒビター力価が高かった 1 例を除く。

表 18 コホート 4 の被験者の血漿中 VWF : RCo、VWF : Ag 及び FVIII : C の薬物動態パラメータ

		例数 ^{a)}	VWF : RCo	例数 ^{b)}	VWF : Ag	例数 ^{b)}	FVIII : C
AUC _{0-inf} (IU・h/dL)	本薬+rFVIII ^{c)}	22	1541.5±554.3	19	2245.0± 683.4	19	5375.6±2380.4
	pdVWF/FVIII ^{d)}	20	1179.8±499.8	17	2253.9±1011.9	17	3361.1±1350.1
T _{1/2} (h)	本薬+rFVIII	21	19.3±11.0	18	25.3±6.3	18	24.3±6.5
	pdVWF/FVIII	20	14.6± 6.4	17	18.2±3.3	17	19.1±5.1
MRT (h)	本薬+rFVIII	22	26.8±13.6	19	33.5±10.7	19	38.9±12.4
	pdVWF/FVIII	20	18.7± 5.5	17	22.4± 5.2	17	32.7± 7.5
CL (mL/kg/h)	本薬+rFVIII	22	3.8±2.8	19	2.8±3.0	19	1.6±2.7
	pdVWF/FVIII	20	5.1±1.5	17	2.7±0.8	17	1.9±0.8
V _{ss} (mL/kg)	本薬+rFVIII	22	79.9±25.2	19	72.3±22.0	19	37.1±11.6
	pdVWF/FVIII	20	92.2±32.4	17	58.4±15.4	17	58.2±17.2
C _{max} (IU/dL)	本薬+rFVIII	22	76.5±21.1	19	78.1±14.3	19	94.5±22.7
	pdVWF/FVIII	20	87.7±31.7	17	125.2±31.0	17	70.6±15.9
IR ^{e)} [(IU/dL) / (U/kg)]	本薬+rFVIII	22	1.7±0.6	19	1.7±0.6	19	2.1±0.8
	pdVWF/FVIII	20	1.6±0.6	17	2.3±0.7	17	1.3±0.3

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。また、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 例が本薬+rFVIII 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) 本薬 : 50 IU/kg+rFVIII : 38.5 IU/kg

d) VWF : 50 IU/kg+FVIII : 21~25 IU/kg

e) IR = (C_{max}-投与前血漿中濃度) / 体重あたり投与量

6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 071001 試験、実施期間 : 20 年 月~20 年 月)

18 歳以上 60 歳以下の重度の VWD 患者 31 例 (日本人被験者 3 例を含む) で、本薬の単独又は本薬+rFVIII 併用時の薬物動態の検討が行われた。50 IU/kg の本薬を単独投与又は 38.5 IU/kg の rFVIII との併用投与した時の薬物動態パラメータについては、無作為化 2 群 2 期クロスオーバー法で評価された。また、80 IU/kg の本薬を単独投与した時の薬物動態パラメータについて、1 回目の評価から 6 カ月後に 2 回目の評価が行われた。血漿中の VWF : RCo、FVIII : C 及び VWF の超巨大多量体の割合²⁾ は、投与前及び投与後 15 分から 96 時間までの計 12 時点で測定された。

本薬の VWF : RCo の薬物動態パラメータについては表 19 及び表 20、本薬の FVIII : C については表 21 のとおりであった。また、VWF の超巨大多量体の割合 (%) は、投与前の 0% から投与後 15 分に 30% 程度まで上昇した後、投与後 12 時間から 30 時間の間に半減し、投与後 96 時間までにほぼ全ての被験者でベースラインと同程度となった。

本薬 50 IU/kg 投与群において、本薬を単独投与した被験者と、本薬+rFVIII 併用投与した被験者の VWF : RCo の薬物動態パラメータには顕著な差は認められず、rFVIII の併用投与の影響は認められなかった。

本薬 80 IU/kg 投与群において、1 回目と 2 回目の薬物動態パラメータはほぼ一致しており、インヒビターが出現しなかったことが確認された。

日本人の VWF : RCo の薬物動態パラメータの平均値は、全体集団と比べ、AUC_{0-inf}/dose が高く、T_{max} が長かったが、臨床的に意味のあるものではなく、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。

²⁾ 超巨大多量体の割合 (%) は、アガロース電気泳動における分子量約 7500 kDa 以上のバンドの面積百分率 (デンシトメーターにより測定)。本薬の超巨大多量体の割合は約 35%。

本薬を投与した後の FVIII : C は、単独投与群では投与後 24 時間、rFVIII 併用投与群では投与後 12 時間において最高値に達しており、本薬が FVIII 活性の持続的な上昇を誘導することが示された。

表 19 本薬 50 IU/kg 投与時の VWF : RCo の薬物動態パラメータ

	全体集団		日本人	
	単独投与	rFVIII 併用投与	単独投与	rFVIII 併用投与
例数	14 ^{a)}	16	1	1
AUC _{0-inf} /dose [(IU・h/dL) / (IU/kg)]	42.1±8.3	41.7±14.8	46.3	55.9
T _{1/2} (h)	22.6±5.3	22.5±9.6	21.1	31.6
MRT (h)	31.9±7.5	32.2±14.5	33.3	47.7
CL (dL/h/kg)	0.025±0.005	0.027±0.010	0.022	0.018
V _{ss} (dL/kg)	0.77±0.15	0.79±0.27	0.72	0.85
C _{max} (IU/dL)	93.6±21.0	95.9±27.6	98.0	92.0
IR [(IU/dL) / (IU/kg)] ^{b)}	1.9±0.4	1.9±0.5	1.9	1.8

a) rFVIII 併用投与後、本薬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

b) IR = (C_{max} - 投与前血漿中濃度) / 体重あたり投与量

表 20 本薬 80 IU/kg 投与時の VWF : RCo の薬物動態パラメータ

	全体集団		日本人	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
PK 評価時点	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
例数	15	13 ^{a)}	1	1
AUC _{0-inf} /dose [(IU・h/dL) / (IU/kg)]	36.8±9.0	38.2±9.1	45.8	41.4
T _{1/2} (h)	19.1±4.3	21.0±5.7	18.5	18.6
MRT (h)	26.1±6.0	29.3±9.8	23.8	24.7
CL (dL/h/kg)	0.029±0.009	0.028±0.007	0.022	0.024
V _{ss} (dL/kg)	0.75±0.22	0.79±0.26	0.52	0.6
C _{max} (IU/dL)	155.7±31.6	150.2±34.5	178.0	160.0
IR [(IU/dL) / (IU/kg)] ^{b)}	2.0±0.4	1.9±0.4	2.2	2.0

a) 2 回目の本薬を投与しなかった 2 例を除く

b) IR = (C_{max} - 投与前血漿中濃度) / 体重あたり投与量

表 21 本薬 50 IU/kg 投与時の FVIII : C

		単独投与	rFVIII 併用投与
例数		15 ^{a)}	16
投与前		2.7± 2.0	3.3± 3.9
投与後	15 分	8.6± 4.6	94.2±24.5
	30 分	10.9± 5.8	92.1±23.4
	60 分	15.8± 7.3 ^{b)}	94.7±24.4
	3 時間	28.6±13.9 ^{b)}	93.2±31.6
	6 時間	48.6±23.5 ^{c)}	100.3±28.1
	12 時間	71.2±30.6 ^{c)}	106.2±34.9 ^{b)}
	24 時間	88.6±35.1 ^{c)}	105.1±39.2
	30 時間	88.6±35.7 ^{c)}	95.8±38.6
	48 時間	72.3±33.9 ^{b)}	74.4±26.0
	72 時間	40.0±17.4 ^{b)}	43.4±18.2
96 時間	20.1±10.3 ^{b)}	25.5±18.2	

a) rFVIII 併用投与後、本薬単独での投与をしなかった 1 例を除く

b) 測定データが得られなかった 1 例を除く

c) 測定データが得られなかった 2 例を除く

6.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：071101 試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

手術を予定している18歳以上のVWD患者11例で本薬の薬物動態の検討が行われた。本薬50±5 IU/kgが投与され、投与前及び投与後30分から72時間までの計8時点で血漿中のVWF：RCo、VWF：Ag及びFVIII：Cが測定された。本薬の薬物動態パラメータについては表22のとおりであった。

表22 本薬50 IU/kg投与時のVWF：RCoの薬物動態パラメータ

例数	11
AUC _{0-inf} /dose [(IU・h/dL) / (IU/kg)]	37.5±18.1
T _{1/2} (h)	17.8±7.3
MRT (h)	24.3±9.2
CL (dL/h/kg)	0.03±0.01
V _{ss} (dL/kg)	0.68±0.20
C _{max} (IU/dL)	96.3±22.0
IR [(IU/dL) / (IU/kg)] ^{a)}	1.96±0.45

a) IR = (C_{max} - 投与前血漿中濃度) / 体重あたり投与量

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理に関する資料から、既存のpdVWF/FVIIIと本薬の明らかな薬物動態パラメータの差はなく、本薬は内因性FVIIIを安定化させることによりFVIII：Cの上昇を誘導することが示されていると考える。なお、本薬の用法・用量の適切性は、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めて議論が必要であるため、7.R.5で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：070701 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：071001 試験、CTD 5.3.5.2-2：071101 試験）の成績が提出された。主な臨床試験の一覧を表23に示す。

表 23 臨床試験一覧

実施地域	試験番号	相	対象	登録例数	用法・用量の概略 (IU ^{a)})	主な評価項目
海外	070701	I	重度 VWD 患者 (18~60歳)	コホート 1 : 3 例 コホート 2 : 5 例 コホート 3 : 5 例 コホート 4A : 22 例 ^{b)} コホート 4B : 3 例 計 32 例	コホート 1 : 2 IU/kg の本薬を単回投与 (rFVIII を併用) コホート 2 : 7.5 IU/kg の本薬を単回投与 (rFVIII を併用) コホート 3 : 20 IU/kg の本薬を単回投与 (rFVIII を併用) コホート 4 (4A 及び 4B) : 50 IU/kg の本薬と rFVIII の併用及び pdVWF/FVIII (50 IU/kg) を 2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間 8 日間) で各 1 回ずつ投与。	安全性 薬物動態
国際共同	071001	III	重度 VWD 患者 (18~65歳)	第 1 群 : 8 例 (0 例) 第 2 群 : 8 例 (1 例) 第 3 群 : 15 例 (1 例) 第 4 群 : 6 例 (1 例) 計 37 例 (3 例) () : 日本人例数	<Part A> 第 1、2 群 : 50 IU/kg の本薬を、rFVIII 又は生理食塩水と併用し 2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間 18 日間) で各 1 回ずつ投与。第 1 群のみ出血時治療 (6 カ月間) を実施。 第 3 群 : 80 IU/kg の本薬を、出血時治療 (6 カ月間) の前後で 2 回投与。 第 4 群 : 出血時治療 (6 カ月間) を実施。 第 1、3、4 群の出血時治療 (6 カ月間) では病型、出血の重症度に応じた用量 (最大 80 IU/kg) を最長 7 日間投与 (表 24)。 ----- <Part B> Part A 終了後、第 1、3、4 群は Part B に移行し出血時治療 (6 カ月間) を実施。	安全性 有効性 薬物動態
海外	071101	III	周術期 VWD 患者 (18歳以上)	15 例	術前プライミング投与 : 本薬 40~60 IU/kg を単回投与。 術前ボラス投与 : 手術の種類により 50~100 IU/dL を目標ピーク値として投与。 術中及び術後の維持投与 : 手術の種類及び経過時間により $\geq 30 \sim > 50$ IU/dL を目標トラフ値として投与 (表 28)。	安全性 有効性 薬物動態

a) VWF : RCo

b) コホート 1~3 と 6 例重複

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 070701 試験、実施期間 : 20 年 月~20 年 月)

18 歳以上 60 歳以下の重度の VWD 患者 (目標症例数 31 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討した試験が海外 6 カ国 18 施設で実施された。

070701 試験は、コホート 1~3、4A 及び 4B の 5 つのコホートから構成され、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 1~3 及び 4A には 3 型 VWD 患者が、コホート 4B には 1 型又は 2A 型の VWD 患者が組み入れられた。各コホートの用法・用量は以下のとおりとされた。

コホート 1~3 : コホート 1 は 2 IU/kg、コホート 2 は 7.5 IU/kg、コホート 3 は 20 IU/kg の本薬にそれぞれ rFVIII 併用が単回投与された。

コホート 4A 及び 4B : 50 IU/kg の本薬+rFVIII 併用又は 50 IU/kg の pdVWF/FVIII に無作為に割付けられ、8 日間の休薬期間において、それぞれ単回投与された。

070701 試験に組み入れられた 32 例に本薬又は pdVWF/FVIII が投与され (コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 5 例、コホート 3 : 5 例、コホート 4A : 22 例 (6 例はコホート 1~3 と重複)、コホート 4B : 3 例)、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、全体では 71.9% (23/32 例) に 88 件、本薬投与後には 61.3% (19/31 例) に 50 件 (コホート 1 : 出血性関節症 2 件、裂傷、頭痛、出血、高血圧各 1 件、コホート 2 : 腹痛、齲歯、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、精神運動亢進、振戦、全身性そう痒症、歯肉出血各 1 件、コホート 3 : 頭痛 4 件、浮動性めまい、鼻出血各 2 件、ウイルス性上気道感染、胃腸出血、歯肉出

血各 1 件、コホート 4A：出血 6 件、皮下出血 3 件、胃炎、悪心、医薬品副作用、鼻咽頭炎、裂傷、四肢痛、浮動性めまい、頭痛、精神運動亢進、発声障害、鼻出血、高血圧、口唇出血各 1 件、コホート 4B：動悸、頭痛、丘疹性皮疹各 1 件) が認められた。また、pdVWF/FVIII 投与後には 52.0% (13/25 例) に 38 件 (コホート 4A：頭痛 6 件、出血 4 件、関節痛、浮動性めまい、皮膚炎、鼻出血、歯肉出血各 2 件、動悸、回転性めまい、上腹部痛、消化不良、歯痛、疲労、粘膜出血、単純ヘルペス、鼻咽頭炎、節足動物咬傷、抗体検査陽性、拡張期血圧上昇、緊張性頭痛、パニック発作、乳頭腫脹各 1 件、コホート 4B：季節性アレルギー、頭痛、鼻出血各 1 件) が認められた。

副作用は、本薬投与後に 4 例 8 件 (高血圧 2 件、振戦、全身性そう痒症、悪心、医薬品副作用、浮動性めまい、精神運動亢進各 1 件)、pdVWF/FVIII 投与後に 4 例 4 件 (浮動性めまい 2 件、頭痛、抗体検査陽性各 1 件) 認められ、転帰は、不明とされた本薬投与後の医薬品副作用と pdVWF/FVIII 投与後の抗体検査陽性以外は、いずれも回復とされた。重篤な有害事象は、本薬投与後に 1 例 1 件 (齲歯) 認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 071001 試験、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

18 歳以上 65 歳以下の重度の VWD 患者 (目標症例数 36~45 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 15 カ国 30 施設で実施された。

071001 試験は、主に薬物動態を評価する Part A と、Part A を終了後の被験者が出血事象に対して本薬の投与を行う Part B の 2 つの Part から構成され、Part A の試験デザインは以下のとおりとされた。また、Part A に続く Part B では、第 1、3、4 群に出血事象の治療のため本薬が 6 カ月間投与された。

第 1 群 : 被験者は、①50 IU/kg の本薬+rFVIII 又は②50 IU/kg の本薬+生理食塩水 (プラセボ) のいずれかの併用投与に無作為に割り付けられ、2 群 2 期クロスオーバー法により①、②の治療薬が単回投与され (休薬期間 : 18±10 日間)、薬物動態が評価された。その後 6 カ月間、出血事象の治療のため本薬の投与を行うこととされた。

第 2 群 : 第 1 群と同様の 2 群 2 期クロスオーバー法による治療薬単回投与により、薬物動態のみが評価された (出血事象の治療のための本薬投与なし)。

第 3 群 : 80 IU/kg の本薬投与後に薬物動態を評価した後、6 カ月間、出血事象の治療のため本薬の投与を行うこととされた。その後、80 IU/kg の本薬を再度投与し、2 回目の PK 評価を行うこととされた。

第 4 群 : 6 カ月間、出血事象の治療のため本薬を投与することとされた。

出血事象に対する投与の用法・用量は、開始用量として 40~60 IU/kg の本薬及び 30~45 IU/kg の rFVIII を併用投与することとされ、追加投与が必要な場合、VWF : RC₀ 及び FVIII 濃度がいずれも 30 IU/dL 以上に維持されるよう、20~60 IU/kg の本薬を、必要があれば rFVIII も 12~24 時間間隔又は 1 日おきに投与することとされた。また、出血部位、重症度毎のより詳細な指針として、表 24 の投与量も参照して投与を行うこととされた。

表 24 071001 試験における出血事象に対する本薬の推奨用量

VWD の病型	出血	用法・用量
重度 1 型 (ベースラインの VWF : RCo が 20%未満)	軽度出血 (鼻出血、口腔出血、月経過多等)	40~50 IU/kg (1 回又は 2 回投与)
	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、外傷性出血等)	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%超で維持。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。
2 型及び 3 型	軽度出血 (1 型と同様)	40~50 IU/kg (1 回又は 2 回投与)
	大出血 (1 型と同様)	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%超で維持。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。

追加投与の回数は、治験責任医師により判断された。血漿中 FVIII 濃度が 30 IU/dL を下回る場合、rFVIII が追加投与された。

試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 37 例 (第 1 群 8 例 (日本人 0 例)、第 2 群 8 例 (日本人 1 例)、第 3 群 15 例 (日本人 1 例)、第 4 群 6 例 (日本人 1 例)) が安全性解析対象集団とされ、出血事象の治療のために本薬の投与を受けた 22 例 (第 1 群 6 例 (日本人 0 例)、第 3 群 12 例 (日本人 1 例)、第 4 群 4 例 (日本人 1 例)) が FAS とされた。

FAS とされた 22 例に 192 件の出血事象が認められた。出血部位別の頻度は、粘膜 117 件、関節 59 件、女性生殖器 45 件、鼻咽頭 42 件、口腔 26 件、消化管 6 件、その他の部位 24 件 (同時に複数の部位に出血が認められた場合でも 1 出血事象とカウントしているため、合計は 192 件より多くなっている) であった。

FAS における、出血事象 1 件あたりの治験薬 (本薬+rFVIII 又は本薬単独) の投与量の平均値±標準偏差は、57.4±30.27 IU/kg、中央値 [範囲] は 48.2 [23.8, 184.9] IU/kg であった。また、評価期間 (本薬の初回投与から試験完了) の中央値 [範囲] は 296 [74, 373] 日であった。

主要評価項目は、出血事象に対する治療が奏効した被験者数とされ、FAS のうち治験責任医師によって本薬の投与回数が事前に推定された被験者を対象として、本薬の止血効果が表 25 に基づき評価され、止血効果判定の平均スコアが 2.5 未満である場合、奏効と判定することとされた。

表 25 止血効果判定基準

判定 (スコア)	基準	
	軽度及び中等度の出血事象	大出血事象
著効 (1)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。

治療が奏効した被験者の割合（治療奏効割合）を表 26 に示す。治療奏効割合の評価は、出血事象として事前に転帰の予測が困難である消化管出血を含む被験者を除外した場合と除外しない場合のそれぞれについて評価された。消化管出血については、治療要件と転帰の予測が難しく表 25 の基準による評価は困難であるため出血事象に消化管出血を含む被験者を除外した場合が主要な評価とされた。出血事象に消化管出血を含む被験者を除外した集団について、治療奏効割合の両側 90%信頼区間の下限（84.7%）は事前に設定した評価の基準（65%）を上回った。

日本人被験者の有効性については、2 例において消化管出血以外の出血事象を認め、治療奏効割合は、100%（2/2 例）であった。

表 26 治療奏効割合（FAS）

消化管出血を含む被験者	治療奏効割合（%）	
	例数（%）	[両側 90%信頼区間 ^{a)}]
除外する	18/18（100）	[84.7, 100]
除外しない	20/20（100）	[86.1, 100]

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象は、本薬投与開始後に、67.6%（25/37 例）に 125 件発現した。2 例以上に発現した有害事象を表 27 に示す。

表 27 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	例数（%）	件数	有害事象名	例数（%）	件数
頭痛	4（10.8）	12	回転性めまい	2（5.4）	3
関節痛	3（8.1）	16	背部痛	2（5.4）	3
上気道感染	3（8.1）	5	貧血	2（5.4）	2
鉄欠乏性貧血	3（8.1）	4	悪心	2（5.4）	2
嘔吐	3（8.1）	4	注入部位異常感覚	2（5.4）	2
裂傷	2（5.4）	4	挫傷	2（5.4）	2

副作用は、5 例 8 件（頻脈、胸部不快感、注入部位異常感覚、心電図 T 波逆転、心拍数増加、味覚異常、全身性そう痒症、ほてり各 1 件）認められた。転帰は、いずれも回復とされた。

重篤な有害事象は、7 例 9 件（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、胸部不快感、心拍数増加各 1 件）認められた。転帰は、腸間膜血腫 1 件が軽快とされた以外は、いずれも回復とされた。治験中止に至った有害事象は、2 例 3 件（胸部不快感、心拍数増加、妊娠）認められた。

日本人被験者の安全性について、33%（1/3 例）において、治験薬初回投与の 8 日前に 2 件の有害事象（発熱、口腔咽頭痛）が認められたが、いずれも 3 日間で回復した。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：071101 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月）

18 歳以上の手術（小手術、口腔外科手術、又は大手術）を受ける重度の VWD 患者（目標症例数：15 例以上）を対象に、周術期に本薬+rFVIII 併用投与、又は本薬を単独投与した際の、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が海外 10 カ国 14 施設で実施された。

用法・用量は、手術の種類、投与時期により、表 28 のように調整することとされた。

表 28 071101 試験の用法・用量

投与時期	用法・用量			
術前 PK 評価				
術前 42 日以内	大手術が予定された被験者に 50±5 IU/kg の本薬を投与。			
術前プライミング投与				
術前 12～24 時間	本薬	40～60 IU/kg を投与。		
	rFVIII	術前ボラス投与開始時の内因性 FVIII 活性が、目標値* (小手術・口腔外科手術：30 IU/dL 以上、大手術：60 IU/dL 以上) に達するよう rFVIII を投与。		
術前ボラス投与				
術前 1 時間以内	本薬	算出式「 $\Delta \text{VWF} : \text{RCo}^{\text{a}}$ 」×体重 (kg) / IR^{b} 」により算出した用量を投与。血漿中 VWF : RCo の目標ピーク値は、小手術・口腔外科手術：50～60 IU/dL、大手術：100 IU/dL。		
	rFVIII	投与開始時の内因性 FVIII 活性が、上記の「目標値*」に達していない場合、追加で rFVIII を投与。血漿中 FVIII : C の目標ピーク値は、小手術・口腔外科手術：40～50 IU/dL、大手術：80～100 IU/dL。		
術中及び術後の維持投与				
術前ボラス投与後に、VWF : RCo 及び FVIII : C が目標値まで上昇しない場合、以下の目標トラフ値を維持するよう本薬単独又は本薬+rFVIII を 12～24 時間毎又は隔日に投与。				
手術の種類		小手術	口腔外科手術	大手術
術中～術後 72 時間まで	VWF : RCo	≥ 30 IU/dL	≥ 30 IU/dL	> 50 IU/dL
	FVIII : C	> 30 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL
術後 72 時間以降	VWF : RCo	—	—	> 30 IU/dL
	FVIII : C	—	—	> 30 IU/dL
最短投与期間		48 時間	8～12 時間	72 時間

a) $\Delta \text{VWF} : \text{RCo} = \text{血漿中 VWF : RCo の目標ピーク値} - \text{ベースラインの血漿中 VWF : RCo 値}$

b) $\text{IR} = (\text{Cmax} - \text{投与前血漿中濃度}) / \text{体重あたり投与量}$

試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 15 例が安全性解析対象集団及び FAS (止血判定結果が 1 回以上得られた被験者) とされた。FAS について、15 件の手術 (小手術 4 件、口腔外科手術 1 件、大手術 10 件) が実施され、121 回治験薬が投与された。

周術期の有効性として、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の早い時点で、全般的止血効果が表 29 の評価基準に基づき評価された。主要評価項目は、FAS において全般的止血効果判定が「著効」(11 例) 又は「有効」(4 例) であった手術の割合 [両側 90%信頼区間] は 100% (15/15 例) [81.9, 100] であった。

表 29 周術期の止血効果判定 (安全性解析対象集団)

判定	基準
著効	本薬と rFVIII 併用投与又は本薬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	本薬と rFVIII 併用投与又は本薬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	本薬と rFVIII 併用投与又は本薬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、止血の維持に本薬投与の変更は不要であった。
無効	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、本薬の投与に変更が生じた。

安全性について、有害事象は、本薬投与開始後に、40.0% (6/15 例) に 12 件 (深部静脈血栓症 2 件、ざ瘡、皮膚乾燥、鉄欠乏性貧血、末梢腫脹、鼻咽頭炎、憩室炎、関節腫脹、浮動性めまい、頭痛、骨盤痛各 1 件) が発現した。重篤な有害事象は 2 例 2 件 (深部静脈血栓症及び憩室炎) 認められたが、転帰

はいずれも回復とされた。試験期間中、副作用、治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

VWDに関する民族差の有無については、病型別発生割合等の疫学的背景、病態は、国内外で大きな違いはないこと、また、VWDの病型により選択する治療法が変わるため(1型及び一部の2型にはDDAVPを投与)、病型診断が重要であるが、重度の出血を来す3型及び2型(特に2A型)VWD患者の出血時の止血管理としてVWFを補充する治療コンセプト等は国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる(血栓止血誌. 2008; 19: 311-18, New Engl J Med. 2016; 375: 2067-80等)。したがって、本薬の有効性については、国際共同試験である071001試験を主要な試験とし、手術時に投与した海外試験071101試験を含めて、本薬の出血時及び手術時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、提出された全ての臨床試験について、有害事象の発現状況を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 出血時の投与の有効性について

申請者は、本薬の出血時投与の有効性評価について、以下のように説明している。

071001試験における本薬の有効性は、本薬の止血効果を出血事象毎に4段階で判定した(表25)。重度のVWD患者における出血事象は出血部位や重症度等が多様であることを考慮し、出血治療に要した本薬投与回数と医師の臨床経験に基づく推定投与回数を比較する判定基準を設定した。なお、既存のpdVWF/FVIIIの止血効果判定にも類似の方法が用いられている(Thromb Haemost. 2002; 87: 224-30, Blood Coagul Fibrinolysis. 2017; 28: 152-62)。また、消化管出血は他の部位の出血に比べ重症度の予測及びpdVWF/FVIIIによる治療が難しく(Haemophilia. 2009; 15: 122-30, Haematol Rep. 2005; 1: 15-20)、消化管出血に対する治療に要する本薬投与回数と転帰の予測が困難であるため、表25の判定基準による評価が難しいと考え、有効性の評価は、全ての出血事象による評価と消化管出血以外の出血事象による評価を行い、後者を主要な評価と位置付けた。

071001試験の主要評価項目について、止血効果判定の4段階評価の平均スコアが2.5未満である場合を奏効例とし、治療が奏効した被験者の割合(治療奏効割合)について評価を行うこととし、評価の基準値(閾値)を65%とした。「平均スコア2.5未満」は、4段階評価のうち「有効」以上をポジティブな成績、「やや有効」以下をネガティブな成績とみなす考えに基づき設定した。例えば、出血事象が3件あった場合、止血判定結果が「著効」「やや有効」「無効」が各1件であった症例の平均スコアは2.7となり非奏効例と判定され、止血判定結果が「有効」が2件及び「やや有効」が1件であった症例の平均スコアは2.3となり奏効例と判定される。平均スコアが「2.0以下」であった症例を奏効例とすると、2つ目の例示では非奏効例と判断されることになるため、海外規制当局との協議の上、奏効例の判定基準を「2.5未満」とすることが適切と考えた。また、主要評価項目の評価の基準値は、米国既承認pdVWF/FVIII(販売名Wilate)の有効性評価に用いられた基準70%を参考に(Wilate: Statistical review and evaluation, BLA/Supplement Number: 125251/0/31)65%に設定した。

071001試験において主要評価項目である治療奏効の判断基準を満たした被験者の割合(治療奏効割合)[両側90%信頼区間]は、100%(18/18例)[84.7, 100]であり、両側90%信頼区間の下限は事前に設

定した評価の基準（65%）を上回った。また、治療奏効割合の両側 95%信頼区間は [81.5, 100] であり、両側 95%信頼区間の下限も 65%を上回っていた。

主要な有効性評価は被験者毎に実施したが、副次評価項目として出血事象毎の止血効果を評価した。消化管出血を除く 126 件の出血事象のうち「著効」又は「有効」と判定された出血事象の割合は 100%（126/126 件）であり、pdFVIII/FVIII で報告されている割合（97%）と同程度の止血効果が示された（Thromb Haemost. 2002; 87: 224-30）。

機構は、以下のように考える。

国内外の pdVWF/FVIII の臨床試験においては、治療奏効の判断基準を満たした被験者の割合による有効性の評価は実施されておらず（基礎と臨床 1993; 27: 277-90、基礎と臨床 1993; 27: 579-600 等）、VWD における出血事象は出血部位及び重症度が多岐にわたることから、症例毎の評価について標準的な方法が定まっていない状況であり、071001 試験において独自の評価基準を設定したことは理解できる。

止血効果の 4 段階評価の判定基準については、出血治療に要した本薬投与回数と比較する対象が医師の臨床経験に基づく推定投与回数であるため、担当医師により判定がばらつく可能性はあるものの、他に適切な評価方法がなく、071001 試験においては一定以上の臨床経験を有する医師が判定を行ったことを考慮すると、071001 試験における判定基準として用いたことは理解できる。

止血効果の平均スコアの判定基準については、検討過程を含めた申請者の説明を踏まえると、止血効果の平均スコアが 2.5 未満であった症例を奏効例とすることは、臨床的観点から一定の意義はあると考える。なお、止血効果の平均スコア 2.5 未満を奏効例とすると、出血回数が多い症例では「無効」と判定された出血事象があったとしても奏効例と判定される可能性もあるが、結果として「やや有効」「無効」と判定された出血事象は 0 件であった。

主要評価項目の治療が奏効した被験者の割合の評価基準について、米国既承認 pdVWF/FVIII（販売名 Wilate）の有効性評価に用いられた基準 70%を考慮して 071001 試験の評価基準を 65%と設定したことについては、確立された評価基準がない状況での評価の目安としては理解でき、一定の臨床的意義は評価可能と考える。また、消化管出血に関する申請者の説明から、消化管出血以外の出血事象についての評価を主要な評価としたことは理解できる。

本薬の有効性評価については、071001 試験において設定した評価基準は確立されたものではないことから、主要評価項目として設定された治療奏効割合による症例毎での評価だけでなく、出血事象毎での評価も重要と考える。071001 試験の副次評価項目とされた消化管出血以外の出血事象毎での「著効」又は「有効」と判定された出血事象の割合は 100%（126/126 件）であった。また、事前に投与回数が推定された消化管出血を含む 130 件の出血事象での「著効」又は「有効」と判定された出血事象の割合も、100%（130/130 件）であった。

以上より、071001 試験において、主要評価項目とされた治療奏効割合による症例毎の評価は、止血効果の評価として確立した方法とまでは判断できないものの、副次評価項目とされた出血事象毎での評価と合わせて評価すると、本薬の止血効果は示されたと考えられ、VWD 患者の出血時における本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 手術時の投与の有効性について

071101 試験における 15 件の手術（大手術 10 件（関節置換 4 件、腹腔鏡下手術 2 件、その他の整形外科手術 2 件、歯科手術 2 件）、小手術 4 件（鼻咽頭・喉頭鏡検査 2 件、大腸内視鏡検査、滑膜切除術各 1

件)、口腔外科手術 1 件) について、事前に設定された 4 段階の評価基準 (表 29) に基づき評価された全般的止血効果判定は、「著効」11 件又は「有効」4 件であった。

機構は、VWD 患者の手術時の止血管理には VWF の補充が必要であること、また、臨床試験において本薬による止血効果が確認されていることから、手術時投与の有効性は期待できると考える。

7.R.2.3 全集団と日本人被験者集団における成績の一貫性について

071001 試験には、日本人被験者が 3 例組み入れられ、全例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。そのうち出血事象の治療のために本薬の投与を受けた 2 例が FAS とされ、7 件の出血事象が認められた。7 件の出血事象の詳細を表 30 に示す。7 件の出血事象の止血効果判定は、全て「著効」又は「有効」であり、2 回以下の投与回数で止血した出血事象の割合は 100% (7/7 件) であり、全集団の成績 94.7% (182/192 件) と遜色ない結果であった。

表 30 日本人被験者に認められた出血事象 (FAS)

被験者	出血部位	重症度	原因別	投与回数	止血効果判定
39 歳 女性 2A 型	性器出血	軽症	自然	1	著効
	性器出血	軽症	自然	2	有効
	性器出血	軽症	自然	1	著効
26 歳 男性 3 型	肘関節	大出血	自然	2	著効
	上腕 (関節以外)	軽症	自然	1	著効
	足関節、肘関節	中等症	自然	1	著効
	肘関節	中等症	自然	2	著効

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること (7.R.1 参照)、本薬の臨床薬理試験において全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないこと (6.2 参照)、日本人被験者数は極めて限られているものの、止血効果について全集団と日本人集団で同様の成績が得られていることを踏まえ、日本人においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.3 安全性について

本薬の安全性について、申請者は、以下のように説明している。

重篤な有害事象は、070701 試験では 1 例 1 件、071001 試験では 7 例 9 件、071101 試験では 2 例 2 件認められた。これらの有害事象のうち、071001 試験の 1 例 2 件 (胸部不快感、心拍数増加)、071101 試験の 1 件 (深部静脈血栓症) は本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復とされた。

070701 試験、071001 試験及び 071101 試験で得られた安全性データから、本薬の安全性プロファイルは良好であり、既存の pdVWF/FVIII に対して本薬に特有の安全性上の懸念は認められなかった。本薬の海外の製造販売後 (2015 年 12 月 8 日から 2019 年 6 月 30 日まで) の出荷量から推定される患者曝露は 3,670 人年、同時点までの臨床試験における投与患者数は 128 例であった。また、海外の定期的有害事象報告 (2015 年 12 月 8 日から 2019 年 6 月 7 日まで) において 22 例 50 件の有害事象が報告された。2 例以上に報告された有害事象は、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³⁾、薬効欠如、疲労、適応外使用、製品再調製の品質の問題及び傾眠 (各 2 例 2 件) であり、アナフィラキシー反応及び深部静脈血栓症は重篤な事象として報告された。

³⁾ 深部静脈血栓症 2 例中 1 例は 071101 試験の報告症例と同一

本薬の臨床試験及び海外における製造販売後安全性情報に基づき、本薬の特定されたりスク（血栓塞栓症、過敏症）及び潜在的なリスク（インヒビターの発生）について、以下の検討を行った。

7.R.3.1 血栓塞栓性事象について

071101試験において1例に認められた深部静脈血栓症について、申請者は以下のように説明している。当該症例（3型VWD）は、治験期間中に股関節全置換術を受け、深部静脈血栓症が術後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。申請者は、当該被験者のADAMTS13は37%（基準範囲：50～160%）と低値であったこと、治験薬投与との時間的関連及び本薬の作用機序から、本薬投与との因果関係が否定できないと判断した。また、本薬はADAMTS13により切断されていないVWFの超巨大多量体（止血効果に寄与する）をpdVWF/FVIIIより多く含有するものの、臨床試験において本薬投与15分後から超巨大多量体の分解が確認されている（6.2.1.2参照）。以上より、臨床試験及び製造販売後に認められた「深部静脈血栓症」について添付文書に副作用として記載し、血栓塞栓性事象について既承認pdVWF/FVIIIと同様の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

静脈血栓塞栓症は、手術後や出産後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し、ときに不幸な転帰をとることから、発症予防が非常に重要とされている（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）、日本循環器学会等合同研究班）。特に、人工関節置換術は、静脈血栓症の発症リスクが高く、日本整形外科学会の症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン2017でも理学的予防法と抗凝固療法のいずれか又は両方を実施することが推奨され、抗凝固療法を適用する場合、個々の患者の状況に応じて、血栓塞栓症リスクと出血合併症のリスクとのバランスを考慮する必要があるとされている。

071101試験では、治験実施施設の標準治療に従って血栓塞栓症の予防手段を講じるよう規定されており、股関節全置換術後に深部静脈血栓症を認めた被験者は、手術当日より抗凝固薬の予防投与がされていたが、血栓塞栓性事象が発現した。VWD患者の手術時にVWFが投与されることにより、血栓塞栓症のリスクが高まる可能性がある。手術等の血栓塞栓性事象の発症リスクが高くなる可能性がある患者背景について、添付文書等で注意喚起することが適切と考える。また、ADAMTS13及び血液凝固系検査等について、モニタリングすることが望ましい事項について資材等で情報提供することが重要と考える。

7.R.3.2 免疫原性（過敏症、インヒビター）について

本薬の免疫原性について、申請者は以下のように説明している。

071101試験において1例に抗VWF抗体が発現したが中和抗体ではなかった。免疫原性に関連する事象として070701試験、071001試験及び071101試験では、アナフィラキシー反応は認められなかったが、071001試験において、全身性そう痒症（過敏症反応）が1例1件認められた。

海外製造販売後の定期的有害事象報告（2015年12月8日から2019年6月7日まで）に、発疹5例6件、アナフィラキシー反応3例3件、薬効欠如2例2件、紅斑、そう痒性皮膚疹、治療ノンレスポンス、蕁麻疹、全身性皮膚疹各1例1件の有害事象が報告された。ショック・アナフィラキシー及びインヒビターについては、既承認pdVWF/FVIIIと同様に添付文書において注意喚起を行う。

機構は、ショック・アナフィラキシー及びインヒビターについて注意喚起することは適切と考える。

インヒビターは3型 VWD 患者の5~10%に発現し、インヒビター陽性患者では、VWF 投与後に薬効欠如やアナフィラキシー反応を認めることがあるとの報告 (Blood. 2013; 122: 636-40) から、インヒビターに関する情報は重要であると考えられる。したがって、申請者が実施中の臨床試験及び製造販売後において得られた情報についても適切かつ速やかに臨床現場に提供する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

本薬の効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

重度の VWD 患者を対象とした臨床試験成績から、本薬の出血時の投与、周術期投与に関する有効性が示され、安全性プロファイルも良好であったこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、VWD の出血傾向の抑制を効能・効果とする既承認 pdVWF/FVIII の添付文書の記載も考慮して、本薬の効能・効果を「フォン・ヴィレブランド病患者に対し、血漿中のフォン・ヴィレブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本邦では現在、VWD を効能・効果とする pdVWF/FVIII として2品目が承認され販売されている。本薬の有効性については、提出された臨床試験結果において出血事象に対する止血効果が示されており、文献情報との比較であり評価に限界はあるものの、国内の pdVWF/FVIII (基礎と臨床 1993; 27: 277-90、基礎と臨床 1993; 27: 579-600) と同程度の止血効果が期待できると考えられる。

申請者は、本薬は pdVWF/FVIII より高分子の VWF 多量体を多く含有することでより高い有効性が期待できると説明しているが、多量体含量の相違が有効性及び安全性にどの程度影響を及ぼすかは明らかではなく、有効性及び安全性の観点からは既存薬との使い分けを検討するほどの情報は得られていないと考える。一方で、本薬は国内初の遺伝子組換え VWF 製剤であり、製造工程においては、管理されたヒト又は動物由来の原材料 (CHO 細胞、抗ヒト FVIII モノクローナル抗体及び rFurin) のみが使用され、ヒト血漿由来の感染症伝播リスクは排除されていることを踏まえると、本薬は VWD 患者に対する新たな選択肢の一つとして位置付けられ、既存薬と同様に、VWD の出血傾向の抑制を効能・効果とすることは妥当であると考えられる。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 出血時の投与に関する用法・用量

出血時の投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

VWD は VWF : RCo、VWF の抗原量 (VWF : Ag) 及び多量体の解析等により、主に1~3型の病型に分類される。071001 試験の本薬の推奨用量は pdVWF 製剤の臨床試験等を参考に設定し (表 24)、このうち大出血については一般的には2型及び3型と比べて1型では VWF : RCo がやや高いことから、1型のみ低い初回投与量を設定した (J Thromb Haemost. 2006; 4: 2103-14、J Thromb Haemost. 2006; 4: 774-82)。071001 試験の実際の投与量は、中等度出血 (性器出血と口腔内出血の複数部位の出血) に対し本薬が4回投与された出血事象1件を除き、軽度出血については、初回投与量の中央値 [範囲] は 43.3 [25.2, 63.0] IU/kg、2回目以降の投与量の中央値 [範囲] は 46.5 [29.7, 53.5] IU/kg の1~2回の投与、重度の出血については、初回投与量の中央値 [範囲] は 57.7 [50.2, 80.0] IU/kg、2回目以降の投与量の中央値 [範囲] 39.2 [27.5, 60.5] IU/kg の1~3回の投与で止血され、本薬の有効性と安全性が確認された (7.R.2

及び7.R.3参照)。なお、071001試験の1型VWD患者には出血事象が発現せず治療成績は取得されなかったものの、病型別の有効性は概ね同様であった(表31)。

表31 病型別の「著効」又は「有効」と判定された出血事象の割合(071001試験、FAS)

	病型			合計
	1型	2型	3型	
著効	0	87.5% (14/16)	97.4% (111/114)	96.2% (125/130)
有効	0	12.5% (2/16)	2.6% (3/114)	3.8% (5/130)

「著効」又は「有効」と判定された出血事象(事前に投与回数が推定された消化管出血を含む130件)の割合%(件数)

また、出血重症度別の有効性は、軽度97.5%(119/122件)、中等度96.7%(59/61件)、重度(大出血)85.7%(6/7件)が「著効」、その他の出血事象は全て「有効」と判定された。

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と考え。また、実際の使用時のエラーを防ぐ必要性も考慮し、申請用法・用量は、病型別の記載はせず臨床試験での推奨用法・用量(表24)の範囲を含むように簡略化した記載とした。

機構は、以下のように考える。

VWD患者のVWF:RCoは1型で高めではあるが、その範囲は患者により様々であり1型でも重度の出血を起こす患者も存在する(Haemophilia. 2008; 14: 171-232)。VWDでは病型だけではなく出血事象の重症度、投与前のVWF:RCo及びFVIII:C等も考慮して個別の出血事象毎に用量を調整することが重要であり、この考え方はVWDの病型によらず共通であることから、病型別の用法・用量を設定しないとする申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、申請用法・用量に記載されている2回目以降の投与量及び投与間隔の目安並びに臨床試験における推奨用量に含まれる、目安として設定された具体的な手順については、添付文書の「用法・用量に関連する注意」等に記載することが適切と考える。

7.R.5.2 周術期の止血管理に関する用法・用量

周術期の投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

周術期の検討を行った071101試験の用法・用量は、pdVWF製剤の臨床試験等を参考に、手術種類や術前術後のタイミング別にVWF:RCo及びFVIII:Cの目標値及び本薬投与量の計算式を含めて具体的に設定した(表28)。また、手術では患者間で状態のばらつきが大きいため、PKに基づき投与量を検討することが重要と考える。071101試験において大手術が予定されていた被験者では予めPKが評価され、大手術時の投与量算出にも利用された。PKが評価された11例における本薬50±5IU/kg投与24時間後の内因性FVIII:Cの平均値±標準偏差は、90.6±20.2IU/dL、中央値[範囲]は、100[51, 112]IU/dLであり、FVIII:C目標値(大手術で60IU/dL以上)を達成することが示された。

また、術前ボラス投与の開始時点までに、内因性FVIII:Cを目標値(小手術又は口腔外科手術では30IU/dL以上、大手術では60IU/dL以上)まで上昇させることを目的として、術前プライミング投与として、被験者毎の補正回収率(IR)及びT_{1/2}から算出した用量が術前12~24時間に投与された。本薬の術前プライミング投与量の中央値[範囲]は55.0[36.1, 59.9]IU/kg、術前ボラス投与量(術前1時間以内に投与)の中央値[範囲]は35.8[8.0, 82.7]IU/kgであった。さらに、術後の維持投与として、当日から術後14日までに総投与量として189.8[36.1, 533.3]IU/kgの本薬が投与された。また、rFVIII

は、術前ボラス投与量の中央値〔範囲〕は 22.8 [14.5, 42.3] IU/kg、術後の維持投与（当日の手術終了後から術後 14 日まで）における投与量の中央値〔範囲〕は 39.1 [17.4, 60.7] IU/kg であった。

071101 試験では 100%（15/15 例）で止血効果判定が「著効」（11 例）又は「有効」（4 例）であったことから、表 28 で設定した用法・用量は周術期の止血管理に有効であることが示された。なお、手術の種類別の止血効果は、小手術 100%（4/4 例）及び大手術 70.0%（7/10 例）が「著効」、口腔外科手術 100%（1/1 例）及び大手術 30.0%（3/10 例）が「有効」と判定された。

以上の結果から、申請用法・用量を、071101 試験の用法・用量に基づき欧米の承認用法・用量も踏まえて設定した。

機構は、071101 試験で設定された用法・用量等に基づき用法・用量を設定することは受入れ可能と考える。ただし、臨床試験における推奨用量に含まれる、目安として設定された具体的な手順については、添付文書の「用法・用量に関連する注意」等に記載することが適切と考える。また、資材等で、術前から術後の用量調整手順及びモニタリングが必要な事項等について、実施すべき時期等も含めてわかりやすく情報提供する必要があると考える。

7.R.5.3 併用する FVIII 製剤について

VWF は FVIII の担体分子であり、VWD 患者では FVIII も低値であることが多いため 071001 試験、071101 試験では本薬投与とともに FVIII の補充も行われた。本薬と併用する FVIII 製剤の種類について、申請者は以下のように説明している。

本薬の臨床試験では特定の rFVIII 製剤（アドベイト）のみが併用されていたが、他の rFVIII 製剤を併用しても有効性及び安全性に影響はないと考える。一方、pdVWF/FVIII 製剤は VWF 含有量が製剤によって異なるため投与量の調整が複雑になること、及び pdFVIII 製剤は潜在的な感染症伝播リスクが否定しきれないことから、本薬と併用する FVIII 製剤としては、rFVIII 製剤を推奨する。添付文書等においては、本薬投与時に FVIII : C が不明又は 40%未満の場合は、本薬と rFVIII 製剤を併用するよう注意喚起する予定である。

機構は、添付文書等において、併用する FVIII 製剤は臨床試験で併用された rFVIII 製剤のみに限定する必要はないものとする。現在も pdFVIII 製剤が臨床現場で使用されており、FVIII 補充の目的で本薬と併用されることも想定されるため、製造販売後調査等において、併用薬の種類に係る情報も併せて収集することが重要と考える。

7.R.5.4 投与速度について

申請者は、臨床試験では、本薬の投与速度は 4 mL/分を超えないことと規定され、安全に投与が行われたことから、投与速度は 4 mL/分を超えないこととすると説明している。

機構は、上記の規定で実施した臨床試験の結果、特に安全性の問題はなく投与されたことから、用法・用量において「4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する」との記載は受入れ可能と考える。

7.R.5.5 在宅自己投与について

071001 試験では、最初の 2 回の出血事象の治療を治験実施施設で行い、以降は、在宅自己投与が可能と治験責任医師が判断した被験者に限り、在宅での投与が可能とされた。出血時治療を行った日本人被

験者 2 例はいずれも在宅での投与は行わなかったが、海外では 14 例の被験者が在宅自己投与を実施し、在宅自己投与に係る有害事象及び投与手技上の問題は認められていない。

機構は、現時点では在宅自己投与に関する安全性上の懸念は認められていないと考えるが、自己投与実績が少ないことから、必要性の検討や自己投与開始前の使用方法の教育等について患者へ十分な説明が行われるよう、添付文書及び資材で情報提供する必要があると考える。

以上の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】(変更案)

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 歳以上の成人に体重 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。

申請時の用法・用量に記載されている、出血時の治療又は周術期の止血管理の投与方法の詳細については、「用法・用量に関連する注意」に記載することが適切と考える。

なお、小児における用法・用量及び出血していない VWD 患者への定期的な用法・用量については、申請者が臨床試験 (071102 試験及び 071301 試験) を実施中であることから、結果が得られた段階で適切に用法・用量又は関連する注意事項等へ反映する必要があると考える。また、申請時の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意等では定期的な投与について明記されていないため、添付文書等において、定期的な投与に関する用法・用量は確立していない旨を情報提供する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした使用成績調査 (登録期間: 販売開始日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間、観察期間: 1 年) の実施を計画しており、2 年間で 75 例の登録を見込んでいる。本調査では、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症及びインヒビターの発生を含む有害事象の発現状況について情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないこと、及び FVIII を含まない単一成分の VWF 製剤は国内では初めて導入されることとなることから、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集するため、全例を対象とした製造販売後調査を実施することが必要と考える。当該調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の VWD 病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、初の遺伝子組換え VWF 製剤であり、VWD における新たな治療の選択肢を提供するものとして臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月4日

申請品目

[販売名] ボンベンディ静注用 1300
[一般名] ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] シャイアー・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和元年7月22日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、効能・効果等における疾患名の表記について、類薬での記載状況を踏まえて「von Willebrand 病」と記載することが適当との意見が出された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性及び用法・用量について

専門委員から、以下のような意見が出された。

- pdVWF/FVIII 製剤より高分子の VWF 多量体を多く含有するとの本薬の特徴からは、血栓塞栓症のリスク対策が重要であり、血液凝固系検査(例：D-ダイマー等)によるモニタリングの必要性について周知する必要がある。
- 本薬と併用する FVIII 製剤については、本薬の作用機序を考慮すると、遺伝子組換えに限定する根拠はなく、pdFVIII 製剤の併用も許容されると考える。ただし、pdFVIII 製剤を併用する場合には、pdFVIII 製剤中の VWF 含量に留意する必要がある。
- 在宅自己投与に関する患者への指導に際しては、本薬の投与に関する説明だけでなく、FVIII 製剤の併用が必要となる状況等についても十分に説明が必要であり、FVIII 製剤投与の要否の判断や投与量等について医師による指導管理が適切に行われるよう配慮する必要がある。

機構は、添付文書等において適切に注意喚起するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、製造販売後において本薬と併用する FVIII 製剤により安全性及び有効性に影響がないか、臨床検査値（VWF：RCo、FVIII：C、血液凝固系検査等）を含めて確認することが重要との意見が出された。

機構は、上記の意見を踏まえた対応を申請者に求めた。申請者は、一般使用成績調査において、FVIII 製剤投与状況、臨床検査値等を収集し、併用する FVIII 製剤ごとの評価も行う計画とした。

現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項を設定すること、表 33 及び表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ショック・アナフィラキシー 血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> インヒビターの発生 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表 34 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性及び有効性の評価
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1年
予定症例数	75例
主な調査項目	患者背景、併用薬・併用治療（FVIII 製剤の種類及び投与状況を含む）、本薬の投与状況、本薬投与の中止／中止理由、有効性、副作用（過敏症を含む）、臨床検査値（VWF：RCo、FVIII：C、血液凝固系検査等）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能又は効果]

von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

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

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	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
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last sample	時間 0 から最終サンプル時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシ下痢症ウイルス
CAL	Cell at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	製造条件を超えて培養された細胞
CD	Caesarean derived	－
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressin	デスマプレシン
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FFF	Field flow fractionation	フィールド・フロー・フラクショネーション
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIII : C	Coagulation factor VIII activity	血液凝固第 VIII 因子活性
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HSD	Sprague Dawley [®] SD [®]	－
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
IR	Incremental recovery	回収率
IVR	<i>in vivo</i> recovery	生体内回収率
IU	International units	国際単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMV	Mouce minute virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NANA	N-acetylneuraminic acid	N-アセチルノイラミン酸
NGNA	N-glycolylneuraminic acid	N-グリコリルノイラミン酸
NZW	New Zealand White	－
pdFVIII	Plasma-derived coagulation factor VIII	血漿由来血液凝固第 VIII 因子
pdVWF	Plasma-derived von Willebrand factor	血漿由来フォン・ヴィレブランド因子
PETG	Polyethylene terephthalate copolyester	ポリエチレンテレフタレート共重合体

略語	英語	日本語
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
REO-3	Reovirus type 3	レオウイルス 3 型
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換えヒト ADAMTS13
rFurin	recombinant Furin	遺伝子組換えヒトフューリン
rFVIII		遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVWF	recombinant von Willebrand factor	遺伝子組換えフォン・ヴィレブランド因子
SD	Sprague Dawley	—
S/D	Solvent/detergent	有機溶剤/界面活性剤
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
T _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	Half-life	消失半減期
VWD	von Willebrand disease	フォン・ヴィレブランド病
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
VWF : Ag	von Willebrand factor antigen	フォン・ヴィレブランド因子抗原
VWF : CB	von Willebrand factor collagen binding	フォン・ヴィレブランド因子コラーゲン結合活性
VWF : RCo	von Willebrand factor: Ristocetin cofactor activity	フォン・ヴィレブランド因子リストセチンコファクター活性
VWF プロペプチド	—	フォン・ヴィレブランド因子前駆体タンパク質から成熟タンパク質となる過程において前駆体タンパク質より切断除去される部分
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アディノベイト	—	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)、アディノベイト静注用 250 他 3 品目
アドベイト	—	ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)、アドベイト静注用 250 他 4 品目
インヒビター	—	フォン・ヴィレブランド因子に対する中和抗体
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コンファクト F	—	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、コンファクト F 注射用 250 他 2 品目
プロ VWF	—	フォン・ヴィレブランド因子前駆体タンパク質
本薬	—	ボンコグ アルファ (遺伝子組換え)、ボンベンディ静注用 1300