

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヘムライブラ皮下注30 mg、同皮下注60 mg、同皮下注90 mg、
 同皮下注105 mg、同皮下注150 mg
[一 般 名] エミシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 7 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 2 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

平成 30 年 2 月 13 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] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg
- [一 般 名] エミシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 7 月 21 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] エミシズマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト活性型血液凝固第 IX 因子 (FIXa) 抗体及びマウス抗ヒト血液凝固第 X 因子 (FX) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなる。抗 FIXa-H 鎖の 202、231、299、359、412、438 と 448 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln、Pro、Tyr、Lys、Lys、Arg と Pro に置換され、C 末端の Gly と Lys は除去されている。また、抗 FX-H 鎖の 198、227、295、408、438 と 444 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Gln、Pro、Tyr、Lys、Glu と Pro に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。エミシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エミシズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる抗 FIXa-H 鎖 (γ 4 鎖) 1 本、444 個のアミノ酸残基からなる抗 FX-H 鎖 (γ 4 鎖) 1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Emicizumab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human blood coagulation factor IXa (FIXa) antibody and mouse anti-human blood coagulation factor X (FX) antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the anti-FIXa H-chain, the amino acid residues at position 202, 231, 299, 359, 412, 438 and 448 are substituted by Gln, Pro, Tyr, Lys, Lys, Arg and Pro, respectively, and Gly and Lys at the C-terminal are deleted. In the anti-FX H-chain, the amino acid residues at position 198, 227, 295, 408, 438 and 444 are substituted by Gln, Pro, Tyr, Lys, Glu and Pro, respectively, and Gly and Lys at the C-terminal are deleted. Emicizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Emicizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of an anti-FIXa H-chain (γ 4-chain)

consisting of 448 amino acid residues, an anti-FX H-chain (γ 4-chain) consisting of 444 amino acid residues and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKASRNIE RQLAWYQQKP GQAPPELLIQ
ASRKESGVPD RFSGSRYGTD FTLTISLQP EDIATYYCQQ YSDPPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

抗FIXa-H鎖

QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS YYDIQWVRQA PGKGLEWVSS
ISPSGQSTYY RREVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRT
GREYGGGWYF DYWGQGLVTV VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVSV QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKQPREPQ
VYTLPPSQKE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV
LDSQGSFFLY SKLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNRYT QKSLSLSP

抗FX-H鎖

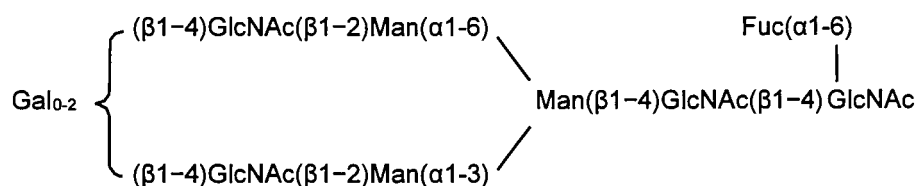
QVQLVQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT DNNMDWVRQA PGQGLEWVMDG
INTRSGGSIY NEEFQDRVIM TVDKSTDTAY MELSSLRSED TATYHCARRK
SYGYYLDEWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFAVLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY
TCNVDPKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPPEVTC VVVDVSVQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPVDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDSQ
GSFFLYSKLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQESL SLSP

部分的ピログルタミン酸: 抗FIXa-H鎖 Q1、抗FX-H鎖 Q1

糖鎖結合: 抗FIXa-H鎖 N300、抗FX-H鎖 N296

ジスルフィド結合: L鎖 C214-抗FIXa-H鎖 C137、L鎖 C214-抗FX-H鎖 C133、抗FIXa-H鎖 C229-抗FX-H鎖 C225、抗FIXa-H鎖 C232-抗FX-H鎖 C228

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：C₆₄₃₄H₉₉₄₀N₁₇₂₄O₂₀₄₇S₄₅（タンパク質部分、4本鎖）

抗 FX-H 鎖：C₂₁₆₄H₃₃₃₄N₅₇₂O₆₉₀S₁₈

抗 FIXa-H 鎖：C₂₂₀₄H₃₃₈₆N₅₈₈O₆₇₉S₁₅

L 鎖：C₁₀₃₃H₁₆₁₄N₂₈₂O₃₃₉S₆

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28薬）第388号、平成28年8月24日付け薬生薬審
発0824第7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、本品目の血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏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]

血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

[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)

平成 30 年 1 月 10 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] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg (ヘムリブラ皮下注 30 mg 他 4 品目 (申請時) から変更)
- [一般名] エミシズマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 7 月 21 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエミシズマブ (遺伝子組換え) 30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

通常、エミシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 3 mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg (体重) を 1 週間の間隔で皮下投与する。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	7
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
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 ..	15
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	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	31

[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

血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、FVIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。

血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII 製剤を投与することである。しかし、一部の患者には投与された FVIII に対するインヒビター (中和抗体) が出現し、FVIII 製剤の止血効果が著しく低下して、止血が困難となる場合がある。FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者の急性出血又は手術時の治療として、①高用量の FVIII 製剤の補充による血漿中インヒビターの中和、及び FVIII 活性を止血レベルに到達させる治療、並びに②FVIII を迂回する血液凝固反応による止血の達成を目的としたバイパス製剤による治療が行われている。本邦ではバイパス製剤として、aPCC 製剤 (ファイバ静注用)、FVIIa/FX 製剤 (パイクロット配合静注用) 及び rFVIIa 製剤 (ノボセブン HI 静注用) の 3 製品が承認されている。

本薬は、FIXa と FX に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、FIXa 及び FX と結合することで FVIII の補因子機能を代替するため、FVIII に対するインヒビターを保有する患者において出血傾向抑制効果が期待できる。

本薬の開発においては、2015 年 11 月から実施されたインヒビター保有血友病 A 患者を対象とし本邦を含む 14 カ国が参加した国際共同第 III 相臨床試験 (BH29884 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、2017 年 6 月に米国及び欧州に承認申請されており、2017 年 11 月に米国で承認され、欧州では 2017 年 12 月現在審査中である。

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

本薬は、抗原である FIXa 及び FX に対する二つの CDR を有する二重特異性のヒト化 IgG4 抗体である。本薬の遺伝子は、抗 FIXa 重鎖遺伝子、抗 FX 重鎖遺伝子及び κ 型軽鎖遺伝子からなる。抗 FIXa 重鎖遺伝子の CDR の配列はラット抗ヒト FIXa 抗体の重鎖遺伝子の配列から、抗 FX 重鎖遺伝子の CDR の配列はマウス抗ヒト FX 抗体の重鎖遺伝子の配列からなる。抗 FIXa 重鎖及び抗 FX 重鎖を有する二重特異性抗体の特性を最適化するために、各重鎖遺伝子の可変領域及び定常領域にアミノ酸置換を行った。軽鎖遺伝子の CDR の配列は、ラット抗ヒト FIXa 抗体の軽鎖及びマウス抗ヒト FX 抗体の軽鎖の CDR の配列を組み合わせた軽鎖をもつキメラ抗体から両抗原への結合性を指標として両抗原に対して共通の軽鎖遺伝子配列が選択された (PLoS ONE 2013; 8: e57479)。

重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片を、発現ベクターに挿入することにより、遺伝子発現構成体が作製された。

CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適な細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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 に従って実施された。その結果、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、実施された試験項目の範囲で、CHO 細胞で典型的な内在性レトロウイルス様粒子以外に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 は液体窒素の気相中で保管される。WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、培養・ハーベスト工程（継代培養、種培養、生産培養、ハーベスト）、精製工程（
 ██████████、██████ 処理（ウイルス不活化）、██████、██████、██████、ウイルス除去
 ██████████、██████████ろ過、調整・ろ過・充てん）及び保管・試験工程からなる。得られた原薬は
 ██████████を用いて██████℃以下で保存される。

重要工程は、██████████、██████████（██████████）、██████、
 ████████ろ過、██████████ろ過とされている。

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 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。CHO 細胞は
 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、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。

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、バイオバーデン、マイコプ
 ラズマ試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）、MMV 試験（*in vitro*）及び透過型電子顕微鏡観察が実施さ
 れ、実施された試験項目の範囲で、内在性レトロウイルス様粒子以外に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。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ試験、
 バイオバーデン、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及び MMV 試験（*in vitro*）が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、表 1 のとおり、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。なお、各工程におけるウイルスク
 リアランス指数は、独立した複数回の試験の結果（██████████工程及び ██████████
 工程では再使用樹脂を用いた結果も含む）のうち、最も低い値を採用した。

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 (log10)		
	マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
██████████ 処理	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
ウイルス除去 ██████████	██████	██████	██████
総ウイルスクリアランス指数	≥18.93	≥12.00	≥13.90

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要な変更点は以下のとおりである。

- ██████████の変更及び██████████の変更
- ████████の██████████変更及び██████████
- ██████████の変更（██████████の導入、██████の変更、██████████の変更）
- ██████████の変更（██████を導入し、██████████の製法を、██████、██████、██████、██████████
 ██████████の順に変更、██████████の順の██████████の変更、██████████の██████ステ
 ップの導入、██████のカラム██████及び██████████の変更）

- 濃度の変更

第 I 相試験では変更前の製造方法 (*A 製法) で製造した原薬を用いた旧製剤が、第 III 相試験では変更後の製造方法 (*B 製法、申請製法) で製造した原薬を用いた新製剤がそれぞれ使用された (7.1 及び 7.3 参照)。また、バイオアベイラビリティ試験では新旧両製剤が使用された (6.1.1 参照)。

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)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2: 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、遊離チオール基 アミノ酸修飾 ()、 ()、 ()、 () 糖鎖構造 () 高次構造
物理化学的性質	<ul style="list-style-type: none"> 分子量 等電点 分子変化体 ()、 ()、 ()
生物学的性質	<ul style="list-style-type: none"> () () 法、 () 法) 抗原 () との結合能 () 法) () との結合能 () 法、 ()

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析結果等により、以下の目的物質関連物質及び目的物質由来不純物が特定された。

目的物質関連物質: *変化体A-1 ()、*変化体B-1 ()、*変化体C、*変化体D-1 ()

目的物質由来不純物: *変化体E ()、*変化体F ()、*変化体A-2、*変化体B-2 ()、*変化体G、*変化体D-2 ()

目的物質由来不純物のうち、*変化体E、*変化体F 及び*変化体A-2-1 ()¹⁾、 ()²⁾ は、原薬及び/又は製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。その他の目的物質由来不純物は、原薬及び/又は製剤での含有量が恒常的であること、又は製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞 DNA、 ()、 () 及び () が製造工程由来不純物とされた。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

1) ()

2) ()

3.1.1.2 FX 活性化に対する本薬の効果(CTD4.2.1.1.3:PHM-0144 試験及び CTD4.2.1.1.4:PHM-0120 試験)

本薬 (0.01~1000 µg/mL) によるヒト FX の活性化 (FXa の生成) を、0.05 µg/mL のヒト FIXa の存在下及び非存在下で合成基質法により測定したところ、本薬の濃度及びヒト FIXa の存在に依存して FX の活性化が観察された。また、本薬 (1~1000 µg/mL) による FX 活性化について、カニクイザル、ラット及びマウスの FIXa 及び FX を用いて合成基質法により評価したところ、カニクイザルの FIXa 及び FX を用いた場合にのみ FX の活性化が観察された。

3.1.1.3 FVIII 欠乏ヒト血漿を用いた APTT 及びトロンビン生成試験 (CTD4.2.1.1.5 : PHM-0139 試験及び CTD4.2.1.1.6 : PHM-0143 試験)

FVIII 欠乏ヒト血漿に対し、本薬 (0.0001~1000 µg/mL) を添加し、APTT を測定した。その結果、本薬の添加量が多いほど、APTT は短縮する傾向を示した。また、FVIII 欠乏ヒト血漿に対し、本薬 (0.01~1000 µg/mL) を添加し、トロンビン生成量を評価したところ、本薬の添加量が多いほど、トロンビン生成の促進が観察された。

3.1.1.4 FVIII 中和血漿を用いたトロンビン生成試験 (CTD4.2.1.1.7 : PHM-0204 試験)

抗 FVIII 中和抗体により FVIII を中和したカニクイザル血漿及びヒト血漿 (それぞれ 10 検体) を用いて、本薬によるトロンビン生成量が評価された。抗 FVIII 中和抗体で中和されず、カニクイザル及びヒトのいずれの血漿にも反応する遺伝子組換えブタ FVIII を基準としたとき、その 0.01 及び 0.05 U/mL に相当する本薬の濃度 (幾何平均値) は、カニクイザル血漿でそれぞれ 4.81 µg/mL 及び 67.1 µg/mL、ヒト血漿でそれぞれ 2.52 µg/mL 及び 27.0 µg/mL であり、本薬の添加量が多いほど、トロンビン生成量は増加した。

3.1.2 *in vivo* 試験

本薬の出血傾向抑制効果及び止血効果等を評価することを目的として、以下の試験成績が提出された。

3.1.2.1 FVIII 中和カニクイザル穿刺出血モデルにおける本薬の効果

カニクイザルに抗 FVIII 中和抗体 (10 mg/kg) を静脈内投与することで FVIII 活性を低下させ、その約 2 時間後に筋肉内穿刺及び皮下剥離により出血を惹起したモデルを用いて、以下の 2 試験が実施された (雄 4~6 匹/群)。また当該試験における本薬との比較対照として、遺伝子組換えブタ FVIII が用いられた。

3.1.2.1.1 本薬の皮下投与の効果 (CTD4.2.1.1.11 : PHM-0118 試験、CTD4.2.1.1.12 : PHM-0158 試験及び CTD4.2.1.1.13 : PHM-0112 試験)

FVIII 中和カニクイザル穿刺出血モデルを用いて、本薬皮下投与時の出血傾向抑制効果が検討された。投与群として、本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を出血惹起の 4 日前に単回皮下投与する群、遺伝子組換えブタ FVIII (1 U/kg) を出血惹起日 (Day 0) から Day 2 に 1 日 2 回静脈内投与する群、及び抗 FVIII 中和抗体投与後は何も投与しない群 (陰性対照) が設定され、出血惹起 3 日後 (Day 3) の血液ヘモグロビン濃度及び出血痕面積が評価された。その結果、本薬群及び遺伝子組換えブタ FVIII 群では、陰性対照群と比較して、血液ヘモグロビン濃度は高く、出血痕面積は小さかった (表 5)。

表5：本薬0.3、1及び3 mg/kg皮下投与時の出血傾向抑制効果（平均値±標準偏差）

群	匹数	血液ヘモグロビン濃度相対値 ^a	体表出血痕面積（cm ² ）
陰性対照（投与なし）群	6	54±22	208±50
本薬皮下投与	0.3 mg/kg 群	64±25	122±66
	1 mg/kg 群	74±11	84±47
	3 mg/kg 群	80±14	68±51
遺伝子組換えブタ FVIII 静脈内投与群	6	79±14	77±43

a：出血前の陰性対照群を100とした相対値

また、本薬10又は50 mg/kg、若しくは溶媒（陰性対照）を、出血惹起の4日前に単回皮下投与した試験においても、結果は同様であった（表6）。

表6：本薬10及び50 mg/kg皮下投与時の出血傾向抑制効果（平均値±標準偏差）

群	匹数	血液ヘモグロビン濃度相対値 ^a	体表出血痕面積（cm ² ）
陰性対照（溶媒）群	4	77±2	157±81
本薬皮下投与	10 mg/kg 群	90±15	62±85
	50 mg/kg 群	98±5	18±26

a：出血前の陰性対照群を100とした相対値

3.1.2.1.2 本薬の静脈内投与の効果（CTD 4.2.1.1.14：PHM-5054試験）

FVIII 中和カニクイザル穿刺出血モデルを用いて、本薬静脈内投与時の止血効果が検討された。投与群として、本薬0.3、1又は3 mg/kgを出血惹起日（Day 0）に静脈内投与する群、遺伝子組換えブタ FVIII 3.4又は10 U/kgを出血惹起日（Day 0）に1回、出血惹起1～2日後（Day 1～2）に1日2回の計5回静脈内投与する群が設定され、出血惹起3日後（Day 3）の血液ヘモグロビン濃度と出血痕面積が評価された。その結果、本薬群及び遺伝子組換えブタ FVIII 群では、陰性対照群と比較して、血液ヘモグロビン濃度は高く、出血痕面積は小さかった（表7）。

表7：本薬0.3、1及び3 mg/kg静脈内投与時の止血効果（平均値±標準偏差）

群	匹数	血液ヘモグロビン濃度相対値 ^a	体表出血痕面積（cm ² ）
陰性対照（投与なし）群 ^b	6	54±22	208±50
本薬	0.3 mg/kg 群	61±10	145±50
	1 mg/kg 群	76±23	75±16
	3 mg/kg 群	82±9	104±49
遺伝子組換えブタ FVIII	3.4 U/kg 群	67±11	142±79
	10 U/kg 群	84±12	74±83

a：出血前の陰性対照群を100とした相対値

b：表5の陰性対照（投与なし）群と同一の群

3.1.2.2 FVIII 中和カニクイザルの自然出血モデルにおける本薬皮下投与の効果（CTD4.2.1.1.15：PHM-0049試験）

抗FVIII 中和抗体を週1回静脈内投与することで継続的にFVIII 活性を低下させたカニクイザル（雄1～4匹/群）に対し、本薬（初回3.97 mg/kg、2回目以降1 mg/kg）若しくは溶媒（陰性対照）を週1回、8週間皮下投与、又は遺伝子組換えブタ FVIII（20 U/kg）を週2回、8週間静脈内投与した。出血傾向の指標として、観察期間中の血液ヘモグロビン濃度の最小値、出血症状がみられない日数、跛行が観察された日数、及び関節内出血が認められた関節数を評価したところ、溶媒群と比較して、本薬群及び遺伝子組換えブタ FVIII 群では出血傾向の抑制が観察された（表8）。

表 8：本薬皮下投与時の出血傾向抑制効果（平均値±標準偏差）

群	匹数	血液ヘモグロビン濃度の最小値	出血症状がみられない日数	跛行が観察された日数	関節内出血が認められた関節数
溶媒群	4	75.2±11.3	6.5±6.8	25.0±8.3	2.0±0.8
本薬群	3	94.9±4.9	33.3±6.1	0.0±0.0	0.0±0.0
遺伝子組換えブタ FVIII 群	1	94.9	28	0	2

3.1.2.3 カニクイザル静脈うっ血モデルにおける血栓形成への影響 (CTD4.2.1.1.19:PHM-0008 試験)

カニクイザルに本薬（1又は2 mg/kg）、FVIIa（120 µg/kg）又はFVIII（25 U/kg）を投与後、静脈を結紮することでうっ血を起こした（雄4～5匹/群）。陰性対照には何も投与せずに静脈を結紮しうっ血を起こした（雄5匹/群）。うっ血1.5時間後に血栓形成を評価したところ、陰性対照群ではほとんど形成が認められなかったのに対し、本薬群、FVIIa群及びFVIII群では血栓形成が観察された。

3.2 副次的薬理試験

本薬のFcレセプター及び補体C1qへの結合性について、以下の試験成績が提出された。申請者は当該結果から、本薬の定常領域を介したエフェクター作用のリスクは低いと考察している。

3.2.1 ヒト及びカニクイザルFcγレセプター結合性 (CTD4.2.1.2.1:PHM-0177 試験)

ヒト及びカニクイザルFcγレセプターへの結合性をSPRにより検討したところ、本薬は、IgG1抗体であるリツキシマブ（抗ヒトCD20抗体）及びIgG4抗体であるナタリズマブと比べて、明確な結合性の増加を示さなかった。

3.2.2 ヒト及びカニクイザル胎児性Fcレセプター結合性 (CTD 4.2.1.2.2:PHM-0081 試験)

ヒト及びカニクイザル胎児性Fcレセプターへの結合性をSPRにより検討したところ、本薬はIgG4抗体であるナタリズマブと同様にpH依存的な結合性を示した。

3.2.3 ヒト補体C1q結合性 (CTD 4.2.1.2.3:PHM-0061 試験)

ヒト補体C1のサブユニットであるC1qへの結合性をELISA法により検討したところ、本薬及びIgG4抗体であるナタリズマブは、IgG1抗体であるリツキシマブより低い結合性を示した。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表9のとおりであり、いずれも反復投与毒性試験（5.2参照）において評価された。

表 9：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	投与経路	所見	CTD	
中枢神経系	カニクイザル (雌雄1群 各3～5例)	一般状態、神経行動学的機能、病理学的検査	30 mg/kg	皮下	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.2.2	
		一般状態、病理学的検査	30 mg/kg	皮下		4.2.3.2.3	
		一般状態、病理学的検査	100 mg/kg	静脈内		4.2.3.2.4	
心血管系		一般状態、心電図、病理学的検査	30 mg/kg	皮下	本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.3.2.2	
			30 mg/kg	皮下		4.2.3.2.3	
			100 mg/kg	静脈内		4.2.3.2.4	
呼吸系		一般状態、病理学的検査		30 mg/kg	皮下	本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.3.2.2
				30 mg/kg	皮下		4.2.3.2.3
				100 mg/kg	静脈内		4.2.3.2.4

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

本薬と臨床で併用される可能性がある FVIII、FVIIa 及び aPCC との相互作用について、以下の試験成績（ヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験及びカニクイザルを用いた *in vivo* 試験）が提出された。申請者は、*in vitro* 試験では相互作用によるトロンビン生成の促進が観察されたものの、*in vivo* 試験では併用による明確な血栓形成リスク増加は認められなかったと考察している。

3.4.1 血友病 A ヒト血漿におけるトロンビン生成への影響（CTD 4.2.1.1.8：PHM-0198 試験）

FVIII（オクトコグ アルファ）、FVIIa 及び aPCC によるトロンビン生成への本薬の影響を、血友病 A ヒト血漿を用いて *in vitro* で評価したところ、いずれも相互作用によるトロンビン生成の促進が示された。

3.4.2 FVIII 中和カニクイザルの静脈うっ血モデルにおける血栓形成への影響（CTD 4.2.1.1.20：PHM-0023 試験）

抗 FVIII 中和抗体（10 mg/kg）を静脈内投与して 3 時間以上経過したカニクイザルに対して、本薬（3 mg/kg）、FVIIa（120 µg/kg）又は aPCC（100 U/kg）を単独で投与する群、本薬（3 mg/kg）及び FVIIa（120 µg/kg）の併用投与群、本薬（3 mg/kg）及び aPCC（100 U/kg）の併用投与群、並びに薬剤を投与しない対照群が設定された（雄 2～3 匹/群）。投与経路はいずれも静脈内投与とされた。これらの群について静脈結紮により 1.5 時間のうっ血を惹起したところ、対照群及び本薬単独投与群では血栓形成は認められなかった。その他の投与群では血栓形成が認められ、本薬と FVIIa 又は aPCC の併用投与群では、それぞれの単独投与群（FVIIa 又は aPCC 単独投与群）と比較して、血栓重量の明確な増加は認められなかった。また、うっ血前後の血小板数、フィブリノーゲン濃度、FDP 濃度及び D-ダイマーを測定したところ、いずれの群においても凝固及び線溶の亢進を示唆する変化は認められなかった。

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 FIXa 及び FX への結合性を有し、生体における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。

提示された薬力学的薬物相互作用試験において検討された FVIIa 及び aPCC との臨床での併用時の安全性については、7.R.3 で議論する。

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、カニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の本薬濃度は、ELISA 法により測定された。また、血漿検体中の ADA が、電気化学発光免疫測定法及び ELISA 法により検出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 カニクイザル単回投与試験（CTD4.2.2.2-1：ADM-0070 試験）

カニクイザル（雄 3 匹）に本薬が 6.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前及び投与後 15 分から 84 日の計 15 測定時点で血漿中の本薬濃度が測定された。また、カニクイザル（雄 3 匹/群）に本薬が

0.060、0.60 若しくは 6.0 mg/kg の用量で単回皮下投与され、投与前及び投与後 2 時間から 84 日の計 14 測定時点で血漿中の本薬濃度が測定された。ADA の産生に伴い、血漿中本薬濃度の急速な低下が認められたことから、薬物動態パラメータは ADA 産生個体を除外して算出され、表 10 及び表 11 のとおりであった。

申請者は、本試験の結果について、以下のように説明している。

本薬皮下投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例して増加し、 $t_{1/2}$ は用量間による差は認められなかった。また、6.0 mg/kg 投与時のバイオアベイラビリティ（皮下投与時の AUC_{inf} /静脈内投与時の AUC_{inf} ）は 102.3% であり、静脈内投与と皮下投与とで全身曝露に差はなかった。

表 10：カニクイザルにおける本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（平均値）

投与量 (mg/kg)	動物数 (匹)	C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)
6.0	2 ^a	142	1630	3.69	98.1	19.4

a：ADA の産生が認められた 1 匹を除外し、2 匹の平均値を示した。

表 11：カニクイザルにおける本薬単回皮下投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	動物数 (匹)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)
0.060	2 ^a	0.6	25	3.00	26.5
0.60	3	5.1±0.2	189±45	5.00±1.73	24.7±8.1
6.0	3	45.7±5.2	1670±140	5.33±2.89	23.6±3.2

a：ADA の産生が認められた 1 匹を除外し、2 匹の平均値を示した。

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていないが、IgG は胎盤を通過することが知られており（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）、IgG 抗体である本薬についても胎盤を通過する可能性があることから、妊娠中の投与に関して添付文書等で注意喚起を行うと申請者は説明している。

4.3 代謝

本薬は IgG 抗体であり、内因性 IgG と同様にペプチド及び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、代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬は IgG 抗体であり、内因性 IgG と同様にペプチド及びアミノ酸に代謝された後に排泄されることが考えられることから、ICH-S6 (R1) に基づき、排泄に関する試験は実施されていない。本薬の乳汁への移行性については不明であるが、IgG は乳汁中に排泄されることが知られていること（Vaccine 2003; 21: 3374-6）から、授乳中の投与に関して添付文書等で注意喚起を行うと申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性に関する資料として、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験、ヒト組織交差反応性試験に加え、サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験の結果より急性毒性の評価が行われており、皮下投与では 30 mg/kg まで、静脈内投与では 100 mg/kg までの投与量で本薬投与に関連する毒性が認められないことが示されている。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 カニクイザル 13 週間皮下投与試験 (CTD 4.2.3.2-2 : TOX-0057 試験)

カニクイザル (雌雄各 5 匹/群、投与開始時 3 歳齢) に本薬が 0 (溶媒)、1、6 又は 30 mg/kg の投与量で週 1 回、13 週間間欠皮下投与された。各群雌雄各 3 匹の動物は最終投与の 3 日後に、各群雌雄各 2 匹については投与終了後 13 週間の休薬期間の後に、それぞれ剖検が行われた。全ての本薬投与群の動物の血液学的検査において APTT の短縮が認められたが、回復性のある変化であった。投与部位では出血や単核細胞浸潤等の炎症性変化が主として 6 mg/kg/週以上の投与群で認められたが、タンパク質製剤の皮下投与によって生じ得る変化であり、回復性を有することから、毒性所見とは判断されていない。ADA の発現が 1 及び 6 mg/kg/週以上の投与群で散見され、ADA の認められた個体では血漿中本薬濃度が低値を示した。なお、1 mg/kg/週投与群の雌 1 匹では、初回投与後から CRP の高値が認められ、一般状態の悪化に伴い途中剖検が行われた。当該個体では多発性関節炎が認められたが、他の反復投与試験では認められていない弧発的な所見であり、自然発生も知られている所見であることから、本薬投与との関連性のない偶発的な変化と判断されている。以上の結果より、無毒性量は 30 mg/kg/週と判断されている。

5.2.2 成熟カニクイザル 26 週間皮下投与試験 (CTD 4.2.3.2-3 : TOX-0007 試験)

カニクイザル (雌雄各 5 匹/群、投与開始時 4~6 歳齢) に本薬が 0 (溶媒)、1、6 又は 30 mg/kg の投与量で週 1 回、26 週間間欠皮下投与された。各群雌雄各 3 匹の動物は最終投与の 3 日後に、各群雌雄各 2 匹については投与終了後 13 週間の休薬期間の後に、それぞれ剖検が行われた。投与部位において出血や単核細胞浸潤等の炎症性変化が全ての本薬投与群で認められたが、タンパク質製剤の皮下投与によって生じ得る変化であり、回復性を有することから、毒性所見とは判断されていない。本試験では血液学的検査において APTT の短縮が認められなかったが、これは 13 週間反復投与毒性試験とは異なる APTT 試薬を測定に用いたことが原因であり、13 週間反復投与毒性試験に用いた APTT 試薬のカニクイザル凝固系に対する反応性が高かったことによるものと考察されている。ADA の発現が全ての本薬投与群で散見され、ADA の認められた個体では血漿中本薬濃度が低値を示した。なお、6 mg/kg/週投与群の雄 1 匹では、投与部位腫脹及び ADA 発現が認められたことから途中剖検が実施され、投与部位において、出血性変化を伴う急性壊死性血管炎及び慢性血管炎が認められた。この変化については異種タンパクを投与したことによるアレルギー反応であることが示唆されており、ヒトへの外挿性はないものと判断されている。また、30 mg/kg/週投与群の雄 1 匹では、精巣重量の低値と生殖器官の未成熟が認められたが、個体変動の範囲内の変化であると判断されている。以上の結果より、無毒性量は 30 mg/kg/週と判断されている。

5.2.3 カニクイザル 4 週間静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2-4 : TOX-0021 試験)

カニクイザル (雌雄各 3 匹/群、溶媒投与群及び 100 mg/kg/週投与群には回復性を確認するための動物を 2 匹追加、投与開始時 3~4 歳齢) に本薬が 0 (溶媒)、10、30 又は 100 mg/kg の投与量で週 1 回、4 週間間欠静脈内投与された。各群雌雄各 3 匹の動物は最終投与の翌日に、溶媒投与群及び 100 mg/kg/週投与群で追加された各 2 匹については投与終了後 4 週間の休薬期間の後に、それぞれ剖検が行われた。全ての本薬投与群の動物の血液学的検査において、薬理作用と考えられる APTT の短縮が認められたが、回復性のある変化であった。その他に毒性学的変化は認められず、ADA の発現も認められなかった。なお、100 mg/kg/週投与群の雌 1 匹で多発性動脈炎の発現が認められたが、自然発症によるものと判断されている。以上の結果より、無毒性量は 100 mg/kg/週と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は分子量の大きいヒト化抗体であり、遺伝毒性を有するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類に交差反応性を示さないことから、がん原性試験は実施されていない。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において増殖性変化は認められず、免疫抑制作用や内分泌系への影響も認められていない。また、FVIII 製剤の臨床使用経験において、がん原性の懸念は報告されていないことから、FVIII の補因子機能を代替する本薬についても、がん原性に関する懸念は低いものと判断されている。

5.5 生殖発生毒性試験

受胎能に及ぼす影響については、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果より、特段の懸念がないことが示されている。なお、本薬は正常動物に投与した場合、凝固亢進に起因する生殖発生毒性の発現 (不育症) が懸念されることから、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発育並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は行われておらず、カニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間皮下投与試験において評価が行われている。本薬には回復性のある弱い局所刺激性が認められており、臨床試験においても本薬投与に伴う投与部位反応が確認されている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.7-2 : TOX-0072 試験)

本薬 (10 又は 50 µg/mL) の組織交差反応性試験がヒト正常組織の凍結切片を用いて行われた。その結果、肝臓 (肝細胞及びクッパー細胞)、副腎 (網状帯の皮質細胞)、甲状腺 (濾胞上皮細胞) 及び骨髄 (骨髄細胞) において特異的な染色が認められ、これらの染色は細胞質内に認められた。以下に示す本薬の薬理学的特性から、ヒトにおいて副作用を発現する可能性は低いものと判断されている。

- 細胞質内に染色が認められたが、本薬はヒト化抗体であるため細胞膜を通過する可能性は低く、生体内においては本薬が細胞質内に直接作用する可能性は低いと考えられること。

- 本薬は、抗原に対する中和作用及び細胞傷害性作用のいずれも有していないこと。

5.7.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験 (CTD 4.2.3.7.7-3 : TOX-0083 試験)

ヒト血液に本薬、パニツムマブ (抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体抗体、低リスク対照薬) 又はアレムツズマブ (抗ヒト CD52 抗体、高リスク対照薬) を 0.1、1、10 又は 100 µg/mL となるように添加し、24 時間培養後にサイトカインが測定された。その結果、本薬によるサイトカイン誘導はパニツムマブと同程度であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の毒性学的評価において、特段の問題点はないものと判断した。

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

血漿中の本薬濃度は、ELISA 法により測定された。ADA は電気化学発光法又は ELISA 法により検出された。

6.1.1 バイオアベイラビリティ試験 (CTD5.3.1.1-1 : JP29574 試験、実施期間 : 2015 年 4 月～2015 年 10 月)

20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性 60 例を対象に、本薬 1 mg/kg が単回皮下投与又は本薬 0.25 mg/kg が単回静脈内投与された。血漿中の本薬濃度は、投与前及び投与後 1 時間 (静脈内投与群) 又は 8 時間 (皮下投与群) から投与後 16 週まで測定され、薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。また、旧製剤 (*A 製法) と新製剤 (*B 製法) を単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティ、新製剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティ、並びに新製剤を皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティの検討結果は表 13 及び表 14 のとおりであった。

申請者は、本試験の結果について、以下のように考察している。

相対的バイオアベイラビリティについて、点推定値はすべて 0.8 から 1.25 の範囲にあり、製剤の製造方法や投与部位の違いによる薬物動態への影響はないと考える。また、絶対的バイオアベイラビリティの点推定値は 80.4～93.1%であり、投与部位によらず皮下投与時の吸収は良好であった。

表 12 : 単回皮下投与又は単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	A 群 (12 例)	B 群 (12 例)	C 群 (12 例)	D 群 (12 例)	E 群 (12 例)
製剤	旧製剤 (*A 製法)	新製剤 (*B 製法)			
投与量	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0.25 mg/kg
投与経路	皮下 (腹部)	皮下 (腹部)	皮下 (上腕部)	皮下 (大腿部)	静脈内
C _{max} (µg/mL)	5.40±0.91	6.26±1.26	5.29±0.96	7.56±1.38	5.10±0.51
AUC _{last} (day·µg/mL)	247±56.8	253±47.7	241±40.4	284±38.2	74.7±10.9
AUC _{inf} (day·µg/mL)	271±76.2	274±53.3	260±47.5	307±45.6	79.2±12.8

表 13：相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比の点推定値 [90%信頼区間]）

	製剤間		投与部位間	
	新製剤/旧製剤 (B群/A群)	上腕部/腹部 (C群/B群)	大腿部/腹部 (D群/B群)	
検討対象例数 ^a	23例	21例	23例	
C _{max} /Dose	1.199 [1.060, 1.355]	0.823 [0.718, 0.943]	1.168 [1.030, 1.324]	
AUC _{last} /Dose	1.085 [0.942, 1.250]	0.931 [0.824, 1.051]	1.077 [0.979, 1.184]	
AUC _{inf} /Dose	1.083 [0.920, 1.275]	0.926 [0.814, 1.053]	1.073 [0.969, 1.189]	

a：ADA陽性例（B群：1例、C群：2例）は検討から除外された。

表 14：絶対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比の点推定値 [90%信頼区間]）

	腹部 (B群/E群)	上腕部 (C群/E群)	大腿部 (D群/E群)
検討対象例数 ^a	22例	21例	23例
AUC _{inf} /Dose	0.868 [0.795, 0.948]	0.804 [0.712, 0.906]	0.931 [0.849, 1.022]

a：ADA陽性例（B群：1例、C群：2例、E群：1例）は検討から除外された。

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、国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：ACE001JP 試験）、国内第 I /II 相試験（CTD5.3.3.2-1：ACE002JP 試験）及び国際共同第 III 相試験 2 試験（CTD5.3.5.1-1：BH29884 試験、CTD5.3.5.2-1：BH29992 試験）の結果が提出された。

6.2.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：ACE001JP 試験、実施期間：2012 年 8 月～2015 年 4 月）

本試験は 3 つの Part (A、B 及び C) から構成され、Part A 及び B では、20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性（日本人：30 例、白人：18 例）を対象に、本薬皮下単回投与時の薬物動態が検討された。本薬の投与量は、日本人では 0.001、0.01、0.1、0.3 及び 1 mg/kg（各群 6 例）、白人では 0.1、0.3 及び 1 mg/kg（各群 6 例）とされ、投与前及び投与後 8 時間から 24 週までの間に、血漿中の本薬濃度が測定された。本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。なお、日本人の 0.001 mg/kg 投与群は、いずれの被験者においても血漿中本薬濃度が定量下限値（0.05 µg/mL）未満であったため、薬物動態パラメータは算出されなかった。

申請者は、日本人と白人とで本薬の薬物動態パラメータは類似しており、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例的に増加したと説明している。

表 15：健康な日本人又は白人成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	日本人（各群 6 例）				白人（各群 6 例）		
	0.01 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg
C _{max} (µg/mL)	0.07±0.01	0.66±0.08	1.72±0.38	5.92±1.24	0.60±0.08	2.12±0.24	5.56±0.81
t _{max} (day) ^a	14.1	12.0	10.1	10.1	12.6	7.0	8.53
AUC _{inf} (day·µg/mL)	—	30±9	87±18	266±50	35±13	112±18	304±79
t _{1/2} (day)	—	28.3±4.8	30.3±4.1	29.0±3.3	28.8±10.4	34.4±6.6	32.2±6.7
CL/F (mL/day/kg)	—	3.51±0.78	3.61±0.85	3.91±0.84	3.16±0.93	2.75±0.47	3.49±0.93
V _d /F (mL/kg)	—	140±24	156±29	163±36	121±35	133±15	156±20

a：中央値を記載

Part C では、12 歳以上 60 歳未満の日本人重症血友病 A 患者 18 例（各群 6 例）に、本薬が週 1 回、12 週間反復皮下投与された。本薬の投与量については、初回に 1 mg/kg、2 回目以降は 0.3 mg/kg を投与する群（0.3 mg/kg/週群）、初回に 3 mg/kg、2 回目以降は 1 mg/kg を投与する群（1 mg/kg/週群）、又は 3 mg/kg を投与する群（3 mg/kg/週群）が設定された。血漿中本薬のトラフ値について、初回の負荷投与が実施

された 0.3 mg/kg/週群及び 1 mg/kg/週群では、投与 12 週後に定常状態に達したが、初回の負荷投与を実施しなかった 3 mg/kg/週群では、12 週間の投与期間中に定常状態に達しなかった。

6.2.2 国内第 I / II 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : ACE002JP 試験、実施期間 : 2013 年 7 月～継続中 (データカットオフ日 : 2016 年 9 月 30 日))

ACE001JP 試験を完了し、継続して本試験に組み入れられた 12 歳以上 60 歳未満の日本人重症血友病 A 患者 16 例 (0.3 mg/kg/週群 : 6 例、1 mg/kg/週群 : 5 例、3 mg/kg/週群 : 5 例) に、本薬が引き続き週 1 回反復皮下投与された。投与 12 週時点では血漿中本薬のトラフ値が定常状態に達していなかった 3 mg/kg 投与群については、投与 24 週後に定常状態に達した。定常状態におけるトラフ値は、0.3 mg/kg/週群 : 10.3 ± 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、1 mg/kg/週群 : 29.9 ± 6.9 $\mu\text{g/mL}$ 、3 mg/kg/週群 : 120 ± 27 $\mu\text{g/mL}$ であり、用量比例的に増加していた。

6.2.3 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : BH29884 試験、実施期間 : 2015 年 11 月～継続中 (データカットオフ日 : 2016 年 10 月 25 日))

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴の記録があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳以上の血友病 A 患者 103 例 (うち日本人 12 例) に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、1.5 mg/kg が週 1 回反復皮下投与された。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では 54.6 ± 14.3 $\mu\text{g/mL}$ (98 例)、投与 24 週後では 52.0 ± 16.7 $\mu\text{g/mL}$ (49 例) であった。また、日本人における血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では 55.3 ± 13.1 $\mu\text{g/mL}$ (12 例)、投与 24 週後では 45.7 ± 12.6 $\mu\text{g/mL}$ (11 例) であった。

6.2.4 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : BH29992 試験、実施期間 : 2016 年 7 月～継続中 (データカットオフ日 : 2016 年 10 月 28 日))

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴の記録があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳未満又は体重が 40 kg 未満である 12～17 歳の血友病 A 患者 20 例 (うち日本人 5 例) に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、1.5 mg/kg が週 1 回反復皮下投与された。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では 52.8 ± 8.7 $\mu\text{g/mL}$ (20 例)、投与 12 週後では 56.2 ± 16.3 $\mu\text{g/mL}$ (11 例) であった。また、日本人における血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では 45.3 ± 4.9 $\mu\text{g/mL}$ (5 例)、投与 12 週後では 57.8 ± 16.1 $\mu\text{g/mL}$ (4 例) であった。

申請者は、BH29884 試験及び BH29992 試験の結果から、日本人と外国人とで血漿中本薬の濃度推移は類似していたと説明している。

6.2.5 母集団薬物動態 (CTD5.3.3.5-1)

国内第 I 相試験 (ACE001JP 試験)、国内第 I / II 相試験 (ACE002JP 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (BH29884 試験及び BH29992 試験) において本薬の投与を受けた血友病 A 患者の血漿中本薬濃度データ (1,789 測定点) を用いて、NONMEM (ver7.2.0) による母集団薬物動態解析が実施された。一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果、CL/F に対する共変量として体重、年齢及びアルブミンが、分布容積に対する共変量として体重、アルブミン及び人種 (黒人 / アフリカ系アメリカ人) がそれぞれ選択された。当該モデルを用いて、本薬 1.5 mg/kg を週 1

回反復投与した際の血漿中本薬濃度推移についてシミュレーションを行った結果、定常状態におけるトラフ値は $52.8 \pm 13.5 \mu\text{g/mL}$ と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ADA について

臨床試験において本薬の投与を受けた血友病 A 患者 141 例中 4 例 (2.8%) が ADA 陽性例と判定された (ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験 : 0.3 mg/kg/週群 : 3 例、1 mg/kg/週群 : 1 例)。投与を継続している 0.3 mg/kg/週群の 3 例はデータカットオフ前の直近の検査時点で、投与を中止した 1 mg/kg/週群の 1 例は最終観察時点で、いずれも ADA は陰性と判定されている。

申請者は、いずれの陽性例においても、本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響は認められなかったことから、検出された ADA は中和抗体ではないと考えられ、臨床的な意義は小さいと考える旨を説明している。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考える。現在継続中の臨床試験もあることから、ADA の影響について引き続き注視すべきと考える。

6.R.2 本薬の用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相試験 (BH29884 試験及び BH29992 試験) における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ACE001JP 試験で本薬 0.01~3 mg/kg の投与を受けた日本人健康成人男性 24 例、白人健康成人男性 18 例、及び日本人血友病 A 患者 18 例から得られた血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態モデルを構築した。また、日本人血友病 A 患者 18 例から得られた治療を要した出血の発現状況に係るデータを用いて、曝露量-反応関係モデルを構築した。これらのモデルを用いたシミュレーションの結果、以下のように予測された。

- 本薬の血漿中濃度を $45 \mu\text{g/mL}$ 以上とすることにより、50%以上の患者で ABR が 0 となる。
- 12 歳以上の患者では、本薬 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与することにより、血漿中本薬の定常状態トラフ値の中央値が $45 \mu\text{g/mL}$ 以上に達する。

また、臨床試験で検討された最高用量 (3 mg/kg/週) を超えない範囲で、本薬投与開始後のトラフ値を速やかに $45 \mu\text{g/mL}$ 以上に到達させるため、3 mg/kg の週 1 回 4 週間反復皮下投与を負荷投与として設定することとした。以上より、12 歳以上の患者を対象とした BH29884 試験における本薬の用法・用量を、3 mg/kg を週 1 回 4 週間反復皮下投与 (負荷投与) し、その後 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与 (維持投与) することと設定した。

12 歳未満についても、目標血漿中濃度を 12 歳以上と同様に $45 \mu\text{g/mL}$ としたが、12 歳未満では 12 歳以上と曝露量が異なる可能性があることも考慮し、12 歳未満の小児患者を対象とした BH29992 試験における本薬の用法・用量は、BH29884 試験と同様の用法・用量で開始し、試験実施中の増量及び用量調整を可能とした。

機構は、BH29884 試験及び BH29992 試験において設定した用法・用量は、薬物動態の観点からは受入れ可能と考える。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、国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : ACE001JP 試験)、国内第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : ACE002JP 試験)、国際共同第 III 相試験 2 試験 (CTD5.3.5.1-1 : BH29884 試験、CTD5.3.5.2-1 : BH29992 試験) の結果が提出された。臨床試験の一覧を表 16 に示す。

表 16 : 臨床試験一覧

	試験番号 (開発相)	対象	登録被験者数	用法・用量の概略
国内	ACE001JP (I)	Part A : 日本人健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満) Part B : 白人健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満) Part C : 日本人重症血友病 A 患者 (12 歳以上 60 歳未満)	Part A : 40 例 Part B : 24 例 Part C : 18 例	Part A : 本薬 0.001、0.01、0.1、0.3 又は 1 mg/kg、若しくは プラセボを単回皮下投与。 Part B : 本薬 0.1、0.3 又は 1 mg/kg、若しくは プラセボを単回皮下投与。 Part C ステップ C-1 : 初回は本薬 1 mg/kg、2 回目以降は 0.3 mg/kg を週 1 回皮下投与。 ステップ C-2 : 初回は本薬 3 mg/kg、2 回目以降は 1 mg/kg を週 1 回皮下投与。 ステップ C-3 : 本薬 3 mg/kg を週 1 回皮下投与。
	ACE002JP (I/II)	ACE001JP 試験 Part C に参加し た血友病 A 患者	16 例	本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を週 1 回皮下投与。
国際 共同	BH29884 (III)	インヒビター保有血友病 A 患 者 (12 歳以上)	A 群 : 35 例 B 群 : 18 例 C 群 : 49 例 D 群 : 7 例	A、C 及び D 群 : 本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、 それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。 B 群 : 本薬を投与しない 24 週間の観察期間の後、 本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降 は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。
	BH29992 (III)	インヒビター保有血友病 A 患 者 (12 歳未満、又は体重が 40 kg 未満の 12~17 歳)	20 例 (うち 1 例が 12 歳)	本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : ACE001JP 試験、実施期間 2012 年 8 月~2015 年 4 月)

日本人及び白人健康成人男性、並びに日本人重症血友病 A 患者を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした臨床試験が国内 7 施設で実施された。

本試験は、3 つの Part から構成され、各 Part の試験デザインは以下のとおりとされた。

Part A : 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 : 各ステップ 8 例 (本薬群 6 例、プラセボ群 2 例)、計 40 例) を対象とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増デザインとされた。

用法・用量は、本薬 0.001 (ステップ A-1)、0.01 (ステップ A-2)、0.1 (ステップ A-3)、0.3 (ステップ A-4) 又は 1 mg/kg (ステップ A-5)、若しくはプラセボを単回皮下投与することとされた。ステップ A-1 から開始し、投与 4 週までの安全性評価終了後に、次のステップへの移行可否を判断することとされた。観察期間は、A-1 及び A-2 : 4 週間、A-3 : 16 週間、A-4 : 20 週間、A-5 : 24 週間とされた。

Part B : 20 歳以上 45 歳未満の白人健康成人男性 (目標症例数 : 各ステップ 8 例 (本薬群 6 例、プラセボ群 2 例)、計 24 例) を対象とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増デザインとされた。

用法・用量は、本薬 0.1 (ステップ B-1)、0.3 (ステップ B-2) 又は 1 mg/kg (ステップ B-3)、若しくはプラセボを単回皮下投与することとされた。本 Part は、ステップ A-3 の投与後 4 週間までの安全性評

価終了後にステップ B-1 から開始し、ステップ B-2 への移行可否は、ステップ A-4 及び B-1 の投与 4 週後までの安全性評価終了後に、ステップ B-3 への移行可否は、ステップ A-5 及び B-2 の投与 4 週後までの安全性評価終了後に、それぞれ判断することとされた。観察期間は、B-1 : 16 週間、B-2 : 20 週間、B-3 : 24 週間とされた。

Part C : 12 歳以上 60 歳未満の日本人重症血友病 A 患者（インヒビターを保有する場合は、治験登録前 6 カ月に 6 回以上の出血を呈している患者、インヒビターを保有していない場合は、治験登録前の FVIII 製剤の投与が 150 日以上、かつ治験登録前 6 カ月は FVIII 製剤の定期的な投与を受けている患者）（目標症例数 : 各ステップ 6 例、計 18 例）を対象とし、非盲検用量漸増デザインとされた。

用法・用量は、初回に本薬 1 mg/kg、2 回目以降は 0.3 mg/kg を週 1 回皮下投与（ステップ C-1）、初回に本薬 3 mg/kg、2 回目以降は 1 mg/kg を週 1 回皮下投与（ステップ C-2）、又は本薬 3 mg/kg を週 1 回皮下投与（ステップ C-3）することとされた。投与期間は 12 週間とされた。本 Part は、ステップ A-5 の投与 4 週後までの安全性評価終了後にステップ C-1 から開始し、投与 12 週後までの安全性評価終了後に、次のステップへの移行可否を判断することとされた。投与終了後の観察期間は、C-1 : 28 週間、C-2 : 32 週間、C-3 : 36 週間とされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 82 例（Part A : 40 例、Part B : 24 例、Part C : 18 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、Part A～C のいずれにおいても、死亡に至った有害事象は認められなかった。

Part A において、観察期間中に、本薬では 26.7%（8/30 例）に 9 件（鼻咽頭炎 3 件、口内炎 2 件、下痢、発熱、眼瞼紅斑、季節性アレルギー各 1 件）、プラセボでは 20.0%（2/10 例）に 2 件（鼻咽頭炎、頭痛各 1 件）の有害事象が認められたが、転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part B において、観察期間中に、本薬では 27.8%（5/18 例）に 6 件（上腹部痛、咬刺傷、失神、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、鼻咽頭炎各 1 件）、プラセボでは 33.3%（2/6 例）に 4 件（下痢、擦過傷、頭痛及び皮下出血各 1 件）の有害事象が認められたが、転帰はいずれも回復であった。なお、本薬投与後に発現した血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加、並びにプラセボ投与後に発現した皮下出血は、治験薬投与と関連ありとされた。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part C において、観察期間中に、88.9%（16/18 例）に 51 件の有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 3 例、筋肉痛、紅斑、挫傷、擦過傷、舌損傷、注射部位血腫各 2 例であり、投与量の違いにより、有害事象の発現状況は異ならなかった。副作用は 33.3%（6/18 例）に 12 件（注射部位発疹 4 件、注射部位紅斑 2 件、CRP 増加、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、倦怠感、注射部位そう痒感、注射部位不快感各 1 件）認められたが、重症度はいずれも軽度であり、未回復とされた下痢以外の転帰は回復であった。注射部位紅斑を認めた 1 例については、本薬を 3 回投与後に 1～3 回目の注射部位に同時に紅斑が発現し、4 回目投与後にも投与部位の発赤があったことから、投与開始 29 日後に投与を中止した。当該被験者では、治験薬投与中止後の観察期間中（Day 173）に、重篤な有害事象として血友病（血友病による左股関節出血）が認められたが、本薬投与との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.2 第I/II相試験

7.2.1 国内第I/II相試験 (CTD5.3.3.2-1 : ACE001JP 試験、実施期間 2013 年 7 月～実施中 (データカットオフ日 : 2016 年 9 月 30 日))

ACE001JP 試験の Part C に参加した重症血友病 A 患者を対象に、本薬を長期投与した際の安全性及び探索的に有効性を検討することを目的とした非盲検継続投与試験が国内 6 施設で実施された。

ACE001JP 試験 Part C に参加した 18 例のうち、16 例 (0.3 mg/kg/週 : 6 例、1 mg/kg/週 : 5 例、3 mg/kg/週 : 5 例) が本試験に組み入れられた。ACE001JP 試験 Part C のみに参加した 2 例も含む 18 例が安全性解析対象集団とされた。

用法・用量は、ACE001JP 試験 Part C の投与 12 週後から投与を継続した 15 例 (0.3 mg/kg/週群 : 5 例、1 mg/kg/週群 : 5 例、3 mg/kg/週群 : 5 例) には、同一の用量を継続して投与することとされた。また、ACE001JP 試験 Part C の 12 週の投与を終了し、28 週間の後観察期間の後に本薬の投与を再開した 1 例 (0.3 mg/kg/週群) は、1 mg/kg/週 (ただし、再開後の初回は 3 mg/kg を投与) に増量して投与を再開することとされた。なお、その後も患者の状態に応じて、段階的に増量 (0.3 mg/kg/週から 1 mg/kg/週 (増量後の初回は 3 mg/kg を投与)、1 mg/kg/週から 3 mg/kg/週) することが可能とされた。

データカットオフ日までに、0.3 mg/kg/週群では 3 例が 1 mg/kg/週に増量し、そのうちの 2 例が 3 mg/kg/週に増量された。また、1 mg/kg/週群の 1 例が 3 mg/kg/週に増量された。

有効性について、血液凝固因子製剤 (FVIII 製剤又はバイパス製剤) の投与を必要とした出血の ABR が探索的に評価された。各群における ABR は表 17 のとおりであった。

表 17 : 血液凝固因子製剤 (FVIII 製剤又はバイパス製剤) の投与を必要とした出血の ABR (安全性解析対象集団^{a)})

	0.3 mg/kg/週			1 mg/kg/週			3 mg/kg/週		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
投与前 (ACE001JP 試験登録前) 6 カ月	6	32.46	(8.1, 77.1)	6	18.26	(10.1, 38.6)	6	15.22	(0, 32.5)
初回投与から 12 週まで	6	4.35	(0, 59.5)	6	0	(0, 4.3)	6	0	(0, 4.2)
初回投与からデータカットオフ日まで	6	1.27	(0, 59.5)	9 ^{b)}	0.68	(0, 29.1)	9 ^{b)}	0	(0, 10.0)

ABR は、本薬投与前 : 投与前 (ACE001JP 試験登録前) 6 カ月間の出血回数 \times 2.029、本薬投与後 : (現在の用量の初回投与後の出血回数) / (現在の用量の投与開始からデータカットオフ時点までの日数、増量開始前日までの日数、又は本薬投与中止 1 週間までの日数) \times 365.25 により算出された。

a : 本試験に組み入れられず、ACE001JP 試験 Part C にのみ参加した被験者を含む。

b : 増量した 4 例については、実際の投与量ごとに ABR が算出された。

安全性について、安全性解析対象集団のうち、本試験に移行した 16 例において、データカットオフ日までの期間に、100% (16/16 例) に 195 件の有害事象が認められた。

副作用は 31.3% (5/16 例) に 23 件 (注射部位紅斑 18 件、注射部位そう痒感 2 件、悪心、注射部位硬結、注射部位疼痛各 1 件) 認められたが、重症度はいずれも軽度であり、未回復とされた注射部位そう痒感 1 件以外の転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象は、4 例に 4 件 (血友病 (血友病による舌尖部皮下出血)、腸間膜血腫、虫垂炎、裂傷各 1 件) 認められたが、治験薬投与との因果関係はいずれも否定され、転帰はいずれも回復であった。

7.3 第III相試験

7.3.1 国際共同第III相試験 (CTD5.3.5.1-1 : BH29884 試験、実施期間 2015 年 11 月～実施中 (データカットオフ日 : 2016 年 10 月 25 日))

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴の記録があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳以上の

血友病 A 患者を対象に、本薬の有効性、安全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 14 カ国 43 施設で実施された。

バイパス製剤の出血時投与を受けていた被験者は、試験登録直近 24 週間の出血回数（9 回未満、9 回以上）により層別割付がなされ、A 群又は B 群に 2 : 1 でランダム化された（目標症例数：A 群 34 例、B 群 17 例）。なお、バイパス製剤の定期投与を受けていた被験者は C 群に割り付けられた（目標症例数：30～50 例）。A～C 群への登録終了後は、被験者は D 群に割り付けることとされた。

用法・用量は、A、C 及び D 群では、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。B 群では、本薬を投与しない観察期間（24 週間）の後、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。治験期間中に治療を要する出血が発現した場合には、バイパス製剤を投与することとされた。

本試験には 109 例（A 群 35 例、B 群 18 例、C 群 49 例、D 群 7 例、以下同順）（うち日本人被験者 12 例（5 例、1 例、6 例、0 例））が組み入れられた。そのうち、A 群で本薬投与開始前に治験を中止した 1 例を除く、A、C、D 群で本薬が 1 回以上投与された被験者及び B 群で本薬を投与しない観察期間を開始した被験者 108 例（34 例、18 例、49 例、7 例）（うち日本人被験者 12 例（5 例、1 例、6 例、0 例））が安全性解析対象集団 1 とされた。また、治験期間中に本薬が 1 回以上投与された 103 例（34 例、13 例、49 例、7 例）（うち日本人被験者 12 例（5 例、1 例、6 例、0 例））が安全性解析対象集団 2 とされた。A 群又は B 群に割り付けられた 53 例（A 群 35 例、B 群 18 例）（うち日本人被験者 6 例（5 例、1 例））全例が ITT とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。

データカットオフ時点での観察期間の中央値（範囲）は、A 群は 29.3（0.1, 48.9）週、B 群の本薬を投与しない観察期間は 24.1（23.0, 26.0）週、C 群は 19.1（6.9, 45.3）週、D 群は 6.1（4.0, 14.9）週であった。

有効性の主要評価項目は、ITT における治療を要した出血の ABR（（有効性解析期間中の出血回数／有効性解析期間の総日数）×365.25）とされ、ABR について A 群と B 群に有意差が示された（表 18）。なお、日本人被験者の ABR の中央値（範囲）は、A 群（5 例）では 3.3（0.00, 6.52）、B 群（1 例）では 15.1 であった。

表 18：治療を要した出血の ABR の群間比較（ITT）

	A 群 (35 例)	B 群 (18 例) ^b
ABR の中央値（範囲）	0.0 (0.00, 33.72)	18.8 (0.00, 77.80)
ABR [95%信頼区間] ^a	2.9 [1.69, 5.02]	23.3 [12.33, 43.89]
ABR の群間比 (A 群/B 群) [95%信頼区間] ^a	0.13 [0.057, 0.277]	
p 値 ^a	<0.0001	

a：投与群、試験登録直近 24 週間の出血回数（9 回未満、9 回以上）を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

b：本薬を投与しない観察期間

また、C 群（49 例）及び D 群（7 例）における治療を要した出血の ABR の中央値（範囲）は、0.0（0.00, 98.72）及び 0.0（0.00, 65.22）であり、C 群の日本人被験者（6 例）では 0.0（0.00, 5.11）であった。

安全性について、データカットオフ日までに、安全性解析対象集団 2 において、70.9%（73/103 例）に 198 件の有害事象が認められた。5 例以上に発現した有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19：5 例以上に発現した有害事象

	安全性解析対象集団 2								安全性解析対象集団 1	
	A 群 (34 例)		B 群 (13 例)		C 群 (49 例)		D 群 (7 例)		B 群 (18 例) ^a	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
注射部位反応	8 (23.5)	15	1 (7.7)	1	5 (10.2)	11	1 (14.3)	1	0	0
頭痛	3 (8.8)	3	1 (7.7)	1	6 (12.2)	7	2 (28.6)	2	0	0
上気道感染	7 (20.6)	9	0	0	2 (4.1)	2	0	0	3 (16.7)	3
関節痛	2 (5.9)	3	1 (7.7)	1	3 (6.1)	6	0	0	0	0
疲労	3 (8.8)	3	1 (7.7)	1	2 (4.1)	2	0	0	0	0
下痢	1 (2.9)	1	1 (7.7)	1	3 (6.1)	3	0	0	0	0
発熱	0	0	2 (15.4)	2	3 (6.1)	3	0	0	1 (5.6)	1

a：安全性解析対象集団 1 の B 群は、本薬を投与しない観察期間の情報

副作用は安全性解析対象集団 2 において、22.3% (23/103 例：A 群 13 例、B 群 1 例、C 群 9 例、D 群 0 例) に 42 件 (注射部位反応 24 件、毛髪成長異常 3 件、血栓性微小血管症、疲労各 2 件、腹痛、海綿静脈洞血栓症、食欲減退、脱水、全身健康状態低下、悪心、点状出血、皮膚病変、皮膚壊死、咽喉刺激感及び表在性血栓性静脈炎、各 1 件) 認められた。

重篤な有害事象は、安全性解析対象集団 2 において、9 例に 12 件 (A 群 4 例 5 件：血栓性微小血管症、皮膚壊死、表在性血栓性静脈炎、鉄欠乏性貧血、筋肉内出血各 1 件、B 群 1 例 1 件：出血性関節症、C 群 4 例 6 件：敗血症、血栓性微小血管症、血尿、頭痛、出血性胃潰瘍、海綿静脈洞血栓症各 1 件) 認められた。これらのうち、血栓性微小血管症 2 件、皮膚壊死、表在性血栓性静脈炎、海綿静脈洞血栓症各 1 件は重篤な副作用とされ、転帰はいずれも回復又は回復中とされた。血栓性微小血管症を認めた 1 例、皮膚壊死と表在性血栓性静脈炎を併発した 1 例 (いずれも A 群) は治験を中止した。なお、安全性解析対象集団 1 の B 群において、本薬を投与しない観察期間中に 4 例 7 件 (出血性関節症 2 件、胃腸出血、硬膜下出血、尿路感染、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症各 1 件) の重篤な有害事象が認められた。

日本人被験者の安全性について、データカットオフ日までに、12 例中 9 例で 24 件の有害事象が認められた。副作用は A 群の 1 例に 4 件 (いずれも注射部位反応) 認められた。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は日本人では認められなかった。

また、データカットオフ日以降に、直腸出血と血栓性微小血管症を合併した C 群の 1 例が、被験者本人の信条により輸血治療を実施しなかった結果、直腸出血により死亡した。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相小児試験 (CTD5.3.5.2-1：BH2992 試験、実施期間 2016 年 7 月～実施中 (データカットオフ日：2016 年 10 月 28 日))

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴の記録があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳未満、及び体重が 40kg 未満で 12～17 歳の小児血友病 A 患者 (目標症例数：最低 20 例、最大 60 例) を対象に、本薬の有効性、安全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 6 カ国 12 施設で実施された。

本試験への組入れは、2 歳以上 12 歳未満の被験者から開始することとされ、本薬が 12 週以上投与された被験者が 10 例となった時点で中間データ評価を実施し、評価完了後に 2 歳未満の被験者の組入れを開始することとされた。

用法・用量は、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。投与期間は、52 週間とされた。治験期間中に治療を要する出血が発現した場合には、バ

イパス製剤を投与することとされた。

データカットオフ時点で本試験に 20 例（12 歳未満：19 例（うち日本人 4 例）、40 kg 未満の 12 歳：1 例（日本人））が組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、12 歳未満の 19 例が有効性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、11 例が 12 週以上の投与を受けており、観察期間の中央値（範囲）は 12.1（7.1, 14.1）週であった。

有効性について、データカットオフ日までに、治療を要した出血は 19 例中 1 例で 1 件発現した。なお、当該被験者は日本人であった。

安全性について、データカットオフ日までに、70.0%（14/20 例）に 43 件の有害事象が認められた。安全性解析対象集団において 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、注射部位反応各 3 例、上気道感染、発熱、筋肉痛、貧血各 2 例であった。副作用は、15.0%（3/20 例）に 9 件（いずれも注射部位反応）認められた。重篤な有害事象は、3 例に 3 件（カテーテル留置部位感染、口腔内出血、虫垂炎各 1 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡、投与中止に至った有害事象、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、データカットオフ日までに、5 例中 3 例で 14 件の有害事象が認められ、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例に 1 件（口腔内出血）認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本薬は FVIII の機能を代替するものの、出血時や手術時の止血には用いず、出血の予防を目的とした定期的な投与にのみ用いる薬剤として開発されている。インヒビターを保有する血友病 A 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の治療（バイパス製剤の投与、インヒビターの中和療法）及び非出血時の治療（免疫寛容導入療法、出血の予防を目的としたバイパス製剤の定期的投与）の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。したがって、本薬の有効性について、国際共同試験である BH29884 試験を主要な試験とし、12 歳未満の小児を対象とした BH29992 試験を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果を評価することとした。また、安全性については、評価資料として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等を評価することとした。なお、現在実施中の ACE002JP 試験、BH29884 試験及び BH29992 試験については、本申請データパッケージに含まれていない、データカットオフ日以降の安全性情報についても有害事象の発現状況等の確認を行うこととした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬の有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

主要な試験である BH29884 試験のデザインは、インヒビターを保有する血友病 A 患者の出血の重篤性から、プラセボを対照薬として設定することは倫理的に問題があること、また、試験計画時点では、バイパス製剤の定期的な投与は標準治療とは位置付けられていなかったことから、バイパス製剤の出血時投与を受けていた患者を、本薬を定期的に投与する群（A 群）又は投与しない群（B 群）の 2 群にランダムに割り付け、ABR を比較するデザインとした。BH29884 試験の主要評価項目とされた治療を要した出血の ABR について、A 群と、B 群の本薬を投与しない観察期間との間に有意差が示された（表 18）。

また、試験開始前にバイパス製剤の定期的な投与を受けていた患者について、バイパス製剤から本薬の定期的な投与に切り替える群（C群）を設定し、ABRを検討した。その結果、C群における治療を要した出血のABR（中央値（範囲））は0.0（0.00, 98.72）であり、A群（中央値（範囲）：0.0（0.00, 33.72））と同様に低かった。

以上の結果より、本薬の有効性は示されたと判断した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.2.2 全集団と日本人集団の成績の一貫性について

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。

BH29884試験に組み入れられた日本人被験者数は12例と極めて限られているものの、有効性の主要評価項目とされた治療を要した出血のABRは、全集団と日本人集団で同様の結果が得られた（表20）。また、日本人血友病A患者16例を対象としたACE002JP試験においても、本薬投与後のABRは低かった（表17）。

以上より、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

表20：BH29884試験における治療を要した出血のABR

	A群		B群		C群	
	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）
全集団	35	0.0（0.00, 33.72）	18	18.8（0.00, 77.80）	49	0.0（0.00, 98.72）
日本人集団	5	3.3（0.00, 6.52）	1	15.1	6	0.0（0.00, 5.11）

A群及びB群（本薬を投与しない観察期間）はITT、C群は本薬を投与された全ての被験者

7.R.3 安全性について

データカットオフ日までに、重篤な有害事象は、ACE001JP試験で1例1件（血友病（血友病による左股関節出血））、ACE002JP試験で4例4件（血友病（血友病による舌尖部皮下出血）、腸間膜血腫、虫垂炎、裂傷各1件）、BH29884試験で9例12件（血栓性微小血管症2件、皮膚壊死、表在性血栓性静脈炎、鉄欠乏性貧血、筋肉内出血、出血性関節症、敗血症、血尿、頭痛、出血性胃潰瘍、海綿静脈洞血栓症各1件）、BH29992試験で3例3件（カテーテル留置部位感染、口腔内出血、虫垂炎各1件）認められた。このうち、BH29884試験の4例5件（血栓性微小血管症2件、皮膚壊死、表在性血栓性静脈炎、海綿静脈洞血栓症各1件）は本薬との因果関係が否定されなかった。

ショック、アナフィラキシーはいずれの臨床試験でも認められなかった。BH29884試験において、全身性過敏症反応が疑われる有害事象が2件（咳嗽、潮紅各1件）認められたが、いずれも全身性過敏症反応には該当しないとされた。これらの事象はいずれも無治療で回復し、本薬との因果関係は否定された。

また、年齢別の有害事象の発現割合について、BH29884試験の18歳以上は67.6%（48/71例）、BH29884試験の12歳以上18歳未満は78.1%（25/32例）、12歳未満（40kg未満で12～17歳の患者を含む）を対象としたBH29992試験は70.0%（14/20例）であり、年齢によらず同程度であった。12歳未満に特有の有害事象は認められていない。

機構は、提出された臨床試験結果からは、小児と成人とで安全性プロファイルに差異は認められてい

ないと考える。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象 5 件は、いずれも血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症であったことから、以下に検討を行った。

7.R.3.1 バイパス製剤の併用による血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症について

BH29884 試験において認められた血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症について、申請者は以下のよう

に説明している。
データカットオフ日までに、本薬の定期的な投与の実施中に、血栓塞栓性事象が 2 例（皮膚壊死・表在性血栓性静脈炎、海綿静脈洞血栓症）及び血栓性微小血管症が 2 例に認められた。いずれも重篤な有害事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。各症例とも有害事象はバイパス製剤の投与に伴い発現しており、バイパス製剤の投与状況は表 21 のとおりであった。

症例 1 では皮膚壊死に対し外科的デブリードマンが、症例 3 では血漿交換、血液透析等の治療が行われ、いずれも転帰は回復又は軽快とされたが、2 例とも治験中止に至った。症例 2 及び 4 は、抗凝固剤の投与や血漿交換、血液透析なしに回復し、本薬の投与を再開して治験を継続している。なお、データカットオフ日までに、BH29884 試験以外の臨床試験では、本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は発現していない。

表 21：血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を認めた症例におけるバイパス製剤の投与状況

症例 (群)	有害事象名	発現日	本薬最終投与日	バイパス製剤の投与目的	aPCC 製剤投与量 (投与日：単位/kg)	rFVIIa 製剤投与量 (投与日：µg/kg)
1 (A)	皮膚壊死 表在性血栓性静脈炎	Day 147	Day 147	特発性膝関節出血	Day 145：101×1	投与せず
		Day 149		特発性脛筋肉内出血	Day 146：101×1	投与せず
2 (C)	海綿静脈洞血栓症	Day 134	Day 130	外傷性膝関節出血	Day 131：83×1 Day 132：86×3 Day 133：86×2、104×1 Day 134：87×1	投与せず
3 (A)	血栓性微小血管症	Day 50	Day 50	外傷性膝関節出血	Day 48：94×1	投与せず
				特発性肘関節出血	Day 49：94×1	投与せず
				腰痛（特発性出血と被験者が自己判断）	Day 50：94×2	Day 50：85×2
				CV カテーテル留置	投与せず	Day 52：85×3
				CV カテーテル交換	投与せず	Day 56：94×1 Day 65：87×1
4 (C)	血栓性微小血管症	Day 222	Day 218	外傷性足首関節出血	Day 218：74×1 Day 219：74×2 Day 220：74×2	投与せず
5 ^a (C)	血栓性微小血管症	Day 243	Day 238	直腸出血	Day 240：98×1、65×2 Day 241：65×3 Day 242：65×3 Day 243：65×3	Day 238：87×3 Day 239：87×5 Day 240：87×3

a：症例 5 はデータカットオフ後に発現した症例

データカットオフ日までに血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を認めた 4 例全例において、本薬とともに aPCC 製剤が複数回連日にわたって投与されていた（表 21 症例 1～4）。BH29884 試験において、投与目的を問わず、aPCC 製剤が投与された被験者について、一定期間内の aPCC 製剤の累積投与量と血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現の関連を検討した。aPCC 製剤は複数回投与によって成分が蓄積するという報告（Critical Care 2011; 15:201-9）があることから、aPCC 製剤の投与開始から、投与しない期間が 36 時間を超えるまでを 1 治療イベントと定義した。なお、本薬投与初期の 7 日間と本薬投与

中止後 30 日間は本薬の血漿中濃度が低いことから、その期間を除外した。その結果、18 例に 65 回の治療イベントで aPCC 製剤が投与されており、aPCC 製剤の 1 日あたりの平均投与量及び治療期間別の集計は表 22 のとおりであった。

表 22：aPCC 製剤の 1 日あたりの平均投与量及び治療期間別の集計

aPCC 製剤による 治療期間	aPCC 製剤の 1 日あたりの平均投与量 (単位/kg/日)				治療期間別の 治療イベントの合計
	50 未満	50~100	101~150	150 超	
24 時間未満	1	44	7	5	57
24 時間以上 48 時間未満	0	1	1 ^d	0	2
48 時間以上 72 時間未満	0	0	3 ^{a,c}	1 ^b	4
72 時間以上 96 時間未満	0	0	2	0	2
96 時間以上	0	0	0	0	0
1 日あたりの平均投与量別の 治療イベントの合計	1	45	13	6	65

a：症例 3、b：症例 2、c：症例 4、d：症例 1

以上の結果から、本薬と高累積投与量の aPCC 製剤との併用により、血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクが高まることが示唆された。同様の検討を rFVIIa 製剤についても行ったところ、血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症と関連する rFVIIa 製剤のみを投与された治療イベントはなかった。本薬と aPCC 製剤併用時の血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクが、rFVIIa 製剤併用時と比較して高い原因として、本薬は FVIII の補因子機能を代替し、FIXa による FX の活性化を促進することから、aPCC 製剤に含まれる FIX、FIXa 及び FX が本薬の補因子活性を増強させる可能性があることが考えられる。一方、rFVIIa 製剤の血液凝固亢進作用は FVIIa の作用のみに基づき、製剤中に FIX、FIXa 及び FX を含有していないことから、血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクは aPCC 製剤と比較して低いと考えられる。

血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクを低減するためには、本薬と aPCC 製剤の併用を避けることが重要と考え、実施中であった BH29884 試験、BH29992 試験及び ACE002JP 試験について、バイパス製剤（本邦で承認されている aPCC 製剤、FVIIa/FX 製剤及び rFVIIa 製剤の 3 製品）の使用に関する以下の旨の規定を治験実施計画書に追加した。なお、FVIIa/FX 製剤が投与された治療イベントは少なく、血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクは不明であるが、aPCC 製剤と同様、本薬が作用する FX を含有する製剤であり、本薬の補因子活性を増強することから、aPCC 製剤と同様に対応することとした。

- ▶ 本薬投与中の出血の治療には rFVIIa 製剤を使用し、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤など他のバイパス製剤の使用は避けること。
- ▶ 本薬投与中の出血治療に用いるバイパス製剤の初回投与量は、止血に必要な最少用量（承認されている最少の用量）とし、バイパス製剤の使用方法について医師と被験者であらかじめ相談しておくこと。
- ▶ いずれのバイパス製剤についても 2 回以上投与する場合は必ず医師の監督下でのみ行うこと。
- ▶ バイパス製剤の投与を受けた被験者では、血栓塞栓性事象及び血栓微小血管症に関連する臨床検査項目をモニタリングすること。

さらに被験者には、上記の各バイパス製剤併用時の注意、血栓塞栓性事象の見分け方及び救急医療を受ける方法等を記載したカードを常時携帯するよう伝達した。緊急時等、治験実施施設以外の医療機関で治療を受ける可能性も想定されることから、カードには、治験に関与しない医療従事者向けの情報と

して、本薬が血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症を起こす可能性があること、本薬がAPTTを含む凝固系の臨床検査結果に影響すること、治験実施施設（治験医師）へ連絡する必要があること等も記載した。

上記の規定及び安全対策の追加後（データカットオフ日以降）に、本薬投与中に aPCC 製剤を使用した被験者は BH29884 試験で 105 例中 7 例（aPCC 製剤単独：3 例、aPCC 製剤+rFVIIa 製剤併用：4 例）であり、規定追加前（103 例中 26 例（aPCC 製剤単独：13 例、aPCC 製剤+rFVIIa 製剤併用：13 例））と比べて減少した。しかし、当該規定の追加後に aPCC 製剤を使用した 7 例中 1 例では重篤な血栓性微小血管症が発現した。当該症例（表 21、症例 5）は、死亡に至った重篤な有害事象（直腸出血）の治療中に、1 日あたり 150 単位/kg 超のバイパス製剤（aPCC 製剤）を 4 日間連日で（72 時間以上 96 時間未満）投与しており、直腸出血の部位が特定できず外科的な処置が困難であったこと、また、被験者の希望で輸血が実施されなかったことが致命的な転帰につながったと考える。

バイパス製剤の使用に関する規定追加後も aPCC 製剤の併用により血栓性微小血管症を発現した症例が新たに認められたことから、治験実施医療機関に対して再度の規定の周知を行うとともに、被験者が rFVIIa 製剤の自己投与を行う前には医療機関に連絡し、投与の必要性や投与量等について相談する旨、やむを得ず aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤を投与する場合には、初回の投与から必ず医師の監督下で実施する旨を、治験実施計画書の改訂等を行い明確にした。それ以降、2017 年 12 月時点で、新たな血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症は認められていない。

臨床試験で設定したバイパス製剤の使用に関する規定を製造販売後にも徹底するため、以下のような製造販売後の安全対策を予定している。

- 本薬に関する十分な知識及び血友病治療に関する十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が適正に使用されるよう、施設要件及び医師要件を設定する。主な要件は以下のとおり。なお、施設要件を満たす施設数は、最大でも 100 施設程度と想定されている。
 - 施設要件：本薬投与を開始する導入施設では、rFVIIa 製剤が使用可能であること、バイパス製剤との併用に際し必要な凝固検査が実施可能であること、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に適切な処置が可能な施設であること。導入施設と連携し、日常診療を行う施設（フォロー施設）では、rFVIIa 製剤が使用可能であること、rFVIIa 製剤で止血困難な場合に導入施設との連携が可能であること。
 - 医師要件：血友病治療に関する知識・経験として、インヒビター保有血友病 A 患者の治療経験を有し、かつバイパス製剤を用いた治療経験を有する医師であること。また、MR により製品及び安全対策の説明を受け、本薬に関する知識を有する医師であること。
- 本薬の初回納入の際には、MR が施設要件及び医師要件の確認、並びに製品及び安全対策に関する説明を実施し、各要件が確認された場合にのみ初回納入制限を解除し、納品を可能とする流通管理を実施する。調剤薬局に対しても医療機関と同様に初回納入前に製品及び安全対策に関する説明を行う。
- バイパス製剤の使用に関して、以下の旨を添付文書等において注意喚起・情報提供する。
 - 臨床試験において血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症を発現した症例における aPCC 製剤の投与状況に関する情報。
 - 本薬の投与開始前には、バイパス製剤の定期的な投与は中止すること。
 - 本薬投与中にバイパス製剤を使用する場合は、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤の投与は避け、

rFVIIa 製剤を使用すること。

- rFVIIa 製剤の使用方法について、投与の必要性の判断方法、投与量、自己投与を 1 回実施しても止血できない場合には担当医に連絡すること、担当医と連絡が取れなかった場合の対処方法等、医師はあらかじめ患者に指導すること。
- 本薬投与中にやむを得ず aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤を投与する場合は、医師の監督下で、原則として導入施設で実施し、血液凝固系を含む検査（PT、APTT、D ダイマー、乳酸脱水素酵素、血小板、クレアチニン、FDP 等）により患者の凝固系の状態を注意深く観察すること。また、異常が認められた場合には、本薬、aPCC 製剤又は FVIIa/FX 製剤のいずれも投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 本薬が体内から消失するまでに要する期間を考慮し、本薬投与中止後 6 か月間は上記の本薬投与中と同じ対応を行うこと。緊急時等、導入施設・フォロー施設以外の医療機関に患者が搬送された際に、本薬を投与中であることを知らせ、出血に対する適切な処置及び導入施設（担当医）への連絡が行われるよう、医師に伝達すべき内容をまとめた「患者カード」を、患者が常に携帯する必要があること。

機構は、以下のように考える。

データカットオフ日までに、BH29884 試験の本薬投与開始 7 日間及び本薬投与中止後 30 日間を除く期間において、18 例 65 治療イベントで aPCC 製剤が投与され、そのうち 4 例 4 治療イベントで重篤な血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症が認められている。aPCC 製剤併用例では、これらの事象は 22.2%（4/18 例）と高頻度に発現していることから、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症に係るリスクを低減するために、本薬投与中には aPCC 製剤の投与を避けることが、患者の安全性を確保する上で極めて重要である。

従前より、インヒビターを保有する血友病 A 患者において軽度・中等度の出血が発現した場合、患者によるバイパス製剤の自己投与が実施されている。しかし、本薬投与中のバイパス製剤の使用は、本薬を投与していない場合とは異なり、安全性確保のために遵守すべき事項が多く、また、当該事項が適切に守られなかった場合には重篤な転帰を辿る可能性も否定できない。したがって、製造販売後には申請者が予定しているように、出血時の対応や副作用への対処等に関して医療関係者及び患者に対して情報提供を行い、医療関係者及び患者の双方が本薬のリスクについて十分に理解した上で、本薬が使用される体制が構築され、安全対策が確実に実施されることが必須である。

7.R.4 効能・効果について

機構は、インヒビターを保有する血友病 A 患者を対象とした臨床試験成績から、本薬の定期的な投与による有効性は期待できると考えることから、本薬の効能・効果を申請のとおり「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

また、本薬の臨床的位置付けについては以下のように考える。

インヒビターを保有する血友病 A 患者に対し、定期的な投与が可能なバイパス製剤として、aPCC 製剤が承認されている。しかし、当該製剤は血漿分画製剤であることから、原料血漿に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。また、aPCC 製剤を定期的に投与する場合、1 日おきの静脈内投与が必要となる。

本薬は、適切に管理された CHO 細胞により産生される遺伝子組換え製剤であり、製造工程においてヒト又は動物由来の原材料が使用されないことから、原材料由来の感染症伝播リスクが低減されている。また、本薬は週 1 回の皮下投与により有効性が期待できることから、インヒビターを保有する血友病 A 患者に対する新たな選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

7.R.5 用法・用量について

第Ⅲ相試験（BH29884 試験及び BH29992 試験）における本薬の用法・用量は、母集団薬物動態モデル及び曝露量-反応関係モデルを用いたシミュレーションの結果に基づき設定され、これらの試験の結果、血漿中本薬のトラフ値は、12 歳以上及び 12 歳未満のいずれにおいても目標血漿中濃度とされた 45 µg/mL 以上に達していた（「6.2 臨床薬理試験」参照）。また、当該用法・用量における有効性及び安全性が確認された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」参照）。

なお、ACE002JP 試験、BH29884 試験及び BH29992 試験では、医療機関において医師の監督下で自己投与のトレーニングを行った後は、在宅での自己投与が行われており、現時点までに自己投与に関する有効性、安全性及び手技上の問題は報告されていない。

機構は、本薬の用法・用量を、年齢によらず「通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する」と設定することは受入れ可能と考える。臨床試験においては出血時や手術時の止血効果は検討されていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意として、定期的な投与のみに使用する旨を記載することは適切と考える。また、臨床試験では自己投与について特段の問題は示唆されていないことから、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と考える。

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：3 年、観察期間：3 年）の実施を計画しており、3 年間で約 100 例の登録を見込んでいる。本調査では、出血の発現状況及びその処置状況、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現状況、その他の副作用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。したがって、使用実態下における全例を対象とした製造販売後調査を実施し、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必要がある。当該調査については、得られた情報や症例の組入れ状況等を踏まえ、更なる情報収集の必要性及び、調査の計画について再検討することが適切である。また、製造販売後に得られた安全性情報については、適切かつ速やかに臨床現場に提供するとともに、「7.R.3 安全性について」の製造販売後の安全対策の見直しを随時行っていくことも必要である。

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

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、治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

8.2 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 5.3.3.1-1、CTD 5.3.4.1-1、CTD 5.3.3.2-1、CTD 5.3.4.2-1、CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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 FVIII に対するインヒビターを保有する先天性 FVIII 欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、バイパス製剤の併用により重篤な血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症が発現する可能性があることから、製造販売後の安全対策が徹底されることが、本剤の使用において必須と考える。なお、本品目は FVIII の補因子機能を代替する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、FVIII に対するインヒビターを保有する先天性 FVIII 欠乏患者に対する新たな選択肢として、臨床的意義があると考えられる。

有効性、安全性、製造販売後の安全対策等について、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)

平成 30 年 2 月 9 日

申請品目

- [販 売 名] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg
- [一 般 名] エミシズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 7 月 21 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」及び「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。

1.1 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。

機構は、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 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 及び表 25 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 23 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">血栓塞栓症 (aPCC との併用時)血栓性微小血管症 (aPCC との併用時)	<ul style="list-style-type: none">血栓塞栓症 (FVIIa/FX との併用時)血栓性微小血管症 (FVIIa/FX との併用時)本薬の血液凝固検査結果への影響に起因する不適切な止血管理に伴う重大な出血ショック・アナフィラキシー免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
・本薬を長期投与した際の出血抑制効果 (ACE002JP 試験のうち、インヒビター保有血友病 A 患者を対象に検討)		

表 24 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 ・製造販売後臨床試験^a ・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 ・使用条件の設定（施設要件及び医師要件の設定、要件の確認及び MR による事前説明がされた施設に納品可能とする流通管理等） ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイドの作成及び提供） ・患者への情報提供（患者ハンドブック及び患者カードの作成及び提供）

a：承認取得後に継続中の臨床試験（ACE002JP 試験、BH29884 試験及び BH29992 試験）の対象患者のうち、承認効能・効果、用法・用量で本薬を継続投与される患者について製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。

表 25 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における、出血の発現状況及びその処置状況、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現状況並びにその他の副作用の把握
調査方法	全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	3年間
予定症例数	本薬が投与された全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・出血の発現状況及びその処置状況：ABR、本薬及びバイパス止血剤の投与状況（種類、投与時期、投与量） ・血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現状況：発現時期、転帰、処置状況、本薬及びバイパス止血剤の投与状況（バイパス止血剤の種類、投与時期、投与量） ・その他の副作用の把握：副作用発現症例割合及びその重篤度

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で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、生物由来製品に該当し、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判断する。

[効能・効果]

血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

[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
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity	投与後 0 から無限大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 0 to the last measurable plasma concentration	投与後 0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
C ₀	The initial concentration at time 0 calculated by extrapolation	初期血漿中濃度
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDR	Complementarity-determining region	相補性決定領域
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
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FDP	Fibrin and fibrinogen degradation products	フィブリン・フィブリノーゲン分解産物
FIX	Factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	Activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FVIIa	Activated factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FVIIa/FX 製剤	—	血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	Factor X	血液凝固第 X 因子
FXa	Activated factor X	活性型血液凝固第 X 因子
ICH	International Council for Harmonization 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
ITT	Intent-to-treat population	Intent-to-treat 解析対象集団
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMV	Mouse minute virus	マウス微小ウイルス
MR	Medical representative	医薬情報担当者
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間

QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
rFVIIa	Recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
SEC	Size-exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution (estimated by a model-independent analysis)	見かけの分布容積 (モデルに依存しない解析で推定)
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
ポロクサマー 188	Polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エミシズマブ (遺伝子組換え)