

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日
 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
 [一 般 名] ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
 [申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 24 年 12 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 11 月 18 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。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
 この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前																																																										
9	表 2-2	<p>表 2-2: ウイルスクリアランス試験結果 1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">製造工程</th> <th colspan="4">ウイルススクリアランス指数 (log₁₀)</th> </tr> <tr> <th>eMuLV</th> <th>MVM</th> <th>Reo</th> <th>BEV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>捕捉工程²</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>アフィニティークロマトグラフィー工程³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>陰イオン交換クロマトグラフィー工程</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>ウイルスろ過工程</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>	製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)				eMuLV	MVM	Reo	BEV	捕捉工程 ²	■	■	■	■	アフィニティークロマトグラフィー工程 ³					陰イオン交換クロマトグラフィー工程	■	■	■	■	ウイルスろ過工程	■	■	■	■	<p>表 2-2: ウイルスクリアランス試験結果 1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">製造工程</th> <th colspan="4">ウイルススクリアランス指数 (log₁₀)</th> </tr> <tr> <th>eMuLV</th> <th>MVM</th> <th>Reo</th> <th>BEV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>捕捉工程²</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>アフィニティークロマトグラフィー工程³</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>陰イオン交換クロマトグラフィー工程</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>ウイルスろ過工程</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>	製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)				eMuLV	MVM	Reo	BEV	捕捉工程 ²	■	■	■	■	アフィニティークロマトグラフィー工程 ³					陰イオン交換クロマトグラフィー工程	■	■	■	■	ウイルスろ過工程	■	■	■	■
製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)																																																												
	eMuLV	MVM	Reo	BEV																																																									
捕捉工程 ²	■	■	■	■																																																									
アフィニティークロマトグラフィー工程 ³																																																													
陰イオン交換クロマトグラフィー工程	■	■	■	■																																																									
ウイルスろ過工程	■	■	■	■																																																									
製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)																																																												
	eMuLV	MVM	Reo	BEV																																																									
捕捉工程 ²	■	■	■	■																																																									
アフィニティークロマトグラフィー工程 ³																																																													
陰イオン交換クロマトグラフィー工程	■	■	■	■																																																									
ウイルスろ過工程	■	■	■	■																																																									

		<table border="1"> <tr> <td>総ウイルスクリアランス指数</td> <td>>17.6</td> <td>9.3</td> <td><u>6.6</u></td> <td>>14.1</td> </tr> </table>	総ウイルスクリアランス指数	>17.6	9.3	<u>6.6</u>	>14.1	<p>eMuLV：マウス白血病ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、Reo：レオウイルス 3 型、BEV：ウシエンテロウイルス</p> <p>1：独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用。</p> <p>2：疎水性及びイオン性の両方の樹脂を含むクロマトグラフィーであり、界面活性剤存在下で行う。</p> <p>3：抗 FVIII 抗体／担体を用いたアフィニティークロマトグラフィーである。</p> <p>4：1.0 以下のクリアランス値は加算しない。</p>		<table border="1"> <tr> <td>総ウイルスクリアランス指数</td> <td>>17.6</td> <td>9.3</td> <td>12.9</td> <td>>14.1</td> </tr> </table>	総ウイルスクリアランス指数	>17.6	9.3	12.9	>14.1	<p>eMuLV：マウス白血病ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、Reo：レオウイルス 3 型、BEV：ウシエンテロウイルス</p> <p>1：独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用。</p> <p>2：疎水性及びイオン性の両方の樹脂を含むクロマトグラフィーであり、界面活性剤存在下で行う。</p> <p>3：抗 FVIII 抗体／担体を用いたアフィニティークロマトグラフィーである。</p> <p>4：1.0 以下のクリアランス値は加算しない。</p>
総ウイルスクリアランス指数	>17.6	9.3	<u>6.6</u>	>14.1												
総ウイルスクリアランス指数	>17.6	9.3	12.9	>14.1												

審査報告書

平成 25 年 10 月 31 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] ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
- [一 般 名] ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 12 月 27 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
- 分子式： $C_{7480}H_{11379}N_{1999}O_{2194}S_{68}$
- 分子量：約 176,000
- 化学名：
- （日 本 名） ツロクトコグ アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～750 番目及び 1638～2332 番目のアミノ酸に相当する。ツロクトコグ アルファは 761 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 176,000）である。ツロクトコグ アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。
- （英 名） Turoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog which corresponds to amino acids 1 - 750 and 1638 - 2332 of human blood coagulation factor VIII. Turoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 176,000) composed of an H chain consisting of 761 amino acid residues and an L chain consisting of 684. Turoctocog Alfa is produced by Chinese hamster ovary cells.
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[アミノ酸配列]

H 鎖

```

ATTRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKAASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDV LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KVMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
QNPPVLKRHQ R

```

L 鎖

```

EITRITLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

```


審査結果

平成 25 年 10 月 31 日

[販 売 名] ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、
同静注用 2000、同静注用 3000

[一 般 名] ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 12 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の血液凝固第 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。なお、長期投与における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、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した。

[効能・効果] 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] 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 10 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制
[申請時用法・用量]	本剤は添付溶解液の全量を用いて溶解し、1~2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。用量及び補充療法の期間は第 VIII 因子欠乏の重症度、出血の部位や程度及び患者の臨床状況により適宜増減する。

1 IU の第 VIII 因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 (kg) あたり 1 IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要な単位 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \text{第 VIII 因子の目標上昇値 (\% 又は IU/dL)} \times 0.5 \text{ (IU/kg/IU/dL)}$$

出血症状の程度に応じて必要な期間、以下の表に示す第 VIII 因子活性 (% 又は IU/dL) を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。

表：出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/外科手術の種類	必要な第 VIII 因子活性値 (%) (IU/dL)	投与の間隔 (時間) : 治療期間 (日)
出血 軽度 関節内出血、筋肉内出血 又は口腔内出血の早期	20-40	12~24 時間毎：疼痛が改善し、出血エピソードの回復が得られるまで
中等度 より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫	30-60	12~24 時間毎：疼痛や急性の障害が回復するまで 3~4 日又はそれ以上
重度 生命を脅かす出血	60-100	8-24 時間毎：危機的状況から脱するまで
外科手術 小手術 抜歯を含む	30-60	24 時間毎：必要に応じて回復するまで
大手術	80-100 (手術前~術後)	8~24 時間毎に注射し、第 VIII 因子レベルを創傷が治癒するまで維持する。 引き続き 7 日間、第 VIII 因子レベルを 30% から 60% (IU/dL) を維持する

定期補充療法

重症型血友病 A 症例の長期間の定期補充療法として、通常、体重 (kg) あたり 20~40 IU を隔日投与、又は 20~50 IU を週 3 回投与する。12 歳未満の小児には体重 (kg) あたり 25~50 IU を隔日投与、又は 25~60 IU を週 3 回投与することを推奨する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「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、止血に必要な分量の FVIII を投与することである。

FVIII は、H 鎖 (A1、A2 及び B ドメイン) 並びに L 鎖 (A3、C1 及び C2 ドメイン) からなるタンパク質である。

現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤 (クロスエイト M® 静注用、クロスエイト MC 静注用 (以上、一般社団法人日本血液製剤機構) 及びコンファクト®F 注射用 (一般財団法人化学及血清療法研究所))、培養工程でヒト血漿たん白溶液を使用している全長型遺伝子組換え FVIII 製剤 (コージネイト®FS バイオセット注 (バイエル薬品株式会社))、並びに無血清製造工程による全長型遺伝子組換え FVIII 製剤 (アドベイト注射用 (バクスター株式会社)) が承認されている。

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、デンマークのノボ ノルディスク社が開発した、21 アミノ酸を残してその他の B ドメインを除去した遺伝子組換え FVIII であり、無血清製造工程により製造される。B ドメイン除去の目的は、一般に、製造効率の向上のためとされており、本薬は、トロンビンによる活性化を受けて内因性の活性型 FVIII と同様の分子形態となることにより、血液凝固因子としての薬理作用を示す。

本薬の開発は、海外において 2009 年 3 月から重症型血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（NN7008-3522 試験）が開始され、同年 4 月から本邦を含む海外 15 か国が参加する重症型血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NN7008-3543 試験）が開始された。

欧州及び米国では、2012 年 10 月 15 日に承認申請が行われており、米国において 2013 年 10 月 15 日付で承認されている。なお、現時点で米国以外に承認されている国及び地域はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、有効成分であるツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）を製剤処方と同じ組成の添加剤を含む緩衝液で調製したものである。

1) 細胞基材の調製及び管理

① MCB 及び WCB の調製

ヒト腎細胞から構築された cDNA ライブラリーより野生型 FVIII 遺伝子をコードする cDNA が単離された。単離された野生型 FVIII cDNA から、B ドメインのうち N 末端側 10 アミノ酸残基と C 末端側 11 アミノ酸残基（合わせて 21 アミノ酸残基）を残してその他の B ドメイン配列が除去された遺伝子断片を作製後、当該遺伝子断片がベクターに挿入され、遺伝子発現構成体が構築された。[REDACTED]を[REDACTED]したチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、「CHO 細胞」）に当該遺伝子発現構成体を導入し、ツロクトコグ アルファの遺伝子を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、研究用セルバンク、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が順次、調製された。

② MCB 及び WCB 等の管理

MCB、WCB、製造終了後細胞（以下、「EPC」）及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（目的タンパク質の発現確認試験（酵素免疫吸着測定法（ELISA））、細胞の生存率、細胞の発育性試験、cDNA の組込みパターン（サザンブロット解析）、mRNA の発現（ノーザンブロット解析）、cDNA 配列、cDNA コピー数及びアイソザイムによる細胞株の確認試験）が実施され、セルバンクシステムとして遺伝的安定性が確認されている。また、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、拡張 S⁺L⁻フォーカス形成試験、透過型電子顕微鏡試験、逆転写酵素試験、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験及びウシウイルス検出試験）が実施され、A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外に、内在性ウイルス、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB について、安定性試験が実施され、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。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、表 2-1 のとおりである。原薬は低密度ポリエチレン製のバルク容器に分注される。

原薬の製造工程は、実生産スケールにおける製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

表 2-1：原薬の製造工程

	工程	中間体／原薬	工程内管理試験
培養工程	WCB を接種		
	種培養試験室での細胞増殖		
	増殖バイオリクターでの細胞増殖		バイオバーデン
	生産バイオリクターでの細胞増殖及び生産培養		無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験及びバイオバーデン
	回収物の清澄化		
捕捉工程	疎水性及びイオン性の両方の樹脂を含むクロマトグラフィー	溶出液 (-80℃で凍結保存)	含量、バイオバーデン
精製工程	アフィニティークロマトグラフィー		バイオバーデン
	陰イオン交換クロマトグラフィー		バイオバーデン
	ウイルスろ過 (孔径 20nm フィルター)		ろ過流量、フィルター漏洩試験、フィルター完全性試験
	サイズ排除クロマトグラフィー及びフィルター (0.2µm) ろ過	原薬 (-80℃で凍結保存)	バイオバーデン

重要工程及び重要中間体は網かけで示す。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用されている動物由来原材料は、宿主細胞である CHO 細胞及び精製工程 (アフィニティークロマトグラフィー工程) で用いられている抗 FVIII モノクローナル抗体である。

CHO 細胞に関しては、MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (「(1) 原薬 1) 細胞基材の調製及び管理」の項参照)。また、細胞培養液について、外来性ウイルス (*in vitro* 試験)、マイコプラズマ否定試験及び無菌試験が実施され、ウイルス及び非ウイルス性感染物質は検出されなかった。

精製工程で用いられている抗 FVIII モノクローナル抗体を製造する細胞株に関しては、MCB 及び CAL について、純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験、拡張 S⁺L⁻フォーカス形成試験、透過型電子顕微鏡試験、逆転写酵素試験、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、ハムスター抗体産生試験及びウシウイルス検出試験) により適格性が確認されており、細胞培養液については、外来性ウイルス (*in vitro* 試験) が実施され、感染性ウイルスは検出されなかった。また、当該抗体は動物由来原材料を用いずに調製され、精製工程においてウイルス不活化/除去処理がされており、ウイルス不活化/除去能が評価されている。

製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 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、製造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 2-2：ウイルスクリアランス試験結果¹

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	eMuLV	MVM	Reo	BEV
捕捉工程 ²	■	■ ⁴	■	■
アフィニティークロマトグラフィー工程 ³	■	■	■	■
陰イオン交換クロマトグラフィー工程	■	■	■	■
ウイルスろ過工程	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>17.6	9.3	12.9	>14.1

eMuLV：マウス白血病ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、Reo：レオウイルス 3 型、BEV：ウシエンテロウイルス

1：独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用。

2：疎水性及びイオン性の両方の樹脂を含むクロマトグラフィーであり、界面活性剤存在下で行う。

3：抗 FVIII 抗体/担体を用いたアフィニティークロマトグラフィーである。

4：1.0 以下のクリアランス値は加算しない。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程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、B、C、D（申請製法）とする）。

- ・ 製法 A から製法 B：ウイルスろ過膜の追加
- ・ 製法 B から製法 C：原薬処方 ■ から ■ への変更（抗酸化剤（L-メチオニン）の添加、原薬処方中の各成分濃度を ■ 倍に変更）
- ・ 製法 C から製法 D：■ クロマトグラフィー樹脂の変更及び原薬処方 ■ から ■ への変更（濃度単位の変更（■ から ■）に伴う処方成分量の減少（最大 ■%））

以上の 3 回の製法変更に伴い、各製法変更前後の原薬の品質特性が同等であることが確認されている。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- ・ アミノ酸組成分析、N 末端アミノ酸配列解析、トリプシンペプチドマップ、トロンビンマップの結果、理論的に推定される構造と一致することが確認された。
- ・ エドマン分解による N 末端アミノ酸配列解析及びトロンビンマップの結果、■ L 鎖及び ■ で始まる ■ L 鎖の存在が示された。
- ・ トロンビンマップの結果、H 鎖の ■ は、■ が欠損していることが確認された。

ii) 二次構造及び三次構造（高次構造）

- ・ 酵素切断及び質量分析の結果、H 鎖及び L 鎖では 4 つのジスルフィド結合が同定された。また、H 鎖では 2 つのシステインが、L 鎖では 1 つのシステインが遊離システインとして同定

された。遊離システイン及びジスルフィド結合の位置は、野生型 FVIII で報告されている位置と同一であった。

- ・ [] 及び [] によって、[] 回の製造で得られた 2 バッチを比較した結果、2 バッチの二次構造及び三次構造は同一であった。
- ・ [] の結果、[]、[]、[]、[] 及び [] が [] つの [] を介して高次構造を構成していることが示され、B ドメインが除去された他の 2 種の遺伝子組換え型 FVIII 分子の構造と類似していた (*Haemophilia* 16: 349-59, 2010)。

iii) 翻訳後修飾 (糖鎖構造)

- ・ N 結合型糖鎖付加
トリプシンペプチドマップの結果、L 鎖の Asn¹⁶² 及び H 鎖の Asn⁴¹ に N 結合型糖鎖付加部位が確認された。また、脱糖化後の LC-MS 分析及び陰イオンクロマトグラフィーの結果、これらの糖鎖構造は、モノ及びジシアリル化コアフコシル化分岐型構造、並びに高マンノース構造 (Man5~Man9) であることが同定された。
- ・ O 結合型糖鎖付加
トリプシンペプチドマップ及びトロンビンマップの結果、H 鎖の C 末端部位 (21 アミノ酸残基からなる切断型 B ドメインの Ser⁷⁵⁰) に、O 結合型糖鎖付加部位が確認され、この糖鎖構造は二重にシアリル化された「GalNAc (-sialic acid) -Gal-sialic acid」であることが同定された。
- ・ チロシン硫酸化
トロンビンマップ及びトリプシンペプチドマップの結果、L 鎖の 2 つのチロシン (Tyr¹⁶ 及び Tyr³²) 及び H 鎖の 4 つのチロシン (Tyr³⁴⁶、Tyr⁷¹⁸、Tyr⁷¹⁹ 及び Tyr⁷²³) が硫酸化されていることが確認された。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- ・ LC-MS 分析及び静的光散乱による質量測定の結果、翻訳後修飾を伴う理論上の質量と一致した。
- ・ トロンビン開裂前の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 (以下、「SDS-PAGE」) の結果、H 鎖及び L 鎖に対応する約 92kDa 及び約 83kDa のバンドが確認された。トロンビン開裂後の SDS-PAGE の結果、[] L 鎖、H 鎖 A1 ドメイン、H 鎖 A2 ドメインに対応する主要バンドが確認された。

ii) 液体クロマトグラフィー

- ・ 逆相高速液体クロマトグラフィー (以下、「RP-HPLC」) の結果、L 鎖及び H 鎖に対応する 2 つの主要ピークが確認された。その他に、[] L 鎖、[] 一本鎖、[] H 鎖 (以下、[]) 及び [] H 鎖 (以下、[]) が確認された。

- ・ サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）の結果、主要ピークの他に、ダイマー及び高分子タンパク質（以下、「HMWP」）に由来するピークが確認された。

iii) 分光学的性質

- ・ 紫外吸収スペクトル分析の結果、約 280nm に特異的な極大吸収が確認され、平均吸光係数は 1.51mL/ (mg・cm) であった。

iv) その他

- ・ pH 溶解性プロファイルをツロクトコグ アルファの含量の測定によって検討した結果、5℃、pH5.7~7.5 の間で保存したとき、含量に変化は認められなかった。
- ・ 熱安定性を示差走査熱量測定により検討した結果、熱変性開始温度は約 ■~■℃であることが確認された。
- ・ 凝集体の形成傾向を動的光散乱により検討した結果、25℃の成り行き温度における平均流体力学半径 R_h は約 ■~■nm であるが、温度の上昇により凝集体の形成を誘導し、■℃で半径が大きく増加することが示された。

③生物学的性質

FVIII の活性は凝固一段法及び発色性合成基質法を用いて定量された。

④目的物質関連物質

一本鎖、■、■及び■L 鎖が目的物質関連物質とされた。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（■及び■）及び精製工程由来不純物（■、■、■、■及び■（抗 FVIII モノクローナル抗体））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、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。HCP 及び抗 FVIII モノクローナル抗体量については、原薬で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

ii) 目的物質由来不純物

HMWP、ダイマー、■L 鎖及び■H 鎖が目的物質由来不純物とされた。HMWP 及び■L 鎖は、原薬と製剤で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、確認試験（SDS-PAGE 及び■-HPLC）、純度試験（■、L 鎖、H 鎖、■及び■の合計、並びに■L 鎖、■、■、■、HCP 及び抗 FVIII モノクローナル抗体）、糖鎖荷電プロファイル、ペプチドマップ、微生物限度試験、エンドトキシン、力価及び比活性が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3：原薬の安定性試験成績

	製法（処方）	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 []	2	[]℃	[] か月	低密度ポリエチレン製キャップ付き低密度ポリエチレン製瓶
	製法 []	2		[] か月	
	製法 []	3		[] か月 ¹	
	製法 []	3		[] か月 ¹	
加速試験	製法 []	3	[]℃	[] 週間	
苛酷試験	製法 []	2	[]℃	[] 週間	

1：最大 [] か月まで継続予定

長期保存試験では、製法 []（原薬処方 []）で製造された原薬を [] か月間保存したときに、[] 及び比活性が規格を逸脱した。

加速試験では、変化は認められなかった。

苛酷試験では、[] 週間保存後に力価、比活性及び純度が原薬の規格を逸脱し、3 週間保存後に [] が原薬の規格を逸脱したことから、原薬は []℃の条件下で分解されることが示唆された。

また、強制分解試験が、[]、[]、[]、[]、[]、[] 及び [] の各種条件下でそれぞれ実施された。本原薬の感受性については、不純物（[] L 鎖及び []）、含量及び生物学的活性を指標に検討された。その結果、[] によって [] L 鎖の増加及び生物学的活性の低下が認められた。pH の変化によって、不純物、含量及び生物学的活性の変動が認められた。また、[] によって、不純物の増加及び生物学的活性の低下が認められた。

なお、現在継続中である、製法 []（原薬処方 []）で製造された原薬の長期保存試験については、最新の結果の提出を申請者に要求している。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり有効成分を 250、500、1000、1500、2000 及び 3000 国際単位（以下、「IU」）含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、精製白糖、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム、L-メチオニン及び塩化カルシウム二水和物が添加剤として含まれる。なお、製造工程中における [] の [] に関する検討から、[]%の [] が行われている。二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラスシリンジに充てんされた生理食塩液（日局）が添付される。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、試験及び保管工程からなる。重要工程は、薬液調製、無菌ろ過工程及び充てん工程とされている。製剤の製造工程は、実生産ス

ケールでの製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである。

- ・ ████████ の ████████ 及び ████████ の変更
- ・ ████████ に基づいた ████████ から ████████ に基づいた ████████ への変更
- ・ ████████ の変更
- ・ ████████ 条件の変更

以上の 4 つの製法変更に伴い、各製法変更前後の製剤の品質特性が同等であることが確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再溶解時間／溶解性、水分、溶状、pH、確認試験（SDS-PAGE）、純度試験（一本鎖、L 鎖、H 鎖及び ████████ H 鎖の合計、並びに ████████ L 鎖及び HMWP）、抗酸化剤、浸透圧、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン、無菌試験及び力価が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤（250 IU 及び 3000 IU 製剤）を安定性の面から両極端とするブラケットティング法を適用して安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験は、表 2-4 のとおりである。

表 2-4：製剤の安定性試験成績

	使用した原薬の製法 (処方)	保存条件	使用ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験 (条件 1)	製法 ■■■■	5±3℃、遮光	■■■、■■■ IU 製剤 各 3 ロット	無色ガラス バイアル	24 か月 ¹
長期保存試験 (条件 2)		5±3℃ (18 か月) 保存後、 30±2℃、75±5%RH (6 か月)、いずれも遮光			24 か月 ¹
長期保存試験 (条件 3)		30±2℃、75±5%RH、遮光			12 か月
長期保存試験 (条件 4)	製法 ■■■■	5±3℃、遮光	■■■、■■■、■■■ IU 製剤各 1 ロット		■ か月 ¹
長期保存試験 (条件 5)		5±3℃ (18 か月) 保存後、 30±2℃、75±5%RH (6 か月)、いずれも遮光			■ か月 ¹
加速試験 (条件 1)	製法 ■■■■	40±2℃、75±5%RH、遮光	■■■、■■■ IU 製剤 各 3 ロット		6 か月
加速試験 (条件 2)	製法 ■■■■		■■■、■■■、■■■ IU 製剤各 1 ロット		
光安定性試験	製法 ■■■■	室温、総照度 ■■■■ lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー ■■■ W・h/m ²	■■■、■■■ IU 製剤 各 1 ロット	無色ガラス バイアル及び 二次包装 品	27 時間

1：■■■ か月まで試験継続予定

長期保存試験 (条件 1) では、規格試験項目のうち、確認試験を除く試験項目が検討され、不溶性微粒子試験、無菌試験、エンドトキシン及び浸透圧については、24 か月目の成績が提出されていないが、その他の試験項目については、実施期間を通じて変化は認められなかった。

長期保存試験 (条件 2 及び条件 3) 及び加速試験では、長期保存試験 (条件 1) において 24 か月保存時の成績が得られていない不溶性微粒子、無菌試験、エンドトキシン及び浸透圧を含め、いずれの試験項目についても、実施期間を通じて変化は認められなかった。

また、光安定性試験では、■■■ IU 製剤において、二次包装で遮光された製剤に比べ、一次包装のみの製剤では、■■■ L 鎖の増加及び含量の低下傾向が認められた。

なお、現在継続中である、一部の製剤の長期保存試験 (条件 1、4 及び 5) については、最新の結果の提出を申請者に要求している。

(3) 標準物質

一次標準物質 (以下、「PRM」) 及び二次標準物質 (以下、「SRM」) は、■■■ から調製され、■■■ は ■■■~■■■ である。標準物質は■■■~■■■℃で保存され、規格が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料について確認した結果、原薬及び製剤の安定性以外の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、原薬及び製剤の長期保存試験の最新の結果の提出を申請者に求めており、回答内容を踏まえた審査結果を審査報告 (2) に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の効力を裏付ける試験として、*in vitro* での機能特性評価に係る成績、並びにマウス及びイヌを用いた *in vivo* での止血効果及び血液凝固障害の是正の評価に係る成績が提出された。また、参考文献として、補酵素活性に関する 1 論文が提出された。提出された資料において本薬の比較対象とされた類薬は、遺伝子組換え型の血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 製剤 2 種 (アドベイト (Baxter)、ReFacto[®] (Wyeth)) 及びヒト血漿由来 FVIII 製剤 1 種 (Haemate[®] (CSL Behring)) であった (供給元名は試験当時のもの)。さらに、安全性薬理試験として、カニクイザルを用いた試験成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* の試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro* の試験として以下の 4 試験の成績及び 1 公表論文が提出された。申請者はこれらの試験結果より本薬の機能特性は既存の FVIII 製剤と差異がないことが確認されたと説明している。

① トロンビン産生 (4.2.1.1.8)

本薬 3 バッチ、アドベイト、ReFacto[®]、及び Haemate[®] の FVIII 活性を、再構築細胞モデル及び血漿モデルにおけるトロンビン産生の最大速度として比較した。再構築細胞モデルでは、リポ多糖の刺激で組織因子を発現させた末梢血由来単球及び末梢血由来血小板を調製し、凝固系タンパク質 (血液凝固第 VII 因子、活性型血液凝固第 VII 因子、血液凝固第 X 因子 (以下、「FX」)、血液凝固第 IX 因子、血液凝固第 XI 因子、プロトロンビン、組織因子経路インヒビター、アンチトロンビン III 及び血液凝固第 V 因子) 及び CaCl₂ 存在下で FVIII を添加した際のトロンビン産生速度を算出した。また、血漿モデルでは分離血小板及び FVIII 欠損血漿の懸濁液を調製し、組織因子及び CaCl₂ 存在下で FVIII を添加した際のトロンビン産生速度を算出した。試験結果から、本薬において、他の FVIII 製剤と同様に用量依存的なトロンビン産生の最大速度の上昇が認められた。

② フォン ヴィレブランド因子 (以下、「VWF」) との相互作用 (4.2.1.1.2、4.2.1.1.5)

循環血内で FVIII と複合体を形成し、血漿中での FVIII の安定性を決定するキャリア蛋白である VWF と本薬、アドベイト及び ReFacto[®] との相互作用について、表面プラズモン共鳴 (以下、「SPR」) 及び酵素免疫吸着測定法 (以下、「ELISA」) による検討を行った。SPR により得られた VWF との平衡解離定数 (以下、「 K_D 」) は本薬及び ReFacto[®] において、それぞれ 0.35nmol/L 及び 0.29nmol/L であった。また、ELISA により得られた VWF との K_D は 2 回の実験において、本薬で 0.24nmol/L 及び 0.29nmol/L、アドベイトで 0.37nmol/L 及び 0.50nmol/L、ReFacto[®] で 0.33nmol/L 及び 0.43nmol/L であり、本薬の VWF 結合親和性はアドベイト及び ReFacto[®] と類似していた。

③ 本薬のモノクローナル抗体 (以下、「mAb」) との相互作用 (4.2.1.1.9)

本薬、アドベイト、ReFacto[®] 及び Haemate[®] と FVIII 抗体との反応性について、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 (以下、「SDS-PAGE」) 法及びウェスタンブロット

法による検討を行った。ウェスタンブロット法では1次抗体としてFVIII重鎖（以下、「HC」）に反応するマウス mAb 又はFVIII軽鎖（以下、「LC」）に反応するマウス mAb を用い、抗原との反応性を検出した。SDS-PAGE 法及びウェスタンブロット法において、本薬、アドベイト、及び ReFacto®のトロンビン処理による開裂が認められた。また、ウェスタンブロット法においてHC及びLCの特異的バンドとして検出された一次抗体との反応性は、本薬、アドベイト、ReFacto®及びHaemate®で類似していた。

④SPRによる種々のFVIII mAbに対するFVIIIの結合動態解析 (4.2.1.1.4)

FVIII mAb (LCのエピトープを認識するもの3種 (EHS2、EHS4及びEHS8)、HCに特異的なもの2種 (1F2及びEHS5)) に対する本薬、アドベイト及びReFacto®の相互作用について、SPRによる検討を行った。5種のFVIII mAb との K_D について、本薬、アドベイト、ReFacto®の間で大きな差は認められなかった (表 3-1)。

表 3-1 : FVIII mAb との K_D

mAb	FVIII	K_D (mol/L)	標準偏差	残差の標準偏差
1F2	本薬	1.34E-10	3.44E-11	2.86
	アドベイト	2.53E-10	2.89E-11	2.63
	ReFacto®	1.07E-10	2.89E-11	2.43
EHS2	本薬	2.46E-09	3.79E-10	2.69
	アドベイト	3.33E-09	1.76E-09	2.52
	ReFacto®	2.72E-09	3.40E-10	2.38
EHS4	本薬	8.60E-10	1.93E-10	2.67
	アドベイト	1.26E-09	4.22E-10	2.54
	ReFacto®	7.63E-10	4.49E-10	2.66
EHS5	本薬	2.05E-09	6.00E-10	2.56
	アドベイト	2.27E-09	5.15E-10	2.49
	ReFacto®	1.89E-09	3.61E-10	2.56
EHS8	本薬	4.06E-10	7.89E-11	2.48
	アドベイト	4.37E-10	9.29E-11	2.21
	ReFacto®	3.90E-10	1.04E-10	2.34

K_D は 3 回の実験の平均値

⑤本薬の補酵素活性の特性、活性化及び不活化速度 (公表論文; *Haemophilia* 16: 878-87, 2010)

本薬とアドベイトについて、FVIIIとしての補酵素活性 (活性型血液凝固第 IX 因子との K_D 及びFX活性化速度 (K_m 及び k_{cat}))、トロンビンによるFVIII活性化速度及び活性化プロテインCによる活性型血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIIIa」) 不活化速度を定量的に検討比較した。本薬はこれらのパラメータにおいてアドベイトと同様の結果を示した。

2) *in vivo* の試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* の試験として以下の3試験の成績が提出された。申請者はこれらの試験結果より本薬の止血効果が示されたと説明している。

①血友病 A マウスの尾出血モデルによる効果 (4.2.1.1.3)

血友病 A モデル動物である FVIII ノックアウトマウス（以下、「FVIII-KO マウス」）の尾出血モデルを用いて、本薬の止血作用の評価を行なった。FVIII-KO マウス 8 群（雌雄各 4 匹/群）を用いて、本薬又はアドベイトをそれぞれ 1、5、20 及び 200 国際単位（以下、「IU」）/kg 投与した。また対照として溶媒を FVIII-KO マウス 1 群（雌雄各 4 匹/群）及び正常 C57BL/J6 マウス 1 群（雌雄各 4 匹/群）に投与した。投与 5 分後に尾先端より 4mm を切断した尾部を生理食塩液に浸し、観察期間 30 分間における出血時間（観察期間中の全出血エピソード時間の累計）及び出血量（生理食塩液中のヘモグロビン量）を測定した。

FVIII-KO マウスの溶媒投与群における出血時間及び出血量は正常 C57BL/J6 マウス群と比較して有意に増加した（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.01$ 、Dunn の post-hoc 検定及び Kruskal-Wallis 検定、有意水準 5%）。一方、本薬又はアドベイトを 200 IU/kg 投与した FVIII-KO マウス群での出血時間及び出血量は、正常 C57BL/J6 マウス群と同程度になった。また、用量反応曲線から算出した出血時間の ED₅₀ は本薬及びアドベイトでそれぞれ 24 IU/kg 及び 44 IU/kg、出血量の ED₅₀ は本薬及びアドベイトでそれぞれ 33 IU/kg 及び 33 IU/kg であり、両剤間で有意差を認めなかった（それぞれ $p = 0.21$ 及び $p = 0.99$ 、F 検定、有意水準 5%）。投与 35 分後の血漿中 FVIII 活性と出血時間及び出血量については、負の相関性が認められた（それぞれスピアマンの順位相関係数 $r = 0.69$ ($p < 0.0001$) 及び $r = 0.47$ ($p = 0.02$)）。なお、本薬又はアドベイトの 1 IU/kg 投与群では止血作用は認められず、5 IU/kg 及び 20 IU/kg 投与群では群内のばらつきが大きく、溶媒投与群との間で有意差は示されなかった（Dunn の post-hoc 検定及び Kruskal-Wallis 検定、有意水準 5%）。

②血友病 A マウスの関節出血モデルによる効果 (4.2.1.1.7)

FVIII-KO マウスの膝部穿刺による関節出血モデルを用いて、本薬の効果を評価した。本薬（200 IU/kg）、アドベイト（200 IU/kg）又は溶媒を FVIII-KO マウス（雌雄各 12 匹/群）の尾静脈から静脈内投与し、5 分後に麻酔下で 30G の注射針を右膝の関節腔に穿刺し出血を誘発した。出血誘発後、試験 1 日及び 3 日の時点で各群 12 匹（雌雄各 6 匹）を安楽死させた。出血誘発時及び安楽死直前に右膝及びコントロールの左膝の関節径を測定した。膝関節に誘発した出血については安楽死の時に膝関節を切開し顕微鏡下で観察し Valentino の Visual bleeding score（以下、「VBS」）により 0~3 のスコア化を行なった。なお、VBS 及び膝関節径（平均値±標準偏差）は、2 次元 ANOVA により解析し、有意水準は 5%とした。

膝関節径の変化量は、試験 3 日において溶媒群（ $1.23 \pm 0.94\text{mm}$ ）に比較して本薬投与群（ $0.32 \pm 0.39\text{mm}$ ）及びアドベイト投与群（ $0.25 \pm 0.39\text{mm}$ ）が有意に小さいことが示され（それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.001$ ）、また本薬投与群とアドベイト投与群間での有意差は認められなかった。VBS は、溶媒対照群（ 2.04 ± 1.3 ）に比較して本薬投与群（ 0.58 ± 0.93 ）及びアドベイト投与群（ 0.50 ± 1.06 ）が有意に低いことが示された（ $p < 0.001$ ）。

③血友病イヌにおける効果 (4.2.1.1.6)

血友病 A イヌ（雄 2 匹）に対し、クロスオーバーデザイン（休薬期間：2 日）により本薬及びアドベイトを 100 IU/kg 投与した後の FVIII 活性（発色性合成基質法（以下、「合成基質法」）及び凝固一段法）、全血凝固時間、血液凝固解析（凝固時間及び血餅形成）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）を検討した。これらの指標の正常化とそれに続くベースライン復帰が観察され、その経時的推移は両剤で同様であった。また中和抗体の存在が示唆された

1匹の血友病Aイヌでは他方に比較して、投与したFVIIIの生体内回収率の低下、半減期の短縮、及び全血凝固時間のベースラインへの早期復帰が観察された。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.2.2)

本薬の安全性薬理試験は、雄性カニクイザルにおける単回投与毒性試験（試験番号 207402、非GLP）及び反復静脈内投与毒性試験（試験番号 208012、GLP）に組み込まれる形で実施された（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。このうち単回投与時の心血管系への影響を評価した単回投与毒性試験（試験番号 207402）はGLPに準拠していないことから参考資料の扱いとなる。申請者は以下の項目において、本薬投与の影響を示唆する傾向は認められないと説明している。

1) 中枢神経系／一般行動

健康障害の徴候又は明確な毒性の発現（毎日）、健康診断（1週間間隔）及び投与後の観察（動物をケージに戻した直後、0.5時間、1時間、2時間及び4時間）を行い、また投与前及び投与3日の神経学的評価項目／中枢神経性薬理学的評価項目を評価した。

2) 呼吸機能

投与前、投与1日目（投与後1～2時間）及び投与2週間目（投与後1～2時間）に、呼吸数及び呼吸深度（目視）の検査を行なった。

3) 腎機能

血液生化学検査（投与前、投与14日及び回復期間終了時）及び尿検査（投与前及び投与2週）により、腎機能に対する影響を評価した。

4) 心血管系

①単回投与の影響

投与前2回（うち1回は投与直前）及び投与後3回（10分、4時間及び24時間）の血圧及び心電図検査を行ない、血圧、心拍数並びに心電図の間隔及び波形に対する影響を評価した。

②反復投与の影響

投与前、投与1日目（投与後1～2時間）及び投与2週間目（投与後1～2時間）に血圧及び心電図検査を行ない、血圧、心拍数並びに心電図の間隔及び波形に対する影響を評価した。

<審査の概略>

機構は、心血管系に対する安全性薬理の評価において単回投与毒性試験（試験番号 207402）がGLPに準拠していないことの理由及び評価への影響について説明を求めた。

申請者は、当該試験は反復静脈内投与毒性試験（試験番号 208012）の用量設定を目的に実施されたことから GLP に準拠していないが、両試験で同じ項目を評価し、同様の評価結果が得られていることから、GLP に準拠していないことによる評価への影響はないと考える旨を回答した。

機構は、本薬の心血管系に対する安全性薬理は反復静脈内投与毒性試験（試験番号 208012）の結果から評価可能と考え、申請者の回答を了承した。

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は既存の FVIII 製剤に類似する FVIII 活性を有し、生体における止血効果が期待できるものと考え。また、機構は、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考え。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、イヌ、ラット及び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 FVIII 活性が合成基質法により測定され、定量下限値はマウス、イヌ、ラットでそれぞれ 40、56、10.0mIU/mL、カニクイザルで 0.053（4.2.2.2.1：単回投与試験）又は 1.00 IU/mL（4.2.3.2.2：反復投与試験）であった。また、マウス血漿検体中の FVIII 抗原濃度が ELISA 法により測定され、定量下限値は 25mIU/mL であった。マウスに本薬の ¹²⁵I 標識体を投与したときの血漿中及び組織中の放射能が、それぞれ液体シンチレーションカウンター及び定量的全身オートラジオグラフィにより測定され、定量下限値はそれぞれ 0.037Bq 及び 0.37Bq/mg であった。さらに、ラット及びカニクイザルの血漿検体中の FVIII に対する抗体量がラジオイムノアッセイにより測定され、カニクイザルの血漿検体中の FVIII 活性に対する中和作用が合成基質法を用いた測定法により検出された。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.1.1.6、4.2.2.2.1、4.2.3.1.1）

FVIII-KO マウス（雌雄 12 匹/群、ReFacto[®]群及びアドベイト群は 10 匹/群）に本薬が 8、80、180 又は 280 IU/kg の用量で、また、海外で市販されている遺伝子組換え FVIII 製剤である ReFacto[®]又はアドベイトが 280 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。各被験薬の投与前、投与後 5 分から 40 時間の間の 9 測定時点における血漿中の FVIII 活性及び FVIII 抗原濃度が測定された（計 6 群 68 匹）。

申請者は、得られた結果について以下のように考察している。

FVIII-KO マウスにおいては、用量依存的に全身曝露量が増大した。合成基質法で測定したとき本薬 8 IU/kg の曝露量は、本薬 80~280 IU/kg の測定値から予想した値の 30%程度であったものの、投与時の容器へのたん白質吸着又は測定値が定量下限に近いことが要因と考えられた。また、本薬 8 IU/kg の薬物動態パラメータは ELISA 法と合成基質法とで測定値が異なっていたものの、両測定法の定量下限値の違いが要因と考えられた。

また、本薬、ReFacto[®]及びアドベイト各 280 IU/kg 投与時の薬物動態パラメータの比較から、合成基質法で測定されたアドベイトの最高血漿中 FVIII 活性（以下、「C_{max}」）は、本薬及び ReFacto[®]に対して高かったものの、95%信頼区間の重なりがみられた。さらに、消失半減期（以下、「t_{1/2}」）、全身クリアランス（以下、「CL」）、定常状態における分布容積（以下、「V_{ss}」）の値に重要な差は認められず、3つの FVIII 製剤の薬物動態は類似すると考えられた（表 3-2）。

表 3-2 : FVIII-KO マウスにおける薬物動態パラメータ (平均値)

	合成基質法						ELISA 法					
	本薬				アドベイト	Refacto®	本薬				アドベイト	Refacto®
投与量 (IU/kg)	8	80	180	280	280	280	8	80	180	280	280	280
AUC _{0-∞} (h*IU/mL)	0.16	7.1	20	26	28	29	0.96	3.6	10	20	17	20
C _{max} (IU/mL)	0.03	1.04	1.96	2.74	4.26	2.87	0.03	0.49	1.12	2.01	2.64	1.99
CL (mL/h/kg)	50	11	9	11	10	10	8	22	18	14	17	14
V _{ss} (mL/kg)	264	73	90	117	108	97	25	231	162	185	257	159
t _{1/2} (h)	3.6	4.9	7.2	7.8	7.3	6.7	21	7.4	6.8	9.6	11	8.2

AUC_{0-∞} : 0 時間から無限大までの活性 (濃度) -時間推移曲線下面積
各測定時点の複数個体の平均 FVIII 活性から算出した薬物動態パラメータ

血友病 A イヌ (雄 2 匹) にクロスオーバーデザイン (休薬期間 : 2 日) により本薬又はアドベイトが 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。各被験薬の投与前、投与後 5、15、30 分、並びに 1、2、3、4、6、8、12、24、32、48、56、72、80、96 及び 104 時間における血漿中の FVIII 活性が測定された。申請者は、本薬及びアドベイト投与時の薬物動態パラメータの比較から、各被験動物における本薬とアドベイトの薬物動態は類似していると説明している。また、1 匹 (動物 1) における本薬及びアドベイトの C_{max} 及び回収率が他の 1 匹 (動物 2) よりも低値を示したことについて、動物 1 には抗 FVIII 抗体が試験前から存在していた可能性が要因として考えられると考察している (表 3-3)。

表 3-3 : 血友病イヌにおける薬物動態パラメータ (実測値)

		C _{max} (IU/mL)	AUC _{0-∞} (h*IU/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (h)	回収率 (%)
動物 1	本薬	1.26	7.2	7.2	13.4	123	9	59
	アドベイト	1.35	11.0	7.9	9.5	98	10	67
動物 2	本薬	2.33	23.0	10.5	4.3	62	14	110
	アドベイト	2.70	22.0	8.2	4.5	47	11	123

MRT : 平均滞留時間、回収率 : 用量に対する、C_{max} における FVIII 活性増加量の比率

カニクイザルに本薬を単回静脈内投与した毒性試験において、本薬のトキシコキネティクスが検討された。カニクイザル (雄 6 匹) に本薬が 50、250、500、1250、2500 又は 5000 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。1 匹あたり 2 用量の投与が行われ、本薬 50、250 又は 2500 IU/kg が投与された各被験動物は、7 日後にそれぞれ 500、1250 又は 5000 IU/kg が投与された。本薬の投与前、投与後 0.25、2、6、12 及び 24 時間における血漿中の FVIII 活性が測定された。当該検討において、50 IU/kg を投与した 1 匹で、本薬の全身曝露が確認されなかった。この事象について、申請者は、本薬投与前の内因性 FVIII 活性が高値であったことが要因として考えられると考察している。全身曝露が確認されなかった 1 匹を除いた検討の結果、投与後 0.25 時間における血漿中 FVIII 活性はほぼ用量比例的に増大し、投与後 0 時間から 24 時間までの活性-時間推移曲線下面積 (以下、「AUC_{0-24h}」) は増大したものの、その増大の程度は用量比以下であった。申請者は、AUC_{0-24h} の増大が用量比以下だったことについて、用量漸増的に投与を行ったために FVIII に対する中和抗体が産生された可能性が要因として考えられると考察している。

2) 反復投与試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.2)

ラット及びカニクイザルに本薬を反復静脈内投与した毒性試験において、本薬のトキシコキネティクスが検討された。

ラット（雌雄各 9 匹/群、溶媒群のみ各 3 匹）に本薬が 0（溶媒群）、50、250 又は 1250 IU/kg/日の用量で、14 日間静脈内投与された（計 4 群 60 匹）。投与開始 1、8 及び 14 日目の本薬の投与前、投与後 0.25、2、6、12 及び 24 時間における血漿中の FVIII 活性が測定された。投与開始 1 日目の被験薬投与後 2 時間から 6 時間においては、本薬群の FVIII 活性が、溶媒群又は初回投与前における内因性 FVIII 活性よりも高値を示したことから、本薬への曝露が示された。しかし、投与開始 8 日目以降では、本薬群の FVIII 活性及び AUC_{0-24h} は溶媒群の内因性 FVIII 活性と大きな差はみられなかった。申請者は、本試験では、本薬に対する抗体産生が認められていることから、中和抗体が産生された可能性が要因として考えられると考察している。

カニクイザル（雄 8 匹/群、溶媒群のみ 5 匹）に本薬が 0（溶媒群）、50、1000 又は 5000 IU/kg/日の用量で、14 日間静脈内投与された（計 4 群 29 匹）。投与開始 1 及び 14 日目の本薬の投与前、投与後 0.25、2、6、12 及び 24 時間における血漿中の FVIII 活性が測定された。投与開始 1 日目においては、本薬 1000 及び 5000 IU/kg 投与群で、投与後 24 時間にわたって本薬への曝露が示された。しかし、投与開始 14 日目においては、本薬投与群のいずれにおいても明確な曝露は認められなかった。申請者は、本試験では、本薬に対する抗体産生が認められ、中和作用を示すことが確認されたことから、中和抗体の産生が要因として考えられると考察している。

(2) 分布 (4.2.2.3.1)

マウス（雄 9 匹）に本薬の ¹²⁵I 標識体が 295 IU/kg の用量で静脈内投与された。投与後 15、30 及び 90 分の血漿中及び組織中の放射能が測定され、放射能の組織/血液比が算出された。その結果、¹²⁵I 標識体投与後の放射能の多くは血流量の多い臓器（肝臓、腎臓、肺、脾臓等）に認められ、甲状腺においては投与後 30 分以降で放射能の組織/血液比が高値を示した。申請者は、甲状腺を除く全組織については全観察期間において放射能の組織/血液比は 1 未満であったこと、甲状腺で放射能の組織/血液比が高値を示したことについては遊離した ¹²⁵I の放射能を反映していると考えられることから、本薬は特定の組織に蓄積しないことが示唆されたと考察している。

なお、¹²⁵I 標識体投与後 90 分以降の測定を行っていないことについて、申請者は、以下のように考察している。¹²⁵I 標識体におけるチロシン残基は、生体中に存在する tyrosine iodinase に対して不安定であると考えられ、短時間で ¹²⁵I 標識体から ¹²⁵I が遊離することが予想される。甲状腺での放射能の組織/血液比から、投与後 90 分の測定時点において、すでに ¹²⁵I が遊離し、甲状腺に大量に存在していることから、90 分後以降に測定を行ったとしても、¹²⁵I 標識体の蓄積又は消失を適切に評価することは困難と考える。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提示された本薬の薬物動態試験成績から、本邦既承認の FVIII 製剤であるアドベイトとの薬物動態と本薬の薬物動態は類似していると考え。また、本薬は遺伝子組換えタンパク質製剤であることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査第 0323 第 1 号）を踏まえ、本薬の代謝及び排泄に関して動物を用いた新たな検討を実施する意義は低いと考え、本薬投与時の吸収及び分布のみを検討したことは受入れ可能と判断した。なお、本薬投与後 90 分以降の分布は検討されていないものの、申請者の説明に加えて、本薬の ^{125}I 標識体を用いた分布試験において、本薬の特定の組織への蓄積性が懸念される結果は得られていないことから、本薬投与後 90 分以降の分布に関して動物を用いた新たな検討を実施する意義は低いと考え。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性は、反復投与毒性試験の中で、初回投与後に評価された。反復投与毒性試験における初回投与後に死亡例は認められず、概略の致死量は 1250 IU/kg/日超（ラット静脈内投与）及び 5000 IU/kg/日超（カニクイザル静脈内投与）と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験（4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

ラット及びカニクイザルを用いた試験が実施された。

ラット（雌雄各 19 匹/群、0 IU/kg/日群のみ各 13 匹）に対し本薬を 0（溶媒群）、50、250 又は 1250 IU/kg/日、14 日間静脈内投与した結果、全身毒性及び局所刺激性を示す所見は観察されず、本薬に対する忍容性が認められた。本薬に対する中和抗体が投与群のほぼ全例で認められ、投与 8 日目以降の曝露量の漸減、さらに最高用量群では休薬期間中における APTT の延長が観察された。免疫原性に関連しない無毒性量は 1250 IU/kg/日と考えられた。

また、カニクイザル（雄 8 匹/群、0 IU/kg/日群のみ 5 匹）に対し本薬を 0（溶媒群）、50、1000 又は 5000 IU/kg/日、14 日間静脈内投与した結果、全身毒性及び局所刺激性を示す所見は観察されず、本薬に対する忍容性が認められた。本薬に対する中和抗体が 24 匹中 18 匹と本薬投与群の多くに認められ、投与 14 日目における曝露量の低下及び投与 10 から 14 日目における APTT の延長が認められた。病理組織学的検査では、出血傾向の増強が投与各群において認められ、内因性 FVIII に交差反応を示す本薬抗体の産生を反映したものと考えられた。本薬を投与したうちの 1 匹については、回復期間中に認められた後天性血友病のために安楽死処置を行った。免疫原性に関連しない無毒性量は 5000 IU/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

ウサギ (雄 4 匹/群) を用い、500 IU/mL の本薬 0.15mL を静脈内投与時及び誤投与時 (静脈周囲及び動脈内投与時) の投与部位反応を評価する試験が行われた。いずれの試験においても問題となるべき局所刺激性所見は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本薬は、野生型 FVIII の B ドメインが一部除去された分子構造を持つ血漿タンパク質であり、投与後はトロンビンによる活性化を受けて内因性の FVIIIa と同じ構造となることから、遺伝毒性試験及びがん原性試験が実施されていないことは受入れ可能と判断した。

また、生殖発生毒性試験を実施していないことについて、申請者は以下のように考察している。

雌ラットを用いた反復投与毒性試験において生殖器への影響は認められていない。血漿由来及び遺伝子組換え FVIII 製剤がこれまで臨床使用されてきたが、受胎能に関する有害事象は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

既承認の FVIII 製剤 (アドベイト及びコージネイト®) は、生殖発生毒性試験が実施されておらず、米国における胎児危険度分類は C (動物実験では胎児への有害作用が証明されていて、適切で対照のある妊婦への研究が存在しないもの。しかし、その薬物の潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。) とされている。加えて、血液凝固第 XII 因子 (*Obstetrics & Gynecology* **109**: 1146-55, 2007) 等の低下による凝固亢進状態が不育症のリスク要因となることが知られており、本薬の過量投与による凝固亢進により個体発生に関係する毒性が発現するリスクは想定可能であると考えことから、生殖発生毒性試験として発生毒性評価を実施しなかったことは受入れ可能と判断した。本薬の臨床用量での生殖発生毒性については、試験成績に基づいた評価はされていないものの、既存の FVIII 製剤の臨床使用の経験を考慮すると、臨床用量で生殖発生毒性が発現するリスクは低いと考察することは可能と考えた。以上より、既承認の FVIII 製剤と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることを注意喚起する必要があると考える。

実施された毒性試験において観察された所見については全身毒性及び局所刺激性の観点ともに、特段の問題はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

血漿中の血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）活性が、一段法である活性化部分トロンボプラスチン時間法（以下、「凝固一段法」）及び二段法である発色性合成基質法（以下、「合成基質法」）により測定され、定量下限値はともに 0.0125 国際単位（以下、「IU」）/mL であった。また、FVIII に対するインヒビターが、ベセスダ法を改良したナイメゲン変法により測定され、定量下限値は 0.5 ベセスダ単位（以下、「BU」）/mL であった。なお、ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の臨床予定投与経路は静脈内投与であることから、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施されていない。

（2）活性測定法の比較

遺伝子組換え FVIII 製剤では、合成基質法によって測定された FVIII 活性値は、凝固一段法による値よりも高い傾向があり、特に本薬と同様に B ドメインが一部除去された遺伝子組み換え FVIII 製剤では 20～50%の差異があることが報告されている（*Semin Thromb Hemost* **28**:247-56, 2002）。

異なる FVIII 活性測定法及び測定施設による本薬の FVIII 活性値を比較評価するため、本薬及び全長型遺伝子組換え FVIII 製剤であるアドベイトを用いて測定実地調査が実施された。重症型血友病 A 患者の血漿に、終濃度 0.03、0.2、0.6 又は 0.9 IU/mL の本薬又はアドベイトを添加した血漿検体の FVIII 活性が、36 施設（33 施設は凝固一段法、5 施設は合成基質法を使用（うち 2 施設は両測定法を使用））で測定された。その結果について、申請者は以下のように考察している。

凝固一段法について、本薬及びアドベイトはいずれも高濃度での測定値は目標値よりも低く、低濃度での測定値は目標値よりも高い傾向がみられた。合成基質法について、本薬及びアドベイトはいずれも全ての濃度で目標値より高い測定値を示した。本薬の測定値はアドベイトの測定値と比較して高かったものの、本薬とアドベイトの測定値の差は 10%程度で小さいことから臨床的に意味のある違いではないと考える。2 つの活性測定法の測定結果に差異はあったものの、活性測定法間の測定値の比（合成基質法／凝固一段法）が、添加された FVIII 製剤の濃度上昇に依存して高くなる傾向は、本薬とアドベイトで同様であった（表 4-1）。さらに、いずれの活性測定法においても施設内及び施設間の測定値の変動係数は本薬とアドベイトで同様の値を示した。以上より、血漿検体における本薬の FVIII 活性値は、全長型遺伝子組換え FVIII 製剤であるアドベイトと同様に、活性測定法間での測定値を標準化するための標準品を用いなくとも信頼性の高い測定が可能であると考えられる。

表 4-1：合成基質法と凝固一段法で得られた測定値の比（合成基質法／凝固一段法）

目標 FVIII 濃度 (IU/mL)	本薬				アドベイト				標準検体 ¹
	0.03	0.2	0.6	0.9	0.03	0.2	0.6	0.9	
測定値の比（合成基質法／凝固一段法）	0.68	1.01	1.23	1.30	0.66	0.90	1.12	1.19	0.99

1：国際血栓止血学会の科学的標準化委員会より分与された血漿検体

<審査の概略>

医療施設における FVIII 活性の測定実地調査の結果、凝固一段法と合成基質法による測定結果に差異が認められている。機構は、医療施設ごとに FVIII 活性の測定方法が異なることによって、本薬の臨床使用上、問題が生じる可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

重症型血友病に対する FVIII 補充療法において、用量調節の目標とされている FVIII 活性のトラフ値は正常ヒト血漿中の FVIII 活性値に対して 1~2%と低く (*Haemophilia* 19:e1-47, 2013)、測定方法の違いによる測定値の差異のために本薬の投与量が変更されることにはならないと考えられる。また、トラフ値を測定する際の測定値の変動が大きいことから、個々の患者の投与量は、患者血漿より直接測定したトラフ値だけではなく、FVIII 回収率及び半減期から算出されるトラフ値の推定値を用いて、出血頻度、合併症、身体活動レベル等の臨床的側面も踏まえて調整されると考えられる。さらに、個々の患者の FVIII 活性の測定には通常、同一施設で同じ測定方法が用いられていることから、測定方法間の相違が個々の患者の FVIII 活性値の評価に及ぼす影響は小さいと考える。以上から、FVIII 活性の測定方法の違いは、臨床的な影響を及ぼさないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理に関する評価資料として、血友病 A 患者を対象とした、海外第 I 相試験 1 試験 (5.3.3.5.1:NN7008-3522 試験)、海外薬物動態試験 1 試験 (5.3.3.5.3:NN7008-3893 試験)、国際共同第 III 相試験 1 試験 (5.3.5.2.1:NN7008-3543 試験) 及び国内薬物動態試験 (5.3.3.5.2:NN7008-3600 試験) 1 試験、並びに小児血友病 A 患者対象の海外第 III 相試験 (5.3.5.2.2:NN7008-3545 試験) 1 試験の成績が提出された。以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準偏差で示す。なお、個々の臨床試験 (NN7008-xxxx 試験) は「xxxx 試験」と表記する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

(3) 成人患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.5.1: NN7008-3522 試験<2009年3月~2009年10月>)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上) インヒビターを保有しない 12~55 歳の重症型 (FVIII 活性値が 1%以下) 血友病 A 患者 23 例を対象に、アドベイトが 50 IU/kg 単回静脈内投与された後、4 日間のウォッシュアウト期間において本薬が 50 IU/kg 単回静脈内投与された。各被験薬投与前、投与後 15、30 分、並びに 1、4、8、12、24、30 及び 48 時間における血漿中の FVIII 活性が凝固一段法及び合成基質法により測定された。外れ値を示した 3 例を除き、実際の投与量及びバイアル中に含まれる実際の被験薬の含量測定値により補正した FVIII 活性値に基づき、本薬の薬物動態パラメータが算出された (表 4-2)。なお、外れ値を示した 3 例については、合成基質法のデータは報告されていない。

表 4-2：本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (FAS、平均値±標準偏差)

	凝固一段法 (N=20)	合成基質法 (N=20)
AUC (h*IU/mL)	14.22±3.75	18.70±5.08
FVIII 回収率 (IU/mL/IU/kg)	0.020±0.002 ¹	0.028±0.006
t _{1/2} (h)	10.83±4.95	10.04±3.59 ²
CL (mL/h/kg)	3.74±0.95	2.87±0.80

N：被験者数

1：投与 30 分後の FVIII 活性が投与 1 時間後の検体よりも低い値であった 1 例を FVIII 回収率の算出から除外した。

2：t_{1/2} 算出時に 1 例外れ値 (48.5h) がみられたことから除外した。

また、凝固一段法を用いて測定した場合、各薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (アドベイト/本薬) の 90%信頼区間は、予め規定した製剤間の生物学的同等性の許容域 (0.8~1.25) の範囲内に含まれていた (表 4-3)。一方、合成基質法を用いて測定した場合、本薬の FVIII 活性値はアドベイトと比較して高く、各薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は許容域から外れていた (表 4-3)。申請者は、合成基質法における本薬とアドベイトの FVIII 活性値の差は、測定実地調査の結果と同様の傾向を示しており、また、本薬を静脈内単回投与した際の薬物動態プロファイルはアドベイトと同様と考えられると説明している。

表 4-3：薬物動態パラメータ幾何平均値の比 (アドベイト/本薬) と 90%信頼区間 (FAS)

	凝固一段法 (アドベイト N=23、本薬 N=20)	合成基質法 (アドベイト N=20、本薬 N=20)
AUC (h*IU/mL)	0.917 [0.860, 0.978]	0.800 [0.765, 0.836]
FVIII 回収率 (IU/mL/IU/kg)	0.921 ¹ [0.859, 0.987]	0.824 [0.773, 0.878]
t _{1/2} (h)	1.070 [0.981, 1.168]	1.211 ² [1.140, 1.287]
CL (mL/h/kg)	1.091 [1.023, 1.163]	1.251 [1.197, 1.307]

N：被験者数

1：投与30分後のFVIII活性が投与1時間後の検体よりも低い値であった1例をFVIII回収率の算出から除外した。

2：t_{1/2}算出時に1例外れ値 (48.5h) がみられたことから除外した。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: NN7008-3543 試験<2009年4月~2011年9月>)

本試験の薬物動態パートでは、3522 試験を完了した 12~56 歳の外国人重症型 (FVIII 活性値 1% 以下) 血友病 A 患者 22 例を対象に、本薬が 2 日に 1 回 20~40 IU/kg 又は週 3 回 20~50 IU/kg で 3~6 か月間継続して静脈内投与された後、4 日間のウォッシュアウト期間において本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与された。被験薬投与前、投与後 15、30 分、並びに 1、4、8、12、24、30 及び 48 時間における FVIII 活性が測定された。3522 試験又は 3543 試験において外れ値を示した 7 例のデータを除き、実際の投与量により補正した FVIII 活性値に基づき薬物動態パラメータが算出され、3543 試験及び 3522 試験の薬物動態パラメータが比較された (表 4-4)。その結果について、申請者は、3543 試験で測定された本薬 3~6 か月継続投与後の薬物動態は、3522 試験で測定された本薬初回投与後の薬物動態と同様であったと説明している。

表 4-4：本薬の初回投与後（3522 試験）及び出血抑制治療 3～6 か月後（3543 試験）の薬物動態パラメータ（FAS、平均値±標準偏差）

	凝固一段法		合成基質法	
	3522 試験 (N=15)	3543 試験 (N=15)	3522 試験 (N=15)	3543 試験 (N=15)
AUC (h*IU/mL)	13.87±2.68	13.90±3.63	17.65±3.55	16.93±5.26
FVIII 回収率 (IU/mL/IU/kg)	0.020±0.002	0.023±0.003	0.027±0.005	0.028±0.004
t _{1/2} (h)	10.47±2.34	10.50±5.19	9.47±2.38 ¹	8.65±2.09
Total CL (mL/h)	269.7±75.57	284.4±91.82	213.0±57.99	238.9±84.64

Total CL：全身クリアランス

N：被験者数

1：t_{1/2}算出時に 1 例外れ値（48.5h）がみられたことから除外した。

3) 海外薬物動態試験 (5.3.3.5.3: NN7008-3893 試験<2011 年 6 月～2011 年 9 月>)

3543 試験を完了した 12～56 歳の外国人患者 4 例を対象に、4 日間のウォッシュアウト期間において、2 つの異なるロットの本薬 50±5 IU/kg が単回静脈内投与された。被験薬投与前、投与後 15、30 分、並びに 1、4、8、12、24、30 及び 48 時間における FVIII 活性が測定され、実際の投与量により補正した FVIII 活性値に基づき薬物動態パラメータが算出された。その結果、薬物動態パラメータ（凝固一段法、合成基質法）は、時間 0 から無限大までの活性-時間曲線下面積（以下、「AUC」）（16.68±3.26、24.71±6.26h*IU/mL）、FVIII 回収率（0.024±0.007、0.031±0.009 IU/mL/IU/kg）、消失半減期（以下、「t_{1/2}」）（11.16±2.79、13.00±2.44h）、体重補正した全身クリアランス（以下、「CL」）（3.08±0.56、2.10±0.43mL/h/kg）であり、3893 試験の薬物動態パラメータは 3522 試験の結果（表 4-2）と相違が見られた。申請者は、3893 試験と 3522 試験の被験者間の年齢の違い（それぞれ平均 33 歳及び平均 24 歳）が両試験の薬物動態の相違に関与したと説明している。なお、3893 試験は 3543 試験を完了した患者を対象とした試験であり、また、3543 試験は 3522 試験を完了した患者を対象の一部に含んでいた。ただし、3893 試験と 3522 試験に重複して組み入れられた被験者はいなかった。

4) 国内薬物動態試験 (5.3.3.5.2: NN7008-3600 試験<2010 年 11 月～2011 年 10 月>)

3543 試験を完了した日本人患者 6 例を対象に、本薬が 50±5 IU/kg 単回静脈内投与された。被験薬投与前、投与後 15、30 分、並びに 1、4、8、12、24、30 及び 48 時間における FVIII 活性値が測定され、実際の投与量により補正した FVIII 活性に基づき薬物動態パラメータが算出された。その結果、薬物動態パラメータ（凝固一段法、合成基質法）は、AUC（23.14±10.81、29.40±13.23h*IU/mL）、FVIII 回収率（0.024±0.005、0.033±0.007 IU/mL/IU/kg）、t_{1/2}（12.61±5.07、15.46±6.76h）、CL（2.54±1.06、1.93±0.64mL/h/kg）であった。3600 試験で得られた FVIII 回収率及び AUC の平均値は 3522 試験で得られた値（表 4-2）よりも高く、3600 試験で得られた t_{1/2} の平均値は 3522 試験で得られた値（表 4-2）よりも長かった。申請者は、3600 試験と 3522 試験の被験者間の年齢の違い（それぞれ平均 33 歳及び平均 24 歳）が両試験の薬物動態の相違に関与したと説明している。なお、3600 試験は 3543 試験を完了した患者を対象とした試験であり、また、3543 試験は 3522 試験を完了した患者を対象の一部に含んでいた。ただし、3600 試験と 3522 試験に重複して組み入れられた被験者はいなかった。

(4) 小児患者

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: NN7008-3545 試験<2010年6月~2011年11月>)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 50 日以上) 0 歳以上 12 歳未満の外国人小児重症型 (FVIII 活性値 1%以下) 血友病 A 患者 28 例を対象に、本薬が 50±5 IU/kg 単回静脈内投与され、投与前、投与後 30 分、並びに 1、4、10、24 及び 48 時間における血漿中の FVIII 活性が測定された。28 例中 26 例は、本薬投与に先立ち、過去に使用していた FVIII 製剤が 50±5 IU/kg 単回静脈投与され、投与前、投与後 30 分、並びに 10、24 及び 32 時間における血漿中 FVIII 活性が測定された。0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満について、実際の投与量により補正した FVIII 活性値に基づき薬物動態パラメータが算出された。その結果について、申請者は以下のように説明している。0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の薬物動態パラメータは同様であった (表 4-5)。12 歳以上対象の 3522 試験で得られた値 (表 4-2) と比較した結果、AUC の平均値は 12 歳未満の方が 12 歳以上に比べて低く、CL の平均値は 12 歳未満の方が 12 歳以上に比べて高かった。 $t_{1/2}$ の平均値は 12 歳未満の方が 12 歳以上と比べて短かった。また、過去に使用していた FVIII 製剤の投与後の血漿中 FVIII 活性値は本薬と同様の経時的な推移を示し、申請者は、本薬と過去に使用していた FVIII 製剤の薬物動態プロファイルは同様であったと説明している。

表 4-5 : 小児血友病患者の薬物動態パラメータ (FAS、平均値±標準偏差)

	凝固一段法		合成基質法	
	0 歳以上 6 歳未満 (N=14)	6 歳以上 12 歳未満 (N=14)	0 歳以上 6 歳未満 (N=14)	6 歳以上 12 歳未満 (N=14)
AUC (h*IU/mL)	9.89±4.14	11.09±3.73	12.21±4.38	14.36±3.48
FVIII 回収率 (IU/mL/IU/kg)	0.018±0.007	0.020±0.004	0.022±0.006	0.025±0.006
$t_{1/2}$ (h)	7.65±1.84	8.02±1.89	9.99±1.71	9.42±1.52
CL (mL/h/kg)	6.26±3.73	5.02±1.67	4.60±1.75	3.70±1.00

N : 被験者数

(5) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

(6) 薬力学試験

薬力学試験は実施されていない。

<審査の概略>

1) 本薬とアドベイトの薬物動態の比較について

3522 試験において外れ値を除外しない場合の各薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (アドベイト/本薬) と 90%信頼区間は表 4-6 のとおりである。外れ値を除外した場合の結果 (表 4-3) と同様に、各薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (アドベイト/本薬) の 90%信頼区間は、凝固一段法を用いて測定した場合は予め規定した製剤間の生物学的同等性の許容域 (0.8~1.25) の範囲内に含まれ、合成基質法を用いて測定した場合は外れていた。

表 4-6：薬物動態パラメータ幾何平均値の比（アドベイト/本薬）と 90%信頼区間（FAS）

	凝固一段法 (N=23)	合成基質法 (N=20)
AUC (h*IU/mL)	0.929 [0.871, 0.990]	0.800 [0.765, 0.836]
FVIII 回収率 (IU/mL/IU/kg)	0.999 [0.905, 1.102]	0.824 [0.773, 0.878]
$t_{1/2}$ (h)	1.071 [0.988, 1.161]	1.107 [0.937, 1.308]
CL (mL/h/kg)	1.077 [1.010, 1.148]	1.251 [1.197, 1.307]

N：被験者数

機構は、3522 試験において、凝固一段法では予め規定した製剤間の生物学的同等性の許容域の範囲内に含まれていることから、一部の薬物動態パラメータでは信頼区間に 1.0 が含まれておらず、合成基質法では生物学的同等性の許容域を満たさなかったものの、本薬及びアドベイトの薬物動態特性に臨床上的有効性及び安全性に影響を及ぼすほどの差異はないと判断する。

2) 年齢と薬物動態について

申請者は、年齢が本薬の薬物動態に及ぼす影響について以下のように説明している。

3522 試験、3545 試験、3893 試験及び 3600 試験から得られた結果について、年齢と各薬物動態パラメータ（FVIII 回収率、AUC、 $t_{1/2}$ ）をプロットした図を作成し、年齢と各薬物動態パラメータの関連性を検討した。その結果、AUC 及び $t_{1/2}$ は年齢とともに上昇する傾向がみられたが、FVIII 回収率と年齢との間に明らかな関連性はみられなかった。また、一部の薬物動態パラメータと年齢が相関することは他の FVIII 製剤においても同様に報告されている（*Blood* 119:612-18, 2012）。

薬物動態パラメータの一部は、年齢に伴って変化する傾向がみられているものの、本薬の用量は出血の部位や程度、患者の臨床状況によって決定されること、また、3545 試験の結果で、本薬と過去に使用していた FVIII 製剤の薬物動態は同様であったと申請者は説明していることから、機構は、臨床的に問題になる可能性は低いと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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 1 試験、国内薬物動態試験 1 試験、海外薬物動態試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 4-7：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
評価	海外	NN7008-3522	I	重症型血友病 A 患者 (12～55 歳)	23 例	アドベイト 50 IU/kg を単回投与後、本薬 50 IU/kg を単回投与
	国内	NN7008-3600	—	重症型血友病 A 患者 (12～65 歳)	7 例	本薬 50 IU/kg を単回投与
	海外	NN7008-3893	—	重症型血友病 A 患者 (12～56 歳)	4 例	本薬 50 IU/kg を単回投与
	国際共同	NN7008-3543	III	重症型血友病 A 患者 (12～65 歳)	150 例 (Part C：9 例)	出血抑制投与：本薬 20～40 IU/kg を 2 日に 1 回又は 20～50 IU/kg を週 3 回投与 出血時の治療投与：治験責任医師の判断に従い、血漿 FVIII 活性が 0.50 IU/mL 以上になるように投与 手術時の治療 (Part C)：手術当日から術後 6 日目 (試験中に「手術当日から術後 7 日目」に計画変更) までの期間は血漿中の FVIII トラフ値又は定常状態における FVIII 濃度 (試験中に FVIII トラフ値のみに計画変更) が 0.50 IU/mL 超となるように、術後 7 日目から 10 日目まで (試験中に「術後 8 日目から出血抑制治療 (出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む) に戻るまで」に計画変更) の期間は、治験担当医師の判断により投与量が調節された。
	海外	NN7008-3545	III	重症型血友病 A 患者 (12 歳未満)	63 例	出血抑制投与：本薬 25～50 IU/kg を 2 日に 1 回又は 25～60 IU/kg を週 3 回投与 出血時の治療投与：治験責任医師の判断に従い、血漿 FVIII 活性が 0.50 IU/mL 以上となるように投与
	国際共同	NN7008-3568	III	重症型血友病 A 患者 (0～65 歳)	12 歳未満：55 例、12 歳以上：132 例 (Cut-off date: 2011 年 11 月 21 日)	出血抑制投与：本薬 20～50 IU/kg を 2 日に 1 回又は 20～60 IU/kg を週 3 回投与 出血時の治療投与：治験責任医師の判断に従い、血漿 FVIII 活性が 0.50 IU/mL 以上になるように投与 手術時の治療：手術当日から術後 7 日目までの期間は血漿中の FVIII トラフ値又は定常状態における FVIII 濃度が 0.50 IU/mL 超となるように、術後 8 日目から出血抑制治療 (出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む) に戻るまでの期間は、治験担当医師の判断により投与量が調節された。

各臨床試験の概略を以下に示す。なお、個々の臨床試験 (NN7008-xxxx 試験) を「xxxx 試験」と表記する。

(1) 第 I 相試験及び薬物動態試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.5-1: NN7008-3522 試験<2009 年 3 月～2009 年 10 月>)

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 12～55 歳の重症型（FVIII 活性値が 1%以下）血友病 A 患者（目標症例数：23 例）を対象に、本薬とアドベイトの薬物動態を比較検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、アドベイト 50 IU/kg を単回投与し、4 日間の休薬期間において、本薬 50 IU/kg を単回投与することとされた。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 成人患者 1) 海外第 I 相試験」の項に記載した。

本試験に組み入れられて治験薬が投与された 23 例全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は 34.8% (8/23 例) であった。治験期間中に 1 件以上の因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）が認められた症例の割合は、17.4% (4/23 例) であった。

表 4-8：治験期間中に認められた有害事象及び副作用 (N=23) (FAS)

	有害事象			副作用		
	アドベイト n (%)	本薬 n (%)	計 n (%)	アドベイト n (%)	本薬 n (%)	計 n (%)
誤用量投与	2 (8.7)	5 (21.7)	6 ¹ (26.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
サンバーン	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位紅斑	1 (4.3)	3 (13.0)	4 (17.4)	1 (4.3)	3 (13.0)	4 (17.4)
注射部位疼痛	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)
注射部位腫脹	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)
発熱	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)
動悸	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ヘマトクリット減少	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
赤血球数減少	0 (0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N：被験者数

n：発現例数

1：1 例において両被験薬で誤用投与が認められた。

治験期間中に死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった。

2) 国内薬物動態試験 (5.3.3.5-2: NN7008-3600 試験<2010 年 11 月～2011 年 10 月>)

3543 試験を完了した日本人患者（目標症例数：6 例）を対象に、本薬単回静脈内投与時の薬物動態を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、3543 試験と同様の方法による出血抑制治療（出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む）の後、4 日間の休薬期間において、本薬 50±5 IU/kg を単回投与することとされた。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 成人患者 4) 国内薬物動態試験」の項に記載した。

本試験には 7 例が組み入れられ、全例が FAS とされ、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中に1件以上の有害事象が認められた症例の割合は42.9% (3/7例)であった。認められた有害事象の内訳は下痢、口内炎及びアレルギー性皮膚炎がそれぞれ1例1件であり、いずれも軽度で、治験薬との因果関係はなしとされた。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

3) 海外薬物動態試験 (5.3.3.5-3: NN7008-3893 試験<2011年6月~2011年9月>)

3543試験を完了した12~56歳の患者(目標症例数:4例)を対象に、異なる2ロットの本薬単回静脈内投与後の薬物動態を評価することを目的とした無作為化非盲検試験が海外2施設で実施された。

用法・用量は、3543試験と同様の方法による出血抑制治療(出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む)の後、4日以上休薬期間において、本薬2ロットのうちいずれかを50±5 IU/kg単回投与することとされた。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii)臨床薬理試験の概要(3)成人患者3)海外薬物動態試験」の項を参照のこと。

本試験には4例が組み入れられ、全例がFASとされ、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中に1件以上の有害事象が認められた症例の割合は50.0% (2/4例)であった。認められた有害事象の内訳は、腹部不快感及び高血糖がいずれも1例1件であった。これらは軽度な有害事象であり、治験薬との因果関係はなしとされた。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: NN7008-3543 試験<2009年4月~2011年9月>)

FVIII製剤による治療歴のある(FVIII製剤の曝露日数が150日以上)、インヒビターを保有しない12~65歳の重症型(FVIII活性値が1%以下)血友病A患者(目標症例数:140例)を対象に、出血抑制投与及び出血時の治療投与における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本を含む15か国(48施設)で実施された。

本試験は、3522試験を完了した被験者を組み入れるPart A、本試験のみに参加する被験者を組み入れるPart B、Part A及びBに参加した被験者のうち、7日以上FVIII製剤の連日投与を必要とする手術を受ける被験者を組み入れるPart Cから構成された。

用法・用量は、Part A及びBでは出血抑制の投与として、被験者ごとの血漿中FVIIIトラフ濃度が0.01 IU/mL以上となるように投与量が調節され、20~40 IU/kgを2日に1回又は20~50 IU/kgを週3回、75曝露日以上(出血時の治療投与による投与日は除く)投与するとされた。また、出血時の治療投与としては、投与後の血漿FVIII活性が0.50 IU/mL以上となるように、投与量及び投与回数が調節され、重度の出血エピソードに対しては、被験者は来院の上、治験担当医師の判断により1日の総投与量100 IU/kgを14日間まで(試験中に「1日の総投与量200 IU/kgまで」に計画変更)投与可能とされた。また、Part Cでは、手術当日から術後6日目まで(試験中に「手術当日から術後7日目まで」に計画変更)の期間は血漿中のFVIIIトラフ値又は定常状態におけるFVIII濃度(試験中にFVIIIトラフ値のみに計画変更)が0.50 IU/mLを超えるように、術後7日目から10日目まで(試験中に「術後8日目から出血抑制治療(出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む)に戻るまで」に計画変更)の期間は、治験担当医師の判断で投与量が調節

された。Part A では薬物動態評価を目的としており、3～6 か月の本薬による出血抑制治療（出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む）の後、4 日間以上の休薬期間において本薬 50 IU/kg が投与されたときの薬物動態学的検討が行われている。当該薬物動態学的検討の結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 成人患者 2) 国際共同第Ⅲ相試験」の項に記載した。

本試験には 150 例（Part A：22 例、Part B：128 例、Part C：Part A 又は Part B に組み入れられた被験者のうちの 9 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。

被験者あたりの治験薬に対する曝露日数（平均値±標準偏差）は 84.6±14.1 日（範囲：11～172 日）であった。

本試験の主要評価項目は、試験計画時は本薬の出血時の治療投与及び出血抑制投与の有効性を記述的に評価することであったが、治験実施中に米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の指摘に基づき、FVIII インヒビター発現率（0.6BU/mL 以上の FVIII インヒビターを発現した被験者数／試験実施中に治験薬に対する曝露日数が 50 日以上となった被験者数と曝露日数が 50 日未満のインヒビターを発現した被験者数の合計）に変更された。なお、主要評価項目の変更に伴う目標症例数の変更はなかった。

主要評価項目である FVIII インヒビター発現率は 0%、その片側 97.5%信頼区間の上限値は 2.46%であり、80 例を対象とする臨床試験においてインヒビターの発現が 1 例以下であれば臨床上的に許容できるとの FDA の推奨に基づき事前に設定した評価の基準値である 6.8%を下回った。

有効性については、副次評価項目として設定されており、出血抑制投与に関する有効性は、推定年間出血率を、出血時の治療投与の有効性は、事前に設定された表 4-9 の 4 段階の評価基準を、それぞれ用いて評価された。

表 4-9：出血時の治療投与の有効性の評価基準

著効 (Excellent)	単回注入後約 8 時間以内に急速に疼痛が緩和される、及び／又は客観的な出血徴候が明確に改善する。
有効 (Good)	単回注入後約 8 時間以内に疼痛が緩和される、及び／又は客観的な出血徴候が改善するが、完全に消失するためにはおそらく複数回の注入が必要である。
やや有効 (Moderate)	初回注入後約 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに得られる。通常、複数回の注入が必要である。
無効 (None)	改善が認められないか、症状が悪化する。

さらに、Part C においては、手術中及び手術後の本薬の止血効果を、事前に定義された表 4-10 の 4 段階の評価基準に従い評価された。

表 4-10：手術時の治療の有効性の評価基準

手術中	著効 (Excellent)	失血が予想より少ない。
	有効 (Good)	失血が予想通り
	やや有効 (Moderate)	失血が予想より多い
	無効 (None)	止血不能
手術後	著効 (Excellent)	同種の患者及び同種の手技において予想される止血よりよい。
	有効 (Good)	同種の患者及び同種の手技に予想される止血。
	やや有効 (Moderate)	同種の手技における理想的な止血より劣る、治療後は変更なく継続した。
	無効 (None)	適切な用量にて十分な治療反応が得られずに出血した、治療法を変更した。

治験期間中に計 499 回の出血が生じ、全出血エピソードの推定年間出血率は 6.50 回／人・年（95%信頼区間は [5.30, 7.97]）であった。また、出血時の治療投与の成功率（「著効」又は「有

効」と判定された出血エピソードの割合)は80.8%(403/499回)であった。Part Cにおいて、9件の手術(大手術8件(関節症4件、左膝の関節症及び慢性痛、滑膜炎、宗教的な処置(割礼)及び再発性の関節血症各1件)、小手術1件(半埋伏歯及び歯根の除去))が行われ、手術中及び手術後の有効性は、いずれも9件中9件が成功(「著効」又は「有効」)であった。

日本人は、3522試験に参加していなかったことから、Part Aに組入れられた患者はなく、また、本試験において手術を受けた日本人もいなかったことから、Part Cに組入れられた患者もいなかった。日本人は、Part Bのみに組入れられ、日本人9例がFASとされた。日本人集団の結果は、0.6BU/mL以上のFVIIIインヒビター発現率は0%(0/9例)、その片側97.5%信頼区間の上限値は33.6%であった。日本人集団では、治験期間中に計6回の出血が生じ、全出血エピソードの推定年間出血率は1.34回/人・年(95%信頼区間は[0.54, 3.31])であった。また、出血時の治療投与の成功率(「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合)は100%(6/6回)であった。

本試験全体の安全性について、治験期間中に1件以上の有害事象が認められた症例の割合は66.7%(100/150例)であった。全体で2.0%以上発現した有害事象は表4-11のとおりである。

表 4-11 : 2.0%以上で発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	Part A 及び Part B (N=150) n (%)	Part C (N=9) ※ n (%)
誤用量投与	15 (10.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	12 (8.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (2.7)	0 (0.0)
上気道感染	4 (2.7)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (2.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (2.0)	0 (0.0)
歯痛	6 (4.0)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	14 (9.3)	0 (0.0)
四肢痛	3 (2.0)	0 (0.0)
関節痛	3 (2.0)	0 (0.0)
鼻閉	5 (3.3)	0 (0.0)
咳嗽	3 (2.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	0 (0.0)
発熱	6 (4.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	3 (2.0)	0 (0.0)

N : 被験者数

n : 発現例数

※ : Part C の被験者は Part A 及び Part B に含まれる。

治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象が、Part A 及び Part B において11例(7.3%)に17件報告され、誤用量投与3件、肝酵素上昇2件、疲労、熱感、発熱、心拍数増加、浮動性めまい、頭痛、高血圧、リンパ浮腫、洞性頻脈、筋骨格硬直、不眠症及び発疹が各1件であった。うち1例は、投与後の疲労が毎回24時間以上持続するため試験が中止となった。Part C において、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象は報告されなかった。

治験期間中に7例(4.7%)に9件の重篤な有害事象が報告され、メレナ2件、高血圧、洞性頻脈、不眠症、上部消化管出血、肝酵素上昇、交通事故及び転倒(偶発的)が各1件であった。治験期間中に死亡は報告されなかった。

日本人集団(安全性解析対象症例:9例)の安全性について、7例に18件の有害事象が報告された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。日本人で報告された有害事象は、心窩部不快感3件、鼻咽頭炎2件、頭痛、歯痛、咽頭炎、喀痰増加、損傷、挫傷、爪囲炎、浮動性めまい、心拍数増加、リンパ浮腫、筋骨格硬直、疼痛及び胃腸炎が各1件であった。なお、リンパ浮腫の1例は転帰が未回復とされた。

全集団と比較し、日本人において有害事象の発現状況に特別な傾向はみられなかったと申請者は説明している。

2) 小児試験 (5.3.5.2.2 : NN7008-3545 試験<2010年6月~2011年11月>)

FVIII製剤の治療歴のある(FVIII製剤の曝露日数が50日以上)、インヒビターを保有しない12歳未満の重症型(FVIII活性値が1%以下)血友病A患者(目標症例数:60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非対照試験が海外39施設で実施され、26施設で患者が組み入れられた。

本試験は薬物動態パートと臨床パートで構成された。薬物動態パートには、0歳以上6歳未満及び6歳以上12歳未満の被験者をそれぞれ13例ずつ組み入れることとされた。臨床パートに組み入れられた被験者及び薬物動態パートにおいて薬物動態評価を終えた被験者は、本薬による出血抑制治療(出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む)が実施され、安全性及び有効性評価が行われた。

用法・用量は、出血抑制の投与として被験者ごとの血漿中FVIIIトラフ濃度に基づく治験担当医師の判断により、25~50 IU/kgを2日に1回投与又は25~60 IU/kgを週3回投与することとされた。また、出血時の治療投与としては、投与後の血漿FVIII活性が0.50 IU/mL以上となるように、投与量及び投与回数が調節され、重度の出血エピソードに対しては、治験担当医師の判断により1日の総投与量150 IU/kgまで投与可能とされた。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii)臨床薬理試験の概要(4)小児患者1)海外第Ⅲ相試験」の項に記載した。

本試験には、薬物動態パート30例、臨床パート35例の計65例が組み入れられた。そのうち、薬物動態パートにおいて既存薬の薬物動態評価のみが行われた2例を除く63例が安全性解析対象集団及びFASとされた。被験者あたりの治験薬に対する曝露日数(平均値±標準偏差)は60.0±11.7日(範囲:20~104日)であった。

本試験の主要評価項目である、FVIIIインヒビター発現率(0.6BU/mL以上のFVIIIインヒビターを発現した被験者数/試験実施中に治験薬に対する曝露日数が50日以上となった被験者数と曝露日数が50日未満のインヒビターを発現した被験者数の合計)は0%(0/59例)、その片側97.5%信頼区間の上限値は6.06%であった。これは、欧州医薬品庁(以下、「EMA」)の推奨である目標症例数50例の小児試験において、インヒビターの発現が1例以下であれば臨床的に許容できるというFDAの推奨に基づき事前に設定した評価の達成基準である10.7%を下回った。

有効性については、副次評価項目として設定されており、出血抑制投与に関する有効性は、推定年間出血率を、出血時の治療投与の有効性は、事前に設定された表 4-9 の 4 段階の評価基準を用いて評価された。

治験期間中に計 126 回の出血が生じ、全出血エピソードの推定年間出血率は 5.33 回/人・年 (95%信頼区間は [3.90, 7.28]) となった。また、出血時の治療投与の成功率 (「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合) は 92.1% (116/126 回) であった。

安全性について、治験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は 50.8% (32/63 例) であった。全体で 2.0%以上発現した有害事象は表 4-12 のとおりである。

表 4-12 : 2.0%以上で発現した有害事象 (安全性解析対象集団 : N=63)

	n (%)		n (%)
耳痛	2 (3.2)	水痘	2 (3.2)
歯痛	3 (4.8)	挫傷	4 (6.3)
嘔吐	4 (6.3)	擦過傷	2 (3.2)
発熱	3 (4.8)	過少量投与	2 (3.2)
ウイルス性胃腸炎	3 (4.8)	頭痛	4 (6.3)
鼻咽頭炎	5 (7.9)	咳嗽	2 (3.2)
上気道感染	5 (7.9)	アレルギー性鼻炎	3 (4.8)

N : 被験者数

n : 発現例数

治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象が 1 例に 2 件報告され、挫傷及び誤用量投与が各 1 件であった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

治験期間中に 3 例 (4.8%) に 3 件の重篤な有害事象 (軟部組織損傷、ウイルス性胃腸炎及び医療機器関連感染が各 1 件) が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。治験期間中に死亡は報告されなかった。

3) 継続試験 (5.3.5.2.3 : NN7008-3568 試験<2009 年 10 月~実施中。カットオフ日 : 2011 年 11 月 21 日>)

3543 試験、3545 試験、3600 試験又は 3893 試験のいずれか 1 試験を完了した被験者を対象に、出血抑制投与及び出血時の治療投与における本薬長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした非盲検非対照試験が日本を含む 18 か国 (53 施設) で実施された。

用量は、出血抑制の投与として、被験者ごとの血漿中 FVIII トラフ濃度に基づく治験担当医師の判断により、20~50 IU/kg を 2 日に 1 回投与又は 20~60 IU/kg を週 3 回投与することとされた。また、出血時の治療投与としては、投与後の血漿 FVIII 活性が 0.50 IU/mL 以上となるように投与量及び投与回数が調節され、重度の出血エピソードの場合、治験担当医師の判断により 1 日の総投与量 150 IU/kg (試験中に「200 IU/kg」に計画変更) まで投与可能とされた。さらに、本試験参加中に手術が必要になった被験者はサブ試験 (血友病 A 患者を対象とした手術中の出血の抑制及び治療における有効性及び安全性を検討するための試験) に組み入れられ、手術当日から術後 7 日目までの期間は血漿中の FVIII トラフ値又は定常状態における FVIII 濃度が 0.50 IU/mL を超えるように、術後 8 日目から出血抑制治療 (出血抑制の投与及び出血時の治療投与の両者を含む) に戻るまでの期間は、治験担当医師の判断で投与量が調節された。

カットオフ日（2011年11月21日）までに189例が組み入れられ、187例が投与を受け、全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。被験者あたりの治験薬に対する曝露日数（平均値±標準偏差）は88.3±86.9日（範囲：1～363日）であった。

本試験の主要評価項目について、カットオフ日までに0.6BU/mL以上のFVIIIインヒビターの発現はみられなかった。

有効性については、副次評価項目として設定されており、出血抑制投与に関する有効性は、推定年間出血率を、出血時の治療投与の有効性は、事前に設定された表4-9の4段階の評価基準を、それぞれ用いて評価された。

さらに、サブ試験においては、手術中及び手術後の本薬の止血効果を、事前に定義された表4-10の4段階の評価基準に従い評価された。

カットオフ日までに366回の出血が生じ、全出血エピソードの推定年間出血率は3.54回/人・年（95%信頼区間は[2.90, 4.33]）であった。また、出血時の治療投与の成功率（「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合）は87.2%（319/366回）であった。2件の大手術（左足首の痛み、多発外傷各1件）が行われ、手術中及び手術後の有効性は、いずれも成功（「著効」又は「有効」）とされた。

安全性について、カットオフ日までに1件以上の有害事象が報告された症例の割合は40.6%（76/187例）であった。全体で2.0%以上発現した有害事象は表4-13のとおりである。また、手術期間において有害事象として嘔吐及び関節痛が各1例に認められた。

表 4-13 : 2.0%以上で発現した有害事象
(安全性解析対象集団) (N=187)

	n (%)
鼻咽頭炎	7 (3.7)
挫傷	4 (2.1)
関節痛	9 (4.8)
口腔咽頭痛	6 (3.2)
咳嗽	5 (2.7)
頭痛	6 (3.2)
発熱	4 (2.1)

N：被験者数

n：発現例数

治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象が2例に3件報告され、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫が各1件認められ、すべて軽度又は中等度であった。また、手術期間においては治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象は認められなかった。

治験期間中に8例（4.3%）に11件の重篤な有害事象（損傷、精神病性障害、陰嚢痛、転倒（大腿骨骨折、手骨折を合併）、筋肉内出血、腸出血、皮膚損傷、交通事故、蜂巣炎が各1件）が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。治験期間中に死亡は報告されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

1) 有効性及び安全性の評価について

FVIII 欠乏症は、内因性 FVIII の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、止血に必要十分量の FVIII を補充することが、FVIII 製剤の投与の目的である。したがって、機構は、FVIII 製剤の臨床評価としては、既に有効性が確立されている既存の FVIII 製剤と薬物動態及び薬理活性を比較することにより、有効性を推測することは可能と考えた。また、FVIII 欠乏症患者を対象とした臨床試験結果からは、本薬の止血効果等を確認すること、及び、安全性について、アミノ酸配列や糖鎖構造の違い等によるインヒビター（抗 FVIII 中和抗体）発現の有無等を評価することとした。また、本薬は内因性 FVIII と同様、トロンビンによる活性化を受けて活性化 FVIII となり、血友病 A 患者を含む血友病患者の疫学的背景、出血傾向の病態及び出血予防の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因の国内外の差異はないと考えられることから、海外臨床試験成績の受入れに大きな懸念はないと考える。

2) 国際共同第Ⅲ相試験における有効性評価について

提出された臨床試験のうち、日本人患者が組み入れられた臨床試験は、12 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3543 試験）及び当該試験の被験者を対象とした継続試験（3568 試験）である。3543 試験の主要目的及び主要評価項目は、試験開始時点では、本薬の出血時の治療投与及び出血抑制投与の有効性評価が設定されていたものの、試験実施中に、主要目的及び主要評価項目が FVIII インヒビター発現率の評価に変更され、有効性評価は副次評価項目とされたことから、当該試験の主要評価項目の変更・設定の経緯について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

3543 試験の試験開始時点では、当該試験の主要評価項目は、本薬の出血時の治療投与及び出血抑制投与の有効性を記述的に評価することとしていた。しかし、国際共同試験として試験開始後、米国における当該試験の試験実施計画書の審査中に、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）から、FVIII インヒビターの発現について統計学的な評価の実施を求められた。そのため、申請者は、当該試験の主要評価項目を FVIII インヒビター（0.6BU/mL 以上）の発現率を評価することと変更し、その発現率の片側 97.5% 信頼区間の上限値が 6.8% 未満であることを示すこととした。また、有効性に関する記述的評価については、副次評価項目とした。

機構は、臨床試験の主要目的及び主要評価項目は試験デザインに大きく影響することから、試験開始後に主要目的及び主要評価項目を変更することは望ましくないものとする。ただし、本薬の対象となる血友病 A 患者数が極めて少数であることを考慮すると、本薬の有効性を記述的に評価する計画とせざるを得なかったことは理解可能であり、3543 試験において副次評価項目として得られた本薬の有効性に関する結果により一定の評価を行うことは可能と考える。また、主要評価項目とされた FVIII インヒビターの発現率については、FVIII 製剤の有効性及び安全性評価を行う上で、価値はあるものと判断した。

(2) 有効性について

1) FVIII 製剤としての本薬の評価について

本薬の臨床薬理試験では、FVIII 活性に基づく薬物動態パラメータについて、本邦既承認であるアドベイトとの比較が行われた（「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。機構は、臨床薬理試

験の結果から、薬理活性及び薬物動態に関して、本薬とアドベイトに明らかな差異はないと考えられ、本薬はFVIII製剤としての有効性が期待できるものとする。

2) 出血時の治療投与の有効性について

本薬の臨床試験では、出血時の治療投与の有効性について、4段階の評価基準（表4-9）が設定され、当該基準に基づいて止血の成功率（「著効」又は「有効」であった出血エピソードの割合）が評価されている。各試験における止血成功率の結果（3543試験：80.8%（403/499回）、3545試験：92.1%（116/126回）、3568試験：87.2%（319/366回））については高い値が得られているものの、既承認のFVIII製剤の有効性との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

出血時の治療投与の有効性について、3543試験における止血効果の報告がない出血を除いた止血成功率（84.5%（403/477回））は、アドベイトを含む他のFVIII製剤で報告されている成績（81.2～95.1%）と同程度であるとする。また、より客観的な指標である1～2回の投与で止血した出血治療の割合は、アドベイトを含む他のFVIII製剤で報告されている成績では86.7～94.9%であるのに対し（*Haemophilia* **10**:428-37, 2004、*J Thromb Haemost* **6**:1319-26, 2008、*Thromb Haemost* **83**:811-6, 2000、*Haemophilia* **15**:869-80, 2009）、3543試験では、89.4%（446/499件）であった。

機構は、本薬の出血時の治療投与の有効性について、3543試験及び3545試験では本薬による高い止血成功率が得られていたことから、小児も含め本薬の有効性は期待できると判断した。また、文献情報との比較ではあるものの、本薬の有効性はアドベイトを含む既存のFVIII製剤と同様とする。

3) 手術時投与の有効性について

手術時投与は、3543試験のPart C及び3568試験のサブスタディーにおいて実施され、手術時投与の有効性は4段階の評価基準（表4-10）による止血効果により評価された。当該試験での投与量は、各治験担当医師の判断によって調節されるものとされたため、明確な投与量は設定されていなかったものの、血友病A患者においては、手術時にはFVIIIの補充が必須であること、及び、止血効果の評価は全て「著効」又は「有効」（手術が実施された3543試験の9件（大手術8件、小手術1件）及び3568試験の大手術2件）であったことから、機構は、手術時投与における本薬の有効性は期待できると判断した。

4) 出血抑制投与の有効性について

3543試験においては、出血抑制を目的とした定期的な投与が行われ、推定年間出血率の評価が行われている。当該結果の意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒストリカルデータにおける推定年間出血率との比較から、本薬の出血抑制投与の有効性は示されたと考える。ヒストリカルデータとして、スウェーデン医療技術評価協議会（Swedish Council on Health Technology Assessment）が実施した血友病治療に関するメタアナリシス（*Hemophilia A and B and von Willebrand Disease – a systematic review (SBU)*、*Haemophilia* **18**:158-65, 2012）に引用された37報のうち、「1）被験者は内因性FVIII活性2%未満の血友病A患者であった」、「2）著者は定期補充療法を定義し記載していた」、「3）年換算の出血率の平均値が報告された、又は

文献の結果から算出可能であった」の基準に従い 9 報 (*Semin Hematol* **38 Suppl 4**:52-9, 2001、*Haemophilia* **9**:38-49, 2003、*Thromb Haemost* **83**:811-6, 2000、*N Engl J Med* **357**:535-44, 2007、*N Engl J Med* **323**:1800-5, 1990、*Haemophilia* **10**:428-37, 2004、*Haemophilia* **13**:9-11, 2007、*Haemophilia* **15**:869-80, 2009、*Haemophilia* **11**:444-51, 2005) を選択した。比較対象とした文献で報告されている血友病の重症度、年齢、人種構成及び定期補充療法を含む対象患者の特性は、3543 試験、3545 試験及び 3568 試験に含められた患者と同様であった。本薬の臨床試験 (3543 試験、3545 試験及び 3568 試験) の併合データの推定年間出血率 (4.89 回/人・年) はヒストリカルデータの推定年間出血率 (6.4 回/人・年) と同様であった。9 報のうち、出血時治療における推定年間出血率の算出が可能な 5 報によると、出血時の治療投与のみを実施した場合の推定年間出血率は 22.0 回/人・年であり、また、後ろ向きに収集されたデータではあるものの、3543 試験及び 3545 試験参加前に出血時の治療投与のみを実施していた被験者の推定年間出血率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 51.5±42.2 回/人・年、30.4±21.7 回/人・年であった。

機構は、本薬の臨床試験結果については、併合データのみでの評価については疑問があるものの、各試験における推定年間出血率の結果 (3543 試験 : 6.50 回/人・年、3545 試験 : 5.33 回/人・年、3568 試験 : 3.54 回/人・年) を踏まえると、既存の FVIII に関する文献情報による推定年間出血率 (6.4 回/人・年) と同様であると判断した。また、各臨床試験における推定年間出血率は、出血時の治療投与のみの患者での推定年間出血率よりも明らかに低い値であることから、本薬の定期的な投与により、既存の FVIII 製剤と同程度の出血回数の抑制が示されたと考える。したがって、本薬を定期的に投与することによる出血抑制投与に対する有効性は期待できるものと判断した。なお、本薬の出血抑制投与に対する有効性を評価する方法については、適切な時期に、デザインを含めた試験計画の変更について、機構との相談を行うべきであったと考える。

(3) 日本人集団と全集団における一貫性について

機構は、血友病Aの病態や病状、現行の治療方法や、FVIIIの薬効について人種差があるとの報告はなされておらず、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすような差異はないと考える。

機構は、3543試験で得られた結果に関して、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について説明を求めた。

申請者は、全集団と比較して日本人集団において、出血時の治療投与及び出血抑制投与の効果が高い値が示されているが (表4-14)、推定年間出血率が全集団に比較し日本人集団で低いことに関する以下の考察から、有効性について全集団と日本人集団で矛盾がない旨を回答した。

表 4-14 : 3543 試験における有効性評価結果 (FAS)

有効性評価項目	日本人集団 (N=9)	全集団 (N=150)
止血成功率 ¹	100% (6/6 回)	84.5% (403/477 回)
2 回までの投与で止血が得られた出血の割合	100% (6/6 回)	89.4% (446/499 回)
推定年間出血率 平均値 [95%信頼区間]	1.34 回/人・年 [0.54, 3.31]	6.50 回/人・年 [5.30, 7.97]

N : 被験者数 (例)

1 : 止血効果の報告がない出血を除いた止血成功率

本治験参加前に既存薬による定期補充療法のみを受けていた被験者の割合は、日本人集団では 7/9 例 (78%) であったことに対し、全集団では 52/150 例 (35%) であった。さらに、スクリーニ

ング時に得られた既往歴及び身体所見から関節の状態を事後的に確認したところ、日本人集団では7/9例（78%）、全集団では126/150例（84%）に血友病性関節症がみられた。以上より、日本人集団において推定年間出血率が低いことの明確な要因を示すことは困難であるが、日本人集団では定期補充療法を実施していた被験者の割合が高く、関節の状態がよい被験者が多かったことは日本人被験者において推定年間出血率が低かったことの一因であると考えられた。

機構は、3543試験において、日本人での止血成功率や推定年間出血率による有効性については、全集団に比べ矛盾しないと考えられ、全集団に比べて日本人集団での推定年間出血率が低かった原因について、患者背景の違いが一因と考えられるとの申請者の説明は受け入れられると考える。

(4) 安全性について

1) 本薬によるインヒビター発現について

本薬投与中の本薬に対する中和抗体（インヒビター）の発現状況について申請者は以下のとおり説明している。

3543試験において、142例が75曝露日数以上、148例が50曝露日数以上投与を受けた。本試験において、主要評価項目のFVIIIインヒビターの発現は認められなかった。3568試験においては、計187例の被験者が本薬の投与を受け、カットオフ日（2011年11月21日）まで主要評価項目のFVIIIインヒビターの発現は認められなかった。なお、実施中の3809試験（FVIII製剤による治療歴のない重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験）の治験薬副作用症例報告において本薬投与によるFVIIIインヒビター発現が1件報告された。

小児試験を対象とした3545試験では、計63例の被験者が本薬の投与を受け、59例が50曝露日数以上の投与を受けた。1例は、Visit 4の血液検査でインヒビター陽性（1.3BU/mL）であったが、再検査で陰性だったため、インヒビター発現の定義には合致しなかった。この被験者には他のFVIII製剤が投与されたため、20曝露日数で治験中止となった。カットオフ日までの治験参加期間が短かった3例の曝露日数はそれぞれ49日、48日、43日であった。

機構は、これまでに得られた臨床試験成績からは、本薬のインヒビター発現については、本薬の承認の可否に関わる問題となる事象は認められていないと考える。ただし、FVIII製剤投与によるインヒビター発現の可能性はあり、当該情報は極めて重要なものであると考える。したがって、申請者が現在実施中である、FVIII製剤による治療歴のない小児血友病A患者を対象とした3809試験や製造販売後において得られた情報について、必要に応じて速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があるものとする。

2) 投与に関連する事象について

血友病A患者における既存のFVIII製剤の投与では、在宅での自己注射が行われていることから、3543試験、3545試験及び3568試験では、トレーニングを受けた被験者自身又は介護者による在宅での自己注射が実施されている。これらの臨床試験において、投薬過誤（投与量の誤り及び投与手技の誤り）が3543試験では18例（12.0%）22件、3545試験では4例（6.3%）5件、3568試験では2例2件確認されている。3543試験の18例中2例が12～17歳の被験者であり、16例は18歳以上の成人であった。投薬過誤の内容は、誤用量（過剰用量、過少用量）の投与が20件で、その他薬剤使用過程における誤った技法（薬剤の希釈濃度違い1件、血管外への漏出1件）が見られた。なお、日本人被験者では投薬過誤の報告はなかった。

機構は、過剰用量投与された際の安全性について、症例数は限定されているものの、臨床上問題となる有害事象の発現は認められていないことを確認した。3543 試験及び 3545 試験では、特定の実施設の複数の被験者又は特定の被験者で複数回過誤が起こったものの、両試験の被験者が引き続き参加した 3568 試験では過誤が減少傾向にあったことから、家庭での自己注射が想定される本薬の使用開始に当たっては患者へ十分な説明を行い、患者の手技が適切であるかを確認し処方が行われる必要があると考える。

3) 小児における安全性について

申請者は、本薬の小児血友病 A 患者に対する安全性について、以下のように説明している。

3522 試験、3893 試験、3600 試験、3543 試験、3545 試験及び 3568 試験のカットオフ日までに報告された出血抑制の投与及び出血時の治療投与における有害事象が発現した症例数と件数を年齢層ごとに分けて評価したところ、6 歳未満では 19/31 例 (61.3%) 54 件、6 歳から 11 歳では 18/32 例 (56.3%) 46 件、12 歳以上 18 歳未満では 19/24 例 (79.2%) 66 件、18 歳以上では 98/127 例 (77.2%) 337 件であった。また、被験者当たりの 1 年間の有害事象発現件数 (件/人・年) は、6 歳未満では 3.53、6 歳から 11 歳では 2.44、12 歳から 18 歳未満では 2.71、18 歳以上の成人で 2.30 であり、6 歳未満の集団では他の年齢の集団と比較して発現頻度が高かった。6 歳未満の集団で他の年齢の集団よりも多く報告された有害事象は、上気道感染 (6 歳未満 : 16.1% (5/31 例)、6 歳以上 : 3.3% (6/183 例))、発熱 (6 歳未満 : 9.7% (3/31 例)、6 歳以上 : 5.5% (10/183 例))、嘔吐 (6 歳未満 : 9.7% (3/31 例)、6 歳以上 : 1.1% (2/183 例)) 及び咳嗽 (6 歳未満 : 9.7% (3/31 例)、6 歳以上 : 3.8% (7/183 例)) であった。インヒビターの発現はカットオフ日までどの年齢の集団群においても見られず、安全性プロファイルは小児と成人との間で違いはなかった。

機構は、小児においても本薬は忍容可能と判断した。また、本薬の臨床試験における有害事象の発現頻度に関して、6 歳未満の被験者において高い傾向があることについては、現時点で得られている情報は限定的であり、原因は明確にできないことから、製造販売後において情報を収集する必要があると考える。なお、安全性プロファイルについて、小児と成人との間に差異はみられないと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験では、重症型血友病 A 患者を対象に、既承認の FVIII 製剤と同様の出血時の治療投与、手術時及び出血抑制投与の使用方法について一定の成績が示されていることから、有効性が期待でき、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。

効能・効果の適応対象に関する記載について、申請効能・効果では「血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) 患者」とされている。本薬の適応対象としては、血友病 A 患者に加え、臨床試験には組み入れられていないインヒビター力価が低く、かつ血漿中 FVIII 活性が検出される後天性血友病 A 患者が想定される (*血栓止血誌* 22:295-322, 2011)。当該患者については、FVIII 製剤による治療方針は同様であり、有効性は血友病 A 患者と同様に期待できると考える。したがって、既承認の FVIII 製剤の記載を考慮して、同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者」とすることが適切と考える。なお、「出血傾向の抑制」とすることは受け入れ可能と考える。

(6) 用法・用量について

1) 出血時の治療投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

出血時の治療投与及び手術時投与に関する用法・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。

血友病患者に対する出血時の治療投与におけるFVIII製剤の必要投与量の計算式(必要単位(IU) = 体重(kg) × 第VIII因子の目標上昇値(%又はIU/dL) × 0.5(IU/kg/IU/dL))、出血エピソード及び外科手術における用量の指標は、欧州医薬品庁の「ヒト血漿由来及び遺伝子組換え血液凝固第VIII因子製剤のcore SPCのガイドライン」(Guideline on core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. Rev.1, 2007 of EMEA/CPMP/BPWG/1619/1999, 1999)(以下、「core SPCガイドライン」)に準じて設定した。必要投与量の計算式は、「世界血友病連盟の血友病治療ガイドライン」(*Haemophilia* 19:e1-47, 2013)(以下、「WFHガイドライン」)及び「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」(日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会)(以下、「JSTHガイドライン」)にも示されていること、及び、本薬の単回投与後の薬物動態プロファイルはアドベイトと同様であり(3522試験)、小児患者に対する単回投与後の薬物動態プロファイルは試験前までに使用していたFVIII製剤と同様であったことから(3545試験)、FVIII製剤の必要投与量の計算式並びに出血時の治療投与及び手術時投与における用量の指標は、本薬の用法・用量として適用可能と判断した。

機構は、FVIII製剤である本薬の用法・用量のうち、出血時の治療投与及び手術時投与における投与量については、core SPCガイドラインに記載されているFVIII製剤の必要投与量の計算式が参考になることは理解する。しかし、計算式を用法・用量の表記とすることは、わかりやすさの観点から懸念があると考ええる。申請された用法・用量に記載されている計算式及び計算で用いる用量の指標は、体重あたり投与量に換算すると、軽度、中等度及び重度の出血に対してそれぞれ10~20 IU/kg、15~30 IU/kg及び30~50 IU/kg、小手術及び大手術に対してそれぞれ15~30 IU/kg及び40~50 IU/kgとなることを考慮すると、既承認の遺伝子組換えFVIII製剤であるコージネイト®及びアドベイトと同様に、通常1回体重1kgあたり10~30 IUを投与する旨を設定することが適切と考える。また、本薬の臨床試験における出血時の治療投与の1回あたりの投与実績(平均値±標準偏差(範囲))は、3543試験では30.4±10.8(9.8~61.1) IU/kg、3545試験では40.4±16.6(25.5~193.8) IU/kgであったことを考慮するとし、FVIII欠乏の重症度、出血の部位や程度及び患者の臨床症状に応じて適宜増減する旨を設定することが適切と考える。なお、申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量の目安や投与間隔等については、添付文書や資料により情報提供を行うことで差し支えないと考える。

2) 出血抑制投与に関する用法・用量の設定について

出血抑制投与(定期補充療法)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。

定期補充療法を行った3試験のプロトコルは、WFHガイドライン及びcore SPCガイドラインの記述を基に、若年患者において半減期が短い可能性も考慮して設定した。臨床試験の結果、定期補充療法の有効性が示されたことから、3試験のプロトコルと同様に定期補充療法の用法・用量を設定することとした。

機構は、以下のように考える。

出血抑制を目的とした FVIII 製剤の定期的な投与については、国際的な血友病ガイドライン (WFH ガイドライン、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会 (NHF MASAC) (MASAC document #179、<http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac179.pdf>)、英国血友病センター医師会 (UKHCDO) (*Br J Haematol* **149**:498-507, 2010)) において推奨する記載がなされている。また、本邦における既承認の FVIII 製剤については、用法・用量としては明記されていないものの、厚生労働省の委託調査によると、週 1 回以上の定期補充療法の実施状況は、あり：1161 例、なし：1167 例、不明：79 例と報告されており (血液凝固異常症全国調査 平成 24 年度報告書)、本邦でも定期補充療法が実施されている実態がある。本薬については、日本人を含む 3543 試験において、148 例に対して 50 曝露日数以上の定期的な投与が行われ、安全性上特段の問題はなく (「(4) 安全性について」の項参照)、臨床試験で設定した用法・用量の範囲で定期的投与の用法・用量を設定することは可能と考える。したがって、通常、体重 1kg あたり 20~40 IU を隔日投与、又は 20~50 IU を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg あたり 25~50 IU を隔日投与、又は 25~60 IU 旨を週 3 回投与する旨を規定するとの申請内容は適切と判断した。

3) 注射速度について

注射速度に関する用法・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。

WFHガイドラインでは、「血液凝固第VIII因子 (FVIII) 製剤は成人では3mL/分を超えない速度で、年齢の低い患者には100単位/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する。」ことが推奨されている。本薬では、臨床試験を通して製剤の投与は1~2mL/分での注射速度をプロトコルに規定し、その結果、急性反応を含む有害事象は発生しなかったことから、「本薬は添付溶解液の全量を用いて溶解し、1~2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。」と規定することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上の 1) ~3) 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】

本剤を添付溶解液の全量を用いて溶解し、1~2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の臨床症状により適宜増減する。

なお、重症型血友病 A 患者に定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20~40 国際単位を隔日投与、又は 20~50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25~50 国際単位を隔日投与、又は 25~60 国際単位を週 3 回投与する。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の内容について、以下のように説明している。

本薬は長期にわたって繰り返し使用されることが予想されることから、製造販売後に長期使用における安全性に関する情報を収集する必要がある。とりわけFVIIIインヒビター (中和抗体) の

発現は、FVIII補充療法における大きな問題であり、その危険因子及びインヒビター発現の転帰は重要な調査対象であるため、重点調査項目として設定する。また、アレルギー反応及び過敏症は、本薬の治験時の報告及び市販されている他のFVIII製剤で確認されていることから、製造販売後においても重点的に情報を収集する。

本邦における血友病Aの患者数ならびに既に市販されている他のFVIII製剤による市場占有率を考慮した場合、本薬によって治療される症例は限られることが予想される。したがって、重点調査項目として挙げているリスク等を検討するためには、可能な限り多くの症例を収集する必要があると考え、当初、全例調査方式を選択したが、実現可能性を考慮した調査症例数として目標症例数を30例と設定した特定使用成績調査（登録期間4年、調査期間6年、各症例の観察期間2年）に計画を変更する。また、特定使用成績調査（長期使用）とした理由は、症例数が少ない中でも観察期間を2年と設定することで、各症例あたり複数エピソードの有効性及び安全性の情報が収集可能となり、重点調査項目について評価することができると判断したためである。

機構は、以下のように考える。

製造販売後の重点調査項目として、臨床試験の主要評価項目であったインヒビターの発現、本薬がタンパク質製剤であることから発現することが否定できない過敏症（アレルギー等）反応を設定しているものの、調査結果に対する評価の方法や検討期間の妥当性は明確ではないと考える。本薬は、臨床試験において検討された投与期間を超える長期にわたって使用されることが想定されていることから、製造販売後の調査においては、長期使用と短期使用における安全性情報を比較し、長期間使用した場合の安全性を評価する必要があると考える。また、臨床試験において、6歳未満の小児における有害事象の発現頻度が高かったことを踏まえ、治療歴の有無にかかわらず、一定数の小児を対象とした調査が可能となるよう計画することが必要と考える。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.5.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験責任医師変更後、分担する業務の一覧表が作成されていなかった事例、説明文書の記載不備、被験者の意思に影響を与える情報を被験者に提供して治験継続の意思を確認したことが文書に記載されていなかった事例、治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る規定の不遵守等）等が認められた。また、治験依頼者において、治験責任医師変更後、治験実施計画書の内容に関する同意を治験責任医師から得ていなかった事例及び説明文書の記載不備に関してモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、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判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の血液凝固第 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期待され、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。また、本薬は、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治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考ええる。

機構は、有効性、安全性及び製造販売後調査等について、専門協議でさらに検討を行った上で、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。

審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 31 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、 同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 27 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

以降、個々の臨床試験 (NN7008-xxxx 試験) を「xxxx 試験」と表記する。

(1) 出血時の治療投与の有効性について

機構は、3522 試験における薬理活性及び薬物動態の結果から、本薬とアドベイトに明らかな差異はなかったことから、ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 製剤としての有効性は期待できると判断した。また、臨床試験では、出血時の治療投与の有効性について、事前に設定された評価基準に基づいて止血の成功率が評価され、各試験において、高い止血成功率が得られたことから (3543 試験 : 80.8% (403/499 回)、3545 試験 : 92.1% (116/126 回)、3568 試験 : 87.2% (319/366 回))、小児も含め本薬の有効性は期待できると判断した。

手術時投与の有効性についても、3543 試験及び 3568 試験の結果から、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 出血抑制投与の有効性について

機構は、本薬の臨床試験では、出血抑制を目的とした定期的な投与が行われ、各試験における推定年間出血率 (3543 試験 : 6.50 回/人・年、3545 試験 : 5.33 回/人・年、3568 試験 : 3.54 回/人・年) は、3543 試験及び 3545 試験参加前に出血時治療のみを実施していた被験者の推定年間出血率 (3543 試験 : 51.5 回/人・年、3545 試験 : 30.4 回/人・年)、及び文献情報 (*Semin Hematol* **38 Suppl 4**:52-9, 2001、*Haemophilia* **9**:38-49, 2003、*Thromb Haemost* **83**:811-6, 2000、*N Engl J Med* **357**:535-44, 2007、*N Engl J Med* **323**:1800-5, 1990) から得られた既存の FVIII 製剤で出血時治療のみを実施した場合の推定年間出血率 (22.0 回/人・年) と比較し、明らかに低い値であると考えた。また、本薬の臨床試験における推定年間出血率は、既存の FVIII 製剤を定期的に投与した成

績に関する文献情報 (*Semin Hematol* **38 Suppl 4**:52-9, 2001、*Haemophilia* **9**:38-49, 2003、*Thromb Haemost* **83**:811-6, 2000、*N Engl J Med* **357**:535-44, 2007、*N Engl J Med* **323**:1800-5, 1990、*Haemophilia* **10**:428-37, 2004、*Haemophilia* **13**:9-11, 2007、*Haemophilia* **15**:869-80, 2009、*Haemophilia* **11**:444-51, 2005) における推定年間出血率 (6.4 回/人・年) と比較して、同様と考えられた。以上より、本薬を定期的に投与することによる出血抑制に対する有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 安全性について

機構は、現在までに得られた情報から、小児も含め、本薬は忍容可能と判断した。ただし、FVIII 製剤投与によるインヒビター発現の可能性はあり、当該情報は重要なものであると考えることから、申請者によって現在実施されている FVIII 製剤による治療歴のない外国人小児血友病 A 患者を対象とした 3809 試験や製造販売後において得られた情報について、必要に応じて速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考えた。また、6 歳未満の被験者において有害事象の発現頻度が高い傾向があることについては、現時点で得られている情報は限定的で、原因は不明確であり、製造販売後において情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験の成績から、血友病 A 患者に対する出血時の治療投与、手術時及び出血抑制投与における本薬の有効性は期待でき、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。

本薬の適応対象としては、血友病 A 患者 (先天性 FVIII 欠乏症患者) に加え、臨床試験には組み入れられていない、インヒビター力価が低く、かつ血漿中 FVIII 活性が検出される後天性血友病 A 患者 (後天性 FVIII 欠乏症患者) も対象となると想定される (*血栓止血誌* **22**:295-322, 2011)。後天性血友病 A 患者については、FVIII 製剤による治療方針は血友病 A 患者と同様であり、有効性は血友病 A 患者と同様に期待できると考えた。したがって、申請効能・効果である「血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制」について、既承認の FVIII 製剤の効能・効果では「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。」とされていることを考慮して、効能・効果における対象は「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者」とすることが適切と判断した。また、「出血傾向の抑制」は受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、効能・効果の記載について指示し、申請者は「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」に変更する旨を回答した。

(5) 用法・用量について

1) 出血時の治療投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

機構は、提出された資料から、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断していることから、用法・用量は、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤であるコージネイト®及びアドベイトと同様に、通常、1 回体重 1kg あたり 10~30 国際単位 (以下、「IU」) を投与し、FVIII 欠乏

の重症度、出血の部位や程度及び患者の臨床症状に応じて適宜増減する旨を設定することが適切であり、本薬の臨床試験における出血時の治療投与の1回あたりの投与実績（3543試験：30.4±10.8（9.8～61.1）IU/kg、3545試験：40.4±16.6（25.5～193.8）IU/kg）を考慮しても妥当であると判断した。なお、申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量の目安や投与間隔等については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意又は資材によって情報提供を行うことで差し支えないと考えた。

専門委員からは、血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血時のFVIII製剤の投与量は、出血の状況に応じて判断しており、用法・用量として詳細に設定することは望ましくないとの意見も出され、用法・用量に関する機構の判断は支持された。

2) 出血抑制投与に関する用法・用量の設定について

機構は、日本人を含む3543試験において、148例に対して50曝露日数以上の定期的な投与が行われ、安全性については忍容可能であったこと、及び、本薬の出血抑制に対する有効性は期待できると判断したことを踏まえ、臨床試験において設定した用法・用量の範囲で定期的な投与の用法・用量を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出され、機構は、申請者に適切に伝達した。

- ・ 既承認のFVIII製剤による出血抑制を目的とした定期的な投与は、国際的な血友病ガイドラインにおいて推奨されており、臨床現場においては既に普及・確立した治療法であることから、既承認のFVIII製剤と同様の臨床的位置付けである本薬において、用法・用量の中で、「定期的な投与」を明確化することは適正使用の観点からも望ましい。
- ・ 新規の患者に対しては既承認のFVIII製剤による定期的な投与が実施されることが一般的になってきており、本薬でのみ、用法・用量で「定期的な投与」について言及されたとしても、医療現場で混乱が生じることはない。
- ・ 本薬において初めて用法・用量で「定期的な投与」が言及されたことを、製造販売後に販売促進として用いられるべきではない旨を申請者に指導すべきである。

また、申請用法・用量では、定期的な投与については重症型血友病A患者が対象とされていることについて、機構は、重症型血友病A患者に限定する必要があるのか申請者に説明を求めたところ、申請者は、本薬の定期的な投与を重症型血友病A患者に限定する必要はないと考える旨を回答した。

3) 注射速度について

機構は、投与速度（1～2mL/分）については、提出された臨床試験において急性反応を含む有害事象は認められず、忍容可能であったことから、本薬の注射速度を臨床試験のプロトコルに基づいて1～2mL/分と設定することは適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上1)～3)の議論を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を以下のように変更するよう申請者に指示した。

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。

(6) 医薬品リスク管理計画書（案）について

機構は、審査報告（1）の「II.4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要< 審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の長期使用における安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査（長期使用）については、本薬の長期使用に関する評価方法を明確にし、さらに、臨床試験において得られていない情報を収集・評価する計画とすることが適切であると考え、以下の点を検討する必要があると判断した。

- ・ 長期使用における安全性を評価するにあたっては、本薬の短期使用時点における有害事象及びインヒビター発現との比較評価を行うこと。
- ・ 臨床試験において、6 歳未満の小児における有害事象の発現頻度が高かったこと及び日本人小児への投与経験がないことを考慮し、一定数の小児患者を調査対象に含めること。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に指示した。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画については、表 1 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに表 2 及び表 3 に示す追加の医薬品安全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 1：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

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
・インヒビター発現 ・ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応	該当なし	・治療歴のない患者における安全性 ・長期投与における安全性 ・小児における安全性
有効性検討事項		
・長期投与における有効性		

表 2：医薬品リスク管理計画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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用） ・製造販売後臨床試験 ¹	・市販直後調査

1：本薬の承認取得後に 3568 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本薬が使用可能となるまで実施。

表 3：特定使用成績調査（長期使用）計画（案）の骨子

目的	使用実態下での本薬の長期投与における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	30 例（そのうち小児は 6 例程度含まれることが想定される）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・インヒビター、ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応の発生率、有害事象及び副作用の発生状況 ・出血時の治療投与、手術中及び術後における本薬の止血効果、出血時の治療投与、手術、定期的投与における本薬の総投与量

(7) 品質について

製法 D で製造された原薬（原薬処方 ■■■）の長期保存試験の成績（18 か月）及び製剤の長期保存試験（条件 4 及び 5）の成績（18 か月）が新たに提出された（審査報告（1）2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞の項参照）。

原薬の有効期間は、製法 C で製造された原薬（原薬処方 ■■■）の長期保存試験成績に基づいて、低密度ポリエチレン製瓶を用いて、■■■～■■■℃で保存するとき、遮光下で 24 か月とされた。また、製剤の有効期間は、製法 C で製造された原薬（原薬処方 ■■■）から製剤化された製剤の長期保存試験成績（条件 1 及び 2）に基づいて、2～8℃で保存するとき、24 か月とされ、24 か月の有効期間中、室温で保存した場合は再び 2～8℃に戻さないこと、加えて室温での保存期間は最長 6 か月であることを条件に、室温保存が可能とされた。

製法 C では、■■■クロマトグラフィー樹脂及び原薬処方が、申請製法 D と異なる。申請者は、製法 C で製造された原薬（原薬処方 ■■■）の長期保存試験成績に基づいて、原薬の有効期間を設定していること、及び製法 C で製造された原薬（原薬処方 ■■■）から製剤化された製剤の長期保存試験成績に基づいて、製剤の有効期間を設定していることの適切性について、以下のように説明している。

■■■クロマトグラフィー樹脂の変更は、有効成分であるツロクトコグ アルファのモノマーと不純物との分離の向上のために実施した。当該変更により、不純物である■■■、■■■、■■■及び■■■の量が低下し、ロット間のツロクトコグ アルファモノマー含量のばらつきが低減したことを確認している。原薬処方 ■■■は、■■■と■■■の■■■を■■■とするために、原薬処方 ■■■の各添加剤の濃度を最大 ■■■%低下させた処方である。添加剤濃度の変動（±■■■%）が製剤の安定性（■■■℃、■■■ か月）に及ぼす影響の検討から、原薬処方における添加剤濃度の最大 ■■■%の相違は許容できると評価した。

また、製法 C 及び製法 D で製造した原薬の特性解析から、トリプシンペプチドマップのピークパターン、糖鎖マップから得られる糖鎖構造及び N 型グリカンの相対量、トロンビンマップから得られる質量ピークパターン、SDS-PAGE のバンドパターン、RP-HPLC プロファイル、並びに SE-HPLC プロファイルは同等であると評価している。加えて、原薬規格試験の結果から、両製法で製造された原薬はいずれも出荷規格を満たし、製法 D で製造された原薬は、製法 C で製造された原薬に比較して、不純物の量が同等以下であることを確認している。

さらに、製法 C 及び製法 D で製造された原薬の ■■■ か月間の長期保存試験成績の比較から、■■■ か月間の変動傾向は両試験間で同様であり、製法 C と製法 D の差異は原薬の安定性に影響を及ぼさないと考えた。したがって、製法 C で製造した原薬（原薬処方 ■■■）の長期保存試験成績に基づいて、原薬の有効期間を設定すること、及び、製法 C で製造した原薬（原薬処方 ■■■）から製剤化

された製剤の長期保存試験成績に基づいて、製剤の有効期間を設定することは適切であると考えた。

機構は、原薬の製法におけるクロマトグラフィー樹脂及び原薬処方の変更が、有効成分であるツロクトコグ アルファの安定性に及ぼす影響は認められていないことから、製法 C で製造された原薬（原薬処方）の長期保存試験成績に基づいて原薬の有効期間を設定すること、及び、製法 C で製造された原薬（原薬処方）から製剤化された製剤の長期保存試験成績に基づいて製剤の有効期間を設定することは受入れ可能と判断した。審査報告（1）（「2. 品質に関する資料<審査の概略>」）に記載の検討結果及び以上の検討から、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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。また、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は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・効果]	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]	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。