

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] バイクロット配合静注用
[一 般 名] 乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、特定生物由来製品に該当するとされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り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。

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
17	12	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>

審査報告書

平成 26 年 5 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]	バイクロット配合静注用
[一 般 名]	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
[申 請 者 名]	一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 7 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6mg 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、(2) 新医療用配合剤
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 337 号、平成 26 年 5 月 13 日付薬食審査発 0513 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部]	ワクチン等審査部

審査結果

平成 26 年 5 月 13 日

[販 売 名] バイクロット配合静注用
[一 般 名] 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
[申 請 者 名] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 7 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血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、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、本薬の投与対象となる患者における安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに情報収集が必要と考える。

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、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した。

[効能・効果] 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制
[用法・用量] 本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL で溶解する。活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 μ g を 2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1kg 当たり 180 μ g を超えないこととする。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り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 26 年 3 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	バイクロット配合静注用 (バイクロット静注用 1.5mg (申請時) から変更)
[一 般 名]	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
[申 請 者 名]	一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 7 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6mg 含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子又は血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制
[申請時用法・用量]	本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、活性化人血液凝固第 VII 因子として 1 回の注射当たり症状に応じて 60~120 μ g/kg を 8 時間以上の間隔をあけて静脈内に緩徐に注射する。

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

血友病は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 又は血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIX」) の欠乏又は機能低下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。

血友病患者に対する基本的な止血治療は FVIII 製剤又は FIX 製剤を用いた欠乏因子の補充による治療である。しかし、一部の患者には投与された FVIII や FIX に対する中和抗体 (以下、「インヒビター」) が出現し、FVIII 製剤や FIX 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 又は FIX に対するインヒビターを保有する患者 (以下、「インヒビター保有患者」) の急性出血又は手術時の治療としては、①高用量の FVIII 製剤や FIX 製剤の補充による、血漿中インヒビターの中和、並びに FVIII 又は FIX 活性を止血レベルに到達させる治療、及び② FVIII と FIX 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、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤 (ファイバ注射用、バクスター株式会社) 及び遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (ノボセブ[®]HI 静注用、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社) が承認されている。

乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 (以下、「本薬」) は、一般財団法人化学及血清療法研究所が開発した、活性化人血液凝固第 VII 因子 (以下、「FVIIa」) と人血液凝固第 X 因子を有効成分として、1:10 のタンパク質重量比で含有する薬剤であり、単味の FVIIa よりも止血効果が増強及び持続することを企図している。

本薬の開発は、本邦において非出血時のインヒビター保有患者を対象とした第 I 相臨床試験 (MC710-01 試験) が 20 年 月 から開始され、次に、関節内出血時のインヒビター保有患者を

対象とした第Ⅱ相臨床試験（MC710-02 試験）が20 年 月から、さらに、種々の出血時のインヒビター保有患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（MC710-03 試験）が20 年 月から開始された。現時点で、海外における本薬の開発は行われていない。

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号）に基づき、申請時の「バイクロット静注用1.5mg」から「バイクロット配合静注用」に販売名が変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

バイクロット配合静注用は、活性化人血液凝固第Ⅶ因子（以下、「FVIIa」）及び人血液凝固第Ⅹ因子（以下、「FX」）を有効成分とする製剤である。

(1) 原薬

1) FVIIa 原画分

①製造方法

FVIIa 原画分の製造工程は、冷融解・遠心分離、陰イオン交換クロマトグラフィー1、イムノアフィニティークロマトグラフィー、有機溶媒／界面活性剤（以下、「S/D」）処理、陰イオン交換クロマトグラフィー2、活性化、ウイルス除去膜ろ過及び透析・濃縮工程からなる。透析・濃縮工程で得られた工程液が FVIIa 原画分とされ、容器に分注される。重要工程は、イムノアフィニティークロマトグラフィー、S/D 処理、陰イオン交換クロマトグラフィー2、活性化及びウイルス除去膜ろ過工程とされている。また、工程で得られた工程液（ ）が重要中間体とされ、容器において、℃以下で 年まで保存可能とされている。

FVIIa 原画分の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

②外来性感染性物質の安全性評価

i) ヒト血漿

原料として使用されているヒト血漿は、日本で採血された血液に由来し、平成15年5月15日付医薬発第0515020号医薬局長通知に示す「献血」の定義に該当するものである。当該ヒト血漿は生物由来原料基準に適合し、パルボウイルス B19 DNA 及び A 型肝炎ウイルス（以下、「HAV」）RNA に対する核酸増幅検査（以下、「NAT」）も実施されている。加えて、冷融解・遠心分離工程で得られるクリオプレシピテートが除かれた上清及びクリオプレシピテートに対し、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）DNA、C 型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）RNA 及びヒト免疫不全ウイルス（以下、「HIV」）RNA に対する NAT が実施されている。

ii) 製造工程におけるウイルス不活化／除去処理

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、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た。製剤の凍結乾燥工程及び加熱工程を含むウイルスクリアランス試験結果を表 2-1 に示す。これらの結果から、FVIIa 原画分及び製剤の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 2-1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀) *1				
	PRV*2	BVDV*3	PPV*4	HAV	HIV
S/D 処理	■	■	■	■	■
ウイルス除去膜ろ過	■	■	■	■	■
凍結乾燥・加熱工程 (製剤)	■	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	≥11.2	≥12.2	6.7	≥8.9	≥12.2

*1：ウイルススクリアランス試験は繰り返し2回行われ、ウイルススクリアランスの低いほうの値を示した。

*2：仮性狂犬病ウイルス

*3：ウシウイルス性下痢ウイルス

*4：プタパルボウイルス

N.D.：試験を実施していない。

iii) ヒト血漿以外の生物由来原材料

FVIIa 原画分の製造工程では、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程において、ブタ腸粘膜由来のヘパリンナトリウム及び抗ヒト血液凝固第 VII 因子 (以下、「FVII」) マウスモノクローナル抗体が使用されている。ヘパリンナトリウムは生物由来原料基準に適合し、製造工程においてウイルス不活性化処理が行われ、ウイルス不活性化能が評価されている。抗 FVII マウスモノクローナル抗体に関しては、製造する細胞株のマスター・セル・バンク (以下、「MCB」) 及び培養上清、並びに精製した抗体について純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、電子顕微鏡観察、同種指向性レトロウイルス否定試験、異種指向性レトロウイルス否定試験、マウス抗体産生試験) が実施された結果、MCB の電子顕微鏡観察で認められた、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス様粒子を除き、感染性物質は検出されなかった。また、当該抗体は精製後に平均孔径 ■nm のウイルス除去膜でろ過されている。

③製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

FVIIa 原画分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。

- 製法 A から製法 B : ■■■■■、■■■■■ (■■■、「■■■■」) ■■■■■
■■■■■ ■■■■■ の変更、並びに ■■■■■
■■■■■
- 製法 B から製法 C : ■■■■■ ■■■■■ の変更
- 製法 C から製法 D : ■■■■■ の変更等
- 製法 D から製法 E : ■■■■■ 変更
- 製法 E から製法 F (申請製法) : ■■■■■ の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施された。また、製法 ■ から製法 ■ の変更時には、■■■■■ ウイルスクリアランス試験が再度実施されている。

④特性

i) 構造・組成

ア) 一次構造

- アミノ酸組成分析の結果、FVII 遺伝子塩基配列から予想される理論値と矛盾しなかった。
- H鎖をトリプシンで、L鎖をリシルエンドペプチダーゼで消化したペプチドマップ分析により、FVIIaのH鎖及びL鎖のアミノ酸配列に帰属することが確認された。ただし、H鎖の202~227残基に相当するペプチドは確認できなかった。
- C末端アミノ酸配列分析の結果、H鎖、L鎖ともに予想どおりのアミノ酸配列であった。また、H鎖ではわずかながら██████████及び██████████の存在も確認された。

イ) 糖鎖構造

- 呈色反応によりアミノ糖、シアル酸及び中性糖の含量を測定したところ、本原画分1mol当たりのアミノ糖、シアル酸及び中性糖の含量はそれぞれ████~████mol、████~████mol及び████~████molであった。
- ペプチドマップ分析の結果、H鎖の170番目のアスパラギン残基にN-結合型糖鎖が結合していること、L鎖の52番目及び60番目のセリン残基にO-結合型糖鎖、145番目のアスパラギン残基にN-結合型糖鎖が結合していることが確認された。

ii) 物理的・化学的性質

ア) 分子量

- 質量分析の結果、約50kDaであり、アミノ酸配列を基に算出される理論値(45.5kDa)との差は、糖鎖によるものと考えられた。

イ) 電気泳動

- SDS-ポリアクリルアミド電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)の結果、非還元条件では、約████kDaの主バンドに加え、████kDa以上、約████kDa、約████kDa及び████kDa以下のバンドが確認された。還元条件では、約████kDa及び約████kDaの主バンドに加え、████kDa以上のバンド及び████kDa以下のバンドが確認された。
- ウェスタンブロット分析の結果、SDS-PAGEで認められるバンドは全て抗FVII抗体と交差反応を示した。
- SDS-PAGEの各バンドのN末端アミノ酸配列分析を行った結果、非還元条件で認められる主バンドはFVIIa又はFVII、その他のバンドはFVIIaの凝集物、FVIIaの██████████、FVIIaの████、並びにFVIIaの████の██████████と推定された。還元条件で認められる主バンドはFVIIaのH鎖及びL鎖、その他のバンドはFVIIaの██████████及びFVIIaの██████████と推定された。
- 等電点電気泳動の結果、等電点は約████であった。

ウ) 液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィーの結果、主ピークの他に、FVIIaの凝集物及び██████████を含むピークも認められた。

- 逆相クロマトグラフィーの結果、単一のピークが認められた。

エ) その他

- 吸光係数 (280nm) は [] ± [] であり、文献 (*J Biol Chem* **256**:253-9, 1981) の報告値 (13.9) と同等であった。
- 紫外吸収スペクトル測定を行った結果、280nm に吸収極大を示した。
- 円偏光二色性 (以下、「CD」) スペクトル測定を行った結果、 [] ~ [] nm に偏光するスペクトルパターンを示した。

iii) 生物学的性質

- FVII 欠乏血漿を用いてプロトロンビン時間 (以下、「PT」) 法により生物活性を測定した結果、比活性は [] ~ [] 国際単位 (以下、「IU」) /µg であった。

iv) 目的物質関連物質

FVIIa の目的物質関連物質に該当するとされた分子種は挙げられていない。

v) 不純物

ア) 製造工程由来不純物

ヒト血漿由来の不純物として []、その他の不純物として、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程で使用される抗 FVII マウスモノクローナル抗体及びヘパリンナトリウム、並びに S/D 処理工程で使用される TNBP 及びポリソルベート 80 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。抗 FVII マウスモノクローナル抗体、TNBP 及びポリソルベート 80 については、FVIIa 原画分の規格及び試験方法により管理される。また、原画分に混入する可能性は低いものの、インヒビターを保有する血友病患者に投与した際にショック等の原因となり得る物質として、ヒト血漿由来の血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 及び血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIX」) の含量を測定した結果、定量限界未満であった。

イ) 目的物質由来不純物

サイズ排除クロマトグラフィーで検出される FVIIa の凝集物、並びに SDS-PAGE で検出される FVIIa の前駆体である FVII 及び FVIIa の分解物が目的物質由来不純物とされた。凝集物については FVIIa 原画分の規格及び試験方法 (サイズ排除クロマトグラフィー) により管理される。FVII 及び FVIIa の分解物については、FVIIa 原画分の規格及び試験方法 (SDS-PAGE) で管理される。なお、SDS-PAGE は、審査の過程において設定されたものである (「<審査の概略> (1) 分解物に関する規格設定について」の項参照)。

⑤原薬の管理

FVIIa 原画分の規格及び試験方法として、含量 (FVIIa 力価)、確認試験 (SDS-PAGE)、純度試験 (サイズ排除クロマトグラフィー、抗 FVII マウス IgG、ポリソルベート 80、TNBP) 及び力価試験 (FVII 欠乏血漿を用いた PT 法) が設定されている。なお、確認試験 (SDS-PAGE) は、審

査の過程において設定されたものである（「<審査の概略>（1）分解物に関する規格設定について」の項参照）。

⑥原薬の安定性

FVIIa 原画分の安定性試験は、表 2-2 のとおりである。

表 2-2 FVIIa 原画分の安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 C	3	■±■℃	■ 容器	■ か月
短期的■℃保存試験	製法 D	1	■℃以下		■ 日
凍結融解繰り返し試験	製法 D	1	■±■℃/室温 回繰り返し		—
液状安定性試験	製法 D	1	■		■ 時間

長期保存試験では、FVIIa 力価の変動が認められたものの、測定誤差によるものと考えられ、その他の試験項目においては、経時的な変化は認められなかった。短期的■℃保存試験では、安定性試験の実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。凍結融解繰り返し試験においても、変化は認められなかった。液状安定性試験においては、FVIIa 力価のわずかな低下が認められたが、明確な変化は認められなかった。なお、申請製法である製法 F の FVIIa 原画分の安定性試験は実施されていないものの、製法 C から製法 F への変更はいずれも軽微であること（「③製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）、並びに同等性/同質性評価及び不純物プロファイルの検討結果から、製法 C から製法 F への変更は FVIIa 原画分の品質に影響を及ぼさないと判断し、製法 C の長期保存試験成績をもって、申請製法である製法 F の FVIIa 原画分の有効期間が設定された。

以上より、FVIIa 原画分の有効期間は、■容器で■℃以下で保存するとき、■年とされた。また、■℃で保存するとき■日、液状で室温保存するとき■時間まで安定であるとされた。

2) FX 原画分

①製造方法

FX 原画分の製造工程は、冷融解・遠心分離、陰イオン交換クロマトグラフィー1、イムノアフィニティークロマトグラフィー、S/D 処理、陰イオン交換クロマトグラフィー2、疎水クロマトグラフィー、ウイルス除去膜ろ過及び透析・濃縮工程からなる。透析・濃縮工程で得られた工程液が FX 原画分とされ、■容器に分注される。重要工程は、イムノアフィニティークロマトグラフィー、S/D 処理、陰イオン交換クロマトグラフィー2、疎水クロマトグラフィー及びウイルス除去膜ろ過工程とされている。また、■工程で得られた工程液（■）が重要中間体とされ、■容器において、■℃以下で■年まで保存可能とされている。

FX 原画分の製造工程について、実生産スケールでプロセス評価が実施されている。

- 製法 D から製法 E : ██████████ の変更
 - 製法 E から製法 F (申請製法) : ██████████ の変更
- これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施された。また、製法 ██████████ から製法 ██████████ の変更時には、██████████ ウイルスクリアランス試験が再度実施されている。

④特性

i) 構造・組成

ア) 一次構造

- アミノ酸組成分析の結果、FX 遺伝子塩基配列から予想される理論値と矛盾しなかった。
- H 鎖及び L 鎖をそれぞれリシルエンドペプチダーゼで消化したペプチドマップ分析により、FX の H 鎖及び L 鎖のアミノ酸配列に帰属することが確認された。
- C 末端アミノ酸配列分析の結果、H 鎖では ██████████ (██████████) が ██████████ していること、L 鎖では予想どおりのアミノ酸配列に加え、██████████ (██████████) が ██████████ した分子及び ██████████ (██████████) ██████████ した分子も存在することが確認された。

イ) 糖鎖構造

- 呈色反応によりアミノ糖、シアル酸及び中性糖の含量を測定したところ、本原画分 1mol 当たりのアミノ糖、シアル酸及び中性糖の含量はそれぞれ ██████████ ～ ██████████ mol、██████████ ～ ██████████ mol 及び ██████████ ～ ██████████ mol であった。
- ペプチドマップ分析の結果、H 鎖の 17 番目、29 番目及び 301 番目のスレオニン残基に O-結合型糖鎖が結合し、39 番目及び 49 番目のアスパラギン残基に N-結合型糖鎖が結合していることが確認された。

ii) 物理的・化学的性質

ア) 分子量

- 質量分析の結果、約 58kDa であり、アミノ酸配列を基に算出される理論値 (50.4kDa) との差は、糖鎖によるものと考えられた。

イ) 電気泳動

- SDS-PAGE の結果、非還元条件では、約 ██████████ kDa の主バンドに加え、約 ██████████ kDa、約 ██████████ kDa 及び約 ██████████ kDa のバンドが確認された。還元条件では、約 ██████████ kDa 及び約 ██████████ kDa の主バンドに加え、約 ██████████ kDa のバンドが確認された。
- ウェスタンブロット分析の結果、SDS-PAGE で認められるバンドは全て抗 FX 抗体と交差反応を示した。
- SDS-PAGE の各バンドの N 末端アミノ酸配列分析を行った結果、非還元条件で認められる主バンドは FX であり、その他のバンドは FX の凝集物、FX の ██████████ 及び FX の分解物と推定された。還元条件で認められる主バンドは FX の H 鎖及び L 鎖、その他のバンドは FX の分解物と推定された。
- 等電点電気泳動の結果、等電点は約 ██████████ であった。

ウ) 液体クロマトグラフィー

- サイズ排除クロマトグラフィーの結果、主ピークの外に、FX の凝集物のピークも認められた。
- 逆相クロマトグラフィーの結果、単一のピークが認められた。

エ) その他

- 吸光係数 (280nm) は $\blacksquare \pm \blacksquare$ であり、文献 (*Biochemistry*. **16**:698-706, 1977) の報告値 (11.6) と同等であった。
- 紫外吸収スペクトル測定を行った結果、280nm に吸収極大を示した。
- CD スペクトル測定を行った結果、 $\blacksquare \sim \blacksquare$ nm に偏光するスペクトルパターンを示した。

iii) 生物学的性質

- FX 欠乏血漿を用いて活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) 法により生物活性を測定した結果、比活性は $\blacksquare \sim \blacksquare$ IU/mg であった。

iv) 目的物質関連物質

FX の目的物質関連物質に該当するとされた分子種は挙げられていない。

v) 不純物

ア) 製造工程由来不純物

ヒト血漿由来の不純物は挙げられておらず、その他の不純物として、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程で使用される抗 FX マウスモノクローナル抗体及びヘパリンナトリウム、並びに S/D 処理工程で使用される TNBP 及びポリソルベート 80 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。抗 FX マウスモノクローナル抗体、TNBP 及びポリソルベート 80 については、FX 原画分の規格及び試験方法により管理される。また、原画分に混入する可能性は低いものの、インヒビターを保有する血友病患者に投与した際にショック等の原因となり得る物質として、ヒト血漿由来の FVIII 及び FIX の含量を測定した結果、定量限界未満であった。

イ) 目的物質由来不純物

サイズ排除クロマトグラフィーで検出される FX の凝集物、SDS-PAGE で検出される FX の分解物、及び活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) が目的物質由来不純物とされた。凝集物については FX 原画分の規格及び試験方法 (サイズ排除クロマトグラフィー) により管理される。FX の分解物については、FX 原画分の規格及び試験方法 (SDS-PAGE) で管理される。なお、SDS-PAGE は、審査の過程において設定されたものである (「<審査の概略> (1) 分解物に関する規格設定について」の項参照)。

⑤原薬の管理

FX の規格及び試験方法として、含量 (FX 力価)、確認試験 (SDS-PAGE)、純度試験 (サイズ排除クロマトグラフィー、抗 FX マウス IgG、ポリソルベート 80、TNBP) 及び力価試験 (FX 欠

乏血漿を用いた APTT 法) が設定されている。なお、確認試験 (SDS-PAGE) は、審査の過程において設定されたものである (「<審査の概略> (1) 分解物に関する規格設定について」の項参照)。

⑥原薬の安定性

FX 原画分の安定性試験は、表 2-4 のとおりである。

表 2-4 FX 原画分の安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 C	3	■±■°C	■ 容器	■ か月
短期的■°C保存試験	製法 D	1	■°C以下		■ 日
凍結融解繰り返し試験	製法 D	1	■±■°C/室温 ■回繰り返し		—
液状安定性試験	製法 D	1	■		■ 時間

長期保存試験では、安定性試験の実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。短期的■°C保存試験では、FX 力価の低下傾向及び不純物の増加傾向が認められたが、保存■日目まではこれらの変化は認められなかった。凍結融解繰り返し試験においては、変化は認められなかった。液状安定性試験においても、経時的な変化は認められなかった。なお、申請製法である製法 F の FX 原画分の安定性試験は実施されていないものの、製法 C から製法 F への変更はいずれも軽微であること (「③製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照)、並びに同等性/同質性評価及び不純物プロファイルの検討結果から、製法 C から製法 F への変更は FX 原画分の品質に影響を及ぼさないと判断し、製法 C の長期保存試験成績をもって、申請製法である製法 F の FX 原画分の有効期間が設定された。

以上より、FX の原画分の有効期間は、■容器で■°C以下で保存するとき、■年とされた。また ■°Cで保存するとき■日、液状で室温保存するとき■時間まで安定であるとされた。

(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、FVIIa を 1.56mg 及び FX を 15.6mg 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、人血清アルブミン、人アンチトロンビン III、精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、添付溶解液で再調製したときに FVIIa を 1.5mg 及び FX を 15mg 含む注射液 2.5mL を採取できるよう、■%過量充てんされている。添付溶解液として、バイアルに充てんされた日局注射用水が添付されている。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、最終バルク調製、充てん、凍結乾燥及び加熱工程からなり、全ての工程が重要工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケール又はパイロットスケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感感染性物質の安全性評価

FVIIa 原画分及び FX 原画分の製造工程におけるウイルス不活化／除去処理に加え、製剤の凍結乾燥工程及び加熱工程においてもウイルス不活化／除去処理が実施されており、当該処理工程はクリアランス能を有することが確認されている（「(1) 原薬 1) FVIIa 原画分②外来性感感染性物質の安全性評価 ii) 製造工程におけるウイルス不活化／除去処理」及び「(1) 原薬 2) FX 原画分②外来性感感染性物質の安全性評価 ii) 製造工程におけるウイルス不活化／除去処理」の項参照）。

添加剤の人血清アルブミンは、本邦で承認されている「献血アルブミン 25 “化血研”」又は「献血アルブミン 20 “化血研”」であり、生物由来原料基準に適合する。また、添加剤の人アンチトロンビン III は、本邦で承認されている「アンスロビン P500 注射用」又は「アンスロビン P1500 注射用」であり、生物由来原料基準に適合する。

4) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、充てん工程の製造設備の変更が行われた。また、開発初期には、充てん工程における充てん量を \blacksquare mL としていたが、 \blacksquare を \blacksquare で \blacksquare と \blacksquare の \blacksquare が \blacksquare ことが明らかとなったため、最終バルクの充てん量が \blacksquare mL に変更された。

これらの変更時には、品質特性に関する評価が行われ、製剤は同等であるとされた。

5) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（FVIIa 含量、FX 含量、配合比）、性状、浸透圧比試験、pH 試験、含湿度試験、発熱試験、重量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、異常毒性否定試験、アンチトロンビン III 力価試験、FVIIa 力価試験（FVII 欠乏血漿を用いた PT 法）、FX 力価試験（FX 欠乏血漿を用いた APTT 法）、ポリソルベート 80 含量試験及びタンパク質濃度（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

6) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表 2-5 のとおりである。

表 2-5 製剤の安定性試験の概略

	原画分の製造方法 (FVIIa、FX)	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 C	3	$10 \pm \blacksquare$ °C	ガラスバイアル	\blacksquare か月*1
加速試験	製法 C	3	$\blacksquare \pm \blacksquare$ °C $\blacksquare \pm \blacksquare$ %RH	ガラスバイアル	\blacksquare か月
苛酷試験	製法 E	1	$\blacksquare \pm \blacksquare$ °C $\blacksquare \pm \blacksquare$ %RH	ガラスバイアル	\blacksquare 週
光安定性試験	製法 E	1	総照度 \blacksquare 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして \blacksquare W・h/m ² 以上	ガラスバイアル 及び ガラスバイアル +紙箱包装	—
溶解後の安定性評価	製法 C	3	\blacksquare	ガラスバイアル	\blacksquare 時間

*1：安定性試験継続中

長期保存試験では、いずれの試験項目でも、試験期間を通じて変化は認められなかった。

加速試験では、■ か月目に SDS-PAGE 及び陰イオン交換クロマトグラフィー試験において人血清アルブミンの凝集物と考えられる物質の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、含湿度の上昇、FVIIa 力価、FX 力価及び FVIIa 含量の低下、SDS-PAGE 及びサイズ排除クロマトグラフィーにおける人血清アルブミンの凝集物及び FX の凝集物の増加、並びに陰イオン交換クロマトグラフィー試験における人血清アルブミンの凝集物の増加が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料において FVIIa 力価、FX 力価及び FVIIa/FX 含量の低下、並びに SDS-PAGE における人血清アルブミンの凝集物及び FX の凝集物の増加が認められた。

溶解後の安定性評価では、■ 時間まで変化は認められなかった。溶解後の安定性評価は、長期保存試験で 36 か月保存した試料についても実施する予定である。

以上より、製剤の有効期間は、遮光し、凍結を避けて 10℃以下で保存するとき、■ か月とされた。なお、承認時までには得られる長期保存試験の 36 か月目の結果に問題が認められなければ、有効期間は 36 か月とされる予定である。

(3) 標準物質

FVIIa 力価試験に使用される FVIIa 標準物質は、FVIIa 原画分を希釈して、FVIIa 国際標準品に基づく FVIIa 力価が約 1 IU/mL となるよう調製され、安定性試験成績を踏まえ、■℃以下で保存される。FVIIa 標準物質の規格及び試験方法として、FVIIa 力価及びサイズ排除クロマトグラフィー試験が設定されている。また、FX 力価試験に使用される FX 標準物質は、FX 原画分を希釈して、FX 国際標準品（血液凝固第 II 因子、FVII、FIX 及び FX を含む国際標準血漿）に基づく FX 力価が約 ■ IU/mL となるよう調製され、安定性試験成績を踏まえ、■℃以下で保存される。FX 標準物質の規格及び試験方法として、FX 力価及びサイズ排除クロマトグラフィー試験が設定されている。また、FVIIa 原画分及び FX 原画分の確認試験（SDS-PAGE）に使用される FVIIa 参照品及び FX 参照品は、それぞれ規格に適合する原画分とする。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。なお、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。

(1) 分解物に関する規格設定について

FVIIa 原画分及び FX 原画分の SDS-PAGE において、FVIIa 及び FX の分解物が認められるが（「<提出された資料の概略>（1）原薬 1）FVIIa 原画分④特性」及び「<提出された資料の概略>（1）原薬 2）FX 原画分④特性」の項参照）、これらの分解物に関する規格は設定されていない。

機構は、FVIIa 及び FX の分解物が有効性及び安全性に及ぼす影響が不明であること、また、原画分の不純物に係る規格及び試験方法として設定されているサイズ排除クロマトグラフィーでは凝集物のみが検出されることから（「<提出された資料の概略>（1）原薬 1）FVIIa 原画分④特性」及び「<提出された資料の概略>（1）原薬 2）FX 原画分④特性」の項参照）、FVIIa 及び FX の分解物の含量を規格として管理するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

機構の意見を踏まえ、FVIIa 及び FX の分解物を SDS-PAGE により管理することとする。ただし、SDS-PAGE における FVIIa 及び FX の分解物の定量性が十分ではないことから、これらの分解物の含量を純度試験として管理することは困難であるため、SDS-PAGE を FVIIa 原画分及び FX 原画分の規格及び試験方法の確認試験として設定し、原画分の規格に適合する参照品の泳動パターンと同様であることを確認することとする。なお、過去に製造された FVIIa 原画分及び FX 原画分のロットにおいて、これらの分解物の含量及びプロファイルの変化は認められていない。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 原画分の製造方法の変更が製剤の品質に及ぼす影響について

FVIIa 原画分及び FX 原画分の製造方法が開発過程で変更されたことに関して（「<提出された資料の概略> (1) 原薬 1) FVIIa 原画分③製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」及び「<提出された資料の概略> (1) 原薬 2) FX 原画分③製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）、申請時には変更内容の詳細についての説明がなく、また、申請製法である製法 F の原画分を用いた製剤のロット分析結果も提出されていなかった。製剤の長期保存試験結果については製法 F ではなく製法 C の原画分を用いた製剤における試験結果が提出されていたが「<提出された資料の概略> (2) 製剤 6) 製剤の安定性」の項参照）、当該長期保存試験結果に基づき製剤の有効期間を設定することの妥当性についての説明がなかった。

機構は、原画分の製造方法の変更が製剤の品質に及ぼす影響を評価するため、製造方法の変更内容の詳細に関する説明、及び製法 F の原画分を用いた製剤のロット分析結果を提出するよう、申請者に求めたところ、変更内容の詳細、及び実生産スケール ■ ロット、パイロットスケール ■ ロットのロット分析結果が提出された。

機構は、提出されたロット分析結果から、原画分の製法 C から製法 F への変更は製剤の品質に影響を及ぼさないと判断し、製法 C の原画分を用いた製剤の長期保存試験成績をもって、製法 F の原画分を用いた製剤（申請製剤）の有効期間を設定することは可能と判断した。

(3) 新添加剤

製剤には、人アンチトロンビン III が安定剤として使用されている。人アンチトロンビン III は有効成分としての投与実績はあるものの、添加剤としての使用前例はないことから、新添加剤の取扱いとなる。人アンチトロンビン III は既承認製剤であり（「<提出された資料の概略> (2) 製剤 3) 外来性感染性物質の安全性評価」の項参照）、生物学的製剤基準に適合している。機構は、規格及び試験方法、並びに安定性について問題はないと判断した。また、安全性については、提出された資料から、今回の投与経路及び用量における安全性上の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では、人血漿由来の活性化血液凝固第 VII 因子（以下、「FVIIa」）と血液凝固第 X 因子（以下、「FX」）を 1:10 のタンパク質重量比で含有する乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（以下、「本薬」）が用いられた。なお、以下に示す本薬の濃度及び用量は、含有される FVIIa としての質量（ μg ）で表記する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の効力を裏付ける試験として、*in vitro*での血液凝固活性に係る試験の成績、並びにマウス及びカニクイザルを用いた *in vivo*での止血作用に係る薬効試験の成績が提出された。副次的薬理試験として、*in vitro*での非出血時の血液凝固活性に係る試験成績及びウサギを用いた *in vivo*での血栓形成に係る試験成績が提出された。安全性薬理試験として、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。薬力学的薬物相互作用試験として、カニクイザルを用いた試験成績が提出された。効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験において、本薬の比較対象又は相互作用の検討対象とされた類薬等は、遺伝子組換え FVIIa 製剤（ノボセブン®HI 静注用（ノボ ノルディスク ファーマ株式会社）（以下、「ノボセブン」））、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤（ファイバ注射用（バクスター株式会社）（以下、「ファイバ」））及び本薬の FVIIa 原画分であった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 薬効試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro*での試験として1試験の成績が提出された。

①凝固時間及び凝固加速度に及ぼす影響（4.2.1.1-1）

インヒビターを保有する血友病 A 患者から採取した血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）インヒビター血漿、又は正常血漿から血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）の免疫吸着・除去を行って調製した FIX 欠乏血漿に対して、本薬又はノボセブンを、それぞれ 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0 又は 8.0µg/mL の濃度で添加し、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）、凝固加速度及びプロトロンビン時間（以下、「PT」）を測定した。また、ファイバは FIX を含有することから、FVIII インヒビター血漿に対して、0.25、0.5、1.0、2.0 又は 4.0 ファイバ単位（以下、「U」）/mL の濃度で添加し、APTT、凝固加速度及び PT を測定した。本薬、ノボセブン及びファイバのいずれについても用量依存的な APTT 及び PT の短縮、並びに凝固加速度の上昇が確認されたが、本薬及びノボセブンともに、添加量 4.0µg/mL 以上で PT にほぼ変化はなくなり、PT の短縮については、反応が飽和に達した可能性が考えられた。本薬とノボセブンとの比較では、APTT の短縮効果と凝固加速度の上昇効果において、FVIII インヒビター血漿では 1.0~8.0µg/mL の濃度で、FIX 欠乏血漿では 2.0~8.0µg/mL の濃度で、本薬がノボセブンを上回った。PT 短縮効果については差が認められなかった。臨床投与での推定血漿濃度である本薬（1.0~2.0µg/mL）とファイバ（1.0~2.0U/mL）との比較では、APTT の短縮効果と凝固加速度の上昇効果において同程度であり、PT の短縮効果については本薬がファイバを上回ると考えられた。

②トロンビン産生能に及ぼす影響（4.2.1.1-1）

FVIII インヒビター血漿又は FIX 欠乏血漿に対し、組織因子（以下、「TF」）及びリン脂質（以下、「PL」）存在下で、本薬又はノボセブンを、それぞれ 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0 又は 8.0µg/mL の濃度で添加し、蛍光強度の変化によるトロンボグラム解析（凝固開始時間、トロンビン産生のピーク時のトロンビン産生量、トロンビン産生のピーク時までの到達時間、総トロンビン産生量）

を行った。FIX を含むファイバについては、FVIII インヒビター血漿に対して、TF 及び PL 存在下で、0.125、0.25、0.5、0.75、1.0 又は 2.0U/mL の濃度で添加し、トロンボグラム解析を行った。

申請者は、結果について以下のように説明している。

本薬とノボセブンの比較では、いずれの血漿でも、全ての添加濃度で本薬の方が、凝固開始時間及びピーク時までの到達時間が速く、ピーク時のトロンビン産生量及び総トロンビン産生量が高い傾向が認められた。また、本薬で認められた用量依存的なトロンボグラムの変化はノボセブンでは認められなかった。本薬とファイバの比較では、トロンボグラムの変化は、ファイバの方が顕著であった。また、臨床投与での推定血漿濃度(本薬:1.0~2.0 μ g/mL、ファイバ:1.0~2.0U/mL)において、凝固開始時間及びピーク時までの到達時間は、ファイバに比べて本薬が早く、ピーク時のトロンビン産生量及び総トロンビン産生量は、本薬に比べてファイバが高かった。

2) *in vivo* 薬効試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro* の試験として 3 試験の成績が提出された。

①マウス血友病 A インヒビターモデルによる評価 (4.2.1.1-2 : ■■■ 70 試験)

雄性マウスに対し、■■■■ 血友病 A 患者血漿及び抗ヒト FVIII ヒツジ抗体を投与し、血友病 A インヒビターモデルを作成した。作成した血友病 A インヒビターモデルに、本薬又は本薬の FVIIa 原画分をそれぞれ ■■■、■■■ 若しくは ■■■ μ g/kg、又は陰性対照群として生理食塩液で希釈した本薬の溶媒を静脈内投与した (■ 匹/群)。投与後 ■■ 分における出血時間、出血量及び APTT は以下のとおりであった。

- 出血時間は、陰性対照群との比較で、本薬 ■■■ μ g/kg 群で短縮が認められた。一方、FVIIa 原画分群では、いずれの用量においても短縮は認められなかった。
- 出血量は、陰性対照群との比較で、本薬 ■■■ μ g/kg 群で減少が認められた。一方、FVIIa 原画分投与では、いずれの用量においても減少は認められなかった。
- APTT は、本薬群及び FVIIa 原画分群のいずれの群においても用量依存性は認められなかったが、本薬群及び FVIIa 原画分群の全ての用量において陰性対照群よりも APTT の短縮が確認された。

以上から、申請者はマウス血友病 A インヒビターモデルにおける本薬による出血時間の短縮及び出血量の減少は用量依存的であることが示されたと説明している。

②マウス血友病 B インヒビターモデルによる評価 (4.2.1.1-3 : ■■■ 83 試験)

雄性マウスに対し、抗ヒト FIX ヤギ抗体を投与し、血友病 B インヒビターモデルを作成した。作成した血友病 B インヒビターモデルに、本薬又は本薬の FVIIa 原画分をそれぞれ ■■■、■■■ 若しくは ■■■ μ g/kg、又は陰性対照群として生理食塩液で希釈した本薬の溶媒を静脈内投与した (■ 匹/群)。投与後 ■■ 分における出血時間、出血量及び APTT は以下のとおりであった。

- 出血時間は、陰性対照群との比較で、本薬、FVIIa 原画分のいずれにおいても ■■■ μ g/kg 群及び ■■■ μ g/kg 群で短縮が認められた。
- 出血量は、陰性対照群との比較で、本薬 ■■■ μ g/kg 群で減少が認められた。また、FVIIa 原画分については、■■■ μ g/kg 群及び ■■■ μ g/kg 群で減少認められた。

- APTT は、本薬群及び FVIIa 原画分群のいずれの群においても用量依存性は認められなかったが、本薬群及び FVIIa 原画分群の全ての用量において陰性対照群よりも APTT の短縮が確認された。

以上から、申請者はマウス血友病 B インヒビターモデルにおける本薬による出血時間の短縮及び出血量の減少は用量依存的であることが示されたと説明している。

③カニクイザル血友病 B インヒビターモデルによる評価 (4.2.1.1-4 : ■■■ 089 試験)

雄性カニクイザルに対し、抗ヒト FIX ヤギ抗体を投与し、血漿中の FIX 凝固活性を正常サルの ■%以下に低下させた血友病 B インヒビターモデルを作成した。作成した血友病 B インヒビターモデルに対し、本薬 ■、■ 若しくは ■■ μg/kg、ノボセブン ■■ μg/kg、又は陰性対照群として生理食塩液を静脈内投与した (■ 匹/群)。投与前、投与 ■ 分後、並びに ■、■ 及び ■ 時間後に採血を行い、薬剤投与前後の APTT 比率及び PT 比率、トロンボエラストグラム (以下、「TEG」) による全血凝固時間 (血液採取開始から TEG 振幅値が 20mm に達するまでの時間) 及びクロット最大堅固 (以下、「MCF」。TEG 振幅値の最大到達振幅)、並びに二次出血時間 (以下、「BT」) について、陰性対照群と本薬群の比較及びノボセブン群と本薬 ■■ μg/kg 投与群との比較を行なったところ、結果は以下のとおりであった。

- APTT 比率は、陰性対照群との比較で、本薬群は全ての投与量で短縮し、投与 ■、■ 及び ■ 時間後の時点で用量依存性が確認された。ノボセブン群との比較では、全ての測定時点で本薬 ■■ μg/kg 投与群が短縮を示した。
- PT 比率は、陰性対照群との比較で、本薬群は全ての投与量で短縮し、ノボセブン群との比較では、本薬 ■■ μg/kg 投与群において、投与 ■ 時間後の時点で短縮を示した。
- 全血凝固時間は、陰性対照との比較で、本薬群は全ての投与量で短縮し、投与 ■ 分後の時点で用量依存性が確認された。ノボセブン群との比較では、本薬 ■■ μg/kg 投与群において、投与 ■ 分後の時点で短縮を示した。
- MCF は、陰性対照群との比較で、本薬群は全ての投与量で投与 ■ 分後の正常レベルへの回復とその後の漸次減少が示され、投与 ■ 分、■ 及び ■ 時間後の時点で用量依存性が確認された。ノボセブン群との比較では、本薬 ■■ μg/kg 投与群において、投与 ■ 及び ■ 時間後の時点で増大を示した。
- BT は、陰性対照群との比較で、本薬群は全ての投与量で短縮し、投与後全ての時点で用量依存性が観察された。ノボセブン群との比較では、本薬 ■■ μg/kg 投与群との差は示されなかった。

以上から申請者は、本薬の止血作用は、用量依存的であり、ノボセブンに比べて強いことが確認されたと説明している。

(2) 副次的薬理試験

本薬の副次的薬理試験として、2 試験及び 1 公表論文の成績が提出された。申請者は以下の試験成績から、本薬の止血作用はファイバに比べ出血局所での凝固反応特異性が高く、血栓形成性は、臨床投与相当の投与速度において、ノボセブンに比べて高く、ファイバとは差はないと説明している。

1) TF/PL 非存在下でのトロンビン産生能 (4.2.1.2-1、*Thromb Res* 125:457-63, 2010)

TF 露出部位である出血局所以外での本薬による過凝固反応を評価する目的で、インヒビターを保有する血友病 A 患者由来の FVIII インヒビター血漿に対し、TF/PL 存在下又は非存在下で、種々の濃度の本薬 (0.1、0.5、1.0 若しくは 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、又はファイバ (0.25、0.5、1.0 若しくは 2.0U/mL) を添加し、トロンボグラム解析を行なった。本薬及びファイバのいずれにおいても、TF/PL 非存在下の条件では TF/PL 存在下に比べ、トロンビン産生は低下 (ピーク時のトロンビン産生量の低下又はピーク時までの到達時間の延長) したが、低下の程度はファイバと比べ本薬で顕著であり、ファイバと比べ本薬では低値を示す傾向がみられた。

2) ウサギうっ血試験 (4.2.1.2-2)

本薬の過凝固反応による血栓形成性を評価する目的でウサギうっ血試験 (*J Appl Physiol* 14:943-6, 1959) による評価を行った。雄性ウサギに対し、本薬 (25、50、100、150 若しくは 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、ノボセブン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、本薬の FVIIa 原画分 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、ファイバ (100U/kg)、又は陰性対照群として生理食塩液を臨床投与相当の投与速度 (本薬、ノボセブン及び FVIIa 原画分の投与時間 : 5-6 分、ファイバの投与時間 : 50-60 分) で静脈内投与した (4~6 匹/群)。また、投与速度の影響を評価する目的で、本薬 (100 若しくは 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、又はファイバ (100U/kg) の静脈内ボラス投与を行なった (本薬の投与時間 : 30 秒及び 45 秒、ファイバの投与時間 : 10-12 分) (6 匹/群)。投与 10 分後に血行を停止し、さらに 10 分後に 5 段階のウサギ血栓スコアによる評価を行ったところ、結果は以下のとおりであった。

- 臨床投与相当の速度による投与時に、本薬 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量群及びファイバ群で、陰性対照群と比べて血栓形成性の亢進が認められた。一方、ノボセブン群及び FVIIa 原画分群は、陰性対照群と比べて亢進は認められなかった。また、本薬 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群においてもファイバ群との間に差は認められなかった。
- 静脈内ボラス投与時には、本薬群及びファイバ群ともに臨床投与相当の速度による投与時と比べて血栓形成性が亢進する傾向が見られた。

以上から、申請者は、臨床投与相当の投与速度では、本薬の血栓形成性は、ノボセブンに比べて高いが、ファイバと同程度であり、投与速度を急速にすることで血栓形成性が亢進すると考えられると説明している。

(3) 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験として、GLP 準拠で実施された 2 試験の成績が提出された。申請者はこれらの試験結果から、中枢神経系及び呼吸器系では本薬の影響は認められず、心血管系では大量投与の条件においてのみ、血圧及び心拍数の増加が観察されたと説明している。また、当該影響についてはサルでの 2 週間反復静脈内投与毒性試験の結果 (「(iii) 毒性試験の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照) と合わせ、本薬の大量投与による血液凝固亢進が影響した可能性があると考えられている。

1) 中枢神経系への影響 (4.2.1.3-1 : ████████ 95 試験)

雄性ラット (6 匹/群) に対し、本薬を 104、404 若しくは 809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は陰性対照群として生理食塩液を単回静脈内投与した。その結果、中枢神経系への本薬投与の影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系への影響 (4.2.1.3-2 : ████████ 49 試験)

雄性カニクイザル (4 匹/群) に対し、本薬を 104、404 若しくは 809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は陰性対照群として生理食塩液を単回静脈内投与した。その結果、809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の半数で、血圧の上昇及び心拍数の上昇が観察された。

(4) 薬力学的薬物相互作用

本薬の薬力学的薬物相互作用試験として、1 試験の成績が提出された。申請者は試験成績から、本薬とノボセブン及びファイバとの相互作用は小さいと考えられると説明している。

1) 薬力学的薬物相互作用試験 (4.2.1.4-1 : ████████ 18 試験)

雄性カニクイザル (3 匹/群) に本薬 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与 8 時間後、本薬 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以降 8 時間間隔で投与)、ファイバ 100U/kg (以降 12 時間間隔で投与) 又はノボセブン 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以降 2 時間間隔で 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与) をそれぞれ 3 回繰り返し投与した。また、ファイバ 100U/kg を 12 時間間隔で 4 回繰り返し投与した群を陽性対照群とした。なお、ファイバの投与量は臨床投与における 1 日最大投与量に相当し、ノボセブンの投与量は臨床投与における初回の最大投与量 (90 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及びその後の 1 回当たりの最大投与量 (120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) に相当する。初回の本薬投与前及び各投与終了 1.5 時間後に、血小板数、フィブリノゲン値、PT、APTT 及びフィブリン分解産物等の播種性血管内凝固症候群 (以下、「DIC」) に関連する指標の測定を行った。いずれの群においても一般観察所見に異常は見られず、DIC 関連指標における薬物相互作用は示唆されなかった。

<審査の概略>

(1) *in vivo* 薬効試験に用いた動物について

機構は、*in vivo* 薬効試験で雌性の動物を用いた試験を実施しなかったことの有効性評価への影響について説明を求めた。

申請者は、ヒトの血液凝固系の止血機能には性差がないこと、及び *in vivo* 薬効試験で用いたマウス及びカニクイザルにおいて APTT と PT に性差がないとの報告があることから (*Genomics*, 11:185-93, 2002、*J Vet Med Sci*. 55:351-62, 1993)、雄性動物を用いた試験結果から、雌性動物での有効性は類推可能と考えたと回答した。

また、機構は、カニクイザル血友病 B インヒビターモデルでは、FIX 活性が残存していることから、残存する FIX 活性が評価に及ぼす影響も含め、当該モデルを用いた試験系が、インヒビターを保有する血友病 B 患者における本薬の薬効評価に適切な試験系であるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒトとカニクイザルの FIX のアミノ酸配列の相同性が 97% と高いこと及び臨床用量 (██████ $\mu\text{g}/\text{kg}$) と同程度であるノボセブンを投与 (██████ $\mu\text{g}/\text{kg}$) することで当該モデルにおける止血効果が認められることから (「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 薬効試験③カニクイザル血友病 B インヒビターモデルによる評価」の項参照)、カニクイザルとヒトの血液凝固系の種間差は小さいと考える。また、抗 FIX ヤギ抗体の投与による FIX 活性の低下 (██% 以下) に伴い、出血時間の延長が確認されたことから、当該モデルによる本薬の薬理活性評価は可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承し、提示された薬効試験の結果で、種々の血液凝固に関連するパラメータの変化が確認できたことから、本薬の止血効果は期待できると考える。

(2) 安全性薬理試験に用いた動物について

機構は、安全性薬理試験で雌性の動物を用いた試験を実施しなかった理由及び安全性薬理評価への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

安全性評価への影響については、本薬の有効成分はヒトの FVIIa 及び FX であり、生体内に存在する成分であることから、新たな薬理作用が惹起されるとは考えがたく、安全性薬理試験では血液凝固反応の過剰亢進による望ましくない作用を検討することが重要と考えた。血液凝固反応における機序は雌雄で同様であると考えられるため、健康な雄性動物への過剰投与による試験結果から雌性動物における作用は類推可能であると考ええる。

機構は、申請者の回答を了承し、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と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態（以下、「PK」）に関する資料として、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 FVIIa 活性及び FX 活性は、それぞれ PT 法及び APTT 法により測定され、定量下限値はラット及びサルいずれにおいても、FVIIa 活性が 12.1 IU/mL 及び FX 活性が 1.5 IU/mL であった。また、血漿検体中の FVIIa 抗原量及び FX 抗原量は ELISA 法により測定され、定量下限値は、ラットの FVIIa 抗原が 39ng/mL 及び FX 抗原が 78ng/mL、並びにサルの FVIIa 抗原が 117ng/mL 及び FX 抗原が 234ng/mL であった。ラクトペルオキシダーゼ法により ¹²⁵I 標識した FVIIa（以下、「¹²⁵I-FVIIa」）又は ¹²⁵I 標識した FX（以下、「¹²⁵I-FX」）を含む本薬をラットに投与したときの血漿、尿及び糞中の放射能が測定された。以下、特に記載がない場合、PK パラメータの数値は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1 : ████████ 59 試験、4.2.2.2-2 : ████████ 21 試験)

雄性ラット (3 匹) に本薬を 404µg/kg の用量で単回静脈内投与したときの凝固因子活性及び抗原量の PK パラメータは表 3-1 のとおりであった。本薬投与後の半減期（以下、「t_{1/2}」）の結果から、FVIIa の活性及び抗原の消失は、FX に比べて早かった。本薬の FVIIa 活性の t_{1/2} は、遺伝子組換え FVIIa で報告されている t_{1/2} と同様であり (*Thromb Haemost* 70:458-64, 1993)、本薬の FVIIa は静脈内投与され全身に循環した後に速やかに消失すると考えられた。

表 3-1 ラットにおける本薬単回投与の PK パラメータ (n=3、平均値±標準偏差)

活性					
測定項目	C _{max} (IU/mL)	AUC _{0-∞} (h・IU/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
FVIIa	235.6±94.2	240.4±94.4	0.7±0.1	92.5±44.6	92.4±54.3
FX	10.2±4.7* ¹	33.1±8.0	6.5±1.7	20.6±5.6	201.8±110.8
抗原量					
測定項目	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (h・ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
FVIIa	3588.3±1674.7	4901.3±2205.9	1.5±0.3	99.4±56.9	192.2±70.8
FX	52276.7±22509.4	151147.7±64560.8	3.3±0.1	34.6±19.0	166.3±95.4

*¹: 実測値から投与前値 (内因性 FX 活性値) を差し引いた値

C_{max}: 最高血漿中濃度

AUC_{0-∞}: ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

CL: 全身クリアランス

V_z: 分布容積

雄性カニクイザル (3 匹/群) に、本薬を 98μg/kg 又は 404μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 3-2 のとおりであった (計 2 群 6 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。

FVIIa 及び FX の活性及び抗原量のいずれにおいても、投与量の増加に伴う全身曝露量の増加が認められ、線形性が示された。FVIIa 及び FX の活性及び抗原量の t_{1/2}、CL 及び V_z には、用量依存的な変化はほとんど認められなかった。なお、カニクイザルにおいても、FVIIa の消失は FX に比べて早く、ヒトで報告されている FVIIa の t_{1/2} である 3~4 時間 (*Thromb Haemost* **74**:313-21, 1995) 及び FX の t_{1/2} である 20~40 時間 (*Haemophilia* **10**:593-628, 2004) との著しい相違はなく、本薬の FVIIa 及び FX は、内在性の FVIIa 及び FX と同様の推移を示すと考えられた。

表 3-2 カニクイザルにおける本薬単回投与の PK パラメータ (n=3、平均値±標準偏差)

投与量 (μg/kg)	FVIIa 活性			FX 活性		
	C _{max} (IU/mL)	AUC _{0-∞} (h・IU/mL)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (IU/mL)	AUC _{0-∞} (h・IU/mL)	t _{1/2} (hr)
98	105.7±5.0	209.6±1.3	1.7±0.1	4.9±0.3	106.0±5.3	21.4±1.7
404	411.1±20.0	1086.0±47.1	2.2±0.2	18.1±1.4	247.4±46.9	13.6±2.8
投与量 (μg/kg)	FVIIa 抗原量* ²			FX 抗原量		
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (h・ng/mL)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (h・ng/mL)	t _{1/2} (hr)
98	1950.0 ±1.0* ¹	5360.1 ±442.2	2.4±0.1	24306.3 ±1570.9* ¹	290931.1 ±17492.6	13.6±1.5
404	6712.7 ±367.7* ¹	23418.9 ±925.5	2.7±0.4	96071.0 ±5247.7* ¹	1002612.1 ±160110.3	12.2±1.3

*¹: 実測値から投与前値 (内因性 FVIIa 又は内因性 FX の抗原量) を差し引いた値

*²: 内因性 FVII の影響を考慮し、投与後 8 時間までの測定値から算出

(2) 分布 (4.2.2.2-3 : ████████ 99 試験)

雄性ラット (4 匹/群) に ¹²⁵I-FVIIa 又は ¹²⁵I-FX を含む本薬 415μg/kg が単回静脈内投与され、各被験薬投与後 1、4、24 及び 168 時間の全身オートラジオグラムが作製された (計 2 群 8 匹)。

放射能として ¹²⁵I 標識体が検出可能と考えられた投与後 24 時間までの結果から、FVIIa については、¹²⁵I 標識体を用いた試験で通常観察される甲状腺、胃、膀胱内尿等の臓器の他、投与後 1 時間以降に骨表層で高い放射能が検出され、骨表層における放射能は投与後 24 時間まで検出された。一方、FX については、¹²⁵I-FX を含む被験薬投与後 1 時間では血液、甲状腺、肝臓及び腎臓

(髄質)で高い放射能が検出された他、肺、胃、脾臓、骨表層、骨髄等でも検出された。投与後4時間以降に骨表層及び骨髄で投与後1時間時点に比べて高い放射能が検出された。骨表層、骨髄及び脾臓における放射能の検出は投与後24時間でも持続していた。

以上の結果から、申請者は以下のように考察している。

本薬中の FVIIa は、既承認の遺伝子組換え FVIIa 製剤 (*Pharmacol Toxicol* **73**: 127-32, 1993) と同様に、分子内の γ -カルボキシグルタミン酸とカルシウムとの結合を介して骨へ分布することが示唆された。また、FX は FVIIa と同じ γ -カルボキシグルタミン酸を分子内に有していることから、同様の機序で骨に分布すると考えられる。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄 (4.2.2.2-3 : ████████ 99 試験)

雄性ラット (4 匹/群) に ^{125}I -FVIIa 又は ^{125}I -FX を含む本薬 415 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回静脈内投与され、尿検体及び糞検体中の総放射能と尿検体のトリクロロ酢酸沈殿画分 (以下、「TCA 沈殿画分」) の放射能が測定された (計 2 群 8 匹)。投与総放射能に対する尿及び糞中の放射能の割合から算出されるそれぞれの累積排泄率は、 ^{125}I -FVIIa 投与時について投与後 24 時間で尿中 61.0 \pm 12.8%、糞中 4.81 \pm 6.24%、168 時間で尿中 75.1 \pm 12.7%、糞中 9.62 \pm 6.54%、 ^{125}I -FX 投与時について投与後 24 時間で尿中 58.1 \pm 5.3%、糞中 2.44 \pm 0.12%、168 時間で尿中 74.3 \pm 3.3%、糞中 6.97 \pm 0.31%であった。また、投与後 24 時間までの投与放射能に対する尿中の TCA 沈殿画分の放射能の割合は、 ^{125}I -FVIIa 投与時は 0.01 \pm 0.00%、 ^{125}I -FX 投与時は 0.02%であった。

以上の結果から申請者は、以下のように考察している。

本薬が主に排泄される尿検体の TCA 沈殿画分中に放射能がほとんど検出されなかったことから、 ^{125}I -FVIIa 及び ^{125}I -FX は、 ^{125}I -FVIIa 及び ^{125}I -FX から遊離した ^{125}I を含む、低分子成分として排泄されると考えられる。

< 審査の概略 >

機構は、提示された本薬の PK 試験成績から、本薬の FVIIa の PK は既承認の遺伝子組換え FVIIa 製剤と同様であり、FX の配合による薬物動態学的な影響は認められないと考えられた。また、本薬に含まれる FX の PK は、比較する既承認製剤はないものの、ヒトで報告されている FX の $t_{1/2}$ に比べて著しい相違はなく、本薬の非臨床の PK 評価における申請者の考察に特段の問題はないと考えた。また、本薬の代謝に関する試験が実施されていないことについて、本薬は血漿由来のタンパク質製剤であり、「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 日付薬食審査発 0323 第 1 号) を踏まえ、本薬の代謝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判断した。

(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単回投与毒性試験、反復投与毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

①ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-1 : ████████ 43 試験)

雌雄ラット (各 5 匹/群) に、本薬 2022、4044 若しくは 6066 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は生理食塩液が単回静脈内投与された。4044 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で投与部位 (尾) に黒色化、脱落及び痂皮、腎臓に尿細管の再生が認められ、6066 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では投与翌日に死亡 (雌 2 匹) が認められた。当該死亡例では心臓、肺、腎臓及び腸管に出血、尾に出血及び血栓が認められた。概略の致死量は 6066 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

②サル単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-2 : ████████ 42 試験)

雌雄カニクイザル (各 1 匹) に、本薬 2022 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回静脈内投与された。本薬投与により、嘔吐、下痢、尿潜血、APTT の延長、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」)、クレアチニンホスフォキナーゼ (以下、「CPK」)、尿素窒素及びビリルビンの増加等が認められた。概略の致死量は 2022 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

①ラット 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-1 : ████████ 38 試験)

雌雄ラット (各 10 匹/群) に、本薬 200、400、2402 若しくは 3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は生理食塩液が、1 日 1 回、2 週間静脈内投与された。2402 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で APTT の延長、尾に黒色化及び脱落が認められた。3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では、投与 14 日目に死亡 (雌 1 匹) が認められたが、本薬の薬効に基づく血液凝固の亢進に起因した肺動脈塞栓症が死因と考えられた。3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の生存例では、体重及び摂餌量の減少、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値、肺に重量増加、泡沫細胞集簇及び血栓、心臓に細胞浸潤及び限局性心内膜肥厚等が認められた。2 週間の休薬により、尾の黒色化以外の所見について回復性が認められた。無毒性量は、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

②ラット 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-2 : ████████ 96 試験)

雌雄ラット (各 10 匹/群) に、本薬 202、404 若しくは 809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は生理食塩液が、1 日 1 回、4 週間静脈内投与された。809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、血小板数の増加、APTT の延長等が認められた。投与部位においては、本薬投与による影響は認められなかった。4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、404 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

③サル 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-3 : ████████ 97 試験)

雄性カニクイザル (4 匹/群) に、本薬 202、404 若しくは 809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は生理食塩液が、1 日 1 回、2 週間静脈内投与された。202 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では心筋の軽度な空胞変性、肺動脈の血栓、404 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で肺の動脈内膜肥厚、809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で体重及び摂餌量の減少、血小板数の減少、APTT の延長、血中 AST、LDH、CPK 及び ALT の増加、心臓に出血、変性、壊死及び血栓、肺に血栓等が認められた。無毒性量は、202 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満と判断された。

④サル 2 週間静脈内投与試験（追加試験）（4.2.3.2-4：██████-89 試験）

雄性カニクイザル（4 匹/群）に、本薬 25、51 若しくは 101 μ g/kg、又は生理食塩液が、1 日 1 回、2 週間静脈内投与された。いずれの群においても、本薬投与による毒性学的意義のある変化は認められなかった。無毒性量は、101 μ g/kg と判断された。

⑤サル 4 週間静脈内投与試験（4.2.3.2-5：██████ 16 試験）

雄性カニクイザル（4 匹/群）に、本薬 35、81 若しくは 200 μ g/kg、又は生理食塩液又は本薬媒体が、1 日 1 回、4 週間静脈内投与された。いずれの群においても、本薬投与による毒性学的意義のある変化は認められなかった。無毒性量は、200 μ g/kg と判断された。

(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。なお、ラット 2 週間静脈内投与試験（██████ 38 試験）において、雄性生殖器（精巣、精巣上部、前立腺及び精嚢）及び雌性生殖器（卵巣、子宮及び膈）に、本薬投与に関連した異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、サル 2 週間静脈内投与試験（██████ 97 試験）の中で評価された。本薬群では、投与部位（尾）に軽度の血管内膜の肥厚及び血栓が認められたが、その他、本薬投与による毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

< 審査の概略 >

機構は、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。本薬の有効成分である FVIIa 及び FX は内因性のヒト血漿タンパク質であることから、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、以下のように説明している。

血液凝固の亢進は、子宮胎盤循環において血栓を形成させ、その結果として、胎児の発育不全、流産・早産、死産などが生じることが推定される。したがって、本薬を正常動物に投与した場合には血中の血液凝固因子が過剰になり、本薬の薬理作用である血液凝固作用が亢進されることにより、妊娠動物では子宮胎盤循環に血栓形成等が惹起され、妊娠の維持（胎児の発育等）に影響が見られることが容易に予測される。インヒビター保有患者を対象とした本薬の臨床試験結果から、本薬の用法・用量の範囲では母体の血液凝固が過剰に亢進するとは考え難いが、有効成分の血中濃度が増加した場合に増強される本薬の薬理作用が妊婦に影響を及ぼす可能性は否定できな

いため、妊婦に本薬を投与することには安全性上のリスクを伴う可能性があることを注意喚起すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

抗リン脂質抗体症候群の流死産発症原因の一つとして、血栓形成が推定されており（*Nat Rev Rheumatol* 7:330-9, 2011）、また、血液凝固第 XII 因子（*Obstetrics & Gynecology* 109:1146-55, 2007）等の低下による血栓形成が不育症のリスク要因の一つとして知られている。したがって、本薬の正常動物へ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とする申請者の説明は理解できることから、生殖発生毒性試験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、本薬の臨床試験では女性への投与経験がなく、また、本薬と同一の有効成分処方 of 既承認薬もないことから、現時点では不明であると考えられる。しかしながら、本薬は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者にも緊急的に使用せざるを得ない状況が想定されることから、当該患者に対し、本薬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限り、使用するべき旨の注意喚起が必要と考える。

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>

臨床試験において、血漿中の血液凝固第 VII 因子活性（以下、「FVII:C」）及び血液凝固第 X 因子活性（以下、「FX:C」）は、凝固一段法によるプロトロンビン時間（以下、「PT」）法及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）法により測定された。また、血漿中の FVII 抗原量（以下、「FVII:Ag」）及び FX 抗原量（以下、「FX:Ag」）は ELISA 法により測定され、定量下限値は、 µg/mL 及び µg/mL であった。また、光散乱法による凝固波解析及び Calibrated Automated Thrombogram 法によるトロンビン産生試験が実施された。さらに、血清中の抗マウス IgG 抗体、抗血液凝固第 VII 因子（以下、「FVII」）抗体及び抗血液凝固第 X 因子（以下、「FX」）抗体は ELISA 法により測定された。以下、特に記載のない限り、数値は平均値±標準偏差で示す。

なお、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（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に関する臨床試験は実施していない。

(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、血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）又は血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者（以下、「インヒビター保有患者」）を対象とした国内第 I 相試験 1 試験（MC710-01 試験）、国内第 II 相試験 1 試験（MC710-02 試験）及び国内第 III 相試験 1 試験（MC710-03 試験）の成績が提出された。

(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) 患者における検討

1) 第 I 相試験／臨床薬理試験 (5.3.3.2.1 : MC710-01 試験<20██年██月~20██年██月>)

16歳以上60歳未満のインヒビター保有患者(過去にインヒビター力価が1.0ベセスダ単位(以下、「BU」)/mL以上と診断され、少なくとも登録前の30日以内にインヒビターを保有することが確認された患者)11例(のべ25例)を対象に、非出血時において、まず、対照薬としてノボセブレン®HI 静注用(以下、「ノボセブレン」)120μg/kg及びファイバ注射用(以下、「ファイバ」)(50又は75ファイバ単位(以下、「U」)/kgから1用量を選択)、続いて、本薬20、40、80、100又は120μg/kgを単回投与したときの薬物動態(以下、「PK」)及び薬力学(以下、「PD」)が検討された。なお、各被験薬の消失半減期(以下、「t_{1/2}」)を考慮して、投与間隔は、ノボセブレン投与後は72時間以上、ファイバ投与後は2週間以上として次の治験薬が投与されることとされた。血漿中のFVII:C、FVII:Ag、FX:C及びFX:Agが測定され、PKパラメータが算出された(表4-1及び表4-2)。また、治験薬投与10分後の生体内回収率及び比活性が求められた(表4-3)。

申請者は、以下のように考察している。

最終濃度観測時点までの血中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC_{0-t}」)、及び最高血中濃度(以下、「C_{max}」)は用量に依存した増加を示し、本薬20~120μg/kgの用量範囲において線形性が認められた。FVII:C及びFX:Cのt_{1/2}は、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子の文献値2.45~3.5時間(*Semin Thromb Hemost* 26:385-91, 2000、ノボセブレン添付文書)、及びFXの文献値23.7~41.4時間(*Thromb Haemost* 98:790-7, 2007)と大きく異ならなかった。また、本薬のFVII:C及びFVII:Agの生体内回収率、並びに比活性は、対照薬と同程度であった(表4-3)。

表 4-1 本薬単回投与時の FVII の PK パラメータ*1 (PK/PD 解析対象集団、平均値±標準偏差)

投与量	N	FVII:C			FVII:Ag		
		AUC _{0-t} (IU・hr/mL)	C _{max} (IU/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)
20μg/kg	6	31.24±14.68	14.29±4.19	2.07±0.68	0.90±0.69	0.29±0.07	3.54±2.40
40μg/kg	6	84.50±11.17	33.19±4.69	2.96±1.21	1.86±0.51	0.57±0.11	4.23±4.11
80μg/kg	4	151.82±42.01	56.49±5.50	3.37±0.68	3.43±1.45	0.79±0.16	3.69±1.53
100μg/kg	5	228.11±62.74	94.25 ±22.37	2.30±0.51	7.03±2.77	1.92±0.69	4.92±2.87
120μg/kg	4	296.33±14.24	105.96 ±10.23	2.79±0.61	8.94±1.83	1.81±0.21	4.68±1.54

N : 被験者数

*1 : 投与後 24 時間までのデータによる解析

表 4-2 本薬単回投与時の FX の PK パラメータ*1 (PK/PD 解析対象集団、平均値±標準偏差)

投与量	N	FX:C			FX:Ag		
		AUC _{0-t} (IU・hr/mL)	C _{max} (IU/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)
20μg/kg	6	16.19±2.76	0.75±0.09	23.18±8.27	119.82±59.51	4.83±0.51	24.50±12.13
40μg/kg	6	34.02±5.39	1.47±0.21	22.51±4.84	199.26±40.90	9.57±1.89	22.82±8.66
80μg/kg	4	57.42±6.06	2.55±0.11	21.98±0.82	354.45±42.91	15.49±0.62	24.82±1.53
100μg/kg	5	79.84±9.52	3.86±0.58	20.17±2.20	441.57±99.97	20.15±4.57	24.77±2.71
120μg/kg	4	111.26±11.61	4.99±0.46	22.66±1.51	636.57±81.32	26.64±4.03	27.51±2.52

N : 被験者数

*1 : 投与 48 時間までのデータによる解析

表 4-3 治験薬投与 10 分後の生体内回収率及び比活性 (PK/PD 解析対象集団、平均値±標準偏差)

治験薬	用量	N	生体内回収率 (%)				比活性*1	
			FVII:C	FVII:Ag	FX:C	FX:Ag	FVII	FX
本薬	20µg/kg	6	70.7±20.7	68.9±18.1	112.6±17.9	109.4±17.6	52.2±11.1	166.9±33.5
	40µg/kg	6	78.0±9.8	66.4±9.7	104.1±12.1	105.4±15.6	59.3±6.5	159.4±19.1
	80µg/kg	4	71.1±6.2	50.0±9.6	98.7±7.8	96.6±4.7	72.5±10.0	163.4±5.9
	100µg/kg	5	90.7±18.6	92.0±29.0	114.7±13.6	94.0±16.9	50.9±7.9	199.3±36.2
	120µg/kg	4	83.4±7.9	70.4±7.6	120.9±11.4	104.9±16.7	59.6±6.7	186.9±27.1
ノボセブン	120µg/kg	11	68.2±8.6	48.5±9.8	n.t.	n.t.	72.5±14.5	n.t.
ファイバ	50U/kg	2	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	177.0±19.7
	75U/kg	5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	140.0±10.1

N : 被験者数

*1 : 治験薬投与 10 分間の抗原量の変化量当たりの活性の変化量。単位 : FVII IU/µg、FX IU/mg

n.t. : 未評価

PD パラメータは血液凝固反応に関連するパラメータとして、血液凝固時間の短縮に関して APTT 及び PT、並びに凝固波形解析 (APTT、凝固速度及び凝固加速度) が、血液凝固反応の促進に関して、トロンビン産生試験 (凝固開始時間 (以下、「Lag time」)、ピーク時のトロンビン産生量 (以下、「Peak」)、トロンビン産生量がピークになるまでの到達時間 (以下、「ttPeak」)、総トロンビン産生量 (以下、「ETP」))、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (以下、「TAT」) 及びプロトロンビンフラグメント F1+2 (以下、「F1+2」) が測定された (表 4-4)。PD パラメータのうち、臨床検査による凝固時間の測定から算出した APTT 及び凝固波形解析から算出した APTT は、用量依存的な短縮が認められた。また、明確な用量依存性は認められなかったが、本薬の投与量の増加に伴い、PT は短縮する傾向、凝固速度及び凝固加速度は上昇する傾向、並びにトロンビン産生試験の各パラメータの推移からトロンビン産生が亢進する傾向が認められた。APTT 及び PT の短縮、並びにトロンビン産生の亢進については、投与 24 時間後までの持続性が認められた。さらに、本薬投与 2 時間後における測定結果から、トロンビン産生の亢進の指標である TAT 及びトロンビン産生時にプロトロンビンから遊離される F1+2 の増加傾向が用量依存的に認められた。

表 4-4 本薬及び対照薬単回投与時の PD パラメータ (PK/PD 解析対象集団、平均値±標準偏差)

パラメータ (単位)	投与後の時間	本薬					ノボ セブレン ^{*1}	ファイバ			
		20µg/kg (N=6)	40µg/kg (N=6)	80µg/kg (N=4)	100µg/kg (N=5)	120µg/kg (N=4)	120µg/kg (N=11)	50 U/kg (N=2)	75 U/kg (N=5)		
PT (秒)	投与前	12.27±0.97	12.65±0.74	11.85±0.53	12.00±0.82	12.68±0.77	12.25±1.02	11.30±0.28	12.18±1.18		
	10分	6.55±0.08	6.53±0.16	6.60±0.00	6.60±0.00	6.48±0.25	6.42±0.26	8.25±0.92	8.24±0.59		
	24時間	11.83±1.14	11.10±0.73	10.10±0.73	10.12±0.59	9.75±0.72	n.t.	11.25±0.78	11.20±0.66		
APTT (秒)	投与前	141.28 ±33.23	166.17 ±33.69	150.78 ±22.79	156.96 ±22.72	142.33 ±19.44	145.85 ±27.05	130.05 ±3.04	143.42 ±18.03		
	10分	73.07 ±16.98	67.85 ±6.12	53.53 ±4.12	47.02 ±4.43	42.03 ±5.64	65.91 ±11.59	79.95 ±1.06	76.68 ±15.64		
	6時間	101.40 ±21.76	94.53 ±16.30	73.28 ±2.43	64.64 ±13.02	57.45 ±4.41	99.87 ±29.42	108.60 ±2.69	119.80 ±22.19		
	24時間	139.47 ±25.04	135.43 ±37.54	108.65 ±12.17	103.16 ±8.46	91.53 ±7.59	n.t.	119.20 ±2.69	131.74 ±22.01		
凝固波形	APTT (秒)	投与前	55.98±2.64	60.18±5.97	58.35±7.90	53.90±3.68	56.95±4.78	57.39±6.02	52.55±8.27	56.30±1.46	
		10分	40.22±2.38	33.43±2.01	27.95±1.75	25.32±2.89	23.95±0.90	37.25±3.68	40.70±3.54	39.78±0.80	
		24時間	52.83±2.12	52.78±8.20	45.33±3.41	42.03±2.08	40.28±3.84	n.t.	50.35±9.40	52.40±1.90	
	凝固速度 (%T/ 秒)	投与前	1.08±0.05	0.78±0.13	1.03±0.29	1.07±0.21	0.78±0.22	0.99±0.23	1.00±0.28	0.90±0.23	
		10分	1.00±0.18	1.03±0.20	1.50±0.28	1.62±0.32	1.40±0.32	1.01±0.19	1.05±0.21	1.04±0.28	
		24時間	1.10±0.08	0.80±0.18	1.10±0.10	0.98±0.30	0.80±0.29	n.t.	1.05±0.21	1.05±0.26	
	凝固加 速度 (%T/ 秒 ²)	投与前	0.045 ±0.006	0.035 ±0.013	0.040 ±0.014	0.047 ±0.021	0.035 ±0.013	0.048 ±0.016	0.045 ±0.021	0.042 ±0.013	
		10分	0.062 ±0.013	0.068 ±0.015	0.103 ±0.022	0.120 ±0.025	0.110 ±0.022	0.066 ±0.015	0.050 ±0.014	0.064 ±0.015	
		24時間	0.055 ±0.006	0.033 ±0.010	0.060 ±0.010	0.050 ±0.018	0.043 ±0.010	n.t.	0.045 ±0.021	0.055 ±0.013	
	トロンビン 産生試験	Lag time (分)	投与前	3.95±0.85	4.57±1.28	4.90±0.28	5.08±1.30	4.38±1.43	4.79±1.33	4.55±1.06	4.30±0.90
			10分	1.68±0.18	1.75±0.32	1.58±0.25	1.68±0.25	1.48±0.24	2.03±0.29	3.15±0.21	2.98±0.22
			24時間	3.33±0.40	3.47±0.82	3.30±0.54	3.12±0.39	2.38±0.65	n.t.	4.75±1.06	4.34±0.64
Peak (nM)		投与前	76.32 ±21.69	60.58 ±18.82	79.13 ±34.67	62.80 ±28.62	62.13 ±26.70	67.42 ±18.62	76.55 ±35.85	67.62 ±16.37	
		10分	206.30 ±52.01	205.90 ±29.54	260.45 ±53.55	262.38 ±49.68	261.30 ±42.57	144.86 ±40.47	181.50 ±69.44	255.00 ±83.31	
		6時間	165.08 ±50.80	156.18 ±39.62	207.95 ±68.09	204.20 ±74.19	210.03 ±62.97	119.94 ±49.47	122.05 ±71.35	162.26 ±72.70	
		24時間	110.20 ±30.96	111.58 ±25.92	149.40 ±54.62	145.86 ±64.73	175.03 ±58.41	n.t.	122.40 ±35.21	111.14 ±27.08	
ttPeak (分)		投与前	14.30±2.45	14.00±2.54	17.30±5.19	17.04±3.87	15.93±5.66	15.45±4.08	19.50±4.95	15.18±1.79	
		10分	6.07±1.25	6.28±1.34	5.28±1.04	5.76±1.23	5.13±1.51	8.60±2.26	11.30±1.41	11.40±1.13	
		24時間	11.08±1.94	10.20±1.38	10.35±3.90	9.90±2.32	8.60±3.76	n.t.	19.85±8.70	13.24±1.23	
ETP (nM・ 分)		投与前	1380.83 ±261.36	1169.25 ±279.32	1498.38 ±353.77	1219.60 ±358.75	1283.70 ±429.68	1319.49 ±314.38	1614.50 ±455.38	1377.70 ±246.38	
		10分	1699.83 ±301.77	1776.67 ±140.25	1841.75 ±280.52	1990.60 ±400.06	1841.25 ±151.97	1701.36 ±212.21	3049.50 ±569.93	3255.50 ±38.89	
		24時間	1508.58 ±260.97	1477.42 ±127.27	1666.75 ±196.56	1719.20 ±280.28	1716.13 ±99.74	n.t.	19.85±8.70	13.24±1.23	
TAT (ng/mL)		投与前	2.37±0.58	2.40±1.64	3.50±2.93	1.38±0.50	1.33±0.50	2.89±1.01	1.70±1.27	3.13±2.18	
		10分	3.77±2.19	4.50±1.45	6.05±2.93	5.38±2.86	6.50±1.09	4.77±2.89	12.75±0.07	12.30±1.19	
		2時間	3.90±1.12	4.98±1.58	7.20±3.01	6.68±3.22	10.48±5.99	6.54±6.22	4.10±0.42	4.88±1.49	
F1+2 (pmol/L)		投与前	128.0±19.5	175.0±81.1	162.0±98.1	101.4±30.6	122.5±28.2	149.5±58.2	112.0±46.7	183.4 ±116.2	
		2時間	190.8±44.2	226.8±55.9	322.8 ±132.8	405.0 ±194.6	474.5 ±105.1	252.6±67.3	1468.5 ±470.2	2043.6 ±636.8	

N : 被験者数

*1 : ノボセブレン投与後の測定は6時間まで

n.t. : 未評価

2) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : MC710-02 試験<20██年██月~20██年██月>)

16歳以上65歳以下のインヒビター保有患者(0.5BU/mL以上)6例の関節内出血(重度の出血を除く)9エピソードを対象に、本薬60µg/kg又は120µg/kgを単回投与したときのPK及びPDが検討された。本薬投与前、投与後10分、並びに2、8及び24時間における血漿中のFVII:C、FVII:Ag、

FX:C及びFX:Agを測定し、PKパラメータが算出された結果、AUC_{0-t}及びC_{max}はいずれも120µg/kg投与において高く、用量依存的な増加が認められた（表4-5）。

表4-5 本薬単回投与時のFVII及びFXのPKパラメータ（出血時）
（PK/PD解析対象集団、平均値±標準偏差）

投与量 (µg/kg)	N	FVII:C			FVII:Ag			FX:C			FX:Ag		
		AUC _{0-t}	C _{max}	t _{1/2}	AUC _{0-t}	C _{max}	t _{1/2}	AUC _{0-t}	C _{max}	t _{1/2}	AUC _{0-t}	C _{max}	t _{1/2}
60	5	157.78 ±63.75	61.68 ±17.70	1.82 ±0.45	4.59 ±2.56	1.17 ±0.26	3.11 ±1.87	38.89 ±7.94	2.62 ±0.59	15.86 ±2.53	255.56 ±72.56	17.26 ±5.04	26.47 ±17.18
120	4	394.40 ±57.10	128.09 ±11.99	2.60 ±0.06	8.15 ±0.71	1.80 ±0.20	3.63 ±0.95	75.14 ±9.07	5.18 ±0.67	15.94 ±1.39	427.60 ±53.60	29.70 ±1.23	22.48 ±3.30

N：出血エピソード数

AUC_{0-t}の単位：活性IU・hr/mL、抗原量µg・hr/mL

C_{max}の単位：活性IU/mL、抗原量µg/mL

t_{1/2}の単位：時間

PDパラメータについて、臨床検査による凝固時間の測定から算出したAPTTは本薬の投与により短縮し、120µg/kg投与群での投与10分後では健康成人の基準値上限である36秒に近い40.70±2.40秒まで短縮した（表4-6）。また、用量依存的な変化ではなかったものの、PTの短縮、凝固速度及び凝固加速度の上昇、並びにトロンビン産生試験の各パラメータの推移からトロンビン産生の亢進も認められた。APTT及びPTの短縮、並びにトロンビン産生の亢進については、本薬投与後24時間も、投与前値まで戻ることなく、持続性が認められた。

表 4-6 本薬単回投与時の PD パラメータ (出血時) (PK/PD 解析対象集団、平均値±標準偏差)

パラメータ (単位)		投与後の 時間	投与量	
			60µg/kg (N=5)	120µg/kg (N=4)
PT (秒)		投与前	13.06±1.15	12.95±1.56
		10 分	6.60±0.00	6.48±0.25
		24 時間	10.80±0.67	9.68±0.26
APTT (秒)		投与前	156.08±33.50	137.55±25.33
		10 分	55.26±6.91	40.70±2.40
		8 時間	80.42±9.09	61.80±3.35
		24 時間	114.40±15.64	87.93±5.76
凝固波形	APTT (秒)	投与前	57.50±7.98	64.57±13.21
		10 分	28.14±2.79	24.08±1.50
		24 時間	44.24±5.56	43.13±2.55
	凝固速度 (%T/秒)	投与前	0.80±0.29	0.83±0.25
		10 分	1.28±0.39	1.53±0.17
		24 時間	0.80±0.34	0.80±0.23
	凝固加速度 (%T/秒 ²)	投与前	0.042±0.018	0.040±0.010
		10 分	0.100±0.031	0.133±0.022
		24 時間	0.044±0.026	0.045±0.013
トロロンビン 産生試験	Lag time (分)	投与前	6.60±1.87	6.68±2.17
		10 分	1.84±0.34	1.83±0.33
		24 時間	3.64±1.09	3.05±0.13
	Peak (nM)	投与前	34.18±13.00	43.15±14.42
		10 分	219.14±66.57	265.93±81.60
		8 時間	166.14±83.41	192.85±77.56
		24 時間	86.58±38.25	132.73±64.74
	ttPeak (分)	投与前	27.66±4.27	27.83±5.28
		10 分	6.92±2.27	6.33±1.19
		24 時間	14.70±5.07	10.90±1.57
	ETP (nM・分)	投与前	1056.94±300.26	1467.08±602.09
		10 分	1868.80±233.47	2149.13±386.68
24 時間		1480.90±283.99	1885.13±369.34	

N : 出血エピソード数

3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2 : MC710-03 試験<20 年 月~20 年 月>)

12 歳以上 65 歳以下のインヒビター保有患者 (インヒビター力価が検出限界以下であっても、過去にインヒビター診断歴があり、現在バイパス製剤で止血管理を行っている患者を含む) を対象に、本薬 60µg/kg 又は 120µg/kg を投与 8~12 時間後、最大投与量 180µg/kg として本薬を追加投与することが可能とされ、追加投与時の PK 及び PD が検討された。7 例における種々の出血 (関節内出血、筋肉内出血、皮下血腫又は鼻出血) 11 エピソードに対し、60µg/kg が追加投与され、追加投与前及び追加投与 10 分後の血漿中 FVII:C、FVII:Ag、FX:C 及び FX:Ag が測定された。また、本薬 60µg/kg 追加投与終了 10 分後の生体内回収率が初回投与の用量別に解析された (表 4-7)。なお、初回投与における用量は、1 エピソードに対して 60µg/kg 及び 10 エピソードに対して 120µg/kg であった。また、追加投与後の APTT 及び PT が測定され、初回 120µg/kg 投与後、60µg/kg が追加投与された 10 分後の APTT (42.55±4.19 秒) は健康成人の基準値上限である 36 秒に近い値を示した (表 4-8)。一方、PT は追加投与前後とも測定限界の 6 秒台に達しており、評価はできなかった。

表 4-7 本薬追加投与後における FVII 及び FX の PK パラメータ (出血時)
(PK/PD 解析対象集団、実測値又は平均値±標準偏差)

	初回用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	追加用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	追加投与前	追加投与終了 10 分後	生体内回収率 (%)
FVII:C (IU/mL)	60 ^{*1}	60	8.84	66.74	105
	120		8.74±3.42	69.46±13.56	95.1±14.0 ^{*2}
FVII:Ag ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	60 ^{*1}		0.95	1.88	84.6
	120		0.84±0.13	2.15±0.33	104.9±11.8 ^{*2}
FX:C (IU/mL)	60 ^{*1}		2.75	4.92	122.9
	120		4.87±1.10	7.56±1.46	133.0±14.5 ^{*2}
FX:Ag ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	60 ^{*1}		14.2	26.7	113.3
	120		30.41±5.49	47.08±7.47	130.4±31.2 ^{*2}

*1: 1 エピソードのみ

*2: 生体内回収率は、1 エピソードのヘマトクリットが欠測のため、9 エピソードでの統計量を示した。

表 4-8 本薬追加投与後における PD パラメータ (出血時)
(PK/PD 解析対象集団、実測値又は平均値±標準偏差)

	初回用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	追加用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	追加投与前	追加投与終了 10 分後
APTT (秒)	60 ^{*1}	60	88.5	57.8
	120		60.92±7.16	42.55±4.19
PT (秒)	60 ^{*1}		6.3	6.6
	120		6.49±0.19	6.60±0.00

*1: 1 エピソードのみ

(4) 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。

<審査の概略>

本薬と既承認薬との比較について

申請者は、本薬と既承認薬であるノボセブン及びファイバの PD パラメータ (APTT、PT、凝固波形 (APTT、凝固速度、凝固加速度)、トロンビン産生試験 (Lag time、Peak、ttPeak、ETP)、TAT、F1+2) の推移について、以下のように考察している。

本薬とノボセブンを比較した結果 (表 4-4)、本薬を 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上投与することによって、ノボセブン 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と同程度以上の PD パラメータの変化が認められた。また、本薬投与による APTT の短縮及びピーク時のトロンビン産生量を示す Peak 値の増加は、投与 6 時間後もノボセブンを上回り、効果の持続性が示された。一方、本薬とファイバを比較した結果 (表 4-4)、本薬を 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与において、一部の PD パラメータ (APTT、PT、Lag time、ttPeak) では、ファイバ 75U/kg よりも変化が大きかった。これらのパラメータの短縮効果は、投与 24 時間後もファイバ 75U/kg を上回り、効果の持続性が示唆された。以上の本薬と対照薬との比較より、PD パラメータについては、本薬 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量でノボセブン 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と同等、本薬 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量でファイバ 75U/kg と同等であると考えられる。

さらに、申請者は、MC710-01 試験における検討から用量依存性が示された本薬の PK パラメータ (AUC_{0-t} 、 C_{max}) と各 PD パラメータの関連性について、次のように説明している。

各 PD パラメータについて、投与前値からの変化量を用いて AUC_{0-t} と C_{max} との相関係数を算出した。その結果、 AUC_{0-t} 及び C_{max} と正の相関性が認められたのは、凝固波形パラメータについては凝固速度及び凝固加速度、トロンビン産生試験のパラメータについては Peak 値、トロンビン産

生の指標の TAT 及び F1+2 であった。一方、負の相関性が認められたのは凝固波形の APTT であった。また、APTT、トロンビン産生試験の一部のパラメータ (Lag time、ttPeak) との相関係数は -0.267~-0.456、総トロンビン産生量の指標である ETP との相関係数は 0.209~0.498 であり、それぞれ負又は正の相関性が示された。したがって、本薬の用量依存的に、PD パラメータが変化することが確認された。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明及び提示された資料から、バイパス製剤の止血効果の客観的指標として確立・標準化されたものは存在しないものの (インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年改訂版 (血栓止血誌 24:640-58,2013))、本薬の投与において PD パラメータは用量に関連した変化を示し、臨床用量の本薬の投与において、対照薬であるノボセブン又はファイバの臨床用量と少なくとも同等の変化が得られると考える。

(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、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 4-9 評価資料一覧

地域	試験名	相	対象	被験者数	用法・用量の概略
国内	MC710-01 試験	I	16 歳以上 60 歳未満の男性で、先天性血友病 A 又は B のインヒビター保有患者	11 例	非出血時にノボセブン 120µg/kg 及びファイバ (50、75 又は 100U/kg から 1 用量を選択) をそれぞれ投与後、本薬 20µg/kg からステップアップして最大 120µg/kg の投与が行われた。
	MC710-02 試験	II	16 歳以上 65 歳以下の男性で、先天性血友病 A 又は B の男性インヒビター保有患者	6 例 (①5 例、②4 例) ※3/6 例は①及び②の両用量の投与を受けた。	①関節内出血時に、本薬 60µg/kg を投与された。 ②関節内出血時に、本薬 120µg/kg を投与された。
	MC710-03 試験	III	12 歳以上 65 歳以下の男性で、先天性血友病 A 又は B の男性インヒビター保有患者	14 例	初回投与量は出血の症状に応じて、本薬 60µg/kg 又は 120µg/kg が投与された。また、必要に応じて初回投与の 8~12 時間後に 1 回のみ追加投与を行うことができ、追加投与量は総投与量が 180µg/kg を超えない量と設定された。

提出された評価資料の概略を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : MC710-01 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

インヒビターを保有する (過去にインヒビター力価が 1.0BU/mL 以上と診断され、少なくとも登録前の 30 日以内にインヒビターを保有することが確認された) 16 歳以上 60 歳未満の男性の先天性血友病 A 又は B 患者を対象に、本薬を非出血時に投与した際の PK 及び PD パラメータ、並びに安全性を評価し、次相の用法・用量を設定することを目的とした非盲検試験が国内 11 施設で実施された (目標症例数: 各用量 4 例)。

用法・用量は、既存薬の PK 及び PD パラメータを本薬と比較することを目的に、まず、ノボセブン 120 μ g/kg 及びファイバ (50、75 又は 100U/kg から 1 用量を選択) をそれぞれ投与し (ノボセブンとファイバの投与順序は規定なし)、その後、本薬 20、40、80 μ g/kg 又は高用量 (100~150 μ g/kg を計画) を投与することとされた。なお、100 μ g/kg 以上の用量への増量の判断は効果安全性評価会議の評価を踏まえて行い、高用量の用量は 100 及び 120 μ g/kg とされた。また、投与間隔は各被験薬の $t_{1/2}$ を考慮して、ノボセブン投与後は 72 時間以上、ファイバ投与後は 2 週間以上の間隔をあけて他の治験薬が投与されることとされた。

本試験には 12 例が登録され、11 例が治験薬を投与された。11 例にノボセブンが投与され、安全性上の問題 (血友病 B の被験者 3 例、アレルギー等の既往を有する被験者 1 例) を有していた 4 例を除く 7 例にファイバが投与された (50U/kg : 2 例、75U/kg : 5 例)。本薬は、各被験者へ 2 用量以上が投与される計画であり、投与された被験者数 11 例の投与量の内訳は 20 μ g/kg が 6 例、40 μ g/kg が 6 例、80 μ g/kg が 4 例、100 μ g/kg が 5 例、120 μ g/kg が 4 例であった。80 μ g/kg を投与された 1 例は治験完了例の定義を満たしたが、最終評価時の検査を実施しなかったため、完了例及び中止例の両方に計上された。治験薬を投与された全 11 例が PK/PD パラメータの解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた (PK 及び PD については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 患者における検討 1) 第 I 相試験/臨床薬理試験」の項参照)。

安全性について、観察期間中に認められた有害事象の内訳は、表 4-10 のとおりであった。

表 4-10 有害事象 (安全性解析対象集団 : N=11)

	本薬 (観察期間 : 4 週間)					ノボ セブン (観察期間 : 6 時間)	ファイバ (観察期間 : 48 時間)	
	20 μ g/kg (N=6)	40 μ g/kg (N=6)	80 μ g/kg (N=4)	100 μ g/kg (N=5)	120 μ g/kg (N=4)	120 μ g/kg (N=11)	50U/kg (N=2)	75U/kg (N=5)
腹痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸炎	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔内 出血	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疼痛	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腫脹	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔 ヘルペス	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
靭帯捻挫	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
擦過傷	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAT 増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	1 (9.1)	1 (50.0)	0 (0)
関節痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)
背部痛	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血性 関節症	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (75.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋肉内 出血	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨格筋 硬直	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	1 (16.7)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肋間 神経痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血尿	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー 一性咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮下出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
出血	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
合計	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	1 (9.1)	1 (50.0)	0 (0)

N : 被験者数
発現例数 (%)

治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、本薬 20 μ g/kg 投与例で 16.7% (1/6 例) に TAT 増加が 1 件認められた。40 μ g/kg 投与例では 33.3% (2/6 例) に認められ、腹痛、口腔ヘルペス、TAT 増加及び頭痛が各 1 件であった。120 μ g/kg 投与例では 25.0% (1/4 例) に TAT 増加が 1 件認められた。ノボセブン 120 μ g/kg 投与例では 9.1% (1/11 例) に TAT 増加が 1 件認められた。ファイバ 50U/kg 投与例では 50.0% (1/2 例) に TAT 増加が 1 件認められた。治験薬と因果関係が否定できない有害事象の転帰はいずれも回復とされた。

観察期間中に死亡は認められなかった。なお、本薬 80 μ g/kg 投与後の 1 例が、観察期間終了後 (投与終了 4 週間後) に脳動脈瘤の破裂と推測されるくも膜下出血により死亡したが、本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬 80 μ g/kg 投与後の 1 例に出血性関節症（重症度：Grade3）が 1 件認められたが、本薬との因果関係は否定され、発現から 5 日後に回復した。

また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

以上より、本薬は 120 μ g/kg までの用量範囲で安全に投与できる可能性が示されたため、出血時のインヒビター保有血友病患者を対象とする第 II 相試験への移行を判断した旨を申請者は説明している。

(2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : MC710-02 試験<20 年 月~20 年 月>)

インヒビターを保有する (0.5BU/mL 以上) 16 歳以上 65 歳以下の男性の先天性血友病 A 又は B 患者を対象に、関節内出血時（重症の出血は除く）に本薬 60 μ g/kg 又は 120 μ g/kg を投与した際の有効性及び安全性を確認し、臨床用量の範囲を探索的に検討すること、並びに本薬を関節内出血時に投与した際の PK の情報を取得することを目的とした非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された（目標症例数：各用量 4 例（各用量の被験者は重複可））。

用法・用量は、関節内出血が生じた場合に、まず、最初の 4 例に本薬を 60 μ g/kg 投与し、4 例の結果に基づく効果安全性評価会議の評価を踏まえ、120 μ g/kg 投与の可否を判断することとされた。本試験には、19 例が登録され、6 例が投与を受けた。その内訳は、60 μ g/kg が 5 例、120 μ g/kg が 4 例であり、6 例中 3 例は両用量の投与を受けた。投与を受けた全 6 例が有効性解析対象集団及び PK/PD 解析対象集団、並びに安全性解析対象集団とされた（PK 及び PD については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 患者における検討 2) 第 II 相試験」の項参照）。

有効性について、本試験の主要評価項目である投与終了 8 時間後の本薬の止血効果は、事前に定義された表 4-11 の改善度判定に基づき、表 4-12 の止血効果判定法を用いて評価された。結果は表 4-13 のとおりである。

表 4-11 改善度判定

改善度	疼痛*1 (被験者の主観評価に基づく医師の評価)	腫脹*2 及び関節可動性*3 (医師の評価)
I	消失した	投与直前より明らかに改善した
II	投与直前より改善した	投与直前より改善した
III	投与直前より軽度改善した	投与直前より軽度改善した
IV	投与直前と変わらなかった	投与直前と変わらなかった
V	投与直前より悪化した	投与直前より悪化した

*1：問診及び視覚的アナログスケール（以下、「VAS」）の結果に基づいて評価する。

*2：触診及び膝関節出血の場合は膝関節周囲径の結果に基づいて評価する。

*3：問診及び関節可動域（以下、「ROM」）の結果に基づいて評価する。

表 4-12 止血効果判定法

判定*1	基準
著効	疼痛の消失及び出血の客観的徴候（腫脹又は関節可動性）の明らかな改善が得られた。
有効	以下の効果が得られた場合。 ① 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の改善 ② 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の軽度改善 ③ 疼痛の軽度改善及び出血の客観的徴候の改善 ④ 疼痛の消失又は改善はみられたが、客観的徴候は投与直前と変わらなかった
やや有効	疼痛及び出血の客観的徴候の軽度改善が得られた。
無効*2	疼痛及び出血の客観的徴候の症状は投与直前と変わらなかった、又はそれらが悪化した。

*1：基準に当てはまらず、医学的判断もできない場合は「判定保留」とする。

*2：投与終了 8 時間以内に止血効果不十分のために併用禁止薬を使用した場合は「無効」とする。

表 4-13 投与 8 時間後の止血効果判定結果（有効性解析対象集団）

	止血効果判定（投与終了 8 時間後）				「著効」又は「有効」と判定された出血エピソード
	著効	有効	やや有効	無効	
60µg/kg (N=5)	1	4	0	0	5
120µg/kg (N=4)	1	1	2	0	2

N：出血エピソード数

安全性について、観察期間（投与終了 1 週間）中に 1 件以上の有害事象が、60µg/kg 投与群で 40.0%（2/5 例）に認められ、関節痛、腹部膨満、発熱、血圧上昇及び鼻出血が各 1 例であった。120µg/kg 投与群では 25.0%（1/4 例）に認められ、筋肉痛、異常感、関節痛及び出血性関節症が各 1 例であった。

本薬と因果関係が否定できないとされた有害事象は、60µg/kg 投与群で 20.0%（1/5 例）に発熱及び血圧上昇が各 1 件認められたが、転帰はいずれも回復とされた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

以上より、60 及び 120µg/kg はいずれも臨床用量として使用可能であり、本薬の臨床用量範囲は 60～120µg/kg と考えた旨を申請者は説明している。

(3) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2：MC710-03 試験<20 年 月～20 年 月>）

インヒビターを保有する（登録時点でインヒビター力価が検出限界以下であっても、過去にインヒビター診断歴があり、現在バイパス製剤で止血管理を行っている患者を含む）12 歳以上 65 歳以下の男性の先天性血友病 A 又は B 患者を対象に、出血時（関節内出血、筋肉内出血、皮下血腫又は鼻出血。ただし、重篤な出血は除く。）に本薬を投与した際の有効性及び安全性を確認することを目的とした非盲検非対照試験が国内 16 施設で実施された（目標出血エピソード数：20 エピソード以上（1 被験者につき 5 エピソードまで））。

用法・用量は、初回投与は、出血の症状に応じて、本薬 60µg/kg 又は 120µg/kg を投与することとし、必要に応じて初回投与の 8～12 時間後に 1 回のみ追加投与を行うことが可能とされた。ただし、追加投与量は総投与量が 180µg/kg を超えない量とされた。

本試験には、25 例が登録され、14 例に計 21 エピソードの出血が生じ、本薬が投与された。1 例は、他の治験への参加のため治験担当医師が本試験の継続を困難と判断し中止となったが、1 エピソード目の最終検査は完了しているため、完了例及び中止例の両方に計上された。投与を受けた全 14 例及び全 21 エピソードが、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。また、

追加投与を受けた7例（11エピソード）がPK/PD解析対象集団とされた（PK及びPDについては、「（ii）臨床薬理試験の概要（3）患者における検討3）第Ⅲ相試験」の項参照）。

有効性について、本試験の主要評価項目である最終投与終了8時間後の本薬の止血効果は、表4-11の改善度判定に基づき、表4-14の止血効果判定法を用いて評価された。結果は表4-15のとおりであった。

表 4-14 止血効果判定法

判定*1	閉鎖性出血*2の基準	鼻出血の基準
著効	疼痛の消失及び出血の客観的徴候*3（腫脹又は関節可動性）の明らかな改善が得られた。	ほとんど又は完全に止血した。
有効	以下のいずれかの効果が得られた場合。 ① 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の改善 ② 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の軽度改善 ③ 疼痛の軽度改善及び出血の客観的徴候の改善 ④ 疼痛の消失又は改善はみられたが、客観的徴候は初回投与前と変わらなかった	出血は明らかに減少した。
やや有効	疼痛及び出血の客観的徴候の軽度改善が得られた。	出血はわずかに減少した。
無効*4	疼痛及び出血の客観的徴候の症状は投与前と変わらなかった、又はそれらが悪化した。	不変又は悪化した。

*1：基準にあてはまらない場合は、医学的判断により判定する。

*2：関節内出血（肩、肘、手、膝、足）、筋肉内出血（上腕、前腕、大腿、下腿）、皮下血腫。

*3：筋肉内出血及び皮下血腫の客観的徴候は、腫脹で判定する。

*4：止血効果不十分のため併用禁止薬を使用した場合、その後の止血効果判定は「無効」とする。

表 4-15 最終投与8時間後の止血効果判定結果（有効性解析対象集団）

出血エピソード数	止血効果判定（最終投与終了8時間後）				有効率*1 [95%信頼区間]
	著効	有効	やや有効	無効	
21	3 (14.3)	16 (76.2)	0 (0)	2 (9.5)	90.5 (19/21エピソード) [69.6,98.8]

出血エピソード数 (%)

*1：止血効果判定が「著効」及び「有効」と判定された出血エピソードの割合

安全性について、観察期間（初回投与終了1週間）中に認められた有害事象の内訳は、表4-16のとおりであった。

表 4-16 有害事象（安全性解析対象集団）

	投与被験者ごとの集計 (N=14)	出血エピソードごとの集計 (n=21)
腹痛	1 (7.1)	1 (4.8)
血管穿刺部位出血	1 (7.1)	1 (4.8)
鼻咽頭炎	1 (7.1)	1 (4.8)
血中カリウム減少	1 (7.1)	1 (4.8)
出血性関節症	6 (42.9)	6 (28.6)
関節腫脹	1 (7.1)	1 (4.8)
筋肉内出血	1 (7.1)	1 (4.8)
筋肉痛	1 (7.1)	1 (4.8)
皮下出血	1 (7.1)	3 (14.3)
出血	1 (7.1)	1 (4.8)
合計	8 (57.1)	10 (47.6)

N：被験者数

n：出血エピソード数

発現例数又は発現エピソード数 (%)

本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/14 例（1 エピソード）に血中カリウム減少が 1 件認められたが、転帰は回復とされた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1/14 例（1 エピソード）に出血性関節症が 2 件認められたが、いずれも「原疾患による易出血」として本薬との因果関係は否定され、発現から 9 又は 10 日後に回復したことが確認された。

また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 試験デザインについて

申請者は、インヒビターを保有する血友病患者数が限られていることから、既承認バイパス製剤を対照薬として設定した比較試験の実施は困難であること、インヒビター保有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から、MC710-03 試験を非対照試験としたと説明している。

機構は、以下のように考える。

現在インヒビターを保有する国内血友病患者数（228 名（血液凝固異常症全国調査平成 24 年度報告書））は限られていることを考慮すると、申請者の説明は理解可能であり、記述的な評価を行ったことはやむを得ないと考える。

2) 有効性評価の方法について

有効性の主要評価項目として出血エピソードに対する止血効果が設定されたが、その判定方法は、表 4-12 及び表 4-14 の止血効果判定表に従って、患者の反応を治験責任医師等が評価することとされており、客観性が乏しいものであった。

申請者は有効性評価の方法について、以下のように説明している。

インヒビター保有患者の止血効果判定には、明確な指標や測定項目がない。主観的指標の疼痛の改善の他、客観的指標となる腫脹や関節可動性の改善も考慮した上で、既存の FVIII 製剤であるアドベイト注射用の臨床試験において用いられた止血効果判定法を参考に、投与終了 8 時間後の止血効果に基づいて有効性の評価を行った。疼痛は、問診及び VAS の結果に基づいて改善度を評価した。腫脹は、触診及び膝関節出血の場合は膝関節周囲径の結果に基づいて改善度を評価した。関節可動性は、問診及び ROM の結果に基づいて改善度を評価した。

機構は、以下のように考える。

インヒビター保有患者の止血効果判定に関する評価項目や判定方法について客観的な指標は確立されているとはいえないことから、客観性に乏しい評価方法を中心に評価を行ったことはやむを得なかったと考える。なお、疼痛の評価に用いられた VAS はリウマチやがんなど疼痛を伴う疾患領域において広く使用されており（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版 日本がん緩和医療学会編、*Clin Rheumatol* 30:915-9,2011）、血友病患者の疼痛の評価においても使用されているとの報告がある（*Haemophilia* 17:e999-e1004,2011、*Haemophilia* 19:944-50,2013）。止血効果の評価に当たり、VAS、周囲径及び ROM を加味したことは適切であったと考える。評価に際し

ては、各出血エピソードの止血効果判定が妥当であることを個別に確認した上で、本薬の有効性を総合的に評価することとした。

3) 有効性について

MC710-03 試験の全エピソードの止血効果は表 4-15 のとおりであり、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合（以下、「有効率」）は、90.5%（19/21 エピソード）であった。

出血の重症度別の本薬の止血効果は、表 4-17 のとおりであった。本薬の臨床試験では、1 エピソードの重度出血が生じ、本薬投与終了 8 時間後の止血効果は「無効」と判定されている。

表 4-17 出血の重症度別の最終投与 8 時間後の止血効果判定結果
(MC710-03 試験：有効性解析対象集団)

	出血エピソード数	止血効果判定（最終投与終了 8 時間後）				有効率*1 [95%信頼区間]
		著効	有効	やや有効	無効	
軽度	7	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	100 (7/7 エピソード) [59.0,100.0]
中等度	13	3 (23.1)	9 (69.2)	0 (0)	1 (7.7)	92.3 (12/13 エピソード) [64.0,99.8]
重度	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-

出血エピソード数 (%)

*1：止血効果判定が「著効」及び「有効」と判定された出血エピソードの割合 (%)

加えて、MC710-02 試験での検討の結果、60 μ g/kg 投与群及び 120 μ g/kg 投与群において、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードはそれぞれ 5/5 エピソード及び 2/4 エピソードであった（表 4-13）。また、出血の重症度別では、軽度及び中等度の出血エピソードのうち、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードはそれぞれ 7/8 エピソード及び 0/1 エピソードであり、重度の出血エピソードは MC710-02 試験の対象外であった。

本薬の有効性について、申請者は以下のように説明している。

本薬の有効性を確認することを目的とした MC710-03 試験において、最終投与終了 8 時間後の有効率は 90.5%（19/21 エピソード）であり、本薬は高い止血効果を有することが示された。MC710-03 試験の有効率 90.5%及び MC710-02 試験の有効率 77.8%（7/9 エピソード）は、4 段階（著効、有効、やや有効、無効）の止血効果判定基準で評価されたノボセブンの有効率 58.0%（91/157 エピソード）（「注射用ノボセブン 1.2mg/注射用ノボセブン 2.4mg/注射用ノボセブン 4.8mg」申請資料（国内第 I/II 相試験）参照）より高かった。また、MC710-03 試験では、10/21 エピソードが本薬 1 回のみの投与で、いずれも止血効果があったが、ノボセブンの臨床試験では、1 回のみ投与で止血を達成したのは 28/157 エピソードであった。試験条件等が異なるため厳密な比較はできないものの、以上の結果から、本薬は、ノボセブンと少なくとも同程度の止血効果を有すると推察した。

また、MC710-03 試験において、主要評価項目である最終投与終了 8 時間後の止血効果が「無効」と判定された 2 つの出血エピソードについて、申請者は以下のように説明し、重度の出血も含めて、止血効果が期待できると説明している。

投与終了 8 時間後の止血効果が「無効」と判定された 2 エピソードに対しては、いずれも初回に 120 μ g/kg、8 時間後に追加で 60 μ g/kg の本薬が投与された。

そのうちの1エピソードは、中等度の右肘関節内出血であった。初回投与8時間後の疼痛及び関節可動性の改善度判定は「悪化」、止血効果は「無効」であった。追加投与8時間後の関節可動性の改善度判定も「悪化」であった。当該被験者について、治験担当医師は、既承認のバイパス製剤により止血治療を行う際も、軽度の出血に対して、1週間以上の治療期間を要する場合や止血までに薬剤の変更を要する場合があります、今回の出血も、本薬のみでは症状の改善に至らず、「無効」となった可能性がある旨を症例報告書にコメントしている。

他の1エピソードは、重度の右膝関節内出血であった。初回投与8時間後、膝関節内周囲径は36.0cmから34.5cmへ1.5cmの減少が認められた。腫脹の改善度は5段階評価で最も改善度の高い「明らかに改善」、止血効果は「やや有効」と判定された。追加投与8時間後は、膝関節周囲径が41.0cmとなり、腫脹の改善度は5段階評価で最も改善度の低い「悪化」と判定された。なお、当該被験者は、過去にも同一部位で出血を起こしており、その際には、既承認のバイパス製剤による止血治療に加え、3回の関節穿刺を経て、出血から10日目に止血に至っている。当該被験者の治験責任医師は、初回投与8時間後の腫脹は一旦明らかに改善したこと、穿刺することなく、本薬及びノボセブンの投与のみで出血から4日目に止血が完了したことから、本薬に一定の効果があつたと考える旨を症例報告書にコメントしている。また、効果安全性評価会議においても、症例報告書の情報に基づいて「一定の効果はある」と評価された。

機構は、以下のように考える。

本薬とノボセブンの臨床試験成績の比較については、両試験の患者背景及び試験条件が異なることから有効率の比較は困難であり、また、両試験の投与量及び追加投与の設定は異なるため、止血に要した投与回数の比較は適切ではないと考える。本薬の出血時の有効性については、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードが、MC710-03試験において90.5%（19/21エピソード）、また、試験条件は異なるものの、MC710-02試験でも7/9エピソードと高く認められたことから、本薬のインヒビター保有血友病患者の軽度から中等度の出血に対する有効性は期待できると判断した。なお、各出血エピソードの止血効果判定が妥当であることは個別に確認した。また、臨床試験における重度の出血エピソードは1例と限られているが、当該患者背景及び初回投与8時間後に一旦は改善の傾向が見られたことを考慮すると、重度の出血に対して一定の効果は期待できるとする申請者の考えは理解でき、インヒビター保有患者に対する止血治療について十分な知識・経験を持つ医師のもとであれば、本薬の重度の出血に対する使用を制限する必要はないと考える。ただし、臨床試験において重度の出血に対する使用経験が1エピソードに限られており、当該重度出血における止血効果は「無効」と判定されたこと、さらに、重度の出血において本薬による止血効果が不十分であった場合の対応について情報提供する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、既存のバイパス製剤と比較して、本薬特有の安全上の懸念はなく忍容可能と考える。提出された資料から、症例は限られており、製造販売後調査において、さらなる安全性情報を収集する必要があると考える。また、既承認のバイパス製剤の添付文書では重大な副作用として血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）及びショックが注意喚起されており、当該事象は、本薬の作用機序や製剤特性からも予想されるリスクと考える。加えて、在宅自己注射についても検討を行った。

1) 血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシーについて

血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシーについて、申請者は、以下のように説明している。

本薬の臨床試験において、血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシーは認められなかった。MC710-03 試験の臨床検査値の評価において、血小板、フィブリノゲン、D ダイマーの変動から DIC を惹起する可能性は示されず、TAT 及び F1+2 は増加傾向にあったが、その程度は臨床問題ない範囲であった。しかしながら、血栓塞栓症及び DIC は、本薬の作用機序から惹起される可能性は否定できず、ショック・アナフィラキシーについても、タンパク質製剤に対する免疫応答として発現する可能性は否定できないため、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起をする予定である。

機構は、提出された臨床試験成績からは、血栓塞栓症及び DIC 等の血栓性事象、並びにショック・アナフィラキシーは認められていないと考える。ただし、文献情報によると、類薬における血栓塞栓性事象の発現頻度は、ファイバにおいて 16 例/395000 回投与 (*Haemophilia* 8:83-90,2002)、ノボセブンにおいて 16 例/700000 回投与以上 (*J Thromb Haemost* 2:899-909,2004) との報告がある。本薬の臨床試験に組み入れられた症例数及び出血エピソード数は非常に限られていることを考慮すると、当該事象の検出は容易ではなかったと考える。また、申請者が説明するように、血栓塞栓症及び DIC、並びにショック・アナフィラキシーのリスクは潜在的に有していると考え。以上より、添付文書の重大な副作用の項で血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシーについて注意喚起することは適切であると考え。

2) 在宅自己注射について

MC710-03 試験では、初回又は追加投与において本薬 120µg/kg の投与を経験した被験者のうち、治験責任医師が適切と認めた被験者は、在宅自己注射ができることとされていたが、全ての投与が治験実施医療機関で実施され、本試験では在宅自己注射が実施された被験者はいなかった。申請者は、本薬の臨床試験で得られた有効性及び安全性の成績を踏まえると、市販直後調査を実施し、医療関係者へ注意喚起を行うこと、及び患者向け医薬品ガイド等により在宅自己注射を適切に行えるように情報提供をすることにより、軽度及び中等度の出血を対象とした在宅自己注射の実施は可能と考える旨を説明している。

機構は以下のように考える。

ノボセブンをはじめとする既承認バイパス製剤の有効性は、出血症状出現後の製剤投与までの時間に強く依存しており、6 時間以内に投与を開始することにより明らかな止血効果が得られることが報告されている (*Br J Haematol* 104:22-6,1999)。早期投与開始のためには、在宅自己注射の実施が原則であり、家庭内で早期投与を開始することにより、少ない投与回数で止血効果が得られることが明らかにされている (*Blood Coagul Fibrinolysis* 9(Suppl1):s111-4,1998)。本邦のガイドラインにおいても出血を認めた際には可能な限り速やかに治療を開始することが推奨されている (インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版 (*血栓止血誌* 24:640-58,2013))。

また、本邦において既承認のバイパス製剤の在宅自己注射を行っているインヒビター保有血友病患者は既に存在している (血友病家庭注射療法のガイドライン (2003 年度版) 日本血栓止血学会血友病標準化検討部会編)。在宅自己注射においては、投与量及び止血効果の判定に基づく追

加投与の要否等を患者自身が判断する必要があること等を踏まえ、患者への十分な教育によって必要な知識を習得した上で、医師が適切に使用可能と判断した場合に自己注射が行われるのであれば、現時点では本薬の在宅自己注射時の安全性に関する情報は、臨床試験からは得られていないものの、軽度及び中等度の出血を対象とした在宅自己注射は安全に行えると考える。

(3) 臨床的位置づけについて

本薬の臨床的位置づけについて、機構は、以下のように考える。

既承認のバイパス製剤であるファイバとノボセブンの使い分けについて標準的な基準はなく、患者や出血の状態等に応じて医師の判断で薬剤が選択されている（インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版（*血栓止血誌* 24:640-58,2013））。本薬と既承認バイパス製剤を直接比較した臨床試験は実施されていないことから、有効性及び安全性の比較や選択順位の議論は限界があると考える。しかし、本薬の有効性は認められ、インヒビター保有血友病患者に対する本薬の一定の臨床的意義は期待できると判断することから、本薬はバイパス製剤の新たな選択肢の一つとして位置づけられると考える。なお、本薬は止血効果の増大と持続を目的として、活性化血液凝固第VII因子（以下、「FVIIa」）にFXが配合された薬剤であるものの、臨床試験成績は、本薬が既承認のバイパス製剤と比較して飛躍的な効果を有することを示すものではないと考える。

1) 小児の適用について

MC710-03試験において、12歳以上16歳未満の小児が3例組み入れられ、6エピソードの出血に対して、本薬が投与された。

申請者は、小児における本薬の安全性について以下のように説明している。

MC710-03試験に組み入れられた12歳以上16歳未満の小児3例（5エピソード）に11件の有害事象が発生した。その内訳は、出血性関節症3例4件、皮下出血1例3件、出血、血管穿刺部位出血、鼻咽頭炎及び関節腫脹各1例1件であった。出血性関節症2件を除いて、いずれの有害事象も非重篤であった。1例（1エピソード）に本薬120 μ g/kgを単回投与後、重篤な出血性関節症が2件認められたが、「いずれも原疾患に伴う自然出血」として本薬との因果関係は否定され、発現から9又は10日後に回復したことが確認された。12歳以上16歳未満の被験者及び16歳以上の被験者のいずれの被験者集団においても、安全性上問題となる有害事象は認められていないことから、本薬は年齢にかかわらず、安全性に問題はないと考える。

小児への適用について、機構は以下のように考える。

12歳以上16歳未満の小児に対して本薬が投与されたいずれの出血エピソードにおいても、最終投与8時間後の止血効果は「有効」と判定され、安全性は十分忍容可能であった。臨床試験では12歳未満の小児は組み入れられなかったものの、慎重な投与を行うのであれば、12歳未満の小児を本薬の対象から除外することは適切ではないと判断した。ただし、添付文書において、本薬の臨床試験の対象が12歳以上であり、12歳未満の小児に対しては使用経験がない旨を注意喚起すること、及び製造販売後に情報を収集することが適切であると考える。

2) 手術時の適用について

機構は、以下のように考える。

手術時の止血管理において、本薬が使用された経験はない。しかしながら、機構は、手術等において本薬を使用せざるを得ない状況は想定されること、及び本薬の出血に対する止血効果は期待できると判断していることを踏まえ、手術時の適用を除外することは適切ではないと判断した。使用に際しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限ることが適切であると考へ、その旨を注意喚起する必要があると考へる。

(4) 効能・効果について

申請効能・効果では、「血液凝固第 VIII 因子又は血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者」が本薬の対象とされている。機構は、後天的に FVIII や FIX に対するインヒビターを発現し、止血困難な症状を呈する後天性血友病患者を適応に含めることの可否について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「後天性血友病 A 診療ガイドライン（*血栓止血誌* 22:295-322,2011）」ではインヒビター保有先天性血友病の止血治療に用いるノボセブンとファイバの既承認バイパス製剤が、後天性血友病患者の止血治療の第一選択薬とされている。後天性血友病患者に対する有効性について、本薬は、既承認のバイパス製剤と同様、FVIII や FIX が関与する内因性血液凝固経路を迂回して、止血を達成することを目的とした製剤であることから、既承認のバイパス製剤と同じ作用機序で後天性血友病に対する止血効果が期待できる。なお、正常サルに抗 FIX 抗体を投与することによって作成した血友病 B インヒビターモデルを用いた *in vivo* 薬効試験の成績からも、後天性血友病に対する出血抑制効果が示唆されている（「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＞（1）効力を裏付ける試験 2）*in vivo* 薬効試験③カニクイザル血友病 B インヒビターモデルによる評価」の項参照）。

安全性について、臨床試験の結果、先天性血友病患者に対して、安全性に問題はなかったことから、後天性血友病患者に対しても特に問題はないと考へる。したがって、後天性血友病を本薬の適応に含めることは可能と考へ、効能・効果は、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」に変更することが適切と考へる。

機構は以下のように考へる。

後天性血友病患者に対しては、患者が有する膠原病や悪性腫瘍等、患者個々の基礎的疾患に配慮する必要がある。しかし、後天性血友病患者も、インヒビターを保有する先天性血友病患者と同様、血液凝固因子に対するインヒビターが発現し、その結果、凝固因子活性が著しく低下するという病態であり、また、内因性血液凝固経路を迂回して止血を達成するという治療方針も同様である。したがって、先天性と後天性で安全性上のリスク等に違いが生じるとは考へにくいとの申請者の説明は理解できると考へる。先天性と後天性血友病における有効性及び安全性は同様と考へ、両者を本薬の投与対象とすることは可能と判断し、本薬の効能・効果を「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」とすることは受入れ可能と考へる。

(5) 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、申請者は、以下のように設定している。

【申請用法・用量】

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、活性化人血液凝固因子第 VII 因子として 1 回の注射当たり症状に応じて 60~120 μ g/kg を 8 時間以上の間隔をあけて静脈内に緩徐に注射する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 一連の止血治療は、総投与量として 180 μ g/kg を超えないこと。
- (2) 原則として 48 時間以内に、本剤を用いた次の止血治療を開始しないこと。
- (3) 1 回の注射当たり 2~6 分かけてゆっくり注入すること。

1) 用法・用量の検討について

本薬の用法・用量に関連する使用上の注意として、「一連の止血治療は、総投与量として 180 μ g/kg を超えないこと」が規定されている。総投与量が 180 μ g/kg 以下の場合、以下の①~③に示すように、いずれも本薬の臨床試験で投与実績のなかった投与量又は投与パターンが想定される。なお、③は MC710-03 試験において投与可能としていたが、最終的に投与実績は得られなかった。

- ① 初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 (1 回目) 60 μ g/kg/追加投与量 (2 回目) 60 μ g/kg (60 μ g/kg の 3 回投与) の組合せで投与すること
- ② 1 回当たりの投与量を 60 μ g/kg よりも大きく 120 μ g/kg 未満とすること
- ③ 初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の組合せで投与すること

機構は、申請用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

①について、MC710-03 試験では、被験者の拘束日数への配慮から、2 回以上の追加投与は設定しなかった。60 μ g/kg を 3 回投与した際の FVII:C と FX:C の血中濃度の推移について、MC710-01 試験で得られた PK の結果に基づき、PK シミュレーションを行った。その結果、1 回目及び 2 回目の追加投与後の FVII:C と FX:C の上昇の程度が、総投与量を 180 μ g/kg としたときの組合せの中では最も低いことが予測され、60 μ g/kg と 120 μ g/kg を組み合わせて投与するときよりも過凝固状態惹起の可能性が低いと考えられた。したがって、60 μ g/kg の 3 回投与は可能と考え、申請用法・用量では、投与回数を 2 回までに制限する必要はないと判断した。

②について、MC710-01 試験の PD パラメータ解析では、APTT に用量依存性が認められ、PT、凝固波形、トロンビン産生試験も用量が多いほど変化が大きい傾向があった（「(ii) 臨床薬理試験の概要 (3) 患者における検討 1) 第 I 相試験/臨床薬理試験」の項参照)。60~120 μ g/kg の中間用量の止血効果は用量依存性を有すると考え、申請用法・用量を 60~120 μ g/kg の中間用量を含む幅記載とすることは可能と判断した。

③について、PK シミュレーションの結果、最終投与 10 分後の FVII:C 及び FX:C が、最も高いことが予測された。さらに、酵素-基質反応速度論による考察を行った。120 μ g/kg の追加投与 10 分後の FX:C (■IU/mL) は、基質 FX の酵素 FVIIa に対する K_m 値 (1.6IU/mL) の約 ■倍であり (*Hemophilia* 79-96, InTech, 2012)、基質濃度が K_m 値を大きく上回る場合、酵素反応速度の変化は指数的に小さくなるものとする。また、120 μ g/kg 単回投与 10 分後と初回投与量 60 μ g/kg/追

加投与量 120 μ g/kg の組合せによる追加投与 10 分後の FVII:C はそれぞれ ■IU/mL 及び ■IU/mL であり、酵素量が大きく異なることから、反応速度にも大きな差は生じにくく、初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の組合せによる投与の安全性は、120 μ g/kg 単回投与と同程度に問題はないと考える。臨床試験では、初回投与 60 μ g/kg の後に追加で 120 μ g/kg を投与された実績は得られなかったものの、例えば、初回投与前の診断よりも出血の程度が重く、初回投与 60 μ g/kg のみでは止血に至らなかった場合、再出血等により出血が悪化した場合及び別の部位に新たな出血が生じた場合に、初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の組合せによる投与が行われることが想定される。あらゆる不測の事態が生じる可能性を考慮し、当該組合せによる投与が可能な用法・用量設定が必要と考える。

機構は以下のように考える。

①について、臨床試験において設定された用量ではなく、本薬は早急な止血の達成を目的に使用されるものであり、少ない投与回数で十分な止血効果が期待できる量の投与を行うべきであると考え。臨床試験で設定された用量も踏まえ、FVII:C 及び FX:C の上昇の程度が小さいことが予想される用量を 2 回を超えて投与する意義は低いと考える。したがって、2 回の投与で止血効果が認められない場合には、他の薬剤の選択を考慮することが適切と考える。

②について、本薬の臨床試験において 1 回当たり投与量として 60 μ g/kg (最低用量) 及び 120 μ g/kg (最高用量) 投与時の安全性に特段の問題が認められていないこと、並びに MC710-01 試験において 20~120 μ g/kg を段階的に投与した結果、60 μ g/kg と 120 μ g/kg の中間用量である 80 μ g/kg 及び 100 μ g/kg 投与時の安全性に特段の問題が認められていないことから、60 μ g/kg よりも大きく 120 μ g/kg 未満の用量を 1 回当たりの投与量として設定することは受入れ可能と考える。

③について、臨床試験において実績が得られなかった組合せではあるものの、臨床試験でも投与を想定していた組合せであり、当該組合せによる投与を必要とする場合があるとの申請者の説明は理解できる。また、組合せは異なるものの、総投与量として 180 μ g/kg を投与した実績はあること、最終投与 10 分後の FVII:C 及び FX:C の予測値は、臨床試験で経験のある投与後 FVII:C 及び FX:C の実測値と大きくは異なることから、初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の組合せによる投与が可能な用法・用量設定とすることは受入れ可能と考える。

以上を踏まえ、1 回の出血に対する止血治療において本薬の総投与量は 180 μ g/kg を超えないこと及び追加投与は 1 回に限定することを、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意として記載する必要があると考える。

2) ウォッシュアウト期間について

用法・用量に関連する使用上の注意として、「原則として 48 時間以内に、本剤を用いた次の止血治療を開始しないこと」が規定されている。

機構は、最終投与から 48 時間以内に本薬を用いた新たな止血治療を開始しないこととした根拠、並びに、一連の止血治療において本薬 180 μ g/kg 投与後効果不十分な場合、又は 48 時間以内に再度治療が必要な出血が起こった場合に実施すべき止血療法について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は FX の $t_{1/2}$ が 22 時間と長いため、次の止血治療を開始する場合、FX 減衰のためのウォッシュアウト期間を設ける必要がある。PK シミュレーションの結果から、最終投与 10 分後の FVII:C 及び FX:C が最も高くなることが予測される投与組合せ（初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量

120 μ g/kg) の投与を 1 クールとして 48 時間ごとに繰り返した場合の PK シミュレーションを実施した (図 4-1) 。その結果、ウォッシュアウト期間を 48 時間あけることで、FX:C はプラトーに達し、それ以上の過剰な FX の蓄積を避けることができると考えられる。

また、既承認のバイパス製剤であるファイバとノボセブンの止血機序は異なると考えられており、いずれかの製剤の止血効果の乏しいときは他剤に変更すると止血効果が得られることがあるとの報告がある (血栓止血誌 24:640-58,2013) 。本薬の止血効果が不十分な場合、又は 48 時間以内に再度出血が生じた場合は、既承認バイパス製剤による治療に切り替えることが想定される。その場合、ファイバには血液凝固因子 (プロトロンビン、FVII、FIX、FX) 及びその活性型も含まれており、患者血漿中に本薬由来の FX が高濃度に残存した状況下でファイバを投与すると過凝固を惹起する可能性を否定出来ないため、ノボセブンの使用が考えられる。なお、MC710-02 試験及び MC710-03 試験において、本薬投与後 48 時間以内にファイバを含む既承認のバイパス製剤が投与された出血エピソードがあったが、いずれも安全性上特に問題はなかった。一方、ノボセブンの 270 μ g/kg 高用量単回投与は、そのみで FVII:C が \blacksquare IU/mL に上昇すると計算され、FX:C が \blacksquare IU/mL 以上残存する状況下で安全な範囲と考える FVII:C \blacksquare IU/mL (初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の組合せを 1 クールとして 48 時間ごとに繰り返した場合に収束する FVII:C) を大きく超えるため、避けた方がよい止血療法と考える。なお、MC710-03 試験において、本薬投与後 48 時間以内にノボセブン 245 μ g/kg が 1 エピソードに投与されたが、安全性上特に問題はなかった。

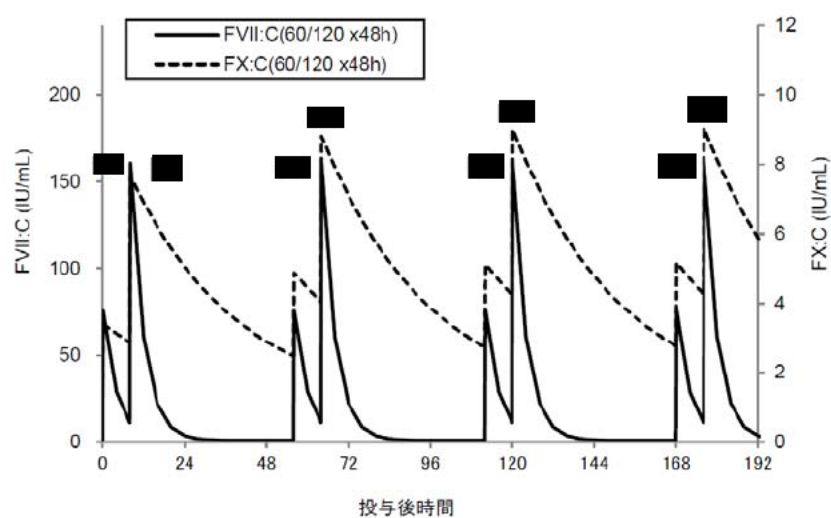


図 4-1 血漿中 FVII:C 及び FX:C の PK シミュレーション

機構は、初回投与量 60 μ g/kg/追加投与量 120 μ g/kg の繰り返し投与における FVII:C 及び FX:C の PK シミュレーションの結果から、本薬を用いた新たな止血治療の開始時期を最終投与から 48 時間以降として、注意喚起することは受入れ可能と考える。

患者血漿中に本薬由来の FX が高濃度に残存した状況下においては、FVIIa のみを含有するノボセブンの使用が考えられるという申請者の説明は理解できる。また、実際の臨床現場においては、

過敏症や止血困難等何らかの理由によりノボセブンの使用が困難となりファイバが使用される場合も想定されることから、必要な注意喚起をすることが適切と考える。本薬 180 μ g/kg 投与後の効果が不十分な場合や 48 時間以内に再度治療が必要な出血が起こった場合の対応については、資材等において治療を担当する医師及び患者に対し、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 投与速度について

本薬の投与速度について、申請者は以下のように説明している。

MC710-02 試験及び MC710-03 試験においては、本薬を添付の日局注射用水 2.5mL を用いて溶解し、適切な容量のシリンジを用いて 2~6 分かけて静脈内に緩徐に投与するとされ、その結果、投与速度に関連する有害事象は認められなかったことから、「1 回の注射当たり 2~6 分かけてゆっくり注入すること。」を「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起することとした。

機構は、本薬の臨床試験において設定された投与速度の範囲内で安全性上の問題は認められていないことから、臨床試験の設定を踏まえて設定することは受入れ可能と考え、投与速度については、用法及び用量として規定することが適切と考える。

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 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL で溶解し、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 60~120 μ g を 8 時間以上の間隔をあけて、2~6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。ただし、1 回の出血に対する止血治療は、総投与量として体重 1kg 当たり 180 μ g を超えないこととする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・ 追加投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の対処方法も考慮すること。
- ・ 原則として本剤最終投与から 48 時間以内に、本剤を用いた新たな止血治療を開始しないこと。

(6) 製造販売後の検討事項

申請者は予定している製造販売後調査について以下のように説明している。

現時点で特定の注目すべき有害事象が確認されていないことから、特定の有害事象の検出を目的とした目標症例数の設定は困難であること、また、本薬の承認申請までに得られたデータは限られていることから、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、最大限多くの症例を確保することとし、本薬が使用された全例を対象とした使用成績調査（登録期間：9 年、調査期間：9.5 年）を実施する。本調査では、本薬の安全性及び有効性に関する情報、並びに使用実態に関する情報を収集・評価することとし、重点調査項目として血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシーを含むアレルギー型過敏性反応を設定する。

機構は以下のように考える。

使用成績調査の重点調査項目として、本薬の作用機序及び本薬がタンパク質製剤であることから発現の可能性が否定できない血栓塞栓症、DIC 及びショック・アナフィラキシー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。本薬の臨床試験で検討された例数は極めて限られており、より安全に本薬の治療を実施するために、使用実態下における安全性情報を多く収集することが適切と考える。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	バイクロット配合静注用
[一 般 名]	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
[申 請 者 名]	一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 7 日

II. 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。

(1) 有効性について

機構は、本薬の有効性について、「著効」又は「有効」であった出血エピソードの割合は、MC710-03 試験において 90.5% (19/21 エピソード)、また、試験条件は異なるものの、MC710-02 試験においても 7/9 エピソードであり、高い止血効果が認められたことから、本薬の有効性は期待できると判断した。

重度の出血に対する本薬の投与の情報は、MC710-03 試験の 1 エピソードと限られており、主要評価項目である最終投与終了 8 時間後の止血効果は「無効」とされている。しかし、当該エピソードについては、本薬を初回投与後に、一旦は改善の傾向が見られたこと、及び重度出血を生じた患者は既承認のバイパス製剤でも止血管理が困難な患者であったことを考慮すると、十分な知識・経験を持つ医師のもとであれば、重度出血に対する本薬の使用を制限する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された情報から、本薬は忍容可能と判断した。また、既承認のバイパス製剤の添付文書では、重大な副作用として血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群及びショック・アナフィラキシーが注意喚起されている。本薬の臨床試験では、当該事象は認められていないものの、本薬の作用機序及びタンパク質製剤としての性質から、本薬も潜在的にリスクを有していると考えことから、本薬でも、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 在宅自己注射について

臨床試験において在宅自己注射の経験はないものの、本邦において、既承認のバイパス製剤の在宅自己注射を行っているインヒビター保有患者は、既に存在している。本薬についても、十分な教育により患者が必要な知識を習得した上で、医師が適切に使用可能と判断した場合には、軽度及び中等度の出血を対象とした在宅自己注射は安全に行えると判断した。

専門委員からは、本邦のインヒビター保有患者の大半は在宅自己注射の経験があり、本薬の在宅自己注射も適切に実施できることが想定されるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

(4) 臨床的位置づけについて

機構は、本薬と既承認バイパス製剤を直接比較した臨床的な情報はなく、既承認のバイパス製剤との有効性及び安全性の関係を議論することには限界があると考えた。本薬の有効性は認められ、インヒビター保有血友病患者に対する本薬の一定の臨床的意義は期待できることから、本薬はバイパス製剤の新たな選択肢の一つとして位置づけられると判断した。なお、既承認のバイパス製剤であるファイバとノボセブンの使い分けについても、標準的な基準はなく、患者や出血の状態等に応じて医師の判断で薬剤が選択されている状況である。また、本薬は、止血効果の増大と持続を目的として活性化血液凝固第 VII 因子（以下、「FVIIa」）に血液凝固第 X 因子（以下、「FX」）が配合された薬剤であるものの、臨床試験成績からは、本薬が既承認のバイパス製剤と比較して飛躍的な効果を有するものではないと考えた。

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、臨床試験成績を踏まえると、FX の配合による止血効果の増大や持続は認められておらず、FX の配合目的（止血効果の増大や持続）を製造販売後の販売促進として用いられるべきではないとの意見が出された。

機構は、当該事項について申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1) 小児への適用について

機構は、MC710-03 試験の結果から、12 歳以上 16 歳未満の小児に対して有効性は期待でき、安全性は忍容可能であると判断した。12 歳未満の小児に本薬が投与された経験はないものの、慎重な投与を行うのであれば、12 歳未満の小児を本薬の対象から除外することは適切ではないと判断した。ただし、添付文書において、本薬の臨床試験の対象が 12 歳以上であり、12 歳未満の小児に対しては使用経験がない旨を注意喚起すること、及び製造販売後に安全性及び有効性情報を収集することが適切であると考えた。

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、小児に対する最適な用量の検討は、今後も継続すべきであるとの意見が出され、機構は、当該事項について申請者に伝達した。

申請者は、製造販売後調査において、小児の安全性及び有効性に関する情報を収集し、小児に対する用量の適切性を検討する旨を回答した。

2) 手術時の適用について

手術時の止血管理において、本薬が投与された経験はない。しかしながら、機構は、手術等において本薬を使用せざるを得ない状況は想定されること、及び出血に対する本薬の止血効果は期待できると判断していることを踏まえ、手術時の適用を除外することは適切ではないと判断した。

使用に際しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限ることが適切であると
考え、その旨を注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 効能・効果について

後天性血友病患者は、インヒビターを保有する先天性血友病患者と同様、血液凝固因子に対す
るインヒビターが発現し、その結果、凝固因子活性が著しく低下するという病態であり、また、
内因性血液凝固経路を迂回して止血を達成するという治療方針も同様である。したがって、機構は、
後天性血友病患者に本薬が投与された経験はないものの、先天性と後天性で安全性上のリスク等
に違いが生じるとは考えにくく、両者の有効性及び安全性は同様と考え、後天性血友病も含めて
本薬の投与対象とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断及び効能・効果を「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビタ
ーを保有する患者の出血抑制」とすることは、専門委員により支持された。

(6) 用法・用量について

1) 用法・用量の検討について

i) 投与実績の得られなかった投与量及び投与パターンの検討について

機構は、総投与量が 180 μ g/kg 以下の場合に想定される投与パターンのうち、臨床試験において
投与実績の得られなかった①～③の投与量及び投与パターンについて検討を行った（「審査報告
(1) II. 提出された資料の概略及び審査の概略 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> (5) 用法・用量について 1) 用法・用量の検討について」
の項参照）。

- | |
|--|
| ① 初回投与量 60 μ g/kg／追加投与量 (1 回目) 60 μ g/kg／追加投与量 (2 回目) 60 μ g/kg (60 μ g/kg
の 3 回投与) の組合せで投与すること |
| ② 1 回当たりの投与量を 60 μ g/kg よりも大きく 120 μ g/kg 未満とすること |
| ③ 初回投与量 60 μ g/kg／追加投与量 120 μ g/kg の組合せで投与すること |

①については、当該用法で本薬を投与する意義は低いと考え、2 回の投与で止血効果が認められ
ない場合には、他の薬剤の選択を考慮することが適切であると考えた。

②については、MC710-02 試験及び MC710-03 試験の結果を踏まえると、安全性の観点からは受
入れ可能であり、当該投与量は妥当と考えた。

③については、MC710-03 試験の結果及び薬物動態シミュレーション結果を踏まえると、安全性
の観点からは受入れ可能であり、③の投与方法は妥当と考えた。

以上を踏まえ、機構は、1 回の出血に対する止血治療において本薬の総投与量は 180 μ g/kg を超
えないこと及び追加投与は 1 回に限定することを、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上
の注意として記載する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

ii) 追加投与について

機構が、1回の出血に対する止血治療において本薬の総投与量は180 μ g/kgを超えない旨を用法・用量に記載することが適切であると判断したことについて（「審査報告（1） II. 提出された資料の概略及び審査の概略 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> （5）用法・用量について」の項参照）、例えば、同時に生じた複数の出血に対して、本薬が総投与量として180 μ g/kgずつ投与できると誤解され、過剰な投与となる可能性があるとの指摘があった。

機構は、「本薬の総投与量は180 μ g/kgを超えないこと」を考慮すべきタイミングを明らかにするために、追加投与の定義を明確化するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

120 μ g/kg単回投与を繰り返した場合に、FX活性がプラトーに達し、過剰なFXの蓄積を避けることができると考えられるウォッシュアウト期間を考慮して、初回投与から36時間以内の投与を追加投与とする旨を「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載することを説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) ウォッシュアウト期間について

機構は、PKシミュレーションの結果から、過剰なFXの蓄積を避けるために、本薬を用いた新たな止血治療の開始時期を、追加投与から48時間以降として注意喚起することは妥当と判断した。また、実際の臨床現場においては、FVIIaのみを含有するノボセブンの使用だけでなく、やむを得ずFXを含有するファイバが使用される場合も想定される。したがって、機構は、本薬180 μ g/kg投与後の効果が不十分な場合や、追加投与後48時間以内に再度出血が起こった場合の対応について、治療を担当する医師及び患者に対し、次の薬剤選択にあたっては、FXの蓄積を考慮する旨や、FX蓄積により過凝固が惹起される可能性がある旨の注意喚起を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、FXの蓄積について添付文書で注意喚起することを申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

3) 投与速度について

MC710-02試験及びMC710-03試験においては、投与速度について、2～6分かけて緩徐に投与することが設定され、安全性上の問題は認められなかったことから、機構は、臨床試験の設定を踏まえて投与速度を設定することは妥当と考え、投与速度については、用法・用量として規定することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

4) 溶解後の有効成分量について

本薬の有効成分は注射液吸引時に損失することを考慮し過量充てんされているものの、本薬の販売名には含量が含まれていない。機構は、本薬溶解後の有効成分量を周知する必要があると考え、本薬溶解後の有効成分量について、[用法・用量に関連する使用上の注意]に記載することが適切であると判断した。

以上、1)～4)の議論を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を整備するよう申請者に求めた。申請者は、用法・用量を以下のように変更することを説明し、機構は了承した。

【用法・用量】

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mLで溶解する。活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120 μ gを2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180 μ gを超えないこととする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mLで溶解して、活性化人血液凝固第VII因子として0.6mg/mLの濃度とした後、必要量を投与すること。
- 初回投与から36時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。
- 追加投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第X因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。
- 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48時間以上あけること。

(7) 製造販売後調査について

機構は、より安全に本薬の治療を実施するために、製造販売後調査において、使用実態下における安全性情報を多く収集し、得られた安全性情報については臨床現場に速やかに情報提供することが適切と考えた。

また、調査の方法については以下のように考えた。

- 臨床試験で検討された対象及び例数が極めて限られていることを考慮し、一定の期間、可能な限り全例を対象とした製造販売後調査を実施することが適切と考える。
- 症例の組入れ状況等を考慮し、効率的な情報収集のための方策や調査期間を含め、定期的に製造販売後調査の計画を再検討することが適切と考える。
- 12歳未満の小児や手術時の投与経験がないことを考慮し、12歳未満の小児や手術時の使用例の情報も収集できるよう体制を整える必要があると考える。

以上の機構の考えは、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、以上の内容について、検討するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

(8) 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、専門協議における議論も踏まえ、現時点における本薬のリスク管理計画(案)については、表1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、並びに表2及び表3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。なお、臨床試験で検討された対象及び例数は極めて限られており、安全性検討事項における「重要な不足情報」を現時点で特定することは困難と考えた。したがって、製造販売後調査の中で、定期的に本薬のリスク管理計画の評価や見直しを行い、安全性検討事項として特定された内容を反映していく対応をとることが適切であると考えた。

表 1 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
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓塞栓症 ・播種性血管内凝固症候群 ・ショック、アナフィラキシー ・原材料に由来する感染症伝播 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 2 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 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

表 3 使用成績調査計画（案）の骨子

目的	製造販売後における安全性及び有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者
観察期間	1 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用及び使用実態下における有害事象、副作用の発現状況 ・安全性、有効性に影響を与えようと考えられる要因 ・出血部位における本薬の止血効果

(9) 品質について

製剤の長期保存試験の 36 か月目の試験成績が提出され（「審査報告（1） II. 提出された資料の概略及び審査の概略 2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>」の項参照）、いずれの試験項目でも試験期間を通じて変化が認められなかった。また、製剤の規格及び試験方法の発熱試験について、申請時にはエンドトキシン試験法と発熱試験法の両方が設定されていたが、エンドトキシン試験法のみに変更された。

機構は、提出された資料から、製剤の有効期間を「遮光し、凍結を避けて 10℃以下で保存するとき、36 か月」と設定することは可能であり、発熱試験の変更も受入れ可能と判断した。以上の検討結果及び審査報告（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。

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（5.3.3.2.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。治験依頼者において、一部の実施医療機関との治験の契約書の保存不備が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、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機構は判断した。

IV. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、特定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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制
- [用法・用量] 本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL で溶解する。活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60~120 μ g を 2~6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1kg 当たり 180 μ g を超えないこととする。
- [承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り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。