

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノボサーティーン静注用2500
[一 般 名] カトリデカコグ（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 26 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 3 月 5 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、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 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。

審査報告書

平成 27 年 2 月 17 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]	ノボサーティーン静注用 2500
[一 般 名]	カトリデカコグ（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 26 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にカトリデカコグ（遺伝子組換え）2500 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
[本 質]	カトリデカコグは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子類縁体である。 カトリデカコグは、731 個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット 2 個から構成されるタンパク質である。 Catridecacog is a recombinant human blood coagulation factor XIII analog. Catridecacog is a protein composed of 2 A subunits of human blood coagulation factor XIII consisting of 731 amino acid residues each.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 333 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

[アミノ酸配列]

SETSR	TAFGG	RRAVP	PNNNSN	AAEDDL	PTVE	LQGVV	PRGVN	LQEFL	NVTSV
HLFKER	WDTN	KVDHHT	DKYE	NNKLIV	RRGQ	SFYVQ	IDFSR	PYDPR	RDLFR
VEYVIG	RYPO	ENKGT	YIPVP	IVSEL	QSGKW	GAKIV	MREDR	SVRLS	IQSSP
KCIVG	KFRMY	VAVWT	PYGVL	RTSRN	PETDT	YILFN	PWCED	DAVYL	DNEKE
REEYV	LNDIG	VIFYG	EVNDI	KTRSWS	YGQF	EDGIL	DTCLY	VMDRA	QMDLS
GRGNP	IKVSR	VGSAM	VNAKD	DEGVL	VGSWD	NIYAY	GVPPS	AWTGS	VDILL
EYRSSE	NPVR	YGQCW	VFAGV	FNTFL	RCLGI	PARIV	TNYFS	AHDND	DANLQM
DIFLEED	GNV	NSKLT	KDSVW	NYHCW	NEAWM	TRPDL	PVGFG	GWQAV	DSTPQ
ENSDG	MYRCG	PASVQ	AIKHG	HVCFQ	FDAPF	VFAEV	NSDLI	YITAK	KDGTH
VVENVD	ATHI	GKLIV	TKQIG	GDGMM	DITDT	YKFQE	GQEEE	RLALE	TALMY
GAKKPL	NTEG	VMKSR	SNVDM	DFEVEN	AVLG	KDFKL	SITFR	NNSHN	RYTIT
AYLSAN	ITFY	TGVPK	AEFFK	ETFDV	TLEPL	SFKKE	AVLIQ	AGEYM	GQLLE
QASLH	FFVTA	RINET	RDVLA	KQKST	VLTI	EIIIK	VRG	TQ	VVGSD
EFTNPL	KETL	RNVVH	LDGP	GVTRP	MKKMF	REIRP	NSTVQ	WEEVC	RPWVS
GHRKLI	ASMS	SDSLR	HVYGE	LDVQI	QRRPS	M			

2

S1 : アセチル化

分子式及び分子量 :

C₇₄₁₆H₁₁₄₇₀N₂₀₂₆O₂₂₂₂S₅₆ : 166,356.30 (2 量体)単量体 C₃₇₀₈H₅₇₃₅N₁₀₁₃O₁₁₁₁S₂₈ : 83,178.15

審査結果

平成 27 年 2 月 17 日

[販 売 名] ノボサーティーン 静注用 2500
[一 般 名] カトリデカコグ（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 26 年 8 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット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、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] 先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット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、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

 体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。

 なお、出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。

[承認条件] ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

 ・ 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 27 年 1 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ノボサーティーン静注用 2500
〔一 般 名〕	カトリデカコグ（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 26 年 8 月 29 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にカトリデカコグ（遺伝子組換え）2500 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〕	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制
〔申請時用法・用量〕	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。本剤は、通常、体重 1kg 当たり 35 国際単位を月 1 回投与するが、用量は患者の出血の状態に応じて適宜増減する。 本剤の予防治療中に治療が必要な出血が起こった場合には、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与する。さらに必要であれば、臨床症状に応じて用量を適宜増減し、追加投与を考慮する。

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

血液凝固第 XIII 因子（以下、「FXIII」）は、トランスグルタミナーゼの前駆体であり、血液凝固反応の最終段階の酵素である。血漿中においては、2 つの FXIII A サブユニット及び 2 つの FXIII B サブユニットが非共有結合したヘテロテトラマー（FXIII A₂B₂）として存在する。トロンビンによるタンパク質分解により、酵素活性部位を有する FXIII A サブユニットは、担体として機能する FXIII B サブユニットから遊離し、酵素活性部位が露呈する。また、FXIII B サブユニットは、血漿中で過剰に存在しており、一部の FXIII B サブユニットは複合体を形成しない遊離型として循環している（*Blood*, 72: 1645-50, 1988）。

先天性 FXIII 欠乏症は、FXIII 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。本邦における先天性 FXIII 欠乏患者は、67 例（厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書, 公益財団法人エイズ予防財団, 2014）又は 52 例（血液製剤調査機構だより No.138, 公益財団法人 血液製剤調査機構, 2013）と報告されている。先天性 FXIII 欠乏症には、欠乏しているサブユニットの種類により、FXIII A サブユニット欠乏症と FXIII B サブユニット欠乏症があり、先天性 FXIII 欠乏患者の大多数（95%以上）は、酵素活性部位を有する A サブユニットを欠乏する FXIII A サブユニット欠乏患者と考えられている（*Thromb Haemost.*, 97: 914-21, 2007）。

先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FXIII を投与することである。また、出血予防を目的として FXIII を定期的に投与する場合もある（*Haemophilia*, **10**: 593-628, 2004、*Haemophilia*, **14**: 1190-200, 2008、*Br J Haematol.*, **107**: 468-84, 1999、*Semin Thromb Hemost.*, **22**: 419-25, 1996、*Semin Thromb Hemost.*, **35**: 426-38, 2009）。現在、本邦では、FXIII 製剤として、ヒト血漿由来 FXIII 製剤（フィブログアミン P® 静注用（CSL ベーリング株式会社））が承認されている。

カトリデカコグ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ZymoGenetics 社と Novo Nordisk 社が開発した、FXIII A サブユニット 2 個から構成される遺伝子組換えタンパク質である。

本薬の開発は、海外において 2003 年 1 月から健康人を対象とした第 I 相試験（F13-1661 試験）が開始され、2008 年 8 月から海外 11 か国が参加する先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験（F13CD-1725 試験）が実施された。また、2009 年 9 月からは、本邦を含む 12 か国が参加する先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした国際共同第 III 相試験（F13CD-3720 試験）が実施されている。

本薬は、2012 年にカナダで承認され、2014 年 8 月時点で、欧州や米国を含む 8 つの国又は地域で承認されている。

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、有効成分であるカトリデカコグ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）に精製白糖、ポリソルベート 20 及び L-ヒスチジンを添加し調製される。

1) 細胞基材の調製及び管理

① MCB 及び WCB の調製

血液凝固第 XIII 因子（以下、「FXIII」）A サブユニットの遺伝子発現構成体は、ヒト胎盤性 cDNA ライブラリーから単離された FXIII A サブユニット遺伝子を遺伝子組換え技術により発現ベクターに挿入することで調製された。得られた FXIII A サブユニット遺伝子発現構成体で酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を形質転換し、FXIII A サブユニット遺伝子を発現するクローンを単離した。このクローンを起源として、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、WCB を実生産の細胞齢上限まで培養した細胞（以下、「EPC」）及び EPC をパイロットスケールでさらに培養して実生産の細胞齢を超えた細胞（以下、「LEC」）について、特性解析（生菌数、プラスミド保持率、目的物質の確認（ウェスタンブロット解析）、プラスミド DNA のフラグメントの確認（サザンブロット解析）、培地選択性による表現型、マーカー遺伝子（サザンブロット解析）、DNA 配列、プラスミドコピー数及び細胞の同定）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た。また、純度試験が実施され、外来性の微生物は確認されなかった。

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容器に分注される。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は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		
・接種及び拡大培養		バイオマス評価、接種源／培養試料の汚染の有無
・主培養		培地の汚染の有無、接種源／培養試料の汚染の有無、細胞の乾燥重量、排気分析、プラスミドを含まないコロニーの割合、サザンブロットによるプラスミド DNA のフラグメントの確認
回収工程		
・均質化		
・清澄化		
・補捉 (クロマトグラフィー)	溶出液	含量、収率、生菌数、エンドトキシン
精製工程		
・クロマトグラフィー (樹脂)	溶出液	含量、収率、宿主由来たん白質、純度、生菌数、エンドトキシン
・クロマトグラフィー (樹脂)	溶出液	含量、収率、宿主由来たん白質、生菌数、エンドトキシン
・クロマトグラフィー (樹脂)	溶出液	含量、収率、宿主由来たん白質、純度、生菌数、エンドトキシン
・限外ろ過／ダイアフィルトレーション (メンブラン)	濃縮液	収率
・原薬の調製、ろ過及び保存	原薬 (℃で保存)	フィルター完全性試験

重要工程は網かけで示す。

3) 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。なお、製法 A から製法 B への変更時及び製法 D から製法 E への変更時に製造所の変更が行われた。

- ・製法 A から製法 B：宿主株の変更、クロマトグラフィー工程における樹脂の変更、クロマトグラフィー工程の削除
- ・製法 B から製法 C：主培養培地の変更、クロマトグラフィー工程における樹脂の変更、クロマトグラフィー工程の追加、原薬組成の変更

- 製法 C から製法 D：培養スケールの変更、培地の滅菌方法の変更
- 製法 D から製法 E：[REDACTED]クロマトグラフィー及び[REDACTED]クロマトグラフィー工程における溶出条件の変更、[REDACTED]クロマトグラフィー工程における溶媒（pH）の変更、原薬の一次容器の変更
- 製法 E から製法 F（申請製法）：[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー及び[REDACTED]クロマトグラフィー工程における、それぞれのカラムクロマトグラフィーの温度及び溶出液を回収するタンクの温度の設定、溶出液の攪拌条件の設定

上記の製造方法の変更に伴い、品質特性に関して同等／同質であることが確認された。また、製法 D から製法 E への変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価に加え、健康人を対象とした生物学的同等性試験が実施された（「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」の項参照）。

4) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- アミノ酸組成分析の結果、DNA 配列から予測された理論値と一致することが確認された。また、Lys-C エンドペプチダーゼによるペプチドマップ（以下、「Lys-C ペプチドマップ」）の結果、DNA 配列から予測された理論配列と一致することが確認された。
- エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列分析の結果、アミノ酸は検出されず、ヒト血漿由来の FXIII A サブユニットに関する報告（*Biochemistry*, **25**: 6900-6, 1986、*Proc Natl Acad Sci.*, **83**: 8019-23, 1986）と同様に、N 末端のセリン残基がアセチル化されていることが予想された。

ii) 二次構造及び三次構造（高次構造）

- 4-ビニルピリジンを用いたシステインマッピングの結果、FXIII A サブユニットに含まれる 9 個のシステイン残基は全て遊離システインであることが確認され、ヒト血漿由来の FXIII A サブユニットに関する報告（*J Biol Chem.*, **249**: 940-50, 1974）と同様に、ジスルフィド結合は同定されなかった。
- 円偏光二色性スペクトル分析の結果、遠紫外領域（190～260nm）に α -ヘリックス構造に特有のスペクトルが認められたことから、 α -ヘリックス構造を有することが確認された。
- サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）の結果、ヒト血漿由来の FXIII B サブユニットと結合し、ヘテロテトラマー（FXIII A₂B₂）を形成することが確認された。

iii) 翻訳後修飾

- 質量分析及び Lys-C ペプチドマップの結果、ヒト血漿由来の FXIII A サブユニットに関する報告（*Biochemistry*, **25**: 6900-6, 1986、*Proc Natl Acad Sci.*, **83**: 8019-23, 1986）と同様に、N-結合型糖鎖及び O-結合型糖鎖は検出されなかった。また、質量分析等の結果、リン酸化等のその他の翻訳後修飾も検出されなかった。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- 質量分析の結果、アミノ酸配列から予測された理論値と一致した。
- 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 (SDS-PAGE) の結果、単量体に相当する 83kDa のバンドが認められた。
- 非変性条件下でのポリアクリルアミド電気泳動 (Native-PAGE) の結果、二量体に相当する 166kDa のバンドが認められた。

ii) 液体クロマトグラフィー

- HPLC の結果、二量体に相当する主ピークの他に、() のピークが確認された。
- 高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」) の結果、主ピーク (ピーク)、ピーク (ピーク) の他に、5 つのピーク (ピーク 、 、 、 及び) が認められた。これらを分取し、比活性、Lys-C 又はトリプシン消化によるペプチドマップ、質量分析、N 末端アミノ酸配列分析、力価等の検討を行った結果、ピーク 及びピーク は目的物質、ピーク は本薬の 不純物、ピーク は本薬の分解生成物、ピーク はその他の本薬由来不純物であると考えられた。ピーク 及びピーク の比活性及びペプチドマップの結果はピーク と同等であり、目的物質関連物質であるとされた。
- 逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) の結果、主ピークの他に、本薬の 分子で構成されるピークが認められた。

iii) 分光学的性質

- 紫外吸収スペクトル分析の結果、約280nmに特異的な吸収極大が確認され、310nmより高波長で吸収が見られなかったことから、高純度のタンパク質であることが確認された。平均モル吸収係数は $128 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L} \cdot \text{cm}^{-1}$ であった。
- 1-アニリノ-8-ナフタレンスルホン酸 (ANS) の存在下で蛍光スペクトル (励起波長 380nm) を測定した結果、495nm 付近に蛍光極大を示した。

iv) その他

- 等電点電気泳動の結果、等電点 (pI) 約 5.9 の位置に複数のバンドが確認された。複数のバンドは、IE-HPLC で検出された目的物質関連物質に由来するものと考えられた。
- 溶解性を検討した結果、pH 7～10 で溶けやすく、pH 3～6 で溶けにくいことが確認された。

③生物学的性質

- クロット (凝固塊) 溶解時間を測定した結果、本薬の濃度に依存してフィブリン血栓の溶解時間が延長した。
- トランスグルタミナーゼ活性を測定した結果、 $k_{\text{cat}}/K_{\text{m}}$ 値は $7.2 \sim 8.3 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L} \cdot \text{sec}^{-1}$ であった。
- ベリクローム法 (FXIII 欠乏ヒト血漿及びトロンビンの存在下での合成基質法) により力価を

測定した結果、活性が認められた。なお、**法**（**法**）
法での合成基質法）による測定においても、ベリクローム法と同等の力価であった。

④目的物質関連物質

■HPLC で検出されるピーク ■ 及び ■（「②物理的・化学的性質 ii）液体クロマトグラフィー」の項参照）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（酵母エキス、塩類、消泡剤、ビタミン類及びブドウ糖）及び精製工程由来不純物（■ 及び Tris）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。なお、HCP 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

()、HPLC で検出されるピーク (「②物理的・化学的性質 ii) 液体クロマトグラフィー」の項参照) 及び非タンパク分解性活性型の本薬 (以下、「rFXIIIa^o」) が目的物質由来不純物とされた。これら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。rFXIIIa^o は、トロンビンによる活性化で 37 残基の活性化ペプチドを放出したタンパク分解性活性型の本薬と異なり、高塩濃度等の他の要因により、活性化ペプチドを放出することなく生成することが報告されている、活性型の分子変化体であり (Biochem. J., 267: 557-60, 1990)、その力価は、トロンビンの非存在下での合成基質法 (以下、「rFXIIIa^o 測定法」) により測定される。なお、タンパク分解性活性型の本薬、酸化体及び脱アミド体は原薬中に認められていない。

5) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（ HPLC、ペプチドマップ）、pH、純度試験（純度及び不純物（ HPLC）、 （ ）（ HPLC）、rFXIIIa^o（rFXIIIa^o測定法）、HCP（ELISA法））、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（ 含量（ HPLC）、比活性（ 法））が設定されている。

6) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-2 のとおりである。

表 2-2：原薬の主要な安定性試験の概略

	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 ■	3	■±■℃	低密度ポリエチレン製 容器	■ か月
	製法 F	6			■ か月又は ■ か月*1
加速試験①	製法 ■	3	■±■℃		3 か月
加速試験②	製法 ■	3	■±■℃		6 週

*1：48 か月まで実施予定。

長期保存試験では、FXIIIa° のわずかな増加が認められたが、試験期間を通じて、全ての試験項目で規格に適合した。加速試験①では、変化は認められなかった。加速試験②では、純度の低下及び rFXIIIa° の増加が認められた。なお、申請製法である製法 F の原薬について得られている安定性試験成績は ■ か月（3 ロット）又は ■ か月（3 ロット）であるが、製法 ■ から製法 F への変更は ■ であること、製法 ■ と製法 F の ■ (■ の項参照)、及びこれまでに実施された両製法の原薬の ■ において ■ ことから、製法 ■ から製法 F への変更は原薬の安定性に影響を及ぼさないと判断され、製法 ■ の原薬の ■ 成績をもって、原薬の有効期間が設定された。

また、強制分解試験が、高温、酸化、酸性／塩基性、曝光（150 万 lux・hr）及び機械的ストレス（回転）の各種条件下でそれぞれ実施された。その結果、本薬は高温、酸化、塩基性条件及び光による分解を受けやすいことが確認された。酸性条件では原薬の沈殿により試験結果が得られなかった。

以上より、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製容器を用いて ■±■℃で保存するとき、■ か月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり有効成分を 2500 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、塩化ナトリウム、精製白糖及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、表示量を採用することができるように、過量充てんが行われている。二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラス製バイアルに充てんされた日局注射用水（3.2mL）が添付される。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・添加剤溶液の調製、混合、pH 調整、最終混合、滅菌ろ過、充てん、凍結乾燥、打栓及びキャップの巻き締め、並びに包装・表示・保管の各工程からなる。重要工程は、■ 工程、滅菌ろ過工程、■ 工程及び ■ 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

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。

- 製法 a から製法 b : 製剤の組成変更、バイアルサイズ及び凍結乾燥工程の変更
 - 製法 b から製法 c (申請製法) : 製剤の組成変更及び充てん量の変更、凍結乾燥工程の変更
- 上記の製造方法の変更に伴い、各製法変更前後の製剤の品質特性が同等／同質であることが確認された。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、外観、確認試験 (HPLC)、浸透圧比、pH、溶解時間、純度試験 (純度及び不純物 (HPLC)、 (HPLC)、rFXIIIa° (rFXIIIa° 測定法))、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性及び定量法 (含量 (HPLC)) が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3 : 製剤の主要な安定性試験の概略*1

	原薬の 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 ■	3	5±3℃	ガラス バイアル	36 か月
	製法 F	4			■ ～ ■ か月*2
加速試験	製法 ■	3	25±2℃、60±5%RH		6 か月
	製法 F	1			
使用時安定性試験①	製法 ■	3	5℃*3		溶解後 48 時間
	製法 F	1			
使用時安定性試験②	製法 ■	2	30℃*4		溶解後 24 時間
	製法 F	1			
光安定性試験	製法 ■	1	17.1～21.0℃、総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 250W・h/m ²		27 時間
			20.6～21.7℃、総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 250W・h/m ²	二次包装品 27 時間	

*1 : 製剤化工程はいずれも申請方法 (製法 c)。

*2 : ■ か月、■ か月、■ か月、■ か月が各 1 ロットずつ。

*3 : 5±3℃で 0 か月、4 か月、7 か月、9 か月又は 24 か月保存した試料を用いた。

*4 : 5±3℃で 3 か月、24 か月又は 36 か月保存した試料を用いた。

長期保存試験では、rFXIIIa° のわずかな増加が認められたが、試験期間を通じて、全ての試験項目で規格に適合した。加速試験では、rFXIIIa° の増加が認められた。使用時安定性試験では、5℃で 48 時間、30℃で 6 時間まで変化は認められなかったが、30℃で 24 時間保存すると rFXIIIa° のわずかな増加が認められた。光安定性試験では、二次包装により遮光された製剤に比べ、二次包装なしの製剤では rFXIIIa° の増加が認められた。なお、申請製法である製法 F の原薬を用いた製剤については、申請有効期間である 24 か月以上の長期保存試験成績が得られているのは ■ ロットであるが、製法 ■ から製法 F への変更は () であること、製法 ■ と製法 F の ()

の項参照)、両製法の原薬を用いた製剤のロット分析結果、及びこれまでに実施された製法■と製法Fの原薬を用いた製剤の■において■ことから、製法■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されたことから、製法■の原薬を用いた製剤の■成績をもって、製剤の有効期間が設定された。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下にて 2～8℃で保存するとき、24 か月とされた。また、溶解後は、2～8℃で 24 時間、又は 30℃以下で 3 時間安定とされた。

(3) 標準品又は標準物質

一次標準物質(以下、「PRM」)及び二次標準物質(以下、「SRM」)は原薬から調製され、-70℃以下で保存される。標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。なお、PRM の力価は WHO の FXIII 国際標準血漿により決定される。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

申請者は、原薬から調製した標準物質の比活性(タンパク質 1mg あたりの FXIII 活性)が 167 IU であったことから、カトリデカコグ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)1mg は、約 167 IU に換算できるとしている。

(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、1) 内因性の FXIII B サブユニットへの結合、2) フィブリン架橋形成、3) フィブリノゲン架橋形成、4) 凝固塊の線溶抵抗性、5) カニクイザルを用いた血漿中タンパクの架橋形成及び 6) 組織プラスミノゲン活性化因子(以下、「t-PA」)誘発性ウサギモデルを用いた凝固塊の抗線溶作用の評価に係る試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、本薬の各種ヒト血液細胞等との結合を評価した試験、並びにウサギを用いた凝固塊形成に対する影響を評価した試験等の成績が提出された。安全性薬理試験として、カニクイザルを用いた試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

in vitro 試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro* 試験として、主に以下の試験成績が提出された。

1) 内因性 FXIII B サブユニットへの結合 (4.2.1.1-1 : RES-FXIII-0025 試験)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル又はヒトの血清を無処置レジン(陰性対照)又は本薬を結合させたレジンと共にインキュベートした後、レジンに吸着したタンパクを SDS-PAGE により分離し、クマシー染色を行った。その結果、本薬を結合させたレジンでのみ、試料と共に泳動した

ヒト FXIII B サブユニットと同様の分子量の位置にバンドが確認された。また、N 末端アミノ酸配列を解析した結果、当該バンドは、FXIII B サブユニットであることが確認された。

申請者は以上の結果から、本薬はヒトをはじめとする各種動物の内因性 FXIII B サブユニットと複合体を形成することが示されたと説明している。

2) フィブリン架橋形成 (4.2.1.1-2 : RES-FXIII-0024 試験)

FXIII を欠乏したヒト血漿（以下、「FXIII 欠乏ヒト血漿」）及び本薬に対するウサギの抗体を用いて FXIII を除去したカニクイザル血漿に本薬を 0~20 μ g/mL となるように添加し、トロンビン及び CaCl₂ と共にインキュベートした後、試料中のフィブリンの架橋形成を SDS-PAGE 及びクマシー染色により確認した。その結果、両血漿ともに、本薬を添加した試料のみで、標準タンパク中のフィブリン γ 鎖ダイマーと同じ分子量の位置にバンドが認められ、本薬の添加濃度が高いほど、当該バンドが濃くなる傾向が認められた。

申請者は以上の結果から、本薬は、フィブリンを架橋形成させることが示されたと説明している。

3) トロンビンにより活性化された本薬（以下、「活性化された本薬」）及び活性化されていない本薬によるフィブリノゲン架橋形成 (4.2.1.1-3 : RES-FXIII-0063 試験)

①本薬がトロンビンにより活性化されている場合

ヘパリン処理したヒト血漿及びカニクイザル血漿それぞれについて、活性化された本薬を 0、2、5、10、15、20、30、40 又は 50 μ g/mL となるように添加してインキュベートした後、試料中のフィブリノゲンの架橋形成を SDS-PAGE 及びクマシー染色により確認した。その結果、両血漿ともに、活性化された本薬の添加濃度が 15 μ g/mL 以上の試料で、標準タンパク中のフィブリン γ 鎖ダイマーと同じ分子量の位置にバンドが認められた。

申請者は以上の結果から、活性化された本薬は、フィブリノゲンを架橋形成させることが示されたと説明している。

②本薬がトロンビンにより活性化されていない場合

ヘパリン処理したヒト血漿について、本薬を 0、20、100、200、400 又は 800 μ g/mL となるように添加してインキュベートした後、試料中のフィブリノゲンの架橋形成を SDS-PAGE 及びクマシー染色により確認した。その結果、本薬の添加濃度が 400 μ g/mL 以上の試料で、標準タンパク中のフィブリン γ 鎖ダイマーと同じ分子量の位置にバンドが認められた。

申請者は以上の結果から、トロンビンにより活性化されていない本薬であっても、高濃度（400 μ g/mL 以上）においてはフィブリノゲンを架橋形成されることが示されたと説明している。

4) 凝固塊の線溶抵抗性 (4.2.1.1-4 : LCP051125 試験)

遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子を添加した FXIII 欠乏ヒト血漿に、本薬を 0、2.5、5.0、10、20 又は 40 μ g/mL となるように添加し、さらに、組織因子、CaCl₂、t-PA 及びリン脂質のベンシクルを含むバッファーを混合したものを試料とし、当該試料における凝固及び線溶の過程を、試料の濁度を指標として観察した。その結果、反応開始時点から試料の濁度が最大濁度の 1/2 に至

るまでの時間（以下、「凝固時間」）は、本薬の添加濃度の影響を受けなかったが、凝固時間とされた時点から、試料の濁度が最大濁度を経て、最大濁度の 1/2 に戻るまでの時間（以下、「線溶時間」）は、本薬の添加濃度が高くなるに従って、長くなった（表 3-1）。

表 3-1：ヒト血漿における凝固時間及び線溶時間

本薬添加量 (μg/mL)	0	2.5	5.0	10	20	40
凝固時間 (秒)	787	796	815	834	806	796
線溶時間 (秒)	2251	3015	3631	6920	9423	11755

また、トロンビン活性化線溶阻害因子（以下、「TAFI」）の阻害作用をもつジャガイモ塊茎由来カルボキシペプチダーゼインヒビター（以下、「PTCI」）の存在下で、同様の試験を行ったところ、線溶時間は表 3-2 のとおりであった。

表 3-2：ヒト血漿における線溶時間（PTCI 存在下・非存在下）

本薬添加量 (μg/mL)		0	2.5	5.0	10	20	40
線溶時間 (秒)	PTCI 存在下	1111	1432	1654	1873	1877	1979
	PTCI 非存在下	1090	1711	2838	3722	4785	6037

申請者は以上の結果から、本薬の作用は主として抗線溶作用であること、また、本薬は TAFI による抗線溶作用を補強することが示されたと説明している。

in vivo 試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* 試験として、主に以下の試験成績が提出された。

5) 血漿タンパクの架橋形成（4.2.1.1-6：RES-FXIII-0058 試験）

カニクイザル（雌雄いずれか 1～2 匹/群）に対し、本薬 0～30.0μg/mL を静脈内投与した。当該動物から得た血漿について、血漿タンパクの架橋形成を SDS-PAGE 及びクマシー染色（加えて、銀染色）により確認した。その結果、本薬の投与量が大きくなるほど、フィブリノゲン γ 鎖ダイマーや高分子量の架橋タンパク複合体の濃いバンドが認められた。

申請者は以上の結果から、本薬は *in vivo* で血漿中のタンパクを架橋結合させることが示されたと説明している。

6) t-PA 誘発性ウサギモデルを用いた凝固塊の抗線溶作用の評価（4.2.1.1-7：RES-10352 試験）

ウサギに対し、本薬 0.4mg/kg 又は生理食塩液（陰性対照）を静脈内投与した後、耳部を切開した（雌 6 匹/群）。凝固塊形成のために切開から 15 分間保持した後、t-PA を静脈内投与を行ってから、切開部位における再出血までの時間（以下、「TTL」）を測定した。その結果、本薬群と陰性対照群との間で、TTL に統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、陰性対照群に比べて本薬群では TTL が長くなる傾向は認められた。

申請者は以上の結果について、本試験は、1 用量のみでの検討であり、動物数も少ないため、統計的に有意な差は認められなかったものの、本薬が凝固塊の抗線溶作用を示唆する結果であると説明している。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験として、主に以下の試験成績が提出された。

1) 各種ヒト血液細胞等との結合 (4.2.1.2-2 : RES-FXIII-0018 試験)

in vitro における本薬とヒト血液細胞との結合を検討することを目的として、ヒト全血より分画した血液細胞を、1~20 μ g/mL の本薬又は活性化された本薬と共にインキュベートした。その後、本薬又は活性化された本薬と、T 細胞、B 細胞、顆粒球又は単球との結合を、フローサイトメトリーにより確認した。その結果、本薬及び活性化された本薬ともに、これらの細胞との結合は認められなかった。

また、ヒト全血より精製した血小板分画（当該分画の半量には、トロンビンによる活性化処理が行われている）を、5、10、20 又は 40 μ g/mL の本薬又は活性化された本薬と共にインキュベートした。その後、本薬又は活性化された本薬と、非活性化血小板又は活性化血小板との結合を、フローサイトメトリーにより確認した。その結果、本薬は、非活性化血小板及び活性化血小板のいずれに対しても結合は認められなかった。一方、活性化された本薬は、5 μ g/mL 以上の濃度において、非活性化血小板及び活性化血小板に対する結合が認められた。

2) 動静脈シャントウサギモデルにおける凝固塊形成に対する影響 (4.2.1.3-4 : RES-10351 試験)

本薬の凝固塊形成促進能を検討することを目的として、動静脈シャントを外科的に移植したウサギ（雌 4 匹/群）に対し、本薬 0.4mg/kg 又は溶媒を投与し、シャント内に挿入した綿糸の周囲に形成した凝固塊の重量を測定した。その結果、溶媒群と本薬群で凝固塊の重量の差は認められなかった。

以上の結果について申請者は、FXIII の機能は凝固塊の安定化であるとの知見と齟齬はない旨を説明している。

(3) 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系及び心血管系に対する安全性薬理は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（SBI-1394-175 試験及び NN205255 試験）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）(2) 反復投与毒性試験」の項参照）。申請者は、当該試験により一般状態観察並びに体温、心電図、心拍数及び血圧の測定を行った結果、安全性薬理上の懸念は認められなかったと説明している。

<審査の概略>

機構は、呼吸系に対する安全性薬理試験が実施されていないことから、本薬の呼吸系に対する安全性薬理評価について申請者に説明を求め、申請者は以下の内容のように回答した。

本薬の毒性試験（1 回あたりの投与量：50~5010 IU/kg）における一般状態の観察において、呼吸系への影響は確認されていない。加えて、カニクイザルの毒性試験では、臨床投与量を超える高用量の投与において本薬の影響と考えられる死亡（1670 IU/kg 以上の投与において延べ 6/51 例）が認められた。しかし、当該動物の病理組織学的検査において、全身性の血栓形成及び虚血性壊

死が認められたことから、本薬の薬理作用の過剰発現に伴う血液凝固による死亡と考えられ、呼吸系へ特化した影響を示唆するものではないと考える。また、本薬については、特性解析の結果から、内因性 FXIII A サブユニットと構造が極めて類似していること（「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（1）原薬 4）特性」の項参照）、及び、効力を裏付ける試験の結果から、文献（*Thromb Res*, **94**: 271-305, 1999、*Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.*, **6**: 190-205, 2008、*HEMOSTASIS AND THROMBOSIS Basic Principles and Clinical Practice 5th ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006）で報告されている内因性 FXIII と同様の薬力学的特性を有することが示されていることから、本薬は内因性 FXIII と同様、呼吸系に与える影響はないものとする。なお、本薬の臨床試験においても、呼吸系に対する本薬の影響は示唆されていない。

機構は、以下のように考える。

提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は FXIII としての機能を有し、FXIII A サブユニット欠乏状態に対してフィブリン架橋形成作用及び抗線溶作用が生体内でも期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験及び毒性試験の結果から、呼吸系への影響も含めて本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

薬物動態に関する資料として、主に以下の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。

データについては、A サブユニット（内因性又は本薬のいずれに由来するかは問わない）と内因性 B サブユニットからなるヘテロテトラマー及び遊離型の本薬の総濃度（以下、「総 FXIII A₂ 濃度」）、A サブユニット（内因性又は本薬のいずれに由来するかは問わない）と内因性 B サブユニットからなるヘテロテトラマーの濃度（以下、「FXIII A₂B₂ 濃度」）、並びに遊離型 FXIII B サブユニット濃度がそれぞれ ELISA 法により測定された。また、血漿中 FXIII 活性がベリクローム法により測定された。さらに、ラット及びカニクイザルの血漿中の本薬に対する抗体量が ELISA 法により測定された。加えて、カニクイザルに ¹²⁵I 標識した本薬（以下、「¹²⁵I-rFXIII」）を投与したときの組織中の放射能が、固体シンチレーションカウンタ及び定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準偏差で示す。

（1）吸収

単回投与試験（4.2.2.2-1：SBI-1224-175 試験、4.2.2.2-2：SBI-1241-175 試験、4.2.2.2-3：NN207399 試験、4.2.2.2-4：7333-101_A 試験）

カニクイザル（雌雄各 2 匹/群）に、本薬が 1 又は 5mg/kg の用量で、単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.25 から 336 時間の間の 10 測定時点における血漿中の総 FXIII A₂ 濃度、FXIII A₂B₂ 濃度及び遊離型 FXIII B サブユニット濃度が測定された（SBI-1224-175 試験）。また、カニクイザル（雌雄各 4 匹/群）に本薬が 0.5、1 又は 5mg/kg の用量で、単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.25 から 672 時間の間の 12 測定時点における血漿中の総 FXIII A₂ 濃度、FXIII A₂B₂ 濃度及び遊

遊離型 FXIII B サブユニット濃度が測定された (SBI-1241-175 試験)。総 FXIII A₂ 濃度、FXIII A₂B₂ 濃度及び遊離型 FXIII B サブユニット濃度に基づく薬物動態パラメータが算出された (表 3-3)。

得られた薬物動態パラメータから本薬の薬物動態の線形性を検討したところ、総 FXIII A₂ のクリアランス (CL) は用量が大きくなるに従って増加し、総 FXIII A₂ の 0 時間から無限大時間の AUC (以下、「AUC_{0-∞}」) は、用量比に応じた増加が認められなかった。また、FXIII A₂B₂ の AUC_{0-∞} も、用量比に応じた増加は認められなかった。

申請者は当該結果について、以下のように考察している。

ヒト血漿中では、FXIII A サブユニットに対して FXIII B サブユニットが過剰に存在し、一部の FXIII B サブユニットは、遊離型として存在すること (Blood, 72: 1645-50, 1988)、また、FXIII A サブユニットと FXIII B サブユニットがヘテロテトラマーを形成することにより、FXIII A サブユニットの消失半減期が延長することが報告されている (Biochem J, 267: 557-60, 1990)。SBI-1224-175 試験において、遊離型 FXIII B サブユニット濃度が本薬の投与直後に定量限界以下まで減少したことから (表 3-3)、本薬の投与により FXIII A サブユニットが過剰となり、血漿中の遊離型 FXIII B サブユニットが枯渇し、消失半減期が短い遊離型 FXIII A サブユニットの存在比が大きくなったと推測される。このことが、総 FXIII A₂ の AUC_{0-∞} について用量比に応じた増加が認められなかった原因と推測される。

表 3-3 : カニクイザルにおける薬物動態パラメータ

試験番号	投与量 (mg/kg)	総 FXIII A ₂		FXIII A ₂ B ₂	遊離型 FXIII B サブユニット	
		AUC _{0-∞} (μg · h/mL)	CL (mL/h/kg)	AUC _{0-∞} (μg · h/mL)	C _{pre-dose} (μg/mL)	C ₀ (μg/mL)
SBI-1224-175	1 (N=4)	1620±1186	0.83±0.42	8729±9534	1.03±0.48	LTR
	5 (N=4)	3853±729	1.34±0.27	13971±2564	1.36±0.18	LTR
SBI-1241-175	0.5 (N=8)	656±201	0.87±0.41	3239±343	0.97±0.26	LTR
	1 (N=8)	985±400	1.15±0.42	4382±1993	1.06±0.48	LTR
	5 (N=8)	2677±781	1.98±0.43	10512±5090	1.16±0.61	LTR

N : 動物数、AUC_{0-∞} : 0 時間から無限大時間の AUC、CL : クリアランス、C_{pre-dose} : 投与前の血漿中濃度、C₀ : 投与直後の血漿中濃度、LTR : 定量限度以下

カニクイザル (雌雄各 1 匹/群) に、本薬 (¹²⁵I 標識体を含む) が 0.5 又は 5.0mg/kg の用量で、単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.25 から 168 時間の間の 10 測定時点における血漿中の放射能が測定された。

総 ¹²⁵I-rFXIII A₂ 及びサイズ排除高速液体クロマトグラフィーにより分離した遊離型 ¹²⁵I-rFXIII A₂ の薬物動態を比較検討したところ、遊離型 ¹²⁵I-rFXIII A₂ の消失半減期 (0.5mg/kg : 4.8±0.3 時間、5.0mg/kg : 3.6±0.6 時間) は、総 ¹²⁵I-rFXIII A₂ の消失半減期 (0.5mg/kg : 89±11 時間、5.0mg/kg : 118±35 時間) に比べて短かった。申請者は当該結果から、遊離型の本薬の血漿中半減期は短いことが示されたと説明している。

また、総 ¹²⁵I-rFXIII A₂ の投与直後の血漿中濃度 (以下、「C₀」) は 0.5 及び 5.0mg/kg の投与でそれぞれ 9.8±0.8 及び 92.9±3.8μg/mL であり、用量比 (10 倍) に応じて増加した。一方、遊離型 ¹²⁵I-rFXIII A₂ の C₀ はそれぞれ 5.8±1.3 及び 101.9±10.1μg/mL であり、用量比以上の増加が認めら

れた。申請者は、遊離型 $^{125}\text{I-rFXIII A}_2$ の C_0 が用量比以上に増加した原因について、以下のように考察している。

0.5mg/kg 投与においては投与した $^{125}\text{I-rFXIII A}_2$ の大部分が遊離型 FXIII B サブユニットと結合していると考えられる。そのため遊離型 $^{125}\text{I-rFXIII A}_2$ の存在比が小さくなることが推測される。一方で、5.0mg/kg 投与においては、本薬に対して遊離型 FXIII B サブユニットが不足することにより遊離型 $^{125}\text{I-rFXIII A}_2$ の存在比が大きくなることが推測される。

幼若カニクイザル（46～60 週齢）及び成熟カニクイザル（149～223 週齢）に、本薬 1mg/kg が単回静脈内投与され（雌雄各 3 匹/群）、投与前と投与後 0.25 から 504 時間の間の 13 測定時点における FXIII 活性が測定された。

幼若カニクイザル及び成熟カニクイザルにおける本薬の薬物動態を比較検討したところ、投与前の FXIII 活性は幼若カニクイザル（1.11～1.81 IU/mL）と成熟カニクイザル（1.25～1.42 IU/mL）で差は認められなかったが、0 時間から投与後 240 時間の AUC（ $\text{AUC}_{0-240\text{h}}$ ）は、幼若カニクイザルで $115 \pm 46 \text{ IU} \cdot \text{h/mL}$ 、成熟カニクイザルで $221 \pm 32 \text{ IU} \cdot \text{h/mL}$ であり、幼若カニクイザルの曝露は成熟カニクイザルの曝露よりも低かった。

申請者は当該結果の原因は特定できなかったと説明し、臨床薬理試験において、年齢による推奨用量の調節の要否を検討することとしたと説明している（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要」＜提出された試験の概略＞（3）患者における検討 4）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

（2）分布（4.2.2.3-1：7333-101_B 試験）

カニクイザル（雌雄各 2 匹/群）に、 $^{125}\text{I-rFXIII}$ が 0.5 又は 5.0mg/kg の用量で、単回静脈内投与され、投与後 2 及び 72 時間の血漿中及び組織中の放射能が測定された。投与後 2 時間及び 72 時間の放射能は主として血漿中及び血管に富む器官（肝臓、腎臓、肺等）に分布し、 ^{125}I 標識により蓄積が予想される甲状腺を除き、組織/血漿比が 1 を超える組織は認められなかった。また、投与後 72 時間には投与後 2 時間と比較して、甲状腺を除くすべての組織で放射能は減少した。

申請者は当該結果から、本薬は組織中に蓄積しないと考察している。

（3）代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

（4）排泄（4.2.2.3-1：7333-101_B 試験）

カニクイザル（雌雄各 1 匹/群）に $^{125}\text{I-rFXIII}$ が 0.5 又は 5.0mg/kg の用量で単回静脈内投与され、投与後 168 時間までの尿及び糞中の放射能が測定された。測定期間中に尿及び糞中に排泄された放射能は、0.5mg/kg 群では 51.5% 及び 1.93%、5.0mg/kg 群では 41.8% 及び 2.37% であり、本薬の主たる排泄経路は尿であると考察している。

＜審査の概略＞

申請者の検討は FXIII 欠乏カニクイザル等の疾患モデル動物を用いた検討ではなく、FXIII 欠乏状態での本薬の薬物動態に関する情報は得られていない。

機構は、提出された本薬の薬物動態試験成績について、内因性 FXIII A サブユニットの体内動態に関する知見と矛盾はなく、本薬の薬物動態は、内因性 FXIII A サブユニットの体内動態と同様であることが示唆されたことは理解可能と考える。

また、本薬は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 日付薬食審査発第 0323 第 1 号）（以下、「ICH-S6 (R1)」）を踏まえ、動物を用いた本薬の代謝に関する試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

（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、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。単回及び反復投与毒性試験の主たる試験には、本薬に対し薬理活性を示し、他の動物種（げっ歯類、ウサギ、イヌ及びブタ）と比べ、血液凝固系・線溶系の因子レベル及び血液凝固反応に関連するパラメータ（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びトロンビン時間）において、ヒトとの類似性がより高い動物種として、カニクイザルが用いられた（*Drug Research*, **44**: 793-7, 1994）。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1-1：SBI-1220-175 試験、4.2.3.1-2：SBI-1278-175 試験、4.2.3.2-4：SBI-1249-175 試験（全て参考資料））

単回投与毒性については、カニクイザルにおける静脈内投与試験（SBI-1220-175 試験、SBI-1278-175 試験及び SBI-1249-175 試験）が実施され、21.9mg/kg（3657 IU/kg：臨床用量の 104 倍）以上の用量の単回投与後に死亡が認められた。当該動物では、病理組織学的検査において全身性の血栓形成及び虚血性壊死が認められ、薬理作用の過剰発現による血液凝固に起因した死亡と考えられた。21.2mg/kg（3540 IU/kg）以下の用量では、単回投与後の死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、カニクイザル 2 週間、4 週間及び 27 週間反復投与毒性試験（SBI-1394-175、SBI-1266-175 及び NN205255 試験）が実施された。また、製法 E で製造された本薬（以下、「本薬（製法 E）」）と製法 D で製造された本薬（以下、「本薬（製法 D）」）の比較を目的として、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（NN209502 試験）が追加で実施された（製法 D 及び製法 E については、「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> （1）原薬 3）製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。

1）カニクイザル 2 週間静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-5：SBI-1394-175 試験）

カニクイザル（溶媒及び 3mg/kg 群：雌雄各 5 匹/群、0.3 及び 6mg/kg 群：雌雄各 3 匹/群）に、本薬が 0（溶媒）、0.3、3 又は 6mg/kg（1002 IU/kg：臨床用量の 29 倍）の用量で、1 日 1 回 2 週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡は認められず、本薬投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、6mg/kg と考えられた。

2) カニクイザル 4 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : SBI-1266-175 試験)

カニクイザル (溶媒及び 12.5mg/kg 群 : 雌雄各 5 匹/群、5 及び 8mg/kg 群 : 雌雄各 3 匹/群) に、本薬が 0 (溶媒)、5、8 又は 12.5mg/kg (2088 IU/kg : 臨床用量の 60 倍) の用量で、2 週間間隔で計 3 回、4 週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡は認められず、本薬投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、12.5mg/kg と考えられた。

3) カニクイザル 27 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : NN205255 試験)

カニクイザル (溶媒群 : 雌雄各 5 匹、1 及び 3mg/kg 群 : 雌雄各 3 匹/群、10mg/kg 群 : 雌雄各 10 匹) に、本薬が 0 (溶媒)、1、3 又は 10mg/kg (1670 IU/kg : 臨床用量の 48 倍) の用量で、2 週間間隔で計 14 回、27 週間静脈内投与された。なお、10mg/kg 群では、13 週間と 27 週間の投与期間の違いによる影響を比較するため、雌雄各 5 匹が中間屠殺された。10mg/kg 群の 1 匹が初回投与後 4 日目に死亡した。当該動物では、病理組織学的検査において、全身性の血栓形成及び虚血性壊死が認められ、薬理作用の過剰発現による血液凝固による死亡と考えられた。10mg/kg 群では、投与 4 週間目までの体重増加抑制、並びに一過性のヘマトクリット及び網状赤血球数の減少がそれぞれ投与 7 週間目及び投与 13 週間目に認められた。また、13 週間と 27 週間の投与期間の違いを観察した結果には差異は認められなかった。加えて、1mg/kg 群及び 3mg/kg 群では、本薬投与の毒性学的影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、3mg/kg と考えられた。

4) ラット 4 週間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : NN209502 試験)

ラット (雌雄各 15 匹/群) に、本薬 (製法 E) が 0 (溶媒)、1、5 又は 15mg/kg (2505 IU/kg : 臨床用量の 72 倍) の用量で、また、本薬 (製法 D) が 1 又は 5mg/kg の用量で、1 日 1 回 4 週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡は認められなかった。病理組織学的検査において、本薬 (製法 E) の 15mg/kg 群及び本薬 (製法 D) の全群に、脾臓におけるリンパ濾胞の過形成が認められたが、異種タンパク質等の外来異物に対する非特異的な生体反応と考えられ、本薬投与に特異的な変化ではないと考えられた。本試験において、本薬 (製法 E) 及び本薬 (製法 D) の毒性発現プロファイルに差異はないと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、FXIII の A サブユニットのみからなるタンパク質製剤であり、製造工程由来不純物についても遺伝毒性の懸念はないとして、ICH-S6 (R1) を踏まえ、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は、内因性の FXIII と同様の構造を有しており、動態学的特性も類似している (「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> 4) 特性」、「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。また、本薬は、FXIII A サブユニットを欠乏している患者に対して、生理学的に必要な範囲で FXIII A サブユニットを補充するために投与される。以上より、本薬投与によるがん原性の懸念は低いとして、ICH-S6 (R1) を踏まえ、本薬の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

1) ウサギ局所刺激性試験 (4.2.3.6-1 : NN205496 試験)

ウサギ(雌4匹/群)の左耳に、本薬が、静脈内投与群又は動脈内投与群においては、本薬 0.35mg/kg (58 IU/kg : 臨床用量の 1.7 倍) の用量で単回投与され、右耳は無処置とされた。本薬の投与部位に軽度の炎症性変化が認められたが、投与手技に伴う変化と考えられ、本薬の臨床使用時の局所刺激性は忍容可能と判断された。

2) ウサギ局所刺激性試験 (4.2.3.6-2 : NN209504 試験)

ウサギ(雌4匹/群)の左耳に、本薬が 0.25mg/kg (42 IU/kg : 臨床用量の 1.2 倍) の用量で、単回、静脈内投与、動脈内又は静脈周囲投与された。また、右耳に、本薬の溶媒が同用量、左耳と同じ投与経路で単回投与された。いずれの群にも本薬の投与部位に炎症性変化が認められ、その程度は動脈内投与群及び静脈周囲投与群では溶媒群と同程度、静脈内投与群では溶媒群と比べわずかに強かった。しかし、いずれも軽度であり、本薬の臨床使用時の局所刺激性は忍容可能と判断された。

<審査の概略>

機構は、実施された毒性試験において認められた死亡所見は、薬理作用の過剰発現によるものとする。その他認められた、全身毒性及び局所刺激性とも特段の問題はないと判断した。遺伝毒性及びがん原性試験が実施されていないことについては、ICH-S6 (R1) を踏まえた申請者の説明は受入れ可能と判断し、生殖発生毒性試験については以下の検討を行った。

(1) 生殖発生毒性試験の省略について

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た。

血栓形成は、抗リン脂質抗体症候群の流死産発症の原因や胎児の不育症のリスク要因となることが知られている (*Nat Rev Rheumatol.*, **7**: 330-9, 2011, *Obstetrics & Gynecology*, **109**: 1146-55, 2007)。したがって、血液凝固能が正常な妊娠動物に本薬を過剰に投与した場合、血液凝固の亢進により、上記報告と同様の胎児への影響が想定できる。

一方、妊娠中の FXIII A サブユニット欠乏患者に対する本薬の補充療法の影響については、妊娠中の FXIII 欠乏女性患者で認められる反復性流産に、FXIII の補充療法が妊娠の維持に有益であることが報告されている (*Blood Coagul Fibrinolysis*, **25**: 199-205, 2014, *Placenta*, **21**: 388-93, 2000, *Gynecol. Obstet. Invest.*, **29**: 235-8, 1990, *Blut*, **55**: 45-8, 1987, *J. Clin Invest.*, **79**: 649-52, 1987)。本薬の分子量 (166kDa) 及び先天性 FXIII 欠乏患児で生後数時間に認められる臍帯出血所見の知見より、本薬が胎盤通過し胎児へ直接的に影響する可能性は想定されないことから、本薬が妊娠に対する有害作用及び催奇形性を示す可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

正常動物へ本薬を過量投与することによる血液凝固の過剰亢進が、個体発生に対する毒性を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。

また、FXIII A サブユニット欠乏患者への使用については、次のように考える。未治療の場合は、約 30%の FXIII A サブユニット欠乏患者で頭蓋内出血が生じ、頭蓋内出血は、FXIII 欠乏患者の死因又は障害の主な要因であるとの報告がある (*Br J Haematol.*, **107**: 468-84, 1999)。そのため、当該患者において出血イベントが生じた場合のリスクは高いと考えられることから、妊婦又は妊娠している可能性の女性においても、本薬をやむを得ず使用せざるを得ない状況は想定される。したがって、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旨の注意喚起を適切に行うことを前提に、妊婦又は妊娠可能な女性においてもリスクベネフィットを考慮した本薬の使用は可能と考える。

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>

血漿中の血液凝固第 XIII 因子（以下、「FXIII」）活性がベリクローム法により測定された。A サブユニット（内因性又はカトリデカコグ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）のいずれに由来するかは問わない）と内因性 B サブユニットからなるヘテロテトラマー及び遊離型の本薬の総濃度（以下、「総 FXIII A₂濃度」）、A サブユニット（内因性又は本薬のいずれに由来するかは問わない）と内因性 B サブユニットからなるヘテロテトラマーの濃度（以下、「FXIII A₂B₂濃度」）、並びに遊離型 FXIII B サブユニット濃度がそれぞれ ELISA 法により測定された。さらに、血漿中の本薬に対する抗体量が ELISA 法により測定された。

生物薬剤学試験として、原薬の製造方法及び製造所が異なる本薬（製法 D で製造された本薬（以下、「本薬（製法 D）」）、製法 E で製造された本薬（以下、「本薬（製法 E）」））に関する生物学的同等性試験（5.3.1.2-1 : NN1841-3788 試験）が提出された（製法 D 及び製法 E については、「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> (1) 原薬 3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。なお、NN1841-3788 試験を「3788 試験」と表記する。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2-1 : NN1841-3788 試験<2010 年 3 月～2010 年 7 月>）

本薬（製法 D）及び本薬（製法 E）の単回投与時の生物学的同等性及び薬物動態を検討することを目的として、18 歳以上 55 歳以下の健康人男性 50 例を対象に、本薬（製法 D）及び本薬（製法 E）がクロスオーバー法により、予定臨床用量である 35 IU/kg の用量でそれぞれ単回静脈内投与された（休薬期間：9 週間）。投与前（3 測定時点）と、投与後 0.5 時間から 28 日の間の 9 測定時点における血漿中 FXIII 活性が測定された。本薬（製法 D）投与後に試験を中止した 1 例及び本薬（製法 E）投与後に試験を中止した 1 例を除く 48 例が試験を完了した。被験者のベースラインの血漿中 FXIII 活性の影響を除くため、すべての投与後 FXIII 活性値から各被験者の投与前 FXIII 活性値（投与前 3 回の測定値の中央値（0.73～1.60 IU/mL））を差し引いた上で薬物動態パラメータが算出された。

生物学的同等性の検討には、両治験薬の時間 0 から 28 日までの AUC（以下、「AUC_{0-28days}」）（投与量で補正後に対数変換したデータに対し、投与期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づき推定）が用いられた。AUC_{0-28days} の比（本薬（製法 E）／本薬（製法 D））を算出した結果、1.074（90%信頼区間：1.013～1.139）であり、90%信頼区間は、予め規定した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。また、血漿中 FXIII 活性に基づき算出された薬物動態パラメータは表 4-3 のとおりであり、いずれのパラメータも両治験薬群で同程度であった。

申請者は以上の結果から、両治験薬の生物学的同等性が示されたと説明している。

表4-3：血漿中FXIII活性に基づく薬物動態パラメータ（FAS）

治験薬	AUC _{0-28days} (IU・h/mL)	C _{30min} (IU/mL)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2} (h)
本薬（製法D） (N=49)	219.3±50.4	0.85±0.24	0.14±0.05	286.2±199.7
本薬（製法E） (N=49)	234.4±57.0	0.90±0.18*1	0.13±0.05	319.8±191.5

平均値±標準偏差

N：被験者数、AUC_{0-28days}：時間0から28日までのAUC、C_{30min}：投与後30分の血漿中活性、CL：クリアランス、t_{1/2}：消失半減期

*1: 投与後30分における血漿中FXIII活性が測定されなかったため1例の測定値は除いて算出した

<審査の概略>

原薬の製造方法及び製造所の変更（製法 D から製法 E への変更）について、品質特性に関しては、同等／同質であることが確認されている（「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略>（1）原薬 3）製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。機構は、3788 試験の結果、本薬（製法 D）と本薬（製法 E）の薬物動態プロファイルは同様であることが示されており、薬物動態への影響も認められないと判断した。

（ii）臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験に関する評価資料として、健康人を対象とした 2 つの海外第 I 相試験（5.3.3.1-1：F13-1661 試験、5.3.3.1-2：F13-1662 試験）及び国内第 I 相試験（5.3.3.1-3：NN1810-3733 試験）、先天性 FXIII 欠乏患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.2-1：F13-1663 試験）、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：F13CD-1725 試験）及びその継続試験（5.3.5.2-1：F13CD-3720 試験）、並びに小児先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験（5.3.3.2-2：F13CD-3760 試験）の成績が提出された。なお、F13CD-3720 試験は現在実施中であり、2013 年 12 月 31 日までに得られたデータを含む中間報告書が提出された。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（F13-xxxx 試験、NN1810-xxxx 試験、F13CD-xxxx 試験）を「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) 健康人における検討

1) 海外第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : F13-1661 試験<2003 年 1 月～2003 年 5 月>)

健康人における本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、18 歳以上 65 歳以下の健康人 50 例を対象に、本薬 2、6、12、30、60 IU/kg (各群 8 例)、又はプラセボ (10 例) が単回静脈内投与された (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。投与前 (3 測定時点) と投与後 0.5 時間から 28 日の間の 10 測定時点での血漿中 FXIII 活性が測定された。

測定された血漿中 FXIII 活性から本薬の薬物動態の線形性を検討したところ、最大血漿中濃度 (C_{max}) から、各被験者の血漿中 FXIII 活性値のベースライン (投与前 3 回の測定値の平均値 (0.78 ～ 2.09 IU/mL)) を差し引いた値は、2～12 IU/kg 投与時において、用量に応じた増大が見られなかった (2 IU/kg : 0.26 ± 0.14 IU/mL、6 IU/kg : 0.52 ± 0.37 IU/mL、12 IU/kg : 0.57 ± 0.30 IU/mL、30 IU/kg : 0.76 ± 0.15 IU/mL、60 IU/kg : 1.04 ± 0.14 IU/mL)。申請者は当該結果について、2～12 IU/kg 投与時の値には測定に関するばらつきが生じたものと考察している。

また、被験者のベースラインの血漿中 FXIII 活性の影響を除くため、すべての投与後 FXIII 活性値から各被験者の投与前 FXIII 活性値 (投与前 3 回の測定値の平均値) を差し引いた上で算出した血漿中 FXIII 活性の半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) の平均値は、218.8 時間 (30 IU/kg 投与時) 及び 272.8 時間 (60 IU/kg 投与時) であった。申請者は当該結果について、先天性 FXIII 欠乏患者 13 例に既存の FXIII 製剤を投与した際の薬物動態パラメータ ($t_{1/2}$: 7.6～10.6 日) (*Thromb Haemost.*, **74**: 622-5, 1995) と概ね一致していると説明している。

2) 海外第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : F13-1662 試験<2003 年 5 月～2003 年 8 月>)

健康人における本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、18 歳以上 65 歳以下の健康人 24 例を対象に、本薬 12、30 IU/kg 又はプラセボ (各群 8 例) が 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与された (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。投与約 3 週間前、投与 1 日前、投与 1 日目の投与前と投与後 0.5 から 8 時間の間の 4 測定時点、投与 2～4 日目の投与前と投与後 4 時間、投与 5 日目の投与前と投与後 0.5 時間から 28 日の間の 9 測定時点の血漿中 FXIII A₂B₂ 濃度及び遊離型 FXIII B サブユニット濃度が測定された。被験者のベースラインの FXIII A₂B₂ 濃度の影響を除くため、すべての投与後 FXIII A₂B₂ 濃度から各被験者の投与前 FXIII A₂B₂ 濃度 (投与約 3 週間前、投与 1 日前及び投与 1 日目の投与前の測定値の平均値 (14.0～28.3 µg/mL)) を差し引いた上で薬物動態パラメータが算出された (表 4-5)。

得られた薬物動態パラメータから累積率を算出し、本薬の蓄積性を検討したところ、本薬を反復投与したときの FXIII A₂B₂ の累積率 (投与 5 日目の薬物動態パラメータ / 投与 1 日目の薬物動態パラメータ) (表 4-5) は、1661 試験における FXIII A₂B₂ の $t_{1/2}$ から推定した累積率 (15.5) より大幅に小さかった。申請者は当該結果について、投与回数の増加に伴って遊離型 FXIII B サブユニット濃度は低下していることから (表 4-5)、投与回数の増加に伴い、新たに形成される FXIII A₂B₂ が減少することによるものと考察している。

表4-5：健康人における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (IU/kg)		FXIII A ₂ B ₂ 濃度		遊離型FXIII Bサブユニット濃度	
		AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{pre-dose} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{4h} ($\mu\text{g/mL}$)
12 (N=8)	1日目	65.5±28.9	6.13±3.61	2.55±1.53	1.76±1.30
	5日目	245.0±87.2	14.62±8.34	1.70±0.57	1.26±0.30
	累積率	4.6±3.6	2.45±1.52	-	-
30 (N=8)	1日目	83.1±29.9	6.22±1.70	1.94±1.28	0.83±0.26
	5日目	342.8±76.1	17.93±3.83	1.40±0.58	1.19±0.33
	累積率	4.7±2.2	3.16±1.44	-	-

N：被験者数、AUC_{0-24h}：時間0から投与後24時間のAUC、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{pre-dose}：投与前の血漿中濃度、C_{4h}：投与後4時間の血漿中濃度、-：算出せず

3) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-3：NN1810-3733 試験<2010年6月～2010年8月>)

日本人健康人における本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、20歳以上65歳以下の健康人男性24例を対象に本薬12、35 IU/kg又はプラセボ（各群8例）が単回静脈内投与された（安全性については、「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。投与前（3測定時点）と投与後0.5時間から28日までの11測定時点の血漿中FXIII活性が測定された。被験者のベースラインの血漿中FXIII活性の影響を除外するため、すべての投与後FXIII活性値から各被験者の投与前FXIII活性値（投与前3回の測定値の中央値（0.456～1.25 IU/mL））を差し引いた上で薬物動態パラメータが算出された。

3733試験で得られた日本人被験者の薬物動態パラメータと3788試験で得られた外国人被験者の薬物動態パラメータ（表4-6）を比較したところ、クリアランス（以下、「CL」）、時間0から無限大のAUC（以下、「AUC_{0-∞}」）及びt_{1/2}に差異が認められた。申請者は当該結果について、以下のように考察している。

臨床において本薬は28日ごとに投与される予定であることから、3733試験及び3788試験における28日目の血漿中FXIII活性値の比較を行ったところ、両試験で同程度であった（表4-6）。したがって、日本人においても、本薬の予定臨床用量である35 IU/kgの投与により、十分な出血予防効果を得るための血漿中FXIII活性（0.1 IU/mL）（「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（6）用法・用量について 1）出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について」の項参照）の維持が期待できると考えられ、認められた差異は臨床的に問題となるものではないと考える。

表4-6：日本人及び外国人健康被験者における血漿中FXIII活性に基づく薬物動態パラメータ

試験番号	投与量 (IU/kg)	AUC _{0-∞} (IU · h/mL)	C _{30min} (IU/mL)	C _{trough,28day} (IU/mL)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2} (h)
NN1841-3788 (N=50*)	35	301±142	0.87±0.21*2	0.10±0.09	0.14±0.05	303±195
NN1810-3733 (N=8)	35	185±56	0.77±0.10	0.10±0.06	0.21±0.08	187±69

N：被験者数、AUC_{0-∞}：時間0から無限大のAUC、C_{30min}：投与後30分の血漿中活性、C_{trough,28day}：投与28日目の血漿中活性、CL：クリアランス、t_{1/2}：消失半減期

*1：本薬投与回数は、のべ98回（本薬（製法D）49回、本薬（製法E）49回）

*2：投与後30分における血漿中FXIII活性が測定されなかった1例を除く49例の測定値から算出した

(3) 患者における検討

1) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-1 : F13-1663 試験<2003 年 3 月～2003 年 10 月>)

先天性 FXIII 欠乏患者における本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、18 歳以上の先天性 FXIII 欠乏患者 9 例を対象に、本薬が 2、7、24、60 又は 89 IU/kg (60 IU/kg 群は 3 例、他の群は各 2 例。9 例中 2 例は 2 用量投与) の用量で単回静脈内投与された (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。投与前 (2 測定時点) と投与後 0.5 時間から 28 日の間の 10 測定時点における血漿中 FXIII 活性が測定された。薬物動態の評価は 24、60 及び 89 IU/kg 群で行われた。投与後 0.5 時間の血漿中 FXIII 活性値は、用量比に応じて増大した (24 IU/kg : 0.64 IU/mL, 60 IU/kg : 1.37～1.52 IU/mL, 89 IU/kg : 1.95～2.27 IU/mL)。また、FXIII B サブユニットを欠乏していることが確認された 60 IU/kg 投与群の 1 例を除いた $AUC_{0-\infty}$ は、用量比に応じた増大を示した。FXIII B サブユニットを欠乏していることが確認された被験者の $t_{1/2}$ は 9 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 13.6 IU・h/mL、CL は 4.28 mL/h/kg であった。FXIII B サブユニット欠乏患者では、60 IU/kg が投与された他の被験者 ($t_{1/2}$: 149～156 時間、 $AUC_{0-\infty}$: 239～304 IU・h/mL、CL : 0.20～0.25 mL/h/kg) と比べ、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が低く、CL が高かった。

申請者は、本試験、並びに健康人を対象とした 1661 試験及び 1662 試験から得られた薬物動態データから、本薬 35 IU/kg を 28 日間隔で投与すると、定常状態における血漿中 FXIII 活性の平均トランプ値は約 0.1 IU/mL となることが予測されたことから、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした第Ⅲ相試験における用法・用量は、35 IU/kg を 4 週ごとに投与することを設定したと説明している。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : F13CD-1725 試験<2008 年 8 月～2010 年 4 月>)

先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に本薬を定期的に投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、6 歳以上の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者 41 例を対象に、本薬 35 IU/kg が 4 週 (28±2 日) ごとに、52 週間にわたり 13 回、静脈内投与することとされた (有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。1725 試験で得られた薬物動態パラメータの結果は表 4-7 に示した。

3) 国際共同第Ⅲ相継続試験 (5.3.5.2-1 : F13CD-3720 試験<2009 年 9 月～実施中。カットオフ日 2013 年 12 月 31 日>)

先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に本薬を定期的に投与した際の長期安全性を検討することを目的として、6 歳以上の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者 (1725 試験からの継続症例 34 例、及び新規症例 26 例 (うち日本人 5 例)) を対象に、本薬 35 IU/kg が 4 週 (28±2 日) ごとに、52 週間以上にわたって、静脈内投与することとされた (長期安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

薬物動態パラメータ算出のための追加の採血に同意し、10 回以上本薬が投与され、定常状態に達したと考えられる被験者 23 例 (継続症例 14 例及び新規症例 9 例 (日本人を含まず)) を対象に、投与前と投与後 1 時間から 28 日の間の 7 測定時点における血漿中 FXIII 活性が測定された。1725 試験及び 3720 試験における薬物動態パラメータを比較したところ、定常状態における薬物

動態の結果は、1725 試験で得られた薬物動態パラメータとほぼ一致していたと申請者は説明している（表 4-7）。

表 4-7：定常状態における血漿中 FXIII 活性に基づく薬物動態パラメータ

試験番号	AUC _{0-28days} (IU・h/mL)	C _{max} (IU/mL)	C _{trough} (IU/mL)	t _{1/2} (h)
F13CD-1725 (N=41)	248.2±56.7	0.77±0.20	0.19±0.05	289±60
F13CD-3720 (N=23)	240.4±49.0* ¹	0.89±0.20	0.17±0.06* ²	338±83* ³

N：被験者数、AUC_{0-28days}：時間 0 から 28 日までの AUC、C_{max}：最高血漿中活性、C_{trough}：血漿中活性トラフ値、t_{1/2}：消失半減期

*¹：投与 14 日から 28 日目までに 2 測定時点以上の測定値が得られなかった 4 例を除く 19 例の測定値から算出した

*²：投与 28 日目の測定値が得られなかった 2 例を除く 21 例の測定値から算出した

*³：投与 3 日から 28 日目までに 2 測定時点以上の測定値が得られなかった 3 例を除く 20 例の測定値から算出した

本薬を投与された 60 例中 27 例では、血漿中 FXIII 活性のトラフ値が 0.10 IU/mL を下回る測定時点があったが、クリオプレシピテート、新鮮凍結血漿又は血漿由来 FXIII 製剤等、FXIII を含有する製剤（以下、「FXIII 含有製剤」）による治療を要する出血の発生との関連性は認められなかった。

1725 試験及び 3720 試験の結果より、申請者は、35 IU/kg の 4 週ごとの投与により、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者で出血の予防に必要な血漿中 FXIII 活性（0.1 IU/mL）（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）用法・用量について 1）出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について」の項参照）が保たれていることが示されたと説明している。

4）海外第Ⅲ相試験（5.3.3.2-2：F13CD-3760 試験＜2010 年 11 月～2012 年 1 月＞）

小児先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、1 歳以上 6 歳未満の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者 6 例を対象に、本薬 35 IU/kg が単回静脈内投与された（安全性については、「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。投与前と投与後 0.5 時間から 30 日の間の 6 測定時点における血漿中 FXIII 活性が測定された。本薬の t_{1/2} の中央値は約 15 日（範囲：10～25 日）であった。カニクイザルでは週齢により本薬の薬物動態に差異が認められたが（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要＜提出された試験の概略＞（1）吸収 1）単回投与試験」の項参照）、3760 試験で得られた薬物動態パラメータ（表 4-8）は、6 歳以上の患者を対象とした臨床試験（1725 試験及び 3720 試験）の結果と同様であったと申請者は説明している。

表 4-8：1 歳以上 6 歳未満の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者における血漿中 FXIII 活性に基づく薬物動態パラメータ（FAS）

N	AUC _{0-30days} (IU・h/mL)	C _{max} (IU/mL)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2} (h)
6	250±31	0.69±0.14	0.15±0.02	378±129

N：被験者数、AUC_{0-30days}：時間 0 から投与後 30 日の AUC、C_{max}：最高血漿中活性、CL：クリアランス、t_{1/2}：消失半減期

(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>

機構は、提出された資料から、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における本薬の薬物動態パラメータは複数の臨床試験の結果において類似しており、また、臨床上問題となるような年齢の影響や国内外差はないと考える。加えて、35 IU/kg を 4 週ごとに投与した場合の血漿中 FXIII トラフ活性値は 0.1 IU/mL 程度であることが確認されていると判断した。

(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 4 試験、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 2 試験の成績及び国際共同第 III 相試験 1 試験の中間解析結果が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 1 試験の中間解析結果が提出された。臨床試験の一覧を表 4-9 に示す。

表 4-9：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

	試験番号	相	実施国（施設数）	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
評価資料						
海外	F13-1661	I	イギリス（1）	健康人 （18 歳以上 65 歳以下）	50 例 本薬群 40 例 プラセボ群 10 例	本薬 2、6、12、30、60 IU/kg 又はプラセボを単回投与。
海外	F13-1662	I	イギリス（1）	健康人 （18 歳以上 65 歳以下）	24 例 本薬群 16 例 プラセボ群 8 例	本薬 12、30 IU/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復投与。
海外	NN1841-3788	I	イギリス（1）	健康人男性 （18 歳以上 55 歳以下）	50 例	9 週間の休薬期間をはさみ、本薬（製法 D）又は本薬（製法 E）35 IU/kg を単回投与。
国内	NN1810-3733	I	日本（1）	健康人男性 （20 歳以上 65 歳以下）	24 例 本薬群 16 例 プラセボ群 8 例	本薬 12、35 IU/kg 又はプラセボを単回投与。
海外	F13-1663	I	アメリカ（1）	先天性 FXIII 欠乏患者（18 歳以上）	9 例（2 例は 2 用量を投与された） 2、7、24、89 IU/kg 群：各 2 例 60 IU/kg 群：3 例	本薬 2、7、24、60、89 IU/kg のいずれかの用量を単回投与。
海外	F13CD-1725	III	オーストリア（1）、カナダ（1）、フィンランド（1）、フランス（1）、ドイツ（3）、イスラエル（2）、イタリア（1）、スペイン（1）、スイス（1）、イギリス（3）、アメリカ（8）	先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者（6 歳以上）	41 例	本薬 35 IU/kg を 4 週毎に投与。
国際共同	F13CD-3720	III	オーストリア（1）、カナダ（1）、フィンランド（1）、フランス（4）、ドイツ（4）、イスラエル（1）、イタリア（1）、日本（2）、スペイン（2）、スイス（1）、イギリス（4）、アメリカ（12）	先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者（6 歳以上）	60 例 （データカットオフ：2013 年 12 月 31 日）	定期的な投与：本薬 35 IU/kg を 4 週毎に投与。 破綻出血時投与：本薬 35 IU/kg を単回投与。
海外	F13CD-3760	III	イギリス（2）、イスラエル（1）、アメリカ（2）	先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者（1 歳以上 6 歳未満）	6 例	本薬 35 IU/kg を単回投与。
参考資料						
海外	F13CD-3835	III	イギリス（2）、イスラエル（1）、アメリカ（2）	F13CD-3760 試験を完了した先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者（1 歳以上 6 歳以下）	6 例 （データカットオフ：2013 年 1 月 15 日）	本薬 35 IU/kg を 4 週毎に投与。

(1) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-1：F13-1661 試験＜2003 年 1 月～2003 年 5 月＞）

18 歳以上 65 歳以下の健康人（目標例数 50 例（各用量 10 例：本薬 8 例、プラセボ 2 例））を対象に、本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 2、6、12、30、60 IU/kg 又はプラセボを 3～5 分かけて緩徐に単回静脈内投与することとされた。

本試験では、50 例に治験薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、本薬群において 80.0% (32/40 例) に 89 件の有害事象が認められた。その内訳は、2 IU/kg 群で 87.5% (7/8 例) に 20 件、6 IU/kg 群で 62.5% (5/8 例) に 9 件、12 IU/kg 群で 87.5% (7/8 例) に 25 件、30 IU/kg 群で 75.0% (6/8 例) に 16 件、60 IU/kg 群で 87.5% (7/8 例) に 19 件であった。プラセボ群においては、60.0% (6/10 例) に 26 件の有害事象が認められた。本薬群において 2 例以上で発現が認められた有害事象は表 4-10 のとおりである。

表 4-10：本薬群において 2 例以上で発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=10)		本薬									
			2 IU/kg (N=8)		6 IU/kg (N=8)		12 IU/kg (N=8)		30 IU/kg (N=8)		60 IU/kg (N=8)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
頭痛	4 (40)	8	4 (50)	7	3 (37.5)	4	4 (50)	10	3 (37.5)	4	3 (37.5)	8
フィブリン D- ダイマー増加	2 (20)	4	2 (25)	2	0 (0)	0	0 (0)	0	2 (25)	2	0 (0)	0
筋痙攣	1 (10)	2	0 (0)	6	0 (0)	0	2 (25)	2	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
四肢痛	1 (10)	1	1 (12.5)	1	0 (0)	0	2 (25)	2	0 (0)	0	1 (12.5)	1
鼻咽頭炎	0 (0)	0	2 (25)	2	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0	0 (0)	0
トロンビン時 間延長	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	3 (37.5)	3
上気道感染	1 (10)	1	1 (12.5)	1	0 (0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0 (0)	0
上腹部痛	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0	0 (0)	0
擦過傷	0 (0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
挫傷	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0
咳嗽	0 (0)	0	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0	1 (12.5)	1	0 (0)	0

N：被験者数

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（以下、「副作用」）は、本薬群で 6 例に 6 件認められた。その内訳は、2 IU/kg 群で 1 例 1 件（頭痛）、6 IU/kg 群で 2 例 2 件（頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件）、12 IU/kg 群で 1 例 1 件（悪心）、60 IU/kg 群で 2 例 2 件（トロンビン時間延長）であった。プラセボ群では、副作用は、1 例に 1 件（頭痛）認められた。いずれの副作用も転帰は回復とされた。

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2：F13-1662 試験<2003 年 5 月～2003 年 8 月>)

18 歳以上 65 歳以下の健康人（目標例数 24 例（各用量 12 例：本薬 8 例、プラセボ 4 例））を対象に、本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 12、30 IU/kg 又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間、2mL/分以下の速度で静脈内投与することとされた。

本試験では、24 例に治験薬が投与され、全例が安全性及び薬物動態の解析対象とされた。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、本薬群において 75.0% (12/16 例) に 44 件の有害事象が認められた。その内訳は、12 IU/kg 群で 75.0% (6/8 例) に 24 件、30 IU/kg 群で 75.0% (6/8 例) に 20 件であった。プラセボ群においては、75.0% (6/8 例) に 30 件の有害事象が認められた。本薬群において 2 例以上で発現が認められた有害事象は表 4-11 のとおりである。

表 4-11 : 本薬群において 2 例以上で発現が認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	プラセボ (N=8)		本薬			
			12 IU/kg (N=8)		30 IU/kg (N=8)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
頭痛	5 (62.5)	13	4 (50.0)	8	4 (50.0)	7
傾眠	1 (12.5)	1	2 (25.0)	2	1 (12.5)	2
錯感覚	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
上気道感染 NOS	1 (12.5)	1	3 (37.5)	3	0 (0.0)	0
疲労	2 (25.0)	3	2 (25.0)	2	0 (0.0)	0
月経困難症	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1

N : 被験者数

副作用は認められなかった。

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : NN1841-3788 試験<2010 年 3 月～2010 年 7 月>)

18 歳以上 55 歳以下の健康人男性 (目標例数 50 例) を対象に、本薬 (製法 D) と本薬 (製法 E) の単回投与時の生物学的同等性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期に本薬 (製法 D) 又は本薬 (製法 E) 、35 IU/kg を、2mL/分以下の速度で単回静脈内投与することとされた。各投与期の間には 9 週間の休薬期間が設定された。

本試験では、50 例に治験薬が投与され、本薬 (製法 D) 投与後に試験を中止した 1 例及び本薬 (製法 E) 投与後に試験を中止した 1 例を除く 48 例が試験を完了した。治験薬を投与された全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が薬物動態の解析対象とされた。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、本薬 (製法 D) を投与後において 30.6% (15/49 例) に 21 件、本薬 (製法 E) の投与後において 34.7% (17/49 例) に 25 件の有害事象が認められた。2 例以上で発現が認められた有害事象は、表 4-12 のとおりである。

表 4-12 : 2 例以上で発現が認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	本薬（製法 D） (N=49)		本薬（製法 E） (N=49)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
頭痛	1 (2.0)	3	5 (10.2)	7
鼻咽頭炎	3 (6.1)	3	3 (6.1)	3
歯痛	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
四肢痛	0 (0.0)	0	2 (4.1)	2
インフルエンザ	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
節足動物咬傷	0 (0.0)	0	2 (4.1)	2

N：被験者数

副作用は、本薬（製法 D）投与後、2 例に 2 件（本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）及び筋緊張各 1 件）、本薬（製法 E）投与後、2 例に 3 件（四肢痛及び頭痛各 1 件、筋肉痛 1 件）認められ、抗体検査陽性（中和作用なし）の 1 件以外は回復とされた。本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）の 1 例は、抗体が発現したために、本薬（製法 D）投与後に試験を中止した。本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）の転帰は、データ固定日時点では、6 か月後のフォローアップ検査の結果が得られていなかったため、未回復とされた。なお、データ固定日以降に実施された 6 か月後のフォローアップ検査において、本薬に対する抗体は陰性であり、回復と判断された。

死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-3 : NN1810-3733 試験<2010 年 6 月～2010 年 8 月>)

20 歳以上 65 歳以下の健康人男性（目標例数 24 例（各用量 12 例：本薬 8 例、プラセボ 4 例））を対象に、本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 12、35 IU/kg 又はプラセボを、2mL/分以下の速度で単回静脈内投与することとされた。

本試験では、24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が薬物動態の解析対象とされた。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、プラセボ群において 12.5% (1/8 例) に 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）の有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。本薬群では有害事象は認められなかった。

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : F13-1663 試験<2003 年 3 月～2003 年 10 月>)

18 歳以上の先天性 FXIII 欠乏患者（目標症例数 10～12 例（各用量 2 例（1 被験者につき 2 用量まで投与可）））を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。なお、先天性 FXIII B サブユニット欠乏患者も本試験に組み入れることは可

能とされたが、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者が各用量群に 2 例組み入れられるまで、患者登録を続けることとされた。

用法・用量は、本薬 2、7、24、60 又は 89 IU/kg のいずれかの用量を、3～5 分かけて緩徐に単回静脈内投与することとされた。

本試験では、9 例に本薬が投与され、その内訳は、2、7、24 又は 89 IU/kg が投与された被験者は各 2 例、60 IU/kg が投与された被験者は 3 例（3 例中 1 例は先天性 FXIII B サブユニット欠乏患者）であった。9 例中 2 例は、2 用量（2、89 IU/kg）の投与を受けた。本薬を投与された全例が安全性の解析対象とされた。薬物動態の解析対象は、24、60 又は 89 IU/kg が投与された 7 例とされた。2 又は 7 IU/kg が投与された 4 例は、本薬投与 72 時間後に FXIII 含有製剤を予防的に投与されたため、薬物動態の解析対象からは除外された。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、36.4%（4/11 例）に 11 件の有害事象が認められた。その内訳は、7 IU/kg 群で 1 例 6 件、24 IU/kg 群で 1 例 1 件、60 IU/kg 群で 2 例 4 件であった。発現が認められた有害事象は表 4-13 のとおりである。

表 4-13：有害事象（安全性解析対象集団）

	2 IU/kg (N=2)		7 IU/kg (N=2)		24 IU/kg (N=2)		60 IU/kg (N=3)		89 IU/kg (N=2)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
頭痛	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
関節痛	0	0	1	2	0	0	1	1	0	0
挫傷	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
疼痛 NOS	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

N：被験者数

副作用は認められなかった。

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（6）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：F13CD-1725 試験＜2008 年 8 月～2010 年 4 月＞）

6 歳以上の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者（目標症例数 40 例）を対象に、本薬を定期的に投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、35 IU/kg を 4 週（28±2 日）ごとに、52 週間にわたり 13 回静脈内投与することとされた。なお、投与速度は 2mL/分以下とされた。

本試験では、41 例に本薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の解析対象とされた。

被験者あたりの本薬の曝露回数（平均値±標準偏差）は、11.5±3.6 回（範囲：2～14 回）であった。

主要評価項目は、本薬投与期間における FXIII 含有製剤による治療を要する出血率（回／人・年）とされた。平均観察期間（322 日）に 4 例の被験者で計 5 回の FXIII 含有製剤による治療を要

する出血が報告され、平均年間出血率は 0.138 回／人・年であった。また、Poisson 回帰モデル（年齢を説明変数、投与期間中の総観察期間をオフセット変数とし、過分散を調整）に基づき、被験者の平均年齢 26.4 歳により調整した年間出血率の推定値[95%信頼区間]は、0.048[0.0094, 0.2501] 回／人・年であった。95%信頼区間の上限値が、事前に閾値として設定された、定期的な投与を受けていない患者の年間出血率である 2.91 回／人・年（調査「F13CD-QUEST」から算出した値（「＜審査の概略＞（2）有効性について 1）出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について ①評価方法について」の項参照））未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は、統計学的に有意に閾値を下回った。なお、Poisson 回帰モデルによる解析において、年齢を、被験者の平均年齢で調整することは、事前に計画書で明確化されていなかったが、仮に調査「F13CD-QUEST」において定期的な投与を受けていない患者 16 例の平均年齢 31.7 歳で調整した場合でも、年間出血率の推定値は 0.025 回／人・年であり、いずれの年齢で調整しても低い値が得られると考える。

安全性について、試験期間中、78.0%（32/41 例）に 231 件の有害事象が認められた。5.0%を超えて発現した有害事象は表 4-14 のとおりである。

表 4-14：5.0%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団：N=41）

有害事象名	例数 (%)	件数	有害事象名	例数 (%)	件数
下痢	3 (7.3)	3	誤用量投与	4 (9.8)	11
歯痛	3 (7.3)	5	抗体検査陽性	4 (9.8)	4
嘔吐	3 (7.3)	3	関節痛	5 (12.2)	5
発熱	7 (17.1)	7	四肢痛	4 (9.8)	4
インフルエンザ	4 (9.8)	4	頭痛	12 (29.3)	21
鼻咽頭炎	8 (19.5)	11	咳嗽	3 (7.3)	4
尿路感染	3 (7.3)	3	鼻閉	5 (12.2)	6
擦過傷	3 (7.3)	3	口腔咽頭痛	4 (9.8)	6

N：被験者数

副作用は、9 例（22.0%）に 13 件（本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）4 件、誤用量投与 3 件、注射部位疼痛、フィブリン D ダイマー増加、四肢痛、頭痛、白血球減少症及び好中球減少症各 1 件）認められた。四肢痛は、発現から約 2 か月後の転帰が未回復とされたが、その他の副作用の転帰は回復とされた。なお、転帰が未回復とされた四肢痛については、1725 試験の継続試験である 3720 試験実施中（四肢痛発現から 10 か月後）に、回復と判断された。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、6 例（14.6%）に 8 件（本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）3 件、憩室炎、非心臓性胸痛、頭痛、交通事故及び小腸閉塞各 1 件）認められた。本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）3 件を除き、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。また、投与中止に至った有害事象は、4 例（9.8%）に 5 件（本薬に対する抗体検査陽性（中和作用なし）3 件、白血球減少症及び好中球減少症各 1 件）認められた。

（7）国際共同第Ⅲ相継続試験（5.3.5.2-1：F13CD-3720 試験＜2009 年 9 月～実施中。カットオフ日 2013 年 12 月 31 日＞）

1725 試験を完了した患者（試験中に、1725 試験を完了していない患者及び 1725 試験に参加していない 6 歳以上の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者も組み入れることができるよう変更）

（目標症例数 25～40 例（試験中に「33～60 例」に変更））を対象に、本薬を定期的に投与した際の長期安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、35 IU/kg を 4 週（28±2 日）ごとに、52 週間以上にわたって、静脈内投与することとされた。なお、投与速度は 2mL/分以下とされた。また、試験中に FXIII 含有製剤による治療が必要な出血が生じた場合、既存の薬剤を投与することとされていたが、試験中に、欧州医薬品庁（EMA）の要求に従って、可能な限り本薬 35 IU/kg を 1 回投与することに変更された。

カットオフ日（2013 年 12 月 31 日）までに 60 例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象とされた。本試験に、日本人は 5 例組み入れられた。

被験者あたりの本薬の曝露回数（平均値±標準偏差）は、34.2±15.2 回（範囲：2～54 回）であった。

安全性について、カットオフ日（2013 年 12 月 31 日）までに、91.7%（55/60 例）に 796 件の有害事象が認められた。5.0%以上に発現した有害事象は表 4-15 のとおりである。

表 4-15：5.0%を超えて発現した有害事象（安全性解析対象集団：N=60）

有害事象名	例数（%）	件数	有害事象名	例数（%）	件数
貧血	4（6.7）	6	損傷	4（6.7）	4
耳痛	4（6.7）	4	関節損傷	4（6.7）	6
腹痛	5（8.3）	6	裂傷	6（10.0）	7
便秘	5（8.3）	5	靱帯捻挫	7（11.7）	10
齲歯	3（5.0）	4	四肢損傷	5（8.3）	10
下痢	3（5.0）	3	外傷後疼痛	3（5.0）	4
消化不良	5（8.3）	12	処置による疼痛	3（5.0）	3
悪心	6（10.0）	6	交通事故	4（6.7）	4
歯痛	4（6.7）	6	熱傷	6（10.0）	6
嘔吐	3（5.0）	4	創傷	3（5.0）	3
疲労	3（5.0）	3	尿中白血球陽性	3（5.0）	3
発熱	5（8.3）	10	関節痛	9（15.0）	23
季節性アレルギー	3（5.0）	4	背部痛	10（16.7）	13
気管支炎	3（5.0）	5	筋骨格痛	5（8.3）	6
毛包炎	3（5.0）	5	筋骨格硬直	3（5.0）	3
胃腸炎	8（13.3）	9	筋肉痛	3（5.0）	5
インフルエンザ	6（10.0）	6	頸部痛	4（6.7）	4
鼻咽頭炎	17（28.3）	38	四肢痛	11（18.3）	24
副鼻腔炎	12（20.0）	18	頭痛	18（30.0）	75
上気道感染	14（23.3）	21	血尿	3（5.0）	3
ウイルス感染	3（5.0）	3	咳嗽	12（20.0）	28
節足動物咬傷	3（5.0）	3	鼻閉	7（11.7）	18
挫傷	9（15.0）	15	口腔咽頭痛	11（18.3）	30
擦過傷	5（8.3）	6	鼻漏	3（5.0）	4
転倒	8（13.3）	12	ざ瘡	3（5.0）	4
頭部損傷	4（6.7）	7	そう痒症	3（5.0）	5
誤用量投与	5（8.3）	7	発疹	5（8.3）	8

N：被験者数

副作用は、6 例（10.0%）に 7 件（白血球減少症、直腸出血、誤用量投与、四肢損傷、過量投与、血中アルカリホスファターゼ増加及び関節痛各 1 件）認められた。いずれの副作用も転帰は回復とされた。

カットオフ日までに、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、10例（16.7%）に16件（転倒、交通事故及び頭部損傷各2件、胸部損傷、単径ヘルニア、憩室炎、裂傷、慢性中耳炎、脳虚血、頭痛、自殺企図、多発骨折及び脊髄損傷各1件）認められた。いずれの重篤な有害事象も本薬との因果関係は否定された。交通事故による脊髄損傷の転帰は未回復とされ、転倒の1件は後遺症のある回復とされた。その他の重篤な有害事象の転帰は回復とされた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団（安全性解析対象症例5例）では、5例（100%）に29件の有害事象が認められた（表4-16）。副作用は、1例に1件（血中アルカリホスファターゼ増加）認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

表 4-16：日本人 5 例に認められた有害事象

有害事象名	例数（%）	件数
回転性めまい	1（20.0）	1
胸痛	1（20.0）	2
インフルエンザ	1（20.0）	1
鼻咽頭炎	4（80.0）	9
挫傷	1（20.0）	1
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1（20.0）	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1（20.0）	1
尿中ブドウ糖陽性	1（20.0）	1
尿中白血球陽性	3（60.0）	3
椎間板突出	1（20.0）	1
筋骨格硬直	1（20.0）	1
頸部痛	1（20.0）	1
四肢痛	1（20.0）	1
頭痛	1（20.0）	2
喘息	1（20.0）	1
咳嗽	1（20.0）	1
接触性皮膚炎	1（20.0）	1
計	5（100）	29

出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性については、副次評価項目として設定されており、本薬投与期間における FXIII 含有製剤による治療を要する出血率（回／人・年）で評価された。平均観察期間（973 日）に 6 例の被験者で計 7 回の FXIII 含有製剤による治療を要する出血が報告され、平均年間出血率は 0.042 回／人・年であった。Poisson 回帰モデル（年齢を説明変数、投与期間中の総観察期間をオフセット変数とし、過分散を調整）に基づき、被験者の平均年齢 31.0 歳により調整した年間出血率の推定値 [95%信頼区間] は、0.015 [0.003, 0.072] 回／人・年であった。

副次評価項目として追加設定された出血時の止血を目的とした投与の有効性については、投与約 8 時間後に、医師の協力のもと被験者自身によって、表 4-17 の 4 段階スケールを用いて評価された。カットオフ日までに、6 例の被験者に計 7 回の FXIII 含有製剤による治療を要する出血が報告されたが、そのうちの 1 例 1 回の出血に対して本薬が投与され、評価は「excellent」とされた。

日本人集団では、カットオフ日までに FXIII 含有製剤による治療を要する出血は報告されなかった。

表 4-17 : 4 段階スケール

Excellent	Abrupt pain relief and/or bleed stopped or substantially reduced within 8 hours after administration of rFXIII
Good/Effective	Some pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 hours after infusion of product, but not requiring more than one infusion for complete bleeding arrest.
Moderate/Partly effective	Slight beneficial effect on pain relief and/or minimal improvement in signs of bleeding within approximately 8 hours after the first product infusion, but not requiring any additional FXIII-containing product for complete bleeding arrest.
Poor	No improvement or bleeding the same or worsened, other FXIII-containing product is required

(8) 海外第Ⅲ相小児試験 (5.3.3.2-2 : F13CD-3760 試験<2010 年 11 月～2012 年 1 月>)

1 歳以上 6 歳未満の先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 35 IU/kg を 2mL/分以下の速度で単回静脈内投与することとされた。本試験では、6 例に本薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が薬物動態の解析対象とされた。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」の項に記載した。

安全性について、試験期間中、33.3% (2/6 例) に 2 件 (発熱及び四肢痛各 1 件) の有害事象が認められたが、いずれも因果関係は否定された。

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験 (ピボタル試験として位置づけられる試験) である 1725 試験には、日本人患者は組み入れられておらず、日本人患者における出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性及び安全性は、長期投与時の安全性評価を主な目的とした 1725 試験の継続試験である 3720 試験において検討されている。

また、出血時の止血を目的とした投与の有効性及び安全性の評価については、3720 試験の開始後に、試験計画が変更され、追加で評価を行うこととされた。

機構は、以下のように考える。

先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者数は極めて限られており、国内のみで本薬の有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施することには限界がある。試験計画段階で機構との治験相談は実施されておらず、日本は不参加のまま国際共同 1725 試験が実施された。日本人患者における有効性及び安全性データを取得する上で、当該試験に日本からの組み入れを行うことが望ましかったと考える。一方で、本薬は、内因性 FXIII A サブユニットと同様の構造を有しており、その機能も内因性 FXIII A サブユニットと同様であると考えられることから (「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> 4) 特性」、「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照) 、評価に影響を及ぼすような国内外の差異は少ないと考える。したがって、日本人患者が組み入れられた 3720 試験の成績に加え、日本人患者が組み入れられていない試験ではあるものの、1725 試験の成績を利用して、本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

出血時の止血を目的とした投与の有効性及び安全性の評価については、出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性及び安全性を検討した 1725 試験においても情報を収集し、評価すべきであったが、評価は行われていない。一方で、出血頻度が低いこと等、出血時の止血を目的とした投与に関する臨床データを得ることに限界があるとの申請者の説明は理解でき（「(2) 有効性について 2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について」の項参照）、現時点で利用できる試験成績としては、3720 試験成績のみであることから、出血時の止血を目的とした投与に関する評価は、3720 試験成績を用いて行うこととした。

(2) 有効性について

1) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

①評価方法について

本薬の出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性の評価項目として、1725 試験では「FXIII 含有製剤による治療を要する出血の率（回／人・年）（以下、「年間出血率」）」が設定されており、定期的な投与を受けていない患者の年間出血率（2.91 回／人・年）と比較することとされている。1725 試験における対照の設定及び定期的な投与を受けていない患者の年間出血率（2.91 回／人・年）の算出方法について、申請者は、以下の i）及び ii）のように説明している。

i) 対照の設定について

出血による重篤な合併症を併発するリスクや FXIII 含有製剤の定期的な投与の有効性が明らかことから、プラセボを対照とした試験を実施することは倫理的に問題がある。したがって、レトロスペクティブなデータとの比較を行うこととし、申請者は、後向き調査（F13CD-QUEST）（表 4-18）を実施して、当該調査結果から FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていない患者の年間出血率を算出した。

表 4-18 : F13CD-QUEST の概要

調査目的	先天性 FXIII 欠乏患者の臨床実態を調査する
調査期間	2005 年 6 月～9 月
調査実施国 （施設数）	オーストラリア（1）、オーストリア（1）、ブラジル（1）、クロアチア（1）、デンマーク（1）、ドイツ（16）、イスラエル（1）、ポーランド（1）、サウジアラビア（2）、セルビア・モンテネグロ（1）、南アフリカ（3）、スペイン（2）、スイス（4）
調査対象	先天性 FXIII 欠乏患者（欠乏サブユニットの種類は問わない）

ii) 定期的な投与を受けていない患者の年間出血率の算出方法について

調査「F13CD-QUEST」により情報が収集された先天性 FXIII 欠乏患者 92 例のうち、FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていないとされた患者は 23 例であった。これらの患者のうち、出血率の報告がなかった患者 6 例及び治療期間が 1 年未満であった 1 例を除外した 16 例の年間出血率の算術平均（2.91 回／人・年）を、FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていない患者の年間出血率とした（表 4-19）。

表 4-19：調査「F13CD-QUEST」に基づく出血時治療の年間出血率の算出に含めた患者のデータ一覧

被験者	年齢	欠乏しているサブユニット	診断時 FXIII 活性の最小値 (%) *1	年間出血率 (回/人・年)
a	5	不明	-	2.5 (2~3) *2
b	6	不明	8	0.5
c	10	不明	4	3.0
d	16	不明	2	11.0
e	20	不明	-	2.0
f	26	B	2	0.0
g	29	不明	21	1.5
h	31	B	55	0.0
i	33	不明	12	2.0
j	37	不明	0	2.0
k	37	不明	0	4.0 (2~6) *2
l	39	不明	50	1.0
m	46	不明	6	5.0
n	52	不明	0	12.0
o	57	A	10	0.0
p	63	A	55	0.0
N	16	—	14	16
中央値 (範囲)	32.0 (5.0~63.0)	—	6.8 (0.0~55.0)	2.0 (0.0~12.0)
平均値 (標準偏差)	31.7 (17.6)	—	16.0 (21.0)	2.91 (3.7)

N：被験者数

*1：標準血漿における FXIII 活性を 100% (1 IU/mL) としたときの割合

*2：括弧内は調査で得られた生データ

機構は、16 例の中に、本薬の投与対象とされている FXIII の A サブユニットを欠乏した患者だけでなく、B サブユニットを欠乏した患者や欠乏しているサブユニットが不明な患者も含まれていることから、当該情報を定期的な投与を受けていない FXIII A サブユニット欠乏患者の年間出血率とすることの妥当性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

欠乏の種類 (A サブユニット欠乏、B サブユニット欠乏又は AB 両サブユニット欠乏) により、出血率が異なることを示す報告はない。なお、先天性 FXIII 欠乏患者のうち、B サブユニットを欠乏する患者は約 5% であることから (*Blood Reviews*, 25: 193-204, 2011)、欠乏の種類が報告されていない患者の大部分は A サブユニットを欠乏する患者であり、調査「F13CD-QUEST」から得られた FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていない患者の年間出血率 2.91 回/人・年は、FXIII A サブユニット欠乏患者を代表とする出血率であると考ええる。

機構は、血漿中 FXIII 活性の低下に伴い出血傾向を呈するという FXIII 欠乏症の臨床症状は、欠乏サブユニットの種類にかかわらず同様であることから、調査「F13CD-QUEST」により得られた定期的な投与を受けていない患者の年間出血率と、定期的な投与を受けていない FXIII A サブユニット欠乏患者の年間出血率との間に大きな乖離はないものと考ええる。調査「F13CD-QUEST」により得られた情報を、定期的な投与を受けていない先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者の年間出血率の参考の値として利用することは、受入れ可能と判断した。

機構は、i) 及び ii) を踏まえ、出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性の評価方法について、以下のように考える。

先天性 FXIII 欠乏症と診断されている患者数は、全世界でも 1239 人 (*World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2013*, World Federation of Hemophilia, 2014) と極めて少数であることから、比較臨床試験を実施することの困難性は理解できる。また、FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていない FXIII A サブユニット欠乏患者の年間出血率について、利用できる情報は限られていることから、申請者が独自に調査「F13CD-QUEST」を実施して年間出血率の情報を収集し、本薬の評価に用いたことはやむを得なかったと考える。ただし、調査「F13CD-QUEST」により得られた情報は限られていることから、年間出血率については当該調査の結果との比較考察のみならず、既存の FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていなかった被験者における過去の年間出血率や、文献・報告の情報も含め、多角的に評価することが適切と考える。

②有効性について

申請者は、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性について、以下のように説明している。

1725 試験において、本薬の定期的な投与を行った結果、低い平均年間出血率 (0.138 回/人・年) が認められた。また、Poisson 回帰モデルに基づく年間出血率の推定値 [95%信頼区間] は、0.048 [0.0094, 0.2501] 回/人・年であった。95%信頼区間の上限値が、事前に閾値として設定された、定期的な投与を受けていない患者の年間出血率 2.91 回/人・年未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は、統計学的に有意に閾値を下回ったことから、本薬は有効であると結論する。また、調査「F13CD-QUEST」から得られた FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けている患者の年間出血率 (平均値±標準偏差) (0.3±1.0 回/人・年) と比較すると、同程度以下であった。3720 試験においても、1725 試験と同様、低い平均年間出血率 (0.042 回/人・年) が認められた。

なお、解釈には限界があるものの、1725 試験及び 3720 試験において得られた平均年間出血率について、以下の i) 及び ii) のとおり、文献の情報や、1725 試験開始前に FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていなかった 2 例における試験開始前 12 か月の出血回数の情報との比較も行った。

i) 文献情報との比較

FXIII 含有製剤による FXIII 欠乏症の治療に関する文献として 3 報が見つかった ((a) *Haemophilia*, **16**: 316-21, 2010、(b) *日本輸血学会雑誌*, **42**: 173-7, 1996、(c) *Thromb Res*, **130S2**: S12-4, 2012)。3 報における年間出血率を表 4-20 に示す。1725 試験及び 3720 試験における平均年間出血率 (1720 試験 : 0.138 回/人・年、3720 試験 : 0.042 回/人・年) は、文献情報から得られた、定期的な投与を受けている患者の年間出血率と比べて同程度以下であった。

表 4-20：文献における年間出血率

	被験者数	平均年間出血率 (回／年)	
		FXIII 含有製剤の定期的な 投与を受けていない場合	FXIII 含有製剤の定期的な 投与を受けている場合
(a)	7 ^{*1}	2.5 ^{*3}	0.2 ^{*3}
(b)	4 ^{*2}	4.15	0.23 (範囲：0～0.4)
(c)	41 ^{*1}	-	0.053 ^{*5}

^{*1}：欠乏サブユニット不明

^{*2}：A サブユニット欠乏患者

^{*3}：自然出血のみの出血回数を計数

^{*5}：曝露期間と FXIII 製剤による治療を要する出血回数に関する情報から申請者によって算出された

ii) 1725 試験開始前に FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていなかった 2 例の試験開始前 12 か月の出血回数との比較

1725 試験開始前、既存の FXIII 含有製剤の定期的な投与を受けていなかった 2 例は、被験者選択基準に基づき、試験開始前 12 か月間に少なくとも 2 回以上の出血が認められたことが確認されている。一方、52 週間の試験期間中、当該 2 例で FXIII 含有製剤による治療を要する出血が認められなかったことは、本薬の定期的な投与の有効性を示すものとする。

また、申請者は、日本人患者における有効性について以下のように説明している。

3720 試験に組み入れられた 5 例の日本人被験者に対して、カットオフ日までに、52 週間以上にわたって本薬が投与されたところ、FXIII 含有製剤による治療を要する出血は認められなかった。なお、日本人集団と全集団で、血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値の比較を行ったところ、両集団のいずれの被験者も、血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は、0.10 IU/mL 以上であった。

機構は、出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について、以下のように考える。

患者背景が異なる調査「F13CD-QUEST」から得られた年間出血率との比較、及び患者背景や試験条件の異なる文献情報から得られた年間出血率との比較には慎重な評価が必要となる。1725 試験においては、本薬の定期的な投与により明らかに低い年間出血率が得られている。3720 試験においても、1725 試験と同様、低い年間出血率が認められている。また、日本人被験者においては、52 週間以上にわたる試験期間中、FXIII 含有製剤による治療を要する出血は認められなかった。限られた情報ではあるが、年間出血率に関する当該結果から、本薬の定期的な投与は、出血率の低下に寄与し、本薬の有効性は期待できると判断した。

2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

申請者は、本薬の定期的な投与を実施している期間中に生じた出血（以下、「破綻出血」）の止血を目的とした投与の有効性について、以下のように説明している。

3720 試験において、カットオフ日までに 1 回の外傷性出血に対して、本薬 34.7 IU/kg が単回投与され、出血後 2 時間以内に止血に至っている。当該出血は、前腕の外傷により、筋肉内血腫及

び腫脹を発現したものであり、中等度の出血と判断された。投与後 8 時間における止血効果の 4 段階スケールを用いた評価は「excellent」とされた。

また、本薬の作用機序は、既存の血漿由来 FXIII 製剤と同様であることから、破綻出血に対して本薬を投与すれば、既存の血漿由来 FXIII 製剤と同様に、血漿中 FXIII 活性が上昇し、有効性が期待できると考える。

なお、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者数は少なく、加えて、当該患者に対する治療としては、既に FXIII 含有製剤の定期的な投与が普及しており、定期的な投与を受けている期間中の破綻出血の発現頻度は低いことから、破綻出血に対する有効性を検討するための新たな臨床試験を実施することは非常に困難である。現在実施中の 3720 試験、海外で実施中の製造販売後臨床試験（NN1841-3868 試験（以下、「3868 試験」）及び本邦における製造販売後調査において、破綻出血に対して本薬を投与したときの情報を収集する予定である。

機構は、本薬の定期的な投与を受けていない患者において生じた出血に対する本薬の有効性及び安全性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の定期的な投与の実施の有無にかかわらず、出血時の本薬投与による有効性及び安全性は、血漿由来 FXIII 製剤と同様に期待できると考える。ただし、本薬の定期的な投与を受けていない患者において生じた出血に対する本薬の投与実績はない。

機構は、以下のように考える。

本薬は、内因性の FXIII A サブユニットと構造的に同じであり、FXIII A サブユニットが欠乏している出血患者に本薬を投与すれば、内因性の FXIII A サブユニットと同様の作用により、止血効果が期待できるものと考ええる。出血時の止血を目的に本薬を投与した経験は中等度の出血に対する 1 回と限られているが、一定の止血効果は期待できるとする申請者の考えは理解できる。また、実臨床において、出血時に本薬を使用せざるを得ない状況も想定されることから、出血時の止血に対して本薬を使用することはやむを得ないと考える。ただし、本薬の止血効果に関する情報は極めて限られていることから、本薬の止血を目的とした投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、原則として他の治療法が使用できない場合に限ることが適切と考える。加えて、臨床情報が限られていること及び本薬による止血効果が不十分であった場合の対応を情報提供する必要があると考える。さらに、製造販売後には、本薬の止血効果に関する情報を、適切に収集する必要があると考える。

また、本薬の定期的な投与を受けているか否かにより、本薬の止血効果に影響があるとは考えにくいことから、出血時の止血を目的とした投与に関して、本薬の定期的な投与を受けている患者に投与対象を限定する必要性は低いと考える。

(3) 安全性について

申請者は、得られた本薬の安全性情報から、本薬を使用することは忍容可能である旨説明している。

ただし、潜在的なリスクとして説明されている免疫原性及び既存の FXIII 製剤（フィブログミン®P 静注用（CSL ベーリング株式会社））の添付文書でも注意喚起されているショックについては、個別に検討を行った。また、小児における安全性についても検討を行った。

1) 本薬に対する抗体について

提出された資料から、本薬に対する中和抗体の発現は認められていないが、3788 試験に組み入れられた健康人 1 例及び 1725 試験に組み入れられた先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者 4 例に、本薬に対する中和作用のない抗体が認められた（表 4-21）。なお、申請者は、2014 年 6 月 3 日時点では、表 4-21 に挙げた 5 件以外に、臨床試験（表 4-9）において、本薬に対する抗体の新規の発現報告はなく、3868 試験においても発現報告はないと説明している。

表 4-21：本薬に対する抗体が検出された 5 例の経過

被験者	年齢	抗体発現時期	試験の継続／中止	総曝露回数（2013 年 12 月 31 日時点）	中和作用	抗体の発現が認められてから抗体価検出限界（2.0）に至るまでの期間
3788 試験（健康人）						
A	3■	本薬（製法 D）初回投与後	中止	1	なし	不明（投与後 6 か月には陰性であることを確認）
1725 試験（先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者）						
B	1■	初回投与後	中止（他の FXIII 含有製剤の定期的な投与に変更）	2	なし	8 か月
C	1■	初回投与後	中止（他の FXIII 含有製剤の定期的な投与に変更）	2	なし	4 か月
D	■	初回投与後	中止（他の FXIII 含有製剤の定期的な投与に変更）	3	なし	2 回目投与時
E	■	2 回目投与後	継続（3720 試験においても投与継続）	61 （1725 試験：13、 3720 試験：48）	なし	4 か月

1725 試験で検出された本薬に対する中和作用のない抗体について、申請者は、以下の理由から、臨床的に問題にはならないと考えている。

- ・ いずれの被験者においても、抗体が存在している間又は観察期間（投与後 4 週間）の間に、アナフィラキシーを含むアレルギー反応、治療を要する出血、及び薬物動態の変化は見られなかったこと。
- ・ いずれの被験者も、本薬又は他の FXIII 含有製剤の反復曝露にもかかわらず、抗体の発現は一過性であったこと（被験者 E について、2013 年 12 月 31 日まで本薬の総曝露回数は 61 回（抗体検出後の曝露回数は 59 回）であるが、抗体は再検出されていない）。
- ・ いずれの被験者においても、抗体発現後に本薬を投与しても抗体価の上昇は見られなかったこと。

また、申請者は、本薬に対する中和作用のない抗体発現時の対応について以下のように説明している。

本薬投与により抗体が発現した場合、本薬の投与継続の可否については、臨床像、抗体価及び抗体の性質、並びに薬物動態等に基づいて、治療を行う医師が判断することとなる。現在実施中の 3868 試験、国内で予定している長期投与に関する製造販売後調査及び通常的安全性監視活動において、抗体の発現に関連する有害事象に関する情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された成績からは、中和抗体の発現は認められていないが、中和抗体の発現は、本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、当該情報は極めて重要と考える。

また、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象とした 1725 試験において、本薬に対する中和作用のない抗体が 4 例で検出され、そのうち 3 例については、抗体発現を理由に試験が中止されている。当該 4 例のうち、試験が継続された 1 例の試験成績からは、本薬に対する中和作用のない抗体発現の、本薬の薬物動態に対する明らかな影響は認められていない。ただし、現時点で得られている情報は極めて限られており、本薬の薬物動態への影響については不明であると考ええる。

以上より、本薬の使用中に、薬効の欠如や血漿中 FXIII 活性の低下等、抗体発現に関連するような臨床的に意義のある変化が観察された場合には、本薬に対する抗体の有無を検討することが望ましいと考える。また、申請者が説明するとおり、製造販売後において情報を収集し、必要な場合には、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

2) ショック・アナフィラキシーについて

既存の FXIII 製剤（フィブログミン®P 静注用（CSL ベーリング株式会社））の添付文書の重大な副作用の項に記載されているショックについて、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後においては、これまで発現は報告されていない。ただし、機構は、本薬はタンパク質製剤であり、ショック・アナフィラキシーの発現のリスクは潜在的に有していると考えことから、既存の FXIII 製剤と同様に添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考える。

3) 小児における安全性について

申請者は、小児の FXIII A サブユニット欠乏患者における安全性について、以下のように説明している。

1725 試験及び 3720 試験において、有害事象が認められた被験者の割合は、18 歳未満で 90.5%（19/21 例）、18 歳以上で 95.7%（44/46 例）であり、同程度であった。また、副作用発現率は、18 歳未満が 38.1%（8/21 例）、18 歳以上が 13.0%（6/46 例）であり、18 歳未満で多い傾向があった。なお、参考資料である 6 歳未満を対象とした 3835 試験では、カットオフ日（2013 年 1 月 15 日）までに、本薬の投与を受けた 6 例中 1 例に 2 件の重篤な有害事象（頭部損傷 2 件）が報告されているが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。投与中止に至った有害事象は認められていない。

機構は、小児と成人との間に安全性プロファイルについて、明らかな差異は認められないもの
と考える。しかしながら、1725 試験において、本薬に対する抗体が検出された 4 例はいずれも 18
歳未満であったこと、及び現時点で得られている 6 歳未満の小児の安全性の情報は限定的である
ことから、実施中の臨床試験や製造販売後において、小児を含め安全性情報を収集する必要がある
と考える。

以上の 1) ～3) の検討から、機構は、本薬の安全性について、特に臨床上問題となるような有
害事象は認められておらず、忍容可能と考える。ただし、検討された症例数は限られていること
から、製造販売後に、安全性情報を適切に収集する必要があると考える。

(4) 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。

本邦では、FXIII 製剤として、血漿由来 FXIII 製剤（フィブログミン®P 静注用（CSL ベーリング
株式会社））が承認されているが、本薬と直接比較した臨床的な情報はなく、本薬とフィブログ
ミン®P 静注用との有効性及び安全性の関係を議論することは困難と考える。しかし、本薬の有効
性は期待でき、忍容可能であることから、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する新たな
選択肢の一つとして位置づけられると判断した。なお、本薬は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏
患者に対する定期的な投与による出血率の低下に関して、臨床的なエビデンスを得た初めての薬
剤である。ただし、出血時の止血を目的とした投与については、止血効果に関する情報が極めて
限られていることから（「(2) 有効性について 3) 出血時の止血を目的とした投与の有効性につ
いて」の項参照）、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師の
もとで、原則として他の治療法が使用できない場合に限り、本薬の適用を考慮することが適切と
考える。

また、血漿由来の製剤は、原料血漿及び製造工程において原料血漿に由来する感染症リスクの
低減化対策が講じられているものの、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。一
方、本薬は、製造工程においてヒト又は動物由来の原材料が使用されていないことから、感染症
リスクのない薬剤であると考ええる。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は、「先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」とされて
いる。

機構は、本薬は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する出血の予防を目的とした定期
的な投与、及び出血時の止血を目的とした投与のいずれにも使用可能であることから、本薬の効
能・効果を、「先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入
れ可能と判断した。

(6) 用法・用量について

申請用法・用量は、「本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。本剤は、通常、体重 1kg 当たり 35 国際単位を月 1 回投与するが、用量は患者の出血の状況に応じて適宜増減する。本剤の予防治療中に治療が必要な出血が起こった場合には、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与する。さらに必要であれば、臨床症状に応じて用量を適宜増減し、追加投与を考慮する。」とされている。

1) 出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について

1725 試験の用法・用量（本薬 35 IU/kg を 4 週間ごとに投与する）の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

血漿中 FXIII 活性と出血頻度の間の相関は明らかではない。しかし、血漿中 FXIII 活性が 5～30%（1 IU/mL を 100%とする）あれば自然出血を抑制するのに十分であるとの報告があること（*Haemophilia*, **14**: 1190-200, 2008）、さらに、文献（*J Thromb Haemost*, **10**: 615-21, 2012）に示された結果から、血漿中 FXIII 活性が 11%を超える患者では重度の出血を避けられると考察できることから、目標とする最低血漿中 FXIII 活性は 10%（0.1 IU/mL）とすることが適切と考えた。

また、1661、1662 及び 1663 試験の結果に基づく検討から、本薬 35 IU/kg を 28 日ごとに定期的に投与した際の定常状態における血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は約 10%（0.1 IU/mL）となることが期待された（「（ii）臨床薬理試験の概要＜提出された資料の概略＞（3）患者における検討 1）海外第 I 相試験」の項参照）。以上より、1725 試験の用法・用量は、35 IU/kg を 4 週ごとに投与することと設定した。

なお、投与量の調整については、1725 試験に組み入れられる患者の背景が均質ではないと想定されたこと、また、主要評価項目である FXIII 含有製剤による治療を要する出血の発生率は低いと考えたことから、有効性及び安全性の評価が複雑になることを避けるため、35 IU/kg の固定用量とし、投与量の「適宜増減」の規定は設定しなかった。

また、出血の予防を目的とした定期的な投与の申請用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

本薬の定期的な投与を行った臨床試験（1725 試験、3720 試験）における用法・用量に基づいて、推奨用法・用量として、35 IU/kg を月 1 回投与することを設定した。

3720 試験の結果、定常状態における血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は 0.17 ± 0.06 IU/mL であったことから、35 IU/kg を月 1 回投与すれば、ほとんどの患者で出血頻度が抑制されと考えられる。しかし、外傷や抗凝固剤・抗血小板剤内服中の患者の出血症状を抑制するには、さらに高い血漿中 FXIII 活性が必要となる場合がある（*J Thromb Haemost*, **10**: 615-21, 2012）。したがって、患者の過去の出血頻度、出血の部位及び重症度等も考慮し、投与量を調節する必要があると考ええる。なお、1662 試験では、本薬 30 IU/kg を 5 日間連続投与した健康被験者において、正常値以上に血漿中 FXIII 活性が上昇しても安全性に問題がなかったことを確認していることから、用量調節時の安全性に問題はないと考える。

機構は、1725 及び 3720 試験における血漿中 FXIII 活性と出血の発生との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

試験期間中、血漿中 FXIII 活性のトラフ値が 0.1 IU/mL を下回る測定時点があった被験者も認められたが、FXIII 含有製剤による治療を要する出血の発生との関連性はなかった。臨床試験ではいずれの被験者でも出血率は低く、良好な有効性の成績が得られており、安全性の懸念を示すものはなかった。

機構は、出血の予防を目的とした定期的な投与の用法・用量について以下のように考える。

1725 及び 3720 試験の用法・用量は、患者の出血の状態に応じて投与量を適宜増減する設定ではなかった。また、1725 及び 3720 試験からは、血漿中 FXIII 活性と出血との間に明確な関係は見出されておらず、投与量の調節を行わなくとも、本薬の定期的な投与は安全に行われ、有効性は期待できるとの成績が得られている。したがって、患者の出血の状況に応じて適宜増減する旨を設定することは適切ではないと考える。投与量及び投与間隔については、1725 試験及び 3720 試験での設定に基づいて、本薬 35 IU/kg を 4 週ごとに投与する旨を設定することが適切と考える。

2) 出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について

申請者は、破綻出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について以下のように説明している。

定期的な投与の 1 回投与量として投与経験のある 35 IU/kg を破綻出血に対する 1 回投与量とした。先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する治療としては、既に FXIII 含有製剤の定期的な投与が普及しており、定期的な投与を受けている患者における出血の回数は限られているため、臨床試験において 35 IU/kg 以外の投与量を検討することはできなかった。

一方、実臨床においては、1 回投与量の適宜増減を行う際に参考となる情報はないものの、予期しない頭蓋内出血や事故に伴う重症外傷なども想定し、臨床状態及び血漿中の FXIII 活性を考慮して 1 回投与量を適宜増減する必要があると考える。なお、申請時には、必要に応じて追加投与を考慮することとしていたが、出血時の投与において追加投与は実施しないことに変更する。

機構は、以下のように考える。

出血時の止血を目的とした投与の投与量に関する検討が行われていないことから、設定された用量（35 IU/kg）が止血に至る最適な用量であるか否かについては不明と考える。しかしながら、出血時の止血を目的とした投与を検討するための臨床試験の実施は容易ではないとする申請者の説明は理解できる。本薬 35 IU/kg の投与により血漿中 FXIII 活性は上昇し、FXIII としての機能の発揮が期待できることから、出血の予防を目的とした投与において投与経験のある 35 IU/kg を、出血時の 1 回投与量として設定することはやむを得ないと考える。なお、設定された 1 回投与量 35 IU/kg は、既承認のフィブログミン®P 静注用の 1 日量 4.2～20.8 IU/kg（1mL を 62.5 IU（「平成 25 年 8 月 8 日 フィブログミン P 静注用」の審査報告書参照）、体重 60kg として算出）と大きくかけ離れた投与量ではないものとする。

また、出血時の止血を目的とした投与が行われた 3720 試験の用法・用量においても臨床状態及び血漿中の FXIII 活性を考慮して、1 回投与量を適宜増減できるような設定はなく、1 回投与量の増減が必要となる臨床状態や目標とする血漿中 FXIII 活性について具体的な想定がないことから、必要に応じて 1 回投与量を適宜増減することを推奨することは適切ではないと考える。出血時の

止血を目的とした本薬の使用に関しては、その情報は極めて限られていることから（「(2) 有効性について 3) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について」の項参照）、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、原則として他の治療が使用できない場合に限り本薬の適用を考慮すること、及び本薬の投与は 1 回のみとし、十分な効果が得られない場合には、他の治療に切り替えることを注意喚起する必要があると考える。

また、本薬の定期的な投与を受けていない患者において生じた出血に対する投与実績はないが、破綻出血における用法・用量と同様に設定することは可能と考える。

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た。

1725 試験及び 3720 試験において、2mL/分以下の注入速度で本薬を静脈内投与することとされ、その結果、安全性上の問題は認められなかったことから、申請用法・用量において、「2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する」と設定した。

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・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

本剤は、通常、1 回体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 出血時に投与する場合、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、原則として他の治療が使用できない場合に限り適用を考慮すること。
- 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療に切り替えること。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的とした使用成績調査の実施を計画している。当該調査は、本薬の安全性情報を充実させるために、登録期間を 8 年、調査期間を 9 年とする全例を対象とした調査とする予定である。なお、平成 25 年度血液凝固因子製剤必要量調査の結果によると、FXIII 欠乏・異常症 52 例のうち、37 例 (72%) が FXIII 製剤による治療を受けたと報告されている（血液製剤調査機構だより No.138, 公益財団法人 血液製剤調査機構, 2013）。そのうちの約 10% が本薬に切り替え、3720 試験に登録された 4 例が継続して本薬を使用すると想定すると、約 8 例の患者が調査に登録されると見込んでいる。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人症例は極めて限られており、本邦の医療環境における投与経験は少ない。したがって、製造販売後調査において、長期使用に限定せず、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集し、得られた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る。また、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。

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、先天性 FXIII A サブユニット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、本薬は先天性 FXIII A サブユニット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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 16 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 ノボサーティーン静注用 2500
〔一 般 名〕 カトリデカコグ（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 26 年 8 月 29 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

1) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

F13CD-1725 試験（以下、「1725 試験」）及び F13CD-3720 試験（以下、「3720 試験」）において、本薬投与期間における血液凝固第 XIII 因子（以下、「FXIII」）含有製剤による治療を要する出血率（回／人・年）を用いて評価された。1725 試験の平均年間出血率は 0.138 回／人・年であり、推定値〔95%信頼区間〕は、0.048〔0.0094, 0.2501〕回／人・年であった。95%信頼区間の上限値は、事前に設定された閾値（2.91 回／人・年）未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は、統計学的に有意に閾値を下回った。また、継続試験である 3720 試験においても、本薬投与期間における平均年間出血率は 0.042 回／人・年と著しく低い値であることから、機構は、本薬の定期的な投与は、出血率の低下に寄与し、有効性は期待できると判断した。

以上の判断は専門委員より支持された。

2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

3720 試験において、4 段階の評価基準（審査報告 (1) 表 4-17）に基づいて止血効果が評価された。その結果、中等度の出血 1 回に対して本薬が投与され、評価は「excellent」とされた。また、本薬は内因性の FXIII A サブユニットと構造的に同じであり、同様の作用により、止血効果が期待できるものと考えた。機構は、実臨床においては、出血時に、本薬の定期的な投与を受けているか否かによらず、既存の薬剤の調製・調達に時間を要する場合等、本薬を使用せざるを得ない状況も想定され、出血時に本薬を使用することは可能と判断した。

以上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、本薬はタンパク質製剤であり、ショック・アナフィラキシーの発現のリスクは潜在的に有していると考えことから、既存のヒト血漿由来の FXIII 製剤と同様に、添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考えた。

本薬に対する抗体に関しては、本薬の使用中に、薬効の欠如や血漿中 FXIII 活性の低下等、抗体発現に関連するような臨床的に意義のある変化が観察された場合には、血漿中の抗体の有無を検討することが望ましいと考えた。さらに、製造販売後に得られる情報については、適切かつ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。

以上の判断は専門委員より支持された。

(3) 臨床的位置づけについて

機構は、提出された臨床試験の成績から、本薬は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置づけられると判断した。なお、本薬は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する定期的な投与による出血率の低下に関して、臨床的なエビデンスを得た初めての薬剤であると考えた。一方、出血時の止血を目的とした投与については、止血効果に関する情報が極めて限られていることから、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、原則として他の治療法が使用できない場合に限り、本薬の適用を考慮することが適切と考えた。

また、本薬は、製造工程においてヒト又は動物由来の原材料が使用されていないことから、感染症リスクのない薬剤であると考えた。

以上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、本薬は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対する出血の予防を目的とした定期的な投与、及び出血時の止血を目的とした投与のいずれも使用可能とすることから、効能・効果を、「先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは可能と判断した。

以上の判断は専門委員より支持された。

(5) 用法・用量について

1) 出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について

1725 試験及び 3720 試験の用法・用量は、定常状態における血漿中 FXIII 活性のトラフ値が 0.1 IU/mL となるように設定された。機構は、1725 試験及び 3720 試験での設定に基づいて、本薬 35 IU/kg を 4 週ごとに定期的に投与する旨を用法・用量として設定することが適切と判断した。

また、投与量の増減について、申請用法・用量では患者の出血の状態に応じて適宜増減することが記載されている。しかし、患者の出血の状態に応じて投与量が適宜増減された臨床試験成績

はない。さらに、血漿中 FXIII 活性と出血との間に明確な関係は見出されておらず、投与量の調節を行わなくとも、本薬の定期的な投与は安全に行われ、有効性は期待できるとの成績が得られている。したがって、機構は、患者の出血の状態に応じて適宜増減することを推奨することは適切ではないと考えた。

以上の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、本薬は、薬効や薬物動態について大きな民族差がない薬剤であることは理解可能であるが、日本人患者においても、外国人患者と同様に（審査報告（1）表 4-7）、目標とする 0.1 IU/mL 以上の血漿中 FXIII 活性の維持を明確にすることが望ましい旨の意見が出されたため、機構は、以下のように説明した。

3720 試験では日本人被験者 5 例を含む全例を対象に本薬投与前の血漿中 FXIII 活性を測定され、トラフ値に関する情報が収集されている。その結果、本薬を投与された 60 例の血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は 0.18 ± 0.04 IU/mL、日本人被験者 5 例の血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は 0.16 ± 0.02 IU/mL であり、日本人患者でも同様であることを確認している。

2) 出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について

機構は、止血効果を検討するための臨床試験の実施は容易ではなく、本薬 35 IU/kg の投与により血漿中 FXIII 活性は上昇し、FXIII としての機能が期待できると考えることから、出血の予防を目的とした投与において投与経験のある 35 IU/kg を、出血時の使用における投与量として設定することは可能と判断した。

また、投与量の増減について、3720 試験の用法・用量においては投与量を適宜増減できるような設定はないこと、及び投与量の増減が必要となる臨床状態や目標とする血漿中 FXIII 活性について具体的な想定がないことから、必要に応じて投与量を適宜増減することを推奨することは適切ではないと判断した。

さらに、止血効果に関する情報は極めて限られていることから、本薬の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること、また、既存の薬剤の調製・調達に時間を要する場合等、やむを得ない場合に限り、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬を使用することが適切と考えた。また、本薬の投与は 1 回のみとし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えることを注意喚起する必要があると考えた。

専門委員からは、本薬の半減期は長く（審査報告（1）表 4-7）、副作用が発現した場合には作用が持続する可能性があるため、安易に増量を行うことは適切ではないとの意見も出され、機構の判断は支持された。

3) 注射速度について

機構は、用法・用量において、1725 試験及び 3720 試験の規定と同様に、「2mL/分を超えない速度で緩徐に」投与する旨を記載することは可能と判断した。

以上の判断は専門委員より支持された。

以上 1) ～3) の専門協議における議論、及び、本薬は主に定期的に投与されることを踏まえ、機構は、用法・用量等の記載を以下のように変更し、出血時の使用経験が限られていることについては、添付文書の「臨床成績」の項を参照する旨を追記することが適切と判断した。機構は、用法・用量等の変更を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。

なお、出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること（出血時の使用経験は限られている（「臨床成績」の項参照））。

(5) 医薬品リスク管理計画（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、製造販売後調査の対象は長期使用に限定せず、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集し、得られた情報については臨床現場に速やかに情報提供すべきと考えた。また、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た。

以上の判断は専門委員より支持された。また、専門委員からは、止血効果を含む本薬の有効性に関する情報も重要であり、患者背景も含めて可能な限り情報収集する必要がある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。

機構は、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。

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	・中和抗体の発現 ・ショック・アナフィラキシー ・塞栓及び血栓性の事象	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
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・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 3720 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：使用成績調査計画（案）の骨子

目的	日常診療における本薬の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1 症例あたりの観察期間は最長 9 年
予定症例数	本薬が投与された全症例
主な調査項目	・本薬に対する抗体、アレルギー反応、血栓塞栓性事象、治療効果が不十分な症例の発現状況 ・出血時における出血原因、出血部位、治療に使用した薬剤、治療転帰

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（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 先天性 FXIII A サブユニット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、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
- 体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。
- なお、出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。
- [承認条件]
- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - ・ 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。