審議結果報告書

平 成 29 年 9 月 12 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　エイフスチラ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000、同静注用2500、同静注用3000
［一　般　名］　ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　CSLベーリング株式会社
［申 請 年 月 日］　平成28年10月27日

［審 議 結 果］
平成29年9月8日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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	訂正前	訂正後
別紙26	12	開始<u>容量</u>の下限を	開始<u>用量</u>の下限を

（下線部変更）

以上

審査報告書

平成 29 年 8 月 21 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］エイフスチラ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000
［一　　般　　名］ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　　請　　者］CSL ベーリング株式会社
［申 請 年 月 日］平成 28 年 10 月 27 日
［剤 形 ・ 含 量］1 バイアル中にロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 2500 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
［申　請　区　分］医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　　　　質］ロノクトコグ　アルファは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～764 番目及び 1653～2332 番目のアミノ酸に相当する。ロノクトコグ　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロノクトコグ　アルファは、1,444 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 170,000）である。

Lonoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acids 1–764 and 1653–2332 of human blood coagulation factor VIII. Lonoctocog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Lonoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) consisting of 1,444 amino acid residues.

［構　　　　造］
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP
RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF
TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS
LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF
SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS
WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ
RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM
LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT
ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG
ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN
IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA
QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM
KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD
SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
```

Y346，Y718，Y719，Y723，Y776，Y792：硫酸化；N41，N239，N757，N764，N922，N1230：糖鎖結合；S741，S743，S746，T759，T760，T765，T766，S769，S781：糖鎖結合可能部位

主な糖鎖の推定構造：

N-結合型糖鎖

N41

Fuc(α1-6)
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)

N239

NeuAc (α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)

N757, N764

NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-6)
Fuc(α1-6)
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)

NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-6)
Fuc(α1-6)
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)
NeuAc(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-4)

N922

Fuc(α1-6)
$NeuAc_{1,2}$ (α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
(α2-3)Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)

N1230

$Man_{2,3}$ (α1-2)Man(α1-6)
Man(α1-6)
(α1-2)Man(α1-3)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
(α1-2)Man(α1-2)Man(α1-3)

O-結合型糖鎖

$NeuAc_{0,1}$
NeuAc-Gal-GalNAc

分子式：$C_{7470}H_{11355}N_{1991}O_{2196}S_{68}$（タンパク質部分）
分子量：約 170,000

［特 記 事 項］なし
［審 査 担 当 部］ワクチン等審査部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における安全性及び有効性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］
血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

［用法及び用量］
本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。
通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。

［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。

別　紙

審査報告（1）

平成 29 年 6 月 14 日

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

申請品目

［販　売　名］	エイフスチラ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000（アフスチラ静注用 250、他 6 品目（申請時）から変更）
［一　般　名］	ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	CSL ベーリング株式会社
［申請年月日］	平成 28 年 10 月 27 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 2500 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
［申請時の効能又は効果］	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
［申請時の用法及び用量］	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。 出血時の治療には、患者の体重及び必要とされる循環血漿中の血液凝固第 VIII 因子活性値から計算して得られた必要量を投与する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg あたり 20～50 国際単位の投与を 1 週間に 2 回又は 3 回の間隔で開始し、患者の状態に応じて適宜調節する。

［目　　　次］

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	自然出血の年間出血回数
AUC	Area under the curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve up to infinity	0 から無限大までの濃度－時間曲線下面積
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CAL	Cells at the limit of *in vitro* cell age used for production	*in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CHO	Chinese Hamster Ovarian	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPV	Canine parvovirus	イヌパルボウイルス
CQA	Critical quiality attributes	重要品質特性
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EVA	Ethylene vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル
FVIII	Blood coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIII KO マウス		血液凝固第 VIII 因子欠損マウス
FX	Blood coagulation factor X	血液凝固第 X 因子
FXa	Activated form of blood coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
#不純物2	[redacted]	[redacted]
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	Incremental recovery	投与後の最初の測定時点で記録された生体内回収率
IU	International units	国際単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMV	Murine minute virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
MuLV	Murine leukemia virus	マウス白血病ウイルス
NZW	New Zealand White	
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RCB	Research cell bank	研究用セルバンク
RH	Relative Humidity	相対湿度
rFVIII-SC	Recombinant blood coagulation factor VIII Single Chain	一本鎖構造-遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
[redacted]-HPLC	[redacted] high performance liquid chromatography	[redacted]高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague Dawley	
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
[redacted]-HPLC	[redacted] high performance liquid chromatography	[redacted]高速液体クロマトグラフィー
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィー
TEM	Thromboelastometry	トロンボエラストメトリー

#新薬承認情報提供時に置き換え

TGA	Thrombin generation assay	トロンビン生成試験
#不純物10	[redacted]	[redacted]
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
vWF	von Willebrand Factor	フォン・ヴィレブランド因子
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟
1001 試験		CSL627_1001 試験
3001 試験		CSL627_3001 試験
3002 試験		CSL627_3002 試験
アドベイト	Advate®	アドベイト静注用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ファイバ	FEIBA NF	ファイバ静注用
本薬		ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

#新薬承認情報提供時に置き換え

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、FVIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII を投与することである。現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。

本薬は、FVIII の重鎖と軽鎖が共有結合した単鎖構造を有する遺伝子組換えヒト FVIII 類縁体である。生体内でトロンビンにより切断された後は、内因性の活性型 FVIII と同一の構造に変換され、血液凝固活性を示す。本薬は、単鎖構造の FVIII とすることで、活性化前の重鎖と軽鎖の解離の回避、製造効率の向上等が期待される。

本薬の開発においては、20[redacted] 年[redacted]月から本邦を含む 20 か国が参加する 12 歳以上 65 歳以下の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 I /Ⅲ相試験（1001 試験）が、20[redacted] 年[redacted]月から 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3002 試験）がそれぞれ実施され、今般、これら 2 試験の成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、米国では 2016 年 5 月に、欧州では 2017 年 1 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬の遺伝子は、ヒト肝臓 mRNA から得た全長 FVIII の遺伝子の B-ドメイン配列の大部分（765 番目から 1652 番目までのアミノ酸配列）を除去したものである。本薬の遺伝子を遺伝子組換え技術により発現ベクターに挿入し、得られた本薬遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、RCB、MCB 及び WCB が順次、調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D に従って実施され、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている #不純物1 以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は適切な保存条件が定められている。MCB 及び WCB のいずれも更新する予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]／[redacted]／[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー1、[redacted]／[redacted]ウイルス不活化及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]クロマトグラフィー[redacted]クロマトグラフィー2、[redacted]クロマトグラフィー、並びにウイルス除去ろ過からなる。原薬は EVA 共重合樹脂製バッグで、−65℃以下で保存される。

原薬の全ての製造工程が重要工程とされている。

#新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]／[redacted]によるウイルス不活化後のろ過液が原薬中間体とされ、規格、保存温度及び保存期間が適切に管理されている。原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。CHO 細胞は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

また、[redacted]による[redacted]について、[redacted]（[redacted]）、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験（*in vitro* 試験）及び[redacted] [redacted]が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されていない。

製造工程について、表 1 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。なお、各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験の結果（[redacted]クロマトグラフィー工程では[redacted]を含む）のうち、最も低い値を採用した。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	MuLV	BVDV	PRV	CPV
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数 [a]	≥17.2 (≥13.5)	≥13.7 (≥10.3)	≥18.4 (≥13.5)	≥10.0 (≥6.9)

a：[redacted]クロマトグラフィー工程で再使用樹脂を用いた試験が同一条件で 2 回以上実施されていないため、当該工程のウイルスクリアランス指数を加算しない場合の総ウイルスクリアランス指数を括弧内に示した。

2.1.4　製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（これらの変更前の製造方法を製法 A、変更後の製造方法を製法 B とする）。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

毒性試験では製法 A、第 I /Ⅲ相試験では製法 A 及び製法 B、第Ⅲ相試験では製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用されている（7.1 及び 7.2 参照）。製法変更に伴い、製法変更前後の原薬の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造、物理化学的性質及び生物学的性質

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析の概略

項目	
構造	・一次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基 ・糖鎖修飾（N 結合型糖鎖、O 結合型糖鎖） ・アミノ酸修飾（チロシン硫酸化、メチオニン酸化、脱アミド化） ・二次構造、高次構造
物理化学的性質	・モル吸光係数 ・モル比活性及び質量比活性
生物学的性質	・トロンビン生成能 ・テナーゼ複合体形成による FX の活性化 ・活性化プロテイン C／プロテイン S 経路、FXa 又はトロンビンによる rFVIII-SC の構造及び凝固活性の変化 ・FVIII 活性 ・vWF 及びリン脂質小胞体に対する結合能

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

特性解析結果等より、活性を有する切断体が目的物質関連物質、二量体、多量体及び凝集体、活性を有さない切断体、並びに酸化物及び脱アミド化物が目的物質由来不純物とされた。二量体、多量体及び凝集体並びに切断体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

#不純物2、 #不純物3 、 #不純物4 、 #不純物5 、 #不純物6 、 #不純物7 #不純物8 、 #不純物9 、 #不純物10 及び #不純物11 が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

なお、[redacted]、エンドトキシン、#不純物2 、 #不純物8 及び #不純物11 は、原薬の規格及び試験方法により管理され、エンドトキシンは製剤の規格及び試験方法でも管理される。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（SDS-PAGE、ペプチドマップ及び[redacted]）、[redacted]、純度試験（ #類縁物質1 （[redacted]-HPLC）、[redacted]（[redacted]-HPLC、[redacted]）、#不純物2（[redacted]）、#不純物8 及び #不純物11 ）、エンドトキシン、[redacted]限度、力価（合成基質法）及び[redacted]が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	−65℃以下	36 カ月	EVA 共重合樹脂製バッグ
加速試験	3	−30～−15℃	9 週間	
苛酷試験（光）	1	25℃、65%RH	総照度：120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m^2 以上	ガラスバイアル
苛酷試験（温度）	1	40℃	2 週間	

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。苛酷試験（光及び温度）では、FVIII 活性の低下、純度の低下（[redacted]-HPLC 及び[redacted]-HPLC）が認められ、不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、EVA 共重合樹脂製バッグを用いて−65℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり、有効成分を 250、500、1000、1500、2000、2500 及び 3000 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、塩化カルシウム水和物、塩化ナトリウム、精製白糖、ポリソルベート 80 及び塩酸が添加される。一次容器はガラスバイアル（容量 6 又は 10 mL）及びブロモブチルゴム栓、二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラスバイアルに充てんされた 2.5 又は 5 mL の日局注射用水（容器入り）が添付されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤バルク溶液の調製及び無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、打栓及び巻締め、表示・包装及び保管・試験工程からなる。重要工程は製剤バルク溶液の調製及び[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、製造スケールの拡大に伴う製法の変更が行われ、製剤の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている（変更前の製造方法を製法 a、変更後の製造方法を製法 b とする）。

第 I /Ⅲ相試験では製法 a 及び製法 b、第Ⅲ相試験では製法 b で製造された製剤が使用されている（7.1 及び 7.2 参照）。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、[redacted]、[redacted]試験、純度試験（#類縁物質1（[redacted]-HPLC）、[redacted]（[redacted]-HPLC））、[redacted]、エンドトキシン、製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（[redacted]、[redacted]

#新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）が設定されている。なお、[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）は、審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

250、500、1000、1500、2000、2500 及び 3000 IU 製剤は、製剤処方中の各添加剤の含量割合が同一で、有効成分の含量違いの製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された 250 及び 3000 IU 製剤を安定性の面から両端とするブラケッティング法を適用して、安定性試験が実施された。

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 4 のとおりである。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	250 IU：4 ロット 500 IU：4 ロット 1000 IU：3 ロット 2000 IU：3 ロット 3000 IU：3 ロット	5±3℃	36 カ月	ブロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
	1500IU：4 ロット 2500IU：1 ロット		24 カ月（継続中）	
加速試験	250 IU：3 ロット 500 IU：3 ロット 1000 IU：3 ロット 2000 IU：3 ロット 3000 IU：3 ロット	30±2℃、75±5% RH	12 カ月	
再調製後安定性試験	250 IU：4 ロット 500 IU：1 ロット 1000 IU：2 ロット 2000 IU：2 ロット 3000 IU：2 ロット	20～25℃	36 カ月保存後、溶解後 8 時間	
光安定性試験	250 IU：1 ロット	25±2℃、60±5% RH	総照度：120 万 lux·h 以上、総近紫外放射エネルギー：200W·h/m² 以上	ブロモブチルゴム栓及びガラスバイアル（紙箱有又は無）

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。加速試験及び光安定性試験では、FVIII 活性の低下及び純度の低下（[redacted]-HPLC 及び[redacted]-HPLC）が認められ、不安定であった。再調製後安定性試験は、添付溶解液で溶解後に実施され、20～25℃で 8 時間安定であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

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

- 原薬の CQA：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（SDS-PAGE）、純度（[redacted]-HPLC、[redacted]-HPLC 及び[redacted]）、[redacted]（[redacted]、[redacted]）、工程由来不純物（エンドトキシン、[redacted]、#不純物2、#不純物12、#不純物13 及び #不純物8）並びにウイルス安全性

- 製剤の CQA：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、純度（[redacted]-HPLC、[redacted]-HPLC）、工程由来不純物（エンドトキシン、無菌性）、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.R 機構における審査の概略

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. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（ラット及びサルの血漿を用いた *in vitro* 試験、並びに血友病 A のモデル動物である FVIII KO マウス（Haemophilia 2008; 14: 248-59）を用いた *in vivo* 試験）、並びにラット、サル及びイヌを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ラット血漿を用いたトロンビン生成試験（CTD 4.2.1.1-1：IVR[redacted]-03 試験）

本薬の止血効果を評価することを目的として、雌性ラットの血漿に対し、本薬を 1、3、10 及び 30 IU/ml となるように添加し、TGA を行った。陰性対照には、本薬の希釈溶媒を添加した血漿を用いた。その結果、本薬の添加量が多いほど、トロンビンピーク値が上昇し、本薬のトロンビン生成能が確認された。

3.1.1.2 サル血漿を用いたトロンビン生成試験（CTD 4.2.1.1-2：IVX[redacted]-10 試験）

本薬の止血効果を評価することを目的として、雌性カニクイザルの血漿に対し、本薬を 1、3、10 及び 30 IU/ml となるように添加し、TGA を行った。陰性対照には、本薬の希釈溶媒を添加した血漿を用いた。その結果、本薬の添加量が多いほど、トロンビンピーク値が上昇し、本薬のトロンビン生成能が確認された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 FVIII KO マウスを用いた TEG/TEM 及びトロンビン生成試験（CTD 4.2.1.1-3：PSM [redacted]-18 試験）

本薬の薬理効果を評価することを目的として、FVIII KO マウス（雌雄計 10～11 匹/群）に対し、本薬（20 IU/kg）、陽性対照としてアドベイト（20 IU/kg）又は陰性対照として本薬の溶媒を単回静脈投与した。投与 15 分後に採取した全血を用いた TEG/TEM、及び投与 15 分後に採取した血漿を用いた TGA の結果、溶媒群と比較して本薬群及びアドベイト群で明らかな血液凝固及びトロンビン生成が示され、本薬とアドベイトは同程度の薬理効果を示したと申請者は説明している。

3.1.2.2 FVIII KO マウスを用いた aPTT の評価（CTD 4.2.1.1-4：PSM[redacted]-23 試験）

本薬の薬理効果を評価することを目的として、FVIII KO マウス（雌雄計 10～16 匹/群）に対し、本薬（20 IU/kg）、陽性対照としてアドベイト（20 IU/kg）又は陰性対照として本薬の溶媒を単回静脈投与した。投与 15 分後に aPTT を測定した結果、本薬群、アドベイト群及び溶媒群の aPTT（平均値±標準偏差）は、44.6±7.3 秒、40.8±2.5 秒及び 57.9±12.7 秒であった。以上の結果より、本薬及びアドベイトの

投与により aPTT の短縮が認められ、本薬とアドベイトは同程度の薬理効果を示したと申請者は説明している。

3.1.2.3 FVIII KO マウスを用いた止血効果の評価（CTD 4.2.1.1-6：ABM 03/[redacted] 及び ABM 01/[redacted] 試験）

本薬の止血効果の用量反応性を評価することを目的として、FVIII KO マウス（雌雄計 10～40 匹/群）に対し、本薬（1、5、15、40、100 又は 150 IU/kg）、陰性対照として本薬の溶媒を単回静脈投与した。投与 15 分後に尾端を切断し、尾端切断 30 分後までに止血した動物の割合及び総失血量、尾端切断 30 分後における aPTT を測定した。結果は表 5 のとおりであり、いずれの評価項目においても本薬は用量依存的な傾向を示したと申請者は説明している。

表 5：FVIII KO マウスにおける止血効果の評価

	本薬の投与量（IU/kg）						
	0（溶媒）	1	5	15	40	100	150
止血した動物の割合（止血した動物数／総動物数）	13%（5/40）	0%（0/10）	20%（2/10）	65%（13/20）	70%（14/20）	65%（13/20）	80%（8/10）
総失血量（μL）[a]	649±285	608±185	528±285	283±370	213±326	158±189	145±240
aPTT（秒）[a]	68±29	68±12	54±9	48±8	46±7	43±7	34±4

a：平均値±標準偏差

3.2 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 6 のとおりであった。なお、被験薬の投与は全て静脈内投与で行われた。

表 6：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	所見	CTD
中枢神経系	ラット（雌雄 1 群各 6 例）	神経行動学的評価	50, 250, 1250 IU/kg	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.1.3-1[b]
心血管系	サル（雌雄 1 群各 4 例）	血圧、心拍数、心電図等	50, 150, 500 IU/kg	本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.1.3-2[b]
	イヌ（雄 1 群 4 例）		1550 IU/kg[a]		4.2.1.3-3
	イヌ（雄 1 群 1 例）		1550 IU/kg[a]		4.2.1.3-4
	サル（雌雄 1 群各 2 例）		1550 IU/kg[a]		4.2.1.3-5
呼吸系	イヌ（雄 1 群 4 例）	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	1550 IU/kg[a]	本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.1.3-3

a：累積投与量
b：反復投与毒性試験において評価された（5.2 参照）

3.R 機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、カニクイザル及び FVIII KO マウスを用いた試験成績が提出された。血

漿検体中の FVIII 活性は、カニクイザルでは合成基質法により、FVIII KO マウスでは合成基質法及び凝固一段法により測定された。

4.1 吸収

本薬の吸収に関して、カニクイザル及び FVIII KO マウスを用いた以下の試験成績が提出された。申請者は、これらの試験結果から、本薬の薬物動態は、アドベイト等の既存の遺伝子組換え FVIII 製剤と大きく異ならなかったと説明している。

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 カニクイザル単回投与試験（CTD 4.2.2.2-2：APQ0015 試験）

カニクイザル（雌雄各 1 匹/群）に本薬、Helixate®又は ReFacto AF®（いずれも本邦未承認の遺伝子組換え FVIII 製剤）が 250 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。各被験薬の投与前及び投与後 15 分から 24 時間の計 9 測定時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：カニクイザルにおける薬物動態パラメータ（幾何平均値 [a]）

被験薬		動物数	C_{max} (IU/mL)	AUC (IU･h/mL)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	250 IU/kg	2	11.31	125	26.6	2.00	9.7
Helixate®	250 IU/kg	2	13.50	74	28.5	3.39	6.8
ReFacto AF®	250 IU/kg	2	11.34	93	32.7	2.68	9.6

a：動物数が 2 匹のため、幾何平均値のみを示した。

4.1.1.2 カニクイザル単回投与試験（CTD 4.2.2.2-3：APQ0020 試験）

カニクイザル（雌雄各 1 匹/群）に本薬又はアドベイトが 250 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。各被験薬の投与前及び投与後 15 分から 24 時間の計 9 測定時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：カニクイザルにおける薬物動態パラメータ（平均値）

被験薬		動物数	C_{max} (IU/mL)	AUC (IU･h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	250 IU/kg	2	7.69	95[a]	2.64[a]	10.1[a]
アドベイト	250 IU/kg	2	8.72	52	4.87	4.7

動物数が 2 匹のため、平均値のみを示した。
a：一方の動物において正確な値が得られなかったため、1 匹の結果のみを示した。

4.1.1.3 FVIII KO マウス単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1：PSM 06/[redacted] 試験）

他の FVIII 製剤との薬物動態の比較により、本薬の臨床用量を予測することを目的として、FVIII KO マウス（雌又は雄 5 匹/測定時点）に本薬、Helixate®、ReFacto AF®又はアドベイトが単回静脈内投与された。各被験薬の投与後 5 分から 72 時間までの計 10 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9：FVIII KO マウスにおける薬物動態パラメータ（点推定値）

FVIII 活性の測定方法	被験薬	投与量[a]	動物数/測定時点	C_{max}（IU/mL）	AUC（IU･h/mL）	CL（mL/h/kg）	$t_{1/2}$（h）
合成基質法	本薬	218.6 IU/kg	5	2.31	37	2.74	15
	Helixate®	99.4 IU/kg	5	3.12	32	3.11	15
	ReFacto AF®	110.5 IU/kg	5	2.22	34	2.91	12
	アドベイト	84.5 IU/kg	5	2.21	18	5.53	8
凝固一段法	本薬	100 IU/kg	5	3.51	55	1.82	16
	Helixate®	100 IU/kg	5	4.30	47	2.11	14
	ReFacto AF®	100 IU/kg	5	2.66	33	3.03	13
	アドベイト	100 IU/kg	5	2.78	28	3.53	13

a：凝固一段法の FVIII 活性測定値と合成基質法の FVIII 活性測定値は一致しないため、それぞれの測定方法で算出した投与量を示した。なお、薬物動態パラメータは、いずれの測定方法においても各被験薬が同一用量で投与された結果となるよう、血漿中 FVIII 活性を補正した上で算出された。

4.2　分布

本薬は静脈内投与される遺伝子組換え FVIII 類縁体であり、内因性の FVIII と同様に主に血液中に分布すると考えられることから、分布に関する試験は実施されていない。

4.3　代謝

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想されることから、ICH-S6（R1）に基づき、代謝に関する試験は実施されていない。

4.4　排泄

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝された後に排泄されると考えられることから、ICH-S6（R1）に基づき、排泄に関する試験は実施されていない。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態は、半減期の延長を目的とした修飾のなされていない既存の FVIII 製剤の薬物動態と大きく異ならないと考える。

また、本薬の分布、代謝及び排泄に関する試験を実施しなかったことは受入れ可能であると考える。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性に関する評価資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び血栓形成性試験の成績が提出された。

5.1　単回投与毒性試験

5.1.1　ラットの単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1：APQ0010 試験）

ラット（SD、雌雄各 5 匹/群）に本薬 0（生理食塩液）、50、250 又は 1500 IU/kg（臨床最高用量の約 7.5 倍）が単回静脈内投与され、5 日間の観察期間が設けられた。その結果、いずれの投与群においても死亡及び本薬の投与に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は 1500 IU/kg、概略の致死量は 1500 IU/kg を超えるものと判断されている。

5.1.2　カニクイザルの単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-2：APQ0011 試験）

カニクイザル（雌雄各 3 匹/群）に本薬 0（生理食塩液）、50、250 又は 1500 IU/kg（臨床最高用量の約 7.5 倍）が単回静脈内投与され、11 日間の観察期間が設けられた。その結果、いずれの投与群においても死亡及び本薬の投与に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は 1500 IU/kg、概略の致死量は 1500 IU/kg を超えるものと判断されている。

5.2　反復投与毒性試験

5.2.1　ラットの 4 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（CTD 4.2.1.3-1：APQ0013 試験）

ラット（SD）に本薬 0（生理食塩液）、50、250 又は 1250 IU/kg/日（臨床最高用量の約 6.25 倍）が 5 日間（途中剖検用動物：雌雄各 5 匹/群）又は 4 週間連日静脈内投与された（0 及び 1250 IU/kg/日群：雌雄各 15 匹/群、50 及び 250 IU/kg/日群：雌雄各 10 匹/群）。0 及び 1250 IU/kg/日群の雌雄各 5 匹では 4 週間の投与後に 2 週間の休薬期間が設けられ、回復性が評価された。その結果、いずれの群においても死亡は認められなかった。また、本薬に起因すると考えられる毒性変化は認められなかったが、動物にとって異種タンパク質である本薬に対する抗体産生が認められ、28 日目における血漿中の本薬濃度は検出限界（0.5 IU/mL）未満又はそれに近い値（最大で 0.65 IU/mL）であった。28 日目に 1250 IU/kg/日群の雌雄では軽度の aPTT 延長が認められたが、本薬に対する抗体とラット内因性 FVIII の交差反応によるものと考えられた。以上の結果より、無毒性量は 1250 IU/kg と判断されている。

5.2.2　カニクイザルの 4 週間静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.1.3-2：APQ0014 試験）

カニクイザルに本薬 0（生理食塩液）、50、150 又は 500 IU/kg/日（臨床最高用量の約 2.5 倍）が 5 日間（途中剖検用動物：雌雄各 1 匹/群）又は 4 週間（雌雄各 3 匹/群）連日静脈内投与された。その結果、いずれの群においても死亡は認められなかった。また、本薬に起因すると考えられる毒性変化は認められなかったが、動物にとって異種タンパク質である本薬に対する抗体産生が認められ、28 日目における血漿中の本薬濃度は投与 1 日目と比較して低値であった。投与開始 2 週目以降において、150 IU/kg 以上の投与群では軽度の aPTT 延長が認められたが、本薬に対する抗体とカニクイザル内因性 FVIII の交差反応によるものと考えられた。また、150 IU/kg 以上の投与群で 6 日目以降に一般状態の変化として認められた一過性の振戦についても、抗体反応に起因する免疫系の活性化との関連性が示唆された。以上の結果より、無毒性量は 500 IU/kg と判断されている。

5.3　遺伝毒性試験

本薬の成分はヒト体内に存在する血漿タンパク質の類縁体であり、遺伝毒性を有するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬の成分はヒト体内に存在する血漿タンパク質の類縁体であり、がん原性を有するとは考えられないことから、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

妊娠時の血液凝固亢進状態と流産及び胎盤媒介合併症との関連が示唆されており（Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 330-9、Obstet Gynecol 2007; 109: 1146-55）、正常動物に対して高用量の本薬を投与しても生殖発

生毒性リスクを正確に評価することはできないことから､生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、ラット及びカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験（5.1 及び 5.2 参照）において、雌雄の生殖器に本薬投与に関連した変化は認められていない。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギの静脈内、動脈内又は静脈周囲投与による局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6-1：APQ 0012 試験）

ウサギ（NZW、雄各 3 匹/群）に本薬（359 IU/mL）又は生理食塩液が 1 mL の容量で静脈内又は動脈内投与、若しくは 0.2 mL の容量で静脈周囲投与された。その結果、本薬に関連した局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 ウサギの *In vivo* 血栓形成性試験（CTD 4.2.3.7.3-1：S30668 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各 3 匹/群）に本薬 150、300、500 又は 1000 IU/kg が静脈内投与された。また、ウサギ（雌雄各 6 匹/群）に生理食塩液（陰性対照）、ファイバ 200 IU/kg（陽性対照）又は ReFacto AF®（本邦未承認の遺伝子組換え FVIII 製剤）500 IU/kg が静脈内投与された。血栓形成性について、Wessler 静脈うっ血モデルの変法（Thromb Res 1980; 17: 353-66）を用いて評価した結果、本薬 1000 IU/kg 及び陽性対照でのみ血栓形成性が認められた。以上の結果より、血栓形成に関する無毒性量は 500 IU/kg と判断されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の毒性学的評価において、特段の問題点はないものと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 血漿中 FVIII 活性の測定方法

血漿中の FVIII 活性は、合成基質法及び凝固一段法により測定された。

6.1.2 合成基質法及び凝固一段法の測定結果

遺伝子組換え FVIII 製剤では、凝固一段法により測定された FVIII 活性値は合成基質法による測定値よりも低い傾向が認められるとの報告があることから（Br. J. Haematol 2002; 117: 957-60、Haematophilia 2011; 17: 695-702）、1001 試験（6.2.1.1 参照）の Part 1 で得られた本薬投与後の血漿中 FVIII 活性値について、凝固一段法と合成基質法との比較が行われた。その結果、凝固一段法による測定値は合成基質法による測定値の約半分の値であった。また、1001 試験の Part 3 及び 3002 試験（6.2.1.2 参照）においても同様に、凝固一段法による測定値は、合成基質法と比べて一貫して低い値（約半分）となることが確認された。

以上の結果から、凝固一段法では本薬の FVIII 活性が過小評価される可能性があるため、申請者は、血漿中 FVIII 活性のモニタリングを凝固一段法で行う場合には測定値の補正を行う必要がある旨を添付文書等で適切に情報提供すると説明している。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：1001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：3002 試験）の結果、並びにこれらの試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：1001 試験、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

本試験の Part 1 では、FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日を超える）、かつインヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）27 例を対象に、アドベイト 50 IU/kg が単回静脈内投与された後、4 日間の休薬期間をおいて同一用量の本薬が単回静脈内投与された。各治験薬投与前及び投与後 30 分から 72 時間までの計 11 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。本薬及びアドベイトの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。申請者は、合成基質法による測定値に基づき算出した薬物動態パラメータについて、本薬はアドベイトと比べ、AUC が大きく、CL が低く、$t_{1/2}$ は長かったと説明している。

表 10：本薬及びアドベイトの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	合成基質法		凝固一段法	
	本薬 （27 例）	アドベイト （27 例）	本薬 （27 例）	アドベイト （27 例）
IR[a]［(IU/dL)/(IU/kg)］	2.24±0.36	2.73±0.45	1.06±0.18	2.09±0.42
C_{max}[a]（IU/dL）	113±17	137±21	55±8	105±21
$AUC_{0-\infty}$（h·IU/dL）	2090±650	1820±647	1310±451	2060±725
CL（mL/h/kg）	2.64±0.85	3.14±1.20	4.26±1.45	2.76±1.06
V_{ss}（mL/kg）	50±8	49±10	90±14	51±11
$t_{1/2}$（h）	14.5±3.8	13.3±4.4	15.4±4.9	13.9±4.4
MRT（h）	20.4±5.5	17.1±5.6	23.0±7.4	20.2±6.3

a：投与後の FVIII 活性から投与前の FVIII 活性を差し引くことで補正した値

また、本試験の Part 3 では、FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日を超える）、かつインヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）64 例（日本人被験者 10 例を含む）で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 10 分から 96 時間までの計 13 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、申請者は、日本人被験者と日本人以外の被験者とで薬物動態パラメータは同様であったと説明している。

表 11：日本人及び日本人以外の集団における本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	合成基質法		凝固一段法	
	日本人 （10 例）	日本人以外 （54 例）	日本人 （10 例）	日本人以外 （54 例）
IR[a]［(IU/dL)/(IU/kg)］	2.07±0.23	1.81±0.42	0.85±0.16	0.84±0.19
C_{max}[a]（IU/dL）	109±13	98±21	46±4	46±9
$AUC_{0-\infty}$（h·IU/dL）	2060±327	1790±676	1210±252	1070±457
CL（mL/h/kg）	2.49±0.43	3.28±1.27	4.30±1.01	5.79±2.69
V_{ss}（mL/kg）	56±11	60±15	103±15	110±26
$t_{1/2}$（h）	16.4±4.8	13.7±3.5	16.0±3.8	14.2±4.1
MRT（h）	23.0±5.8	19.9±5.2	25.1±6.5	21.4±6.3

a：投与後の FVIII 活性から投与前の FVIII 活性を差し引くことで補正した値

さらに、Part 3 で薬物動態が検討された 64 例のうち、本薬の定期的投与又は出血時投与が 3～6 カ月間行われた 30 例（日本人被験者 8 例を含む）を対象に、初回投与時と同様に本薬 50 IU/kg 投与後の薬物動態が検討された。申請者は、本薬の薬物動態パラメータは、初回投与時と反復投与後で同様であり、反復投与による曝露量の低下等の薬物動態への影響は認められなかったと説明している。

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：3002 試験、実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える）、かつインヒビターを保有しない 0 歳以上 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）39 例で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 1 時間から 48 時間までの計 6 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。申請者は、本試験における 6 歳未満と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の薬物動態パラメータは同様であり、1001 試験における 12 歳以上 65 歳以下の被験者と比べると、CL が高く、$t_{1/2}$ が短い傾向が認められたと説明している。

表 12：12 歳未満の小児における本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	合成基質法		凝固一段法	
	0 歳以上 6 歳未満（20 例）	6 歳以上 12 歳未満（19 例）	0 歳以上 6 歳未満（20 例）	6 歳以上 12 歳未満（19 例）
IR[a]［(IU/dL)/(IU/kg)］	1.60±0.34	1.66±0.33	0.87±0.73	0.84±0.17
C_{max}[a]（IU/dL）	80±17	84±16	44±36	42±9
$AUC_{0-\infty}$（h·IU/dL）	1080±334	1170±307	610±379	683±227
CL（mL/h/kg）	5.1±1.5	4.6±1.4	10.8±6.3	8.4±3.6
V_{ss}（mL/kg）	71±8	67±15	142±51	121±26
$t_{1/2}$（h）	10.4±3.0	10.2±2.0	10.9±5.3	10.3±2.7
MRT（h）	12.4±3.1	12.3±2.1	12.2±3.9	12.8±2.3

a：投与後の FVIII 活性値から投与前の FVIII 活性値を差し引くことで補正した値

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（1001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（3002 試験）で得られた計 1460 の血漿中 FVIII 活性測定データを用いて、NONMEM（version 7.2）による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 2-コンパートメントモデルで検討され、本薬の薬物動態プロファイルに対する共変量として各種因子について評価された。その結果、最終的なモデルとして、体重及び vWF のベースライン値を共変量とした 2-コンパートメントモデルが選択された。当該モデルを用いて、本薬を反復投与後の血漿中 FVIII 活性についてシミュレーションを行った結果、トラフ値は表 13 のとおりであった。申請者は、いずれの投与量・投与頻度においても血漿中 FVIII 活性トラフ値の中央値は 1%（1 IU/dL）を上回ると予測されたことから、「20～50 IU/kg の週 2 回又は週 3 回投与」という本薬の定期的な投与に係る申請用法・用量は適切であると説明している。

表 13：シミュレーションによる血漿中 FVIII 活性トラフ値（IU/dL）（中央値［90%予測区間］）[a]

投与頻度（投与日）	シミュレーション日	投与量			
		20 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg	50 IU/kg
2 日ごと		3.2［0.9, 10.4］	4.2［1.1, 15.0］	5.3［1.3, 19.6］	6.4［1.4, 24.3］
3 日ごと		1.5［0.5, 4.8］	1.8［0.6, 6.5］	2.0［0.6, 8.4］	2.3［0.7, 10.2］
週 2 回（0 及び 3 日目）	3 日目	1.5［0.5, 4.6］	1.8［0.6, 6.2］	2.0［0.6, 7.9］	2.3［0.6, 9.6］
	7 日目	1.1［0.4, 3.0］	1.2［0.4, 3.7］	1.2［0.4, 4.4］	1.3［0.5, 5.2］
週 2 回（0 及び 3.5 日目）	3.5 日目	1.2［0.4, 3.6］	1.4［0.5, 4.6］	1.5［0.5, 5.8］	1.7［0.5, 7.0］
	7 日目	1.2［0.4, 3.6］	1.4［0.5, 4.6］	1.5［0.5, 5.8］	1.7［0.5, 7.0］
週 3 回（0、2 及び 4 日目）	2 日目	3.0［0.9, 8.7］	4.0［1.1, 12.5］	5.0［1.3, 16.3］	6.1［1.4, 20.1］
	4 日目	3.1［0.9, 9.9］	4.2［1.1, 14.3］	5.3［1.3, 18.7］	6.4［1.4, 23.2］
	7 日目	1.5［0.6, 5.2］	1.8［0.6, 7.2］	2.1［0.6, 9.3］	2.3［0.7, 11.3］
週 3 回（0、2 及び 4.5 日目）	2 日目	3.0［0.9, 8.7］	4.0［1.1, 12.5］	5.0［1.3, 16.3］	6.1［1.4, 20.1］
	4.5 日目	2.1［0.7, 7.0］	2.6［0.8, 9.9］	3.1［0.8, 12.9］	3.7［0.9, 15.9］
	7 日目	2.0［0.7, 6.8］	2.5［0.8, 9.6］	3.1［0.8, 12.4］	3.6［0.9, 15.3］

a：合成基質法による測定結果として算出

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理に関する資料からは、本薬とアドベイトの薬物動態パラメータは大きく異ならないと考える。なお、定期的な投与の用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や有効性の結果も含めて議論が必要であるため、7.R.5 で議論する。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：1001 試験）、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：3002 試験）の結果が提出された。臨床試験の一覧を表 14 に示す。

表 14：臨床試験一覧

	試験番号（開発相）	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
国際共同	1001（Ⅰ/Ⅲ）	治療歴のある重症血友病 A 患者（Part 1 及び 2：18 歳以上 65 歳以下、Part 3：12 歳以上 65 歳以下）	Part 1：27 例	アドベイト及び本薬 50 IU/kg を 4 日間の休薬を経てそれぞれ単回投与。
			Part 2：26 例[a] 定期的投与群：14 例 出血時投与群：12 例 Part 3：147 例 定期的投与群：132 例 出血時投与群：15 例	定期的投与群：本薬 20～40 IU/kg を隔日、20～50 IU/kg を週 2～3 回投与、又は他の用量及び投与間隔で投与。 出血時投与群：WFH ガイドラインの推奨に従って本薬を投与。
			手術時投与：13 例 16 件	手術時投与：WFH ガイドラインの推奨に従って本薬を投与。
海外	3002（Ⅲ）	治療歴のある重症血友病 A 患者（0 歳以上 12 歳未満）	84 例 定期的投与群：81 例 出血時投与群：3 例	定期的投与群：本薬 15～50 IU/kg を隔日又は週 2～3 回投与。 出血時投与群：過去の治療歴に基づき治験責任医師が処方した用量を投与。

a：Part 1 から継続して組み入れられた。

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

7.1　第Ⅰ/Ⅲ相試験

7.1.1　国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：1001 試験、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日を超える）、かつインヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）（目標被験者数：26 例（Part 1 及び Part 2）、85 例（Part 3））を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非無作為化非盲検試験が日本を含む 20 か国 54 施設で実施された。

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

Part 1：18 歳以上 65 歳以下の被験者を対象に、アドベイト及び本薬 50 IU/kg が、4 日間のウォッシュアウト期間を経てそれぞれ単回投与され、薬物動態が評価された（6.2.1.1 参照）。

Part 2：Part 1 を完了した被験者について、最初の 5 例は出血時投与群に割り付け、以降は被験者の希望及び治験責任医師の判断に基づき定期的投与群又は出血時投与群に割り付けることとされた。定期的投与群には本薬 20～40 IU/kg を隔日、20～50 IU/kg を週 2～3 回、又は他の用量及び投与間隔で本薬が投与され、出血時投与群には、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な FVIII 活性値が得られるように本薬を投与することとされた。いずれの群も、投与期間は 50 曝露日数以上とされた。

Part 3：12 歳以上 65 歳以下の被験者を、被験者の希望及び治験責任医師の判断に基づき定期的投与群又は出血時投与群に割り付け、Part 2 と同じ用法及び用量で本薬が投与された。いずれの群も、投与期間は 50 曝露日数以上とされた。

また、Part 1～3 の被験者において手術が行われた場合には、手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に係る情報（目標件数：10 件以上（緊急又は待機的な大手術 5 例以上を含む））が収集された。手術時には、WFH ガイドラインの推奨に従って、術前及び術後、必要に応じて術中に本薬を投与することとされた。

本試験に組み入れられた 174 例（Part 1：27 例、Part 3：147 例（うち日本人被験者 10 例））全例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、Part 2 又は Part 3 に組み入れられ、治験薬投与開始前に中止した 1 例を除く 173 例（出血時投与群：27 例（うち日本人被験者 1 例）、定期的投与群：146 例（うち日本人被験者 9 例））が有効性解析対象集団とされた。手術に関しては 13 例 16 件（うち日本人被験者 0 例）の情報が得られた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、出血時投与群（27 例）で 44.0±30.5［範囲：5, 132］日、定期的投与群（146 例）で 89.8±62.8［範囲：1, 395］日であった。

本試験の主要評価項目は、①本薬に対するインヒビターの発生が認められた症例の割合、②出血時投与における止血効果及び③定期的な投与における AsBR とされ、①、②及び③の順で評価を行うこととし、事前に設定した基準を達成した場合にのみ、その次の評価を行う計画とされた。

本薬に対するインヒビターの発生が認められた症例の割合[1]［95%CI］は 0%（0/120 例）［0.0, 3.0］であり、95%CI の上限値は、事前に設定した評価の基準（6.8%）を下回った。

出血時投与については、出血エピソードに対する本薬の止血効果が表 15 及び表 16 に基づき評価された。止血効果が「優」又は「良」と評価された出血エピソードの割合［95%CI］[2]は 92.3%（783/848 回）［88.9, 94.8］であり、95%CI の下限値は事前に設定した評価の基準（70%）を上回った。なお、日本人

---

[1] インヒビターの発生が認められた全症例数／（50 曝露日数以上の症例数＋曝露日数が 50 未満でインヒビターの発生が認められた症例数）

[2] 被験者内の相関を考慮した一般化推定方程式により算出

被験者における当該割合は 89.7%（26/29 回）であった。

表 15：出血エピソードに対する本薬の止血効果に係る評価基準

優	本薬を最初に投与してから約 8 時間以内に明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善した（腫脹、圧痛の改善及び／又は筋骨格系出血の場合には可動域の増加）。
良	本薬を最初に投与してから約 8 時間後の時点で明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善したが、完全な消失には 2 回の投与を要する。
可	本薬を最初に投与してから約 8 時間以内にわずかに有益な効果が見られた又は推定されたが、完全な消失には 2 回を超える投与を要する。
不可／反応なし	本薬を最初に投与してから全く改善が見られない、又は状態（出血の徴候）が悪化し、完全な消失には他の FVIII 製剤、クリオプレシピテート又は血漿による追加の止血治療を必要とする。

表 16　大外傷又は生命を脅かす出血に対する本薬の止血効果に係る評価基準

優	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて 20%以上増加しない。
良	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて 20～30%増加している。
可	止血の程度について、中等度の異常があり（コントロールが難しい中等度の出血）、推定失血量が「良」と比べて多い。
不可／反応なし	止血の程度について、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は同程度の外傷又はその他要因から予想される以上に、他の FVIII 製剤、クリオプレシピテート又は血漿による追加の止血処置を必要とする。

定期的な投与については、出血時投与群と定期的投与群の AsBR が評価された。AsBR について、各投与群の結果は表 17 のとおりであり、定期的投与群と出血時投与群との間に有意差が示された。なお、日本人被験者の AsBR の中央値［範囲］は、出血時投与群（1 例）では 3.55 回／人・年、定期的投与群（9 例）では 0.00［0.0, 13.0］回／人・年であった。

表 17：AsBR の群間比較（有効性解析対象集団）

	出血時投与群（27 例）	定期的投与群（146 例）
治療を要した自然出血が生じた症例数	23	54
治療を実施した自然出血回数	460	156
平均値±標準偏差	24.84±33.84	2.10±4.76
中央値［範囲］	11.73［0.0, 151.0］	0.00［0.0, 40.6］
年間出血エピソード数［95%CI］[a]	19.5［17.8, 21.3］	1.6［1.3, 1.8］
群間比［95%CI］[a]	0.08［0.07, 0.10］	
p 値 [a]	＜0.0001	

a：投与群を因子、観察期間の対数をオフセット変数とし、Poisson 分布（対数リンク）を仮定した一般化線形モデル

手術時投与については、周術期の本薬の止血効果が表 18 の 4 段階の評価基準に基づき評価された。外科手術 13 例 16 件（膝関節形成 5 件、環状切除 3 件、智歯抜歯、腹部ヘルニア修復、関節形成、足関節形成、靭帯手術、胆嚢切除、骨折観血的整復及び医療機器除去の各 1 件）が行われ、治療成功の割合（「優」又は「良」と判定された割合）は 100%（16/16 件）であり、事前に設定した評価の基準（70%）を上回った。

表 18：手術時投与の止血効果の評価基準

優	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（他の止血処置を取らず同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて 20%以上増加しない。
良	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（他の止血処置を取らず、わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて 20～30%増加している。
可	止血の程度について、中等度の異常があり（コントロールが難しい中等度の出血）、推定失血量が「良」と比べて多い。
不可／反応なし	止血の程度について、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は止血を完了するために、他の FVIII 製剤、クリオプレシピテート又は血漿による追加の止血処置を必要とする。

安全性について、Part 1～3 のいずれにおいても、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Part 1 において、治験薬投与時から投与 3 日後までの観察期間中に、アドベイトでは 3.7%（1/27 例）に 1 件（筋骨格痛）、本薬では 7.4%（2/27 例）に 2 件（歯痛及び熱感）の有害事象が認められ、転帰はいずれも回復であった。なお、本薬投与後に発現した熱感は、治験薬投与と関連ありとされた。

Part 2 及び Part 3 において、64.7%（112/173 例）に 290 件の有害事象が認められた。いずれかの群において 4%以上に発現した有害事象を表 19 に示す。

表 19：Part 2 及び Part 3 のいずれかの投与群で 4%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	出血時投与群（27 例[a]）		定期的投与群（146 例[b]）	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
鼻咽頭炎	5（18.5）	6	13（8.9）	16
関節痛	3[a]（11.1）	3	14（9.6）	16
頭痛	1（3.7）	1	11（7.5）	12
発疹	1（3.7）	1	6（4.1）	7
上気道感染	0（0.0）	0	6（4.1）	6
歯痛	2（7.4）	2	4（2.7）	5
浮動性めまい	2（7.4）	3	2（1.4）	2
注射部位疼痛	2（7.4）	2	0（0.0）	0
貧血	2（7.4）	2	0（0.0）	0

a：試験期間中に投与法を出血時投与から定期的投与に変更した 1 例を含む。
b：試験期間中に投与法を定期的投与から出血時投与に変更した 1 例を含む。

副作用は、13 例に 19 件（出血時投与群：悪寒 2 件、熱感、浮動性めまい、注射部位疼痛及び発熱各 1 件、定期的投与群：過敏症及び関節痛各 3 件、錯感覚、関節可動域低下、浮動性めまい、紅斑、そう痒症、薬物特異抗体陽性及び発疹各 1 件）認められた。転帰は、回復中とされた発疹以外はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、7 例に 9 件（出血時投与群：貧血、血小板減少症及び足関節部骨折各 1 件、定期的投与群：血中尿酸増加、食道静脈瘤、扁桃出血、過敏症、ウイルス感染、自殺念慮各 1 件）認められ、定期的投与群の過敏症のみ本薬との因果関係が否定されなかった。転帰は全て回復とされた。

日本人被験者の安全性について、80.0%（8/10 例）に 20 件の有害事象が認められた。副作用は 1 例に 1 件（定期的投与群：浮動性めまい）が認められ、転帰は回復であった。重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：3002 試験、実施期間 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える）、かつインヒビターを保有しない 0 歳以上 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）（目標被験者数：55 例（試験実施中に約 75 例に変更された））を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非無作為化非盲検試験が 19 か国 37 施設で実施された。

本試験に組み入れられた被験者は、被験者（保護者）の希望及び治験責任医師の判断に基づき定期的投与群又は出血時投与群に割り付けられ、定期的投与群には本薬 15～50 IU/kg を隔日又は週 2～3 回投与、出血時投与群には、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な FVIII 活性値が得られるよう、過去の出血時に投与された用量に基づき治験責任医師が処方した用量の本薬を投与することとされた。投与期間は、各年齢群（0 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満）で 25 例以上の被験者が本薬の投与が 50 曝露日数に達するまでとされた。また、一部の被験者では本薬 50 IU/kg 投与時の薬物動態が評価された（6.2.1.2 参照）。

本試験には 84 例（0 歳以上 6 歳未満：35 例（全例が定期的投与群）、6 歳以上 12 歳未満：49 例（出血時投与群：3 例、定期的投与群 46 例））が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、スクリーニング検査では FVIII に対するインヒビターが陰性と報告されていたが、試験中に、スクリーニング時からインヒビターを保有していたことが明らかになった 1 例を除いた 83 例が有効性解析対象集団とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、出血時投与群で 50.7±21.7［範囲：26, 67］日、定期的投与群で 62.8±25.0［範囲：4, 142］日であった。また、50 曝露日数を超えた被験者は、0 歳以上 6 歳未満で 27 例、6 歳以上 12 歳未満で 38 例であった。

主要評価項目とされた出血時投与に係る有効性について、止血効果が表 15 及び表 16 の 4 段階評価の「優」又は「良」と評価された出血エピソードの割合は、96.3%（334/347 回）であった。

副次評価項目とされた定期的な投与に係る有効性について、AsBR の中央値［範囲］は、定期的投与群では 0.00［0.0, 14.0］回／人・年、出血時投与群では 31.76［0.0, 42.7］回／人・年であった。

安全性について、76.2%（64/84 例）に 183 件の有害事象が認められた。4 例以上に発現した有害事象は表 20 のとおりである。

表 20：4 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：84 例）

有害事象名	例数（%）	件数
鼻咽頭炎	14（16.7）	15
関節痛	8（9.5）	8
咳嗽	7（8.3）	10
頭痛	7（8.3）	9
頭部損傷	5（6.0）	6
発熱	5（6.0）	5
上気道感染	4（4.8）	5
鼻炎	4（4.8）	4
転倒	4（4.8）	4
四肢痛	4（4.8）	4

試験期間中、重篤な有害事象が 9 例に 11 件（貧血 3 件、裂傷、医療機器閉塞、消化不良、菌血症、肺炎、全身性炎症反応症候群、手骨折及び脾破裂各 1 件）、投与中止に至った有害事象が 1 例に 1 件（関節

痛）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、副作用として非重篤の過敏症が 1 例に 1 件認められたが、転帰は回復であった。試験期間中、死亡は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

7.R.1.1　有効性及び安全性の評価について

血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、本薬の有効性について、国際共同試験である 1001 試験を主要な試験とし、12 歳未満の小児を対象とした 3002 試験を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果、及び出血時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、評価資料である 1001 試験及び 3002 試験について、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無等を評価することとした。なお、本申請データパッケージ（表 14）には含まれていないが、1001 試験及び 3002 試験の継続投与試験として申請者が現在実施中の 3001 試験についても、有害事象の発現状況等の確認を行うこととした。

7.R.2　有効性について

7.R.2.1　出血時の投与の有効性について

止血効果が「優」又は「良」と評価された出血エピソードの割合は、1001 試験（12 歳以上 65 歳以下を対象）では 92.3%（783/848 回）であった。3002 試験（12 歳未満を対象）における「優」又は「良」の割合も 96.3%（334/347 回）であり、12 歳以上と同様の有効性が示されている。また、副次評価項目とされた本薬 1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血の割合は、1001 試験では 93.5%（793/848 回）、3002 試験では 95.7%（332/347 回）であった。

機構は、いずれの臨床試験においても、本薬による高い止血効果が得られていることから、小児も含め、出血時の投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2　手術時投与の有効性について

1001 試験において、手術時の止血効果が、事前に設定された 4 段階の評価基準に基づき評価された。その結果、16 件の全ての手術において「優」又は「良」と評価された。

機構は、FVIII 欠乏患者の手術時には FVIII の補充が必須であること、また、臨床試験において本薬による止血効果が確認されていることから、小児も含め、手術時投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3　定期的な投与の有効性について

申請者は、1001 試験が無作為化試験ではないことを踏まえ、Part 2 及び Part 3 の出血時投与群と定期的投与群を比較することについて、以下の旨を説明している。

1001 試験を実施した多くの国において、重症血友病 A 患者に対する標準治療として FVIII 製剤の定期的な投与が実施されているため、無作為化により、すでに定期的な投与を受けている患者の一部が出血

時投与群に割り付けられ、出血のリスクに曝される治験デザインは倫理的に適切でないと考えた。したがって、Part 2 及び Part 3 において、治験前に定期的な投与を受けていた被験者は、定期的投与群に組み入れた。Part 2 では、治験前に出血時の投与を受けていた被験者は、全例出血時投与群に組み入れた。

定期的投与群と出血時投与群に割り付けられた被験者の背景が異なる可能性は否定できないと考えるが、被験者背景が有効性の評価に影響を与える可能性を考慮し、背景因子として FVIII 治療歴（出血時投与又は定期的投与）及び標的関節の有無について部分集団解析を行った。その結果は表 21 のとおりであり、試験全体の結果（表 17）と矛盾はなく、群間の被験者背景の差異は有効性の結論に影響しないものと考えている。また、1001 試験の定期的投与群の AsBR は既存の FVIII 製剤で報告されている成績（中央値：0.0～4.1 回／人・年、Haemophilia 2004; 10: 428-37、Blood 2014; 123: 317-25 等）と遜色なく、本薬の定期的な投与の有効性は期待できると考える。

表 21：1001 試験における AsBR の部分集団解析（有効性解析対象集団）

被験者背景等		出血時投与群（27 例）		定期的投与群（146 例）	
		被験者数	中央値［範囲］	被験者数	中央値［範囲］
FVIII 治療歴 [a]	出血時投与	26	13.0［0, 151.0］	61	0.0［0, 40.6］
	定期的投与	0	―	82	0.0［0, 16.0］
標的関節 [b]	あり	15	26.7［8.3, 151.0］	13	12.3［2.6, 40.6］
	なし	12	2.8［0, 28.7］	133	0.0［0, 9.1］

a：FVIII 治療歴として両方の投与法を受けていた被験者を除く
b：1 箇所以上の大関節（足関節、膝関節又は肘関節）での慢性出血性関節症、又は連続した 6 カ月間に同じ関節で 3 回以上起こる自然出血エピソードと定義

機構は、1001 試験の実施国における重症血友病 A 患者に対する FVIII 製剤の定期的な投与の実施状況から、治験参加前に定期的な投与を受けていた被験者の出血時投与群への割付けは適切でなく、1001 試験を非無作為化試験としたとの申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、国内では、60.3%（1,669/2,767 例）の血友病 A 患者が FVIII 製剤の定期的な投与を受けていると報告されている（厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査　平成 28 年度報告書）。1001 試験では、参加した日本人被験者 10 例のうち 9 例が、治験参加前に定期的な投与を受けており、この 9 例は定期的投与群に割り付けられた。

申請者も説明しているように 1001 試験における定期的投与群と出血時投与群の比較には限界があると考える。しかしながら、1001 試験の投与群間で差異がみられた背景因子があったものの、Part 2 及び Part 3 の出血時投与群と定期的投与群の AsBR を比較した結果、統計学的に有意な差が認められ（表 17）、部分集団解析結果においても、試験全体での結果との矛盾はなかった（表 21）。また、文献情報との比較ではあるが、本薬の定期的な投与の有効性は既存の FVIII 製剤と同程度と考える。12 歳未満の小児を対象とした 3002 試験における AsBR の中央値は定期的投与群で 0.00 回／人・年であり、1001 試験と同様に低かった。以上より、小児を含め、定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4　全集団と日本人集団の成績の一貫性について

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

1001 試験で得られた全集団及び日本人集団における有効性評価結果（出血時投与及び定期的投与）は表 22 のとおりである。日本人症例数は非常に限られているものの、いずれの有効性評価項目においても全集団と日本人集団で同様の結果が得られていることから、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

表 22：1001 試験における有効性評価結果（有効性解析対象集団）

有効性評価項目	日本人集団		全集団	
	出血時投与群 （1 例）	定期的投与群 （9 例）	出血時投与群 （27 例）	定期的投与群 （146 例）
「優」又は「良」と評価された出血エピソードの割合	89.7% （26/29 回）		92.3% （783/848 回）	
本薬 1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合	82.8% （24/29 回）		93.5% （793/848 回）	
AsBR（回／人・年）の中央値［範囲］	3.55	0.00 ［0.0, 13.0］	11.73 ［0.0, 151.0］	0.00 ［0.0, 40.6］

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬の安全性について

1001 試験及び 3002 試験において、本薬が投与された 258 例中 185 例が 50 曝露日数以上の投与を受けた。重篤な有害事象は、1001 試験において 7 例 9 件（扁桃出血、貧血、血小板減少症、過敏症、血中尿酸増加、食道静脈瘤、ウイルス感染、足関節部骨折、自殺念慮各 1 件）、3002 試験において 9 例 11 件（貧血 3 件、裂傷、医療機器閉塞、消化不良、菌血症、肺炎、全身性炎症反応症候群、手骨折、脾破裂各 1 件）認められた。1001 試験において認められた過敏症（転帰は回復）1 例 1 件を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、本薬の小児に対する安全性について、申請者は以下のように説明している。

3002 試験において、有害事象が認められた被験者の割合は、12 歳未満の被験者において 76.2%（64/84 例）であり、1001 試験における 12 歳以上 65 歳以下の被験者の有害事象の発現割合 64.9%（113/ 174 例）より高かった。12 歳未満において 12 歳以上よりも多く認められた有害事象は、発熱や感染症、外傷に関連する事象であった。12 歳未満で因果関係が否定されなかった有害事象として、過敏症 1 件が認められたが、当該事象は軽度かつ非重篤であり、発現日に回復した。また、実施中の 3001 試験において、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、新たに臨床上問題となるような有害事象は小児も含め認められなかった。12 歳以上と 12 歳未満の間で本薬の安全性プロファイルに明らかな違いはなく、12 歳未満の被験者においても本薬の忍容性は良好と考える。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、12 歳未満の小児と 12 歳以上との間に安全性プロファイルの差異は認められず、本薬の安全性は、小児も含め忍容可能と考える。

7.R.3.2 インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシーについて

機構は、既存の FVIII 製剤において報告されている有害事象である FVIII に対するインヒビター、ショック・アナフィラキシーについて以下の検討を行った。

7.R.3.2.1 FVIII に対するインヒビターについて

申請者は、FVIII に対するインヒビターの発生について以下のように説明している。

1001 試験及び 3002 試験では、FVIII に対するインヒビターの発生は認められていない。現在実施中の 3001 試験は、1001 試験及び 3002 試験の継続投与試験として実施していたが、試験途中での計画変更により、FVIII 製剤による治療歴のない血友病 A 患者の登録も可能となった。3001 試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、インヒビターの発生は FVIII 製剤による治療歴のある患者では認められていないが、FVIII 製剤による治療歴のない血友病 A 患者では 2 例に認められた。データカットオフ

日以降の情報を含めた20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの時点では、3001 試験に登録された FVIII 製剤による治療歴のない患者 12 例中 5 例でインヒビター発生が認められた。インヒビター発生時点での本薬の曝露日数は、それぞれ 8、13、17、20 及び 32 日であった。本薬の曝露日数が 8 日の時点でインヒビターを発生した 1 例は試験を中止したが、それ以外の被験者は治験を継続している。

FVIII 製剤による治療歴のない血友病 A 患者では、30%程度にインヒビターが発生することが報告されている（Blood. 2014; 124:3389-97）。現時点では、3001 試験に登録された FVIII 製剤による治療歴のない血友病 A 患者は 12 例と限られていることから、本薬でのインヒビターの発生頻度について結論づけることはできないと考える。

7.R.3.2.2 ショック・アナフィラキシーについて

申請者は、ショック・アナフィラキシーについて以下のように説明している。

本薬の臨床試験において、発疹等の過敏症反応に関する有害事象は 1001 試験では 15 例 20 件、3002 試験では 13 例 19 件、3001 試験ではデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 1 例 3 件認められたが、ショック、アナフィラキシーの発現は認められなかった。ショック、アナフィラキシーについては、本薬でも既存の FVIII 製剤と同様に発現リスクが否定できないため、既存の FVIII 製剤と同様に添付文書において注意喚起を行う。

機構は、インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシーについて、添付文書等において注意喚起することは適切と考える。血友病 B と比較して頻度は少ないものの、血友病 A 患者においても、既存の FVIII 製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併する可能性があること（Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20: 225-9）、並びに、インヒビターによる中和作用のために本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は極めて重要であると考える。したがって、申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において得られた情報について、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。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、FVIII 活性が 1%未満の血友病 A 患者を対象とした、出血時及び手術時投与、並びに定期的な投与に関する臨床試験成績から、本薬の有効性は期待され、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と判断した。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 出血時投与に関する用法・用量の設定について

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

出血時の投与量は、1001 試験及び 3002 試験では、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し投与することと規定されていた。以上を踏まえ、用法・用量は「出血時の治療には、患者の体重及び必要とされる循環血漿中の血液凝固第 VIII 因子活性値から計算して得られた必要量を投与する」と設定した。なお、出血時の 1 回投与量の中央値［範囲］は、1001 試験では 31.7［6, 84］IU/kg、3002 試験では 27.3［16, 76］IU/kg であった。

機構は、いずれの臨床試験においても1回当たりの投与量の中央値が約30 IU/kgであったことに加え、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤における用法・用量の記載も考慮して、用法・用量として、通常、1 回 10～30 IU/kg を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験では手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する情報も得られていることから、本薬の投与を「出血時の治療」のみに限定せず、手術時に投与することも可能と考える。

7.R.5.2　定期的な投与に関する用法・用量の設定について

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

定期的な投与の開始時の推奨用法・用量として、1001 試験では、20～40 IU/kg の隔日投与又は 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与、3002 試験では、15～50 IU/kg の隔日投与又は週 2～3 回投与と設定し、以降は患者の状態に応じて用量調節を可とした。3002 試験では、小児では成人と反応性が異なる可能性があることを考慮し、開始容量の下限を 1001 試験と異なる 15 IU/kg と設定したが、1001 試験及び 3002 試験における試験開始時から終了時の投与量は、成人及び小児のいずれも概ね 20～50 IU/kg の用量範囲で投与されていた。また、試験終了時点で、隔日投与の用法で投与された被験者の割合は、1001 試験では 6.4%（9/141 例）、3002 試験では 4.1%（3/74 例）であり、大部分の被験者が週 2 回又は週 3 回の投与を受けていた。以上より、開始用法・用量としては 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与とすることが適切と考えた。臨床試験では、本薬の投与開始以降は、患者の状態に応じて 20～50 IU/kg の範囲を超える用量調節も可としており、実際に 50 IU/kg を超える用量を投与された被験者が少数（1001 試験：1 例、3002 試験：7 例）認められた。したがって、申請用法・用量を「定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg あたり 20～50 国際単位の投与を 1 週間に 2 回又は 3 回の間隔で開始し、患者の状態に応じて適宜調節する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

「20～50 IU/kg の週 2～3 回投与」について、臨床試験の設定の範囲内であること、また、ほとんどの被験者に対して当該用法・用量の範囲で投与が行われ、有効性及び安全性が確認されていることから、開始時とそれ以降の用量を区別することなく、用法・用量を「通常、体重 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する」とすることが適切と考える。

以上の、7.R.5.1～7.R.5.2 における検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】
本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。
通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者（目標症例数：40 例、観察期間：2 年間）を対象とした使用成績調査の実施を計画している。目標

被験者数は、本邦における市場調査で見積もった予測使用患者数を基に、実施可能性を考慮して設定した。なお、調査期間は 6 年と計画している。当該調査では、インヒビター発生、ショック、アナフィラキシーを含む有害事象発現状況を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における製造販売後調査を実施することは必要と考える。製造販売後の調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験薬の管理に係る不備（一部の被験者に対する有効期間を過ぎた治験薬の払い出し）

・治験参加に係る代諾者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載及び署名が代諾者によりなされていなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本薬は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考える。

機構は、有効性、安全性及び製造販売後調査等について、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 29 年 8 月 7 日

申請品目

［販　売　名］	エイフスチラ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000
［一　般　名］	ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	CSL ベーリング株式会社
［申請年月日］	平成 28 年 10 月 27 日

1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」、「7.R.5 用法及び用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 12 歳未満の小児への投与経験（手術例も含む）は限定的であることから、製造販売後の情報収集が重要と考える。
- 本薬の臨床試験において複数報告されているインヒビターの発生について（審査報告（1）7.R.3.2.1 参照）、現時点では血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）製剤による治療歴のない患者に対する本薬の投与経験は極めて限られており、インヒビターの発生頻度に関する既存の FVIII 製剤との比較評価は困難である。現在までに得られている情報からは、本薬の安全性は忍容可能と考えるが、既存の FVIII 製剤と同様に、インヒビターの発生について、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。
- 凝固一段法では本薬の FVIII 活性が過小評価される可能性があるため、本薬投与後の血漿中 FVIII 活性のモニタリングを凝固一段法で行う場合には測定値の補正を行う必要がある旨（審査報告（1）6.1.2 参照）については、資材等により適切かつ確実に医療従事者に対して情報提供する必要があると考える。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬のリスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 24 及び表 25 に示

す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。申請者は、当該リスク管理計画（案）について適切に対応する旨回答した。

表 23：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・インヒビターの発生	・ショック、アナフィラキシー ・第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤	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 24：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（継続投与試験）[a]	・市販直後調査 ・医療従事者向け資材の作成及び提供

a：本薬の承認取得後に CSL627_3001 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関において本薬が使用可能となるまで実施。

表 25：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下（長期使用を含む）における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	FVIII 欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	40 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）、併用薬・併用療法、臨床検査（FVIII 活性のモニタリング、FVIII に対するインヒビターの測定値も含む）、有害事象、有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

［効能又は効果］

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

［用法及び用量］

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

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

定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。

［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。

以上