

審査報告書

平成 30 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg
- [一 般 名] エミシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 30 年 4 月 26 日¹⁾
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] ②希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 388 号、平成 28 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 7 号）
- [審査担当部] ワクチン等審査部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

（取消線部削除）

[用法及び用量]

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

~~・ 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。~~

・ 1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間の間隔

¹⁾ 同日に、①新効能及び新用量並びに②新用量に係る 2 つの製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

・1回 6 mg/kg（体重）を4週間の間隔

（下線部追加、取消線部削除）

[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。

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 28 日

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

申請品目

- [販 売 名] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg
- [一 般 名] エミシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 30 年 4 月 26 日¹⁾
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエミシズマブ（遺伝子組換え）30 mg、60 mg、90 mg、105 mg、150 mg を含有する注射剤

①（新効能・新用量に係る申請）

[申請時の効能・効果]

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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
- 通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。
- 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
- 通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6 mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する。

(下線部追加)

②（新用量に係る申請）

[申請時の効能・効果]

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

（変更なし）

[申請時の用法・用量]

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔、1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間の間隔又は 1 回 6 mg/kg（体重）を 4 週間の間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	7
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	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、FVIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII 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、FIXa と FX に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、FIXa 及び FX と結合することで FVIII の補因子機能を代替する。本薬は、FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者を対象とした臨床試験成績に基づき「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として 2018 年 3 月に承認されている。なお、本薬は 2018 年 7 月現在、米国、欧州を含む 40 カ国で承認されている。

今般、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした 1 週又は 2 週間隔投与の国際共同第 III 相試験（BH30071 試験）、血友病 A 患者（インヒビターを保有するかは問わない）を対象とした 4 週間隔投与の国際共同第 III 相試験（BO39182 試験）の成績等が得られたことから、①インヒビターを保有しない血友病 A 患者を適応とする新効能・新用量、及び②既承認適応について 2 週又は 4 週に 1 回投与の投与間隔を用法・用量に追加する新用量のための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の 1 日最大投与量の増加に伴い新添加剤としての安全性に係る資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

製剤に含有される L-アスパラギン酸は、新用量の追加に伴い 1 日最大投与量が皮下投与における使用前例量を超えることから、新添加剤に該当する。

機構は、L-アスパラギン酸について、提出された資料から、製剤中の使用量において安全性上特段の問題はないと判断した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国内第 I 相試験（初回承認時 CTD5.3.3.1-1 : ACE001JP 試験）、国内第 I / II 相試験（CTD5.3.3.2-1 : ACE002JP 試験）、国際共同第 III 相試験 4 試験（CTD5.3.5.1-3 : BH29884 試験、CTD5.3.5.1-1 : BH30071 試験、CTD5.3.5.2-1 : BO39182 試験及び CTD5.3.5.2-2 : BH29992 試験）の結果が提出された。主な臨床試験の概略は以下のとおりである。なお、血漿中本薬のトラフ値は、平均値±標準偏差を記載する。

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-3 : BH29884 試験、実施期間：2015 年 11 月～継続中（データカットオフ日：2017 年 9 月））

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳以上の血友病 A 患者 112 例（うち日本人被験者 12 例）に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、1.5 mg/kg が週 1 回反復皮下投与された（QW）。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $54.1 \pm 14.0 \mu\text{g/mL}$ （108 例）、投与 24 週後では $51.2 \pm 17.7 \mu\text{g/mL}$ （103 例）であった。

6.2.2 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1 : BH30071 試験、実施期間：2016 年 9 月～継続中（データカットオフ日：2017 年 9 月））

インヒビターを保有しない 12 歳以上の血友病 A 患者 99 例（うち日本人被験者 13 例）に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、1.5 mg/kg が週 1 回反復皮下投与された（QW）。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $52.2 \pm 13.2 \mu\text{g/mL}$ （96 例）、投与 24 週後では、 $53.5 \pm 19.3 \mu\text{g/mL}$ （75 例）であった。

また、インヒビターを保有しない 12 歳以上の血友病 A 患者 51 例（うち日本人被験者 6 例）に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、3 mg/kg が 2 週に 1 回反復皮下投与された（Q2W）。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $50.9 \pm 16.0 \mu\text{g/mL}$ （44 例）、投与 24 週後では $46.3 \pm 18.0 \mu\text{g/mL}$ （26 例）であった。

6.2.3 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1 : BO39182 試験、実施期間：2017 年 1 月～継続中（データカットオフ日：2017 年 12 月））

12 歳以上の血友病 A 患者 41 例（インヒビター保有患者 5 例及びインヒビター非保有患者 36 例、うち日本人被験者 6 例）に、3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復投与された後、6 mg/kg が 4 週に 1 回反復皮下投与された（Q4W）。インヒビター保有患者及び非保有患者の血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後ではそれぞれ $54.1 \pm 16.2 \mu\text{g/mL}$ （5 例）及び $50.6 \pm 14.9 \mu\text{g/mL}$ （36 例）、投与 24 週後ではそれぞれ $40.8 \pm 11.7 \mu\text{g/mL}$ （5 例）及び $41.6 \pm 16.1 \mu\text{g/mL}$ （36 例）であった。

6.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：BH29992 試験、実施期間 2016 年 7 月～実施中（データカットオフ日：2017 年 10 月））

5 BU/mL 以上のインヒビターの保有歴があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳未満又は体重が 40 kg 未満である 12～17 歳の血友病 A 患者 63 例（うち日本人被験者 9 例）に、本薬 3 mg/kg が週 1 回 4 週間反復皮下投与された後、1.5 mg/kg が週 1 回反復皮下投与された（QW）。血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $52.7 \pm 10.3 \mu\text{g/mL}$ （61 例）、投与 24 週後では $48.0 \pm 10.8 \mu\text{g/mL}$ （49 例）であった。

6.2.5 母集団薬物動態（CTD5.3.3.5-1）

国内第Ⅰ相試験（ACE001JP 試験 Part C）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ACE002JP 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験及び BO39182 試験）において本薬の投与を受けた血友病 A 患者の血漿中本薬濃度データ（4,940 測定点）を用いて、NONMEM（ver7.2.0）による母集団薬物動態解析が実施された。一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果²⁾、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対する共変量として体重、アルブミンが、見かけの分布容積（V/F）に対する共変量として体重及び人種（黒人／アフリカ系アメリカ人）が、バイオアベイラビリティに対する共変量として年齢がそれぞれ選択されたが、インヒビターの有無を含むその他の共変量は、CL/F、V/F 又は吸収速度定数（KA）に統計学的に有意な影響を与えなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ADA について

申請者は、ADA について以下のように説明している。

本申請のデータカットオフまでに、本薬の投与を受けた 391 例中 379 例で本薬投与後に ADA が測定され、4 例（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）が ADA 陽性例と判定されたが、本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響は認められなかった。一方、本申請のデータカットオフ後に 1 例（BH29992 試験）で ADA 陽性例と判定され、有効性の減弱（APTT 延長及び出血事象等）が認められた。

また、BH29884 試験では、ADA は陰性であったものの 4 例で ADA 発現が疑われる血漿中本薬濃度の低下が認められたことから、ADA の陽性判定基準の見直しを行った。再設定した陽性判定基準により国際共同第Ⅲ相試験（BH30071 試験、BO39182 試験、BH29992 試験及び BH29884 試験）のデータ³⁾を再検討した結果、398 例中 14 例（3.5%）で ADA が陽性と判定され、そのうち 3 例（0.75%）では ADA が中和活性を有すると考えられる血漿中本薬濃度の低下が認められた。当該結果は添付文書等において情報提供する予定である。

本薬投与中に有効性の減弱が疑われる検査値推移（APTT 延長）や臨床症状（出血頻度増加）等が認められた場合の治療方針の決定には、ADA 測定結果よりも血漿中本薬濃度が有用である。本薬が用法・用量どおりに投与されていることのアドヒアランスを確認の上、本薬投与中に有効性の減弱・欠如が疑われる臨床検査値推移や臨床症状等が認められた場合は、医師の希望に応じて、申請者が血漿中本薬濃度を測定し、データを提供することを検討している。

²⁾ 本薬の CL/F、V/F 及び KA に対する共変量として、年齢、BMI、体表面積、身長、体重、人種、インヒビターの有無、投与間隔、臨床試験間、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、血小板数、プロトロンビン時間が検討された。

³⁾ 各試験のデータカットオフは、それぞれ 2018 年 2 月 7 日、同年 4 月 30 日、同年 4 月 30 日及び同年 4 月 3 日

機構は、ADA の発現状況について、継続中の臨床試験における ADA 測定に加え、薬物動態又は有効性の減弱等から ADA 発現が疑われる症例も含めて情報収集し、ADA の影響について引き続き注視すべきと考える。

6.R.2 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした BH29884 試験、BH30071 試験及び BO39182 試験の結果、投与 4 週後以降の血漿中本薬のトラフ値は、投与間隔が長くなるにつれて低下する傾向を示した。しかし、以下の理由から、QW、Q2W 及び Q4W のいずれの投与間隔も本薬の用法・用量に設定可能と考えた。

- ・ 投与間隔は薬物動態パラメータに対し有意な影響を与える共変量ではなかったことから、平均血漿中本薬濃度 (C_{av}) は投与間隔によらず等しいと推定されること。
- ・ いずれの投与間隔においても同程度の有効性が示されたこと (7.R.2 参照)。
- ・ 母集団曝露量-有効性解析により、およそ 30 $\mu\text{g/mL}$ 超の血漿中本薬存在下で出血抑制効果が最大になることが予測され、いずれの投与間隔においても多くの被験者で血漿中本薬濃度が 30 $\mu\text{g/mL}$ を上回ると考えられること。

12 歳未満 (体重 40 kg 未満の 12~17 歳も含む) を対象とした BH29992 試験の結果、1.5 mg/kg 週 1 回投与 (QW) 時の血漿中本薬濃度推移は、12 歳以上を対象とした BH29884 試験と類似していた (6.2.1 及び 6.2.4 参照)。また、母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて、年齢別 (12 歳以上及び 12 歳未満) に QW、Q2W 及び Q4W の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ を算出した (表 1)。各パラメータの平均値は、いずれの投与間隔においても 12 歳未満では 12 歳以上と比べて一貫して低い傾向が認められたが、その分布には年齢間で重なりがあることから、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は 12 歳以上の患者と 12 歳未満の患者で類似していると考えられた。

表 1: 年齢別、投与間隔別の血漿中本薬濃度 ($C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$) (母集団薬物動態モデルによる予測)

	12歳以上			12歳未満			全体		
投与間隔	例数	$C_{max,ss}$	$C_{trough,ss}$	例数	$C_{max,ss}$	$C_{trough,ss}$	例数	$C_{max,ss}$	$C_{trough,ss}$
QW	323	56.2 ± 16.6	52.3 ± 15.8	58	48.8 ± 9.17	44.8 ± 8.56	381	55.1 ± 15.9	51.2 ± 15.2
Q2W	323	59.4 ± 17.1	48.0 ± 15.4	58	52.2 ± 9.73	40.3 ± 8.34	381	58.3 ± 16.4	46.9 ± 14.8
Q4W	323	68.0 ± 18.5	39.7 ± 14.7	58	61.6 ± 11.3	31.5 ± 8.11	381	67.0 ± 17.7	38.5 ± 14.2

平均値 $\pm$ 標準偏差 ($\mu\text{g/mL}$)

また、インヒビターを保有しない 12 歳未満の日本人血友病 A 患者 13 例を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JO39881 試験) を 2017 年 9 月から実施中であり、当該試験において、本薬反復皮下投与時の薬物動態を検討した。本試験は Q2W コホート及び Q4W コホートから構成され、各コホートで 6 例以上が本薬を 12 週以上定期投与した時点で解析を実施した (データカットオフ日: 2018 年 3 月 14 日)。

Q2W コホートにおける血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $48.7 \pm 5.83 \mu\text{g/mL}$ (6 例)、投与 20 週後では $31.2 \pm 10.3 \mu\text{g/mL}$ (5 例) であった。

Q4W コホートにおける血漿中本薬のトラフ値は、投与 4 週後では $48.4 \pm 4.56 \mu\text{g/mL}$ (6 例)、投与 16 週後では $38.9 \pm 4.31 \mu\text{g/mL}$ (4 例) であった。

以上より、12 歳未満においても 12 歳以上と同様の投与間隔を用法・用量に設定することは可能と考えた。

機構は、提出された臨床薬理に関する資料から、インヒビターの有無及び年齢によらず、QW、Q2W 及び Q4W の投与間隔を用法・用量に設定することについて、薬物動態の観点からは受入れ可能と考える。なお、用法・用量の適切性は、現在実施中の国内第Ⅲ相臨床試験（JO39881 試験）の成績も含め、臨床試験における有効性及び安全性の結果に基づき議論する必要があるため、7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験（初回承認時 CTD5.3.3.1-1：ACE001JP 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD5.3.3.2-1：ACE002JP 試験）、国際共同第Ⅲ相試験 4 試験（CTD5.3.5.1-1：BH30071 試験、CTD5.3.5.1-2~3：BH29884 試験、CTD5.3.5.2-1：BO39182 試験及び CTD5.3.5.2-2：BH29992 試験）の結果が提出された。臨床試験の一覧を表 2 に示す。

表 2：臨床試験一覧

	試験番号 (開発相)	対象	登録被験者数	用法・用量の概略
国内	ACE001JP (Ⅰ)	Part A：日本人健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満) Part B：白人健康成人男性 (20 歳以上 45 歳未満) Part C：日本人重症血友病 A 患者 (12 歳以上 60 歳未満)	Part A：40 例 Part B：24 例 Part C：18 例	Part A：本薬 0.001、0.01、0.1、0.3 又は 1 mg/kg、若しくは プラセボを単回皮下投与。 Part B：本薬 0.1、0.3 又は 1 mg/kg、若しくは プラセボを単回皮下投与。 Part C ステップ C-1：初回は本薬 1 mg/kg、2 回目以降は 0.3 mg/kg を週 1 回皮下投与。 ステップ C-2：初回は本薬 3 mg/kg、2 回目以降は 1 mg/kg を週 1 回皮下投与。 ステップ C-3：本薬 3 mg/kg を週 1 回皮下投与。
	ACE002JP (Ⅰ/Ⅱ)	ACE001JP 試験 Part C に参加した 血友病 A 患者	16 例	本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を週 1 回皮下投与。
国際共同	BH30071 (Ⅲ)	インヒビター非保有重症血友病 A 患者 (12 歳以上)	A 群：36 例 B 群：35 例 C 群：18 例 D 群：63 例	A 及び D 群：本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。 B 群：本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 3 mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与。 C 群：本薬を投与しない 24 週間の観察期間の後、B 群と同一の用法・用量に切替え。
	BO39182 (Ⅲ)	血友病 A 患者 (12 歳以上)	PK run-in コホート 7 例 Expansion コホート 41 例	PK run in コホート：本薬 6 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与。 Expansion コホート：本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 6 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与。
	BH29884 (Ⅲ)	インヒビター保有血友病 A 患者 (12 歳以上)	A 群：35 例 B 群：18 例 C 群：49 例 D 群：11 例	A、C 及び D 群：本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。 B 群：本薬を投与しない 24 週間の観察期間の後、A、C 及び D 群と同一の用法・用量に切替え。
	BH29992 (Ⅲ)	インヒビター保有血友病 A 患者 (12 歳未満、又は体重が 40 kg 未満の 12~17 歳)	63 例 (うち 60 例が 12 歳未満)	本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与。

ACE001JP 試験は初回承認時に評価済みであることから、記載は省略する。また、ACE002JP 試験、BH29884 試験及び BH29992 試験は、初回承認時以降の継続投与を含む成績が本申請で提出された。これらの臨床試験の概要は省略し⁴⁾、初回承認後に得られた情報は審査の概略に記載する。BH30071 試験及び BO39182 試験の概要を以下に記載する。

⁴⁾「平成 30 年 2 月 13 日付け審査報告書ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg」参照

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : BH30071 試験、実施期間 2016 年 9 月～実施中 (データカットオフ日 : 2017 年 9 月 15 日))

インヒビターを保有せず、FVIII 製剤の投与を受けている 12 歳以上の血友病 A 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 14 カ国 39 施設で実施された。

試験登録前に FVIII 製剤の出血時投与を受けていた被験者は、試験登録直近 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上) により層別割付がなされ、A 群、B 群又は C 群に 2 : 2 : 1 でランダム化された (目標症例数 : A 群 34 例、B 群 34 例、C 群 17 例)。試験登録前に FVIII 製剤の定期投与を受けていた被験者は D 群に割り付けられた (目標症例数 40～60 例)。

用法・用量は、A 群及び D 群では、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回皮下投与することとされた (QW)。B 群では、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 3 mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与することとされた (Q2W)。C 群では、本薬を投与しない観察期間 (少なくとも 24 週間、FVIII 製剤による出血時投与のみを実施 : C_{control} 群) の後、B 群と同じ用法・用量の本薬の定期投与に切替えが可能とされた (C_{emi} 群)。

本試験には 152 例 (A 群 36 例、B 群 35 例、C 群 18 例、D 群 63 例、以下同順) (うち日本人被験者 19 例 (4 例、5 例、1 例、9 例)) が組み入れられた。A 群、B 群及び D 群で本薬が 1 回以上投与された被験者及び C 群で本薬を投与しない観察期間を開始した被験者 152 例 (36 例、35 例、18 例、63 例) (うち日本人被験者 19 例 (4 例、5 例、1 例、9 例)) が安全性解析対象集団 1 とされた。また、本薬投与に切り替えた後の C 群 (C_{emi} 群) 含む全ての群で本薬が 1 回以上投与された 150 例 (36 例、35 例、16 例、63 例) (うち日本人被験者 19 例 (4 例、5 例、1 例、9 例)) が安全性解析対象集団 2 とされた。A 群、B 群又は C 群に割り付けられた 89 例 (A 群 36 例、B 群 35 例、C 群 18 例) (うち日本人被験者 10 例 (4 例、5 例、1 例)) 全例が ITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

データカットオフ時点での観察期間の中央値 (範囲) は、A 群は 30.0 (21.4, 49.6) 週、B 群は 31.3 (24.4, 50.6) 週、C_{control} 群は 30.5 (14.4, 50.3) 週、D 群は 33.7 (18.4, 49.6) 週であった。

有効性の主要評価項目は、治療を要した出血の ABR ((有効性解析期間中の出血回数/有効性解析期間の総日数) × 365.25) とされ、A 群と C_{control} 群、B 群と C_{control} 群について、いずれも有意差が示された (表 3)。なお、日本人被験者の ABR の中央値 (範囲) は、A 群 (4 例) では 0.6 (0.00, 8.55)、B 群 (5 例) では 0.0 (0.00, 2.73)、C_{control} 群 (1 例) では 65.2 であった。

表 3 : 治療を要した出血の ABR の群間比較 (ITT)

	A 群 (36 例)	B 群 (35 例)	C _{control} 群 (18 例)
ABR の中央値 (範囲)	0.0 (0.00, 10.81)	0.0 (0.00, 26.83)	40.4 (4.27, 98.66)
ABR [95%信頼区間] ^a	1.5 [0.89, 2.47]	1.3 [0.75, 2.25]	38.2 [22.86, 63.76]
ABR の群間比 [95%信頼区間] ^a	0.04 [0.020, 0.075]	0.03 [0.017, 0.066]	—
p 値 ^a	<0.0001	<0.0001	—

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

検定の多重性を調整するため、初めに A 群と C_{control} 群を比較し、有意差が認められた場合は次に B 群と C_{control} 群の比較を行うこととした。

また、D 群 (63 例) における治療を要した出血の ABR の中央値 (範囲) は、0.0 (0.00, 12.74) であり、日本人被験者 (9 例) では 0.0 (0.00, 2.30) であった。

安全性について、データカットオフ日までに、安全性解析対象集団 2 において、84.7% (127/150 例) に 543 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 : 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団 2)

	A 群 (36 例)		B 群 (35 例)		Cemi 群 (16 例)		D 群 (63 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
注射部位反応	9 (25.0)	35	7 (20.0)	17	2 (12.5)	2	20 (31.7)	29
関節痛	7 (19.4)	19	6 (17.1)	13	1 (6.3)	3	14 (22.2)	35
上咽頭炎	2 (5.6)	3	6 (17.1)	8	0	0	10 (15.9)	13
上気道感染	4 (11.1)	4	4 (11.4)	4	0	0	8 (12.7)	8
頭痛	3 (8.3)	6	4 (11.4)	19	1 (6.3)	1	8 (12.7)	17
インフルエンザ	1 (2.8)	1	3 (8.6)	3	0	0	5 (7.9)	5

副作用は安全性解析対象集団 2 において、30.7% (46/150 例 : A 群 9 例、B 群 11 例、Cemi 群 2 例、D 群 24 例) に 110 件 (注射部位反応 83 件、頭痛 4 件、悪心、嘔吐、口腔咽頭痛各 2 件、注射部位紅斑、アフタ性潰瘍、下痢、腹痛、嗜眠、滑膜炎、関節痛、そう痒症、脱毛症、蕁麻疹、AST 増加、ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、節足動物咬傷、悪夢、不眠症、抑うつ気分各 1 件) 認められた。

重篤な有害事象は、安全性解析対象集団 2 において、12 例に 14 件 (A 群 1 例 1 件 : 医療機器のゆるみ 1 件、B 群 3 例 3 件 : 鼻出血、大腿骨骨折、被殻出血各 1 件、D 群 8 例 10 件 : 横紋筋融解症、滑膜炎、兎径部痛、感染、骨膜下膿瘍、創傷感染、鼻出血、マロリー・ワイス症候群、急性冠動脈症候群、自殺念慮各 1 件) 認められた。また、D 群で本薬増量⁵⁾後に腎結石症 1 件が認められた。いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は、未回復とされた D 群の鼻出血、急性冠動脈症候群各 1 件を除きいずれも回復又は軽快とされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例に 7 件 (B 群 : そう痒症、脱毛症、頭痛、嗜眠、悪夢、不眠症、抑うつ気分各 1 件) 認められた。なお、安全性解析対象集団 1 の C_{control} 群において、1 例 1 件 (血腫) の重篤な有害事象が認められたが、転帰は回復とされた。死亡は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、78.9% (15/19 例) に 63 件の有害事象が認められた。副作用は 36.8% (7/19 例 : A 群 1 例、B 群 2 例、D 群 4 例) に 11 件 (注射部位反応 10 件、下痢 1 件) 認められた。重篤な有害事象は B 群 1 例に被殻出血 1 件が認められ、転帰は軽快とされた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : BO39182 試験、実施期間 2017 年 1 月～実施中 (データカットオフ日 : 2017 年 12 月 15 日))

FVIII 製剤又はバイパス製剤の投与を受けている 12 歳以上の血友病 A 患者 (インヒビターを保有しているかは問わない) を対象に、本薬を 4 週に 1 回投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 6 カ国 17 施設で実施された。

本試験は PK run-in コホート (目標症例数 6 例) 及びそれに続く Expansion コホート (目標症例数 40 例) の 2 コホートから構成された。

PK run-in コホート : 試験は本コホートから開始され、用法・用量は、本薬 6 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与することとされた (Q4W)。本薬投与開始後の追跡期間が 6 週間以上となった時点の薬物動態及び安全性を確認後、Expansion コホートの開始の可否が判断された。

⁵⁾ 本薬を 24 週間以上投与した後、治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たし、メディカルモニターの承認が得られた場合、3 mg/kg の週 1 回投与への増量が可能とされた。

Expansion コホート：用法・用量は、本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与し、それ以降は 6 mg/kg を 4 週に 1 回皮下投与することとされた (Q4W)。

本試験の PK run-in コホートには 7 例（うち日本人被験者 2 例）、Expansion コホートには 41 例（うち日本人被験者 6 例）が組み入れられた。全例 (PK run-in コホート 7 例、Expansion コホート 41 例) に本薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。観察期間の中央値（範囲）は、PK run-in コホートでは 43.7 (41.7, 45.7) 週、Expansion コホートでは 25.6 (24.1, 29.4) 週であった。

有効性について、Expansion コホート (41 例) における治療を要した出血の ABR の中央値（範囲）は、0.0 (0.00, 32.07) であり、日本人被験者 (6 例) では 0.0 (0.00, 7.9) であった。

安全性について、データカットオフ日までに、PK run-in コホートの 100% (7/7 例) に 46 件、Expansion コホートの 73.2% (30/41 例) に 148 件の有害事象が認められた。PK run-in コホートで 2 例以上に発現した有害事象は、関節痛、背部痛、変形性関節症、上気道感染、高血圧、頭痛各 2 例であった。Expansion コホートで 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 26.8% (11/41 例)、注射部位反応 22.0% (9/41 例)、関節痛 19.5% (8/41 例)、頭痛 12.2% (5/41 例)、四肢痛 9.8% (4/41 例)、上気道感染 7.3% (3/41 例) であった。

副作用は、PK run-in コホートの 14.3% (1/7 例) に 1 件（注射部位反応）、Expansion コホートの 29.3% (12/41 例) に 30 件（注射部位反応 26 件、悪寒、失神寸前の状態、紅斑、発疹各 1 件）認められた。重篤な有害事象は PK run-in コホートの 1 例に 1 件（高血圧）、Expansion コホートの 1 例に 1 件（横紋筋融解症）認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は、両コホートともに認められなかった。

日本人被験者の安全性について、PK run-in コホートの 100% (2/2 例) に 6 件、Expansion コホートの 83.3% (5/6 例) に 28 件の有害事象が認められた。副作用は、Expansion コホートの 1 例に 8 件（注射部位反応 7 件、紅斑 1 件）認められたが、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.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本薬は、インヒビターを保有する血友病 A 患者に対する効能・効果で国内外において承認されている。血友病 A 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の治療及び非出血時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、インヒビターを保有しない血友病 A 患者における本薬の有効性は、国際共同試験である BH30071 試験を主要な試験として評価する。

また、FVIII に対するインヒビター（抗 FVIII 抗体）は、本薬を認識せず、本薬の FIXa 及び FX への結合を妨害しないため、インヒビターの有無は本薬の止血効果に影響しないと推測される (J Thromb Haemost 2014; 12: 206-13)。インヒビターの有無による影響を臨床試験成績から確認した上で、Q2W 及び Q4W の用法・用量の有効性については、BH30071 試験（インヒビター非保有患者対象）及び BO39182 試験（インヒビター非保有又は保有患者対象）を主要な試験として評価する。

安全性については、評価資料として提出された全ての臨床試験について、有害事象の発現状況等の評価する。なお、本申請データパッケージに含まれていない、データカットオフ日以降の安全性情報及び 12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JO39881 試験) についても有害事象の発現状況等を確認することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬の有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

主要な試験である BH30071 試験について、血友病 A 患者の出血の重篤性から、プラセボを対照薬として設定することは倫理的に問題があるため、FVIII 製剤の出血時投与を受けていた患者を、本薬を定期的に投与する群 (A 群: QW 及び B 群: Q2W) と本薬を投与しない群 (C 群) にランダムに割り付け、ABR を比較するデザインとした。BH30071 試験の主要評価項目とされた治療を要した出血の ABR について、A 群及び B 群と C 群の本薬を投与しない観察期間 (C_{control} 群) との間に有意差が示された (表 3)。

また、治療を要した出血の ABR 及び治療を要した出血が 0 であった被験者の割合について、インヒビターの有無 (保有、非保有)、年齢層 (12 歳以上、12 歳未満) 及び投与間隔 (QW、Q2W、Q4W) に基づく同様の結果が得られたことから (表 5)、インヒビターの有無や年齢層によらず、本薬の有効性は期待できると考える。

表 5: 各試験の治療を要した出血の ABR 及び治療を要した出血が 0 であった被験者の割合

	インヒビター	年齢	投与 間隔	治療を要した出血の ABR (中央値 (範囲))	治療を要した出血が 0 で あった被験者の割合
BH29884 試験 A 群 (35 例) ^a	保有	12 歳以上	QW	0.0 (0.00, 33.72)	62.9% (22/35 例)
BH29992 試験 (59 例) ^b	保有	12 歳未満	QW	0.0 (0.00, 4.54)	86.4% (51/59 例)
BH30071 試験 A 群 (36 例) ^a	非保有	12 歳以上	QW	0.0 (0.00, 10.81)	55.6% (20/36 例)
B 群 (35 例) ^a	非保有	12 歳以上	Q2W	0.0 (0.00, 26.83)	60.0% (21/35 例)
BO39182 試験 (41 例) ^c	保有・非保有	12 歳以上	Q4W	0.0 (0.00, 32.07)	56.1% (23/41 例)

QW: 1.5 mg/kg 週 1 回皮下投与、Q2W: 3 mg/kg 2 週 1 回皮下投与、Q4W: 6 mg/kg 4 週 1 回皮下投与

a: ITT

b: 12 週間以上投与した患者

c: Expansion コホート

なお、BH30071 試験の計画時点において、日本を含む多くの国で、インヒビター非保有の血友病 A 患者の非出血時治療として FVIII 製剤の定期投与が実施されていたため、FVIII 製剤の定期投与から本薬の定期投与に切り替える群 (D 群: QW) を設定し、ABR を検討した。D 群の被験者のうち 48 例は、BH30071 試験参加前に日常診療条件下の FVIII インヒビター保有又は非保有血友病 A 患者における出血回数及び出血の種類を記録した非介入試験である BH29768 試験に参加しており、FVIII 製剤の定期投与時の出血回数に係る情報を収集していた。この 48 例において副次的に評価された FVIII 製剤の定期投与時の治療を要した出血の ABR の中央値 (範囲) は 1.8 (0.00, 24.47)、負の二項回帰モデル⁶⁾ による推定値 [95% 信頼区間] は 4.8 [3.22, 7.09] であった。一方、BH30071 試験における本薬定期投与時にはそれぞれ 0.0 (0.00, 10.36) 及び 1.5 [0.98, 2.33] であった。

機構は、BH30071 試験及び BO39182 試験の治療を要した出血の ABR が、初回承認時に有効性が示された BH29884 試験の成績と遜色ないことから、本薬の有効性は期待できると考える。

⁶⁾ 時期 (投与前、投与後) を固定効果、被験者を反復測定効果とし、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

7.R.2.2 全集団と日本人集団の成績の一貫性について

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

BH30071 試験と BO39182 試験の Expansion コホートに組み入れられた日本人被験者数は、それぞれ 19 例及び 6 例と極めて限られているものの、以下の理由から、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。

- 初回承認時に、BH29884 試験及び BH29992 試験の結果から、日本人と外国人とで血漿中本薬の薬物濃度推移が類似していることが示されていること。また、BH29884 試験において日本人集団と全集団で有効性及び安全性に差異は認められていないこと⁴⁾。
- BH30071 試験及び BO39182 試験における治療を要した出血の ABR について、全集団と日本人集団で同様の結果が得られたこと（表 6）。

表 6：BH30071 試験及び BO39182 試験の治療を要した出血の ABR（全集団及び日本人集団）

	BH30071 試験								BO39182 試験	
	A 群 ^a		B 群 ^a		C _{control} 群 ^a		D 群 ^b		Expansion コホート ^b	
	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）	例数	中央値（範囲）
全集団	36	0.0 (0.00, 10.81)	35	0.0 (0.00, 26.83)	18	40.4 (4.27, 98.66)	63	0.0 (0.00, 12.74)	41	0.0 (0.00, 32.07)
日本人 集団	4	0.6 (0.00, 8.55)	5	0.0 (0.00, 2.73)	1	65.2	9	0.0 (0.00, 2.30)	6	0.0 (0.00, 7.9)

a：ITT、b：本薬を投与された全ての被験者

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

申請者は、臨床試験における安全性について、以下のように説明している。

4 つの国際共同試験で本薬が 1 回以上投与された 373 例において、有害事象は 84.2% (314/373 例) に、副作用は 27.9% (104/373 例) に認められた。有害事象及び副作用は各試験で同様の傾向を示し、初回申請時の成績と同様であった。また、これらの 4 試験におけるインヒビター有無別、投与間隔別及び年齢別の安全性についてそれぞれ検討した結果、安全性プロファイルに大きな違いはなかった（表 7）。なお、日本人においても特別な傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験における本薬の安全性プロファイルは、年齢、インヒビターの有無、本薬の投与間隔によらず一貫していた。

表 7：国際共同試験における有害事象の概況^a(本薬が 1 回以上投与された被験者。BH30071 試験、BO39182 試験、BH29992 試験及び BH29884 試験を併合^b)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計 (373 例)	314 (84.2)	43 (11.5)	104 (27.9)
試験			
BH30071 試験 (150 例)	127 (84.7)	12 (8.0)	46 (30.7)
BO39182 試験 (48 例)	37 (77.1)	2 (4.2)	13 (27.1)
BH29992 試験 (63 例)	54 (85.7)	10 (15.9)	12 (19.0)
BH29884 試験 (112 例)	96 (85.7)	19 (17.0)	33 (29.5)
インヒビター			
保有 (183 例)	155 (84.7)	29 (15.8)	47 (25.7)
非保有 (190 例)	159 (83.7)	14 (7.4)	57 (30.0)
投与間隔			
1.5mg/kg QW (274 例)	239 (87.2)	38 (13.9)	78 (28.5)
3 mg/kg Q2W (51 例)	38 (74.5)	3 (5.9)	13 (25.5)
6 mg/kg Q4W (48 例)	37 (77.1)	2 (4.2)	13 (27.1)
年齢			
2 歳未満 (5 例)	4 (80.0)	0	1 (20.0)
2 歳以上 12 歳未満 (55 例)	48 (87.3)	9 (16.4)	11 (20.0)
12 歳以上 18 歳未満 (47 例)	42 (89.4)	5 (10.6)	15 (31.9)
18 歳以上 65 歳未満 (253 例)	210 (83.0)	28 (11.1)	76 (30.0)
65 歳以上 (13 例)	10 (76.9)	1 (7.7)	1 (7.7)

a：3 mg/kg の週 1 回投与への増量後の情報を含む

b：各試験のデータカットオフは、それぞれ 2017 年 9 月 15 日、同年 12 月 15 日、同年 10 月 5 日及び同年 9 月 8 日

また、初回承認時の評価資料であった ACE002JP 試験、BH29884 試験及び BH29992 試験は、初回承認後にも継続投与が行われ、本申請のデータカットオフ時点（それぞれ 2017 年 8 月 31 日、同年 9 月 8 日及び同年 10 月 5 日）までにそれぞれ以下の重篤な有害事象が新たに認められた。初回承認時に評価済みの血栓性微小血管症を除き、いずれも本薬との因果関係は否定された。転帰は、直腸出血（死亡、初回承認時に評価済み）、伝染性単核症（未回復）、出血性関節症（回復・後遺症あり）を除き回復又は軽快とされた。

ACE002JP 試験：伝染性単核症、出血性大腸潰瘍各 1 例 1 件

BH29884 試験：出血性関節症 4 例 4 件、医療機器関連感染 2 例 2 件、血栓性微小血管症、筋肉痛、骨壊死、軟部組織出血、ウイルス性胃腸炎、細菌性髄膜炎、直腸出血、歯の発育障害、胸痛、腎周囲血腫、故意の自傷行為各 1 例 1 件（血栓性微小血管症及び直腸出血は初回申請時のデータカットオフ以降に発現したが、初回承認時に評価済み）

BH29992 試験：医療機器関連感染、筋肉内出血各 2 例 2 件、靱帯捻挫、喘息、出血、頭痛、精巣上体炎各 1 例 1 件

なお、申請後に提出された安全性の更新情報（60-Day Update Report⁷⁾）において、重篤な有害事象として新たに扁桃炎が 1 例 3 件に、創傷感染、横紋筋融解症、上部消化管出血、筋断裂、肉離れ、脳出血、不整脈が各 1 例 1 件に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は脳出血（回復・後遺症あり）を除き回復又は軽快とされた。

⁷⁾ 各試験のデータカットオフ日は、BH30071 試験、BO39182 試験、BH29992 試験及び BH29884 試験でそれぞれ 2018 年 2 月 7 日、同年 2 月 9 日、2017 年 10 月 5 日及び同年 9 月 8 日

重篤な副作用は、初回承認時に報告された、血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症（血栓性微小血管症 3 件、表在性血栓性静脈炎、海綿静脈洞血栓症各 1 件、いずれも BH29884 試験）又は皮膚壊死⁸⁾のみであり、初回承認後に血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を新たに発現した症例は報告されていない。血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は、インヒビター保有患者において、本薬投与中の出血の治療に高用量の aPCC 製剤を高頻度で使用した際に発現したことから、本薬投与中は aPCC 製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の投与を避ける旨、添付文書等で注意喚起をするとともに、本薬を使用する医師・施設の要件を設定する等の安全対策を実施している。インヒビター非保有患者においては、本薬と FVIII 製剤の併用により凝固能が増強する可能性があるため、BH30071 試験及び BO39182 試験の治験実施計画書では、出血の治療に FVIII 製剤を投与する場合、止血できると考えられる最低用量で使用するよう規定していた。FVIII 製剤によって治療された本薬投与中の出血は、BH30071 試験では 60 例 131 件、BO39182 試験の PK run-in コホートでは 2 例 3 件、Expansion コホートでは、18 例 51 件あったが、血栓塞栓性事象、血栓性微小血管症や過凝固状態が疑われる有害事象は認められていない。インヒビター非保有患者については、出血時の FVIII 製剤による治療に関し医師があらかじめ患者に指導を行うよう添付文書等で注意喚起するとともに、医師・施設の要件を設定する等の安全対策を行う予定である。インヒビター保有患者に対し本薬を使用する際の施設・医師の要件を満たす施設数は、2018 年 8 月現在 125 施設（導入施設：106 施設、フォロー施設：19 施設）である。一方、インヒビター非保有患者に対し FVIII 製剤による治療が行われている施設は 1,000 施設程度あることから、インヒビター保有患者を診療していない施設においても本薬の使用が想定される。そのため、①インヒビター保有患者に本薬を使用する施設と、②インヒビター非保有患者のみに本薬を使用する施設のそれぞれについて、医師・施設の要件を設定することとした。①の施設に係る要件は、初回承認時から変更はない。②の施設に係る要件については、インヒビター非保有患者にはバイパス製剤の投与は行われないことから、バイパス製剤の使用及びその副作用（血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症）の対処に係る要件は設定しないこととした。主な要件は以下のとおりである。

- 医師要件：血友病治療に関する知識・経験として、インヒビター非保有血友病 A 患者に対して FVIII 製剤を用いた治療経験を有する医師であること。また、MR により製品及び安全対策の説明を受け、本薬に関する知識を有する医師であること。
- 施設要件：本薬の安全対策に協力可能、重大な出血・手術に対する適切な処置を行うことが可能な施設、又はこれらの施設と連携が可能であること。

②の施設において新たにインヒビターを発現した患者が確認された場合には、①の要件を満たす導入施設に連絡し、導入施設においてインヒビター保有患者としての治療が開始される必要があることを、②の施設の医療関係者に対し説明する。また、患者に対しては、本薬を投与中である旨、新たにインヒビターが発現した場合の注意喚起、緊急連絡先等を記載した「連絡カード（インヒビター非保有編）」を交付する。調剤時には、当該カードの情報から、要件を満たす施設からの処方であること、インヒビター非保有患者に対しバイパス止血製剤が処方されていないことを確認するよう、薬局に対して協力を依頼する。

ショック・アナフィラキシーは、いずれの臨床試験でも認められていない。

⁸⁾ 皮膚壊死は初回承認時には血栓塞栓性事象に分類されたが、本申請では血栓塞栓性事象を定義する MedDRA 標準検索式が変更されたため、血栓塞栓性事象には分類されなかった。

免疫原性について、申請後に、BH29992 試験のコホート C において、有効性の減弱（APTT 延長及び出血事象の発現等）を伴う ADA 発現症例が 1 例認められた（6.R.1 参照）。

また、本申請データパッケージに含まれない、海外で実施中の臨床試験及び患者救済を目的とした治験外治験薬提供プログラムにおいて、2018 年 9 月 21 日時点で、本薬の投与を受けていた患者の死亡が 5 例（頭蓋内出血と播種性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）による敗血症を合併した 1 例、頭蓋内出血、偽腫瘍、盲腸穿孔、外傷性の頭部損傷各 1 例）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ている。

7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

本薬は、2017 年 11 月に米国で、2018 年 2 月に欧州で承認され、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、報告期間：2017 年 11 月 16 日～2018 年 5 月 15 日、国内販売開始前）において、海外製造販売後に累計 236 例に投与されたと推定されている。当該報告期間までに重篤な有害事象は 81 件報告され、4 件以上報告された重篤な有害事象は、出血 11 件、疼痛 5 件、運動性低下、関節損傷及び静脈損傷各 4 件であった。また、死亡が 1 例（心突然死）報告されたが、本薬との因果関係は否定されている。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績において、インヒビター保有患者に Q2W 及び Q4W の投与を行った際に、QW 投与と比較して新たな安全性上の懸念は認められていない。ただし、本薬の重要な特定されたリスクである aPCC 製剤併用時の血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症に係るリスクを低減するために、これまでに引き続き、製造販売後の安全対策を徹底することが重要である。

一方、インヒビター非保有患者では、出血時に止血を目的として FVIII 製剤を投与した際、血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症が疑われる症状は、臨床試験においては認められていないことから、現時点では、インヒビター非保有患者のみに本薬を使用する施設において、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症への対処に係る要件を設定しないことは受入れ可能と考える。しかし、臨床試験において検討された例数は限られていること、製造販売後においては様々な種類の FVIII 製剤との併用が想定されることを勘案すると、製造販売後に FVIII 製剤併用時の安全性情報を収集することは重要であり、収集された情報をもとに製造販売後の安全対策の見直しを随時行っていくことも必要である。

7.R.4 効能・効果について

本申請の効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした BH30071 試験及び BO39182 試験の結果、インヒビター非保有患者における本薬の有効性が示され、安全性プロファイルも良好であった（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。以上より、インヒビター非保有患者に対する効能・効果を追加することとした。本薬は、既存の FVIII 製剤とは異なり、高力価（5 BU/mL 以上）のインヒビターを保有する患者に対しても使用可能であるため、効能・効果においては、本薬の投与対象を明確にする必要があると考え、「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」、「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とインヒビターの有無により書き分けることとした。

機構は、本薬の効能・効果については、今回の適応追加により、先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者全体が対象となり、インヒビターの保有と非保有を書き分ける必要性はないことから、インヒビターの有無に係る記載を削除した「先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と考える。既存の FVIII 製剤との適応範囲の違いについては、効能・効果の記載で説明することには限界があるため、添付文書等において情報提供することが適切と考える。

また、インヒビター非保有患者における本薬の臨床的位置付けについては以下のように考える。

インヒビター非保有患者に対しては、定期的な投与が可能な FVIII 製剤が承認され使用されているが、従来使用されてきた FVIII 製剤の用法・用量は隔日から週 3 回程度と頻回であり、最近承認された半減期延長 FVIII 製剤でも週に 1 回以上の静脈内投与が必要とされている（製剤により承認用法・用量は異なる）。これに対し本薬は、1 週、2 週又は 4 週間隔の皮下投与が可能で、投与の頻度は FVIII 製剤に比べて低いことから、血管確保が困難な患者等において有用性が期待できる。ただし、本薬の使用実績は FVIII 製剤に比し乏しく、安全性プロファイルについては製造販売後に収集される情報も含め注視していく必要がある。以上より、本薬はインヒビター非保有患者に対する新たな定期投与の選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の既承認用法・用量における維持投与の投与間隔は QW である。本申請による Q2W、Q4W の投与間隔を用法・用量に追加することについて、申請者は以下のように説明している。

実施した臨床試験において、インヒビターの有無によらず、一貫した本薬の QW、Q2W 及び Q4W 投与時の有効性が示され、QW について 12 歳以上と 12 歳未満とで同様の有効性が示された（表 5）。安全性については、インヒビター保有患者における aPCC 製剤の併用に関連した血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を除き、本薬の用法・用量、年齢、インヒビターの有無による安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

また、12 歳未満の小児における Q2W、Q4W については、血漿中本薬濃度推移及び母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション結果が、小児と成人で類似していたこと等から、年齢によらず当該投与間隔を用法・用量に追加することは可能と考えられた（6.R.2 参照）。加えて、現在実施中の 12 歳未満の小児インヒビター非保有患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JO39881 試験）の中間報告（データカットオフ日：2018 年 3 月 14 日）において、以下の有効性、安全性の成績が得られている。

本試験に組み入れられた 13 例（Q2W コホート：6 例、Q4W コホート：7 例）に本薬が投与され、全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。投与期間の中央値（範囲）は、Q2W コホートでは 21.2（18.3, 22.1）週、Q4W コホートでは 16.1（4.3, 16.6）週であった。

有効性について、治療を要した出血は、Q2W コホートの 6 例中 3 例に 4 件、Q4W コホートの 7 例中 2 例に 2 件発現し、いずれも外傷性出血であった。治療を要した出血の ABR の中央値（範囲）は、Q2W コホートでは 1.1（0.00, 4.45）、Q4W コホートでは 0.0（0.00, 4.30）であった。安全性について、13 例全例に 78 件の有害事象が認められた。2 例以上に発現した有害事象は、挫傷 10 例、擦過傷、上咽頭炎各 4 例、靱帯捻挫、インフルエンザ各 3 例、創傷、転倒、胃腸炎、上気道感染、口内炎各 2 例であった。副作用、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象は認められていない。

以上より、インヒビターの有無又は年齢によらず、QW、Q2W 及び Q4W の投与間隔を用法・用量に設定することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、国内第Ⅲ相試験（JO39881 試験）が完了した段階で、試験成績を本薬を使用する医療機関等に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

インヒビター保有血友病 A 患者については、現在実施している、インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした使用成績調査において、Q2W 及び Q4W 投与時の安全性及び有効性に係る情報も収集する予定である。

インヒビター非保有血友病 A 患者については、臨床試験では FVIII 製剤併用時に血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は発現しておらず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。しかし、製造販売後においては様々な種類の FVIII 製剤との併用が想定されること等から、インヒビター非保有血友病 A 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、FVIII 製剤併用時の安全性に係る情報を収集する予定である。

機構は、製造販売後調査に関する申請者の方針は受入れ可能と考える。

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

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。

8.2 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目について、FVIII に対するインヒビターの有無によらず、先天性 FVIII 欠乏患者における QW、Q2W 及び Q4W 投与の有効性は示され、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考えることから、定期投与の選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ヘムライブラ皮下注 30 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 90 mg、同皮下注 105 mg、同皮下注 150 mg
[一 般 名] エミシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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

なお、専門委員から、表 5 に記載された臨床試験の観察期間はそれぞれ異なるため、各臨床試験の結果の厳密な比較は難しいことに留意すべき、との指摘があった。また、投与間隔を変更した際の有効性及び安全性への影響については情報が不足していることも考慮し、機構は、本薬の投与間隔については、個々の患者の状況によって慎重に選択する必要がある旨を適切に情報提供するよう申請者に指導し、申請者は適切に対応した。

機構は、下記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。

- 中和活性を有する ADA により本薬の効果が減弱した場合、出血が惹起されるおそれがあるため、本薬は生涯にわたっての使用が想定されることにも留意し、申請者が血漿中本薬濃度測定に積極的に協力するとともに、中和活性を有する ADA 発現が疑われる臨床検査値推移や臨床症状等について、早期に情報提供する必要がある。

- FIXa 及び FX と結合し FVIII の補因子機能を代替する本薬と、血液凝固カスケードの中で多様な機能を示す FVIII とでは、凝固系に及ぼす影響は異なると想定されることから、本薬の有効性及び安全性については引き続き製造販売後にも注視していくことが重要である。
- FVIII 製剤との併用に係る臨床試験成績は限られていること、及び現在の臨床現場では種々の FVIII 製剤が使用されていることから、製造販売後調査における本薬と FVIII 製剤の併用状況（薬剤名、投与量等）や FVIII 製剤併用時の安全性の情報を適切に収集し、得られた情報を医療現場に提供することは極めて重要である。

申請者は、BH29992 試験において本薬の効果減弱を伴う ADA 発現症例が認められたことを踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）において安全性検討事項として設定している「免疫原性」について、「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更すると説明している。また、「FVIII 製剤との併用時の安全性」を「重要な不足情報」に追加すると説明している。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 8 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し、表 9 及び表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 8 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
・血拴塞栓症（aPCC との併用時） ・血拴性微小血管症（aPCC との併用時） ・免疫原性	・血拴塞栓症（FVIIa/FX との併用時） ・血拴性微小血管症（FVIIa/FX との併用時） ・本薬の血液凝固検査結果への影響に起因する不適切な止血管理に伴う重大な出血 ・ショック・アナフィラキシー →免疫原性	- なし ・FVIII 製剤との併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・本薬を長期投与した際の出血抑制効果（ACE002JP 試験に組み入れられた患者を対象に検討）		

下線、取消線部：今回の申請に伴う変更

表 9 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^a ・製造販売後臨床試験^b ・使用成績調査（全例調査）^a ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供^a ・使用条件の設定（施設要件及び医師要件の設定、要件の確認及び MR による事前説明がされた施設に納品可能とする流通管理等） ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイドの作成及び提供） ・患者への情報提供（患者ハンドブック及び患者カードの作成及び提供）

a：インヒビター保有血友病 A 患者を対象に実施中

b：承認取得後に継続中の臨床試験（ACE002JP 試験、BH29884 試験、BH29992 試験、BH30071 試験、BO39182 試験及び JO39881 試験）の対象患者のうち、承認効能・効果、用法・用量で本薬を継続投与される患者について製造販売後臨床試験に読み替えて実施する。

下線部：今回の申請に伴う変更

表 10 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬投与下での種々の FVIII 製剤の具体的な投与状況及びそれに関連した安全性情報（血拴関連事象）の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を新規に投与する予定のインヒビター非保有血友病 A 患者のうち、本薬投与開始後に FVIII 製剤が投与された症例
観察期間	本薬投与開始後 12 カ月間
予定症例数	80 例程度（合計で 200 回超の出血エピソードに係る情報が収集できる見込み）
主な調査項目	患者背景、本薬投与状況、出血時以外の FVIII 製剤投与状況（薬剤名、投与量、投与日、投与スケジュール、使用理由）、FVIII 製剤による治療を要した出血の状況（出血：有無、日時、種類、部位、出血と判断した症状、FVIII 製剤投与状況：薬剤名、投与量、投与日、投与スケジュール）、血拴関連事象の発現状況

2. 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

2.1 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。

2.2 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、CTD 5.3.5.2-1）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及び治験依頼者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及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（出血データの治験依頼者への報告に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- ・治験実施計画書からの逸脱に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

3. 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・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 40 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

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

（取消線部削除）

[用法及び用量]

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

~~・1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。~~

・1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間の間隔

・1 回 6 mg/kg（体重）を 4 週間の間隔

（下線部追加、取消線部削除）

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	肥満度指数
C _{av}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{trough,ss}	Trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中濃度トラフ値
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FIX	Factor IX	血液凝固第 IX 因子
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	Factor X	血液凝固第 X 因子
ITT	Intent-to-treat population	Intent-to-treat の原則に基づく対象集団
KA	Absorption rate constant	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MR	Medical representative	医薬情報担当者
QW	Weekly	1 週間隔投与
Q2W	Every 2 weeks	2 週間隔投与
Q4W	Every 4 weeks	4 週間隔投与
V/F	Apparent volume of distribution (estimated by a model-based analysis)	見かけの分布容積(モデルに基づく解析で推定)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エミズマブ (遺伝子組換え)