

審議結果報告書

令和元年9月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イスパロクト静注用500、同静注用1000、同静注用1500、
同静注用2000、同静注用3000
[一般名] ツロクトコグ アルファ ペゴル（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30年10月25日

[審議結果]

令和元年8月23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。

審査報告書

令和元年8月6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] イスパロクト静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000

[一般名] ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成30年10月25日

[剤形・含量] 1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本質] ツロクトコグ アルファ ペゴルは、修飾糖タンパク質 (分子量: 約 216,000) であり、ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) の Ser750 に付加している糖鎖の非還元末端に2本のポリエチレングリコール鎖 (合計の平均分子量: 約 40,000) がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。

Turoctocog Alfa Pegol is a modified glycoprotein (molecular weight: ca. 216,000) in which non-reducing end of a glycan at Ser750 of Turoctocog Alfa (Genetical Recombination) is attached to neuraminic acid conjugated to 2 polyethylene glycol polymers (total average molecular weight of the polymers: ca. 40,000) via the linker.

[構造]

PEG 化部位:

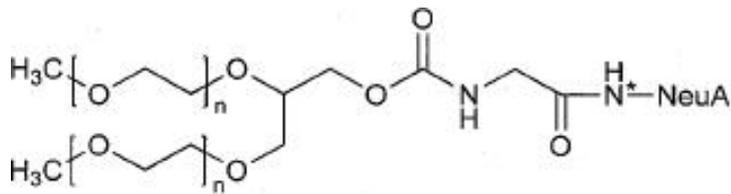
H 鎖 S750

主な糖鎖の推定構造:

H 鎖 S750

PEG-NeuA-Gal-GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式:



***NeuAのアミノ基**

分子式：C₇₄₈₀H₁₁₃₈₁N₁₉₉₉O₂₁₇₇S₆₂ (タンパク質部分、2本鎖)

H鎖 C₃₉₂₇H₅₉₈₁N₁₀₄₃O₁₁₅₁S₂₉

L鎖 C₃₅₅₃H₅₄₀₀N₉₅₆O₁₀₂₆S₃₃

分子量：約 216,000

[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]

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2 mL/分で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、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。

12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。

[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。

審査報告(1)

令和元年6月17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] イスパロクト静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
- [一般名] ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
- [申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成30年10月25日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1~2 mL/分で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、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎投与から開始し、その後、患者の状態及び医師の判断に基づき、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 2 回投与又は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与に適宜調節する。

12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 50~75 国際単位を週 2 回投与する。患者の状態に応じて、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に調節することができる。

[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	7
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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	13
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	16
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	30
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	30

[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 の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、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 製剤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、非修飾型の遺伝子組換え FVIII 製剤及び血漿中消失半減期の延長を目的として修飾がなされた遺伝子組換え FVIII 製剤がそれぞれ複数承認されている。また、FVIII 機能代替製剤として、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるエミシズマブ（遺伝子組換え）製剤が承認されている。

本薬は、ノボエイトの有効成分であるツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）に分子量約 40 kDa の PEG を結合させた遺伝子組換え FVIII である。本薬は、PEG 化することにより、非修飾型の FVIII より血漿中消失半減期を延長させ、投与頻度を減らすことを目的として開発が行われた。

本邦においては、2012 年 1 月から実施された本邦を含む 22 カ国が参加する 12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（3859 試験）等の成績に基づき、今般、製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、2019 年 2 月に米国で承認されており、2019 年 5 月時点で、欧州では審査中である。

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

ヒト腎細胞 mRNA から得た FVIII 遺伝子の B ドメインを切断型 B ドメインに置換したのち、発現ベクターに挿入し、得られた遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、最適なクローン株が単離された。この細胞株を起源として、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内在性レトロウイルス様粒子以外に、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。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。

なお、MCB 及び WCB は本邦既承認であるノボエイトのものと同一である。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコでの細胞増殖、種培養バイオリアクターでの細胞増殖、 バイオリアクターでの細胞培養、回収物の清澄化、捕捉、抗 FVIII 抗体アフィニティークロマトグラフィー、*クロマトグラフィー1 、ウイルスろ過、*クロマトグラフィー2 、 、PEG 化、*クロマトグラフィー3 、 （ ）、*クロマトグラフィー4 及び *クロマトグラフィー5 工程からなる。得られた原薬は、 製容器を用いて -80°C で保存される。

重要工程は、捕捉及びウイルスろ過工程とされている。捕捉工程後の溶出液及び *クロマトグラフィー2 工程後の溶出液（ の ）が原薬の重要中間体として管理されている。

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 細胞の他、抗 FVIII 抗体アフィニティークロマトグラフィー工程において、CHO 細胞により産生される抗 FVIII モノクローナル抗体が、XXXXXXXXXX 工程において、CHO 細胞により産生される XXXXXXXXXX が、それぞれ使用されており、いずれも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ている (2.1.1 参照)。

また、XXXXXXXXXX バイオリクターにおける細胞培養液 (未加工/未精製バルク) について外来性ウイルス否定試験 (*in vitro* 試験)、微生物汚染の否定試験及びマイコプラズマ否定試験が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感感染性物質は検出されていない。なお、細胞培養液に対する外来性ウイルス否定試験 (*in vitro* 試験)、微生物汚染の否定試験及びマイコプラズマ否定試験は工程管理試験として設定されている。

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 (クロマトグラフィー工程では使用回数の上限で実施した樹脂を含む) 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)			
	eMuLV	MVM	IBRV	BEV
捕捉 (TritonX-100 処理)	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX ^{a)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
抗 FVIII 抗体アフィニティークロマトグラフィー	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX ^{a)}	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
*クロマトグラフィー1	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
ウイルスろ過	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
総ウイルスクリアランス指数	>16.1	>9.5	>12.2	>13.7

a) XXXXXXXXXX。

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は、以下のとおりである (それぞれの製法を、製法 A、B、C、D (申請製法) とする)。

- 製法 A から製法 B : XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX
- 製法 B から製法 C : XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX の変更、XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX の変更
- 製法 C から製法 D : XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX の変更 (XXXXXXXXXX から XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX 工程における XXXXXXXXXX の変更 (XXXXXXXXXX の変更)、XXXXXXXXXX の変更

非臨床試験及び第 I 相試験では製法 A、第 III 相試験では製法 B、C 及び D の原薬を用いて製造された製剤が使用されている (3、4、5、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。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造、物理的・化学的性質及び生物学的性質

表 2 に示す特性解析が、本薬又は XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 中間体で実施された。

表2 特性解析の概略

項目	
構造	<ul style="list-style-type: none"> ・一次構造、ジスルフィド結合、[REDACTED]、PEG化部位 ・アミノ酸修飾 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) ・糖鎖修飾 (N結合型糖鎖、O結合型糖鎖) ・ドメイン構造、PEG化プロファイル、二次構造及び高次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、溶解性、熱安定性
生物学的性質	[REDACTED]、FVIII活性 ([REDACTED]、[REDACTED])、トロンビン生成能、[REDACTED]

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、[REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED] 又は [REDACTED]) ([REDACTED]) 及び [REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED]) が目的物質関連物質とされた。また、*不純物1、[REDACTED] (主に [REDACTED] 又は [REDACTED]) ([REDACTED]) 及び *不純物2 が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物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

HCP、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、*不純物3、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、残留 [REDACTED] ([REDACTED])、残留 [REDACTED]、*不純物4、*不純物5 及び *不純物6 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、HCP 及び *不純物3 は *クロマトグラフィー2 工程後の溶出液 ([REDACTED] の [REDACTED] [REDACTED]) にて管理され、*不純物4、*不純物5 及び *不純物6 は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ([REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED])、pH、純度試験 (純度 [REDACTED] / *不純物2 [REDACTED] / *不純物5 [REDACTED] / *不純物6 [REDACTED] / *不純物4 [REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン、微生物限度、力価 ([REDACTED])、比活性及び定量法 ([REDACTED] ([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。

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	3	-80±10℃	36 カ月 ^{a)}	[REDACTED] 製容器
加速試験 ^{b)}	各 1	-40±5℃	12 週間	
苛酷試験 (温度) ^{c)}	1	-20±5℃	3 カ月	
	1	5±3℃	4 週間	

- a) 60 カ月まで継続中
- b) 製法 B 及び製法 D の原薬を使用
- c) 製法 B の原薬を使用

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。加速試験では、 の低下及び*不純物1の増加が認められたが、規格に適合した。苛酷試験では、 -20°C 及び 5°C のいずれの保存温度条件でも、 の低下、純度の低下、 の低下、*不純物2の増加、*不純物1の増加及び の増加の傾向が認められ、さらに、 -20°C の保存条件においては () の低下、 の低下及び の増加傾向も認められたが、規格に適合した。

以上より、原薬の有効期間は、 製容器を用いて $-80\pm 10^{\circ}\text{C}$ 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 500、1000、1500、2000 又は 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、精製白糖、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム、L-メチオニン、塩化カルシウム水和物、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加される。

また、添付溶解液として、ガラス製シリンジ (容量 5 mL) に充てんされた 4.3 mL の日局「生理食塩液」が添付されており、コンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化 (の 、 の 及び への)、混合、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、キャッピング (施栓) 及び目視検査工程からなる。重要工程は、製剤化、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

また、添付溶解液の製造工程は、製剤化 (への の)、ろ過 1、ろ過 2、充てん、蒸気滅菌、目視検査・試験、及び の からなる。

それぞれ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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、 及び 条件の変更が行われ、製法変更前後の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。

非臨床試験及び第 I 相試験では変更前の製造方法で使用された製剤が使用されている。第 III 相試験では変更後の製造方法で製造された製剤が使用されている。

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 (())、再溶解時間/溶解性、浸透圧、pH、純度試験 (純度 () 及び*不純物2 ())、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、 (())、力価 (()) 及び定量法 (()) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

500、1000、1500、2000 及び 3000 IU 製剤は、製剤処方中の各添加剤の含量が同一で、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 500 及び 3000 IU 製剤を安定性の面から両端とするブラケット法を適用して、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 a)	500 IU : 5 ロット 500 IU : 1 ロット	5±3°C	30 カ月 b) 18 カ月 c)	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル	
	3000 IU : 2 ロット 3000 IU : 2 ロット 3000 IU : 1 ロット		30 カ月 c) 18 カ月 b) 24 カ月 d)		
	500 IU : 6 ロット 3000 IU : 5 ロット		30±2°C、 75±5% RH		12 カ月
			40±2°C、 75±5% RH		6 カ月
溶解後安定性試験 e)	500 IU : 2 ロット 3000 IU : 2 ロット	5±3°C	溶解して 48 時間		
		30±2°C	溶解して 24 時間		
光安定性試験	500 IU : 1 ロット 3000 IU : 1 ロット	25°C以下	総照度 : 120 万 lux・h 以上 総近紫外放射エネルギー : 250 W・h/m ²	クロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル (紙箱有又は無)	

a) 製法 B の原薬及び製法 D の原薬を用いた製剤で試験

b) 30 又は 36 カ月まで継続中

c) 36 カ月まで継続中

d) 30 カ月まで継続中

e) 5±3°Cで4~19 カ月保存後の製剤、又は5±3°Cで18~19 カ月保存後に30±2°Cで12 カ月保存した製剤で試験

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。加速試験 (30°C) では、*不純物1の増加が認められたが、規格に適合した。加速試験 (40°C) では、■■■■の低下、■■■■の低下、■■■■の低下、■■■■の増加、*不純物2の増加及び*不純物1の増加が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。溶解後安定性試験は、添付溶解液で溶解後に実施され、5±3°Cで48時間、30±2°Cで24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、クロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、凍結を避けて5±3°Cで保存するとき、24カ月とされた。

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 (薬力学的特性を検討した *in vitro* 試験、血友病 A のモデル動物である FVIII-KO マウス及び血友病 A イヌを用いた *in vivo* 試験)、副次的薬理試験 (血漿中の安定性等を評価した *in vitro* 試験) 及びカニクイザル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 VWF への結合 (CTD 4.2.1.1-1)

本薬、ノボエイト及びアドベイトについて、ELISA により VWF との解離定数を算出したところ、そ

れぞれ 0.30 nmol/L、0.20 nmol/L 及び 0.23 nmol/L であり、いずれも VWF への結合性が確認された。

3.1.1.2 FVIIIa としての活性化及び不活化 (CTD 4.2.1.1-2 及び CTD 4.2.1.1-3)

本薬、ノボエイト及びアドベイトをトロンビンで活性化し、FIXa、FX 及びリン脂質小胞を反応させた際の FX の活性化速度を測定したところ、FVIIIa としての補因子活性及びトロンビンによる活性化速度に明確な差は観察されなかった。

また、本薬、ノボエイト及びアドベイトをトロンビンで活性化し、プロテイン S 存在下で APC と反応させた後、FIXa、FX 及びリン脂質小胞と反応させた際の FX の活性化速度を測定したところ、FVIIIa としての補因子活性の APC による不活化に明確な差は観察されなかった。

3.1.1.3 トロンビン生成への影響 (CTD 4.2.1.1-4 及び CTD 4.2.1.1-5)

血友病 A 患者由来の血漿に、本薬又はノボエイトを添加し、TF 又は FXIa による活性化を TGA により評価したところ、いずれの場合も、添加量が多いほど、最大トロンビン生成量の増加が観察された。また FXIa による活性化では、添加量が多いほど、最大トロンビン生成時間が短縮することも観察された。

3.1.1.4 TEG への影響 (CTD 4.2.1.1-6)

FVIII-KO マウスから採取した血液に本薬又はアドベイトを添加し、TEG による評価を行った。その結果、添加量が多いほど、血液凝固能の活性化が観察された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 FVIII-KO マウスにおける止血効果 (用量反応性)

3.1.2.1.1 尾切断出血モデルによる評価 (CTD 4.2.1.1-7)

FVIII-KO マウスに本薬又はアドベイト (6.25、12.5、25、50、100 及び 200 IU/kg) を投与した (雌雄計 12 匹/群)。投与 5 分後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った。本薬群及びアドベイト群において、総出血時間の ED₅₀ 値は 16.6 及び 18.7 IU/kg、出血量の ED₅₀ 値は 9.3 及び 9.8 IU/kg と推定された。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果における用量反応性について、アドベイトとの差異は認められないと考察している。

3.1.2.1.2 伏在静脈切断出血モデルによる評価 (CTD 4.2.1.1-8)

FVIII-KO マウスに本薬又はアドベイト (2、5、10、20 及び 40 IU/kg) を投与した (雌雄計 7~8 匹/群)。投与 5 分後に伏在静脈切断を行い、その後 30 分間の出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った。出血量の ED₅₀ 値は、本薬群及びアドベイト群でそれぞれ 3.9 及び 4.9 IU/kg と推定された。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果における用量反応性について、アドベイトとの差異は認められないと考察している。

3.1.2.1.3 尾静脈切断出血モデルによる評価 (CTD 4.2.1.1-9)

FVIII-KO マウスに本薬又はノボエイト (0.15、0.31、0.63、1.25、2.5 及び 5 IU/kg) を投与した (雌雄計 12 匹/群)。投与 5 分後に尾静脈切断を行い、その後 60 分間の出血時間と出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った。本薬群及びノボエイト群において、総出血時間の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.76 及び 1.07 IU/kg、

出血量の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.71 及び 1.06 IU/kg と推定された。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果における用量反応性について、ノボエイトとの差異は認められないと考察している。

3.1.2.2 FVIII-KO マウスにおける止血効果（持続性）

3.1.2.2.1 尾切断出血モデルによる評価（CTD 4.2.1.1-10）

FVIII-KO マウスに本薬又はアドベイト（200 IU/kg）を投与し、投与 5 分後、並びに 1、2 及び 3 日後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量（ヘモグロビン量）の測定を行った（雌雄計 24 匹/群）。また、陰性対照として、FVIII-KO マウスに溶媒を投与し、投与 5 分後及び 3 日後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量（ヘモグロビン量）の測定を行った（雌雄計 12 匹）。その結果、本薬では投与 5 分後及び 1 日後に止血効果（陰性対照と比較した出血時間の短縮及び出血量の減少）が認められたのに対し、アドベイトでは止血効果が認められたのは投与 5 分後のみであった。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果はアドベイトより長く持続すると考察している。

3.1.2.2.2 塩化鉄誘発損傷モデルによる評価（CTD 4.2.1.1-11）

FVIII-KO マウスに本薬又はアドベイト（280 IU/kg）を投与し、投与 5 分後、並びに 24、48、60 及び 72 時間後に塩化鉄を用いて頸動脈の血管損傷を惹起し（Microcirculation. 2005; 12: 259-74）、その後、血管閉塞までの時間を最大 25 分間まで測定した（雌雄計 6~10 匹/群）。本薬及びアドベイトについて、血管閉塞が認められた動物は、投与 5 分後ではいずれも 100%（6/6 匹）であったが、投与 24 時間後では 100%（6/6 匹）及び 67%（6/9 匹）、投与 72 時間後では 63%（5/8 匹）及び 0%（0/8 匹）となった。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果はアドベイトより長く持続すると考察している。

3.1.2.2.3 膝関節出血モデルによる評価（CTD 4.2.1.1-12）

FVIII-KO マウスに本薬又はアドベイト（280 IU/kg）を投与し、投与 5 分後、並びに 24、36、48、60、72 及び 88 時間後に膝関節を穿孔し出血させ、その 24 時間後の関節の直径を測定した（雌雄計 9~15 匹/群）。また、陰性対照として、FVIII-KO マウスに溶媒を投与し、投与 24 時間後に膝関節を穿孔し出血させ、その 24 時間後の関節の直径を測定した（雌雄計 8 匹/群）。その結果、陰性対照と比較した関節直径増大の抑制効果が本薬では投与 88 時間後まで認められたのに対し、アドベイトでは効果が認められたのは投与 36 時間までであった。以上の結果から申請者は、本薬の止血効果はアドベイトより長く持続すると考察している。

3.1.2.3 FVIII-KO マウスの膝関節出血誘発モデルにおける関節症発現抑制（CTD 4.2.1.1-13）

FVIII-KO マウスに本薬（500 IU/kg）を投与し、投与 5 分後に膝関節を穿孔し出血させ、その 7 日後に再び本薬（500 IU/kg）を投与し、投与 5 分後に膝関節を穿孔し出血させた（雌雄計 10 匹/群）。また、陰性対照として、FVIII-KO マウスに溶媒を投与し、投与 5 分後に膝関節を穿孔し出血させ、その 7 日後に再び溶媒を投与し、投与 5 分後に膝関節を穿孔し出血させた（雌雄計 10 匹/群）。最初の投与から 0、7、8 及び 14 日後に膝関節直径を測定したところ、本薬群では溶媒投与群と比較して初回投与 14 日まで膝関節直径の増大が抑制された。また、初回投与 14 日後に、滑膜炎に係る Valentino スコア、ヘモジドリン沈着面積及び骨病態に係る μ CT スコアによる病理組織学的評価を実施したところ（Haemophilia. 2006; 12: 654-62、J Thromb Haemost. 2016; 14: 1216-25）、いずれの指標についても本薬群では溶媒投与群と比較して改善が認められた。以上の結果から申請者は、本薬の投与により関節症発現が抑制されたものと考え

察している。

3.1.2.4 血友病 A イヌにおける薬力学的作用 (CTD 4.2.1.1-14)

血友病 A イヌに本薬又はノボエイト (125 IU/kg) を投与し、WBCT 及び TEG を指標として薬力学的作用を経時的に評価した (雌雄計 3 匹/群)。その結果、本薬を投与した場合には、ノボエイトを投与した場合よりも、薬力学的作用が長期間観察された。

3.2 副次的薬理試験

本薬の副次的薬理試験として、以下の試験成績が提出された。申請者は当該結果から、LRP、LDLR 及び VLDLR への結合性について、本薬の血中半減期延長への関与が示唆されると考察している。

3.2.1 血友病 A 血漿中の安定性 (CTD 4.2.1.2-4)

血友病 A 患者由来の血漿に、本薬又はアドベイトを添加し、37°C で 24 時間までの FVIII 活性を測定したところ、本薬とアドベイトとで差異は認められなかった。

3.2.2 LRP、LDLR 及び VLDLR への結合性 (CTD 4.2.1.2-5)

本薬及びノボエイトと、FVIII のクリアランスに関与する LRP、LDLR 及び VLDLR との結合性を SPR で評価したところ、ノボエイトに比べ本薬においてより低い結合性が観察された。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系、呼吸系及び腎/泌尿器系に及ぼす影響は表 5 のとおりであり、反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雄 5 匹/群)	行動、神経学的評価、 自律神経系測定	2500 IU/kg 3 日毎投与 (計 5 回)	本薬の投与に関連する中枢神 経系への影響なし	4.2.3.2-5
心血管系		血圧、心電図		本薬の投与に関連する心血管 系への影響なし	
呼吸系		呼吸数		本薬の投与に関連する呼吸系 への影響なし	
腎/泌尿器 系		尿検査		本薬の投与に関連する腎/泌 尿器系への影響なし	

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する。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する。

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

本薬の薬物動態に関する資料として、マウス、イヌ及びラットを用いた試験成績等が提出された。マウス及びイヌの血漿検体中の FVIII 活性は合成基質法により測定された。また、ラットに本薬の PEG 部分の末端を ³H で標識した本薬を投与したときの血漿、尿及び糞試料は液体シンチレーション計数法に

より、また、組織試料は定性的全身オートラジオグラフィにより評価された。

4.1 吸収 (CTD 4.2.1.1-14、CTD 4.2.2.2-1、CTD 4.2.2.2-2)

FVIII-KO マウス (3~4 匹/測定時点/群) に本薬が 35、70、140 又は 280 IU/kg、ノボエイトが 280 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。投与後 5 分から 20~60 時間の計 9 時点で、血漿中の FVIII 活性が測定された。また、血友病 A イヌ (3 匹/測定時点/群) に本薬又はノボエイトが 125 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。投与前、投与後 5 分から 104 時間の計 19 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 6 のとおりであった。

申請者は、これらの試験結果から、本薬の薬物動態には線形性が認められ、半減期はノボエイトと比較して約 2 倍延長したと説明している。

表 6 FVIII-KO マウス及び血友病 A イヌにおける FVIII 活性に基づく薬物動態パラメータ^{a)}

試験系 被験薬	FVIII-KO マウス				血友病 A イヌ		
	本薬				ノボエイト	本薬	ノボエイト
用量 (IU/kg)	35	70	140	280	280	125	125
C _{max} (IU/mL)	0.6	1.3	2.6	4.7	2.7	4.2	3.1
AUC _(0-inf) (IU·h/mL)	11.0	18.0	39.7	90.6	26.0	71.7	30.4
T _{1/2} (h)	17	11	12	15	8	14	7
CL (mL/h/kg)	3	4	4	3	11	3	4
V _{ss} (mL/kg)	77	58	61	64	117	62 ^{b)}	43 ^{b)}

a) FVIII-KO マウスは各測定時点 4 匹の血漿中 FVIII 活性の平均値に基づき算出したパラメータ、血友病 A イヌは各群 3 匹の平均値を示す。

b) V_z (mL/kg)

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット (雄 1 匹/測定時点) に PEG 部分を ³H で標識した本薬を 4.1 mg/kg (約 28000 IU/kg。PEG 用量として約 0.7 mg/kg に相当) の用量で単回静脈内投与し、投与 1 時間後から 12 週間までの計 9 時点における放射能の組織等への分布を検討した。放射能は検討したすべての組織に広く分布し、いずれの組織においても経時的に消失した。なお、血流量に富む組織等 (肝臓、脾臓、リンパ系組織、血液等) においては高い放射能が認められ、中枢神経系では低い放射能が認められた。

4.3 代謝

本薬の代謝に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬のタンパク質部分は経時的にアミノ酸に分解され、リンカーを含む PEG 部分は尿及び糞中に排泄されることが予想されると説明している。

4.4 排泄 (CTD 4.2.2.5-1、CTD 4.2.2.5-2)

ラット (雄 3 匹/投与群) に ³H 標識した本薬を 0.17 mg/kg (約 1160 IU/kg。PEG 用量として約 0.03 mg/kg に相当) 又は 4.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の排泄について、投与後 12 週まで検討された。投与後 12 週までの放射能の推定平均回収率は、0.17 mg/kg 投与群では計 104% であり、各部位の回収率は尿中から 63%、糞中から 33%、残屍中から 7% であった。4.1 mg/kg 投与群では計 78% であり、各部位の回収率は尿中から 34%、糞中から 38%、残屍中から 6% であった。

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、本薬の薬物動態評価について特段の問題はないものと考えられる。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施され（表 7）、本薬投与に起因する死亡は認められなかった。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)	CTD
雄性 ラット (Wistar)	静脈内	0 ^{a)} 、20000、25000	20000：肺に血栓	25000 超	4.2.3.1-1

a) 塩化カルシウム水和物 (1.0 mg/mL)、L-ヒスチジン (6.0 mg/mL)、ポリソルベート 80 (0.4 mg/mL)、精製白糖 (12 mg/mL)、塩化ナトリウム (36 mg/mL)、L-メチオニン (22 mg/mL)

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 8）。主な毒性所見（カニクイザル）は、投与部位反応（出血、損傷又は腫脹）であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見	無毒性量 (IU/kg)	CTD
雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	2 週又は 4 週 ^{a)} (1 回/2 日) + 休薬 3 週	0 ^{b)} 、100、 500、2500	本薬投与による影響なし	2500	4.2.3.2-1
雌雄 ヌードラット (Rowett)	静脈内	26 週 (1 回/4 日) + 休薬 26 週	0 ^{b)} 、50、 150、500、 1200	本薬投与による影響なし	1200	4.2.3.2-2
雌雄 ヌードラット (Rowett)	静脈内	52 週 (1 回/4 日) + 休薬 12 週	0 ^{b)} 、50、 150、500、 1200	本薬投与による影響なし	1200	4.2.3.2-3
雄性 カニクイザル	静脈内	2 週 (1 回/3 日) + 休薬 12 週	0 ^{b)} 、100、 500、2500	>100：投与部位の出血、損傷又は腫脹 2500：死亡（血友病変化 ^{c)} （骨格筋及び皮下の出血、aPTT 延長）	2500	4.2.3.2-5

a) 4 週間投与群は 2500 IU/kg のみ

b) 塩化カルシウム水和物 (0.25 mg/mL)、L-ヒスチジン (1.5 mg/mL)、ポリソルベート 80 (0.1 mg/mL)、精製白糖 (3 mg/mL)、塩化ナトリウム (18 mg/mL)、L-メチオニン (0.055 mg/mL)

c) 抗薬物抗体による内因性 FVIII の低下に伴う後天性血友病変化と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬に用いられるリンカーはグリシンであるため、遺伝毒性の懸念は低いと判断されること、及び PEG については変異原性が報告されていないことから、ICH S6 (R1) ガイドラインを踏まえて、遺伝毒性試

験は実施されていない。

5.4 生殖発生毒性試験

FVIII の過剰な薬理作用による血栓形成は流産等のリスク要因であることが報告されていること (Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 330-9、Obstet Gynecol. 2007; 109: 1146-55)、本薬の反復投与毒性試験では抗薬物抗体による本薬の曝露量低下が認められたことから、本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.5 がん原性試験

遺伝子組換え FVIII と内因性 FVIII では生物学的特性が異なること、PEG については変異原性及びがん原性が報告されていないこと、本薬のヌードラットを用いた 26 週間及び 52 週間の反復投与毒性試験において本薬投与に起因する前がん病変が認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈内、動脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施された (表 9)。

表 9 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
ウサギ (NZW)	静脈内 動脈内 静脈周囲	0 ^{a)} 、500 IU/mL を 0.15 mL 単回投与	軽度の炎症又は出血	4.2.3.6-1

a) 0.9%塩化ナトリウム水溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本薬の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

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

血漿中の FVIII 活性は合成基質法により測定された。合成基質法の標準品として、本薬を測定する場合には本薬標準物質が、既存の FVIII 製剤を測定する場合には正常ヒト血漿が使用された。

また、血漿中の FVIII 活性について凝固一段法を用いて検討した結果、本邦で市販されている aPTT 試薬の一部において測定値が低値を示すことが確認されたことから、申請者は、本薬投与後に血漿中 FVIII 活性を測定する場合には、適切な試薬を選択する必要がある旨を添付文書等で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 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 3776 試験)、国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 3859 試験 (主要期間)、CTD 5.3.5.2-5 : 3885 試験 (主要期間)) 等の結果が提出された。

6.2.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 3776 試験、実施期間 : 2010 年 9 月～2011 年 4 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1% 以下) 26 例 (日本人被験者 2 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。被験者が本試験参加前に使用していた既存の FVIII 製剤 25、50 又は 75 IU/kg が単回静脈内投与された後、4 日以上の間隔を空けて同一用量の本薬が単回静脈内投与された。血漿中の FVIII 活性は、既存の FVIII 製剤では投与前及び投与後 30 分から 48 時間までの計 9 時点で、本薬では投与前及び投与後 30 分から 168 時間までの計 14 時点でそれぞれ測定された。薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。申請者は、本薬の C_{30min} 及び AUC_(0-inf) は、25～75 IU/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加し、本薬の t_{1/2} は既存の FVIII 製剤と比較して約 1.6 倍延長したと説明している。

表 10 本薬及び既存の FVIII 製剤の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	本薬			既存の FVIII 製剤		
	25 IU/kg (7 例)	50 IU/kg (8 例)	75 IU/kg (10 例)	25 IU/kg (7 例)	50 IU/kg (8 例)	75 IU/kg (10 例)
AUC _(0-inf) (IU·h/mL)	14.8±5.4	38.9±11.5	46.8±20.6 ^{a)}	12.9±3.6	20.8±6.8	30.6±12.4
IR ([IU/mL]/[IU/kg])	0.026±0.005	0.025±0.006	0.026±0.008	0.041±0.006	0.027±0.006	0.031±0.006
C _{30min} (IU/mL)	0.65±0.12	1.24±0.28	1.93±0.58	1.04±0.15	1.34±0.28	2.30±0.49
t _{1/2} (h)	16.6±5.4	24.4±6.6	18.3±5.0 ^{a)}	11.4±2.4	13.5±4.4	12.0±4.4
CL (mL/h/kg)	1.89±0.64	1.39±0.42	2.07±1.31 ^{a)}	2.07±0.57	2.73±1.25	2.81±1.05
V _{ss} (mL/kg)	39.3±6.5	46.1±15.6	46.9±21.4 ^{a)}	28.9±5.3	44.6±7.7	41.3±7.3

a) データの不足によりパラメータが算出されなかった 1 例を除く。

また、日本人被験者 2 例 (25 及び 75 IU/kg 各 1 例) について、本薬の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。申請者は、日本人被験者における本薬の薬物動態プロファイルについて、被験者間の血漿中 FVIII 活性測定値のばらつきを考慮すると、日本人以外の被験者と明らかに異なる傾向は認められなかったと説明している。

表 11 日本人被験者における本薬の薬物動態パラメータ

	本薬	
	被験者 1 (25 IU/kg)	被験者 2 (75 IU/kg)
AUC _(0-inf) (IU·h/mL)	11.4	15.3
IR ([IU/mL]/[IU/kg])	0.032	0.016
C _{30min} (IU/mL)	0.80	1.23
t _{1/2} (h)	13.2	15.4
CL (mL/h/kg)	2.2	4.9
V _{ss} (mL/kg)	37.6	98.3

6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 3859 試験 (主要期間)、実施期間 : 2012 年 1 月～2014 年 1 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1% 未満) 24 例 (日本人被験者 3 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg が 4 日毎に静脈内投与され、初回投与時及び投与開始 28 週間において、投与前及び投与後 30 分から 96 時間までの計 9 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、薬物動態パラメータについて、初回投与時と投与開始 28 週間とで薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったと説明している。また、日本人被験者における薬物動態パラメータ (表 12) について、日本人以外の被験者と異なる傾向は認められなかったと

説明している。

表 12 本薬の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	全体集団		日本人 (投与 28 週時)		
	初回投与時 (24 例 ^{a)})	投与 28 週時 (21 例 ^{b)})	被験者 1	被験者 2	被験者 3
AUC _(0-inf) (IU·h/mL)	32.2±10.9	35.6±11.1	32.5	54.3	51.8
IR ([IU/mL]/[IU/kg])	0.025±0.006	0.029±0.005	0.027	0.030	0.029
C _{30min} (IU/mL)	1.23±0.28	1.36±0.23	1.33	1.45	1.43
t _{1/2} (h)	18.7±5.3	18.9±5.3	19.1	28.5	26.9
CL (mL/h/kg)	1.67±0.58	1.46±0.46	1.5	0.9	0.9
V _{ss} (mL/kg)	40.3±10.3	35.3±7.9	38.5	34.7	35.8

- a) 4 例 (不完全な薬物動態プロファイルの 2 例、投与前 FVIII 活性が 5% 超の 1 例、誤用量投与の 1 例) が薬物動態解析から除外された。
 b) 1 例 (投与前 FVIII 活性が 5% 超) が薬物動態解析から除外された。

6.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : 3885 試験 (主要期間)、実施期間 : 2013 年 2 月～2014 年 11 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 0～5 歳では 50 日を、6～11 歳では 150 日を超える)、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1% 未満) 27 例 (0～5 歳 : 15 例、6～11 歳 : 12 例、日本人被験者を含まない) で薬物動態の検討が行われた。被験者が本試験参加前に使用していた既存の FVIII 製剤 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 30 時間までの計 5 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。その後、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 96 時間までの計 7 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 13 のとおりであった。申請者は、0～5 歳の被験者と 6～11 歳の被験者とで薬物動態パラメータは同程度であり、3859 試験における 12 歳以上の被験者と比較すると、既存の FVIII 製剤で得られている知見と同様に (Haemophilia. 2013; 19: 882-6)、IR は低く、CL は大きい傾向が認められたと説明している。

表 13 本薬及び既存の FVIII 製剤の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	本薬		既存の FVIII 製剤	
	0～5 歳 (15 例 ^{a)})	6～11 歳 (12 例)	0～5 歳 (15 例 ^{d)})	6～11 歳 (12 例)
AUC _(0-inf) (IU·h/mL)	26.4±10.8 ^{b)}	25.9±12.9 ^{c)}	11.8±5.6 ^{e)}	11.9±4.7 ^{e)}
IR ([IU/mL]/[IU/kg])	0.019±0.005	0.022±0.005	0.019±0.008 ^{e)}	0.022±0.006
C _{60min} (IU/mL)	1.05±0.33	1.18±0.34	0.98±0.43	1.04±0.29
t _{1/2} (h)	14.5±2.7 ^{b)}	14.7±4.4	7.5±2.2 ^{e)}	7.7±1.7
CL (mL/h/kg)	2.43±0.86 ^{b)}	2.49±0.87	5.44±2.98 ^{e)}	4.76±2.00
V _{ss} (mL/kg)	44.6±15.2 ^{b)}	43.6±11.4	56.9±59.3 ^{e)}	43.2±8.6

- a) 2 例 (既存の FVIII 製剤投与後に治験中止した 1 例、他の来院時と比べ FVIII 活性が低値を示した 1 例) が薬物動態解析から除外された。
 b) データの不足によりパラメータが算出されなかった 4 例を除く。
 c) 投与量の不遵守が認められた 1 例を除く。
 d) 1 例 (既存の FVIII 製剤投与後に治験中止) が薬物動態解析から除外された。
 e) データの不足によりパラメータが算出されなかった 1 例を除く。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の臨床薬理評価について、特段の問題はないものと判断した。また、本薬は既存の非修飾型の FVIII 製剤と比べて t_{1/2} が長いことが示されていると考える。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 相試験（CTD 5.3.3.2-1：3776 試験）、国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-3：3859 試験、CTD 5.3.5.2-4：3860 試験、CTD 5.3.5.2-5 及び 5.3.5.2-6：3885 試験）等の成績が提出された。主な臨床試験の一覧を表 14 に示す。

表 14 臨床試験一覧

実施地域	試験番号	相	対象	登録被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	3776	I	治療歴のある重症血友病 A 患者（18～65 歳）	26 例	治験前に使用していた FVIII 製剤及び本薬 25、50 及び 75 IU/kg を単回投与。	安全性 薬物動態
国際共同	3859	III	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上）	主要期間 186 例 ・ 出血時投与群 12 例 ・ 定期投与群 175 例	出血時投与群及び出血の治療：本薬 20～75 IU/kg を投与。 定期投与群：本薬 50 IU/kg の 4 日毎投与 ^{a)} 。	安全性 有効性 薬物動態
				延長期間パート 1 150 例 ・ 出血時投与群 7 例 ・ 定期投与群（無作為割付）55 例（①17 例、②38 例） ・ 定期投与群 88 例	出血時投与群及び出血の治療：本薬 20～75 IU/kg を投与。 定期投与群（無作為割付）： ① 本薬 50 IU/kg の 4 日毎投与 ^{a)} ② 75 IU/kg の 7 日毎投与 ^{b)} 定期投与群： 50 IU/kg の 4 日毎投与 ^{a)} 。	
				延長期間パート 2 139 例 ・ 出血時投与群 5 例 ・ 定期投与群 134 例	パート 1 の治療を継続。ただし、50 IU/kg の 4 日毎投与 ^{a)} 又は 75 IU/kg の 7 日毎投与との間で変更可。	
国際共同	3860	III	3859 試験に参加中の患者	34 例（大手術 45 件）	WFH ガイドラインで推奨される、手術時の FVIII 活性に従って用量を選択。	安全性 有効性
国際共同	3885	III	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳未満）	主要期間 68 例 ・ 6 歳未満 34 例 ・ 6 歳以上 34 例	本薬 60 IU/kg（50～75 IU/kg の範囲で調節可）の週 2 回（3～4 日毎）投与 ^{c)} 。出血時には、本薬 20～75 IU/kg を投与。	安全性 有効性 薬物動態
				延長期間 63 例 ・ 6 歳未満 29 例 ・ 6 歳以上 34 例	主要期間と同様	

a) 治験責任医師の判断で 50 IU/kg の週 2 回（3～4 日毎）投与に変更可。

b) 8 週間に自然出血が 2 回以上発現した場合、又は入院を必要とする重度の出血が 1 回以上発現した場合には、50 IU/kg の 4 日毎投与に移行。

c) 治験責任医師の判断で 3 日毎投与に変更可。

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相試験

7.1.1 国際共同第I相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 3776 試験、実施期間 : 2010年9月~2011年4月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%以下) (目標被験者数 : 18 例 (各用量群 6 例以上)) 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試験が日本を含む 7 カ国 13 施設で実施された。

用法・用量は、被験者が本試験参加前に使用していた既存の FVIII 製剤を、25、50 又は 75 IU/kg の用量で単回投与後、4 日以上 of 休薬期間をおいて、同一用量の本薬を単回投与することとされた。

本試験に組み入れられた 26 例全例に本薬が投与され (25 IU/kg 群 : 7 例 (うち日本人被験者 1 例)、50 IU/kg 群 : 9 例 (うち日本人被験者 0 例)、75 IU/kg 群 : 10 例 (うち日本人被験者 1 例))、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与から投与 4~5 週後までの間に、42.3% (11/26 例) に 17 件 (25 IU/kg 群 : 鼻咽頭炎、横紋筋融解症、咳嗽、口腔咽頭痛各 1 件、50 IU/kg 群 : H1N1 インフルエンザ、結核、血圧上昇、頭痛各 1 件、75 IU/kg 群 : 動悸、悪心、疲労、背部痛、頭痛、感覚鈍麻、錯覚、そう痒症、高血圧各 1 件) の有害事象が認められた。また、既存の FVIII 製剤投与から本薬投与開始までの間に、3 例に 3 件 (25 IU/kg 群 : 血中フィブリノゲン増加 1 件、75 IU/kg 群 : 歯痛、尿中血陽性各 1 件) の有害事象が認められた。副作用は、本薬投与後 1 例に 1 件 (50 IU/kg 群 : 頭痛) 認められたが、転帰は回復とされた。重篤な有害事象は、1 例に 1 件 (50 IU/kg 群 : 結核 1 件) 認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は軽快とされた。試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、本薬投与後、75 IU/kg 群の 1 例に 4 件の有害事象 (動悸、疲労、頭痛、錯覚) が認められた。副作用及び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 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-3 : 3859 試験、実施期間 : 2012年1月~実施中)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標被験者数 : 132 例 (定期投与群 : 120 例、出血時投与群 : 12 例以上。試験実施中に定期投与群の目標被験者数が 160 例に変更された)) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 22 カ国 77 施設で実施された。本試験は、主要期間及び 2 つの延長期間から構成され、試験デザインはそれぞれ以下のとおりとされた。なお、当初、主要期間終了後、治験の継続を希望する被験者は、別の延長試験に移行することとされていたが、延長試験を本試験の延長期間として含める計画に変更された。

主要期間 : 被験者は、本人及び治験責任医師の判断に基づき、出血時投与群又は定期投与群に割り付けられた。出血時投与群では、出血時に出血の重症度及び部位に応じて本薬 20~75 IU/kg を投与することとされ、投与期間は 6 カ月間とされた。6 カ月の投与期間が経過した後、定期投与群への組入れが可能であった場合は、定期投与群に変更することが可能とされた。一方、定期投与群では、本薬 50 IU/kg を 4 日毎に投与することとされた。ただし、治験責任医師が必要と判断とした場合は、週 2 回投与 (投与間隔は 3~4 日) に変更することが可能とされた。投与期間は、最終の被験者が 50 曝露日数に達した日までとされた。定期投与群においても出血時の止血を目的とした本薬の投与は可能とされた。24 時間以内の最大用量は 200 IU/kg

とし、重篤な外傷又は重度の出血に限り使用できるとされた。

延長期間パート 1：主要期間で出血時投与群に割り付けられた被験者は、出血時投与を継続することとされた。主要期間で定期投与群に割り付けられた被験者は、主要期間の最後の 6 カ月間の出血回数が 2 回以下、かつ投与間隔の変更を希望する場合、75 IU/kg の 7 日毎投与群又は 50 IU/kg の 4 日毎投与群に 2：1 で無作為に割り付けられた。主要期間の最後の 6 カ月の出血回数が 3 回以上、又は 2 回以下であっても無作為割付けを希望しない場合は、50 IU/kg の 4 日毎投与を継続することとされた。7 日毎投与群に割り付けられた被験者は、自然出血が 8 週間に 2 回発現した場合又は入院を必要とする重度の出血が 1 回発現した場合、50 IU/kg の 4 日毎投与に移行することとされた。本パートの投与期間は 6 カ月とされた。

延長期間パート 2：延長期間パート 1 を終了した被験者は、パート 1 で受けた治療を継続することとされたが、定期投与を受ける被験者は、パート 1 での用法・用量変更基準に従い、4 日毎投与又は 7 日毎投与の間で変更が可能とされた。

本薬を 1 回以上投与された 186 例（うち日本人被験者 15 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、主要期間を完了した 165 例中 150 例が延長期間パート 1 へ移行し、延長期間パート 1 を完了した 139 例全例が延長期間パート 2 へ移行した。主要期間及び延長期間パート 1 における被験者の内訳は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 主要期間における被験者の内訳

	本薬を 1 回以上投与された被験者数 (日本人被験者数)	治験中止被験者数 (日本人被験者数)	完了被験者数 (日本人被験者数)
出血時投与群 ^{a)}	12 (2)	1 (0)	11 (2)
定期投与群 ^{a)}	175 (13)	20 (3)	155 (10)
合計	186 (15)	21 (3)	165 (12)

a) 主要期間中に、出血時投与群から定期投与群に変更した 1 例は両方の群で重複して集計。

表 16 延長期間パート 1 における被験者の内訳

	延長期間パート 1 へ移行した被験者数 (日本人被験者数)	治験中止被験者数 (日本人被験者数)	完了被験者数 (日本人被験者数)
出血時投与	7 (1)	0 (0)	7 (1)
無作為化：75 IU/kg 7 日毎投与	38 (1)	1 (0)	28 (1) ^{a)}
無作為化：50 IU/kg 4 日毎投与	17 (2)	1 (1)	16 (1)
非無作為化：50 IU/kg 4 日毎投与	88 (4)	9 (1)	88 (3) ^{a)}
合計	150 (8)	11 (2)	139 (6)

a) 9 例が 75 IU/kg 7 日毎投与から 50 IU/kg 4 日毎投与に変更した。

主要期間における、被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差 [範囲]）は、定期投与群で 76.9 ± 32.7 [1, 180] 日、出血時投与群で 55.2 ± 35.6 [14, 146] 日であった。

本試験の主要評価項目は、①主要期間におけるインヒビター（0.6 BU 以上）の発生割合及び②主要期間における定期投与時の ABR とされた。

主要期間におけるインヒビター（0.6 BU 以上）の発生割合（インヒビターを発生した被験者数/本薬

の曝露日数が 50 日以上の被験者数と本薬の曝露日数が 50 日未満であるもののインヒビターを発生した被験者数の合計) について、本薬の 50 曝露日数以上の投与を受けた 164 例中 1 例で 93 曝露日数後にインヒビターの発生が認められた。発生割合は 0.6%、その片側 97.5%信頼区間の上限は 3.8%であり、事前に設定された基準 (片側 97.5%信頼区間の上限が 6.8%未満) を満たした。

主要期間における定期投与群の ABR は表 17 のとおりであり、事前に設定された基準 (ABR の両側 95%信頼区間の上限が 8.5 回/人・年を下回る) を満たした。また、主要期間における出血時投与群の ABR の中央値 [範囲] は、30.87 [4.75, 74.18] 回/人・年であった。

表 17 主要期間の定期投与群における ABR (FAS)

		定期投与群 (175 例)
治療を要する出血が生じた被験者数 (例数 (%))		105 (60.0%)
治療を要する出血回数 (回)		436
ABR (回/人・年) ^{a)}	平均値±標準偏差	3.73±5.90
	中央値 [範囲]	1.33 [0.00, 28.42]
	推定値 [両側 95%信頼区間] ^{b)}	3.70 [2.94, 4.66]

a) 中止した被験者の ABR は、観察された出血回数に基づき、仮に治験を完了した場合に経験すると予想される出血回数を補完して算出した。ただし、投与開始後 1 カ月以内に中止した場合は、当該被験者の残りの期間の ABR を 24 回/人・年として補完した。

b) 予定された治療期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

また、延長期間パート 1 において、無作為割付けされた 50 IU/kg 4 日毎投与群及び 75 IU/kg 7 日毎投与群の ABR は、表 18 のとおりであった。

表 18 延長期間パート 1 における ABR (FAS)

		50 IU/kg 4 日毎投与群 (17 例)	75 IU/kg 7 日毎投与群 (38 例)
治療を要する出血が生じた被験者数 (例数 (%))		8 (47.1%)	16 (42.1%)
治療を要する出血回数 (回)		13	25
ABR (回/人・年) ^{a)}	平均値±標準偏差	1.77±2.42	3.59±6.62
	中央値 [範囲]	0.00 [0.00, 8.49]	0.00 [0.00, 26.09]
	推定値 [両側 95%信頼区間] ^{b)}	1.77 [0.59, 5.32]	3.57 [2.13, 6.00]

a) 中止した被験者の ABR は、観察された出血回数に基づき、仮に治験を完了した場合に経験すると予想される出血回数を補完して算出した。ただし、投与開始後 1 カ月以内に中止した場合は、当該被験者の残りの期間の ABR を 24 回/人・年として補完した。

b) 投与群を因子とし、予定された治療期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

出血時投与の有効性について、主要期間における計 968 回の出血に対する本薬の止血効果が、被験者又はその介助者により、表 19 に基づき評価された。

表 19 出血に対する本薬の止血効果の評価基準

評価	基準
著効	1 回の投与後 8 時間以内の急速な疼痛の緩和、及び/又は客観的な出血徴候の明確な改善がみられる。
有効	1 回の投与後 8 時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び又は出血徴候の改善がみられるが、完全な消失には複数回の投与が必要。
やや有効	初回投与後 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる。通常、複数回の投与が必要。
無効	改善が認められないか、症状が悪化する。

止血が成功 (「著効」又は「有効」と評価された出血の割合 [両側 95%信頼区間] は、84.2 [80.0, 87.7] %

であり、事前に設定された基準（両側 95%信頼区間の下限が 65%を超える）を満たした（作業相関行列として Compound symmetry 構造を用いたロジスティック回帰分析）。

安全性について、主要期間開始から延長期間パート 2 のデータカットオフ日（2017 年 8 月 15 日）までの間に、90.9%（169/186 例）に 1602 件の有害事象が認められた。全体で 10%以上に発現した有害事象を表 20 に示す。

表 20 全体で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	50 IU/kg 4 日毎投与群 (177 例 ^{a)})		75 IU/kg 7 日毎投与群 (61 例 ^{a)})		出血時投与群 (12 例 ^{a)})		全体 (186 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
ウイルス性上気道感染	46 (26.0)	69	8 (13.1)	9	5 (41.7)	10	55 (29.6)	88
頭痛	34 (19.2)	74	11 (18.0)	20	3 (25.0)	4	41 (22.0)	98
関節痛	23 (13.0)	37	14 (23.0)	19	3 (25.0)	3	37 (19.9)	59
上気道感染	31 (17.5)	50	8 (13.1)	12	0 (0)	0	35 (18.8)	62
下痢	16 (9.0)	20	5 (8.2)	6	2 (16.7)	2	23 (12.4)	28
インフルエンザ	14 (7.9)	19	5 (8.2)	6	2 (16.7)	2	20 (10.8)	27
口腔咽頭痛	15 (8.5)	17	4 (6.6)	5	1 (8.3)	1	19 (10.2)	23

a) 試験中に投与方法を変更した被験者は、複数の群に重複して集計されている。

副作用は、29 例に 68 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、凝固第 VIII 因子量増加各 7 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 件、悪心、関節痛、頭痛、紅斑、発疹各 3 件、鼓腸、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 件、第 VIII 因子抑制、好中球減少症、血小板減少症、洞性不整脈、洞性徐脈、胃炎、注射部位反応、発熱、肝機能異常、椎間板炎、白癬感染、過量投与、製品調製過誤、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、血中ビリルビン増加、C-反応性蛋白増加、心電図 ST 部分上昇、肝機能検査異常、平均赤血球ヘモグロビン減少、平均赤血球容積減少、血清フェリチン減少、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、鉄欠乏、関節可動域低下、筋肉内出血、浮動性めまい、失神寸前の状態、そう痒症、紫斑各 1 件）認められた。

死亡に至った有害事象は、1 例に 1 件（遠隔転移を伴う膵癌）認められた。重篤な有害事象は、31 例に 49 件（細菌性敗血症、蜂巣炎、十二指腸潰瘍各 2 件、第 VIII 因子抑制、大動脈弁狭窄、陰嚢水腫、肥大型心筋症、白内障、胃静脈瘤、胃静脈瘤出血、急性膵炎、医療機器関連合併症、胆嚢炎、肛門膿瘍、カテーテル留置部位感染、医療機器関連感染、感染性腸炎、感染性脊椎炎、椎間板炎、骨髄炎、肺炎、ウイルス感染、足関節部骨折、硬膜外血腫、顔面損傷、転倒、大腿骨頸部骨折、前腕骨折、損傷、交通事故、各種物質毒性、病的骨折、滑膜炎、肝細胞癌、神経腫、遠隔転移を伴う膵癌、脳梗塞、脳微小出血、痙攣発作、失神、医療機器位置異常、うつ病、尿路結石、IgA 腎症、尿細管間質性腎炎、循環虚脱各 1 件）認められ、そのうち第 VIII 因子抑制、椎間板炎の 2 件は、本薬との因果関係が否定されなかった。また、試験中止に至った有害事象は 6 件（第 VIII 因子抑制、十二指腸潰瘍、足関節部骨折、交通事故、肝細胞癌、遠隔転移を伴う膵癌の各 1 例 1 件）であり、いずれも重篤な有害事象であった。転帰は、十二指腸潰瘍、足関節部骨折、交通事故は回復、第 VIII 因子抑制、肝細胞癌は未回復、遠隔転移を伴う膵癌は死亡であった。

日本人被験者の安全性について、80.0%（12/15 例）に 163 件の有害事象が認められた。副作用は、5 例に 7 件（発熱、肝機能異常、椎間板炎、肝機能検査異常、C-反応性蛋白増加、発疹及び紫斑）認められ、転帰はすべて回復とされた。重篤な有害事象は、5 例に 12 件（蜂巣炎 2 件、白内障、胃静脈瘤、胃静脈瘤出血、椎間板炎、感染性脊椎炎、細菌性敗血症、感染性腸炎、大腿骨頸部骨折、肝細胞癌、尿細

管間質性腎炎各 1 件) 認められ、そのうち 1 件 (肝細胞癌) は試験の中止に至った。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 3860 試験、実施期間 : 2012 年 8 月～実施中)

3859 試験の主要期間及び延長期間において、本薬を 5 回以上投与された被験者のうち、大手術が必要となった患者 (目標被験者数 : 10～15 例、大手術 15 件) を対象に、本薬の手術時投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が日本を含む 13 カ国 25 施設で実施された。

用法・用量は、手術開始 2 時間以内、かつ麻酔を含む処置の開始前に、約 80～100% の血漿中 FVIII 活性レベルを目標に本薬を緩徐に静脈内にボラス投与することとされ、50% 超の血漿中 FVIII 活性レベルを維持するため、術前投与から 12 時間後に本薬の投与を考慮することとされた。手術後 1～6 日は、50% 超の血漿中 FVIII 活性レベルの維持を目標として、手術の種類により、治験責任医師の判断が必要に応じて投与することとされた。手術後 7～14 日は、WFH ガイドラインを参考に、治験責任医師の判断で投与することとされた。なお、24 時間の最大投与量は 200 IU/kg とされた。

本試験に組み入れられた 34 例 (うち日本人被験者 4 例) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。

本試験の主要評価項目は、手術中の止血効果とされ、手術終了時に執刀医又は治験責任医師により表 21 に基づき評価された。

表 21 手術中の止血効果の評価基準

評価	基準
著効	同様の処置で期待される止血効果を上回る。
有効	同様の処置で期待される止血効果と同程度である。
やや有効	同様の処置での止血効果として最適ではないが、用法・用量を変更しなくても止血効果が維持される。
無効	十分な用量が投与されても、止血効果が不十分で出血が認められた。用法・用量の変更が必要である。

FAS について、45 件の大手術 (関節置換 15 件、関節鏡下手術 9 件、その他の整形外科手術 17 件、整形外科以外の手術 4 件) が行われ、手術終了時の止血が成功 (「著効」又は「有効」と評価された手術の割合は 95.6% (43/45 件) であった。

安全性について、本薬投与開始から本試験終了 (最短で手術後 14 日) までの間に、82.4% (28/34 例) に 118 件の有害事象が認められた。3 例以上に発現した有害事象を表 22 に示す。

表 22 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団 : 34 例)

有害事象名	例数 (%)	件数
便秘	10 (29.4)	11
悪心	6 (17.6)	6
処置による疼痛	5 (14.7)	5
C-反応性蛋白質増加	4 (11.8)	4
発熱	4 (11.8)	4
下痢	3 (8.8)	3
嘔吐	3 (8.8)	3
処置後炎症	3 (8.8)	3
ヘモグロビン減少	3 (8.8)	3

副作用は、5 例に 19 件 (ヘモグロビン減少 2 件、白血球減少症、薬効欠如、誤用量投与、術後貧血、処置による低血圧、処置後挫傷、切開部位浮腫、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加、フィブリン D ダイマー増加、フィブリン分解産物増加、ヘマトクリット減少、凝固第 VIII 因子量増加、赤血球

数減少、関節腫脹、骨痛、虚血、出血各 1 件) 認められた。

重篤な有害事象は 4 例に 5 件 (急性膵炎、運動性低下、抜歯、出血、虚血各 1 件) 認められ、のうち出血及び虚血の 2 件については本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は、出血 (後遺症を伴う回復) 以外はいずれも回復又は軽快とされた。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、4 例中 4 例に 21 件の有害事象が認められた。副作用は、1 例に 7 件 (白血球減少症、術後貧血、処置による低血圧、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加、フィブリン D ダイマー増加、フィブリン分解産物増加、骨痛各 1 件) が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-5 及び 5.3.5.2-6 : 3885 試験、実施期間 : 2013 年 2 月～実施中)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 0～5 歳では 50 日を、6～11 歳では 150 日を超える)、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) を対象 (目標被験者数 : 50 例以上 (0～5 歳、6～11 歳でそれぞれ 25 例以上)) 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対照試験が日本を含む 15 カ国 35 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 60 IU/kg を週 2 回投与 (投与間隔は 3～4 日) することとされ、治験責任医師の判断により、投与間隔を 3 日毎に変更すること、用量を 50～75 IU/kg の範囲で調節することが可能とされた。出血時には、出血の部位及び重症度に応じて本薬 20～75 IU/kg を投与することとされた。小手術時には、重度の出血治療と同等の本薬を投与することとされた。24 時間以内の最大用量は 200 IU/kg とされた。投与期間は、主要期間は 26 週間とされ、それ以降は延長期間とされた。

本試験に組み入れられた 68 例 (0～5 歳 : 34 例 (うち日本人被験者 0 例)、6～11 歳 : 34 例 (うち日本人被験者 2 例)) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。

主要期間における被験者当たりの本薬の曝露日数 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、51.3±12.9 [2, 74] 日であった。

本試験の主要評価項目とされた主要期間におけるインヒビター (0.6 BU 以上) の発生割合 (インヒビターを発生した被験者数/本薬の曝露日数が 50 日以上の被験者数) について、主要期間中にインヒビターが発生した被験者は認められず (0/63 例)、インヒビター発生割合の片側 97.5%信頼区間の上限は 6.7% であった。

また、出血時投与及び定期投与の有効性が副次的に評価された。

出血時投与の有効性について、主要期間における計 70 回の出血に対する本薬の止血効果が、被験者又はその介助者により、表 19 に基づき評価された。止血が成功 (「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は、78.6% (55/70 回) であった。

定期投与の有効性について、表 23 のとおり主要期間における ABR が評価された。

表 23 主要期間の ABR (FAS)

被験者数		68 例
治療を要する出血が生じた被験者数 (例 (%))		39 (57.4%)
治療を要する出血回数 (回)		70
ABR (回/人・年)	平均値±標準偏差	3.08±7.13
	中央値 [範囲]	1.95 [0.00, 45.66]
	推定値 [両側 95%信頼区間] ^{a)}	2.13 [1.48, 3.06]

a) 年齢 (0～5 歳、6～11 歳) を因子とし、治療期間をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

安全性について、主要期間開始から延長期間のデータカットオフ日（2017年7月18日）までの間に、95.6%（65/68例）に683件の有害事象が認められた。10%以上に発現した有害事象を表24に示す。

表 24 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：68例）

有害事象名	例数 (%)	件数
上気道感染	22 (32.4)	42
ウイルス性上気道感染	21 (30.9)	40
咳嗽	19 (27.9)	28
胃腸炎	13 (19.1)	19
頭痛	13 (19.1)	18
発熱	12 (17.6)	24
鼻炎	11 (16.2)	14
四肢痛	9 (13.2)	16
インフルエンザ	9 (13.2)	15
嘔吐	9 (13.2)	12
口腔咽頭痛	9 (13.2)	11
四肢損傷	8 (11.8)	16
下痢	8 (11.8)	11
耳感染	8 (11.8)	10
転倒	7 (10.3)	9
鼻漏	7 (10.3)	8
中耳炎	7 (10.3)	7
湿疹	7 (10.3)	7

副作用は、10例に15件（発疹3件、過敏症2件、注射部位腫脹、偶発的過量投与、挫傷、薬剤誤投与、処置後合併症、抗第VIII因子抗体検査、浮動性めまい、咳嗽、血腫、出血各1件）認められた。

重篤な有害事象は15例に17件（医療機器関連感染2件、腹部ヘルニア、胃炎、発熱、過敏症、敗血症症候群、扁桃炎、蜂巣炎、脳炎、転倒、頭部損傷、筋肉内出血、後天性包茎、低酸素症、アデノイド肥大、出血各1件）が認められた。試験中止に至った有害事象は3例に3件（関節腫脹、出血、過敏症各1件。過敏症は前述の重篤な有害事象と同一の事象）認められ、出血及び過敏症は因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復とされた。

日本人被験者の安全性について、2例中2例に43件の有害事象が認められた。2件以上認められた事象は、ウイルス上気道感染6件、胃腸炎5件、インフルエンザ、急性中耳炎各3件、鼻炎2件であった。副作用及び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

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、日本を含む国際共同第III相試験として実施された3859試験、3860試験及び3885試験の結果から、本薬の有効性について、3859試験を主要な試験とし、手術時に投与した3860試験及び12歳未満の小児を対象とした3885試験を含めて、本薬を定期投与した際の出血予防効果（ABRの減少）、並びに出血時及び手術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、提出されたすべての臨床試験について、有害事象の発現状況、インヒビター発生の有無等を評価することとした。

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

申請者は、本薬の出血時投与時の有効性について、以下のように説明している。

3859 試験（12 歳以上を対象）の主要期間において、止血が成功（「著効」又は「有効」）と評価された出血事象の割合〔両側 95%信頼区間〕は 84.2〔80.0, 87.7〕%であり、事前に設定し、血友病専門医に受け入れられた基準（両側 95%信頼区間の下限が 65%）を満たした。当該基準については、公表されている FVIII 製剤の臨床試験における出血時の止血効果の成績（Haemophilia. 2009; 15: 869-80、J Thromb Haemost. 2012; 10: 359-67 等）に基づき、止血成功の割合が 80%であれば臨床的意義があると考えたが、結果のばらつきを考慮して 15%の許容範囲を設定し、評価の基準を「両側 95%信頼区間の下限が 65%を超える」とした。15%という許容範囲はデータに基づくものではないが、試験計画時点（2010～2011 年）では妥当であったと考える。

3885 試験（12 歳未満を対象）の主要期間においては、止血が成功（「著効」又は「有効」）と評価された出血事象の割合は、78.6%（55/70 回）であり、12 歳以上と同程度の成績が得られた。

また、本薬 2 回以下の投与で止血が達成された出血事象の割合は、3859 試験では 95.5%（924/968 回）、3885 試験では 80.0%（56/70 回）であった。

機構は、3859 試験の有効性の評価基準について、止血成功割合が 65%を超えることを基準とすることについては確立されたものではなく、血液凝固因子製剤の止血効果を評価するための基準として一般的に受け入れられるものとまでは判断できないものの、一定の臨床的意義は評価できるものとする。3859 試験及び 3885 試験のいずれ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

3860 試験において、大手術 45 件の手術時の止血効果が評価された。その結果、止血が成功（「著効」又は「有効」）と評価された手術の割合は 95.6%（43/45 件）であった。2 件の手術（股関節形成、デブリードマン（足関節デブリードマン及び軟骨形成術））は「やや有効」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、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、手術時投与における本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 定期投与の有効性について

定期投与の有効性の評価基準について、申請者は以下のように説明している。

3859 試験では、有効性評価の基準として、定期投与群の ABR の両側 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回ることを設定した。「8.5 回／人・年」は、定期投与を行っていない血友病 A 患者の ABR（24.0 回／人・年）の 50%を下回り、かつ定期投与を行っている血友病 A 患者の ABR（6.8 回／人・年）の 25%以内となる数値である。これらの ABR の値は、内因性 FVIII 活性が 2%未満の血友病 A 患者（6 歳未満のみを対象とした文献は除外）を対象とし、定期投与の投与方法が定義され、ABR の平均値が報告されている又は算出可能であった 6 つの文献（Haemophilia. 2004; 10: 428-37、Thromb Haemost. 2000; 83: 811-6 等）を基に推定した。

なお、本承認申請後に、1 文献（Thromb Haemost. 2000; 83: 811-6）から引用した数値に誤りがあること

が判明した。正しい値に基づいて ABR を算出したところ、定期投与を行っていない血友病 A 患者では 23.4 回／人・年、定期投与を行っている血友病 A 患者では 6.85 回／人・年であった。これらの数値に基づく、ABR の両側 95%信頼区間の上限は 8.562 となったが、事前に規定した 8.5 回／人・年は、8.562 より厳しい基準であったことから、ABR の両側 95%信頼区間の上限値が 8.5 回／人・年は妥当であったと考える。この基準は定期投与を行わない場合の ABR 24.0 回／人・年の 65%の減少に相当し、血友病専門医からも臨床的意義があるとの意見をj得ている。

試験成績を踏まえ、本薬の定期投与の有効性について、申請者は以下のように説明している。

3859 試験の主要期間において、12 歳以上における ABR [両側 95%信頼区間] は 3.70 [2.94, 4.66] 回／人・年であり、事前に設定した評価基準を満たした。また、3885 試験の主要期間において 12 歳未満における ABR [両側 95%信頼区間] は 2.13 [1.48, 3.06] 回／人・年であり、3859 試験と同様に低い値であった。なお、これらの ABR の値は、既存の半減期延長型 FVIII 製剤で報告されている定期投与時の ABR (中央値 : 1.6~3.6 回／人・年 (Blood. 2014; 123: 317-25、Blood. 2015; 126: 1078-85)) と遜色ない成績であった。

機構は、3859 試験の有効性の評価基準について、文献報告に基づく定期投与を行わない場合の ABR (24.0 回／人・年) から 65%減少することを基準とすることについては確立されたものではなく、血友病 A 治療薬の定期投与の有効性を評価するための評価基準として一般的に受け入れられるものとは判断できない。しかしながら、文献で報告されている既存の FVIII 製剤の臨床成績 (Haemophilia. 2004; 10: 428-37、Thromb Haemost. 2000; 83: 811-6 等)、3859 試験の出血時投与群の ABR の中央値 (30.87 回／人・年)、3859 試験参加前に定期投与を行っていなかった被験者の試験参加前の ABR の中央値 (19.5 回／人・年) 等の情報を踏まえると、設定された ABR の基準「8.5 回／人・年」は、既存の FVIII 製剤による治療の実態と大きくかけ離れたものではなく、当該基準を用いて本薬の有効性を評価したことjに一定の意義はあると考える。

提出された臨床試験成績から、小児を含め、本薬の定期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における成績の一貫性について

3859 試験及び 3885 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は表 25 のとおりである。

表 25 日本人集団と全集団における有効性評価結果 (FAS)

	日本人集団		全集団		
	被験者数		被験者数		
3859 試験 (主要期間)					
「著効」又は「有効」と評価された出血の割合	15	91.9% (192/209 回)	186	88.4% (856/968 回)	
ABR の中央値 [範囲] (回／人・年) ^{a)}	定期投与群 (50 IU/kg 4 日毎)	13	2.10 [0.00, 21.81]	175	1.18 [0.00, 28.42]
	出血時投与群	2	45.31 [16.45, 74.18]	12	30.87 [4.75, 74.18]
3885 試験 (主要期間)					
「著効」又は「有効」と評価された出血の割合	2	75.0% (3/4 回)	68	78.6% (55/70 回)	
ABR の中央値 [範囲] (回／人・年) ^{a)}	2	3.94 [2.02, 5.86]	68	1.95 [0.00, 45.66]	

a) 観察された出血回数に基づき算出された ABR を示す。

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。

3859 試験及び 3885 試験において、日本人症例数は非常に限られているものの、全集団と日本人集団で同様の止血効果が認められており、定期投与時の ABR はいずれも低い値が得られている。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること(7.R.1 参照)、本薬の臨床薬理試験において、全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないこと(6.2 参照)も踏まえ、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。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬の安全性について

重篤な有害事象は、3776 試験において 1 例に 1 件、3859 試験(データカットオフ日:2017 年 8 月 15 日)において 31 例に 49 件、3860 試験(データカットオフ日:2017 年 8 月 15 日)において 4 例に 5 件、3885 試験(データカットオフ日:2017 年 7 月 18 日)において 15 例に 17 件認められた。これらの重篤な有害事象のうち、3859 試験の 2 件(第 VIII 因子抑制、椎間板炎)、3860 試験の 2 件(出血、虚血)、3885 試験の 2 件(過敏症、出血)では本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は、3859 試験の第 VIII 因子抑制が未回復、3860 試験の出血が後遺症ありの回復とされ、それ以外は回復とされた。

本薬の小児に対する安全性について、12 歳未満の小児を対象とした 3885 試験の主要期間において、有害事象の発現割合は、73.5% (50/68 例)であり、12 歳以上を対象とした 3859 試験の主要期間の有害事象の発現割合 78.0% (145/186 例)と同程度であった。

3908 試験(6 歳未満の治療歴のない重症血友病 A 患者(FVIII 活性値が 1%未満)が対象)では、データカットオフ日(2017 年 8 月 15 日)までに、32 例に対して本薬が投与され、重篤な有害事象が 9 例に 14 件(第 VIII 因子抑制 5 件、肺炎 3 件、治療ノンレスポonder、ヘモフィルス性肺炎、頭部損傷、舌損傷、挫傷、脊髄硬膜外血腫各 1 件)認められた。なお、第 VIII 因子抑制の 1 件については、データカットオフ日以降に非重篤な事象と判断され、新たに重篤な有害事象として創傷出血が報告された(2019 年 5 月 8 日時点)。治療ノンレスポonderの 1 例は、インヒビターは陰性であったが、抗薬物抗体が陽性とされた。

機構は、提出された臨床試験の成績から、12 歳未満の小児において 12 歳以上よりも多く認められた有害事象は上気道感染、咳嗽、発熱、外傷に関連する事象等であり、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 歳未満の小児も含め、本薬は忍容可能と考える。

7.R.3.2 インヒビター発生及びショック・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おり、本薬の臨床試験でも認められた有害事象であるインヒビターの発生及びショック・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 インヒビター発生について

申請者は、臨床試験において認められた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。

FVIII 製剤による治療歴のある患者を対象とした 3859 試験の主要期間において、本薬の定期投与を受けていた 18 歳の 1 例にインヒビターが発生した。当該被験者の経過は以下のとおりである。

治験中に治療を要した出血は 1 回(外傷性の皮下出血)のみで、止血効果の評価は「有効」であった。93 曝露日数の時点でインヒビター陽性(1.3 BU/mL)となり、14 日後の再検査においてもインヒビター力価は 1.9 BU/mL であったことから、治験実施計画書で規定したインヒビター発生の基準に合致した。出血回数の増加等、臨床症状の悪化が認められなかったため、当該被験者は治験を継続することとされたが、約 2.5 カ月後にインヒビター力価が 13.5 BU/mL まで上昇したため、治験中止となった。治験中止

後の出血時の止血には遺伝子組換え FVIIa 製剤が投与され、治験中止から約 5 カ月後にインヒビターは消失し、治験前に使用していた FVIII 製剤による治療が再開された。本申請のデータカットオフ日（2017 年 8 月 15 日）まで、インヒビターの再発は認められていない。

また、実施中の FVIII 製剤による治療歴のない患者を対象とした 3908 試験において、32 例中 4 例に、インヒビター発生が認められた。4 曝露日数の時点で 1.0 BU/mL のインヒビターが認められた 1 例は、約 2 カ月後に 6.1 BU/mL まで上昇したが、治験は継続され、インヒビター発生後約 14 カ月で消失が確認され、転帰は回復とされた。14 曝露日数の時点で 4.9 BU/mL のインヒビターが認められた 1 例は、XXXXXXXXXXため、同意の撤回により治験中止となった。残りの 2 例のインヒビター力価の最高値は、1.0 及び 3.5 BU/mL で、いずれも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）。実施中の 3908 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 32 例と限られていることから、現時点では、本薬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。

インヒビター発生については、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。

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、本薬との因果関係が否定されなかった発疹等の過敏症反応に関する有害事象は、3859 試験では 4 例 7 件（紅斑 1 例 3 件、発疹 2 例 3 件、そう痒症 1 例 1 件）、3885 試験では 3 例 6 件（発疹 1 例 3 件、過敏症 1 例 2 件、咳嗽 1 例 1 件）認められた。過敏症の 1 件は重篤な有害事象とされたが、無治療で 2 時間後には症状が軽快した。また、ショック・アナフィラキシーが疑われる重篤な有害事象が 3859 試験において 1 例（循環虚脱）認められたが、本薬との因果関係は否定された。

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及びショック・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や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）、また、インヒビターによる中和作用が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。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・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」とすることは受入れ可能と判断した。

7.R.5 用法・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、3859 試験及び 3885 試験では、WFH ガイドラインの推奨に従って、出血の重症度及び部位に応じて本薬 20～75 IU/kg 投与することと規定されていた。出血時の 1 回投与量の中央値〔範囲〕は、3859 試験の主要期間では定期投与群及び出血時投与群でそれぞれ 51.9 [20, 77] 及び 28.7 [20, 65] IU/kg、3885 試験の主要期間では 62.3 [29, 99] IU/kg であった。3859 試験の定期投与群及び 3885 試験では、出血時の 1 回投与量の中央値が 3859 試験の出血時投与群と比較して高値であった。この原因として、定期投与が行われた被験者の大部分では、出血回数は年に数回程度であったため、出血時に新たな用量を算出するのではなく、定期投与における用量（3859 試験：50 IU/kg、3885 試験：60 IU/kg）を出血時にも使用したことが考えられた。

大手術時の投与量は、3860 試験では、WFH ガイドラインの推奨に従って、必要な血漿中 FVIII 活性レベルが維持されるように投与することと規定していた。投与量の中央値〔範囲〕は、術前では 51.2 [27.2, 86.2] IU/kg、手術後 1～6 日では 31.7 [15.5, 59.6] IU/kg/日、手術後 7～14 日では 19.3 [6.5, 41.4] IU/kg/日であった。

以上の臨床試験における投与状況に加え、出血時には出血の種類、重症度及び部位に応じて投与量を決定する必要があること、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、出血時投与に関する用法・用量は「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」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意において、出血時及び手術時の投与量及び投与間隔の目安を情報提供することとした。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.5.2 定期投与に関する用法・用量の設定について

定期投与に関する用法・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。

12 歳以上を対象とした 3859 試験の定期投与群では、50 IU/kg を 4 日毎に投与することとされ、治験責任医師の判断により週 2 回投与（投与間隔は 3～4 日）に変更することが可能であった。その結果、有効性の主要評価項目である主要期間の ABR について、事前に設定した評価の基準を達成した（7.R.2.3 参照）。また、3859 試験の延長期間パート 1 においては、主要期間の最後の 6 か月間の出血回数が 2 回以下で、投与間隔の変更を希望する被験者を対象に、75 IU/kg の 7 日毎投与が検討された。7 日毎投与時の ABR〔両側 95%信頼区間〕は 3.57 [2.13, 6.00] 回/人・年であり、出血頻度の低い患者では、7 日毎投与に変更した場合でも有効性が期待できると考える。

12 歳未満を対象とした 3885 試験においては、60 IU/kg を週 2 回投与（投与間隔は 3～4 日）することとされ、治験責任医師の判断により、投与間隔の 3 日毎への変更、用量の 50～75 IU/kg の範囲での調節が可能であった。その結果、3859 試験と同様に ABR は低い値であった。（7.R.2.3 参照）。

機構は、定期投与の用法・用量について、12 歳以上では、通常、50 IU/kg を 4 日毎投与し、患者の状態に応じて 50 IU/kg の週 2 回投与又は 75 IU/kg の週 1 回投与を行うことも可能と設定すること、12 歳未満では、通常、60 IU/kg を週 2 回投与し、患者の状態に応じて用量（50～75 IU/kg）及び投与間隔（週 2 回又は 3 日毎）を変更可能と設定することは受入れ可能と考える。なお、臨床試験において、週 1 回

の投与は出血頻度が低い患者を対象に選択されていることから、定期投与の用法・用量を変更する場合には、直近の出血状況等、患者の状態を考慮する旨を情報提供する必要があると考える。

7.R.5.3 注射速度について

本薬の投与速度について、3776 試験では最大 4 mL/分、その他の試験では 2 分以上かけて緩徐に投与すると規定されていた。

機構は、上記の規定で実施した臨床試験の結果、特に安全性の問題はなく投与されたことから、「1～2 mL/分で緩徐に注射する」と記載することは受入れ可能と判断した。

7.R.5.4 在宅自己投与について

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験として実施された 3859 試験、3860 試験及び 3885 試験においては、治験実施計画書において在宅自己投与ができる旨が規定され、在宅自己投与が実施された。投薬過誤に関する有害事象は 6 例 6 件（3859 試験：製品調製過誤、過量投与及び偶発的過量投与、3885 試験：偶発的過量投与、薬剤誤投与及び投薬過誤）が認められたが、これらの事象はすべて軽度であり、転帰は「回復」とされた。

機構は、既存の FVIII 製剤と同様に在宅自己投与を行うことについて、特段の問題はないものと判断した。

以上の、7.R.5.1～7.R.5.4 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】

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2 mL/分で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、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。

12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50～75 国際単位を 3 日毎又は週 2 回投与することもできる。

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、FVIII 欠乏患者（目標症例数：15 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。目標症例数は、本邦における製造販売後の使用見込みから、3 年間の登録期間で収集が可能と考えられる例数として設定した。当該調査では、インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーを含む有害事象の発現状況等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である。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である。

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考える。また、本品目は、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られる。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 5 日

申請品目

- [販 売 名] イスパロクト静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
- [一 般 名] ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 10 月 25 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.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。

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 有効性について

審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項に示した、本薬の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

なお、専門委員より、3859 試験で得られた止血成功割合や ABR の結果に問題はないと考えるが、これらの評価基準については、高い止血効果を持つ各種の FVIII 製剤が臨床現場で使われている現時点から見ると、結果的には緩い評価基準であったと言われてもやむを得ないと考えられる、との意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項に示したとおり、3859 試験で用いられた有効性の評価基準により、本薬の有効性について一定の臨床的意義は評価できるものとするが、今後開発される血液凝固因子製剤の有効性評価基準については、近年選択肢が増えた既承認製剤による治療の実態を考慮して、慎重に設定する必要があると考える。

1.2 臨床的位置付けについて

血友病 A 治療薬については、近年、血漿中消失半減期の延長を目的として修飾がなされた FVIII 製剤が複数上市され、FVIII 機能代替製剤であるエミズマブ (遺伝子組換え) 製剤もインヒビター非保有血友病 A 患者に対して使用可能となっている。本薬の臨床的位置付けについて、機構は、以下のような状

況を考慮すると、既承認の FVIII 製剤と同様に、FVIII 欠乏患者に対する治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。

- 本薬は、患者の状態によっては週 1 回の定期投与が可能であること。
- 抗体医薬品であるエミシズマブ（遺伝子組換え）製剤は、最長で 4 週間間隔の皮下投与が可能ではあるが、その使用実績は FVIII 製剤に比べて乏しく、現時点では安全性プロファイルが確立しているとまでは言えず、本薬を含む FVIII 製剤についても、引き続き定期投与の重要な選択肢になり得ると考えられること。

専門委員からは、これらに加え、血漿中消失半減期の延長を目的として修飾がなされた血液凝固因子製剤の安定供給のために、複数の選択肢が存在することは患者にとってのメリットとなり得るとの意見が出された。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、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。

- 本薬は PEG 化されたタンパク質であることから、既存の非修飾型の FVIII 製剤とは異なる副作用が発現する可能性が否定できないと考える。したがって、製造販売後の安全性情報の収集は重要である。
- 使用成績調査の目標症例数について、製造販売後の使用見込みから設定したと説明されている。実施可能性の問題があることは理解するものの、より多くの症例の情報が収集できるような方策を検討すべきである。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、使用成績調査においては、目標症例数である 15 例の登録を達成をした場合でも 3 年間の登録期間内は新規患者の登録を継続し、可能な限り多くの安全性情報を収集できるようにする必要があると判断し、この点について適切に対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。

また、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 26 に示す安全性検討事項を設定すること、表 27 及び表 28 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 26 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
<ul style="list-style-type: none"> ・インヒビターの発生 ・ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・不適切な試薬を用いた FVIII 活性測定に起因する過量投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 27 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追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材の作成と提供

a) 本薬の承認取得後に 3908 試験及び 4410 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

表 28 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での本薬の長期投与における安全性及び有効性の評価
調査方法	連続登録方式
対象患者	本薬が投与された FVIII 欠乏患者
観察期間	2 年間
目標症例数	15 例（ただし、15 例を達成した場合でも 3 年間の登録期間中は登録を継続）
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査（FVIII 活性測定、インヒビター検査を含む）、有害事象（ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生を含む）、有効性

1.4 その他

1.4.1 製剤の安定性について

申請者は、製剤の長期保存試験について、継続中であった 3000 IU 製剤 1 ロットの 30 カ月までの成績を追加で提出し、製剤の有効期間を、凍結を避けて $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、30 カ月と設定すると説明した。機構は申請者の説明を了承した。

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 5.3.5.2-3、CTD 5.3.5.2-4、CTD 5.3.5.2-6）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。

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。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、生物由来製品に該当し、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判断する。

[効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2 mL/分で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、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。

12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
APC	Activated protein C	活性化プロテイン C
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC _(0-inf)	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUS シアリダーゼ	Arthrobacter ureafeciens sialidase	—
BEV	Bovine enterovirus	ウシエンテロウイルス
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養した細胞
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
■■■■■	■■■■■	■■■■■
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{30min}	Plasma concentration 30 min post dosing	投与 30 分後の血漿中濃度
C _{60min}	Plasma concentration 60 min post dosing	投与 60 分後の血漿中濃度
ED ₅₀	50 % effective dose	50%有効量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
eMuLV	Ectropic Murine Leukaemia Virus	同種指向性マウス白血病ウイルス
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FIXa	Activated coagulation factor IX	活性化型血液凝固第IX因子
FVIIa	Activated coagulation factor VII	活性化型血液凝固第VII因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第VIII因子
FVIIIa	Activated coagulation factor VIII	活性化型血液凝固第VIII因子
FVIII-KO マウス	—	血液凝固第VIII因子ノックアウトマウス
FX	Coagulation factor X	血液凝固第X因子
FXa	Activated coagulation factor X	活性化型血液凝固第X因子
FXIa	Activated coagulation factor XI	活性化型血液凝固第XI因子
³ H	tritium/hydrogen-3	トリチウム/水素-3
■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■	■■■■■
HCP	Host cell protein	宿主由来タンパク質
■■■■■	■■■■■	■■■■■
IBRV	Infectious bovine rhinotracheitis virus	ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス
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	回収率
IU	International units	国際単位
■■■■■	■■■■■	■■■■■

略語	英語	日本語
LDLR	Low density lipoprotein receptor	低密度リポタンパク質受容体
████████	████████████████████	████████████████████
LRP	Low density lipoprotein receptor-related protein	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MVM	Minute Virus of Mice	マウス微小ウイルス
████████	████████████████████	████████████████████
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
R3 IGF-1	Insulin-like growth factor, with an Arginine substitution in position 3	－
████████	████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████	████████████████████
████████	████████████████████	████████████████████
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
████████	████████████████████	－
TEG	thromboelastography	血栓弾性計
TF	Tissue factor	組織因子
TGA	Thrombin generation assay	トロンビン生成測定法
████████	████████████████████	████████████████████
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
VLDLR	Very-low-density lipoprotein receptor	超低密度リポタンパク質受容体
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V _z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
WBCT	Whole blood clotting time	全血凝固時間
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
μCT	Micro-computed tomography	マイクロコンピュータ断層撮影
アドベイト	－	アドベイト静注用
インヒビター	－	血液凝固第Ⅷ因子に対する中和抗体
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
3776 試験	－	NN7088-3776 試験
3859 試験	－	NN7088-3859 試験
3860 試験	－	NN7088-3860 試験
3885 試験	－	NN7088-3885 試験
3908 試験	－	NN7088-3908 試験
4410 試験	－	NN7088-4410 試験
ノボエイト	－	ノボエイト静注用
曝露日数	－	被験者が FVIII 製剤の投与を少なくとも 1 回受けた日を 1 曝露日と定義
本薬	－	ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)