

## 審議結果報告書

令和4年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ヘムライブラ皮下注30mg、同皮下注60mg、同皮下注90mg、  
同皮下注105mg、同皮下注150mg  
[一般名] エミシズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年11月11日

### [審議結果]

令和4年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [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4年5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] 令和3年11月11日
- [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] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第524号、令和3年10月1日付け薬生薬審発1001第1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、本品目の後天性血友病 A 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]

先天性血友病 A（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  
後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

（下線部追加）

#### [用法及び用量]

先天性血友病 A（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、以降はその 1 週間後（初回投与から 4 週間後）の 5 回目投与から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
- ・ 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

後天性血友病 A 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 日目に 6 mg/kg（体重）、2 日目に 3 mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5 mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。

（下線部追加、取消し線部削除）

[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)

令和4年3月24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] 令和3年11月11日
- [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

## [申請時の効能・効果]

○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

○後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

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 3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降はその1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔
- ・1回 3mg/kg（体重）を2週間の間隔
- ・1回 6mg/kg（体重）を4週間の間隔

後天性血液凝固第 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日目に 6mg/kg（体重）、2日目に 3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回 1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

(下線部追加、取消し線部削除)

[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 .....	3
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 .....	5
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 .....	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	16

[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

AHA は、FVIII に対する自己抗体（インヒビター）の出現による FVIII 活性の著しい低下によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤かつ致命的な出血症状を呈する場合がある。AHA 患者に対する基本的な治療は、出血症状に対する止血治療及びインヒビターの消失を図る免疫抑制療法を並行して行うことである。現在、本邦では、FVIII を迂回する血液凝固反応により止血を誘導するバイパス製剤として、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤及び血漿由来乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤が止血治療に使用されている。

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。本邦では、2018 年 3 月に「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」の効能・効果で承認され、同年 12 月には、FVIII に対するインヒビターを保有しない先天性 FVIII 欠乏患者に対する効能・効果及び 2 週又は 4 週間隔投与の用法・用量が追加されている。

今般、AHA 患者を対象とした国内第 III 相試験（JO42003 試験）の成績等が得られたことから、AHA に係る効能・効果及び用法・用量を追加する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り、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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 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 III 相試験（CTD5.3.5.2-1 : JO42003 試験）の結果が提出された。主な試験の概略は以下のとおりである。なお、特に記載のない限り、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 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：JO42003 試験、実施期間：2020年6月～継続中（データカットオフ日：2021年4月23日））

18歳以上のAHA患者を対象に、免疫抑制療法実施下で本薬を投与するコホート1及び免疫抑制療法非実施下で本薬を投与するコホート2（7.1参照）において、本薬の薬物動態の検討が行われた。コホート1では、免疫抑制療法実施下のAHA患者12例に、1日目に本薬6 mg/kg、2日目に3 mg/kgが皮下投与された後、8日目から1.5 mg/kgが週1回反復皮下投与された。血漿中本薬濃度のトラフ値は、投与開始1週後では $37.4 \pm 14.3 \mu\text{g/mL}$ （12例）、投与開始4週後では $37.9 \pm 19.6 \mu\text{g/mL}$ （9例<sup>1)</sup>）であった。

コホート2では、主要解析のデータカットオフ日（2021年4月23日）以降、追加データカットオフ日（2021年9月10日）までに免疫抑制療法の実施が困難と判断されたAHA患者2例に、コホート1と同じ用法・用量で本薬が投与された。血漿中本薬濃度のトラフ値は、投与開始1週後では40.1及び49.1  $\mu\text{g/mL}$ 、投与開始4週後では40.4及び59.7  $\mu\text{g/mL}$ であった。

### 6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-2）

JO42003試験において、コホート1で本薬の投与を受けたAHA患者12例の血漿中本薬濃度データ（184測定点）を用いて、NONMEM（version7.4.3）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線形1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、CL/Fに対する共変量として体重及びアルブミンが、V/Fに対する共変量として体重が、相対的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。当該モデルを用いて、本薬1.5 mg/kgを週1回反復皮下投与した際の血漿中本薬濃度推移についてシミュレーションを行った結果、定常状態におけるトラフ値は $43.2 \pm 14.8 \mu\text{g/mL}$ と推定された。

## 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、本薬のADAについて以下のように説明している。

JO42003試験で本薬の投与を受けたAHA患者の14.3%（2/14例）がADA陽性と判定された。主要解析のデータカットオフ日までに陽性と判定された1例では、*in vitro*中和活性は陰性であり、また本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響も認められなかった。一方、主要解析のデータカットオフ日以降に陽性と判定された1例では、血漿中本薬濃度の低下を伴うADAが発現したと考えられた。当該被験者は、本薬投与終了基準（7.1参照）を達成したことから、ADA陽性と判定された時点では、本薬の投与は受けておらず、また*in vitro*中和活性は陰性であったものの、血漿中本薬濃度の急激な低下が認められたことから本薬の有効性に影響を与える可能性が示唆された。しかし、当該被験者における陽性判定時点が本薬投与終了後の安全性フォローアップ期間中であり出血の発現頻度の増加等の本薬の効果減弱は確認されなかったこと、ADAによる効果減弱はCHAにおいて既知のリスクであること及び当該ADAによる安全性への明確な影響は認められなかったことから、当該ADAの発現は本薬のベネフィット・リスクバランスに大きな影響を与えるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

AHA患者は自己免疫疾患の既往を有する場合があります、ADA発現について注視する必要がある。また、

<sup>1)</sup> 投与4週後より前に本薬を投与終了した2例及び休薬した1例を除き算出。

JO42003 試験は被験者数が極めて限られているものの、現時点で確認された ADA 発現割合は CHA (3.5% (14/398 例)) に比べて高い。そのため、ADA の発現については、継続中の臨床試験における ADA 測定に加え、製造販売後においても、有効性の減弱等から ADA 発現が疑われる症例における血漿中本薬濃度の情報を収集することが重要と考える。また、ADA による血漿中本薬濃度低下を認めた 1 例については、添付文書等で情報提供することが適当と考える。

## 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。

本薬の出血傾向抑制効果は、FVIII インヒビターの影響を受けないことが CHA の臨床試験結果等から確認されている。FVIII インヒビターの発現により後天的に出血症状を呈する AHA 患者においても、本薬は CHA 患者と同様の出血傾向抑制効果及び曝露量 - 有効性関係を示すことが想定されることから、CHA と同様に血漿中本薬濃度 30 µg/mL 超を有効濃度と設定した。また、AHA 患者の治療期間を考慮し (7.R.5 参照)、JO42003 試験の用法・用量を、本薬投与開始後速やかにトラフ値が 30 µg/mL 超に到達し安定化するように設定した。CHA 患者における血漿中本薬濃度データから構築した母集団薬物動態モデルを用いて、当該用法・用量を AHA 患者に投与した際の血漿中本薬濃度推移をシミュレーションした結果、血漿中本薬濃度トラフ値 (中央値) は以下のように予測された。

- 既承認用法・用量 (本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間反復皮下投与 (負荷投与)、その後 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与 (維持投与)) : 投与開始 1 週後 11.6 µg/mL 及び投与開始 4 週後 37.8 µg/mL
- JO42003 試験の用法・用量 (1 日目に本薬 6 mg/kg 及び 2 日目に 3 mg/kg を皮下投与 (負荷投与)、8 日目から 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与 (維持投与)) : 投与開始 1 週後 34.6 µg/mL 及び投与開始 4 週後 36.9 µg/mL

加えて、JO42003 試験では、事前予測のとおり、投与開始 1 週後には血漿中本薬濃度トラフ値が目標有効濃度である 30 µg/mL 超に達し、トラフ値の平均値は投与開始後 1~4 週にわたり 30 µg/mL 超を維持する結果が得られた (6.2.1 参照)。

以上より、JO42003 試験で検討された用法・用量を AHA に対する推奨用法・用量とすることは妥当と考えた。

機構は、JO42003 試験において設定した用法・用量は、薬物動態の観点からは受入れ可能と考える。本薬の用法・用量の適切性は、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めた議論が必要であるため、7.R.5 で検討する。

## 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、表 1 に示す国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : JO42003 試験) の結果が提出された。

表 1 : 有効性及び安全性に関する国内臨床試験

試験番号 (開発相)	対象	登録被験者数	用法・用量の概略
JO42003 (III)	AHA 患者 (18 歳以上)	コホート 1 (免疫抑制療法実施) : 12 例 コホート 2 (免疫抑制療法非実施) : 0 例 <sup>a)</sup>	負荷投与 : 1 日目に本薬 6 mg/kg 及び 2 日目に 3 mg/kg を皮下投与、維持投与 : 8 日目から 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与

a) 主要解析データカットオフ日 (2021 年 4 月 23 日) 以降にコホート 2 に 2 例が組み入れられた。



臨床試験の概略を以下に示す。なお、JO42003 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 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：JO42003 試験、実施期間：2020年6月～継続中（データカットオフ日：2021年4月23日））

18歳以上のAHA患者（登録前7日以内のFVIII活性が50%未満かつFVIIIインヒビターの値が0.6 BU/mL以上）を対象に、本薬を反復皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内17施設で実施された。

JO42003 試験は、免疫抑制療法実施下で本薬を投与するコホート1（目標被験者数10例）と免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された患者に本薬を投与するコホート2（目標被験者数1例以上）から構成された。

本薬の用法・用量は、負荷投与として1日目に6 mg/kg及び2日目に3 mg/kgを皮下投与した後に、維持投与として8日目から1.5 mg/kgを週1回反復皮下投与することとされた。また、本薬の投与終了の可否を判断する基準（本薬投与終了基準）として、FVIII活性が50%を超え、直近の治療を要した出血に対する最終の血液凝固因子製剤投与から72時間超を経過していることが設定された。

JO42003 試験では設定した用法・用量の適切性を判断するため、コホート1に登録された最初の6例が本薬投与開始4週後に至った時点で中間データレビューを行うことが事前に計画された。中間データレビューでは、コホート1の9例を対象に、本薬投与開始後に新規の治療を要した出血を認めた被験者数（2/9例）や血漿中本薬濃度等に基づき、設定用法・用量の変更要否が検討された結果、変更は不要とされた。

主要解析は、以下のすべての条件が満たされた時点で実施することとされた。

- コホート1に10例以上が登録済である。
- コホート1の3例以上が本薬投与終了基準を達成し、かつ投与終了後24週間の安全性フォローアップ期間を完了済、又は安全性フォローアップ期間中に治験を中止済である。
- コホート1において1回でも本薬投与を受けた10例が投与終了済／中止済、本薬投与24週間以上継続済、又は治験中止済のいずれかである。

主要解析のデータカットオフ日（2021年4月23日）までに、コホート1に12例が組み入れられ、コホート2には組み入れがなかった。コホート1に組み入れられた12例全例に本薬が1回以上投与され、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。コホート1の本薬投与開始後の有効性評価期間の中央値（範囲）は44.5（8, 208）日、投与回数の中央値（範囲）は7.0（2, 31）回であった。主要解析のデータカットオフ日までに12例中11例が投与終了基準を達成し、本薬の投与を終了した。

有効性について、本薬の出血傾向抑制効果を評価する指標として、治療を要した出血の回数、出血症状継続期間及び血液凝固因子製剤の使用実績が設定された。また、本薬投与の有効性を治療を要した出血のABRに基づいて評価した。

本薬投与開始後の有効性評価期間中に治療を要した出血は2/12例（16.7%）に5回認められ、治療を要した出血のABRの中央値（範囲）は0.0（0.00, 29.22）であった。治療を要した出血を発現した2例における観察期間<sup>2)</sup>に占める出血症状継続期間の割合（出血症状継続期間／観察期間）の中央値（範囲）

<sup>2)</sup> 本薬投与開始日から、データカットオフ日、本薬投与終了基準を達成した日又は本薬投与を中止した日のいずれか早い日まで。

は、47.6 (12, 83) %であった。血液凝固因子製剤又は輸血を行った被験者の割合は 41.7% (5/12 例) であった。本薬投与開始前後の出血回数、ABR、出血症状継続期間の割合を表 2 に示す。

表 2：本薬投与開始前後の出血回数、ABR 及び出血症状継続期間の割合 (有効性解析対象集団)

	出血回数		ABR <sup>a)</sup>		観察期間に占める出血症状継続期間の割合 (%) <sup>c)</sup>	
	本薬投与前	本薬投与後	本薬投与前	本薬投与後	本薬投与前	本薬投与後
	例数 (%) 回数	例数 (%) 回数	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
全出血	11 (91.7) 110	5 (41.7) 27	29.3 (0.00, 300.79)	0.0 (0.00, 35.12)	74.3 (5.36, 100)	30.6 (2.97, 83.02)
治療を要した出血	6 (50.0) 30	2 (16.7) 5	2.3 (0.00, 300.79)	0.0 (0.00, 29.22)	64.7 (1.66, 100)	47.6 (12.28, 83.02)
治療を要した大出血 <sup>b)</sup>	6 (50.0) 27	0 0	2.3 (0.00, 300.79)	0 (0, 0)		

a) ABR の算出方法：365.25 × (出血イベント数 / 観察期間日数)

b) 大出血の定義：出血が以下のいずれかの条件を満たす場合、大出血に該当する。

- ・生命を脅かす出血
- ・重要な領域又は臓器における症候性出血 (頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜内、関節内、心膜内又はコンパートメント症候群を伴う筋肉内等)
- ・2 g/dL (1.24 mmol/L) 以上のヘモグロビン濃度の低下、又は 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を伴う出血

c) 症状継続期間割合：(出血の症状が継続した期間 / 観察期間) × 100

安全性について、主要解析のデータカットオフ日 (2021 年 4 月 23 日) までに、安全性解析対象集団 12 例全例 (100%) 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、口腔カンジダ症 2 例 5 件、悪心、痔核、上腹部痛、肺炎及び末梢性浮腫各 2 例 2 件であった。副作用は 3 例 (25.0%) に 3 件 (血小板減少症、プロトロンビンプラグメント 1+2 増加及び深部静脈血栓症各 1 件) 認められた。治験中止に至った有害事象は 1 例 (8.3%) に 1 件 (慢性腎臓病) 認められた。当該有害事象は、治験薬との因果関係はなしとされたが、転帰は死亡で、死因は慢性腎臓病の悪化によるものとされた。重篤な有害事象は 4 例 (33.3%) に 6 件 (1 例に認められた急性胆管炎及び慢性胆管炎各 1 件、別の 1 例に認められた胆石症及び出血性ショック各 1 件、肺炎及び慢性腎臓病各 1 例 1 件) 認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、慢性腎臓病の死亡を除き、転帰は回復又は軽快とされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 試験デザイン及び臨床データパッケージについて

申請者は、JO42003 試験の試験デザイン及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

AHA は希少疾患であり、本邦における患者数は 254 人と報告されている (血液凝固異常症全国調査令和 2 年度報告書)。AHA 患者数が非常に限られていること、止血管理が困難な AHA 患者におけるプラセボの穿刺は不要な侵襲となること等を踏まえ、JO42003 試験を非盲検非対照で実施する計画とした。

有効性の評価について、本薬の出血傾向抑制効果を評価するために治療を要した出血の回数、出血症状継続期間及び血液凝固因子製剤の使用実績を有効性評価項目とした。また、AHA の出血症状は重篤なものが多いこと等を踏まえ、輸血の実績実績、ヘモグロビン濃度の推移、入院期間等についても有効性評価項目とした。有効性評価項目について統計学的な仮説検定は行わないこととし、出血回数等は被験者ごとに一覧を示し、その他の有効性評価項目は種類に応じて適切な統計量を用いて要約した。

JO42003 試験において本薬の AHA 患者における安全性及び有効性が示唆されたことから、JO42003 試

験を評価資料として申請を行った。また、AHA 患者では、AHA の寛解に伴い FVIII 活性が回復している場合等が想定されることを考慮し、インヒビターを保有しない軽症又は中等症の CHA 患者（FVIII 活性が 1%以上 40%未満）を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（BO41423 試験）を安全性の参考資料とした。なお、海外では AHA への適応拡大を目的とした本薬の企業主導臨床試験は実施していない。

機構は以下のように考える。

AHA の治療は、出血症状に対する止血治療と FVIII に対するインヒビターの消失を目的とした免疫抑制療法が並行して行われ、止血治療には主にバイパス製剤が使用されている。本邦では、非出血時の出血傾向の抑制を目的とした定期的投与の適応を持つ医薬品としてファイバ静注用が承認されているが、血栓塞栓症のリスクが否定できないことやバイパス製剤に対し抵抗性を示す患者が一定数存在すること等の課題があり、AHA に対する定期的投与については一定の見解が得られていないとして標準的治療とは位置付けられていない（後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版）。

AHA 患者数が極めて限られていること、AHA の止血治療に用いるバイパス製剤の有効性（出血傾向抑制）の評価指標には現時点で標準的なものがない状況を考慮すると、JO42003 試験を非盲検非対照とし、複数の評価項目により有効性を評価する計画としたことはやむを得ないものとする。以上を踏まえ、審査においては、国内の AHA 患者を対象として、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討した国内 JO42003 試験成績に基づいて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向抑制効果を評価することとした。また、安全性については海外 BO41423 試験（参考資料）のほか、申請後に提示された、JO42003 試験の主要解析のデータカットオフ日以降の安全性情報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

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。

### 7.R.2.1 免疫抑制療法実施下の AHA（JO42003 試験のコホート 1（データカットオフ日：2021 年 4 月 23 日））における有効性について

#### ① 出血症状に対する有効性について

JO42003 試験における本薬投与開始前の有効性評価期間に、治療を要した出血は 50.0%（6/12 例）に発現し、6 例全てで大出血が認められたが、本薬投与開始後の有効性評価期間には、治療を要した出血は 16.7%（2/12 例）に発現し、いずれの被験者でも大出血は認められなかった。治療を要した出血の ABR は、12 例中 11 例において、本薬投与開始前より本薬投与開始後の有効性評価期間で減少するか、または本薬投与開始前後を通じて 0 を維持していた。また、本薬投与終了基準を達成した 11 例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現しなかった。各被験者の本薬投与開始前後の有効性評価期間における出血回数および ABR を表 3 に、治療を要した出血の症状継続期間割合を表 4 に示す。

表 3：出血回数および ABR（有効性解析対象集団コホート 1）

被験者 番号	本薬投与開始前							本薬投与開始後						
	観察 期間 (日)	全出血		治療を要した 出血		治療を要した 大出血		観察 期間 (日)	全出血		治療を要した 出血		治療を要した 大出血	
		n	ABR	n	ABR	n	ABR		n	ABR	n	ABR	n	ABR
01	46	11	87.34	0	0	0	0	47	0	0	0	0	0	0
03	78	17	79.61	1	4.68	1	4.68	50	4	29.22	4	29.22	0	0
06	38	29	278.74	4	38.45	4	38.45	106	1	3.45	0	0	0	0
07	168	0	0	0	0	0	0	29	0	0	0	0	0	0
10	48	4	30.44	4	30.44	4	30.44	64	0	0	0	0	0	0
08	168	3	6.52	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
04	168	12	26.09	0	0	0	0	208	20	35.12	0	0	0	0
11	58	12	75.57	4	25.19	1	6.30	57	1	6.41	0	0	0	0
02	39	3	28.10	3	28.10	3	28.10	36	0	0	0	0	0	0
09	17	14	300.79	14	300.79	14	300.79	42	1	8.70	1	8.70	0	0
05	168	2	4.35	0	0	0	0	29	0	0	0	0	0	0
12	160	3	6.85	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0

n：出血イベント数、ABRの算出方法：365.25 × (出血イベント数 / 観察期間日数)

表 4：治療を要した出血の症状継続期間割合（有効性解析対象集団コホート 1）

被験者 番号	本薬投与開始前		本薬投与開始後	
	観察期間 (日)	症状継続期間割合 (%)	観察期間 (日)	症状継続期間割合 (%)
01	46	0	47	0
03	78	1.66	50	83.02
06	38	23.46	106	0
07	168	0	29	0
10	48	100	64	0
08	168	0	8	0
04	168	0	208	0
11	58	31.03	57	0
02	39	98.42	36	0
09	17	100	42	12.28
05	168	0	29	0
12	160	0	15	0

症状継続期間割合：(治療を要した出血の症状が継続した期間 / 観察期間) × 100

症状持続期間が各有効性評価期間をまたぐ場合は、出血イベントが生じた有効性評価期間の終了日で補完した。

本薬投与期間開始後の有効性評価期間において治療を要した出血の症状継続期間割合が増加した 1 例における治療を要した出血イベントは 4 件であったが、いずれも大出血ではなかった。4 件の出血イベントにおける出血症状継続期間は 12.1～48.0 日であり、いずれもあざ又は紫斑を伴う出血であったため症状継続期間が長期間になった可能性が考えられた。

血液凝固因子製剤の使用又は輸血の実施 (FVIII 製剤、バイパス製剤 (rFVIIa、aPCC 及び FVIIa/FX)、プロトロンビン複合体製剤、フィブリノゲン製剤、FXIII 製剤、クリオプレシピテート、全血、FFP、PRC 及び Pit) を行った被験者は、本薬投与開始前は 66.7% (8/12 例)、本薬投与開始後は 41.7% (5/12 例) であり、血液凝固因子製剤の使用又は輸血の実施を必要とした被験者の割合は、本薬投与開始後に減少する傾向が認められた (表 5)。

表 5：血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施実績（有効性解析対象集団コホート 1）

	本薬投与開始前			本薬投与開始後		
	使用例数	%	使用回数	使用例数	%	使用回数
全体	8	66.7	211	5	41.7	203
rFVIIa	7	58.3	167	3	25.0	178
aPCC	1	8.3	10	—	—	—
FVIIa/FX	2	16.7	5	—	—	—
FXIII	—	—	—	1	8.3	3
FFP	2	16.7	3	2	16.7	5
PRC	7	58.3	25	3	25.0	17
Plt	1	8.3	1	—	—	—

—：使用なし

## ② 免疫抑制剤の投与量について

AHAの標準治療である免疫抑制剤の投与について、本薬投与開始時から試験終了日／試験中止日又は主要解析のデータカットオフ日までにおける免疫抑制剤の投与の状況を表6に示す。免疫抑制剤は12例全例に投与され、全例でPSLが使用された。3例<sup>3)</sup>でCPAが使用され、他の1例ではCYAが使用された。被験者において、本薬投与終了基準を達成した時点での免疫抑制剤の投与量は、主要解析のデータカットオフ日にまでに本薬投与終了基準を達成した11例中10例で本薬投与開始時(1日目)より減少した。また、試験終了日／試験中止日又は主要解析のデータカットオフ日のいずれか早い日において、2例が免疫抑制剤を使用していなかった。別の1例では、PSL投与量は減少していたが、本薬投与終了基準を達成した時点以降にCPAの投与が開始されていた。なお、当該患者では本薬投与終了基準達成後の本薬投与開始105日目にFVIII活性の減少及びFVIIIインヒビターの増加が認められた。主要解析のデータカットオフ日にまでに本薬投与終了基準を達成しなかった1例では、副作用の予防のために、1日目から主要解析のデータカットオフ日まで免疫抑制剤は減量されていた。

表 6：AHA に対する治療としての免疫抑制剤の投与状況（有効性解析対象集団コホート 1）

被験者番号	本薬投与開始時点（1日目）				本薬投与終了基準達成時点				試験終了日／試験中止日又は主要解析データカットオフ日のいずれか早い方の時点			
	薬剤	投与経路	投与量	投与頻度	薬剤	投与経路	投与量	投与頻度	薬剤	投与経路	投与量	投与頻度
01	PSL CPA	静注 経口	30 mg 50 mg	QD QD	PSL PSL	経口 静注	5 mg 10 mg	QD QD	— —	— —	— —	— —
03	PSL	経口	40 mg	BID	PSL	経口	25 mg	BID	PSL	経口	7 mg	QD
06	PSL	経口	30 mg	BID	PSL	経口	10 mg	BID	PSL	経口	10 mg	BID
07	PSL	経口	60 mg	BID	PSL	経口	40 mg	BID	CPA PSL	経口 経口	50 mg 15 mg	QD QD
10	CPA PSL	経口 静注	50 mg 50 mg	QD QD	CPA PSL	経口 経口	50 mg 10 mg	QD QD	CPA PSL	経口 経口	50 mg 5 mg	QD QD
08	CYA PSL	経口 経口	100 mg 7.5 mg	BID QD	CYA PSL	経口 経口	100 mg 5 mg	BID QD	CYA PSL	経口 経口	100 mg 5 mg	BID QD
04	PSL	経口	20 mg	QD	— a) — a)	— a) — a)	— a) — a)	— a) — a)	PSL	経口	12 mg	QD
11	PSL	経口	60 mg	BID	PSL	経口	25 mg	QD	PSL	経口	15 mg	QD
02	PSL	経口	40 mg	BID	PSL	経口	15 mg	QD	— —	— —	— —	— —
09	PSL	経口	40 mg	QD	PSL	経口	30 mg	QD	PSL	経口	15 mg	QD
05	PSL	経口	50 mg	BID	PSL	経口	15 mg	QD	PSL	経口	12 mg	QD
12	PSL	経口	5 mg	QD	PSL	経口	5 mg	QD	PSL	経口	5 mg	QD

QD：1日1回、BID：1日2回

a) 被験者04は主要解析のデータカットオフ日にまでに投与終了基準を達成していない。データカットオフ日時点ではPSL 12 mgを1日1回経口投与していた。

<sup>3)</sup> 3例中1例は本薬投与終了基準達成後に、FVIII活性低下とインヒビター増加を認めたため、CPA投与が開始された。

### ③ AHA を対象に免疫抑制療法を実施した他の臨床研究の成績との比較

JO42003 試験では対照群を設定せず、また本薬投与開始前の情報との比較には限界があることから、AHA 患者を対象とする代表的な臨床研究の出血症状等を参照した。AHA は診断後まず免疫抑制療法を開始し、治療すべき出血症状がある場合には止血治療を行うという治療方針は国内外で共通である。また、これらの臨床研究は、JO42003 試験と出血の定義が完全に同一ではないため、直接比較することは困難ではあるものの、いずれも 90% 超の患者で免疫抑制療法が行われており、JO42003 試験のコホート 1 の免疫抑制療法実施状況と大きく異ならず参照は可能と考える。

➤ GTH-AH 01/2010 (Blood. 2015; 125: 1091-7、Blood. 2020; 136: 279-87) : ドイツ及びオーストリアで 2010～2013 年に実施された前方視的研究。

免疫抑制療法は 99% (101/102 例) で実施され、免疫抑制療法開始前は 78% (80/102 例) に、免疫抑制療法開始後は 59% (61/102 例) に出血が認められた。免疫抑制療法開始後に出血した 61 例において、出血治療を要した出血は 47% (48/102 例) であった。また、重症の出血<sup>4)</sup> は、免疫抑制療法開始前 51% (75/148 件)、免疫抑制療法開始後 33% (47/141 件) であった。さらに、PSL 単剤又は CPA 又はリツキシマブと併用治療を受けていた患者の 2.9% (3/102 例) が出血のため死亡した。

➤ EACH2 (J Thromb Haemost. 2012; 10:622-31) : 欧州 13 カ国で 2003～2009 年に実施された前方視的研究。

免疫抑制療法は 95% (477/501 例) で実施され、94.6% (474/501 例) に出血が認められた。出血を認めた 474 例における、治療を要した出血の発現例の割合は 70.5% (334/474 例) であった。また、重症の出血<sup>5)</sup> の発現例の割合は 70.3% (333/474 例) であった。また、出血による死亡は 3.2% (16/501 例) であった。

前述のとおり JO42003 試験と臨床研究の出血の定義が完全に同一ではないため、結果の厳密な比較は困難ではあるが、AHA 患者を対象とする先行研究と比べ、JO42003 試験では、本薬投与開始前に対する開始後の治療を要した出血の発現割合の減少度が大きいこと (7.1 表 2) は、免疫抑制療法実施下の AHA 患者における本薬の出血傾向抑制効果への寄与を示唆しうる結果であると考えられる。

#### 7.R.2.2 免疫抑制療法の実施が困難な AHA (JO42003 試験のコホート 2) における有効性について

JO42003 試験の主要解析のデータカットオフ日以降、追加データカットオフ日 (2021 年 9 月 10 日) までに免疫抑制療法の実施が困難と判断された AHA 患者 2 例がコホート 2 に登録された。免疫抑制療法が実施困難な理由は、それぞれ以下のとおりであった。

被験者 14: 免疫抑制療法が長期間無効かつ顎骨壊死による感染により免疫抑制療法が禁忌に近い状態にあったため。

被験者 13: 出血傾向の強い糖尿病合併例であり、インスリン投与時の頻回の血糖測定が困難であることや、免疫抑制療法実施時の筋力低下や骨粗しょう症のリスク増加や全身状態悪化が懸念されたため。

登録された 2 例に本薬が投与され、本薬投与開始後の有効性評価期間は 117 日と 64 日であった。

4) 生命を脅かす、臓器不全又はコンパートメント症候群につながる、ヘモグロビン濃度が <8 g/dL 又は 24 時間あたり >2 g/dL の低下、及び 24 時間あたり >2 単位の赤血球輸血を必要とする基準の少なくとも 1 つを満たすもの

5) ヘモグロビン濃度が <8 g/dL 又は >2 g/dL の低下、あるいは生命又は四肢を脅かす出血、中枢神経系、深部筋肉又は後腹膜における出血

## ① 出血症状に対する有効性について

試験開始から追加データカットオフ日までににおける本薬投与開始前後の有効性評価期間の出血回数及び ABR を表 7 に示す。有効性評価期間に占める治療を要した出血の症状継続期間の割合は、本薬投与開始前は 2.38%（被験者 14）、60.87%（被験者 13）、本薬投与開始後は 0%（被験者 14 及び 13）であった。追加データカットオフ日までに、1 例（被験者 13）が本薬投与終了基準を達成した。当該被験者は、本薬投与開始日以降は出血症状が落ち着き、糖尿病の血糖コントロールも改善され、日常生活動作及び全身状態も改善し、臓器機能も保たれていたことから免疫抑制剤（本薬投与開始 5 日目に PSL 50 mg（1 日量）を 1 日 2 回経口投与、同 27 日目に CPA 50 mg を 1 日 1 回経口投与）の投与が開始された。コホート 2 における出血症状に対する有効性の結果は、コホート 1 の結果（7.R.2.1①参照）と大きく異なるものではなかった。

表 7：有効性評価期間における出血回数および ABR（有効性解析対象集団コホート 2）

被験者 番号	本薬投与開始前							本薬投与開始後						
	観察 期間 (日)	全出血		治療を要した 出血		治療を要した 大出血		観察 期間 (日)	全出血		治療を要した 出血		治療を要した 大出血	
		n	ABR	n	ABR	n	ABR		n	ABR	n	ABR	n	ABR
14	168	2	4.35	1	2.17	0	0	117	2	6.24	0	0	0	0
13	23	3	47.64	2	31.76	1	15.88	64	1	5.71	0	0	0	0

n：出血イベント数、ABR の算出方法：365.25 ×（出血イベント数 / 観察期間日数）

コホート 2 において、本薬投与開始前の有効性評価期間では、2 例ともに血液凝固因子製剤（rFVIIa 製剤 1 例、aPCC 製剤 1 例）の使用又は輸血（FFP 1 例、PRC 1 例）が実施されたが、本薬投与開始後の有効性評価期間では 1 例（被験者 13）のみで血液凝固因子製剤（rFVIIa 製剤）の使用と輸血（PRC）の実施がなされ、血液凝固因子製剤の使用と輸血を実施した被験者の割合は減少した。

機構は、7.R.2 の検討を踏まえ、JO42003 試験に組み入れられたほとんどの被験者で、本薬投与開始後に、治療を要した出血の回数、止血のための血液製剤の使用、免疫抑制療法実施中の被験者における免疫抑制剤の投与量が低減したこと等から、本薬の有効性は期待できると考える。

## 7.R.3 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

### 7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

#### ① JO42003 試験

申請後にコホート 1 の主要解析のデータカットオフ日（2021 年 4 月 23 日）以降、追加データカットオフ日（2021 年 9 月 10 日）までの情報が更新（主要解析のデータカットオフ日までの情報は 7.1 参照）された。重篤な有害事象 1 件（起立性低血圧）を含む 12 件の有害事象が認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断され、2 例以上の発現した有害事象、治験中止に至った有害事象はいずれも認められなかった。コホート 2 において、本薬投与開始後、追加データカットオフ日までに、2 例全例（100%）に 9 件の有害事象が認められた。副作用は 1 例 1 件（発疹）であった。治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。

JO42003 試験では、止血治療のために血液凝固因子製剤が併用され、3 例に rFVIIa 製剤、1 例に FXIII 製剤、2 例に FFP が併用された。本薬投与開始から追加データカットオフ日までに発現した血栓塞栓性事象は左下肢の深部静脈血栓症の 1 例 1 件で、因果関係ありと判断された。当該事象は本薬投与開始後 16 日目（本薬を 1、2、8、15 日目に計 4 回投与）に発現し、本薬を休薬<sup>6)</sup>した。深部静脈血栓症に対する治療は実施されなかったが、転帰は回復であった。なお、当該被験者については安静臥床や原疾患治療のための PSL 服用中であったことも要因の一つと考えられると判断された。また、止血治療の目的で FXIII 製剤が投与されており（5、6、7 日目）、本薬使用下で FXIII 製剤を併用したことによる血栓塞栓性事象のリスク上昇を完全に否定できない。rFVIIa 製剤併用例に血栓塞栓性事象は認められなかった。

JO42003 試験では血栓性微小血管症は認められなかったが、本薬投与期間中に血液凝固因子製剤を投与された 3 例にモニタリング目的で追加の臨床検査を実施した。血小板減少症が 1 例で認められたが、溶血性貧血や血栓性微小血管症が疑われる血小板減少症が同時に認められた被験者はなく、血栓性微小血管症の発現は示唆されなかった。

## ② CHA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BO41423 試験：実施期間 2020 年 2 月～実施中、データカットオフ日 2021 年 4 月 16 日）

インヒビター非保有の軽症又は中等症の CHA 患者（軽症 20 例、中等症 51 例）を対象に、既承認用法・用量で本薬を 1 年以上投与した。5%以上に認められた有害事象は、頭痛 14.1%（10/71 例）、関節痛及び COVID-19 各 7.0%（5/71 例）、四肢痛、注射部位紅斑、注射部位反応各 5.6%（4/71 例）であった。副作用は 11 例に 25 件認められ、4 例以上に認められたのは、注射部位反応 4 例 14 件、注射部位紅斑 4 例 5 件で、転帰はすべて回復であった。重篤な有害事象は 4 例に 6 件（同一例に脳震盪、高血糖、腹痛各 1 件、憩室炎、挫傷、COVID-19 各 1 例 1 件）認められたが、いずれも本薬投与との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡、血栓塞栓性事象、血栓性微小血管症、全身性過敏症反応及びアナフィラキシー、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、安全性について以下のように説明している。

本薬の安全性プロファイルについてはすでに CHA で確認されており、JO42003 試験の結果から本薬の安全性プロファイルと異なる傾向は認められず、基本的には AHA における本薬の忍容性は良好である。ただし、AHA は膠原病や悪性腫瘍、分娩等を背景に免疫機構が破綻することで FVIII に対するインヒビターが産生される自己免疫疾患であり、基礎疾患が予後不良であることも少なくなく、また高齢者に多く認められる疾患であることから、AHA への本薬投与開始後の FVIII 活性回復時の過凝固リスクについて、CHA よりも注意が必要と考えられる。以上より、AHA での本薬の使用に際しては、投与終了タイミングについて適切に情報提供を行い（7.R.5 参照）、血栓塞栓症等の緊急時に対応可能な医療機関で適正に使用されるよう、CHA と同様にバイパス製剤の併用について注意喚起し、医療機関の施設要件、医師要件を設定する。

### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

安全性定期報告書（第 ■ 回、調査単位期間：20■年 ■ 月 ■ 日～20■年 ■ 月 ■ 日）において、調査対象期間の本薬の国内外の使用患者数は計 ■■■■■ 例、また国際誕生日（2017 年 11 月 16 日）以降の累積

<sup>6)</sup> 本患者は 36 日目に FVIII が 50%を超え、42 日目に本薬投与終了基準を満たし投与終了となった。



使用患者数は計 ■■■ 例と推定されている。当該調査期間中に報告された国内における副作用・感染症は 36 例 60 件であり、その内訳は、出血性関節症 8 件、筋肉内出血 4 件、失神寸前の状態、出血及び血圧低下各 3 件、意識消失、薬物特異的抗体陽性及び硬膜下血腫各 2 件等であった。死亡例は 1 例 1 件報告されたが死亡情報が直接確認できておらず、因果関係は評価困難とされた。

また、20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日時点では、JO42003 試験以外の AHA 患者の本薬使用に係る ■■■ 例の適応外使用例が報告されており、因果関係が否定できない血栓塞栓性事象が認められている症例も含まれるが、有害事象の多くは AHA に伴う事象や合併症に関連するものであり、本薬においてこれまでに認められている安全性プロファイルに影響するような新たな懸念は認められなかった。

機構は、7.R.3 の検討から以下のように考える。

提出された臨床試験成績において新たな安全性の懸念は認められておらず、AHA 患者に本薬の定期的投与を行った際の安全性プロファイルは忍容可能と考える。ただし、AHA 患者における血栓塞栓症の発現リスクを低減するために、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。

#### 7.R.4 効能・効果について

本薬の臨床的位置づけについて、機構は以下のように考える。

先天性・後天性の区別なく、FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有する患者における定期的投与による出血傾向の抑制の適応については、本邦ではファイバ静注用が承認されている。しかし、当該製剤を定期的に投与する場合には 1 日おきの静脈内投与が必要となること、また当該製剤には活性型の凝固因子が含まれることから、過剰投与による血栓塞栓症のリスクを否定できない等の課題がある。本薬は、週 1 回の皮下投与が可能で静脈内投与を要する製剤よりも患者負担の軽減が期待できることから、AHA 患者の出血傾向の抑制において、新たな選択肢を提供するものと判断した。

申請時の効能・効果は「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とされていたところ、申請後に、申請者から、「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者」には大量出血等の自己免疫性（自己抗体発現）以外の理由で後天的に血液凝固第 VIII 因子が欠乏している状態の患者も含むと解釈されうる、との専門家からの指摘を踏まえて効能・効果を「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」に変更したい旨の提案がなされた。この変更により、本薬の投与対象をより明確に示すことができると申請者は説明している。

機構は、AHA を対象とした JO42003 試験成績から、本薬の定期的投与による有効性は期待できると考えること、及び対象範囲の明確さを重視した変更は理解できるものであることから、本薬の効能・効果を申請後に提案されたとおり「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」に変更することは受入れ可能と判断した。なお、本変更併せ、既承認効能・効果の「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」の投与対象が先天性血友病 A 患者と同義であることがわかるよう記載整備する等の対応を検討するとともに、記載整備する場合にあってはこれに伴う本薬投与対象の変更はない旨を周知することが適切と考える。

本薬の投与対象を含む効能・効果の記載については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5 用法・用量について

JO42003 試験における本薬の用法・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。

本薬の出血傾向抑制効果は FVIII インヒビターの影響を受けないことが CHA の臨床試験結果等から確認されていたこと、及び FVIII インヒビターの発現により後天的に出血症状を呈する AHA 患者においても、本薬は CHA 患者と同様の曝露量－有効性関係を示すことが想定されることから、CHA と同様に血漿中本薬濃度 30 µg/mL 超を AHA における有効濃度と想定した。

AHA 患者に対して免疫抑制療法を実施した際の部分寛解（FVIII 活性が 50% 超かつ最後の血液凝固因子製剤投与後 24 時間以内に出血が認められない）達成までの期間の中央値は 31 日との報告がある（Blood. 2015; 125:1091-7）。AHA 患者における出血リスクは、FVIII 活性が低下している期間で高く、また CHA における既承認用法・用量（週 1 回投与）では血漿中本薬濃度トラフ値が想定有効濃度に達し安定化するまで 4 週間を要することを踏まえ、JO42003 試験では早期に想定有効濃度に到達し安定化するよう、負荷投与として 1 日目に 6 mg/kg 及び 2 日目に 3 mg/kg を皮下投与し、維持投与として 8 日目から 1.5 mg/kg を週 1 回反復皮下投与する用法・用量を設定した。

7.R.2 及び 7.R.3 のとおり JO42003 試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、JO42003 試験で検討された用法・用量は AHA に対する推奨用法・用量として妥当であると考えた。

また、本薬投与終了基準（7.1 参照）を達成した 11 例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現せず、また血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は発現しなかった。この結果より、JO42003 試験の治験実施計画書に設定された本薬の投与終了基準の適切性は、一定程度、確認できたものとする。ただし、臨床現場においては、個々の患者のリスクファクターや臨床経過等を考慮し、総合的に本薬の投与終了を判断するべきであり、JO42003 試験の投与終了基準は絶対的な基準とまでは言えないことから、用法・用量に関連する注意には、JO42003 試験の投与終了基準を直接的に示すのではなく、「患者の凝固能をモニタリングし、適切な時期に投与を終了すること」を記載するとともに、医療従事者向けの情報提供資料等には、JO42003 試験の投与終了基準を記載し、当該基準を参考に個々の患者のリスクファクターや治療経過を考慮の上で、投与終了の可否が判断されるように情報提供する予定である。

機構は、AHA における本薬の用法・用量を、JO42003 試験で検討されたとおり、「通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として 1 日目に 6 mg/kg（体重）、2 日目に 3 mg/kg（体重）を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5 mg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは受入れ可能と考える。

本薬の投与終了基準については、JO42003 試験の投与終了基準が絶対的なものではなく総合的に判断すべきとの申請者の考えは理解できることから、用法・用量に関連する注意において「患者の凝固能をモニタリングし、適切な時期に投与を終了すること」の旨を記載し、情報提供資料や添付文書の臨床試験成績等において情報提供することは適当と考える。なお、AHA 患者は基礎疾患が多様である等考慮すべき点が多く、一方で JO42003 試験の情報が限られていることから、JO42003 試験における投与終了基準は標準的な方法として確立したものではないことに留意して情報提供し、製造販売後の調査等で本薬投与終了の実態について情報収集することも重要と考える。

また、臨床試験において出血時の投与は検討されていないことから、用法・用量に関連する注意として、既承認の効能・効果と同様に「出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。」との注意喚起をすることは適切と考える。

## 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。

AHA 患者では、一般に高齢や長期臥床状態等、血栓塞栓症のリスクファクターを有する者が多いと考えられていること及びFVIIIインヒビターの消失に伴いFVIII活性が正常化した後には、本薬によるFVIII機能代替作用や患者ごとのFVIII活性回復の程度により、正常値以上にFVIII活性が高くなる場合があることから、血栓塞栓症の発現には注意が必要と考える。また、JO42003試験において、深部静脈血栓症が認められていることも踏まえ、「血栓塞栓症（後天性血友病A患者）」を重要な潜在的リスクに設定し、追加の医薬品安全性監視活動として、本薬の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を把握することを目的とした一般使用成績調査を実施する予定である。

当該調査の予定症例数は、JO42003試験のコホート1に登録された被験者における血栓塞栓症の発現割合（8.3%（1/12例））に基づき、脱落例を考慮して95%信頼区間が10%未満となる精度で発現割合が確認可能な症例数として、150例とした。また、観察期間については、①本薬投与終了後も一定期間血栓塞栓症のリスクが考えられることを踏まえ、本薬の投与終了後に消失半減期として4週間を加えた期間の観察を行うことが適切と考えること、及び②JO42003試験で90%以上の患者が本薬投与開始から15週以内で投与終了基準を達成したものの、一部の患者では免疫抑制療法の減量や延期により、本薬投与を含む治療期間が延長される可能性も想定されることから、「投与開始から本薬投与終了後4週間（最大、本薬投与開始から24カ月間）」と設定した。

機構は、JO42003試験及び適応外使用例においてAHA患者で因果関係が否定できない血栓塞栓性事象が認められていること（7.R.3参照）及び本薬の臨床試験で検討された日本人AHA患者は極めて限られていることから、使用実態下において血栓塞栓症の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査を行う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

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

## 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AHA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、AHAによる出血傾向の抑制について新たな治療の選択肢を提供するものとして臨床的意義があると考えられる。

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)

令和4年5月2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] 令和3年11月11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。

#### 1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「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、専門委員からは、本薬の有効性と被験者への免疫抑制剤の投与量との関係について、本薬投与による出血傾向の抑制に伴い免疫抑制剤の投与量を低減できる可能性があるものの、本薬の作用機序を踏まえると、臨床試験で評価された「免疫抑制剤の投与量の低減」については、現時点では本薬の有効性の直接的な評価指標とまではいえない可能性がある旨の指摘があった。機構は、AHA への本薬使用経験から免疫抑制療法の延期又は用量低減が間接的に臨床上のメリットとなる可能性を示唆した報告（J Thromb Haemost 2021; 19: 637-44）もあり、非対照試験である JO42003 試験での評価には限界があるものの、「免疫抑制剤の投与量の低減」は一定の意義のある有効性の指標と考える旨を説明し、専門委員に支持された。

#### 1.2 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、機構は、専門委員から出された以下の意見を踏まえた情報提供等の実施を求め、申請者は適切に対応する旨回答した。

- JO42003 試験における被験者数が極めて限られていることから、本薬の投与終了基準や凝固能の検査項目及び検査頻度については、製造販売後の情報収集に基づく検討が重要である。また同試験で設定された投与終了基準や凝固能の検査項目及び検査頻度は、標準的な方法として確立したのではなく製造販売後の情報等を踏まえ将来的に変更される可能性があるため、医療現場にお

けるこれらの運用に際しては、個々の患者の状態に応じた慎重な検討が必要であることについて周知する必要がある。

- 本薬の使用条件の適切な運用、製造販売後の情報収集及び得られた情報を医療現場に提供することが重要である。

さらに、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の機構の考えは、専門委員より支持された。

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症（aPCC との併用時）</li> <li>血栓性微小血管症（aPCC との併用時）</li> <li>免疫原性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症（FVIIa/FX との併用時）</li> <li>血栓性微小血管症（FVIIa/FX との併用時）</li> <li>血栓塞栓症（AHA 患者）</li> <li>本剤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</li> <li>ショック・アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FVIII 製剤との併用時の安全性（CHA 患者）</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA 患者を対象に本剤を長期投与した際の出血抑制効果</li> </ul>		

下線部：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、有効性に関する調査・試験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"> <li>市販直後調査（AHA）</li> <li>製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> <li>インヒビター保有 CHA 患者を対象とする一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>インヒビター非保有 CHA 患者を対象とする特定使用成績調査</li> <li>AHA 患者を対象とする一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（AHA）による情報提供</li> <li>使用条件の設定<sup>b)</sup>（施設要件及び医師要件の設定、要件の確認並びに 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）</li> <li>医療関係者への情報提供<sup>b)</sup>（適正使用ガイドの作成及び提供）</li> <li>患者への情報提供<sup>b)</sup>（患者ハンドブック及び患者カードの作成及び提供）</li> </ul>

下線部：今回の申請に伴う変更

a) JO42003 試験（継続中）については、AHA に係る効能・効果の承認後に製造販売後臨床試験に切り替え継続実施予定。なお、CHA 対象の製造販売後臨床試験（BH30071 試験、BO39182 試験、ML41202 試験）も実施中。

b) 今回の申請では AHA に係る使用条件を新たに設定し、AHA 用の情報提供資材を新たに作成。

表 10 AHA 患者を対象とする一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	AHA 患者への本薬使用時の血栓塞栓症の副作用の発現割合及び発現までの日数を算出し、使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を把握する。
調査方法	連続登録方式
対象患者	AHA 患者
観察期間	投与開始から投与終了後 4 週間（最大、投与開始から 24 カ月間）
予定症例数	150 例（安全性解析対象症例として 140 例）
主な調査項目	施設情報、患者背景（既往歴、合併症、本薬投与開始前の FVIII 活性及びインヒビター値等）、前治療薬、本薬投与状況（1 回投与量、投与スケジュール、自己投与の有無、投与期間、調査票記入時の状況：継続中、休薬、中止（中止理由）、終了）、本薬投与後の FVIII 活性及びインヒビター値、併用薬（免疫抑制療法の薬剤名、投与量、投与期間）、併用療法（バイパス製剤等の止血剤製剤使用状況、外科的処置の有無等）、有害事象（事象名、発現日、重篤度、処置、転帰、因果関係等）

## 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・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は、本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

### [効能又は効果]

先天性血友病 A (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

後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制

(下線部追加)

### [用法及び用量]

先天性血友病 A (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、以降はその1週間後 (初回投与から4週間後) の5回目投与から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
- ・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

後天性血友病 A 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日目に 6 mg/kg (体重)、2日目に 3 mg/kg (体重) を皮下投与し、8日目から1回 1.5 mg/kg (体重) を1週間の間隔で皮下投与する。

(下線部追加、取消し線部削除)

### [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
AHA	Acquired hemophilia A	後天性血友病 A
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体
CHA	Congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CPA	Cyclophosphamide or cyclophosphamide monohydrate	シクロホスファミド又はシクロホスファミド水和物
CYA	Ciclosporin	シクロスポリン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FFP	Fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
FIX	Factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	Activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FVIIa	Activated factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	Factor X	血液凝固第 X 因子
FXIII	Factor XIII	血液凝固第 XIII 因子
MR	Medical representative	医薬情報担当者
Plt	Platelet	血小板
PRC	Packed red cell	濃縮赤血球
PSL	Prednisolone or prednisolone sodium succinate	プレドニゾロン又はプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
rFVIIa	Recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エミシズマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	—	効能又は効果
用法・用量	—	用法及び用量