

## 審査報告書

令和4年6月27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] バイクロット配合静注用  
[一般名] 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子  
[申請者] KM バイオロジクス株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月28日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56 mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6 mg 含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制

(下線部変更)

#### [用法及び用量]

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5 mL で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。

出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 µg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 µg を超えないこととする。

定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり 1 回 60～120 µg を 1～2 日おきに投与する。

(下線部変更)

#### [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5月25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] バイクロット配合静注用

[一般名] 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子

[申請者] KM バイオロジクス株式会社

[申請年月日] 令和3年9月28日

[剤形・含量] 1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56 mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6 mg 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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制

(下線部変更)

[申請時の用法・用量]

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5 mL で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 µg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 µg を超えないこととする。

定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり 1 回 60～120 µg を 1～2 日おきに投与する。

(下線部変更)

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	15

[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（血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子欠乏症）は、FVIII 又は FIX 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。

血友病患者に対する基本的な止血治療は、FVIII製剤又はFIX製剤を用いた血液凝固因子の補充療法であるが、一部の患者には投与されたFVIIIやFIXに対するインヒビターが出現し、FVIII製剤やFIX製剤の止血効果が著しく低下し止血が困難となる場合がある。インヒビター保有患者の急性出血時の対症療法にはFVIIIやFIXを迂回する血液凝固反応により止血を達成するバイパス製剤が用いられており、現在、rFVIIa製剤、aPCC製剤及び本薬が承認されている。

重症の血友病患者に対しては、欠乏する血液凝固因子を長期間にわたり定期的に投与し、出血頻度を減らすこと（出血傾向の抑制）等を目的とした定期補充療法が実施されている。本邦におけるインヒビター保有患者の出血傾向の抑制の目的で定期的に投与される医薬品としては、aPCC製剤及びFIXa/FX二重特異性抗体であるエミシズマブ製剤が承認されている。

本薬は血漿由来の FVIIa と FX を有効成分とする薬剤であり、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」を効能・効果とするバイパス製剤として、2014 年に承認された。今般、インヒビター保有先天性血友病患者を対象とした国内第II/III相試験（2-305P2/3 試験）及び継続投与試験（2-305P3E 試験）の成績等に基づき、定期的な投与に係る効能・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

本申請にあたり、本薬を定期的に投与する際の安全性を評価するために、13 週間反復静脈内投与毒性試験の成績が提出された。

### 5.1 反復投与毒性試験

本薬を用いて、ラットにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 1）。本試験における死亡は認められず、初回承認時まで実施されたラット 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験<sup>1)</sup>と同様に本薬の薬理作用の過剰発現に起因する変化のみが認められ、投与期間の延長による新たな毒性の発

<sup>1)</sup> 平成 26 年 5 月 13 日付 審査報告書 バイクロット配合静注用、ラット 2 週間静脈内投与試験（CTD4.2.3.2-1：XXXXXXXXXX）  
■38 試験）ラット 4 週間静脈内投与試験（CTD4.2.3.2-2：XXXXXXXXXX）96 試験）

現及び毒性の増強はなかった。また、本試験の血漿中薬物濃度測定において FVIIa 及び FX の蓄積が認められなかったことも踏まえ、申請者は、本薬について 13 週間より長期間の毒性試験を実施する意義は低いと判断した。

表 1 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	主な所見	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	13 週間 (1 回/2 日) <sup>b)</sup>	0 <sup>c)</sup> 、400、 1200、2400 <sup>d)</sup>	2400：尾先端部の黒色化・脱落・痂皮・壊死、 血栓（投与部位・心臓・肺）、赤血球数・ヘモ グロビン濃度の低値、網赤血球比率の高値 $\geq 1200$ ：APTT 延長	1200	4.2.3.2-1

a) FVIIa としての投与量

b) 投与 0 及び 90 日目に血漿中薬物濃度が測定された。

c) 0.9%塩化ナトリウム水溶液

d) 一部の動物は 4 週間投与後に剖検された。

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料より、機構は、本薬を定期的に投与する際の毒性に特段の問題はないと判断した。

## 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

被験者の血漿及び活性既知の標準物質を用いて実施した PT 及び APTT の測定値に基づき、FVII 活性及び FX 活性が算出された。

### 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II/III相試験の結果が提出された。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国内第II/III相試験（CTD5.3.5.1-1：2-305P2/3 試験、実施期間：20■年■月～20■年■月）

インヒビター保有先天性血友病患者に本薬を定期的に投与した際の薬物動態の検討が行われた。

初回投与日から 4 回目投与日までの PK/PD の評価を目的とする PK/PD 期間において、最高用法・用量（1 日おき（48 時間毎）に  $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）及び最低用法・用量（2 日おき（72 時間毎）に  $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）が各 2 例に投与され、各回投与前、投与 10 分後、投与 2 時間後に PT、APTT、FVII 活性及び FX 活性が測定され、FVII 活性及び FX 活性に基づいて半減期及び生体内回収率が算出された（表 2）。なお、初回投与後 24 週までの定期療法期間におけるトラフ値を確認するため、PK/PD 期間に参加した 4 例を含む全被験者 11 例を対象に、4 週ごとの各回投与前に PT、APTT、FVII 活性及び FX 活性が測定された。

表2 FVII:C及びFX:CのPKパラメータ (PK/PD期間、4例)

測定項目	用法用量	被験者識別コード	C <sub>max</sub> (IU/mL)	トラフ値 (IU/mL)			半減期 <sup>a)</sup> (時間)	生体内回収率 (%)
			4回目 投与後	初回 投与前	4回目 投与前	24週後 投与前		
FVII 活性	1日おき 120 µg/kg	被験者D*	134.82	6.81 <sup>b)</sup>	2.64	2.29	1.87~3.45	88.08~117.82
		被験者J*	111.09	1.31	1.75	1.26	1.39~1.65	84.96~98.89
	2日おき 60 µg/kg	被験者K*	71.63	1.12	1.50	1.06	1.17~1.53	91.83~116.27
		被験者C*	90.18	1.50	1.56	1.42	1.43~1.55	122.68~127.26
FX 活性	1日おき 120 µg/kg	被験者D*	7.02	0.86	3.15	2.92	36.61~46.93	85.66~116.38
		被験者J*	6.96	1.40	3.27	2.08	44.21~52.54	84.33~105.47
	2日おき 60 µg/kg	被験者K*	3.74	1.91	1.78	1.80	61.00~67.23	88.61~103.85
		被験者C*	4.70	1.53	1.65	3.03	50.41~55.27	104.15~133.47

a) PK/PD 期間の 4 回目投与日の測定時点数が PK/PD 期間の 1 回目~3 回目投与日よりも少ないため、1 回目~3 回目投与時の血中濃度より算出した値を記載した。

b) 初回投与前の採血前日に前治療 (rFVIIa) が投与された。

FVII 活性について、本薬の初回承認時に提出された単回投与試験 (MC710-02 試験<sup>2)</sup>、本薬 120 µg/kg 又は 60 µg/kg を単回投与) における C<sub>max</sub> (平均値±標準偏差) は 128.1±12.0 IU/mL (120 µg/kg 投与の 4 例) 又は 61.7±17.7 IU/mL (60 µg/kg 投与の 5 例) であり、これに比べて 2-305P2/3 試験の定期的投与した際の C<sub>max</sub> は大きく変わらなかった。なお、60~120 µg/kg の用量で定期的に投与された全被験者 (11 例) の 4 週ごとのトラフ値の平均値は 1.047~2.344 IU/mL であり、各回の測定値は前回の値まで減少し、蓄積は認められなかった。

FX 活性について、120 µg/kg の用量で定期的に投与した際の C<sub>max</sub> 及びトラフ値は各回投与時に上昇し、4 回目投与時まで定常状態に達した。なお、60~120 µg/kg の用量で定期的に投与された全被験者 (11 例) の 4 週ごとのトラフ値の平均値は 1.150~3.512 IU/mL であり、蓄積は認められなかった。

PD パラメータとしての APTT は、最高用法・用量 (120 µg/kg、1 日おき) の 2 例の 4 回目投与前の値はそれぞれ 119.7 秒及び 88.6 秒、4 回目投与 10 分後の値はそれぞれ 48.1 秒及び 51.8 秒、4 回目投与 2 時間後の値はそれぞれ 53.2 秒及び 59.2 秒であり、健康人の基準値上限 (36.0 秒) に近い値までの補正効果が 2 時間後まで持続した。最低用法・用量 (60 µg/kg、2 日おき) にて定期的に投与した 2 例の 4 回目投与前の値はそれぞれ 147.0 秒及び 123.8 秒、4 回目投与 10 分後の値はそれぞれ 64.0 秒及び 53.2 秒、4 回目投与 2 時間後の値はそれぞれ 74.1 秒及び 57.7 秒であり、補正効果は 2 時間後まで持続した。なお、全被験者の 4 週ごとのトラフ値の平均値は 106.53~200.00 秒であり、定期療法期間を通して大きな変化は見られなかった。

PD パラメータとしての PT は、最高用法・用量 (120 µg/kg、1 日おき) の 2 例の 4 回目投与前の値はそれぞれ 11.6 秒及び 11.5 秒、4 回目投与 10 分後の値はそれぞれ 7.0 秒及び 6.5 秒、4 回目投与 2 時間後の値はそれぞれ 7.0 秒及び 6.9 秒であり、健康人の基準値上限 (10.5 秒) よりも短縮し、2 時間後まで持続した。最低用法・用量 (60 µg/kg、2 日おき) の 2 例の 4 回目投与前の値はそれぞれ 12.8 秒及び 12.1 秒、4 回目投与 10 分後の値はそれぞれ 7.0 秒及び 6.6 秒、4 回目投与 2 時間後の値はそれぞれ 7.4 秒及び 6.7 秒であり、健康人の基準値上限よりも短縮し、2 時間後まで持続した。なお、全被験者の 4 週ごとのトラフ値の平均値は 11.85~13.28 秒であり、定期療法期間を通して大きな変化は見られなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

<sup>2)</sup> 平成 26 年 5 月 13 日付 審査報告書 バイクロット配合静注用、国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : MC710-02 試験)

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえ、提出された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。なお、定期的な投与の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めての議論が必要であるため、本項に加えて「7.R.5 用法・用量について」でも検討する。

### 6.R.1 本薬の定期的な投与の用法・用量について

申請者は、本薬を定期的に投与した際の FX の蓄積性及び定期的な投与における用法・用量の妥当性について以下のように説明した。

本薬の組成は、本薬由来の FVIIa 減衰後も残存する FX と内因性の FVIIa により止血効果を持続できるように検討され、FVIIa と FX を 1:10 のタンパク質重量比で含有する製剤として開発された。2-305P2/3 試験における定期的な投与の用法・用量の設定に際して、初回承認時の単回投与試験 (MC710-01 試験<sup>3)</sup>) で確認した半減期 (FVII 活性: 2.7 時間及び FX 活性: 22 時間) の値を用いたシミュレーション<sup>4)</sup> を実施した。当該シミュレーションにおいて、最高用法・用量 (120 µg/kg、1 日おき) で反復投与した場合の FVII 活性及び FX 活性は、3 回目投与以降には定常状態に達し、それぞれ C<sub>max</sub> は 151 IU/mL 及び 7.1 IU/mL、トラフ値は 1.0 IU/mL 及び 2.3 IU/mL と計算された。半減期の短い FVII の活性は投与後速やかに通常の血中濃度 (1.0 IU/mL) レベルに収束するのに対し、FX 活性はトラフ値においても通常の血中濃度 (1.0 IU/mL) より高いレベルを維持した。しかし、シミュレーションで計算された FX 活性 (C<sub>max</sub>: 7.1 IU/mL、トラフ値: 2.3 IU/mL) から、FX の蓄積の可能性は低いと考えた。

また、2-305P2/3 試験の結果、最高用法・用量の 2 例において、FX 活性は 4 回目投与までに定常状態に達し、定常状態時の FX 活性の C<sub>max</sub> (6.96 及び 7.02 IU/mL) 及びトラフ値 (3.27 及び 3.15 IU/mL) に基づくと、蓄積は認められていないと考える (表 2)。さらに、定期療法期間についても、2-305P2/3 試験の 11 例における 4 週毎の FX 活性のトラフ値の平均値 (1.150~3.512 IU/mL) に基づくと、蓄積は認められていないと考える。以上より、本薬の定期的な投与における FX の蓄積性に係る懸念はないと考える。

なお、*in vitro* 試験成績に基づき、有効性の観点からの定期的な投与の用法・用量の検討も行った。*in vitro* 試験において、最低用法・用量 (60 µg/kg、2 日おき) の血中残存 FX 濃度に相当する FX を、FVIII 欠乏血漿及び FIX 欠乏血漿に添加した際の FVIII 活性相当量又は FIX 活性相当量は、3.3~6.7% 又は 0.9~1.1% と計算された。血友病患者の定期補充療法においては、FVIII 又は FIX の活性 (トラフ値) 1% 以上が目標とされていることから、最低用法・用量となる 60 µg/kg を 2 日おきに投与した場合においても、本薬の出血傾向の抑制効果が期待できると考える。

機構は申請者の説明を了承した。

## 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 3 に示す国内第 II/III 相試験 (2-305P2/3 試験) 及び国内第 III 相試験 (2-305P3E 試験) の成績が提出された。

<sup>3)</sup> 平成 26 年 5 月 13 日付 審査報告書 バイクロット配合静注用、国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1: MC710-01 試験)

<sup>4)</sup> FVII 及び FX 活性のベースラインを 1.0 IU/mL、比活性を 0.16 IU/µg、回収率を 100%、体重あたりの血漿量を 40 mL/kg 体重 (血液量を体重の 8%、ヘマトクリット値 50% と仮定) としてシミュレーションを実施した。

表 3 提出された資料の一覧（評価資料）

試験名	相	対象患者（登録例数）	用法・用量の概略	主な評価項目
2-305P2/3	II/III	インヒビター保有先天性血友病患者（11 例）	1～2 日おきに FVIIa として、60～	有効性、安全性、PK/PD
2-305P3E	III	2-305P2/3 試験を終了したインヒビター保有先天性血友病患者（10 例）	120 µg/kg を 2～6 分かけて緩徐に静脈内注射	有効性、安全性

臨床試験の概略を以下に示す。なお、本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 II/III 相試験（CTD5.3.5.1-1（2-305P2/3 試験）、実施期間：20■年■月～20■年■月）

インヒビター保有先天性血友病患者（目標 8 例）を対象として、本薬を定期的に投与した際の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学的作用（PK/PD）を評価する非盲検被験者内比較試験が国内 12 施設で実施された。

本試験は PK/PD の評価を目的とする PK/PD 期間を含むパート 1 と、PK/PD 期間を含まないパート 2 からなり、パート 1、パート 2 の両方において、被験者は、24 週間のバイパス製剤による現行療法期間の後、以下の用法・用量で本薬が静脈内投与された。なお、パート 2 の本薬投与の開始は、パート 1 の PK/PD 期間で最高用法・用量投与症例の本薬投与継続が可能と判断された後とされた。

パート 1：PK/PD 期間には、最高用法・用量として本薬 120 µg/kg を 1 日おき（48 時間毎）、又は、最低用法・用量として本薬 60 µg/kg を 2 日おき（72 時間毎）のいずれかの用法・用量で 4 回投与された。PK/PD 期間終了後の定期療法期間では、投与間隔は 1～2 日おきの範囲で変更可能とした。投与期間は 24 週間（PK/PD 期間含む）とされた。

パート 2：定期療法期間では本薬 60～120 µg/kg が 1～2 日おきに 24 週間投与された。

パート 1 の PK/PD 期間終了後及びパート 2 においては、本薬の用量は可能な限り変更しないものとした。ただし、破綻出血時など医師が用量の変更が必要と判断した場合及び安全性上の懸念が生じた場合には増減を可能とした。

パート 1 には 4 例（最高用法・用量と最低用法・用量で各 2 例）、パート 2 には 7 例が組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 11 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。なお、11 例はいずれも血友病 B で、血友病 A 患者は組み入れられなかった。評価期間の中央値（範囲）は、現行療法期間で 24.1 週（23.1～25.0）、定期療法期間で 24.1 週（23.3～25.1）であった。

有効性の主要評価項目は、バイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR とされ、現行療法期間と定期療法期間における ABR を被験者ごとに比較した。結果は表 4 のとおり、81.8%（9/11 例）の被験者で現行療法期間に比し定期療法期間の ABR が低くなり、本薬の定期的な投与による出血傾向の抑制効果が認められた。

表 4 治療を要した出血エピソードの ABR 一覧 (2-305P2/3 試験：有効性解析対象集団)

被験者識別コード	現行療法の種類	現行療法期間			定期療法期間			ABR 比
		総日数	n	ABR	総日数	n	ABR	
被験者A*	出血時投与	162	12	27.1	169	0	0.0	0.00
被験者B*	出血時投与	169	10	21.6	176	3	6.2	0.29
被験者C*	aPCC 定期的投与	174	3	6.3	164	1	2.2	0.35
被験者D*	予備的投与	170	16	34.4	167	0	0.0	0.00
被験者E*	予備的投与	169	8	17.3	176	5	10.4	0.60
被験者F*	予備的投与	166	7	15.4	169	18	38.9	2.53
被験者G*	予備的投与	169	6	13.0	163	0	0.0	0.00
被験者H*	予備的投与	169	5	10.8	169	2	4.3	0.40
被験者I*	予備的投与	175	5	10.4	169	1	2.2	0.21
被験者J*	予備的投与	169	3	6.5	170	1	2.1	0.33
被験者K*	予備的投与	162	1	2.3	172	4	8.5	3.77

n：出血エピソード数

予備的投与：運動あるいはリハビリ等の活動前の事前投与

ABR = (評価期間中の出血エピソード数 / 評価期間の総日数) × 365.25

ABR 比 = 定期療法期間の ABR / 現行療法期間の ABR

申請者は、2例において ABR 比が高くなった（被験者F\*：2.53、被験者K\*：3.77）要因としては、現行療法期間の本薬の曝露量と、定期療法期間での本薬の曝露量がほぼ同等又は定期療法期間における本薬の曝露量の方が少なかったことが考えられると説明している。

安全性について、有害事象は、現行療法期間で 72.7% (8/11 例) に 27 件、定期療法期間で 72.7% (8/11 例) に 19 件認められた。いずれかの期間で認められた有害事象を表 5 に示す。

\*新薬承認情報提供時に置き換え



表 5 有害事象の発現割合 (2-305P2/3 試験：安全性解析対象集団)

基本語	現行療法期間 (11例)			定期療法期間 (11例)		
	例数	%	件数	例数	%	件数
乗物酔い	1	9.1	1	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	1	9.1	1
腹痛	1	9.1	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	9.1	1
齲歯	0	0.0	0	1	9.1	1
下痢	1	9.1	1	0	0.0	0
腸炎	1	9.1	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	9.1	1
嘔吐	1	9.1	1	1	9.1	1
発熱	0	0.0	0	1	9.1	1
結膜炎	1	9.1	1	0	0.0	0
麦粒腫	1	9.1	1	0	0.0	0
インフルエンザ	1	9.1	1	0	0.0	0
上咽頭炎	5	45.5	8	4	36.4	4
中耳炎	0	0.0	0	1	9.1	1
鼻炎	0	0.0	0	1	9.1	1
副鼻腔炎	1	9.1	1	0	0.0	0
血管デバイス感染	1	9.1	1	0	0.0	0
靭帯捻挫	0	0.0	0	1	9.1	1
血中フィブリノゲン減少	0	0.0	0	1	9.1	1
関節過伸展	1	9.1	1	0	0.0	0
皮膚乳頭腫	1	9.1	1	0	0.0	0
肘部管症候群	0	0.0	0	1	9.1	1
不眠症	1	9.1	3	1	9.1	1
亀頭包皮炎	0	0.0	0	1	9.1	1
皮膚炎	1	9.1	1	1	9.1	1
おむつ皮膚炎	1	9.1	2	0	0.0	0
湿疹	1	9.1	1	0	0.0	0
汗疹	0	0.0	0	1	9.1	1

このうち、副作用は定期療法期間の血中フィブリノゲン減少 1 例 1 件で、転帰は回復であった。重篤な有害事象は、現行療法期間の血管デバイス感染及び定期療法期間の肘部管症候群各 1 例 1 件であり、本薬投与との因果関係は否定され、転帰は回復及び軽快であった。治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

## 7.2 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.4-1 (2-305P3E 試験)、実施期間：20 年 月 日～実施中、データカットオフ日：20 年 月 日)

2-305P2/3 試験を終了したインヒビター保有先天性血友病患者 (最大目標 11 例) を対象として、本薬を定期的に継続投与した際の安全性及び有効性を確認する非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施中である。

2-305P3E 試験の初回来院日は、2-305P2/3 試験の最終来院日 (24 週後) と同日とされ、本薬の投与量及び投与間隔は、原則 2-305P2/3 試験の定期療法期間と同一とされた。なお、治験責任医師又は治験分担医師により有効性及び安全性の観点から用法・用量の変更が必要と判断された場合は、用法・用量 (本薬 60~120 µg/kg、1~2 日おき) の範囲内での変更が可能とされた。2-305P3E 試験のデータカットオフ日 (20 年 月 日) までに 10 例が登録され、本薬の継続投与が実施された 10 例全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

2-305P3E 試験の主要評価項目は、安全性評価項目である、継続投与期間中に発現したすべての有害事象とされ、有効性評価項目であるバイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR は、副次評

価項目とされた。2-305P3E 試験の初回来院日からデータカットオフ日までの継続投与期間の中央値（範囲）は、36.1 週（23.9～48.1）であった。

安全性について、データカットオフ日までの継続投与期間に有害事象は 70.0%（7/10 例）に 22 件発現し、2 件以上発現した有害事象は、腹部不快感、嘔吐及び上気道の炎症各 1 例 2 件であった。副作用、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

有効性について、各被験者の継続投与期間の ABR を表 6 に示す。

表 6 データカットオフ日までの継続投与期間における治療を要した出血エピソードの ABR 一覧  
(2-305P3E 試験：有効性解析対象集団)

被験者識別コード	継続投与期間			2-305P2/3 試験の定期療法期間（表 4 より再掲）		
	総日数	n	ABR	総日数	n	ABR
被験者A*	252	0	0.0	169	0	0.0
被験者B*	246	3	4.5	176	3	6.2
被験者C*	337	0	0.0	164	1	2.2
被験者D*	337	1	1.1	167	0	0.0
被験者E*	167	5	10.9	176	5	10.4
被験者F*	169	20	43.2	169	18	38.9
被験者G*	169	0	0.0	163	0	0.0
被験者H*	253	3	4.3	169	2	4.3
被験者I*	253	7	10.1	169	1	2.2
被験者J*	336	6	6.5	170	1	2.1

n：バイパス製剤による治療を要した出血エピソード数

## 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、国内第II/III相臨床試験（2-305P2/3 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。

本邦におけるインヒビター保有血友病 A 又は B 患者（インヒビター患者）数は 113 例（血友病 A：95 例、血友病 B：18 例（厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査令和 2 年度報告書））であった。インヒビター患者数が非常に限られていること、血友病は出血が致命的にもなりうる重篤な疾患であること等から、2-305P2/3 試験、2-305P3E 試験ともに非盲検とし、プラセボ又は既存薬を対照としない試験計画とした。2-305P2/3 試験の有効性の評価では、統計学的な仮説検定は行わず、出血回数等は被験者毎に一覧を示し、その他の有効性評価項目は種類毎に記述統計量を算出した。有効性評価項目について、主要評価はバイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR とし、バイパス製剤による現行療法期間及び本薬の定期療法期間の ABR を比較した。2-305P3E 試験では、バイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR、出血部位毎の ABR、治療時間を評価した。安全性について、2-305P2/3 試験では、現行療法期間 24 週間及び定期療法期間 24 週間、2-305P3E 試験では、データカットオフ日（20 年 月 日）までの期間に発現した有害事象を収集することで安全性を確認した。

2-305P2/3 試験の成績と 2-305P3E 試験の中間報告結果からインヒビター患者に本薬を定期的に投与した際の安全性及び有効性が示唆されたことから、これら 2 試験を評価資料として臨床データパッケージを構成した。

機構は以下のように考える。

インヒビター患者の非出血時の出血傾向の抑制を目的とした治療には、aPCC やエミシズマブの定期的な投与が行われている。aPCC は一過性のインヒビター力価の上昇をきたすことがあることや定期的

\*新薬承認情報提供時に置き換え

な投与には頻回の投与を要すること、またエミシズマブの投与対象は血友病 A のみであること等の課題がある。本薬は、インヒビター力価上昇の原因になりうる成分を含有せず、インヒビター保有血友病 B 患者にも投与可能であることなどの特徴を有している（7.R.4 参照）。

本薬は、本邦でのみ承認されているバイパス製剤であり、国内のインヒビター患者数は極めて限られていることから、2-305P2/3 試験を非盲検非対照（被験者内比較）試験とし、現行療法期間と本薬の定期療法期間の比較により記述的に有効性を評価する計画としたことはやむをえないものとする。また、血友病患者における出血傾向の抑制の評価指標として汎用されている ABR を主要評価項目としたことは適切と考える。

以上より、インヒビター患者を対象とし、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討した 2-305P2/3 試験成績に基づき、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果及び安全性を評価することとした。また、2-305P3E 試験成績に基づき、本薬の継続投与時の有効性を確認するとともに、安全性については、申請後に得られた最新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。

2-305P2/3 試験の被験者の 81.8%（9/11 例）において、主要評価項目であるバイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR が、本薬の定期療法期間で現行療法期間に比較して低下し、本薬の出血傾向の抑制効果が認められた（7.1、表 4）。また、副次評価項目である現行療法の種類及び現行療法期間の ABR の別による部分集団の ABR の評価結果（表 7）から、現行療法の種類、現行療法期間の ABR によらず、本薬の定期療法期間では、現行療法期間に比し ABR が低下する傾向が認められた。

表 7 部分集団における治療を要した出血エピソードの ABR の中央値（2-305P2/3 試験：有効性解析対象集団）

	被験者数	ABR の中央値（範囲）		ABR 比	
		現行療法期間	定期療法期間		
2-305P2/3 試験全体	11	13.0 ( 2.3, 34.4)	2.2 ( 0.0, 38.9)	0.33	
現行療法種類別					
現行療法種類	薬剤種類				
出血時投与	—	2	24.3 (21.6, 27.1)	3.1 ( 0.0, 6.2)	0.14
定期的投与	aPCC	1	6.3 ( 6.3, 6.3)	2.2 ( 2.2, 2.2)	0.35
予備的投与		8	11.9 ( 2.3, 34.4)	3.2 ( 0.0, 38.9)	0.37
	rFVIIa	2	22.6 (10.8, 34.4)	2.2 ( 0.0, 4.3)	0.20
	本薬	5	10.4 ( 2.3, 17.3)	2.2 ( 0.0, 10.4)	0.33
	rFVIIa+本薬	1	15.4 (15.4, 15.4)	38.9 (38.9, 38.9)	2.53
現行療法期間の ABR 回数別					
12 回／人・年 未満		5	6.5 ( 2.3, 10.8)	2.2 ( 2.1, 8.5)	0.35
	出血時投与	0	—	—	—
	定期的投与	1	6.3 ( 6.3, 6.3)	2.2 ( 2.2, 2.2)	0.35
	予備的投与	4	8.5 ( 2.3, 10.8)	3.2 ( 2.1, 8.5)	0.37
12 回／人・年 以上		6	19.5 (13.0, 34.4)	3.1 ( 0.0, 38.9)	0.14
	出血時投与	2	24.3 (21.6, 27.1)	3.1 ( 0.0, 6.2)	0.14
	定期的投与	0	—	—	—
	予備的投与	4	16.3 (13.0, 34.4)	5.2 ( 0.0, 38.9)	0.30

予備的投与：運動あるいはリハビリ等の活動前の事前投与

ABR 比＝定期療法期間の ABR／現行療法期間の ABR

各被験者の出血部位別の ABR を表 8 に示す。11 例中 6 例ではいずれの出血部位においても現行療法

期間と比較して定期療法期間の ABR が低く、4 例では現行療法期間と比較して定期療法期間の ABR が低い出血部位と高い出血部位が認められた。残りの 1 例では、出血部位は関節内のみであったが、現行療法期間と比較して定期療法期間の ABR が高かった。当該被験者（被験者識別コード被験者K\*）では現行療法期間においても本薬が投与されており、定期療法期間への移行に際して、治験責任医師の判断で被験者の負担を考慮して投与間隔が延長（1 日おきから 2 日おき）された一方で、定期療法期間における 4 回の出血エピソードのうち 2 回が外傷性出血であることから、現行療法期間からの出血エピソードの顕著な増加がないとして投与量の増加は行われなかったことにより、本薬曝露量が少なくなったことが要因と考えられた。

また、インヒビター保有血友病 A 患者の多くはエミシズマブが定期的に投与されている状況にあり、2-305P2/3 試験に組み入れられた被験者は全て血友病 B であったことから、副次評価項目のうち血友病の病型別の部分集団解析は行っていない。しかし、本薬は 2014 年の製造販売開始以降、インヒビターを保有する血友病 A 及び血友病 B 患者のいずれにおいても出血時投与の実績があることから、血友病の病型によらず、定期的な投与においても有効性が期待できると考える。

表 8 各被験者の出血部位別の治療を要した出血エピソードの ABR (2-305P2/3 試験：有効性解析対象集団)

被験者識別コード	出血部位	現行療法期間			定期療法期間			ABR 比
		総日数	n	ABR	総日数	n	ABR	
被験者A*	関節内	162	8	18.0	169	0	0.0	0.00
	筋肉内		3	6.8		0	0.0	0.00
	血尿		1	2.3		0	0.0	0.00
被験者B*	関節内	169	6	13.0	176	3	6.2	0.48
	筋肉内		4	8.6		0	0.0	0.00
被験者C*	関節内	174	3	6.3	164	0	0.0	0.00
	筋肉内		0	0.0		1	2.2	—
被験者D*	関節内	170	6	12.9	167	0	0.0	0.00
	筋肉内		6	12.9		0	0.0	0.00
	皮下		4	8.6		0	0.0	0.00
被験者E*	皮下	169	7	15.1	176	2	4.2	0.27
	関節内		1	2.2		3	6.2	2.88
被験者F*	皮下	166	4	8.8	169	5	10.8	1.23
	筋肉内		2	4.4		4	8.6	1.96
	その他		1	2.2		0	0.0	0.00
	関節内		0	0.0		9	19.5	—
被験者G*	口腔内	169	4	8.6	163	0	0.0	0.00
	皮下		1	2.2		0	0.0	0.00
	鼻		1	2.2		0	0.0	0.00
被験者H*	関節内	169	2	4.3	169	1	2.2	0.50
	筋肉内		2	4.3		1	2.2	0.50
	皮下		1	2.2		0	0.0	0.00
被験者I*	皮下	175	3	6.3	169	0	0.0	0.00
	外傷		2	4.2		0	0.0	0.00
	関節内		0	0.0		1	2.2	—
被験者J*	関節内	169	3	6.5	170	1	2.1	0.33
被験者K*	関節内	162	1	2.3	172	4	8.5	3.77

n：出血エピソード数

ABR 比：定期療法期間の ABR / 現行療法期間の ABR

2-305P3E 試験の継続投与期間のバイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR が、2-305P2/3 試験の定期療法期間と比べて増加した被験者は 50.0% (5/10 例)、低下又は不変であった被験者も 50.0% (5/10 例) であった。2-305P2/3 試験の定期療法期間と 2-305P3E 試験の継続投与期間をとおして ABR が 0.0 回 / 人・年の被験者は 20.0% (2/10 例) であった (7.2 参照)。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

また、本薬を定期的に投与した際の長期的な有効性について、2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 試験における、バイパス製剤による治療を要した出血エピソードの ABR の中央値（範囲）は表 9 のとおりで、2-305P2/3 試験の定期療法期間と 2-305P3E 試験の継続投与期間の ABR の中央値は 2.2 及び 4.4 であった。

表 9 2-305P2/3 試験、2-305P3E 試験及び統合解析における治療を要した出血エピソードの ABR

試験	被験者数	評価期間（週）中央値	ABR 中央値（範囲）
① 2-305P2/3 現行療法期間	11	24.1	13.0 (2.3, 34.4)
② 2-305P2/3 定期療法期間	11	24.1	2.2 (0.0, 38.9)
③ 2-305P3E 継続投与期間	10	36.1	4.4 (0.0, 43.2)
②と③の統合解析	11	60.1	5.1 (0.0, 41.2)

以上より、本薬を定期的に投与した際の有効性が示され、その効果が一定期間継続することも確認した。

機構は、本薬を定期的に投与した際の有効性について、以下のように考える。

申請者が提示した部分集団解析（表 7）のとおり、現行療法期間において、1 例ではバイパス製剤の定期的な投与が、8 例では予備的投与（運動あるいはリハビリ等の活動時に事前投与するもの）が行われており（表 10）、被験者集団には、バイパス製剤の頻回投与を必要とする、出血しやすい患者が多数含まれていたものと考えられる。2-305P2/3 試験において、本薬を投与された血友病 B 患者のほとんど（9/11 例）において、定期療法期間の ABR が現行療法期間より低下していたこと、また定期療法期間の ABR が現行療法期間より増加した 2 例においては、定期療法期間における本薬曝露量が、現行療法期間と比べほぼ同等または少なかったこと等から、本薬をインヒビター保有血友病 B 患者に定期的に投与した際の有効性は期待できると考える。

また、本薬は FVIII や FIX を迂回する血液凝固反応により止血を達成する作用機序のバイパス製剤であること、及び初回承認時に血友病の病型によらない止血効果が確認されていることから、インヒビター保有血友病 A 患者においても、インヒビター保有血友病 B 患者と同様の有効性が期待できると考える。

表10 現行療法期間における非出血時の投与間隔<sup>a)</sup> (2-305P2/3試験：有効性解析対象集団<sup>b)</sup>)

被験者識別コード	現行療法の種類	薬剤種類	総投与回数	総投与間隔 <sup>c)</sup> 日数	平均値	標準偏差
被験者C*	aPCC定期的投与	aPCC+rFVIIa	58	54	1.7	1.1
		aPCC	54	50	2.0	1.5
		rFVIIa	4	2	19.5	6.4
被験者D*	予備的投与	rFVIIa	42	36	-0.1	0.2
被験者E*	予備的投与	本薬	43	35	1.8	0.4
被験者F*	予備的投与	rFVIIa+本薬	46	41	1.4	0.6
		rFVIIa	15	10	7.2	3.8
		本薬	31	26	2.5	0.6
被験者G*	予備的投与	本薬	3	1	78.0	—
被験者H*	予備的投与	rFVIIa	62	58	0.7	0.4
被験者I*	予備的投与	本薬	39	34	1.0	0.0
被験者J*	予備的投与	本薬	19	15	6.0	0.0
被験者K*	予備的投与	本薬	66	64	1.3	0.5

a) 非出血時の投与間隔：投与間隔のうち、バイパス製剤による治療を要した出血期間と重複しなかった投与間隔

b) 現行療法の種類が出血時投与の 2 例（被験者A\*、被験者B\*）を除く

c) 投与間隔（日）：(N+1 回目の投与日) - (N 回目の投与日) - 1

\*新薬承認情報提供時に置き換え

### 7.R.3 本薬の定期的な投与の安全性について

申請者は、本薬を定期的に投与した際の安全性について、以下のように説明している。

#### 7.R.3.1 臨床試験における本薬の安全性成績について

2-305P2/3 試験では 11 例に、また 2-305P2/3 試験の継続試験である 2-305P3E 試験に 10 例に本薬が定期的に投与され、2-305P2/3 試験、2-305P3E 試験のいずれにおいても、本薬の定期的な投与により、本薬の重要な潜在的リスクである、血栓塞栓症、DIC、ショック・アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播に関連する副作用の発現を含む、新たな安全性の懸念は認められなかった。また、2-305P2/3 試験と 2-305P3E 試験の間で、すべての有害事象、重篤な有害事象、副作用等の発現状況に異なる傾向は認められなかった。加えて、2-305P3E 試験のデータカットオフ日（20■■年■■月■■日）以降 20■■年■■月■■日までに、治験中止に至った有害事象、死亡は報告されていないが、重篤な有害事象として 1 例に脳梗塞が報告されており、詳細は現在調査中である。

#### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

最新の安全性定期報告（第 9 回まで、対象期間：2014 年 7 月 4 日～2021 年 7 月 3 日）によると、対象期間の推定曝露症例数は 196 例で、重篤な副作用・感染症は 6 例（脳梗塞 2 例、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、死亡、医療機器内血栓各 1 例）報告されている。本薬の重要な潜在的リスクである、DIC、ショック・アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播に関連する副作用は報告されていない。血栓塞栓症に関連する副作用として、脳梗塞 2 例、医療機器内血栓、肺塞栓症各 1 例が認められているが、集積症例数が少なく本薬以外の要因による可能性も否定できない。以上より、第 9 回安全性定期報告作成時の検討では、添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と判断した。また、本薬の初回承認後、一定数の症例に係るデータを集積する目的で、2014 年 11 月 11 日から使用成績調査が実施されており、調査開始から 2021 年 7 月 3 日までに、安全性解析対象として 124 例 1,676 エピソードが収集されている。124 例の病型の内訳は、インヒビター保有先天性血友病 A 55 例、後天性血友病 A 34 例、インヒビター保有先天性血友病 B 34 例、その他が 1 例であった。当該調査期間中に副作用は 4.0%（5/124 例）に 6 件（脳梗塞、感覚鈍麻、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、医療機器内血栓各 1 件）報告されている。

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いないこと等から、本薬を定期的に投与した際の安全性プロファイルは忍容可能と考える。

### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

現在の本邦でのインヒビター保有血友病患者の治療については、急性出血又は手術時の止血治療としては、バイパス製剤（rFVIIa、aPCC 及び本薬）の投与と、インヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の FVIII 又は FIX 製剤の投与（中和療法）が行われている。また、非出血時の出血傾向の抑制を目的とした治療としては、aPCC やエミシズマブの定期的な投与が行われている。なお、インヒビターの消失を目的とした治療として FVIII 又は FIX 製剤の投与による免疫寛容導入療法（ITI）も行われている。

aPCC は FIX や微量の FVIII 断片を含むため、投与後に一過性のインヒビター力価の上昇をきたすこ

とがあることに加え、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、血友病 A 又は血友病 B 患者に用いられる FVIII 製剤又は FIX 製剤と比較して1回当たりの投与容量が多いこと、成分に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こと等の課題がある。また、エミシズマブは aPCC や本薬と比べ投与頻度の少ない皮下注製剤であるが、血友病 B には適応がない等の課題がある。なお、FIX に対するアレルギー反応の既往があるインヒビター保有血友病 B 患者には rFVIIa の使用が勧められている（国内ガイドライン）が、rFVIIa の定期的な投与は本邦では承認されていない。

本薬は、インヒビター力価上昇等の原因になりうる FVIII や FIX を含有しておらず、aPCC より投与頻度と1回当たりの投与容量が少なく患者負担の軽減が期待できること、インヒビター保有血友病 B (FIX 欠乏) 患者に使用可能であることが臨床試験で確認されたこと、及び本薬が FVIII や FIX を迂回する血液凝固反応により血友病の病型にかかわらず止血を達成するものであることから、インヒビター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する。

以上の内容を踏まえ、本薬の効能・効果について、機構は、以下のように判断した。

インヒビター患者を対象とした 2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 試験成績から、本薬の定期的な投与による有効性は期待できると考えることから、本薬の効能・効果を、申請者の提案どおり、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制」（下線部追加）と変更することは受入れ可能である。

#### 7.R.5 用法・用量について

2-305P2/3 試験の用法・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。

本薬を定期的に投与した際、血液凝固反応の酵素である FVIIa は半減期が短く血中から速やかに消失する一方で、基質である FX は半減期が比較的に長い蓄積の可能性を否定できない。しかし、一般には基質濃度が上昇しても酵素反応速度は一定以上に増加しないことが知られていること、及び半減期の短い FVIIa の最高濃度は定期的な投与と単回投与で異なることから、仮に最高用法・用量による本薬の定期的な投与により FX が蓄積したとしても、FX の蓄積に関連する血栓塞栓症が惹起される等の安全性への懸念は低いと考えた。なお、PK シミュレーションの結果からは、FX の蓄積の可能性は低いことが示されている（6.R.1 参照）。

また、有効性の観点から、血友病患者血漿に FX を添加する *in vitro* 試験成績からも、定期的な投与の用法・用量の適切性を確認されている（6.R.1 参照）。

7.R.2 及び 7.R.3 のとおり 2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 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、2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 試験で検討された用法・用量は、インヒビター患者の定期的な投与の推奨用法・用量として妥当と考えた。

機構は、インヒビター患者における本薬の定期的な投与の用法・用量を、2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 試験で検討されたとおり、「定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり 1 回 60～120 µg を 1～2 日おきに投与する」と設定することは受入れ可能と考える。また、既承認の出血時投与の用法・用量を「出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 µg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 µg を超えないこととする。」（下線部追加）とし、今回追加される用法・用量と分けて記載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、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はないことから、本申請に係る製造販売後調査を承認取得後に実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することが適当と考える旨を説明している。

- 2-305P2/3 試験及び 2-305P3E 試験において、インヒビター患者における本薬の定期的な投与における、長期投与での懸念その他のリスクを含む安全性上の懸念は認められていないこと。
- インヒビター患者を対象とした既承認効能に係る使用成績調査においても、長期にわたり複数回投与が行われた症例が複数収集され、副作用発現状況は以下のとおりであった（中間報告。症例収集期間：2014年11月11日～2021年7月3日）ことから、懸念すべき安全性上のリスクは認められていないこと。
  - 投与目的が「事前投与」の症例で、投与期間が1年以上かつ総投与回数を毎月の平均投与回数に換算して10回以上の症例6例の情報が収集され、1例に2件認められた副作用（AST増加、ALT増加）は、いずれも非重篤であったこと。
  - 投与目的が「出血」の症例で、投与期間が1年以上かつ総投与回数が100回以上の症例6例の情報が収集され、1例に1件認められた副作用（感覚鈍麻）は、非重篤であったこと。
- 既承認効能に係る使用成績調査の調査期間が終了する2023年12月までには、さらなる情報収集が可能と考えるため、これらの調査症例を用いた本薬の定期的な投与の安全性等の確認が可能と考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の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。本薬は、血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する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。

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6月24日

### 申請品目

- [販売名] バイクロット配合静注用  
[一般名] 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子  
[申請者] KM バイオロジクス株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月28日  
[剤形・含量] 1 バイアル中に活性化人血液凝固第 VII 因子を 1.56 mg、人血液凝固第 X 因子を 15.6 mg 含有する用時溶解注射剤

[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、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.4 臨床的位置付け及び効能・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。

#### 1.2 安全性について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.3 本薬の定期的な投与の安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

また、2-305P3E 試験のデータカットオフ後に認められた重篤な有害事象(脳梗塞1例、転帰:軽快)について、申請者は、本有害事象は高血圧等<sup>5)</sup>のリスク要因を有する患者で発現した旨、及び当該患者では臨床試験中のPK/PDや臨床検査値(凝固・線溶系)に顕著な変動は認められていないが、本薬投与と有害事象発現の時間的關係等から、本薬の投与との因果關係は否定できない旨を説明している。

機構は、脳梗塞は、添付文書の重大な副作用(血栓塞栓症)にて注意喚起済みの有害事象であり、今般認められた1例のみの情報をもって、血栓塞栓症の副作用の発現傾向に変化があったとまでは判断できないと考える。そのため、引き続き、実施中の使用成績調査等において情報収集するとともに、実施中の通常のリスク最小化活動により対応していくことが適当と考える。

以上の機構の考えは、専門委員から支持された。

<sup>5)</sup> ネフローゼ症候群、高尿酸血症も併存(被験者識別コード被験者D\*)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

### 1.3 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。

以上の議論を踏まえ、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 11 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 12 に示す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を実施することが適切との機構の考えは、専門委員から支持された。

表 11 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
なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・播種性血管内凝固症候群（DIC）</li> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・薬物相互作用（本薬とエミシズマブとの併用）</li> <li>・原材料に由来する感染症伝播</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

（本申請において変更なし）

表 12 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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>・定期投与に関する国内第Ⅲ相試験（2-305P3E 試験）から継続する製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	なし

a) 本申請において新たに追加（本申請の承認取得日から各実施医療機関で本薬が処方可能となる日まで実施）。その他、本申請における変更なし。

## 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。

### 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 5.3.5.4-1）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。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。  
なお、再審査期間は残余期間（令和6年7月3日まで）とする。

#### [効能又は効果]

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制

(下線部変更)

#### [用法及び用量]

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5 mL で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。

出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120 µg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1 kg 当たり 180 µg を超えないこととする。

定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1 kg 当たり 1 回 60～120 µg を 1～2 日おきに投与する。

(下線部変更)

#### [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	年換算出血率
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、ファイバ静注用 1000
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
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
FIX	Factor IX	血液凝固第 IX 因子
FVII	Factor VII	血液凝固第 VII 因子
FVIIa	Activated factor VII	活性化血液凝固第 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
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
rFVIIa	Recombinant activated factor VII	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)、ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ 他 2 品目
インヒビター	—	血液凝固第 VIII 因子又は血液凝固第 IX 因子に対する中和抗体
エミシズマブ	—	エミシズマブ (遺伝子組換え)、ヘムライブラ皮下注 30 mg 他 4 品目
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版、日本血栓止血学会編
本薬	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子、バイクロット配合静注用