

## 審議結果報告書

令和 5 年 8 月 9 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アレモ皮下注15mg、同皮下注60mg、同皮下注150mg、同皮下注300mg  
[一 般 名] コンシズマブ（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] 令和 4 年 8 月 29 日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 7 月 31 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 10 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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg

[一般名] コンシズマブ（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] 令和4年8月29日

令和5年7月6日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 7	17	また SPR 分析において、 <u>ヒト</u> 、カニクイザル及び <u>ウサギ</u> TFPI に対するコンシズマブの結合定数 ( $K_D$ ) の値はそれぞれ 0.04、0.06 及び 0.22 nmol/L であり、	また SPR 分析において、 <u>ウサギ</u> 、カニクイザル及び <u>ヒト</u> TFPI に対するコンシズマブの結合定数 ( $K_D$ ) の値はそれぞれ 0.04、0.06 及び 0.22 nmol/L であり、

(下線部変更)

以上

審査報告書の修正表

[販売名] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg

[一般名] コンシズマブ（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] 令和4年8月29日

令和5年7月6日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
2	24-25	令和3年2月19日付け薬 生薬審発 0219 第1号	令和3年2月19日付け薬 生 <u>審査</u> 発 0219 第1号

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和 5 年 7 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] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg
- [一 般 名] コンシズマブ（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] 令和 4 年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 カートリッジ（1.5 mL 又は 3 mL）中にコンシズマブ（遺伝子組換え）15 mg、60 mg、150 mg 又は 300 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] コンシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト組織因子経路インヒビター（TFPI）の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり、H 鎖 229 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。コンシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。コンシズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
- Concizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 229 in the H-chain is substituted by Pro. Concizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Concizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 4-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

## [構 造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

## L 鎖

```

DIVMTQTPLS  LSVTPGQPAS  ISCKSSQSLL  ESDGKTYLNW  YLQKPGQSPQ
LLIYLVSILD  SGVPDRFSGS  GSGTDFTLKI  SRVEAEDVGV  YYCLQATHFP
QTFGGGKVE  IKRTVAAPSV  FIFPPSDEQL  KSGTASVVCL  LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ  SGNSQESVTE  QDSKDSTYSL  SSTLTLSKAD  YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV  TKSFNRGEC

```

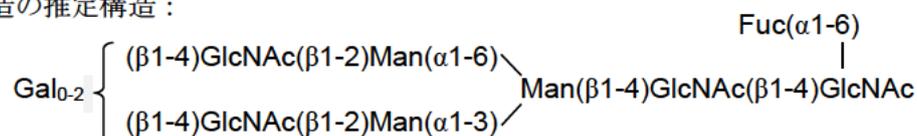
## H 鎖

EVQLVESGGG	LVKPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYAMSWVRQT	PEKRLEWVAT
ISRSQSYSYF	PDSVQGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARLG
GYDEGDAMDS	WGQGTTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP	SNTKVDKRVE	SKYGPPCPPC	PAPEFLGGPS	VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV	TCVVVDVSQE	DPEVQFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQFNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKGLP	SSIIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSR	LTVDKSRWQE	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSLGK

H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセッシング

L鎖 C219-H鎖 C135，H鎖 C227-H鎖 C227，H鎖 C230-H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造の推定構造：



分子式：C<sub>6462</sub>H<sub>10004</sub>N<sub>1712</sub>O<sub>2046</sub>S<sub>46</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C<sub>2178</sub>H<sub>3360</sub>N<sub>580</sub>O<sub>682</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1053</sub>H<sub>1646</sub>N<sub>276</sub>O<sub>341</sub>S<sub>6</sub>

分子量：約 149,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第502号、令和3年2月19日付け薬生薬審発0219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先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

通常、12歳以上の患者には、1日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1mg/kgを皮下投与する。2日目以降は維持用量として1日1回、0.20mg/kgを皮下投与する。

なお、0.20 mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kg に減量又は0.25 mg/kg に増量できる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 5 年 5 月 8 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] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg

[一 般 名] コンシズマブ (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] 令和 4 年 8 月 29 日

[剤形・含量] 1 カートリッジ (1.5 mL 又は 3 mL) 中にコンシズマブ (遺伝子組換え) 15 mg、60 mg、150 mg 又は 300 mg を含有する注射剤

[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先天性血友病患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ (遺伝子組換え) 1 mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20 mg/kg を皮下投与する。

[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 .....	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 .....	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 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
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	14
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 .....	25
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 .....	42
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	42

[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 因子欠乏症（血友病 A）及び血液凝固第 IX 因子欠乏症（血友病 B））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。インヒビター保有血友病患者の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、現在、rFVIIa 製剤、FVIIa/FX 製剤及び aPCC 製剤が承認されている。また、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。インヒビター保有血友病患者に定期投与される医薬品としては、FVIIa/FX 製剤、aPCC 製剤及びエミシズマブ製剤が承認されている。

本薬は、組織因子経路インヒビター（TFPI）に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。TFPI は、FXa 及び TF・FVIIa 複合体と結合して外因系凝固反応を抑制する。本薬は TFPI に結合し、TFPI の FXa に対する阻害活性を低下させ、その結果産生される FXa がトロンビン生成を促進し止血を達成する。この作用機序は、血友病患者で欠乏する血液凝固因子（FVIII 又は FIX）の種類、FVIII や FIX に対するインヒビターの有無に依存しない効果が期待できるため、インヒビターの有無を問わないすべての血友病 A 及び B 患者における定期投与に用いる薬剤として開発されている。

今般、インヒビター保有血友病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NN7415-4311 試験）等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、2023 年 4 月現在カナダで承認されており、米国及び欧州において審査中である。

## 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

本薬は、ヒト組織因子経路インヒビター（TFPI）の K2 を標的にした完全長ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

マウス抗ヒト TFPI モノクローナル抗体を産生するマウスハイブリドーマ細胞からクローニングした CDR をヒトの H 鎖及び L 鎖の変領域の配列に組み込み、ヒト IgG4 H 鎖及びヒト κ 型 L 鎖の定常領域の配列と融合した。また、H 鎖変領域及び定常領域の配列にアミノ酸置換を導入し、遺伝子断片が作製された。この遺伝子断片を発現ベクターに挿入した本薬の遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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 ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に外来性の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 は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

## 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、接種及び細胞増殖、細胞培養（生産培養バイオリクター）、回収物の清澄化、  
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、  
クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、  
クロマトグラフィー、濃縮及び  
、充てん、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、  
ウイルス不活化及びウイルス除去ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

## 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

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、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験が実施され、実施された試験項目の範囲で、CHO 細胞で典型的な内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、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（表 1）。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の樹脂で実施した結果を含む）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 <sub>10</sub> )		
	エコトロピックマウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	ウシ伝染性鼻気管炎 ウイルス
クロ マトグラフィー			
ウイルス不活化			
クロマトグラフィー			
ウイルス除去ろ過	a)		
クロマトグラフィー			
総ウイルスクリアランス指数	>15.2 (>20.4) b)	12.6	>22.5

a) エコトロピックマウス白血病ウイルスを用いた当該工程のウイルスクリアランス試験は 1 回のみ実施された。

b) a) を踏まえ、ウイルスクリアランス試験が 2 回以上実施された工程のみのウイルスクリアランス指数を加算した総ウイルスクリアランス指数を示した。なお、1 回のみ実施されたウイルス除去ろ過工程も含めた総ウイルスクリアランス指数を、参考値として括弧内に示した。

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

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、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：生産培養スケール拡大、原薬保存容器の変更
- 製法 B から製法 C：セルバンクの変更（WCB の樹立）、製造施設の変更、生産培養スケール拡大
- 製法 C から申請製法：原薬保存容器の変更

非臨床試験は製法 A 及び製法 B、第 I 相及び第 II 相試験は製法 B、第 III 相試験は製法 C で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。これらの製法変更に伴い品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
物理的・化学的性質	分子量、吸光度、溶解度、電荷不均一性、流体力学半径、熱安定性、コロイド安定性
生物学的性質	比活性

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、HMWP、切断体、\*不純物 A、\*不純物 B 体及び \*不純物 C 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、それぞれ管理される。目的物質関連物質は特定されていない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

\*不純物 D、\*不純物 E、\*不純物 F、\*不純物 G、\*不純物 H、\*不純物 I、宿主細胞由来 DNA、HCP、\*不純物 J、\*不純物 K、\*不純物 L 及び \*不純物 M が製造工程由来不純物とされた。HCP 及び \*不純物 J は原薬の規格及び試験方法により管理される。その他の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

## 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 ( )、pH、純度試験 (純度及び総フラグメント、HMWP、HCP、残留 \*不純物 J、糖鎖マップ、\*不純物 A、 )、エンドトキシン、微生物限度、比活性及び定量法が設定されている。

## 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

試験名	ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 <sup>a)</sup>	3	申請製法	-80±10℃	36 カ月	PET 製容器及び高密度ポリエチレン製スクリュウキャップ
加速試験	1	申請製法	5±3℃	6 カ月	PETG 製容器及び高密度ポリエチレン製スクリュウキャップ
	5	製法 C		6 カ月	
	1	製法 C	25±2℃	1 カ月	
苛酷試験 (光)	1	製法 C	総照度 120 万 lx・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		ガラス製バイアル及び クロロブチルゴム製ゴム栓

a) カ月まで試験継続中

長期保存試験では、いずれも申請する規格に適合し、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験(5℃及び25℃)では、XXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの減少傾向が認められた。苛酷試験(光)の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、PET製容器を用いて、遮光下、 $-80\pm 10^{\circ}\text{C}$ 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、薬液を封入したカートリッジが専用ペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。製剤の容量及び濃度は、ガラス製カートリッジ(1.5 mL)あたり本薬 15 mg (10 mg/mL)、60 mg (40 mg/mL)又は150 mg (100 mg/mL)を含有するものと、ガラス製カートリッジ(3 mL)あたり本薬 300 mg (100 mg/mL)を含有するものの計3濃度4規格である。製剤には、L-ヒスチジン、L-アルギニン塩酸塩、塩化ナトリウム、精製白糖、ポリソルベート80、フェノール、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化、無菌ろ過、充てん、組立、包装、表示、保管、検査及び試験工程からなる。重要工程は、製剤化、無菌ろ過及び充てん工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程にお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1、製法2、製法3及び申請製法とする)。

- 製法1から製法2: 処方、製剤仕様(単回使用→複数回使用)
- 製法2から製法3: 処方、製造施設、製剤規格(60 mg)追加、一次包装のサイズ
- 製法3から申請製法: 製造施設、製剤規格(15 mg及び300 mg)追加、一次包装のサイズ追加

なお、非臨床試験及び第I相試験には製法1、第II相試験には製法2、第III相試験には製法3による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

### 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(XXXXXXXXXX)、浸透圧、比活性、pH、純度試験(純度及び総フラグメント、HMWP、\*不純物A、XXXXXXXXXX)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度、フェノールの確認試験及び含量並びに定量法が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。安定性試験には、第III相試験用ロットと同様の変更前製法(原薬:製法C、製剤:製法3)で製造された60 mg製剤及び150 mg製剤各3ロット、原薬は製法Cかつ製剤は申請製法で製造された15 mg製剤3ロット及び300 mg製剤2ロット、原薬及び製剤ともに申請製法で製造された300 mg製剤1ロットが使用された。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 a)	各 3	5±3℃	24 カ月 b)	クロロブチルゴム製プランジャー付き ガラス製カートリッジ
加速試験	各 3	30±2℃	6 カ月	
光安定性試験 c)	各 1	総照度 120 万 lx・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、5±3℃		

a) 全ロットで 6 カ月まで試験継続中

b) 300 mg 製剤の 1 ロットは 18 カ月間まで実施。

c) カートリッジ、カートリッジが専用ペン型注入器に装着された製剤、アルミホイル包装したカートリッジで評価。

長期保存試験では、いずれの試験項目も、申請する製剤の規格に適合した。[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]の増加傾向、[ ]及び[ ]の減少傾向が認められた。

加速試験では、[ ]、[ ]及び[ ]の増加、[ ]、[ ]及び[ ]の減少が認められた。[ ]は保存初期には増加傾向が、6 カ月保存時点では減少が認められた。

光安定性試験の結果、カートリッジのみで保存した場合には光に不安定であったが、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は光に対し安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム製プランジャー付きカートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2～8℃で保存するとき、製剤規格 15 mg、60 mg、150 mg は 24 カ月、製剤規格 300 mg は 18 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、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。

### 2.R.1 製剤において認められたタンパク質性可視粒子の管理について

製剤の規格試験である不溶性異物において、タンパク質性可視粒子を許容する規格を設定した経緯及び管理戦略について、申請者は以下のように説明している。

開発過程で製剤に半透明の可視粒子が確認され、[ ]、[ ]等を用い解析した結果、当該可視粒子が有効成分のタンパク質からなるものであることが確認された。この製剤に生じるタンパク質性可視粒子は、有効成分である抗体の自己会合により一過的に生成するものであり、安定性試験において経時的な増加傾向は認められていない。

製剤におけるタンパク質性可視粒子の管理戦略は下記のとおりである。

- 製剤の充てん工程においてカートリッジ全数に対し不溶性異物検査を実施し、[ ]
- 本邦向けの出荷判定時に実施する不溶性異物検査において可視粒子が認められた場合、当該可視粒子がタンパク質性であること、及び当該可視粒子数が臨床試験で使用された製剤で認められた範囲内であることが確認された場合に、規格適合と判定する。

臨床試験において、タンパク質性可視粒子が認められた製剤バッチも使用されており、製品品質及び患者の安全性に影響を及ぼしたとの報告はない。また、工程パラメータの最適化等の低減策ではタンパク質性可視粒子の発生を完全に抑制することはできなかったものの、製造販売後において、継続的工程

確認の一環として、製造工程でのタンパク質性可視粒子の管理に関する情報を引き続き収集する予定である。以上から、上記の管理戦略によりタンパク質性可視粒子を適切に管理可能と考える。

機構は、上記の申請者の説明を踏まえると、提案されたタンパク質性可視粒子の管理戦略は受入れ可能と判断した。

### 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、ウサギを用いた *in vivo* 試験）、カニクイザルを用いた安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験（血液凝固因子との相互作用を検討した *in vitro* 試験）の成績等が提出された。主な試験成績を以下に示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 TFPI に対する結合性 (CTD4.2.1.1-2 : 209161 試験及び CTD4.2.1.1-1 : 210179 試験)

本薬と共通の CDR を有するマウス抗ヒト TFPI モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント (Fab) と、TFPI の K2 を用いたエピトープマッピングから、本薬の結合するエピトープは、ヒト、ウサギ及びサルの TFPI で保存された TFPI K2 の 14 アミノ酸残基であることが示された。また SPR 分析において、ヒト、カニクイザル及びウサギ TFPI に対するコンシズマブの結合定数 ( $K_D$ ) の値はそれぞれ 0.04、0.06 及び 0.22 nmol/L であり、本薬がこれらの種の TFPI に高い親和性で同程度に結合することが示された。

##### 3.1.1.2 TFPI 中和作用の評価

血液凝固因子 (TFPI、FXa、FVIIa/TF/FXa)、血管内皮細胞、血漿及び全血を用いて本薬の TFPI 中和作用が評価された。

##### 3.1.1.2.1 TFPI の FXa 活性/生成阻害作用に対する効果 (CTD4.2.1.1-6 : 209144 試験、CTD4.2.1.1-7 : 210180 試験及び CTD4.2.1.1-9 : ██████████100403 試験)

ヒト TFPI による FXa の触媒活性阻害に対する本薬又は溶媒の影響を評価した結果、本薬の濃度依存的な阻害活性の低下が示された。また、ヒト TFPI による FXa 生成 (FX から FXa への転換) 阻害に対する本薬又は溶媒の影響を評価した結果、本薬の濃度依存的な阻害活性の低下が示された。

##### 3.1.1.2.2 血管内皮細胞における TFPI の FXa 生成阻害作用に対する効果 (CTD4.2.1.1-8 : ██████████080802 試験)

TFPI 及び TF を発現している HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) 及び ECV304 (ヒト内皮様細胞株) において、本薬は溶媒との比較で FVIIa/TF が介在する FXa 生成を促進した。

##### 3.1.1.2.3 ヒト、カニクイザル及びウサギ血漿における希釈プロトロンビン時間に対する効果 (CTD4.2.1.1-3 : 209168 試験)

ヒト (健常及び FVIII 欠乏)、カニクイザル及びウサギの血漿を用いて、凝固時間 (希釈プロトロンビン時間) への本薬の影響を評価した結果、いずれの血漿においても本薬濃度依存的な短縮が示された。

### 3.1.1.2.4 ヒト及びカニクイザル全血における血栓形成に対する効果 (CTD4.2.1.1-10 : █████ 100201 試験及び CTD4.2.1.1-5 : █████ 091002 試験)

抗 FVIII 抗体又は抗 FIX 抗体の投与により、血友病 A 又は血友病 B を模倣したヒト及びカニクイザルの全血を用いて、TF 及びカルシウム添加による血液凝固誘発への影響を TEG により評価した結果、本薬の濃度依存的な凝固時間の短縮が示された。

### 3.1.2 *in vivo* 試験

#### 3.1.2.1 ウサギ血友病 A モデルにおける血液凝固に対する効果 (CTD4.2.1.1-12~17 及び CTD4.2.1.4-3 : █████ 110403 / █████ 110701、█████ 100301、█████ 090801、█████ 100602、300077、209164 及び █████ 090501 試験)

ウサギに抗 FVIII 抗体を投与し作製した血友病 A モデルに、本薬又は陰性対照 (アイソタイプ対照抗体) を静脈内又は皮下投与した後に爪切断を行い、爪上皮からの出血量を測定した結果、陰性対照群との比較で、本薬群における濃度依存的な出血量の減少が示された。

#### 3.1.2.2 ウサギにおける血栓形成への影響 (CTD4.2.1.1-18 : █████ 090201 及び CTD4.2.1.1-19 : █████ 090802 試験)

本薬又は陰性対照 (アイソタイプ対照抗体) を静脈内投与し、顔面静脈結紮により血流停止したウサギにおいて、血液凝固バイオマーカー (血小板数、プロトロンビン時間、トロンビン-AT 複合体、フィブリノゲン値及びフィブリノゲン分解産物) 及び局所血栓形成への影響を評価した結果、明確な影響は示されなかったが、顔面静脈結紮に加えて外部からの加圧を行ったウサギでは、本薬による血栓形成の促進が示された。

## 3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響はいずれも反復投与毒性試験において評価された (表 5)。いずれの試験においても、安全性薬理評価項目に対する本薬の影響は認められなかった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

試験系	評価項目・方法等	最大投与量	投与経路	所見	CTD
カニクイザル (雌雄 1 群 各 1~13 例)	一般状態、サイトカイン放出、心電図、血圧、尿検査、病理学的検査	80/160/200 mg/kg (漸増)	皮下	本薬の投与に関連する影響なし	4.2.3.1-1
	一般状態、神経行動学的検査、心電図、血圧、呼吸機能、サイトカイン放出、尿検査、病理学的検査	50 mg/kg	皮下		4.2.3.2-2
		200 mg/kg	静脈内		
	一般状態、心電図、尿検査、病理学的検査	9 mg/kg	皮下		4.2.3.2-4

## 3.3 薬力学的薬物相互作用試験

本薬と rFVIIa、aPCC、rFVIII 及び rFIX との相互作用について、ヒトの血漿を用いた以下の *in vitro* 試験成績が提出された。申請者は、いずれの相互作用も主に相加的なものであったと考察している。

### 3.3.1 rFVIIa との薬物相互作用 (CTD4.2.1.4-1 : 319076 試験及び CTD4.2.1.4-3 : 300077 試験)

本薬と rFVIIa との薬物相互作用の有無について、血友病 A ヒト血漿を用いた TEG 解析及びトロンビン生成試験で評価した結果、薬物相互作用によるトロンビン生成の促進が示された。

### 3.3.2 aPCC との薬物相互作用 (CTD4.2.1.4-1 : 319076 試験)

本薬と aPCC との薬物相互作用を、血友病 A ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験により評価した結果、薬物相互作用によるトロンビン生成の促進が示された。

### 3.3.3 rFVIII 又は rFIX との薬物相互作用 (CTD4.2.1.4-2 : 321538 試験)

本薬と rFVIII との薬物相互作用を、血友病 A ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験により、本薬と rFIX との薬物相互作用を、血友病 B ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験によりそれぞれ評価した結果、いずれにおいても薬物相互作用によるトロンビン生成の促進が示された。

## 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 TFPI への結合性を有し、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。

提示された薬力学的薬物相互作用に関連した臨床使用での安全性に係る論点については、7.R.3.1 で検討する。

## 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

薬物動態に関する資料として、ウサギ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿中の本薬濃度は、ELISA により測定された。また、本薬に対する抗薬物抗体 (ADA) はブリッジング ELISA により評価された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差を示す。

### 4.1 吸収

本薬の吸収に関して、ウサギ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

#### 4.1.1 単回投与

##### 4.1.1.1 ウサギの単回投与試験 (CTD4.2.2.2-2)

ウサギに本薬が単回静脈内又は皮下投与され、血漿中の本薬濃度が測定された。PK パラメータは表 6 のとおりであった。用量比を上回って曝露量 (AUC) が増加する傾向が認められ、本薬は非線形の薬物動態を示した。本薬 20 mg/kg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 83%であった。

表 6 ウサギにおける本薬単回投与時の PK パラメータ (209305 試験)

投与経路	皮下				
	静脈内	2	5	10	20
投与量 (mg/kg)	20	2	5	10	20
動物数 (匹)	雄 4	雄 4	雄 4	雄 4	雄 4
C <sub>max</sub> (µg/mL)	417±84.6	2.96±0.517	19.5±2.34	63.3±2.44	175±49.1
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	2 [2, 2]	36 [24, 48]	48 [48, 48]	60 [48, 72]	120 [96, 168]
AUC <sub>0-∞</sub> (µg · h/mL)	33000±3810	144±17	1450±219	7490±884	27400±2820
AUC/Dose <sup>b)</sup>	1650	72	289	749	1370
T <sub>1/2</sub> (h)	32.0±7.80	21.7±3.99	14.5±11.2	11.3±1.67	31.9±17.2
CL (mL/kg/h)	0.6±0.1	—	—	—	—
Vd (mL/kg)	52.4±4.53	—	—	—	—

a) 中央値 [範囲]

b) 1 mg/kg で補正

#### 4.1.1.2 カニクイザルの単回投与試験 (CTD4.2.2.2-5 及び CTD4.2.3.1-1)

カニクイザルに本薬が単回静脈内又は皮下投与され、血漿中の本薬濃度が測定された。PK パラメータは表 7 のとおりであった。用量比を上回って曝露量 (AUC) が増加する傾向が認められ、本薬は非線形の薬物動態を示した。

本薬 20 mg/kg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 77%であった。

申請者は、本薬の非線形の薬物動態は、本薬が内皮細胞上にある TFPI に結合し、その後薬物-標的分子複合体が消失することに伴って生じる標的介在性の薬物動態 (TMDD: target-mediated drug disposition) によるものと考えられると説明している (6.R.3.1 参照)。

表 7 カニクイザルにおける本薬単回投与時の PK パラメータ

試験名 投与経路	210156			208250	
	静脈内			静脈内	皮下
投与量 (mg/kg)	0.1	0.5	1	20	20
動物数 (匹)	雌雄各 2	雌雄各 2	雌雄各 2	雄 3	雄 3
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0.256±0.199	1.605±0.451	20.8±3.38	418±21.6	145±21.2
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	0.5 [0.5, 0.5]	0.5 [0.5, 0.5]	0.5 [0.5, 2]	0.5 [0.5, 2]	168 [120, 168]
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	1.08±0.40	69.7±19.5	418±77.6	66000±15400	50700±10300
AUC/Dose <sup>b)</sup>	11	139	418	3300	2540
T <sub>1/2</sub> (h)	24±3.7	50±6.3	66±25	198±36 <sup>c)</sup>	183±46 <sup>c)</sup>
CL (mL/kg/h)	102±27.3	7.7±2.5	2.5±0.5	0.313±0.066	0.406±0.090
Vd (mL/kg)	3610±1120	1110±242	205±90.7	—	—

a) 中央値 [範囲]

b) 1 mg/kg で補正

c) 血漿中薬物濃度が飽和した時点 (20000 ng/mL 超) で算出

#### 4.1.2 反復投与

##### 4.1.2.1 カニクイザルの反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1~4 及び CTD4.2.3.7.7-8)

カニクイザルに本薬が 4~52 週間反復静脈内又は皮下投与され、血漿中の本薬濃度が測定された。PK パラメータは表 8 のとおりであった。

皮下投与による反復投与後、本薬の顕著な蓄積があり、特に 1 日 1 回低用量投与で蓄積が大きかった (平均蓄積比 (Rac) が最大約 400)。

また、本薬に対する ADA が評価され、ADA 陽性動物において本薬の曝露量低下が認められた。

表 8 カニクイザルにおける本薬反復投与時の PK パラメータ

試験名	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	動物数 (匹)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (µg・h/mL) <sup>a)</sup>	R <sub>ac</sub>
210130	4 週間	皮下	3	雌雄各 3	638±117	14100±2290	162±63
		皮下	9	雌雄各 3	1730±249	37400±4840	73±16
		静脈内	30	雌雄各 3	1290±134	154000±18200	2.7±0.15
209206	13 週間	皮下	1	雌雄各 5	282±53.1	5930±952	385±351
		皮下	10	雌雄各 5	4200±535	83600±8790	108±47
		皮下	50	雌雄各 5	14700±2780	326000±57800	58±10
		静脈内	200	雌雄各 5	11800±2220	1580000±280000	2.8±0.72
211087	26 週間	皮下	3	雌雄各 5	992±389	21400±6810	130±49
		皮下	9	雌雄各 5	3310±618	76500±14300	58±24
		静脈内	30	雌雄各 5	2650±646	307000±93100	3.8±1.4
213542	52 週間	皮下	0.5 <sup>b)</sup>	雌雄各 9	82.6±10.3	1910±354	— <sup>c)</sup>
		皮下	1 <sup>b)</sup>	雌雄各 9	309±55.8	6890±1140	232±175
		皮下	9	雌雄各 13	5070±1480	99300±21000	88±135

a) 皮下は AUC<sub>0-24h</sub>、静脈内は AUC<sub>0-168h</sub>

b) ADA 陰性動物 (0.5 mg/kg/日)、ADA 不確定/低値の動物 (1.0 mg/kg/日) での成績

c) ほとんどの動物で曝露量が非常に低かったため算出できなかった。

## 4.2 分布

分布に関する試験は実施されていないが、カニクイザル及びヒト組織を用いた組織交差反応性試験、並びにウサギ及びカニクイザルを用いた免疫組織化学的検査において、本薬は血液中に存在し、血管内皮と関連していることが認められた。

本薬の胎盤通過性に関する試験は実施されていないが、ヒトでは一般にモノクローナル抗体は胎盤を通過することが知られていることから、本薬も胎盤を通過し胎児に移行する可能性はあると説明している。

## 4.3 代謝及び排泄

本薬は天然に存在するアミノ酸からなるモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝され、体内で再利用又は排泄されることが考えられることから、ICH S6 (R1) に基づき、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

## 4.4 薬物動態学的薬物相互作用

本薬治療中にカニクイザルを用いた 4 週間薬物相互作用試験 (CTD4.2.3.7.7-3 : 215431 試験) において、本薬と rFVIIa の薬物相互作用を評価した結果、本薬の有無は rFVIIa の PK に影響しなかった。

## 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より、本薬の非臨床薬物動態評価について特段の問題はないものとする。

## 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、反復投与毒性試験等の成績が提出された。主な試験成績について、以下に記載する。

## 5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。本薬投与に起因する影響は認められなかった。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄カニクイザル	皮下	2 <sup>b)</sup> 、20、80、160、200	なし	200 超	4.2.3.1-1 (参考)

a) 本薬の漸増用量（2/20/80、20/80/160 及び 80/160/200 mg/kg/群）を 2 週間間隔で単回皮下投与された。

b) 溶媒：34 mM ヒスチジン、251 mM スクロース、0.03% Tween 80 含有水溶液 pH 6.5

## 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復皮下及び静脈内投与毒性試験が実施された（表 10）。主な毒性所見は、脳脈絡叢、肺及び肝臓における血管及び血管周囲の変化（炎症、内皮細胞の肥大/過形成、平滑筋肥大、中膜肥厚等）であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄カニクイザル	皮下 又は 静脈内	4 週間 (皮下：1 回/日 静脈内：1 回/週)	皮下 <sup>a)</sup> ：3、9 静脈内 <sup>a)</sup> ：0、30	≥3：フィブリノゲン減少	皮下：9 静脈内：30	4.2.3.2-1
		13 週間 (皮下：1 回/日 静脈内：1 回/週) + 休薬 11 週間	皮下 <sup>a)</sup> ：0、1、10、50 静脈内 <sup>a)</sup> ：200	≥1：フィブリノゲン減少 ≥10：血栓 50：肺の内膜増殖 回復性：あり	皮下：1 静脈内：なし	4.2.3.2-2
		26 週間 (皮下：1 回/日 静脈内：1 回/週) + 休薬 13 週間	皮下 <sup>a)</sup> ：0、3、9 静脈内 <sup>b)</sup> ：30	≥3：フィブリノゲン減少、血栓、脳脈絡叢 及び肺における血管及び血管周囲の 変化 <sup>c)</sup> （炎症、内皮細胞の肥大/過形 成、平滑筋肥大、中膜肥厚） 9：死亡 <sup>d)</sup> 回復性：あり	皮下：なし 静脈内：なし	4.2.3.2-3
	皮下	52 週間 (皮下：1 回/日)	皮下 <sup>b)</sup> ：0、0.5、1、9	≥0.5：血小板及びフィブリノゲン減少、脳 脈絡叢の炎症細胞浸潤 <sup>c)</sup> 血中の免疫 複合体増加 ≥1：血栓、肺の血管内皮細胞下内皮肥厚 <sup>c)</sup> 9：肝臓の血管内皮細胞下内皮肥厚	皮下：0.5	4.2.3.2-4

a) 溶媒：34 mM ヒスチジン、251 mM スクロース、0.03%ポリソルベート含有水溶液 pH 6.5

b) 溶媒：33 mM ヒスチジン、150 mM スクロース、0.01 mg/mL Tween 80、25 mM アルギニン、25 mM 塩化ナトリウム水溶液 pH 6.0

c) 各病変に免疫複合体（本薬、サル IgG、IgM 又は補体成分 C3a から構成）が認められた。

d) 9 mg/kg/日群の雌性サル 1 頭で、一般状態の悪化（不活発動作、歯茎蒼白、動作緩慢、浅呼吸等）が認められ、安楽死処置された。状態悪化の原因は、重度の貧血を伴う肺の血栓及び壊死と判断されている。

## 5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いた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

本薬の受胎能への影響は、カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において評価され、生殖器官への影響は認められなかった。一方、本薬の過剰な薬理作用に起因する血栓により流産の懸念があることから（Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 330-339、Obstet Gynecol 2007; 109: 1146-1155）、本薬の次世代（胚・

胎児及び出生児) への影響を、正常な動物を用いて評価することは困難と判断され、生殖発生毒性試験は実施されなかった。

## 5.5 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.6 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-1~4) の中で評価され、本薬に起因する局所刺激性はないと判断された。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 交差反応性試験

本薬の非臨床安全性評価に用いる動物種を選択するために、ヒトとカニクイザルの組織パネルを用いた交差反応試験が実施された (表 11)。ヒト及びカニクイザルの組織に対する類似の反応性が認められた。

表 11 交差反応試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
交差反応性試験	ヒト及びカニクイザルの組織パネル	組織パネルを作製し、本薬を用いた免疫染色により交差反応性を評価	以下の細胞での本薬の結合が確認された。 ヒト：血管の内皮細胞の細胞質、造血前駆細胞及び白血球、紡錘細胞、胎盤脱落膜細胞 カニクイザル：血管の内皮細胞の細胞質、造血前駆細胞及び白血球、紡錘細胞	4.2.3.7.7-2

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、本薬の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 血管及び血管周囲の変化について

機構は、サルを用いた 26 週間及び 52 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3 及び CTD4.2.3.2-4) において、脳脈絡叢及び肺等に血管及び血管周囲変化が認められることについて、発現機序及びヒトへの安全性について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

サルを用いた 26 週間及び 52 週間反復投与毒性試験での血管及び血管周囲変化は、内皮細胞肥大、内皮細胞下肥厚又は炎症性細胞浸潤等であり、主として脳脈絡叢及び肺に認められた。当該所見は、サルを用いた反復投与毒性試験における本薬の生体内分布、ADA 及び免疫複合体の発現及び免疫組織化学的検査等の結果、ADA の発生によって生じる免疫複合体によるものと考えられ、同様の所見が他の抗体医薬品でも報告されている (Toxicol Pathol 2014; 42: 725-764)。当該所見が認められた 52 週間試験における無毒性量 (0.5 mg/kg/日) での血漿中曝露量は、臨床曝露量と比較して 70 倍以上であったこと、26 週間試験では回復性も確認されていることから、本薬投与によるヒトでのリスクを示唆するものではないと考える。

機構は、非臨床安全性評価の観点からは、脳脈絡叢及び肺等における血管/血管周囲変化に関するヒトへリスクが低いとする申請者の説明は、受入れ可能と考える。ただし、ヒトでの免疫原性に起因するリ

スクを動物で評価することには限界があることから、本薬の ADA に起因するヒトでの安全性については 6.R.2 で引き続き検討する。

### 5.R.2 次世代への影響について

機構は、本薬を用いた生殖発生毒性試験（胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生に関する試験）が実施されていないことから、本薬の生物学的特性等を踏まえて、本薬が妊婦に投与された際のリスクについて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本薬を含むヒト IgG の胎児への曝露は、器官形成期以降、妊娠中期から後期にかけて増加し、出生時には母体の血漿中曝露量に到達すると考えられる（Crit Rev Toxicol 2012; 42: 185-210）。サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）では、本薬の薬理作用に起因する血栓が認められたものの、臨床曝露量と比較して 70 倍以上の安全域が担保されていたこと、また、一般的にヒト胎児発生期の血液凝固作用は成人よりも低いとの報告から（Semi Thromb 2003; 29: 329-338、Bio Neonat 1966; 10: 108-112、Blood 1996; 88: 900-906）、本薬投与による胎児や出生児における血栓形成のリスクは低いと考えられる。また、母体への影響については、本薬投与により血友病患者における血液凝固系は正常化することが期待され、健常人でも妊娠時には、母体での血液凝固因子の血中濃度が増加することから本薬を投与する血友病患者でも血栓形成による流産のリスクはあるが、血液凝固系が正常に機能する妊娠女性と同様と考えられ、本薬投与による特段の懸念はないと考えられる。しかし、生殖発生毒性試験等の妊娠中に本薬を投与した際の情報が無いことを考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、本薬投与による胚・胎児、出生前及び出生後の発生へのリスクが低いとの申請者の説明を了承するが、本薬を妊婦に投与する際には、添付文書の注意喚起に加えて、流産等を誘発する可能性のある血栓形成リスクがあることを、適切に情報提供する必要があると考える。

## 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

血漿中本薬濃度は ELISA により測定され、定量下限は 5 ng/mL であった。血漿中遊離 TFPI 濃度は ELISA により測定され、定量下限は測定施設によって 9.6~17.1 ng/mL であった。トロンビン生成は自動校正トロンボグラムにより測定された。

本薬に対する ADA は、標識したコンシズマブを用いたブリッジング ELISA/電気化学発光法により測定され、抗体陽性試料は合成基質法又はリガンド結合法により *in vitro* 中和作用が評価された。

なお、Randox 社において、コンシズマブ ELISA 測定キットを、本薬の用量調節の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として開発中である。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、健康被験者及び血友病患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析並びに曝露-反応解析が提出された。以下に主な試験成績を示す。

## 6.2.1 単回投与

### 6.2.1.1 外国人健康被験者及びインヒビターを保有しない血友病患者を対象とした静脈内又は皮下投与の海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-3 : NN7415-3813 試験、実施時期 : 2010 年 10 月～2012 年 9 月)

外国人健康被験者 (18 歳以上 65 歳以下) に、本薬 0.0005～0.25 mg/kg が単回静脈内投与、又は本薬 0.05～1 mg/kg が単回皮下投与された。また、血友病患者 (HA 又は HB、18 歳以上 65 歳以下) に、本薬 0.25～9 mg/kg が単回静脈内投与、又は本薬 1 又は 3 mg/kg が単回皮下投与された。PK パラメータは表 12 及び表 13 のとおりであった。投与経路によらず、本薬の曝露量 ( $C_{max}$ 、AUC) は用量とともに増加したものの、非線形性を有しており、被験者間変動が大きかった。

表 12 単回静脈内投与時の PK パラメータ (幾何平均値 (CV%))

投与量 (mg/kg)	健康被験者				インヒビター非保有の血友病患者			
	0.0005 <sup>a)</sup>	0.005	0.05	0.25	0.25	1	3	9
例数	2	3	3	3	3	3	3	3
$C_{max}$ (ng/mL)	6.19 (15.3)	45.3 (36.7)	785 (16.0)	4457 (5.9)	3997 (8.7)	35252 (14.7)	74342 (3.1)	239053 (30.8)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	0.288 (11.1)	28.5 (81.0)	1513 (33.6)	44575 (15.1)	38256 (9.8)	1175441 (24.5)	5176337 (9.3)	32865565 (30.0)
CL (mL/h/kg)	1750 (10.0)	176 (75.9)	33.4 (38.2)	5.78 (16.6)	6.53 (11.0)	0.913 (24.5)	0.564 (13.0)	0.27 (30.2)
T <sub>1/2</sub> (h)	-	-	-	25.7 (4.4)	31 (12.3)	49.3 (9.8)	73.1 (21.6)	65.2 (16.7)

a) 当該コホートで本薬が投与された 3 例中 1 例では、血漿中本薬濃度が定量下限未満だった。

表 13 単回皮下投与時の PK パラメータ (幾何平均値 (CV%))

投与量 (mg/kg)	健康被験者			インヒビター非保有の血友病患者	
	0.05 <sup>b)</sup>	0.25	1	1	3
例数	3	3	3	3	3
$C_{max}$ (ng/mL)	8.93 (27.3)	35.5 (18.8)	934 (42.7)	838 (88.6)	15437 (42.4)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	-	8197 (93.4)	52375 (36.8)	83244 (70.8)	2163346 (52.0)
CL/F (mL/h/kg)	-	30.6 (60.7)	19.1 (33.6)	12 (103.0)	1.39 (71.9)
T <sub>1/2</sub> (h)	-	89.4 (20.1)	114 (4.8)	104 (59.5)	69.4 (42.0)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	12	24	36	46.4	70.4

a) 中央値

b) 当該コホートのいずれの被験者でも血漿中本薬濃度が定量下限以上で連続したプロファイルが得られなかったため、AUC<sub>0-∞</sub>、CL/F、T<sub>1/2</sub> は算出されていない。

### 6.2.1.2 日本人健康被験者を対象とした皮下投与の海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : NN7415-3981 試験、実施時期 : 2012 年 3 月～2012 年 5 月)

英国在住日本人健康被験者 (20 歳以上 64 歳以下) に、0.25 又は 1 mg/kg が単回皮下投与されたときの PK パラメータは表 14 のとおりであった。申請者は、日本人健康被験者における本薬の PK パラメータは 3813 試験の外国人健康被験者と比較し、明らかな違いは認められないと説明している。

表 14 英国在住の日本人健康被験者の単回皮下投与時の PK パラメータ (幾何平均値 (CV%))

投与量 (mg/kg)	0.25	1
例数	3	3
$C_{max}$ (ng/mL)	55.1 (7.0)	252.4 (55.2)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	7067.8 (9.7)	24988.0 (23.3)
CL/F (mL/h/kg)	35.5 (8.6)	40.0 (20.9)
T <sub>1/2</sub> (h)	96.1 (10.5)	109.0 (15.1)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	12.1	11.8

a) 中央値

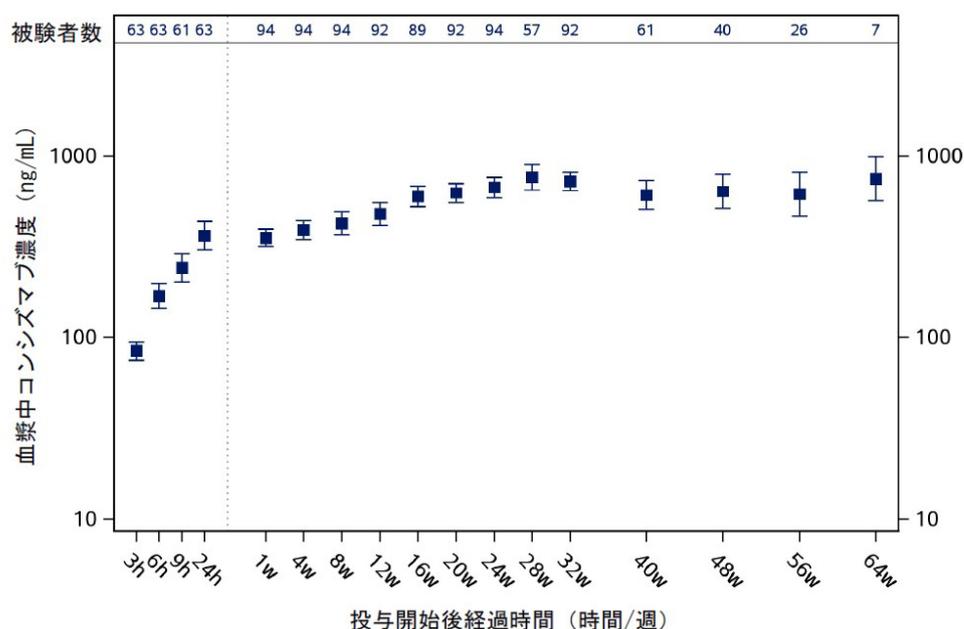
## 6.2.2 反復投与

### 6.2.2.1 インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者を対象とした皮下投与試験

#### 6.2.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-3 : NN7415-4311 試験、実施時期 : 2019 年 10 月 ~ 継続中 (データカットオフ日 : 2021 年 12 月 27 日))

12 歳以上の HAwi 又は HBwi に、負荷投与として投与初日に本薬 1 mg/kg が皮下投与され、初期維持用量として 2 日目以降に本薬 0.20 mg/kg が 1 日 1 回皮下投与された。投与開始から 4 週以降に血漿中本薬濃度を測定し、被験者毎に 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかを以降の維持用量として設定することとされた。<sup>1)</sup> 本薬による定期投与を受けた被験者 (治療群 2~4) の血漿中本薬濃度の時間推移は図 1 のとおりであり、投与初日の負荷投与後、血漿中本薬濃度は速やかに定常状態に達し、維持用量の 1 日 1 回投与により安定した曝露量の範囲が維持された。投与開始から 24 週時点の  $C_{trough}$  の幾何平均値 (GCV)<sup>2)</sup> は 665.4 (2.2) ng/mL、その他の PK パラメータは表 15 のとおりであり、各パラメータは血友病 A 及び B の患者間で同程度であった。また、主要な薬力学的パラメータとして血漿中遊離 TFPI 濃度が測定され、結果は図 2 のとおりであった。

図 1 血漿中本薬濃度の時間推移 (幾何平均プロット、治療群 2~4) a)~c)



- a) SAS における旧用法・用量 (7.3.1 参照) 投与期間のデータを除く On treatment (OTexIR) 解析データセット  
 b) エラーバーは幾何平均値の標準誤差  
 c) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

表 15 インヒビター保有血友病患者に反復投与した時の PK パラメータ (治療群 2~4) a)

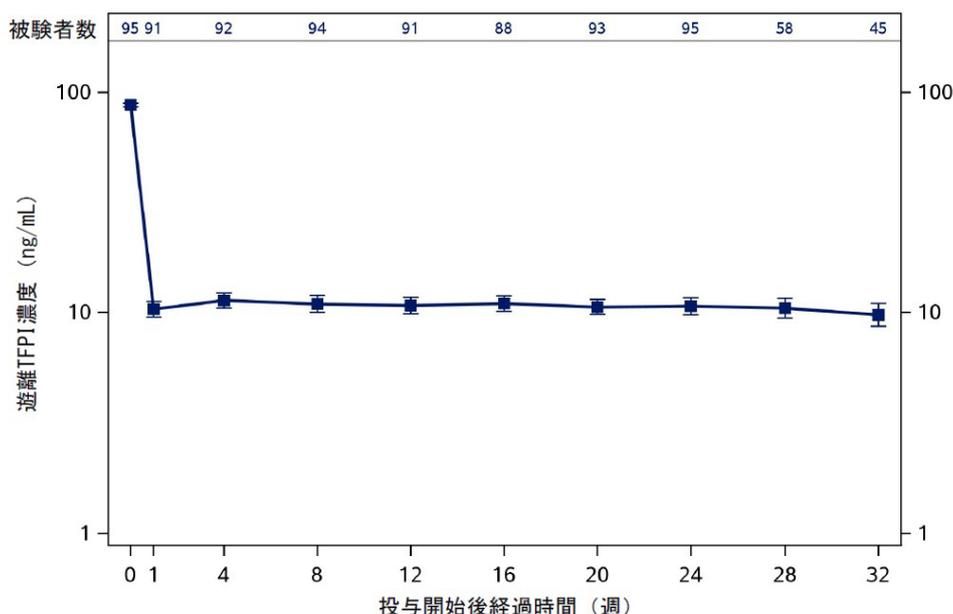
	HAwi		HBwi	
	ベースライン	24 週 <sup>b)</sup>	ベースライン	24 週 <sup>b)</sup>
例数	42	42	21	27
$C_{max}$ (ng/mL) (幾何平均値 (GCV))	336.7 (2.8)	1165.9 (1.5)	495.8 (2.0)	1168.9 (1.0)
$AUC_{0-24h}$ (ng · h/mL) (幾何平均値 (GCV))	5209.8 (2.4)	22327.7 (1.4)	7258.0 (1.9)	22511.7 (1.1)
$C_{max}/C_{trough}$ ratio (平均値 ± 標準偏差)	—	2.6 ± 6.6	—	1.5 ± 0.5

- a) SAS における OTexIR データセット  
 b) 週数はベースラインからの週数

<sup>1)</sup> 治療群の内訳含む試験デザインの詳細は 7.3.1 を参照

<sup>2)</sup> 4311 試験の GCV は次式で計算 ( $\sigma$  は対数変換した値の標準偏差)。  $GCV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$

図2 血漿中遊離 TFPI 濃度の時間推移 (幾何平均プロット、治療群 2~4) a)-c)



- a) SAS における OTeXIR データセット  
 b) エラーバーは幾何平均値の標準誤差  
 c) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

### 6.2.2.2 インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復皮下投与試験

#### 6.2.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-1 : NN7415-4159 試験、実施時期 : 2015 年 9 月~2016 年 10 月)

18 歳以上 64 歳以下の HA に、本薬 0.25、0.50 又は 0.80 mg/kg が 4 日毎に 12 回皮下投与されたときの PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 HA に反復投与した時の PK パラメータ (幾何平均値 (CV%))

投与量 (mg/kg)	0.25	0.50	0.80
例数	6	6	6
AUC <sub>tau</sub> (ng · days/mL) <sup>a)</sup>	135 (20.9)	396 (10.3)	1470 (174.1)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	52 (25.0)	265 (180.0)	1442 (179.6)
C <sub>trough</sub> (ng/mL) <sup>c)</sup>	30 (26.2)	67 (25.4)	350 (121.5)

- a) 最終投与直前の投与から最終投与まで (投与開始後 38~42 日) の AUC  
 b) 初回投与の 4 時間後に測定  
 c) 投与開始後 42 日の最終投与前に測定

#### 6.2.2.2.2 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1~2 : NN7415-4255 試験、実施時期 : 2017 年 8 月~2020 年 6 月)

18 歳以上の HA に、本薬 0.15 mg/kg が 1 日 1 回皮下投与 (出血傾向に応じて 0.25 mg/kg まで漸増可) されたとき、投与開始から 24 週時 (主要パート) 及び 76 週以上投与時 (延長パート) の最終投与前の血漿中本薬濃度は表 17 のとおりであった。また、血漿中遊離 TFPI 濃度は表 18 のとおりであった。

表 17 HA に長期投与した時の血漿中本薬濃度 (最終投与前 <sup>a)</sup>、平均値±標準偏差)

投与期間	24 週			76 週以上 <sup>b)</sup>		
	0.15	0.20	0.25	0.15	0.20	0.25
最終用量 (mg/kg)	0.15	0.20	0.25	0.15	0.20	0.25
例数	18	4	6	13	10	7
濃度 (ng/mL)	195.2±147.0	374.4±644.0	2640.8±4085.6	195.1±161.7	392.3±427.9	4015.1±2902.0

- a) 投与期間が 76 週以上では、治験薬投与終わりの最終投与前  
 b) 治験中断の影響を受けた被験者については、治験薬投与期間中の最終 visit における血漿中本薬濃度。

表 18 HA に長期投与した時の血漿中遊離 TFPI 濃度 (最終投与前<sup>a)</sup>、平均値±標準偏差)

最終用量 (mg/kg)	24 週			76 週以上 <sup>b)</sup>		
	0.15	0.20	0.25	0.15	0.20	0.25
例数	18	4	6	13	10	7
濃度 (ng/mL)	30.1±15.6	64.4±35.3	12.4±2.2	26.9±17.1	36.1±33.1	10.1±5.7

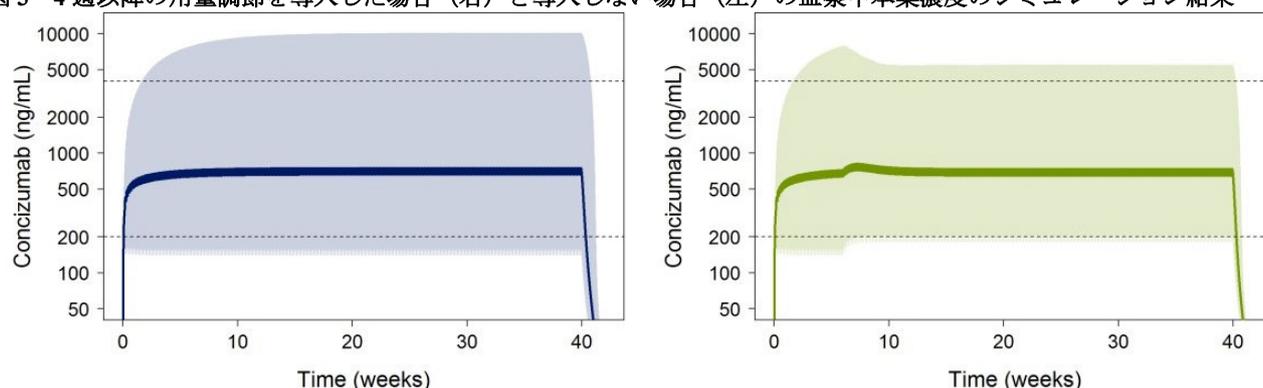
a) 投与期間が 76 週以上では、治験薬投与終わりの最終投与前

b) 治験中断の影響を受けた被験者については、治験薬投与期間中の最終 visit における血漿中遊離 TFPI 濃度。

### 6.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-2)

海外第 I 相試験 (3813 試験、3981 試験、3986 試験<sup>3)</sup>、4159 試験)、国際共同第 II 相試験 (4255 試験、4310 試験<sup>4)</sup>) 及び国際共同第 III 相試験 (4311 試験) で得られた計 232 例 (4145 測定点) の血漿中本薬濃度を用いて、NONMEM (version 7.3) による母集団薬物動態解析が実施された。線形のクリアランス及び標的介在性の薬物動態 (TMDD) を組み合わせた 2-コンパートメントモデルで記述され、共変量探索の結果、体重が最も重要な共変量とされてモデルに組み込まれた。

当該モデルを用いて、本薬投与開始から 4 週以降に用量調節を導入した場合と導入しない場合の血漿中本薬濃度の推移についてシミュレーションを行った結果、図 3 のとおりであった。申請者は、当該シミュレーションから被験者毎の維持用量の設定により本薬の曝露量の集団レベルの変動が小さくなることが示唆されたと説明している。

図 3 4 週以降の用量調節を導入した場合 (右) と導入しない場合 (左) の血漿中本薬濃度のシミュレーション結果<sup>a)</sup>

a) 4311 試験と同様の体重分布を考慮した最終モデルに基づき、10000 例の被験者を仮定して個々の薬物濃度-時間プロファイル (残差変動を伴わない) がシミュレーションされた。着色領域は 90% 予測区間を、実線は曝露量の幾何平均値を示す。維持用量の設定は、4 週時点の  $C_{trough}$  値 (残差変動を伴う) に基づき、6 週時点で用量を増減することで行われた。

### 6.4 曝露-反応解析 (CTD5.3.3.5-2)

4311 試験の試験再開後のデータ<sup>5)</sup> に基づき、血漿中遊離 TFPI 濃度及びピークトロンビン生成量に対して曝露-反応モデルが作成された。曝露-反応解析により、4311 試験で用いた用量により血漿中遊離 TFPI 濃度及びピークトロンビン生成量に対する効果が横ばいとなる本薬の曝露量が維持されることが示された (図 4)。また、出血エピソードに関する曝露-反応解析が実施され、4311 試験で用いた用量

<sup>3)</sup> 健康被験者及び HA 又 HB を対象とした海外第 I 相試験 (試験詳細は 7 の表 22 参照)

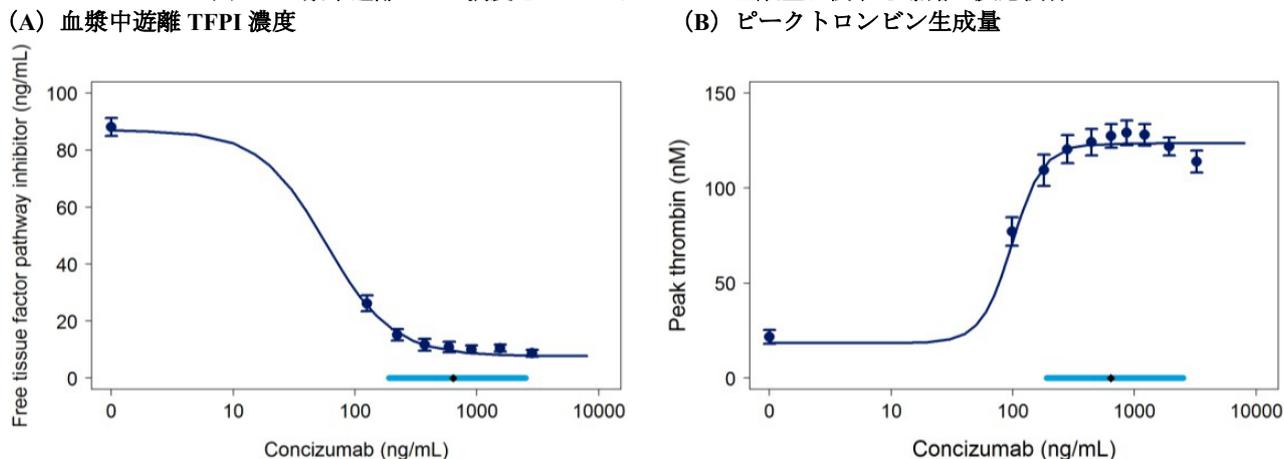
<sup>4)</sup> HA<sub>wI</sub> 又は HB<sub>wI</sub> を対象とした国際共同第 II 相試験 (試験詳細は 7.2.2 参照)

<sup>5)</sup> 本薬による予防治療を受けた被験者 (ただし、治療群 1 では本薬治療への移行後のみ) の主要解析のカットオフまでの血漿中本薬濃度並びにその時点の血漿中遊離 TFPI 濃度及びピークトロンビン生成量が含まれる。

により ABR<sup>6)</sup> に対する効果が横ばいとなる本薬の曝露量が維持されることが示された (図 5)。

このことから、本薬の用法・用量は支持されたと申請者は説明している。

図 4 血漿中遊離 TFPI 濃度とピークトロンビン生成量に関する曝露-反応関係

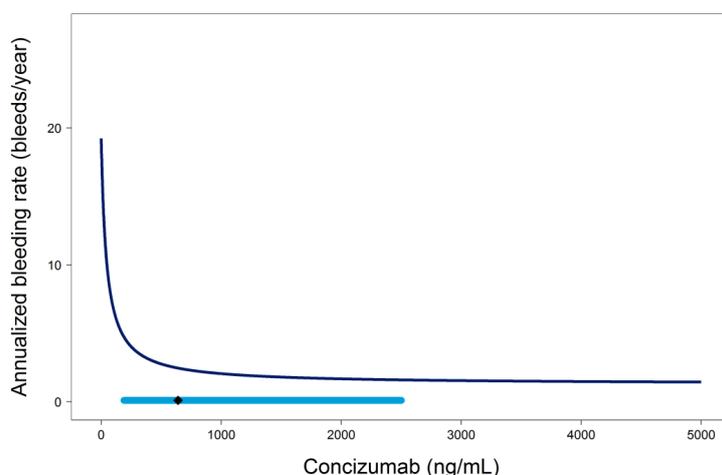


プロットとエラーバー：血漿中本薬濃度に対する血漿中遊離 TFPI 濃度 (A) 又はピークトロンビン生成量 (B) の実測値の平均と 95%信頼区間

濃色線：モデルに基づく予測値の平均

下側の薄色水平線：BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中本薬濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95%範囲

図 5 ABR の曝露-反応関係



濃色線：モデルに基づく予測値の平均

下側の薄色水平線：BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中本薬濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95%範囲

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のとおり説明している。

4311 試験の試験再開後の治療群 2~4 において、日本人 (HAwI が 1 例、HBwI が 3 例) 及び外国人被験者の 24 週時点の  $C_{trough}$  の幾何平均値 (GCV) はそれぞれ 823.8 (0.3) 及び 659.1 (2.3) ng/mL、その他の PK パラメータは表 19 のとおりであり、日本人被験者の血漿中本薬濃度は全集団の曝露量の範囲内で

<sup>6)</sup> ABR (回/年) = (治療を要した自然出血及び外傷性出血エピソードの数/解析データセットにおける日数) × 365.25

推移し (図 6)、日本人と外国人の薬物動態プロファイルに明らかな違いは認められなかった。このほか、血漿中遊離 TFPI 濃度についても明らかな違いは認められなかった。

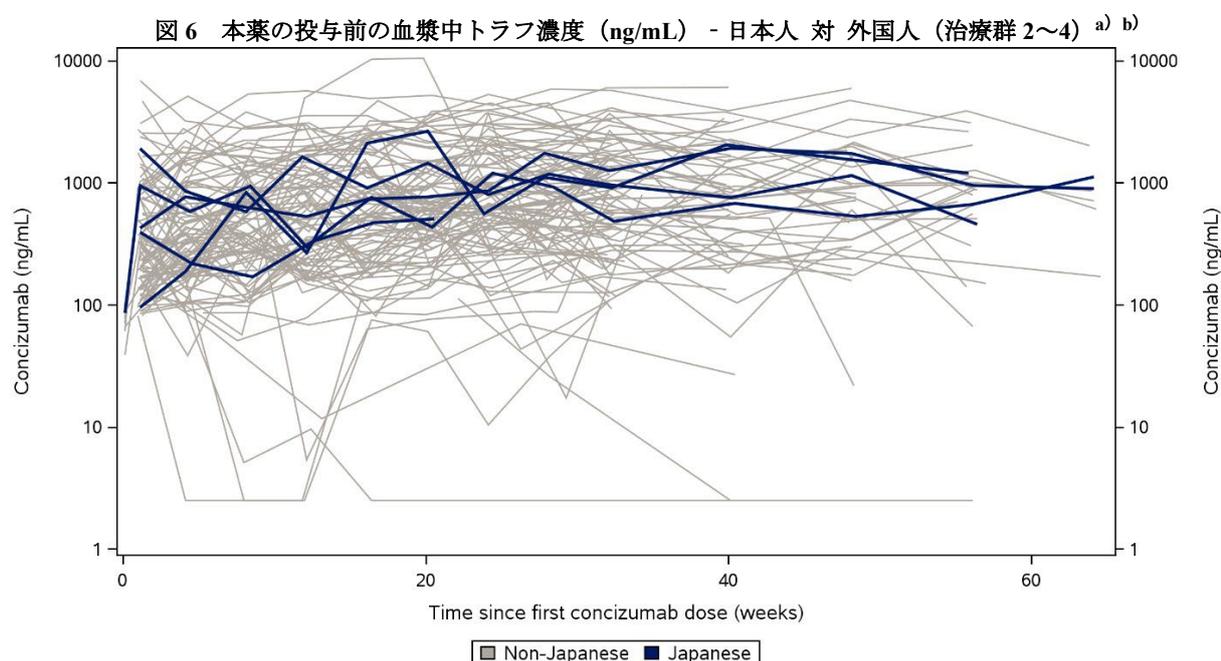
表 19 日本人及び外国人被験者における反復投与時の PK パラメータ (治療群 2~4) a)

	日本人		外国人	
	ベースライン	24 週 <sup>c)</sup>	ベースライン	24 週 <sup>c)</sup>
例数	—	4	63	65
C <sub>max</sub> (ng/mL) (幾何平均値 (GCV) )	—	1007.4 (0.1)	383.0 (2.5)	1177.7 (1.3)
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL) (幾何平均値 (GCV) ) b)	—	19307.3 (0.1)	5818.6 (2.2)	22605.3 (1.3)
C <sub>max</sub> /C <sub>trough</sub> ratio (平均値±標準偏差)	—	1.3±0.4	—	2.2±5.3

a) SASにおけるOTexIRデータセット

b) AUC<sub>0-24h</sub>

c) 週数はベースラインからの週数



a) SASにおけるOTexIRデータセット

b) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

また、4255 試験には日本人 HA 4 例が、4310 試験には日本人 HBwI 2 例 (うち 1 例が本薬群) が組み入れられた。いずれの試験においても日本人と外国人で本薬曝露量に大きな違いはなく、投与後の血漿中遊離 TFPI の低下量にも大きな違いは認められなかった。なお、健康被験者を対象とした第 I 相試験 (3813 試験及び 3981 試験) でも、投与後の血漿中本薬濃度や遊離 TFPI 濃度の推移において日本人と外国人で明らかな差は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承し、本邦から参加した国際共同試験成績及び海外臨床試験成績を本薬の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

## 6.R.2 ADA について

申請者は ADA の発現状況並びに ADA が本薬の PK/PD、有効性及び安全性に与える影響について、以下のように説明している。

ADA 及び中和抗体 (*in vitro* 中和作用を有する ADA) について臨床試験全体を通じて評価した。第 I 相試験では ADA は認められず、第 II 相試験 (4310 試験及び 4255 試験) では、本薬が投与された 61 例中 15 例 (24~25%) に ADA が、うち 4 例 (6.6%) に中和抗体が認められた。4310 試験の ADA を認めた 1 例では、血漿中遊離 TFPI 濃度がベースラインまで戻ったが、出血パターン (出血イベントの出現頻度及び出現時期) の明らかな悪化は認められなかった。第 III 相試験 (4311 試験) では、本薬が投与された (治療群 1~4) 127 例中 33 例 (26%) に ADA が、このうち 8 例 (6.3%) に中和抗体が認められた。コンパッションネートユース<sup>7)</sup> では、ADA と中和抗体が各 1 例に認められ、うち中和抗体を認めた 1 例では、中和抗体と本薬の効果の減弱 (標的関節に複数回出血発現) が同時期に認められた。一方で、本症例への本薬投与は継続され、中和抗体検出から 2.5 カ月後以降の検体では中和抗体は陰性であった。また、中和抗体の検出と、出血発現の時期は一部のみしか一致していないことから、中和抗体によって本症例の出血パターンが悪化したと結論付けることはできないと考える。臨床試験で ADA を認めた症例についても出血パターンを確認したが、ADA の有無 (発現期間と非発現期間) によらず出血パターンは概ね同様であり、有効性に影響を及ぼさないと考える。

PK/PD について、血漿中本薬濃度及び血漿中遊離 TFPI 濃度を指標とし、被験者毎の経時的なプロットから ADA とその発現時期による影響を評価した。血漿中本薬濃度及び血漿中遊離 TFPI 濃度は ADA の有無によらず同様のプロファイルを示したことから、ADA は本薬の PK/PD に影響を及ぼさないと考える。

安全性について、ADA 発現区分別の有害事象の発現状況 (表 20) では ADA の有無による大きな違いは認められなかった。

表 20 ADA 発現区分別の有害事象 (4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験の併合データ、SAS)

		ADA 陰性 (N=138)	ADA 陽性 (N=47)
全有害事象		101 (73.2)	36 (76.6)
重篤な有害事象		15 (10.9)	9 (19.1)
重症度	重症	13 (9.4)	6 (12.8)
	中等症	34 (24.6)	18 (38.3)
	軽症	93 (67.4)	32 (68.1)

N: 解析対象例数、表の数値は発現例数 (%)

以上より、ADA 及び中和抗体が本薬の PK/PD、有効性及び安全性に与える影響は大きくないと考えるが、その発現状況について添付文書等で情報提供する。

機構は、以下のように考える。

提示された資料等では ADA の有効性、安全性及び PK/PD への影響は明確とはいえず、加えて臨床試験で複数例に中和抗体が認められていることを踏まえると、ADA 及び中和抗体について添付文書等にて情報提供することは適切と考える。また、実施中の臨床試験等で引き続き ADA 及び中和抗体の発現状況について情報収集し、添付文書等の情報提供内容は、新たな知見が得られた場合には適切に更新する必要があると考える。

<sup>7)</sup> 患者ごとに行われたコンパッションネートユース (8 例) 及びコンパッションネートユースプログラム (6 例) の計 14 例に本薬が投与された。

### 6.R.3 本薬の用法・用量について

#### 6.R.3.1 本薬の非線形性について

薬物動態試験の結果、 $C_{max}$  及び AUC に基づく本薬の全身曝露量は、用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加することが示された。申請者は、本薬の非線形 PK について、以下のように説明している。

本薬の標的となる TFPI は、内皮細胞上（約 92%）、血小板（約 1%）及び血漿（約 7%）に分布している。内皮細胞上の TFPI へ結合した本薬は、エンドサイトーシス及び分解（標的介在性のクリアランス）によって消失するため、標的介在性の TMDD により非線形 PK を示すと考えられる。

母集団薬物動態解析 (M&S) により、血漿中本薬濃度 10000 ng/mL 超で非線形の消失過程が完全に飽和すると考えられる（体重 75 kg の場合）。したがって、4311 試験の曝露量（6.2.2 表 15）では非線形の消失を示すと予想される。また、曝露量の被験者間及び被験者内変動は、内皮細胞上の TFPI 量の違いに由来する可能性が高いが、内皮細胞上の TFPI 量を測定することができないため、これは実験的に確認されてはいない。

機構は、本薬の PK が非線形で、曝露量における被験者間及び被験者内の変動が大きく、時間経過に伴う変動を予測しにくいという特徴があることを考慮して、用量を調節する必要があると考える。この点については、以下 6.R.3.2～6.R.3.3 の検討も踏まえて 7.R.5 で引き続き議論する。

#### 6.R.3.2 初回負荷投与及び維持用量について

国際共同第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験<sup>8)</sup>）は血栓塞栓性事象の発生を受けて中断され、維持用量 0.25 mg/kg を 0.20 mg/kg に変更して再開された（7.3.1 参照）。4311 試験の負荷投与及び維持用量は、試験開始時は以下①の検討、試験一時中断及び再開後には②の検討に基づき設定された。

##### ① 4311 試験開始時

第Ⅱ相試験で得られた PK/PD、有効性、安全性データ及び薬物動態モデリングに基づき、初回負荷投与として 1 mg/kg（第Ⅱ相試験からの継続患者を除く）、維持用量として 0.25 mg/kg が選択された。第Ⅱ相試験（4255 試験及び 4310 試験）の主要パートの結果に基づく探索的な曝露－反応解析（表 21）により、200 ng/mL までの曝露量では出血率が比較的高いことが示された。また、シミュレーションにより、維持用量 0.25 mg/kg は、被験者の大部分で曝露量が 200 ng/mL 以上となることが示された。

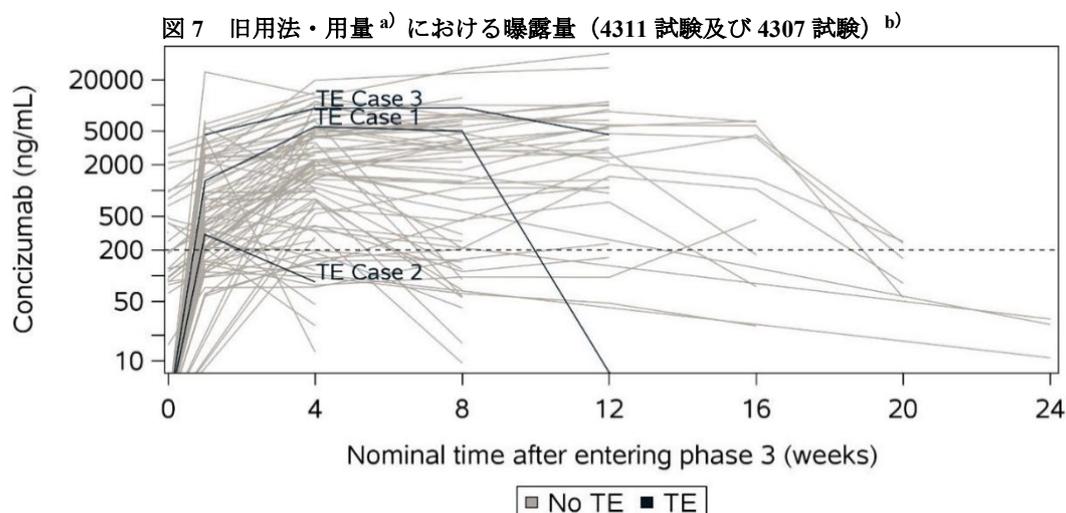
表 21 モデルより算出した ABR の曝露－反応解析

曝露量 (ng/mL)	被験者数	出血した被験者の割合 (%)	出血エピソード数	曝露時間 (年)	推定 ABR [95%信頼区間] (回/年)
0-100	53	55	65	6.72	15.6 [10.1-24.1]
100-200	48	62	92	8.88	14.5 [8.1-26.2]
200-500	26	46	22	5.06	4.9 [2.2-10.7]
500-1000	13	38	8	2.35	3.7 [1.2-10.8]
>1000	8	38	5	0.98	5.4 [1.4-19.2]

<sup>8)</sup> 12 歳以上の HA 又は HB を対象に、本薬を反復皮下投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（日本含む）。本薬 1.0 mg/kg を 1 回負荷投与後、維持用量として 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、5～8 週に維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に調整することとされた。

## ② 4311 試験再開後

血栓塞栓性事象を発現した被験者 3 例中 2 例で、曝露量が高かった (>5000 ng/mL、図 7)。また、当初の維持用量 0.25 mg/kg での曝露量は、試験開始時の母集団薬物動態モデリングに基づく予測及び第 II 相試験の結果よりも高かった。



No TE：血栓塞栓性事象を発現していない被験者、TE：血栓塞栓性事象を発現した被験者

a) 負荷投与 1 mg/kg、維持用量 0.25 mg/kg b) データカットオフ日：2020 年 4 月 27 日

以上より、維持用量を低くした場合の曝露量について、更新した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションを実施し、維持用量 0.20 mg/kg の曝露量は、第 II 相試験で観察された曝露の範囲内となることが予測された。これらを踏まえ、有効性及び安全性の観点から、維持用量として 0.20 mg/kg が選択された。

機構は、負荷投与及び維持用量の設定は、臨床薬理の観点からは受入れ可能と判断した。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て議論が必要であるため、7.R.5 で議論する。

### 6.R.3.3 用量調節について

第 III 相試験 (4311 試験及び 4307 試験) の再開にあたり、維持用量の変更に加えて、投与開始から 4 週以降に以下の用量調節を実施することとされた。

- 本薬投与開始から 4 週を経過した時点で本薬の血中濃度を確認すること。
- 4 週時点の血中濃度が 200 ng/mL 未満である場合は維持用量を 0.25 mg/kg へ増量し、4000 ng/mL を超える場合は 0.15 mg/kg へ減量すること。

申請者は、用量調節の導入経緯及び用量調節の妥当性 (曝露量の上限及び下限の設定を含む) について、以下のように説明している。

第 II 相試験 (4255 試験及び 4310 試験) 結果に基づく探索的な曝露-反応解析から、曝露量が 200 ng/mL 以上で、出血率が低くなる傾向があることが示された (6.R.3.2 表 21)。これに基づき、維持用量 (用量調節) のための曝露量下限として 200 ng/mL を設定した。また、用量調節の曝露量上限については、高い曝露自体が血栓塞栓性事象の直接の原因となったことを示すデータはないが、他のリスク要因と併せ

て1つの要因になりうることから、高レベルの曝露量が維持されることを避けるため、安全性の観点から慎重を期して4000 ng/mLを設定した。

4311試験の試験再開後のデータ等に基づく母集団薬物動態解析(M&S)から、上記の用量調節の導入により曝露量の全体的な集団レベルのばらつきは小さくなると予測された(6.3 図3)。なお、有効性(ABR)及びバイオマーカー(血漿中遊離TFPI濃度、ピークトロンビン生成量)に関する曝露-反応解析では、用量調節により維持される曝露量では、効果が横ばいであることから(6.4 図4及び図5)、曝露量を上げてでも有効性についてさらなるベネフィットは得られないと考える。

実際に、4311試験において、上記の用量調節により維持用量を減量した被験者は1例(1.0%)、増量した被験者は24例(24.7%)、変更しなかった被験者は72例(74.2%)であった。被験者毎の維持用量調節の設定後、本薬曝露量は被験者間変動がみられたものの、試験期間中は安定した範囲内であった(6.2.2 図1及び6.R.1 図6)。4311試験の有効性及び安全性の結果からも用量調節の妥当性は支持されるものとする。

機構は、申請者の説明を踏まえ、本薬投与開始から4週時点の血中濃度に基づいた用量調節の設定について、臨床薬理の観点からは受入れ可能と判断した。用量調節の適切性については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、表 22 に示す海外第 I 相試験、国際共同第 II 相試験、国際共同第 III 相試験の結果が提出された。

表 22 臨床試験一覧

地域	試験	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価																			
海外	3813	I	健康被験者及び HA 又は HB (18～65 歳)	52 例： 健康被験者 28 例 血友病患者 24 例 (本薬各用量：プラセボ=3:1)	静脈内：健康被験者に本薬 0.5、5、50、250 µg/kg のいずれか又はプラセボ、血友病患者に本薬 250、1000、3000、9000 µg/kg のいずれか又はプラセボを単回投与。 皮下：健康被験者に本薬 50、250、1000 µg/kg のいずれか又はプラセボ、血友病患者に本薬 1000、3000 µg/kg のいずれか又はプラセボを単回投与。	安全性 PK																			
	3981	I	英国在住日本人健康被験者 (20～64 歳)	8 例： 本薬：プラセボ=3:1	本薬 (250 µg/kg、1000 µg/kg のいずれか) 又はプラセボを単回皮下投与。	PK 安全性																			
	3986	I	健康被験者及び HA (18～64 歳)	4 例 (当初の計画では各用量群 4 例ずつ)	健康被験者に本薬 250 µg/kg、血友病患者に 500 µg/kg 又は 1000 µg/kg を隔日で 8 回皮下投与。試験中止のため 250 µg/kg の用量のみが投与された。	安全性 PK																			
	4159	I	HA (18～64 歳)	24 例 本薬各用量：プラセボ=3:1	本薬 (0.25、0.50、0.80 mg/kg のいずれか) 又はプラセボを 4 日毎に 12 回皮下投与。	安全性 PK																			
国際共同	4310	II	HAwI 又は HBwI (18 歳以上)	26 例 本薬群 17 例 対照群 9 例	本薬群：本薬 0.5 mg/kg を 1 回負荷投与後、0.15 mg/kg (0.20 及び 0.25 mg/kg まで増量可) を 76～118 週 (主要パート 24 週以上) 1 日 1 回皮下投与。 対照群：主要パート (24 週間、rFVIIa を出血時投与) 終了後、延長パートは本薬 0.5 mg/kg を 1 回負荷投与後、0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与。 両群共通：破綻出血治療は rFVIIa を使用。	有効性 安全性																			
	4255	II	HA (18 歳以上)	36 例	本薬 0.15 mg/kg (0.20 及び 0.25 mg/kg まで増量可) を 76～126 週 (主要パート 24 週以上)、1 日 1 回皮下投与。	有効性 安全性																			
	4322	III	HA、HB、HAwI 又は HBwI (12 歳以上)	231 例	日常臨床診療下で治療を受けている血友病患者の出血エピソード回数の調査。	治療実態調査																			
	4311	III	HAwI 又は HBwI (4310 試験又は 4322 試験から移行した被験者を含む) (12 歳以上)	133 例 HAwI：80 例 HBwI：53 例 4310 試験から 21 例、 4322 試験から 64 例	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>前治療</th> <th>主要パート 24～32 週</th> <th>延長パート 128～136 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療群 1</td> <td>出血時投与</td> <td>出血時投与</td> <td>本薬定期</td> </tr> <tr> <td>治療群 2</td> <td>出血時投与</td> <td>本薬定期</td> <td>本薬定期</td> </tr> <tr> <td>治療群 3</td> <td>4310 試験</td> <td>本薬定期</td> <td>本薬定期</td> </tr> <tr> <td>治療群 4</td> <td>バイパス製剤定期及び出血時投与</td> <td>本薬定期</td> <td>本薬定期</td> </tr> </tbody> </table> 本薬 1.0 mg/kg を 1 回負荷投与後、維持用量として 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、5～8 週に維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に調整 <sup>a)</sup> 。		前治療	主要パート 24～32 週	延長パート 128～136 週	治療群 1	出血時投与	出血時投与	本薬定期	治療群 2	出血時投与	本薬定期	本薬定期	治療群 3	4310 試験	本薬定期	本薬定期	治療群 4	バイパス製剤定期及び出血時投与	本薬定期	本薬定期
	前治療	主要パート 24～32 週	延長パート 128～136 週																						
治療群 1	出血時投与	出血時投与	本薬定期																						
治療群 2	出血時投与	本薬定期	本薬定期																						
治療群 3	4310 試験	本薬定期	本薬定期																						
治療群 4	バイパス製剤定期及び出血時投与	本薬定期	本薬定期																						

a) 変更後の用法・用量 (7.3.1 参照)

臨床試験の概略を以下に示す。なお、第 I 相試験の薬物動態及び薬力学的作用の検討結果については、6.2 に記載した。

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-3 : NN7415-3813 試験、実施期間 2010 年 10 月～2012 年 9 月)

18～65 歳の健康男性被験者及び血友病患者を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験が海外 9 カ国 13 施設で実施された。用法・用量は、表 23 のとおり本薬を静脈内又は皮下に単回投与とされた。

表 23 3813 試験の用法・用量

	静脈内投与 (μg/kg)				皮下投与 (μg/kg)				
	0.5 (3例)	5 (3例)	50 (3例)	250 (3例)	プラセボ (4例)	50 (3例)	250 (3例)	1000 (3例)	プラセボ (3例)
健康男性 被験者									
血友病患者 者	250 (3例)	1000 (3例)	3000 (3例)	9000 (3例)	プラセボ (4例)	1000 (3例)	3000 (3例)	プラセボ (2例)	

本試験に組み入れられた 52 例に治験薬（本薬又はプラセボ）が投与され、全例が安全性解析対象集団（SAS）とされた。

安全性について、有害事象は 65.4%（34/52 例）に 76 件認められた。本薬投与の 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（本薬 2 例 2 件、プラセボ 1 例 1 件）、挫傷（本薬 4 例 5 件）頭痛（本薬 4 例 5 件、プラセボ 1 例 1 件）、関節痛（本薬 2 例 2 件、プラセボ 1 例 1 件）、出血性関節症（本薬 6 例 10 件、プラセボ 3 例 4 件）及び四肢痛（本薬 2 例 2 件）であった。副作用は 5 例 5 件（血友病患者：尿蛋白（本薬 250 μg/kg 静脈内投与）、腹痛（本薬 9000 μg/kg 静脈内投与）及び過敏症（プラセボ静脈内投与）、健康男性被験者：表在性血栓性静脈炎（本薬 1000 μg/kg 皮下投与）及び注射部位不快感（プラセボ皮下投与））に認められ、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：NN7415-3981 試験、実施期間 2012 年 3 月～2012 年 5 月）

20～64 歳の日本人健康男性被験者を対象に、本薬単回皮下投与時の薬物動態を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬又はプラセボを単回皮下投与とされ、先に低用量コホート（本薬 250 μg/kg 3 例、プラセボ 1 例）に投与された後、高用量コホート（本薬 1000 μg/kg 3 例、プラセボ 1 例）に投与された。

本試験に組み入れられた 8 例に治験薬（本薬又はプラセボ）が投与され、全例が SAS とされた。

安全性について、有害事象は 50.0%（4/8 例）に 5 件報告された。本薬で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎<sup>9)</sup>（本薬 2 例 2 件、プラセボ 1 例 1 件）であった。副作用、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.1.3 海外第 I 相試験（CTD5.3.4.2-1：NN7415-4159 試験、実施期間 2015 年 9 月～2016 年 10 月）

18～64 歳の血友病 A 患者を対象に、本薬皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するための無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験が海外 13 カ国 18 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.25、0.50 及び 0.80 mg/kg 又はプラセボを、最初の 2 回は 2 日間連続で、その後は 4 日に 1 回で計 12 回の皮下投与とされた。

本試験に組み入れられた 24 例（各用量につき本薬 6 例及びプラセボ 2 例）に治験薬が投与され、全例が SAS とされた。

安全性について、79.2%（19/24 例）に 56 件の有害事象が報告された。本薬投与の 2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑（本薬 2 例 2 件、プラセボ 1 例 1 件）、疲労（本薬 2 例 2 件）、鼻咽頭炎<sup>10)</sup>（本薬 3 例 4 件、プラセボ 1 例 1 件）、上気道感染（本薬 2 例 2 件）、頭痛（本薬 4 例 6 件）、筋肉痛（本薬 2 例 2 件）であった。副作用は 33.3%（8/24 例）に 13 件認められ、注射部位紅斑（本薬 2 例 2 件、プラセボ 1 例 1 件）、注射部位疼痛（プラセボ 1 例 2 件）、疲労（本薬 1 例 1 件）、頭痛（本薬 1

<sup>9)</sup> Nasopharyngitis (MedDRA/J ver.15.1)

<sup>10)</sup> Nasopharyngitis (MedDRA/J ver.19.0)

例 3 件)、皮下出血 (プラセボ 1 例 1 件)、斑状丘疹状皮疹 (本薬 1 例 1 件)、鼓腸 (プラセボ 1 例 1 件)、筋肉痛 (本薬 1 例 1 件) で、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2-1~2: NN7415-4255 試験、実施期間 2017 年 8 月~2020 年 6 月)

18 歳以上のインヒビターを保有しない重症血友病 A 患者を対象に、本薬定期投与時の有効性及び安全性を検討する国際共同非盲検非対照用量漸増試験が日本を含む 11 カ国 26 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与とされた。12 週間に 3 回以上の自然出血があった場合、0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg への段階的な増量が可能とされた。本試験は主要パートと延長パートで構成され、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与を完了した時点で完了とし、延長パートは 52 週間以上最長 102 週間とされた。

本試験に組み入れられた 36 例に本薬が投与され、全例が SAS 及び最大の解析対象集団 (FAS) とされた。主要パートで試験を中止した 4 例は延長パートに移行しなかった。

有効性は、各被験者が到達した最終用量の投与期間における治療された出血エピソードの発現回数を指標として評価された。負の二項回帰モデルによる ABR<sup>6)</sup> の推定値 [95%信頼区間] は、7.0 [4.6, 10.7] 回/年 (主要パート) 及び 6.4 [4.1, 9.9] 回/年 (主要+延長パート) であった。最終用量別の ABR を表 24 に示す。

表 24 最終用量別の ABR (主要パート+延長パート、FAS)

最終用量	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	計
解析対象例数	15 例	10 例	10 例	35 例
総観察期間 (年)	28.8	10.1	12.1	51.0
総出血回数	67	42	123	232
ABR 推定値 [95%信頼区間]	—	—	—	6.4 [4.1, 9.9]
ABR 中央値 [範囲]	3.0 [0.0, 45.7]	2.6 [0.0, 20.6]	12.9 [0.0, 28.2]	3.8 [0.4, 45.7]

安全性について、試験期間中 (主要パート及び延長パートの 76 週間以上) に有害事象は 91.7% (33/36 例) に 298 件、副作用は 58.3% (21/36 例) に 76 件認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 25 に示す。

表 25 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (SAS)

	有害事象 (N=36)		副作用 (N=36)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全体	33 (91.7)	298	21 (58.3)	76
消化管感染	3 ( 8.3)	3	0	0
インフルエンザ	4 (11.1)	4	0	0
上咽頭炎	12 (33.3)	22	0	0
歯周炎	2 ( 5.6)	2	0	0
咽頭炎	3 ( 8.3)	3	0	0
鼻炎	2 ( 5.6)	2	0	0
上気道感染	5 (13.9)	7	0	0
インフルエンザ様疾患	2 ( 5.6)	2	1 ( 2.8)	1
注射部位内出血	6 (16.7)	10	5 (13.9)	9
注射部位血腫	5 (13.9)	7	2 ( 5.6)	3
注射部位出血	4 (11.1)	8	3 ( 8.3)	3
注射部位そう痒感	2 ( 5.6)	2	2 ( 5.6)	2
発熱	3 ( 8.3)	4	0	0
フィブリン D ダイマー増加	9 (25.0)	12	9 (25.0)	12
プロトロンビン量増加	7 (19.4)	12	7 (19.4)	12
トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加	2 ( 5.6)	5	2 ( 5.6)	5
関節痛	4 (11.1)	6	0	0
背部痛	5 (13.9)	7	0	0
鼠径部痛	2 ( 5.6)	3	1 ( 2.8)	1
血友病性関節症	2 ( 5.6)	3	0	0
筋骨格系胸痛	2 ( 5.6)	3	0	0
頸部痛	2 ( 5.6)	9	0	0
挫傷	2 ( 5.6)	11	1 ( 2.8)	2
転倒	2 ( 5.6)	2	0	0
靭帯捻挫	2 ( 5.6)	3	0	0
慢性胃炎	2 ( 5.6)	2	0	0
齲歯	3 ( 8.3)	6	0	0
頭痛	8 (22.2)	12	1 ( 2.8)	2
咳嗽	4 (11.1)	4	0	0
口腔咽頭痛	2 ( 5.6)	5	0	0
そう痒症	2 ( 5.6)	2	0	0
2 型糖尿病	2 ( 5.6)	2	0	0

N：解析対象例数

MedDRA/J ver.22.1

重篤な有害事象は 13.9% (5/36 例) に 5 件 (異型肺炎、靭帯捻挫、咽頭出血、胃腸出血及び消化管感染)、異型肺炎を除き本薬投与との因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。さらに、1 件の重篤な有害事象 (稽留流産) が被験者のパートナー 1 例で報告された。

### 7.2.2 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1~2: NN7415-4310 試験、実施期間 2017 年 8 月~2020 年 1 月)

18 歳以上のインヒビターを保有する血友病患者を対象に、本薬定期投与時の有効性及び安全性を検討する国際共同非盲検無作為化群間比較 (用量漸増) 試験が日本を含む 12 カ国 17 施設で実施された。

被験者は本薬の定期投与又は rFVIIa の出血時投与のいずれかに割り付けられた。本薬の用法・用量は、本薬 0.5 mg/kg を初回に負荷投与として、2 回目以降は 0.15 mg/kg を維持投与として 1 日 1 回皮下投与とされた。維持用量は、12 週間に 3 回以上の自然出血があった場合、0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg への段階的な増量が可能とされた。本試験は主要パート及び延長パートから構成され、主要パートはすべての被

験者が24週間の投与を完了した時点で完了とし、延長パートは52週間以上最長94週間とされた。rFVIIa群の被験者は主要パート完了後に本薬投与に切り替えられた。

本試験に組み入れられた26例に治験薬（本薬群17例、rFVIIa群9例）が投与され、全例がSAS及びFASとされた。主要パートで投与を中止した1例は延長パートに移行しなかった。

有効性は、各被験者が到達した最終用量の投与期間における治療された出血エピソードの発現回数を指標として評価された。負の二項回帰モデルによるABRの推定値[95%信頼区間]は、本薬群で4.5[3.2, 6.4]回/年（主要パート）及び4.8[3.2, 7.2]回/年（主要+延長パート）並びにrFVIIa群で20.4[14.4, 29.1]回/年（主要パート）であった。最終用量別のABRを表26に示す。

表26 最終用量別のABR（主要パート+延長パート、FAS）

最終用量	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	0.25 mg/kg	total
解析対象例数	12例	9例	4例	25例
総観察期間（年）	21.7	6.3	2.4	30.4
総出血回数	97	19	20	136
ABR推定値[95%信頼区間]	—	—	—	4.8[3.2, 7.2]
ABR中央値[範囲]	4.9[0.0, 8.9]	1.6[0.0, 13.4]	11.6[0.0, 17.4]	3.6[0.0, 17.4]

安全性について、試験期間中（主要パート及び延長パートの76週間以上）に有害事象は88.0%（22/25例）に131件、副作用は36.0%（9/25例）に13件認められた。2例以上に認められた有害事象及び副作用を表27に示す。

表27 2例以上に認められた有害事象及び副作用（SAS）

	有害事象（N=25）		副作用（N=25）	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
全体	22（88.0）	131	9（36.0）	13
ウイルス性胃腸炎	2（8.0）	2	0	0
上咽頭炎	3（12.0）	6	0	0
気道感染	2（8.0）	2	0	0
鼻炎	2（8.0）	2	0	0
上気道感染	4（16.0）	8	0	0
注射部位内出血	2（8.0）	3	2（8.0）	3
注射部位血腫	3（12.0）	10	0	0
発熱	2（8.0）	2	0	0
下痢	4（16.0）	5	0	0
胃炎	2（8.0）	2	0	0
歯痛	2（8.0）	2	0	0
嘔吐	2（8.0）	2	0	0
関節痛	3（12.0）	3	0	0
フィブリンDダイマー増加	2（8.0）	2	2（8.0）	2
プロトロンビン量増加	2（8.0）	2	2（8.0）	2
頭痛	2（8.0）	2	1（4.0）	1
貧血	2（8.0）	2	0	0
不眠症	2（8.0）	2	0	0

N：解析対象例数

MedDRA/J ver.22.1

重篤な有害事象は20%（5/25例）に9件（中心静脈カテーテル除去、関節障害、意識消失、手骨折、穿刺部位出血、出血性ショック、筋肉内出血、硬膜下出血及び睡眠時無呼吸症候群）報告されたが、いずれも本薬投与との因果関係は否定され、転帰は睡眠時無呼吸症候群を除き回復であった。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-3 : NN7415-4311 試験、実施期間 : 2019 年 10 月～継続中 (データカットオフ日 : 2021 年 12 月 27 日、重篤な有害事象については 2022 年 2 月 2 日))

12 歳以上のインヒビター保有血友病 A 又は血友病 B 患者 (4310 試験又は 4322 試験から移行した被験者を含む) を対象に、本薬を反復皮下投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検部分無作為化試験が日本を含む 27 カ国 70 施設で実施された。

本試験は、試験登録前の治療法に基づいて、無作為に割り付ける 2 群と非無作為に割り付ける 2 群の計 4 群が設定され、主要パート (24 週間) 及び延長パート (最長 136 週間) から構成された。当初、(1) の試験デザインで試験が開始されたが、本試験及び 4307 試験<sup>8)</sup> において 3 例 5 件 (7.R.3.1 表 37) の重篤な血栓塞栓性事象が発生したことから、2020 年 3 月に申請者により両試験が中断された。試験中断中は本薬投与も中断され、用法・用量の変更、破綻出血治療時ガイダンスの更新等のリスク軽減措置を講じた上で、2020 年 8 月以降に試験が再開された。試験中断前後の試験デザインを示す。

##### (1) 試験中断前の試験デザイン

- ① 無作為割付け群 : 試験登録前に出血時投与を受けていた被験者 (目標症例数 48 例<sup>11)</sup>) を 1 : 2 の比で、血友病型、出血回数<sup>12)</sup> を層別因子として治療群 1 (出血時投与群) 又は治療群 2 (本薬定期投与群) に無作為に割り付けた。用法・用量は、負荷投与として本薬 1.0 mg/kg を皮下投与後、翌日から本薬 0.25 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与 (以下、「旧用法・用量」) とされた。

治療群 1 : 主要パートではバイパス製剤による出血時投与を受け、延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

治療群 2 : 主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

- ② 非無作為割付け群 :

治療群 3 : 4310 試験から本試験への移行を同意した被験者 (目標症例数 25 例) を対象に、負荷投与を行わず、主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

治療群 4 : 登録前にバイパス製剤による定期投与を受けていた被験者に加え、治療群 1 及び治療群 2 への無作為割付け被験者数が目標に到達した時点においてスクリーニング中であった、試験登録前に出血時投与を受けていた被験者 (目標症例数 60 例) を対象に、主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

##### (2) 試験再開後の試験デザイン

試験中断時点で、治療群 1 及び 2 の予定被験者数の約 85% (41/48 例、治療群 1 : 13 例、治療群 2 : 28 例) がすでに組み入れられていたことから、再開にあたり症例数は大幅には変更されず、中断前後の症例がまとめて評価された (目標症例数 51 例<sup>13)</sup>)。中断前に組み入れられた被験者は、最初に無作為割付け又は割り当てられた治療群と同じ群に入り、新たに組み入れられた被験者は、割付け基準を満たした場合、中断前の割付表に従って治療群 1 又は 2 に無作為に割り付けられるか、治療群 4 に割り当てられた。

<sup>11)</sup> ABR について、治療期間約 6 カ月間とした場合の年間の過分散を 13、治療群 1 は 18、治療群 2 は 3~5 と仮定した場合、42 例で治療群 1 (出血時投与) に対する治療群 2 (本薬定期投与) の優越性 (有意水準両側 0.05) を示すための検出力は 97%以上であった。

<sup>12)</sup> スクリーニング前 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上)

<sup>13)</sup> 計画変更後の治療期間を 24 週間 (治療群 1) 及び 32 週間 (治療群 2) とし、その他の値は変更前と同様であると仮定した場合、42 例で優越性 (有意水準両側 0.05) を示すための検出力は 88%以上であった。脱落を考慮し 51 例を無作為割付けする目標とした。

再開後は、主要パート（24 週間（治療群 1）、又は 32 週間以上（治療群 2-4））及び延長パート（最長 136 週間）から構成された。また、本薬の新たな用法・用量（以下、「新用法・用量」）は以下のよう設定された。

新用法・用量：本薬 1.0 mg/kg を 1 回負荷投与後、翌日から本薬 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与。本薬投与開始 4 週間以降の血漿中本薬濃度に基づき、投与開始後 5~8 週間の用量調節期間に、0.15 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg のいずれかの維持用量を選択する。

治療群 1（出血時投与群）：本薬を投与しない、バイパス製剤による出血時投与が行われる主要パート（24 週間以上）の後、延長パートにおいて、本薬を新用法・用量で投与。

治療群 2、治療群 3 及び治療群 4（本薬定期投与群）：主要パート（32 週間以上）及び延長パートにおいて、本薬を新用法・用量で投与。

本試験には 133 例が組み入れられ、133 例全例が FAS 及び SAS とされた。SAS のうち、127 例に本薬が 1 回以上投与された。<sup>14)</sup> 治療群の内訳は表 28 のとおりであった。

表 28 試験 4311 試験の被験者組入れ

	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	計
組入れ被験者数（全体）	19	33	21	60	133
中断前の組入れ	13	28	21	18	80
再開せず	5	4	6	5	20
再開後の組入れ	6	5	0	42	53
本薬 1 回以上投与被験者数	— (13) <sup>a)</sup>	33	21	60	114 (127) <sup>a)</sup>
日本人内数	0	1	1	4	6

a) 括弧内は延長パートを含む例数（治療群 1 は延長パートで本薬投与）

出血エピソードに関連する評価項目は、FAS 及びその OTwoATexIR 解析データセットを用いて解析された。OTwoATexIR 解析データセットに含まれるデータは、以下のとおりとする。

出血時投与（治療群 1）：中断前、中断中及び再開後の全ての出血時投与された期間のデータ

本薬定期投与：

- 新旧両方の用法・用量で投与された被験者：旧用法・用量投与期間を除く、新用法・用量投与期間のデータ
- 旧用法・用量でのみ投与された被験者：旧用法・用量投与期間のデータ
- 新用法・用量でのみ投与された被験者：新用法・用量投与期間のデータ

ただし、出血時投与、本薬定期投与のいずれにおいても補助治療（出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用）を受けた期間は含まない。

主要解析のカットオフ時点<sup>15)</sup>での観察期間の中央値〔範囲〕は、治療群 1（本薬定期投与開始前まで）は 31.1 [3.9, 72.9] 週、治療群 2 は 40.1 [3.1, 56.3] 週、治療群 3 は 56.0 [3.6, 64.1] 週、治療群 4 は 32.8 [2.0, 64.4] 週であった。

<sup>14)</sup> 投与中止例（19 例）の内訳は、有害事象（5 例）、治験実施者の裁量（3 例）及びその他（11 例）であった。治験中止例は 25 例で、その内訳は同意撤回（17 例：治療群 1（5 例）、治療群 2（2 例）、治療群 3（3 例）、治療群 4（7 例））、治験実施者の決断（3 例：治療群 2（1 例）、治療群 3（2 例））及び死亡（5 例：治療群 1（1 例）、治療群 2（3 例）、治療群 3（1 例））であった。

<sup>15)</sup> 主要解析のカットオフは出血時投与群（治療群 1）のすべての被験者が 24 週の来院を完了（又は中止）し、本薬の定期投与（治療群 2）のすべての被験者が 32 週の来院を完了（又は中止）した時点と定義

有効性について、主要評価項目は治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数とされた。治療群 1 (出血時投与群) 及び治療群 2 (本薬定期投与群) について、負の二項回帰モデルによる ABR 推定値が算出され、治療群 2 では治療群 1 と比較して有意に ABR が低かった (表 29)。日本人被験者の ABR は、治療群 1 (1 例) では 3.2 回/年、治療群 2 (1 例) では 16.8 回/年であった。

表 29 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR の群間比較 (FAS、OTwoATexIR 解析データセット)

治療群	治療群 1 (N=19)	治療群 2 (N=33)	ABR 比	p 値
ABR の平均値の推定値 <sup>a)</sup> [95%CI]	11.8 [7.03, 19.86] 回/人・年	1.7 [1.01, 2.87] 回/人・年	0.14 [0.07, 0.29]	<0.001

N : 解析対象例数

a) 治療法、血友病型、スクリーニング前 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上) を因子とし、観察期間の長さの対数値をオフセット項として含む負の二項回帰モデル

安全性について、試験期間全体 (本薬の用法・用量に関係なく、出血時投与又は本薬による治療を受けた (On treatment) 被験者における治療期間全体) のデータ (On treatment 解析データセット) が評価され、主要解析のカットオフ時点 (2021 年 12 月 27 日) までに、治療群 1 の主要パートにおいて 42.1% (8/19 例) に 25 件、治療群 1 の延長パートにおいて 38.5% (5/13 例) に 16 件、治療群 2-4 では 65.8% (75/114 例) に 340 件 (治療群 2 : 60.6% (20/33 例) に 60 件、治療群 3 : 76.2% (16/21 例) に 83 件、治療群 4 : 65.0% (39/60 例) ) に 197 件) の有害事象が認められた。SAS (127 例) において、3%超に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 3%超に認められた有害事象 (SAS、On treatment 解析データセット)

治療群	出血時		本薬定期群									
	1 (主要パート) N=19		1 (延長パート) N=13		2 N=33		3 N=21		4 N=60		計 N=127	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
関節痛	0	0	0	0	2 (6.1)	2	4 (19.0)	8	7 (11.7)	13	13 (10.2)	23
上気道感染	1 (5.3)	1	0	0	2 (6.1)	2	4 (19.0)	4	2 (3.3)	2	8 (6.3)	8
COVID-19	1 (5.3)	1	0	0	2 (6.1)	2	3 (14.3)	3	1 (1.7)	1	6 (4.7)	6
上咽頭炎	1 (5.3)	1	0	0	1 (3.0)	1	3 (14.3)	3	2 (3.3)	2	6 (4.7)	6
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (4.8)	1	7 (11.7)	11	9 (7.1)	13
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (4.8)	1	2 (3.3)	5	4 (3.1)	7
発熱	1 (5.3)	1	0	0	2 (6.1)	2	2 (9.5)	2	2 (3.3)	2	6 (4.7)	6
PF1・2 増加	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (4.8)	2	5 (8.3)	9	7 (5.5)	12
フィブリン D ダイマー増加	0	0	0	0	1 (3.0)	1	0	0	5 (8.3)	10	6 (4.7)	11
頭痛	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (4.8)	1	4 (6.7)	8	6 (4.7)	10
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.7)	4	4 (3.1)	4
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1	3 (5.0)	5	4 (3.1)	6
高血圧	0	0	0	0	1 (3.0)	1	1 (4.8)	1	2 (3.3)	2	4 (3.1)	4

N : 解析対象例数、MedDRA/J ver. 24.1

副作用は 26.0% (33/127 例 : 治療群 1 : 1 例、治療群 2 : 8 例、治療群 3 : 4 例、治療群 4 : 20 例) に 103 件 (注射部位紅斑 13 件、片頭痛、PF1・2 増加各 12 件、フィブリン D ダイマー増加 11 件、注射部位蕁麻疹 7 件、注射部位内出血、注射部位血腫各 5 件、注射部位そう痒感、前兆を伴う片頭痛、関節痛各 4 件、注射部位反応、注射部位腫脹、過敏症、そう痒症各 2 件、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位発疹、血中フィブリノゲン減少、C-反応性蛋白増加、線維素溶解、前兆、浮動性めまい、頭痛、筋骨格硬直、変形性脊椎症、腹痛、吐血、メレナ、うっ血性心筋症、硝子体浮遊物、腎梗塞各 1 件) 認められた。

本薬定期投与期間に発現した重篤な有害事象は、11.0% (14/127 例) に 18 件 (治療群 1 : 0 例 0 件、治療群 2 : 6 例 9 件 (交通事故、大腿骨骨折、上腕骨骨折、COVID-19、脳炎、吐血、メレナ、過敏症、腎梗塞各 1 件) 治療群 3 : 1 例 1 件 (ヘモグロビン減少 1 件)、治療群 4 : 7 例 8 件 (靭帯捻挫、COVID-19、カテーテル留置部位感染、フィブリン D ダイマー増加、PF1・2 増加、出血性関節症、筋肉内出血、浮動性めまい各 1 件) 認められた。これらのうち、吐血とメレナ (同一の症例に発現)、フィブリン D ダイマー増加と PF1・2 増加 (同一の症例に発現)、過敏症、腎梗塞、浮動性めまい各 1 件は重篤な副作用とされ、転帰は、腎梗塞が回復したが後遺症あり、それ以外の事象はいずれも回復とされた。また、治療群 1 の本薬を投与しない期間中に 15.8% (3/19 例) に 5 件 (交通事故、下肢骨折、COVID-19、肺臓炎、血腫各 1 件) の重篤な有害事象が認められた。

死亡は 3 例 (治療群 2 の 2 例、治療群 1 の 1 例) に認められ、死因は、治療群 2 の同一症例に認められた交通事故、大腿骨骨折及び上腕骨骨折、別の 1 例に発現した COVID-19、治療群 1 の 1 例の本薬を投与しない期間に発現した肺臓炎と報告された。また、試験中断期間中に 2 例 (治療群 2、治療群 3 各 1 例) の死亡が認められ、死因はそれぞれ胃腸出血と血腫と報告された。5 例とも治験薬との因果関係は否定された。治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、主要解析のカットオフ時点までに、83.3% (5/6 例) に 34 件の有害事象が認められた。副作用は 66.7% (4/6 例) に 9 件 (PF1・2 増加 4 件、フィブリン D ダイマー増加 2 件、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位反応各 1 件) 認められた。転帰は、PF1・2 増加の 2 件、フィブリン D ダイマー増加の 1 件は未回復とされたが、その他はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は 2 例に 2 件 (出血性関節症、筋肉内出血各 1 件) 認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復とされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る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。

本薬の作用機序からインヒビターの有無を問わず効果が期待できるため、すべての血友病 A 及び B 患者を対象に本薬を開発している。今般の申請では、インヒビターを保有する血友病 A 患者及び B 患者を対象とした。インヒビターを保有する血友病は希少疾患であり、本邦を含めて患者数が非常に限られていることから (本邦の患者数 : 112 例 (うちインヒビター保有血友病 A : 95 例、血友病 B : 17 例、血液凝固異常症全国調査令和 3 年度報告書))、臨床試験は、十分な数の被験者を組み入れる目的で国際共同試験として実施した。本薬の申請効能・効果である血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は、4311 試験において、無作為に割り付けた出血時投与群と本薬定期投与群における出血エピソード回数を比較検討して評価した。安全性については、インヒビター保有患者を対象とした 4310 試験及び 4311 試験に加え、インヒビター非保有血友病患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (4255 試験)、健康被験者及びインヒビター非保有血友病患者を対象とした 4 つの海外第 I 相試験も含め評価した。

機構は、以下のように考える。

インヒビターを保有する血友病 A 患者及び B 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、治療コンセプト等は国内外で同様である。また、日本人と外国人の PK/PD に明らかな違いは認められていない (6.R.1)。

したがって、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。

以上より、本薬の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験である 4311 試験を主要な試験とし、本薬を定期投与した際の出血傾向の抑制効果を評価した。また、安全性については、評価資料として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等々を評価した。なお、現在実施中の 4311 試験については、本申請臨床データパッケージに含まれていない、データカットオフ日以降の安全性情報についても有害事象の発現状況を確認した。

## 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 本薬の有効性について

4311 試験の主要評価項目である治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数について、ABR を指標に主要解析を実施したところ、治療群 2 (本薬定期投与) では治療群 1 (出血時投与) と比較して有意に ABR が低下した (7.3.1 表 29)。また、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR (記述統計量) の中央値 [範囲] は、本薬の定期投与を受けた治療群 2 の被験者 33 例において 0.0 [0, 66.4] 回/年、治療群 1~4 の被験者 127 例において 0.0 [0, 66.4] 回/年、出血時投与を行った治療群 1 の被験者 19 例では 9.8 [0, 94.7] 回/年であった (表 31)。

表 31 被験者全体の治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR (回/年) の記述統計量 (FAS、OTwoATexIR 解析データセット)

	出血時投与	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2~4	治療群 1~4
解析対象例数	19	13	33	21	60	114	127
平均曝露期間 (週)	31.9	37.5	38.3	44.4	35.9	38.2	38.1
出血回数	166	22	59	47	152	258	280
ABR 中央値 [範囲]	9.8 [0, 94.7]	1.9 [0, 4.7]	0.0 [0, 66.4]	0.8 [0, 13.2]	0.0 [0, 47.5]	0.0 [0, 66.4]	0.0 [0, 66.4]
ABR 平均値±標準偏差	18.4±24.7	2.1±1.9	3.8±11.7	2.1±3.3	3.2±7.8	3.2±8.5	3.1±8.1

なお、継続して実施中の 4311 試験の 56 週時点の有効性についても確認したところ、上記の主要解析時点までの結果と同様であった (表 32)。

表 32 56 週時点における被験者全体の治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR (回/年) の記述統計量 (FAS、OTwoATexIR 解析データセット)

	出血時投与	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2~4	治療群 1~4
解析対象例数	19	13	33	21	60	114	127
平均曝露期間 (週)	31.9	59.7	57.3	61.2	56.4	57.5	57.8
出血回数	166	24	89	69	221	379	403
ABR 中央値 [範囲]	9.8 [0, 94.7]	1.3 [0, 4.3]	0.9 [0, 66.4]	0.7 [0, 10.1]	0.7 [0, 48.3]	0.7 [0, 66.4]	0.8 [0, 66.4]
ABR 平均値±標準偏差	18.4±24.7	1.4±1.4	3.9±11.7	2.2±3.1	3.1±7.6	3.1±8.4	3.0±8.0

### 7.R.2.2 4311 試験の試験デザイン変更による有効性評価への影響について

第Ⅲ相試験で血栓塞栓性事象が 3 例発現し (7.R.3.1 参照)、試験が中断された。試験中断時点までに 4311 試験には、当初予定していた無作為割付け被験者数の約 85% (41/48 例、治療群 1 : 13 例、治療群 2 : 28 例) が組み入れられていたこと、インヒビター保有血友病患者は希少であり、新たな臨床試験の実施可能性は低いことから、すでに組み入れ済みの被験者の無作為割付けを維持し、新たな被験者の割付

けも当初の無作為割付けに従って行われた (7.3.1 表 28)。なお、中断した被験者の血漿中本薬濃度は、試験再開前に定量下限未満まで低下していたことを確認している。

試験再開に先立ち、血栓塞栓性事象の発現リスクを低減する目的で、破綻出血時の治療薬使用方法や、用法・用量 (7.3.1 (2) 新用法・用量) の変更を含む試験実施計画書の変更を行った (7.R.3.1 参照)。試験計画変更に伴い、主要な統計解析の計画についても再検討した。

当初の無作為割付けに基づき解析できない課題に対応するため、治療群 2 の主要解析の解析対象となる被験者の投与状況 (用法・用量) ごとに、以下のようにデータを取り扱った。

- ① 新旧両方の用法・用量で投与された被験者：旧用法・用量投与期間を除く、新用法・用量投与期間のデータ
- ② 旧用法・用量でのみ投与された被験者：旧用法・用量投与期間のデータ
- ③ 新用法・用量でのみ投与された被験者：新用法・用量投与期間のデータ

以上が OTwoATexIR 解析データセットである。4311 試験の有効性の主要解析は、FAS の OTwoATexIR 解析データセットを対象として実施した。また、試験の中断及び試験計画変更が有効性評価に及ぼす影響を検討するため、以下の感度分析を実施した。各感度分析による ABR の結果を表 33 に示す。

感度分析 1：新用法・用量で投与を受けていない治療群 2 の被験者 4 例 (上記②) の新用法・用量下の出血エピソード回数についてはデータがないため、各被験者の旧用法・用量投与下の出血エピソード回数に基づき得られなかったデータの多重補完を行った上で、主要解析と同じ解析を行った。なお、旧用法・用量投与期間のデータを解析対象から除いた。

感度分析 2：用法・用量の新旧に関わらず、主要評価のカットオフまでの治療群 2 の被験者の本薬投与後のすべてのデータを用いて、主要解析と同じ解析を行った。

感度分析 3：無作為割付けの時期別 (中断前又は再開後) に、主要解析と同じ方法で ABR を算出した。なお、新旧両方の用法・用量で投与された被験者 (上記①) では、旧用法・用量投与期間のデータを解析対象から除いた。

表 33 感度分析による ABR (回/年) (FAS)

	治療群 1		治療群 2		ABR 比
	例数	ABR <sup>a)</sup> [95%CI]	例数	ABR <sup>a)</sup> [95%CI]	
感度分析 1	19	11.7 [6.93, 19.90]	33	1.6 [0.92, 2.88]	0.14 [0.07, 0.29]
感度分析 2	19	11.8 [7.03, 19.66]	33	1.7 [1.03, 2.83]	0.14 [0.07, 0.29]
感度分析 3					
中断前に割付けられた集団	13	11.7 [6.34, 21.45]	28	1.9 [1.07, 3.30]	
再開後に割付けられた集団	6	13.0 [5.14, 32.62]	5	0.8 [0.14, 4.26]	

a) 治療法、血友病型、スクリーニング前 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上) を因子とし、観察期間の長さの対数値をオフセット項として含む負の二項回帰モデルによる平均値の推定値。

感度分析 1 及び 2 の結果は、主要解析の結果と大きく変わらなかった。また、感度分析 3 では、中断前及び再開後に無作為割付けされた被験者集団間で、本薬の有効性は同程度であることが示唆された。以上の感度分析の結果は、主要評価項目に関する優越性の結論の安定性を支持しており、主要解析の結果は試験の中断及び試験デザインの変更により大きな影響を受けなかったものと推察できる。

### 7.R.2.3 全集団と日本人集団の成績の一貫性について

本薬の定期投与を受けた 127 例 (治療群 1~4) の被験者全体 (7.R.2.1 表 31) 及び日本人被験者 (表 34) における治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR の記述統計量の結果から、日本人集団と全集団において、有効性に明らかな差異は示唆されていない。治療群 2 の日本人被験者 1 例は、

ABR が 16.8 回/年と高い出血傾向が認められたことは留意する必要があるが、当該被験者が 4311 試験登録前に参加した非介入試験である 4322 試験における出血時投与での ABR は 49.4 回/年であったことから、当該被験者においても本薬の定期投与により臨床的に意味のある ABR の低下が認められたと考えられる。

表 34 日本人被験者の ABR の記述統計量 (FAS)

	出血時投与	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2~4	全体
解析対象例数 <sup>a)</sup>	1	0	1	1	4 <sup>a)</sup>	6	6
平均曝露期間 (週)	16.3	0	55.9	64.1	40.3	46.9	46.9
出血回数	1	0	18	2	11	31	31
ABR 中央値 [範囲]	3.2	—	16.8 <sup>b)</sup>	1.6	3.0 [0, 12.0]	3.0 [0, 16.8]	3.0 [0, 16.8]
ABR 平均値±標準偏差	—	—	—	—	4.5±5.2	6.1±6.7	6.1±6.7

a) うち 1 例は中断後再開せず。

b) 4322 試験から移行した被験者で、4322 試験時の ABR は 49.4 回/年。

7.R.2.1~7.R.2.3 の検討より、日本人も含め本薬の有効性は示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。

インヒビター保有血友病患者数が限られており新たな臨床試験の実施は困難とする申請者の説明は理解できること、また、本薬の半減期 (約 100 時間前後、6.2.1 表 12 及び表 13 参照) に対し試験中断期間 (2020 年 3 月~8 月) は長く、試験再開時における旧用法・用量投与の影響は十分に小さいと考えられること等から、新用法・用量で別途検証的な試験を実施せず、中断前から組み入れられた被験者を含めて有効性を解析したことは受入れ可能と考える。実施された主要解析及び感度分析の結果から、本薬の有効性は示されたと考える。

### 7.R.3 安全性について

本申請のためのデータカットオフ (2022 年 3 月 10 日) までに、重篤な有害事象は、4255 試験で 16.7% (6/36 例) 6 件、4310 試験で 20.0% (5/25 例) に 9 件、4311 試験で 12.6% (16/127 例) に 20 件認められた。4311 試験では 5 例の死亡が報告され、うち 2 例は試験再開後の本薬投与期間中に報告された。2 例はともに治療群 2 で、死因は 1 例が交通事故・大腿骨骨折・上腕骨骨折、もう 1 例は COVID-19 であった。残りの 3 例は試験中断中に報告され、内訳は治療群 1 の 1 例 (死因は肺臓炎) 治療群 2 の 1 例 (死因は胃腸出血) 及び治療群 3 の 1 例 (死因は血腫) であった。

ショック、アナフィラキシーはいずれの臨床試験でも認められなかった。過敏症は、4310 試験では 0 例、4311 試験では 3 例 5 件 (治療群 2 の 1 例 1 件及び治療群 4 の 2 例 4 件)、4255 試験では 0.15 mg/kg 投与された 1 例に 3 件、4159 試験では 0 例認められ、4311 試験の治療群 4 の 1 例で認められた 3 件を除き、いずれも本薬との因果関係がありとされたが、転帰はいずれも回復とされた。4311 試験の 1 例は重篤な過敏症のため、治験薬の投与を中止した。

データカットオフ (2022 年 3 月 10 日) 以降 2023 年 4 月 11 日までに、4311 試験において 11 例 14 件の重篤な有害事象 (腹痛 2 件、変形性関節症、アルコール性昏睡、筋肉内出血、喉頭血腫、頭部損傷、失神寸前の状態、悪性新生物、手根管症候群、股関節形成、頭蓋内出血、機能的胃腸障害及び血尿各 1 件) が認められたが、血尿以外は本薬との因果関係は否定された。転帰は、アルコール性昏睡及び頭蓋内出血各 1 例の 2 例が死亡、筋肉内出血、悪性新生物、手根管症候群各 1 例 1 件の 3 件が未回復とされ、それ以外は、回復又は軽快とされた。

また、年齢別の安全性について、安全性併合データ（4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）における年齢層別の有害事象の発現状況を表 35 に、いずれかの年齢層で 3%以上の被験者に認められた有害事象を表 36 に示す。有害事象の発現割合は成人被験者で高いものが多く、注射部位紅斑、発熱及び過敏症の事象は、青年被験者の発現割合が高かった。年齢による特定の有害事象の発現傾向は認められず、全集団での発現状況と同様であった。

表 35 年齢層別の有害事象の概要（4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験<sup>a)</sup>、SAS)

年齢層	青年（12歳～17歳）（N=42）		成人（18歳以上）（N=143）		
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	
有害事象	24 (57.1)	80	113 (79.0)	752	
重篤な有害事象	5 (11.9)	6	19 (13.3)	26	
副作用	11 (26.2)	19	56 (39.2)	181	
治験中止に至った有害事象	1 (2.4)	1	3 (2.1)	3	
重症度	重度	5 (11.9)	6	14 (9.8)	21
	中等度	5 (11.9)	8	47 (32.9)	139
	軽度	19 (45.2)	66	106 (74.1)	592

N：解析対象例数

a) データカットオフ日：2022年2月2日

表 36 いずれかの年齢層で 3%以上に認められた有害事象（4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験<sup>a)</sup>、SAS)

年齢層	青年（12歳～17歳）（N=42）		成人（18歳以上）（N=143）	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
上咽頭炎	2 (4.8)	2	22 (15.4)	36
上気道感染	1 (2.4)	1	15 (10.5)	24
咽頭炎	0	0	7 (4.9)	8
鼻炎	0	0	5 (3.5)	6
COVID-19	1 (2.4)	1	5 (3.5)	5
インフルエンザ	0	0	5 (3.5)	5
ウイルス性上気道感染	2 (4.8)	2	1 (0.7)	1
注射部位内出血	1 (2.4)	1	11 (7.7)	19
注射部位血腫	1 (2.4)	1	9 (6.3)	22
注射部位紅斑	4 (9.5)	6	9 (6.3)	11
発熱	3 (7.1)	3	9 (6.3)	10
注射部位出血	0	0	8 (5.6)	17
注射部位蕁麻疹	2 (4.8)	4	1 (0.7)	3
関節痛	2 (4.8)	2	18 (12.6)	32
背部痛	0	0	7 (4.9)	9
筋肉痛	1 (2.4)	1	5 (3.5)	7
関節腫脹	2 (4.8)	2	3 (2.1)	3
フィブリンDダイマー増加	0	0	17 (11.9)	25
プロトロンビン量増加	0	0	9 (6.3)	14
PF1・2増加	0	0	8 (5.6)	14
下痢	0	0	9 (6.3)	10
歯痛	0	0	5 (3.5)	6
嘔吐	1 (2.4)	1	5 (3.5)	5
頭痛	1 (2.4)	1	19 (13.3)	29
咳嗽	2 (4.8)	2	6 (4.2)	6
高血圧	0	0	6 (4.2)	6
過敏症	3 (7.1)	5	1 (0.7)	3
ジルベール症候群	2 (4.8)	2	0	0

N：解析対象例数、MedDRA/J ver. 24.1

a) データカットオフ日：2022年2月2日

機構は、提出された臨床試験結果からは、青年と成人の安全性プロファイルに大きな差は認められていないと考える。本薬の第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験）において発現し、試験中断に至った血栓塞栓性事象については 7.R.3.1、ADA については 6.R.2 に記載する。

### 7.R.3.1 臨床試験において発現した血栓塞栓性事象について

4311 試験及び 4307 試験において認められた血栓塞栓性事象について、申請者は以下のように説明している。

本薬定期投与中に報告された血栓塞栓性事象発現症例の概要を表 37 に示す。いずれも重篤な有害事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。臨床試験では、血栓塞栓性疾患の既往を有する者、血栓塞栓性疾患の臨床徴候を有する者、血栓塞栓性疾患の治療を受けている者、又は治験責任医師が血栓塞栓性事象のリスクが高いと判断した者は臨床試験開始時から除外されていた。しかしながら、症例 A は高血圧、FVIII 製剤の複数回投与（関節出血の治療及び抜歯時の予防投与）及び 11 年間の喫煙歴があり、症例 B は肥満、FVIII 製剤の連日投与及び高血圧を認め、症例 C は肥満、FVIIa 製剤の複数回投与（発症前 3 日間に連日投与）、中心静脈カテーテルの留置とカテーテル感染のためにカテーテルの置換を複数回実施した既往がある等、いずれの症例も複数の血栓塞栓リスク因子の存在が確認された。

表 37 試験の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象の概要

症例	試験	年齢	病型	治療群	事象名	発症日	併用薬使用状況	重症度	転帰
A	4307	4■	HA	本薬群	急性心筋梗塞	Day59	膝関節出血治療に FVIII 70 IU/kg 投与（イベント発症日）	重度	回復
B	4307	4■	HA	本薬群	深部静脈血栓症 肺塞栓症 表在性静脈血栓症	Day86 Day92 Day92	本薬投与開始後、FVIII 35 IU/kg を毎日投与（3 日間除く）	中等度 中等度 軽度	軽快 軽快 軽快
C	4311	2■	HBwI	治療群 2	腎梗塞	Day21	手首出血治療に rFVIIa 90～130 µg/kg/8h を投与（イベント発症 3 日前から）	重度	回復したが後遺症あり

また、血栓塞栓性事象発生時の血漿中本薬濃度は、3 例中 2 例で高値（>5000 ng/mL、6.R.3.2 図 7）であったことから、血漿中本薬濃度に基づき用量調節する必要性について検討を行い（6.R.3.3 参照）、血栓塞栓性事象の発現リスク低減を目的として用量変更を含む以下の治験実施計画書の変更を行った。

- 本薬の定期投与下において、軽度及び中等度の破綻出血が発現した際に使用する凝固因子製剤（4307 試験）又はバイパス製剤（4311 試験）はすべて承認最低用量で使用するよう破綻出血治療の指針を改訂した（変更前：4307 試験の凝固因子製剤及び 4311 試験の rFVIIa には、投与量規定なし）。
- 出血が疑われる場合、被験者は必ず治験実施医療機関に連絡することとした。
- 新用法・用量への変更：投与開始 1 日目の負荷用量 1 mg/kg は変更せず、2 日目以降の維持用量を 0.25 mg/kg から 0.20 mg/kg に変更した。投与開始 4 週以降の本薬血中濃度に応じ、投与開始後 5～8 週の用量調節期間に、維持用量を 0.25 mg/kg に増量又は 0.15 mg/kg に減量することとした。
- 試験中の待機的大手術は許可しないよう変更した。
- 試験中断に関する規則の改訂：重大な血栓塞栓性事象等の評価とデータモニタリング委員会（DMC）への相談は、2 件発現時から 1 件発現時に変更した。

上記の試験計画変更に加えて、治験再開前には、臨床試験で血栓塞栓性事象が発現したことを含めて情報提供した上での再同意の取得、被験者及び治験実施医療施設スタッフ等に対するトレーニングが実施された。なお、上述の対策を講じた試験再開以降において血栓塞栓性事象は報告されていない。

なお、安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）において、ベースライン時の BMI、既往歴及び併発疾患に基づいた血栓塞栓リスク因子を有する被験者の割合は 23.7%（47/198 例）と一定数存在しており、中でも高血圧（15.7%（31/198 例））、BMI が 35 kg/m<sup>2</sup> 超（4.5%（9/198 例））の頻度が高かった。また、血友病は出血性疾患であるため、心血管リスク因子に対する適切な予防治療や介入を受けておらず、そのため心血管リスク因子の影響を受けやすい可能性もある。以上の状況を考慮し、本薬投与時に発生する可能性が否定できない血栓塞栓性事象について、主に以下の内容を添付文書等において注意喚起する予定である。

- 患者に対し、血栓塞栓性事象の兆候や症状について十分説明すること。
- 患者の状態を観察し、血栓塞栓性事象の発現に注意すること。
- 血栓塞栓性事象が疑われる場合には本薬の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、本薬の定期投与を受けた血友病患者の血漿と、rFVIIa、aPCC、rFVIII、rFIX を用いた薬物相互作用試験では、相互作用としてトロンビン生成の増加が認められた（3.3 参照）。血栓塞栓症発現症例の併用状況も考慮し、本薬定期投与中の出血時投与に用いるバイパス製剤について、承認されている最低用量での投与が望ましいこと、患者に投与量や投与間隔等をあらかじめ指導しておくこと等を添付文書にて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

旧用法・用量の本薬定期投与時に認められた重篤な血栓塞栓性事象発現症例は、いずれもベースライン時から血栓塞栓症のリスクを有しており、出血時投与に血液凝固因子製剤の自己投与が複数回又は頻回に行われていた。本薬の臨床試験計画には、血栓塞栓症の既往を有する患者の除外や、破綻出血時の治療指針を設定する等、試験中断前から一定のリスク軽減策を講じて開始されたものの、7.R.3.1 表 37 の症例のように個々の要因の影響は小さくなくても、複数の要因が関与した場合には血栓塞栓性事象が発現する可能性があり、特に注意を要することが示唆される。

また、新用法・用量には用量調節が導入されているが、維持用量を減量する本薬濃度の値（4000 ng/mL）は、血栓塞栓症発現時に高曝露（>5000 ng/mL）であった 2 症例のみを根拠として設定された値であるため、血栓塞栓症のリスク軽減においては、本薬濃度の管理以外の対策も併せて行っていくことが重要と考える。

臨床試験では、血栓塞栓性事象のリスク低減の対応が講じられたあと、現時点までは、血栓塞栓性事象は認められていない。試験再開に際し申請者が追加したリスク低減措置によって、一定の安全性は担保されたと考える。一方で、本薬投与中の血友病患者に軽度・中等度の出血が生じた場合には、類薬と同様に患者による血液凝固因子製剤の自己投与が実施されるものと考え。したがって、本薬の製造販売後には、申請者が提案する添付文書上での注意喚起に加えて、出血時の対応や副作用への対処等に関して、医療関係者及び患者に対して臨床試験再開後のリスク低減措置と同程度の情報提供を行うことが重要と考える。

#### 7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、インヒビターを保有する先天性血友病を対象とした臨床試験成績から、本薬の定期投与の有効性は期待できると考えることから、本薬の効能・効果を申請のとおり「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先天性血友病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。

また、本薬の臨床的位置付けについては以下のように考える。

インヒビターを保有する血友病に対し定期投与が可能な医薬品として aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤、エミズマブ製剤（インヒビターを保有する血友病 A）が本邦で承認されている。血漿分画製剤である aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤については、原料血漿に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできず、また 1 日おきの静脈内投与が必要であるため、血管確保が困難な患者では定期投与が困難な場合がある。エミズマブ製剤については、ADA を認め、定期投与を継続できない患者が存在する（Haemophilia. 2021; 27:984-92、血栓止血誌 2020; 31:93-104）。一方で、本薬はインヒビターを保有する血友病 B 患者に対しても、皮下投与による定期投与が可能であることを踏まえると、本薬は、インヒビターを保有する先天性血友病に対する新たな選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

### 7.R.5 用法・用量について

用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験）における当初の用法・用量は、第Ⅱ相試験（4255 試験及び 4310 試験、7.2.2 参照）の主要パートの結果に基づく探索的な曝露 - 反応解析、非臨床毒性試験により得られた血栓に対する無毒性量等を踏まえて設定され（6.R.3.3 参照）、初回に負荷投与として本薬 1.0 mg/kg、2 回目以降は、維持用量として本薬 0.25 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与としていた。

また、重篤な血栓塞栓性事象の発現を受けた第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験）中断後、試験再開にあたり、用法・用量を変更し（7.3.1 及び 7.R.2.2 参照）、投与開始から 4 週後に投与前の血漿中本薬濃度を測定し、血漿中本薬濃度に基づいて、以下のように維持用量を選択する設定とした。

- 本薬濃度 200 ng/mL 未満：維持用量 1 日 1 回 0.25 mg/kg
- 本薬濃度 200～4000 ng/mL：維持用量 1 日 1 回 0.20 mg/kg
- 本薬濃度 4000 ng/mL 超：維持用量 1 日 1 回 0.15 mg/kg

4311 試験において、新用法・用量で本薬の定期投与を受けた治療群 2～4 の被験者 97 例のうち 72 例（74.2%）が 0.20 mg/kg の用量を維持し、24 例（24.7%）が 0.25 mg/kg に増量し、1 例（1.0%）が 0.15 mg/kg に減量した。維持用量の調節により、血漿中本薬濃度の変動は小さくなった（6.R.3.3 参照）。

以上の検討に加え、新用法・用量における有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、用法・用量を以下のとおり設定した。

#### 【用法・用量】（申請時からの変更案）

通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20 mg/kg を皮下投与する。

なお、0.20 mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kg に減量又は 0.25 mg/kg に増量できる。

用量調節のタイミングは、臨床試験と同様に投与開始から 4 週経過時点で測定した血中濃度に基づき実施し、投与開始から 8 週以内に行うことが望ましいと考える。4311 試験の本薬濃度推移（6.2.2 図 1）によれば、維持用量調節後に本薬濃度が大きく上昇することはないため、投与開始 4～8 週後に 1 回用量調節した後、さらに追加で用量調節する必要性は高くないと考える。ただし、患者の臨床症状などから調節が必要となる状況も想定されるため、必要に応じ血漿中本薬濃度測定及び追加の用量調節を考慮することが妥当と考える。以上の用量調節タイミングの留意事項は、用法及び用量に関連する注意に記載

する。

血漿中本薬濃度の測定については、本申請とは別に臨床試験で用いた ELISA と同等の測定法による体外診断薬が開発されており（6.1 参照）、当該診断薬が承認されるまでの間は申請者において本薬濃度を測定する。

なお、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験では、治験実施医療機関において自己注射のトレーニングを行った後、投与の 99%以上（約 8 万回）は在宅での自己投与が行われた。臨床試験では、有害事象とは別にテクニカルな苦情（外観や医療機器の異常等）の情報も収集されたが、治験責任医師によりテクニカルな苦情と関連すると評価された有害事象は、注射部位紅斑及び過量投与各 1 件のみであり、現時点までに自己投与に関する有効性及び安全性上の問題は報告されていない。

また、4311 試験は 12 歳以上の患者が対象であるため、用法・用量には年齢「12 歳以上」と記載した。12 歳未満の患者においても本薬は開発中であり、実施中の臨床試験成績取得後に適切に対応する。

機構は、本薬の用法・用量を、申請者の変更案のように設定すること、用量調節のタイミング等の留意点については用法・用量に関連する注意に記載することは受入れ可能と考える。ただし、用量調節をした 4311 試験においても被験者間又は被験者内変動はある程度認められること（6.R.1 図 6）、本薬濃度の変動要因に係る知見が乏しいこと（6.R.3.2）及び血栓塞栓症のリスク要因は複数あり用量調節後も継続的な注意が必要なこと等を考慮すると、投与開始 4～8 週以降にも状況に応じて本薬濃度測定及び用量調節の検討を行うことが適当と考える。

また、本薬濃度測定は、開発後期の第 III 相試験中断後に用量調節に必要とされた経緯から、体外診断薬の承認までの間は申請者にて本薬濃度を測定する体制とするはやむを得ないものとする。

なお、臨床試験においては出血時や手術時の止血効果は検討されていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意として、定期投与のみに使用する旨を記載することが適切と考える。また、臨床試験では自己投与について特段の問題は示唆されていないことから、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と考える。

#### 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等について、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等を確認することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした一般使用成績調査（登録期間：4.5 年間、観察期間：2 年間）の実施を計画しており、4.5 年間で約 23 例の登録を見込んでいる。また、本邦における製造販売承認日以降も、4311 試験を製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施し（評価期間：167 週間、予定被験者数：136 例、うち日本人被験者数：7 例）、本薬の長期投与における安全性等を評価する計画である。これらの調査等では、ショック、アナフィラキシー及び血栓塞栓症を含む有害事象の発現状況について情報収集する予定である。

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。したがって、製造販売後には、使用実態下における全例を対象とした製造販売後調査を実施し、使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り多く収集する必要がある。また、4311 試験の継続試験としての製造販売後臨床試験についても、本薬の安全性について長期の情報を収集するうえで重要である。これらの調査等で得られた安全性情報については、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。また、製造販売後に得られた安全性情報については、必要な情報を適切かつ速やかに臨床現場に提供する必要がある。

## 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

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 5.3.5.1-3）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、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先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対し、本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はインヒビターを保有する先天性血友病患者の定期投与の治療薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、安全性、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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5年7月6日

## 申請品目

[販売名] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg  
[一般名] コンシズマブ (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] 令和4年8月29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.2 有効性について」及び「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置づけについて」)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 安全性及び用法・用量について

審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 臨床試験の血栓塞栓症発現症例は3例と少ないこと、また本薬と標的分子 TFPI の血管内皮細胞上での挙動等は測定方法がなく基礎的な情報が乏しいこと等から、血栓塞栓症のリスク要因を本薬投与開始前に予測することは専門的な知識を有する医師であっても難しい。したがって、臨床試験の血栓塞栓症イベント発現症例の患者背景だけではなく、他の考えうるリスク要因についても広く情報提供する必要がある。また、本薬投与開始前には血栓塞栓症の既往だけでなく、リスク要因の有無も慎重に確認する必要があることを注意喚起すべきである。
- 血栓塞栓症リスクがあることや、出血時の止血治療薬等の適切な使用量・使用方法等について、医療従事者及び患者への説明と教育が必要である。また、出血時には血液凝固系検査等により患者の状態をモニタリングすることも重要である。
- 血漿中本薬濃度を指標とした維持用量調節の必要性は理解できる。一方で、血漿中本薬濃度は個体間差も大きく、濃度の上限 4000 ng/mL も限られた症例の情報から設定された値である。また、血漿中本薬濃度が低いにもかかわらず血栓塞栓症が発現した症例もあり、血漿中本薬濃度以外の血栓塞栓症リスク要因の存在も示唆される。以上の現在得られている情報からは、血漿中本薬濃度の管理が安全対策として最も重要とまでは判断できず、他の安全対策と併せた形で注意喚起を行うことが

望ましい。なお、血漿中の本薬濃度測定については、体外診断用医薬品が本邦で承認されるまでの間、申請者が測定を行う体制とすることはやむを得ないものとする。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書等において以下の対応を行うよう申請者に求め、申請者は了解した。

- 本薬投与開始前に血栓塞栓症リスク要因を慎重に確認するよう注意喚起すること。具体的なリスク要因を資材等で情報提供すること。
- 患者に対し出血時の注意事項とその重要性について理解を得た上で投与を開始すること、出血時には血液凝固系検査やその他の関連する診断方法等により患者の状態を注意深く観察することを注意喚起すること。臨床試験における出血時治療薬の投与量及び投与頻度を資材等で情報提供すること。
- 維持用量調節の指標とする血漿中本薬濃度上限 4000 ng/mL は確定的な値でないことに留意して添付文書等に記載すること。

なお、2023 年 4 月に米国 FDA から申請者宛て、本薬の審査について審査完了報告通知 (Complete Response Letter) が発出され、主に以下の対応すべき課題が提示された。

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

機構は、以上の課題について本審査内で必要な対応は取られていることを確認した。また、[Redacted] について、[Redacted] について添付文書等で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応した。また、[Redacted] と考える。

## 1.2 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」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 患者背景について、血栓塞栓症の危険因子となりうる要因を広く収集すること。
- 併用薬について、バイパス製剤の使用量等の情報を収集すること。
- 血液凝固系検査及び血漿中本薬濃度測定について、実施時点及びその結果を収集すること。

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、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 38 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 39 及び 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・血栓塞栓症	・ショック、アナフィラキシー ・免疫原性	該当なし

表 39 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
・製造販売後臨床試験 <sup>a)</sup> ・一般使用成績調査（全例調査） ・市販直後調査	・医療関係者への情報提供（適正使用資材の作成及び提供） ・患者への情報提供（適正使用資材の作成及び提供、連絡カードの交付及び携行） ・市販直後調査による情報提供

a) 承認取得後に 4311 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、投与期間が 167 週となるまで実施。

表 40 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下でのコンシズマブ投与時の安全性を評価する
調査方法	全例調査
対象患者	本薬が投与されたインヒビター保有血友病患者
観察期間	2 年間
予定症例数	本薬が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、既往歴、併発疾患、併用薬、有害事象（血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーを含む）、出血エピソード、臨床パラメータ（血液凝固系検査を含む）、血漿中本薬濃度、本薬の投与状況

### 1.3 製剤の有効期間について

製剤の長期安定性試験成績（審査報告（1）2.2.5 参照）について、表 4 では 18 カ月間までであった製剤規格 300 mg 1 ロットの 24 カ月間までの成績が提出された。当該ロット含む 3 ロットの成績から 24 カ月間の保存において安定であることを確認できたことから、申請者は、製剤規格 300 mg の有効期間を他規格と同じ 24 カ月とすると説明し、機構は受入れ可能と判断した。

## 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、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。本品目は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、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 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制

#### [用法・用量]

通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20 mg/kg を皮下投与する。

なお、0.20 mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kg に減量又は 0.25 mg/kg に増量できる。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualised bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
aPCC	Activated prothrombin complex concentrates	活性型プロトロンビン複合体
aPCC 製剤	—	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
AT	Antithrombine	アンチトロンビン
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to t	投与後 0～t 時間までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0～∞ 時間までの AUC
AUC <sub>tau</sub>	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval (tau)	1 投与間隔 (tau) の AUC
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BOV	Between-occasion (within-subject) variability	(個体内) 時期間変動
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDR	Complementarity-determining regions	相補性決定部
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL、CL/F	(Apparent) Clearance	(見かけの) クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
*不純物D		
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
(r) FIX	(Recombinant) coagulation factor IX	(遺伝子組換え) 血液凝固第 IX 因子
(r) FVIIa	(Recombinant) (Activated) coagulation factor VII	(遺伝子組換え) 活性型血液凝固第 VII 因子
rFVIIa 製剤	—	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 1mg シリンジ、同静注用 2mg シリンジ、同静注用 5mg シリンジ
FVIIa/FX 製剤	—	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
(r) FVIII	(Recombinant) Coagulation factor VIII	(遺伝子組換え) 血液凝固第 VIII 因子
FX (a)	(Activated) coagulation factor X	(活性型) 血液凝固第 X 因子
GCV	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HA (wI)	Haemophilia A (with inhibitors)	(インヒビター保有) 血友病 A 患者
HB (wI)	Haemophilia B (with inhibitors)	(インヒビター保有) 血友病 B 患者
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HMWP	High molecular weight protein	高分子タンパク質
ICH	International Committee for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M

略語	英語	日本語
K2	Kunitz domain 2	Kunitz ドメイン 2
M&S	Modeling and Simulation	モデリング&シミュレーション
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
*不純物E		
OTexIR	On-treatment without data on initial regimen	中断前の旧用法・用量投与期間のデータを除く On treatment
OTwoATexIR	On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens	新旧両方の用法・用量でコンシズマブの投与方法により投与された被験者については旧用法・用量最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間のデータを除く、補助治療を受けていない On treatment
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PETG	Polyethylene terephthalate, glycol modified	ポリエチレンテレフタレート共重合体
PF1・2	Prothrombin fragment 1・2	プロトロンビンフラグメント1・2
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Rac	Ratio of accumulation	蓄積比
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィー法
TF	Tissue factor	組織因子
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMDD	Target-mediated drug disposition	標的介在性の薬物動態
T <sub>1/2</sub>	Terminal half-time	終末相における消失半減期
Vd	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エミシズマブ製剤	—	エミシズマブ（遺伝子組換え）、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
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	コンシズマブ（遺伝子組換え）