アレモ皮下注 15mg、同 60mg、
同 150mg、同 300mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
略語一覧 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 序文 4
1.5.1.2 対象疾患の病態 4
1.5.1.3 対象疾患の治療選択肢 5
1.5.1.4 コンシズマブについて 5
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 開発プログラム 6
1.5.2.2 希少疾病用医薬品指定 7
1.5.3 日本の規制当局（PMDA）との協議 7
1.5.3.1 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 7
1.5.3.2 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 7
1.5.3.3 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 8
1.5.3.4 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 8
1.5.3.5 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 8
1.5.3.6 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]） 9
1.5.4 品質 10
1.5.4.1 原薬 10
1.5.4.2 製剤 10
1.5.5 非臨床 12
1.5.6 臨床 14
1.5.6.1 臨床開発プログラム 14
1.5.6.2 コンシズマブ治療中断 16
1.5.6.3 コンシズマブ血漿中濃度測定 17
1.5.7 臨床的位置付け 19

略語一覧

ADA	anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
aPCC	activated prothrombin complex concentrates（活性型プロトロンビン複合体製剤）
DIC	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FVIIa	activated coagulation factor VII（活性型血液凝固第 VII 因子）
FVIII	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FIX	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FXa	activated coagulation factor X（活性型血液凝固第 X 因子）
IC	Immune complex（免疫複合体）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
PACO	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学的作用）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan（医薬品医療機器総合機構）
QOL	quality of life（生活の質）
rFVIIa	recombinant activated coagulation factor VII（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子）
rFVIII	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
rFIX	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
s.c.	subcutaneous(-ly)（皮下）
TF	tissue factor（組織因子）
TFPI	tissue factor pathway inhibitor（組織因子経路インヒビター）
TMA	thrombotic microangiopathy（血栓性微小血管症）
WFH	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

臨床試験の表記：
コンシズマブの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN7415 と 4 桁の固有の番号（例：NN7415-3813）にて特定するが、本書では、プロジェクト番号 NN7415 は割愛する。

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　序文

コンシズマブは、ファースト・イン・クラスとなる組織因子経路インヒビター（TFPI）に対する抗体であり、すべての血友病の分類において、皮下投与による出血予防を目的としたモノクローナル抗体である。コンシズマブは、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）又は第 IX 因子（FIX）とは独立して作用を発揮し、活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の産生を増加させることにより凝固カスケードの初期相を増強し、止血に十分な量のトロンビンを生成させる。

1.5.1.2　対象疾患の病態

血友病は、患者及びその介護者の生活スタイル及び健康関連の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす、稀で慢性的な出血性疾患であり、重篤で生命を脅かしうる疾患である。

血友病 A 及び B は、それぞれ X 染色体長腕上の FVIII 及び FIX 遺伝子の変異により発症する。どちらも X 連鎖性劣性遺伝を示すが、X 染色体の新たな変異によっても起こりうる。

FVIII 又は FIX が欠損又は欠乏していると、止血栓形成の異常をもたらし、出血エピソードの遷延を来す。出血エピソードは、自然に生じるか、外傷後に生じる。

インヒビターの発生は、血液凝固因子補充療法における最も重篤な合併症である。インヒビターを保有する血友病患者では、インヒビターを保有しない患者よりも出血をコントロールすることがより大きな課題となる。それは、インヒビターを保有する血友病患者では、インヒビターを保有しない患者よりも、血液凝固因子補充療法の有効性が低下し、その結果出血しやすくなるためである。

出血コントロールが困難であることから、FVIII 又は FIX に対するインヒビターの発生は、筋骨格系合併症、疼痛及び身体的制限に関するリスクが増加する、ならびに治療が困難になるなど高い疾患負荷をもたらす。これらの負荷はいずれも患者の身体機能、身体活動能力及び QOL に影響を及ぼす可能性がある。持続的に FVIII に対するインヒビターを保有する小児及び成人患者では、一般的にインヒビターを保有しない患者よりも入院率、治療費用、及び死亡率が高い。インヒビターを保有する血友病 A 患者の死亡率は、インヒビターを保有しない患者の 5 倍であると報告されている。インヒビターを保有する血友病 B 患者における疾患負荷は、概ね血友病 A 患者の場合と同様であるが、血友病 B 患者におけるインヒビターの発生は、FIX を含む血漿分画製剤に対するアレルギー反応とも関連している可能性がある。アナフィラキシーはインヒビターを保有する血友病 B 患者の 50%に発現する。

適切な治療が行われなければ、血友病患者の多くは、成人になる前に出血性合併症により死に至る。しかしながら、適切な治療が行われれば、成人の重症型血友病患者の平均余命の中央値は、現在、血友病でない男性と比較して約 10 年短い程度である。主な死因は頭蓋内出血である。インヒビターを保有しない患者（12%）と比較してインヒビターを保有する患者（42%）では、血友病関連の死亡が多く報告されている。

1.5.1.3　対象疾患の治療選択肢

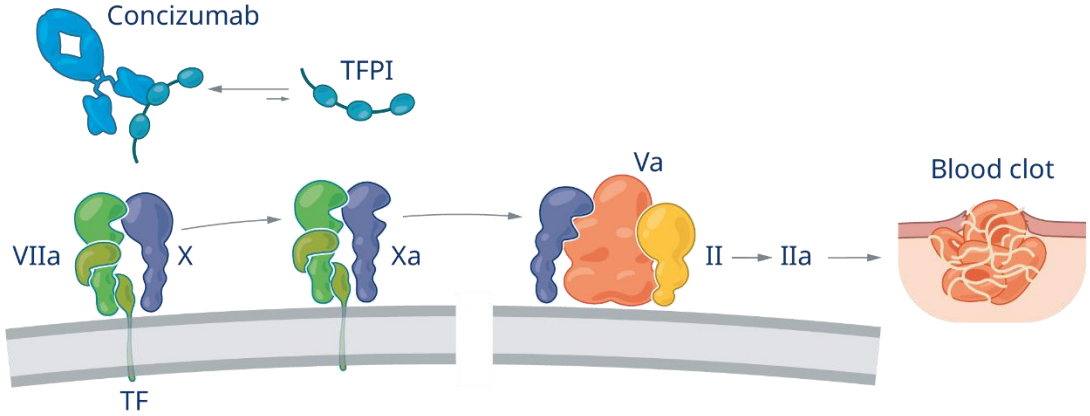
治療には、出血予防と出血時治療の 2 つの方法がある。出血予防がすべての血友病の分類に対して推奨されている。出血時治療は、出血エピソードに対して投与を行う治療であり、出血及び出血に関連する合併症を防ぐことはできないため、世界血友病連盟（WFH）ではもはや長期にわたる治療での選択肢として考えられていない。一方、出血予防を受けている患者であっても、破綻出血エピソードが発生した場合は出血時治療（静脈内投与）が必要となる。

インヒビターを保有するすべての血友病患者にアンメットメディカルニーズが存在し、インヒビターを保有する血友病 B 患者ではさらに大きい。よって、新しい作用機序を有し、安全で有効な、皮下投与による出血予防の選択肢は、すべてのインヒビターを保有する血友病患者にベネフィットを提供できると考える。

1.5.1.4　コンシズマブについて

コンシズマブは、TFPI に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。TFPI は凝固カスケードの初期相におけるダウンレギュレーションに関与する。コンシズマブは TFPI の Kunitz ドメイン 2 に特異的に結合することにより、TFPI が FXa の活性部位に結合して阻害することを妨げる（図 1.5.1-1）。TFPI の阻害活性が低下することにより、活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）／組織因子（TF）複合体によって産生される FXa により、止血に十分な量のトロンビンが生成される。

図 1.5.1-1　　コンシズマブの作用機序



Abbreviations: a = activated; TF = tissue factor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 開発プログラム

コンシズマブの開発プログラムについては、各規制当局〔米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）（以下、PMDA 又は機構）など〕と協議し、科学的助言を得て開発を行った。開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1　　開発の経緯図

項目		開発期間	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
非臨床試験																				
薬理試験	効力を裏付ける試験	[redacted]																		
	副次的薬理試験																			
	安全性薬理試験																			
	薬力学的薬物相互作用																			
薬物動態試験	ADME																			
毒性試験	単回投与																			
	反復投与																			
	その他																			
臨床試験																				
第1相試験	NN7415-3813																			
	NN7415-3981																			
	NN7415-3986																			
	NN7415-4159																			
第2相試験	NN7415-4255																			
	NN7415-4310																			
非介入試験	NN7415-4322																			
第3相試験	NN7415-4311																			
	NN7415-4307																			

1.5.2.2 希少疾病用医薬品指定

2021 年 2 月 19 日、コンシズマブは「インヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向の抑制」を予定される効能又は効果として、厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定された。

1.5.3　日本の規制当局（PMDA）との協議

コンシズマブについて、承認申請までに以下に示した対面助言を実施した。概略を以下に示す（詳細は Module1.13 に添付の相談記録を参照）。

1.5.3.1　医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

本医薬品[redacted]相談では、[redacted]の適切性、[redacted]及び第[redacted]試験の[redacted]の適切性（[redacted]の適切性及び[redacted]の適切性含む）について相談した。

[redacted]の論点については、「これまでに実施した本剤の[redacted]について、第[redacted]試験の開始までに[redacted]」及び「第[redacted]試験の開始及び[redacted]にあたり、[redacted]項目に[redacted]」との機構意見を受領した。

[redacted]の論点については、「第[redacted]試験における[redacted]の中で本剤の[redacted]の[redacted]であること、また、これまでに[redacted]がないことを踏まえ、[redacted]で[redacted]の[redacted]を対象とした臨床試験を実施し、[redacted]の[redacted]及び[redacted]について検討する必要があると考える」との機構意見を受領した。

当該相談後、機構の助言に基づき[redacted]被験者を対象とした第[redacted]試験（[redacted]試験）を実施し、[redacted]後の[redacted]、[redacted]及び[redacted]（[redacted]）を検討する第[redacted]試験（[redacted]試験）を開始した。

1.5.3.2　医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

本医薬品[redacted]相談では、[redacted]試験プログラムの充足性及び第[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]について相談した。

本相談及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]面談において、[redacted]試験成績に関しては「[redacted]、[redacted]及び[redacted]段階で、[redacted]試験結果の[redacted]及び試験の[redacted]について明確な意見を述べることは困難である」旨、さらに[redacted]試験に[redacted]を組み入れることについては、[redacted]・[redacted]に活用できる体制〔[redacted]（[redacted]）の迅速な[redacted]を含む〕を構築すること及び、当該体制を基に[redacted]・[redacted]の方策を具体的に検討しておくことが必要である旨の見解が伝達された。

[redacted]試験については[redacted]年第[redacted]期には[redacted]試験を含む全ての[redacted]試験の成績が得られたが、臨床試験において[redacted]を迅速に[redacted]する方法／体制を短期間に構築することは[redacted]であるとノボ ノルディスク社は判断し、[redacted]患者を[redacted]試験に組み入れることを[redacted]する旨、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]面談で機構に報告した。

1.5.3.3 医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

本医薬品[redacted]相談では、[redacted]患者を対象とした[redacted]第[redacted]試験に[redacted]患者を組み入れることの適切性ならびに[redacted]及び[redacted]患者を対象とする第[redacted]試験に[redacted]の適切性について相談した。

その結果、「[redacted]患者を対象とした[redacted]第[redacted]臨床試験に[redacted]を組み入れることは受け入れ可能である」こと、及び「[redacted]患者を対象とした開発について、[redacted]試験には[redacted]に考察・説明を行うという開発の進め方が受け入れられる可能性はある」との機構意見を受領した。

本相談後、[redacted]患者を対象とする第[redacted]試験の[redacted]及び[redacted]が変更となったことから、ノボ ノルディスク社は機構意見を基に[redacted]の組み入れについて再考し、[redacted]ことを決定した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]において、本変更を機構に説明し、了承された。

1.5.3.4 医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

本医薬品[redacted]相談では、第[redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）の[redacted]の適切性（[redacted]、[redacted]及び[redacted]の適切性含む）及び[redacted]の適切性について相談した。

[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）に対する[redacted]について機構の意見を求めたところ、「[redacted]における主な[redacted]である[redacted]試験の[redacted]ことが適当との相談者の考えを踏まえれば、[redacted]試験において本剤の[redacted]する上で主要な[redacted]とすることが妥当である」との機構意見を受領した。

本相談での議論を踏まえ、本邦における[redacted]し、[redacted]を[redacted]とし、[redacted]を[redacted]とすることとした。

1.5.3.5 医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

医薬品[redacted]相談後、第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始されたが、第 3 相試験に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、コンシズマブによる治療は 2020 年 3 月に一時中断され、その後臨床試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。

これらの血栓塞栓性事象を報告した被験者の情報及び第 2 相／第 3 相試験でこれまでに得られた情報を慎重に評価した結果、試験再開後コンシズマブが投与される被験者において血栓塞栓性事象が発

現するリスクを低減するために、治験実施計画書に変更を行った上で、第 3 相試験を再開することとした。

臨床試験の実施保留及び再開については医薬品[redacted]にて機構に伝達しており、本医薬品[redacted]相談[redacted]、[redacted]していた。

本医薬品[redacted]相談では、第[redacted]試験（[redacted] 試験及び[redacted] 試験）の[redacted]に対して計画している[redacted]及び[redacted]に加えて検討すべき事項ならびに[redacted]の[redacted]の[redacted]の適切性について相談した。

本相談において、[redacted]について、[redacted]を検討する必要があるとの機構意見を受領した。

1.5.3.6 医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（受付番号：P[redacted]）

[redacted]年に実施した医薬品[redacted]相談における機構意見を踏まえ、[redacted]について、[redacted]を行うことを決定した。しかし、[redacted][redacted]になってから[redacted]が必要と認識したこと、[redacted]には包括的なプロセスが必要であること及び満たすべき要求事項が高度であることから、[redacted]、[redacted]ことが見込まれた。

本[redacted]相談では、[redacted]までの間における[redacted]について相談した。当該期間においては、[redacted]にて第[redacted]試験と[redacted]を提案した。

また、[redacted]において本剤の[redacted]ことの適切性についても相談した。

[redacted]については、「[redacted]の必要性が判明した等の経緯も踏まえると、[redacted]までの間、[redacted]にて[redacted]を行うことはやむを得ない」との機構意見を受領した。

[redacted]において本剤の[redacted]ことについては、「[redacted]試験及び[redacted]のデータ等に基づき、[redacted]」旨の機構意見を受領した。

本[redacted]相談後の[redacted]年[redacted]月、[redacted]は[redacted]決定した。当該決定による影響を直ちに軽減するために、[redacted]には[redacted]を利用することをノボ ノルディスク社は決定した。本変更については、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]において機構に伝達した。

1.5.4　品質

上市される予定のコンシズマブ製剤は皮下注射用の液体製剤である。コンシズマブは、10 mg/mL、40 mg/mL 及び 100 mg/mL の 3 つの濃度で提供される予定である。3 つの濃度のいずれも、PDS290 ペン型注入器に 1.5 mL カートリッジを装填した製剤として提供される予定であり、100 mg/mL の濃度の製剤については 3.0 mL カートリッジでも提供する予定である。

1.5.4.1　原薬

ノボ ノルディスク社は抗体製造のための汎用プラットフォームを開発しており、コンシズマブの原薬の製造工程において当該プラットフォームを使用している。当該プラットフォームは、[redacted]社の哺乳類細胞株である[redacted]における[redacted]システムを用いた細胞培養工程に基づくものである。

開発中に原薬製造工程に複数の変更が行われた。これらの変更は、細胞株のサブクローニング、セルバンクの変更、原薬の濃度及び組成の変更、製造所及び製造所内の温度の変更、バイオリアクター及び原薬容器の変更に関するものであった。ただし、製造工程における細胞増殖、細胞培養、原薬の回収及び精製の基本的な原理には変更はない。

開発を通じて生産された原薬のバッチ間の同等性は示されている。

コンシズマブ原薬の貯法及び有効期間は[redacted]箇月を提案する。

申請資料には、長期保存試験より得られる 36 箇月の安定性試験データ（基準ロット）を含め、審査期間中に[redacted]箇月のデータを追加提出する予定である。安定性試験は有効期間を延長するために[redacted]箇月まで継続する。得られる結果を基に、軽微変更届出により有効期間を[redacted]箇月まで延長する予定である。

1.5.4.2　製剤

臨床薬理試験のうち初期に実施された 3813 試験、3981 試験及び 3986 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、使用前に調製する必要がある凍結乾燥粉末製剤であった。本製剤は、単回使用のバイアルに滅菌凍結乾燥粉末（1 バイアルあたり 100 mg）として提供され、滅菌注射用水 1.1 mL に溶解して使用された。

臨床薬理試験のうち後期に実施された 4159 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、単回使用の液体製剤（コンシズマブ A）であった。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：1 mL）として提供された。コンシズマブ製剤は 1 mL のシリンジ及び 30G の注射針を用いて注射された。

第 2 相試験である 4310 試験及び 4255 試験にあたって、防腐剤としてフェノール[redacted] mg/mL を含有する、複数回使用可能な液体製剤（コンシズマブ B）が開発された。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：3 mL）であり、繰り返し使用可能な注

入器（30G/8 mm NovoFine Autocover を装着したノボペン 4）を用いて注射する製剤として提供された。

第 3 相試験である 4307 試験及び 4311 試験にあたっては、防腐剤を含有し、界面活性剤の含有量を増やした複数回投与可能な液体製剤（コンシズマブ C）が開発された。本製剤は使い捨ての注入器（32G/4 mm NovoFine Plus を装着したプレフィルド PDS290 ペン型注入器）に充填された滅菌液体製剤として提供された。本製剤を上市後に使用する予定である。

ICH Q5E に準拠してコンシズマブ B 及び C の品質の同等性試験を実施し、タンパク質の高次構造及び不純物質プロファイルの観点において、コンシズマブ C はコンシズマブ B と同等であると結論付けられた。

コンシズマブ製剤の貯法及び有効期間は 24 箇月（2～8℃で保存した場合）を提案する。当該貯法及び有効期間は、本製剤を用いた保存試験の結果により支持されると考える。

申請資料には、長期保存試験より得られる 24 箇月の安定性試験データを含める。安定性試験は有効期間を延長するために[redacted]箇月まで継続する。得られる結果を基に、軽微変更届出により有効期間を[redacted]箇月まで延長する予定である。

1.5.5　非臨床

コンシズマブの非臨床データは、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、PK／トキシコキネティクス試験、受胎能評価を含む毒性試験で構成される。生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されなかった。がん原性リスクを評価するために、証拠の重み付け評価が実施された。

ウサギ、サル及びヒト由来の血液及び血漿を用いた非臨床 *in vitro* 薬理試験、ならびに血友病ウサギを用いた *in vivo* 薬理試験から、臨床的に意味のある濃度でコンシズマブが薬理学的に望ましい血液凝固促進作用を有することが示された。

In vitro 及び *in vivo* 安全性薬理試験の結果から、コンシズマブに関連した懸念は認められなかった。

幼若及び性成熟したカニクイザルを用いた非臨床毒性試験から、13、26 及び 52 週間毒性試験において 2 つの明らかな毒性所見として血栓及び限局性の血管変化が認められた。

血栓は、正常な血液凝固系を有する（非血友病）サルにコンシズマブのような血液凝固促進物質を投与した際の過剰な薬理反応と考えられた。血栓に関する無毒性量（NOAEL）は、52 週間皮下投与の 0.5 mg/kg/日であり、この用量は第 3 相臨床試験（4311 試験）から得られたヒトの平均曝露量に基づくと、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ のいずれも動物－ヒト曝露量比が 70 倍超の値に相当した。

限局性の血管変化は、ADA の生成により生じる細胞組織への免疫複合体（IC）沈着により引き起こされたものであることが明らかとなった。限局性の血管変化は、IC の生成が動物の生理的な IC クリアランス容量を超えた場合に観察された。動物試験は、一般的にヒト治療用タンパク質製剤に対する免疫反応の予測性が乏しいことが認識されている。患者ではコンシズマブのようなヒト化 IgG4 mAb に対する免疫反応は低いことが予想され、また、毒性試験の動物と比較してより低い濃度で曝露されることから、ヒトではクリアランス容量を超える IC 形成のリスクは低いと考えられる。

コンシズマブによる定期投与を受ける血友病患者における破綻出血の遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）又は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX）による治療リスクを評価するために、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* での複数の薬物間相互作用試験が実施された。これらの試験では、コンシズマブ存在下で rFVIIa、aPCC、rFVIII 又は rFIX を投与した場合、主に相加作用が示され、得られた作用の総計に占める相乗作用の割合は最大 40%であった。全体として、これらのデータから、コンシズマブによる定期投与を受ける患者の破綻出血治療として、rFVIIa、aPCC、rFVIII 及び rFIX の使用が裏付けられた。

コンシズマブは mAb であり、げっ歯類に対する作用を持たないため、がん原性試験は実施しなかった。代わりに、作用機序、関連文献レビュー及び非臨床及び臨床データの評価を考慮した証拠の重み付け評価手法を適用して、コンシズマブのがん原性評価を実施した。結論として、他の血液凝固化合物と同様に、コンシズマブの投与により、ある種のがん患者で認められる凝固亢進状態を増強する可

能性があると考える。しかしながら、がん原性評価からは、コンシズマブの投与により、ヒトにおける腫瘍の発生が誘発又は増強されるリスクを高めるとの証拠は得られていない。

性成熟した雌雄カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験の一部として受胎能を評価したが、受胎能に対するコンシズマブの影響は示されなかった。また、幼若及び性成熟した雌雄カニクイザルを用いた最長 52 週間の毒性試験において生殖器官の病理組織学的検査を実施した結果、生殖器官に及ぼす影響は認められなかった。

正常な血液凝固能を有する動物を用いてコンシズマブの生殖発生毒性試験を実施する意義はないと考えられることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠女性における TFPI 阻害の意義は不明であることから、妊娠中のコンシズマブの使用は推奨されない。

反復投与毒性試験の一部として、コンシズマブの局所刺激性が評価されており、観察された注射部位の変化は、ヒトタンパクの臨床投与において許容可能と考えられる。

全体として、非臨床安全性試験からコンシズマブの有効性及び安全性プロファイルは適切に特性解析がなされており、非臨床データは提案する効能の取得におけるヒトへのコンシズマブの長期投与を裏付けると考える。

1.5.6　臨床

1.5.6.1　臨床開発プログラム

本申請（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者におけるコンシズマブによる出血予防）の根拠となるコンシズマブの国際的な臨床開発プログラムには以下の試験が含まれる：

- 4 つの臨床薬理試験（単回投与試験：2 試験、反復投与試験：2 試験）
- 2 つの第 2 相試験（インヒビターを保有する血友病患者を対象とした試験：1 試験、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした試験：1 試験）
- 1 つのインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相検証的試験（主要解析の cut-off までのデータが得られ、現在試験は実施中）
- 1 つのインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした実施中の第 3 相検証的試験（本試験から、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の情報、ならびに治験薬投与の中止に関する情報が本申請に含まれる。）
- 1 つの非介入試験〔インヒビターを保有する又は保有しない血友病患者の血友病及び身体活動に関する第 3 相試験のための背景情報（ベースライン情報）を得る目的で実施。被験者へコンシズマブの投与は行われていない。〕

上述した試験の対象集団はいずれも成人及び青年（12 歳以上、第 3 相試験のみ）であった（詳細は表 1.5.6-1）。

表 1.5.6-1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料）の概要

試験 ID	目的／デザイン	投与期間	被験者数 対象集団 (年齢)	コンシズマブの用量及び投与経路	状況
第 1 相試験					
3813	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	43 日	N = 52 健康被験者：28 インヒビターを保有しない血友病 A：21 インヒビターを保有しない血友病 B：3 (18-65 歳)	健康被験者: 静脈内投与: 0.0005, 0.005, 0.05, 0.25 mg/kg 皮下投与: 0.05, 0.25, 1 mg/kg 血友病 A/血友病 B 患者: 静脈内投与: 0.25, 1, 3, 9 mg/kg 皮下投与: 1, 3 mg/kg	完了
3981*	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	33 日	N = 8 健康日本人被験者 (20-64 歳)	0.25, 1 mg/kg 皮下投与	完了
3986[a]	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／非盲検、反復投与	2 週	N = 4 健康被験者：4 インヒビターを保有しない血友病 A：0	0.25 mg/kg 8 回隔日皮下投与	完了

			(18-64 歳)		
4159	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	11 週	N = 24 インヒビターを保有しない血友病 A (18-64 歳)	0.25, 0.5 及び 0.8 mg/kg 4 日ごと、12 回皮下投与	完了
第 2 相試験					
4255*	有効性及び安全性／非盲検、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-102 週	N = 36 (日本人被験者：4) インヒビターを保有しない血友病 A (18 歳以上)	0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	完了
4310*	有効性及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-94 週	N = 26 (日本人被験者：2) インヒビターを保有する血友病 A：16 インヒビターを保有する血友病 B：10 (18 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	完了
非介入					
4322*	患者の背景情報調査／非介入：日常臨床診療下[b]での治療を受けている患者	115 週以下	N = 231 (日本人被験者：17) インヒビターを保有しない血友病 A：75 インヒビターを保有しない血友病 B：72 インヒビターを保有する血友病 A：53 インヒビターを保有する血友病 B：31 (12 歳以上)	該当なし	完了
第 3 相試験					
4311*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：128-136 週	N = 133 (日本人被験者：7) インヒビターを保有する血友病 A：80 インヒビターを保有する血友病 B：53 (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	主要解析の cut-off 完了 延長パート実施中

4307*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：128-136 週	N = 156 (日本人被験者：11) インヒビターを保有しない血友病 A 及び B (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	実施中（申請資料に重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象のみ含める）

Notes: [a]Trial 3986 was prematurely terminated after first dose cohort with s.c. administration to healthy subjects due to findings in a then ongoing 26-week toxicity study leading to an unscheduled sacrifice of one monkey. [b]Patients in 4322 were not treated with concizumab. *: Trials including Japanese patients
Abbreviations: N = number of actual participants enrolled

1.5.6.2 コンシズマブ治療中断

第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始された。第 3 相試験に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、2020 年 3 月にコンシズマブによる治療は一時中断され、その後これらの臨床試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。これらの事象の発現には複数のリスク因子が関与していると考えられた。血栓塞栓性事象の調査から得られた知見に基づき、その後コンシズマブによる治療を受ける被験者において血栓塞栓性事象が発現するリスクを低減するために、治験実施計画書に以下に示す変更を行った。

主要なリスク低減策には以下の内容が含まれた。

- 軽度及び中等度の破綻出血の治療ガイダンスを変更し、コンシズマブの定期投与中に凝固因子製剤又はバイパス製剤を使用する場合は最低用量を使用するように指針を示した。
- 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しなければならないこととした。

追加のリスク低減策には以下の内容が含まれた。

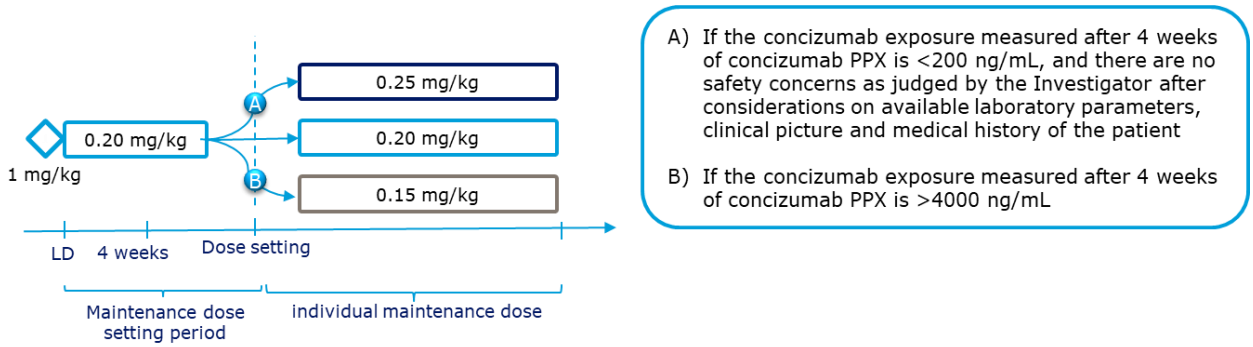
- コンシズマブの投与方法を変更し、初期の 1 日用量を 0.20 mg/kg（0.25 mg/kg から変更）とし、1 日維持用量を 0.25 mg/kg に増量又は 0.15 mg/kg に減量する基準（4 週時の来院におけるコンシズマブ曝露量に基づく）を示した。負荷用量は 1.0 mg/kg のまま変更しないこととした。
- 待機的大手術は許可しないこととした。
- 試験中断に関する規則を変更し、重大な血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血栓性微小血管症（TMA）又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうちいずれか 1 件（2 件から変更）が発現した場合には、ノボ ノルディスク社の安全性委員会による緊急の評価及びデータモニタリング委員会との相談を行う旨を規定した。

第 3 相ピボタル試験の試験デザイン及び統計手法の変更は、各規制当局と相談の上実施された。臨床試験の実施保留（Clinical Hold）は 2020 年 8 月に解除され、その後新たな血栓塞栓性事象は報告されていない。

第 3 相試験における投与方法の選択

コンシズマブによる治療の中断後に適用された第 3 相試験におけるコンシズマブの投与方法は、第 2 相試験データ及び治療の中断前に得られたデータを十分に評価して設定された。設定された新しい投与方法は図 1.5.6-1 に示す。

図 1.5.6-1　　治療再開時のコンシズマブの投与方法



Abbreviation: LD = loading dose; PPX = prophylaxis.

曝露量の下限値である 200 ng/mL は、200 ng/mL を超えると出血率が減少する傾向がみられた曝露量－反応解析の結果（4255 試験及び 4310 試験の主要パートの結果に基づく）に基づき設定された。4311 試験において、投与前血漿中遊離 TFPI 濃度及び血漿中コンシズマブ濃度の関係性を検討した結果、コンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えるとき、最も顕著な効果が認められ、遊離 TFPI 濃度は定量下限値（9.6 ng/mL）に近づいた。この結果は提案する投与方法を支持するものであった。コンシズマブの曝露量が非常に高い値で維持されることを避けるため、追加の予防措置として曝露量の上限を 4000 ng/mL と設定した。

1.5.6.3　コンシズマブ血漿中濃度測定

コンシズマブの臨床試験において、維持用量の設定のためコンシズマブ ELISA を用いたコンシズマブ血漿中濃度測定が必要となった。臨床試験で行ったコンシズマブ濃度に基づいた用量調整は市販後も必要であると予測しているため、コンシズマブ ELISA をコンパニオン診断薬として開発する必要があると考える。

ノボ ノルディスク社は、コンシズマブ ELISA キットをコンパニオン診断薬として上市に向けて開発/製造を行うために、診断薬会社と提携している。

しかし、コンシズマブの開発プログラムの後期になってからコンパニオン診断薬の開発が必要と認識したこと、コンパニオン診断薬の開発には包括的なプロセスが必要であること及び満たすべき要求

事項が高度であることから、コンシズマブの上市後、一定期間はコンパニオン診断薬が利用できないことが見込まれた。

上述の状況に鑑み、コンシズマブの上市後、コンパニオン診断薬が臨床現場で使用可能となるまでの間は、日本人患者の検体測定には Randox Clinical Laboratory Services 社を利用することをノボ ノルディスク社は決定した。

1.5.7　臨床的位置付け

血友病治療の主要な目標は、出血エピソードを防ぐこと、及び出血エピソードを速やかにかつ確実に治療することである。インヒビターを保有する血友病患者においては、出血予防の選択肢は非常に限られている。

コンシズマブのこの新しい作用機序は、FVIII 又は FIX の有無、及びこれらの血液凝固因子に対するインヒビターの有無に依存しないため、インヒビター保有の有無に関わらずすべての血友病 A 及び B 患者での使用を目的として開発されている。

インヒビターを保有する血友病患者におけるコンシズマブによる治療のベネフィットとリスクとのバランスは、好ましいものと考えられる。

コンシズマブによる治療では、出血時治療（非定期投与）と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある年換算の出血率の低下（86%低下）が認められた。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の年換算の出血率の推定値は、コンシズマブによる出血予防（定期投与）で 1.7 回／年、出血時治療（非定期投与）で 11.8 回／年であった。また、その他の出血関連エンドポイント、健康関連の生活の質、コンシズマブによる治療負担に関する結果は肯定的なものであった。コンシズマブは全体として安全であり、忍容性も良好であると考える。

結論として、得られたデータ全体に基づくと、コンシズマブによる出血予防（定期投与）は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても好ましいベネフィットーリスクバランスが認められ、いずれの血友病の分類においても出血エピソードを効果的に予防することができると考える。コンシズマブは、新たな作用機序を有する出血予防の選択肢となることが期待される。アンメットメディカルニーズ（インヒビターを保有する血友病 B 患者で最大のアンメットメディカルニーズがある）に対応し、インヒビターを保有する血友病 B 患者における唯一の有用な出血予防の選択肢となり、インヒビターを保有する血友病 A 患者における良好なベネフィットーリスクバランスを有する出血予防の選択肢となること、及びインヒビターを保有する血友病患者に対して簡便で安全かつ有効な、皮下投与による出血予防の選択肢を提供することにより、現在の治療状況を改善することが期待される。

これらのことから、以下により本剤の製造販売承認を申請することとした。

申請する製剤：

アレモ®皮下注 15mg
アレモ®皮下注 60mg
アレモ®皮下注 150mg
アレモ®皮下注 300mg

効能又は効果（案）：

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（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）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、0.20mg/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、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 6

付録

米国における本剤の添付文書（案）
EU における本剤の添付文書（案）
企業中核データシート（CCDS）

1.6.1　外国における許可及び使用状況

2023 年 5 月 22 日時点において、本剤の外国における承認申請及び承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1　　本剤の外国における承認申請及び承認状況

申請した国／地域	対象	申請年月日	承認年月日
米国	[redacted]	2022年8月24日	審査中
EU		2023年1月5日	審査中
カナダ	インヒビターを保有する血友病B	2022年8月19日	2023年3月10日
[redacted]		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中

米国及び EU における本剤の申請内容（剤形・含量、効能・効果及び用法・用量）をそれぞれ表 1.6.1-2 及び表 1.6.1-3 に示す（米国の添付文書（案）及び EU の添付文書（案）参照）。

表 1.6.1-2　　米国における本剤の申請内容

	米国の添付文書（案）
剤形・含量	[redacted]
効能・効果	
用法・用量	

	米国の添付文書（案）
	[redacted]

表 1.6.1-3　　EU における本剤の申請内容

	EUの添付文書（案）
剤形・含量	[redacted]
効能・効果	
用法・用量	

	[redacted]

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

Company Core Data Sheet

Alhemo®

CCDS

Author

[redacted]

以下、非公表のため2～80頁を省略

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

以下、非公表のため2～83頁を省略

[redacted]

以下、非公表のため2〜9頁を省略

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.7.1 同種同効品一覧表 3
1.7.2 同種同効品の添付文書 5
1.7.2.1 ヘムライブラ皮下注の添付文書 5
1.7.2.2 ノボセブン HI 静注用の添付文書 12
1.7.2.3 ファイバ静注用の添付文書 17
1.7.2.4 バイクロット配合静注用の添付文書 22

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、ヘムライブラ皮下注、ノボセブン HI 静注用、ファイバ静注用及びバイクロット配合静注用を表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1、1.7.2.2、1.7.2.3 及び 1.7.2.4 にそれぞれ添付する。

表 1.7.1-1　同種同効品一覧

販売名	**アレモ皮下注 15mg** **アレモ皮下注 60mg** **アレモ皮下注 150mg** **アレモ皮下注 300mg**	**ヘムライブラ皮下注 30mg** **ヘムライブラ皮下注 60mg** **ヘムライブラ皮下注 90mg** **ヘムライブラ皮下注 105mg** **ヘムライブラ皮下注 150mg**	**ノボセブン HI 静注用 1mg シリンジ** **ノボセブン HI 静注用 2mg シリンジ** **ノボセブン HI 静注用 5mg シリンジ**	**ファイバ静注用 1000**	**バイクロット配合静注用**
一般的名称	コンシズマブ（遺伝子組換え）	エミシズマブ（遺伝子組換え）	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	中外製薬株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	KM バイオロジクス株式会社
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	● 先天性血友病 A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制 ● 後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制	● 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の出血抑制 ● 後天性血友病患者の出血抑制 ● 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 ● 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。	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患者の出血傾向の抑制
添付文書改訂日	-	2022 年 6 月改訂（第 2 版）	2022 年 4 月改訂（第 1 版）	2021 年 11 月改訂（第 1 版）	2022 年 8 月改訂（第 4 版）

1.7.2　同種同効品の添付文書

1.7.2.1　ヘムライブラ皮下注の添付文書

ヘムライブラ皮下注の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

＊2022年6月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876349

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤
エミシズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品[注]

ヘムライブラ®皮下注30mg
ヘムライブラ®皮下注60mg
ヘムライブラ®皮下注90mg
ヘムライブラ®皮下注105mg
ヘムライブラ®皮下注150mg
HEMLIBRA® for Subcutaneous Injection

	30mg	60mg	90mg
承認番号	23000AMX00451	23000AMX00447	23000AMX00448
販売開始	2018年5月	2018年5月	2018年5月

	105mg	150mg
承認番号	23000AMX00449	23000AMX00450
販売開始	2018年5月	2018年5月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした本剤の臨床試験で、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。［8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。［8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性（出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む）を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヘムライブラ皮下注30mg	ヘムライブラ皮下注60mg	ヘムライブラ皮下注90mg	ヘムライブラ皮下注105mg	ヘムライブラ皮下注150mg
有効成分	1バイアル（1.0mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注]30mg	1バイアル（0.4mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注]60mg	1バイアル（0.6mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注]90mg	1バイアル（0.7mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注]105mg	1バイアル（1.0mL）中エミシズマブ（遺伝子組換え）[注]150mg
添加剤	L-アルギニン：26.1mg/mL L-ヒスチジン：3.1mg/mL ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール：0.5mg/mL L-アスパラギン酸：適量				

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヘムライブラ皮下注30mg	ヘムライブラ皮下注60mg	ヘムライブラ皮下注90mg	ヘムライブラ皮下注105mg	ヘムライブラ皮下注150mg
剤形	注射剤（バイアル）				
性状	無色～微黄色の液				
pH	5.5～6.5				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.0	約1.2			

＊4. 効能又は効果

○先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制

○後天性血友病A患者における出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

本剤は、血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。［17.1.1-17.1.4参照］

＊6. 用法及び用量

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後（初回投与から4週間後）の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

・1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔

・1回3mg/kg（体重）を2週間の間隔

・1回6mg/kg（体重）を4週間の間隔

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ（遺伝子組換え）として1日目に6mg/kg（体重）、2日目に3mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

＊7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。［8.5、17.1.5参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例（5.6%）、血栓性微小血管症が3例（8.3%）に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。［1.1、1.2、10.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6カ月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避け、活性型血液凝固第Ⅶ因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。

(1) 活性型血液凝固第Ⅶ因子（エプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え））製剤については、在宅自己注射を行う場合があるため、投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を1回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

(2) やむを得ず活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤は、本剤と併用された経験が極めて少ないため、上記(2)と同じ対応をとること。

8.1.3 本剤投与中止後6カ月間は、上記8.1.2と同じ対応を行うこと。

8.2 本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

8.3 在宅自己注射における注意

8.3.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

〈先天性血友病A（先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏）患者における出血傾向の抑制〉

8.4 本剤投与開始前に血液凝固第Ⅷ因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

＊8.5 凝固能が回復する場合があるため、第Ⅷ因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的に実施すること。［7.2、17.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

9.5 妊婦

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こと。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤［1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照］	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避けること。本剤投与中及び投与中止後6カ月間の出血に対してやむを得ず活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験(*in vitro*)において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なトロンビン生成の促進が認められた[1)]。活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤由来の活性型血液凝固第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤［1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照］		乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤に含まれる血液凝固第Ⅹ因子が本剤による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(0.7%)

本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際、または血栓塞栓症の危険因子を有する後天性血友病A患者に本剤を投与する際は、血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［1.1、1.2、8.1、10.2参照］

11.1.2 血栓性微小血管症(0.7%)

本剤投与中の出血に対して活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.1、1.2、8.1、10.2参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		悪心	
＊皮膚		毛髪成長異常	発疹、蕁麻疹、血管性浮腫
その他	注射部位反応	頭痛、疲労、血液検査異常(ABO式血液型の凝集素検出能の低下)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。

14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。

＊14.1.3 製品由来の半透明～白色の微粒子をわずかに含むことがあるので、孔径5μmのフィルターを通した後に投与すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 室温に戻しておくこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 使用後の残液は使用しないこと。

14.3.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.3.3 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行うこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

14.3.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には投与しないこと。

14.4 薬剤交付時の注意

14.4.1 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。

14.4.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.4.3 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

先天性血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が398例中14例(3.5%)に報告されている。また、先天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が18例中4例に報告されている。これらのうち、国際共同第Ⅲ相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミシズマブ抗体の産生が3例に認められ、効果の減弱(APTT延長、出血の発現)を認めた症例も報告されている。

後天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、抗エミシズマブ抗体の産生が14例中2例に報告されている。このうち1例では、抗エミシズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.2 先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験(*in vitro*)において、本剤と活性型血液凝固第Ⅶ因子(エプタコグ　アルファ(活性型)(遺伝子組換え))製剤の併用により、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、トロンビン生成の促進が認められた[1)]。また、血液凝固第Ⅷ因子製剤との併用においてもトロンビン生成の促進が認められた[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の健康成人男性に本剤0.01、0.1、0.3又は1mg/kg(各6例)を単回皮下投与[注)]した際の血漿中エミシズマブ濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[2)]。

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
0.01	0.0675± 0.0120	14.1 (5.00-28.0)	算出せず	算出せず
0.1	0.655± 0.0837	12.0 (7.00-14.1)	30.2±9.28	28.3±4.77
0.3	1.72± 0.377	10.1 (7.00-11.1)	86.5±17.9	30.3±4.12
1	5.92± 1.24	10.1 (4.00-14.2)	266±50.0	29.0±3.26

各6例、平均値±標準偏差[T_{max}のみ中央値(範囲)]

＊16.1.2 反復投与

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

(1)1週間隔

12歳以上のインヒビター保有先天性血友病A患者112例、12歳未満(体重40kg未満の12～17歳を含む)のインヒビター保有先天性血友病A患者63例、又は12歳以上のインヒビター非保有先天性血友病A患者99例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後50μg/mL程度又はそれをやや上回る平均値を維持した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移はこれら3つの集団間で同様であった[3),4),5)](日本人及び外国人データ)。

(2)2週間隔

12歳以上のインヒビター非保有先天性血友病A患者49例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後3mg/kgの用量で2週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1)1週間隔」と同様であり、その後45μg/mLをやや上回る平均値を維持した[5)](日本人及び外国人データ)。

(3)4週間隔

12歳以上のインヒビター保有及び非保有先天性血友病A患者41例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1)1週間隔」と同様であり、その後40μg/mLをやや上回る平均値を維持した[6)](日本人及び外国人データ)。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

18歳以上の後天性血友病A患者12例に本剤を1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始1週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後35μg/mLをやや上回る平均値を維持した[7)]。

16.2 吸収

日本人の健康成人男性に本剤1mg/kgを腹部、上腕部又は大腿部(各12例)に単回皮下投与[注)]した際、血漿中エミシズマブ濃度のC_{max}及びAUC_{inf}を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%～116.8%の範囲であった。なお、腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、80.4%～93.1%の範囲であった[8)]。

＊16.3 分布

日本人の健康成人男性12例に本剤0.25mg/kgを単回静脈内投与[注)]した際、エミシズマブのV_{ss}の平均値は106mL/kgであった[8)]。

注)承認された用法・用量は、1回3mg/kg(体重)を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後の5回目投与から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔、1回3mg/kg(体重)を2週間の間隔又は1回6mg/kg(体重)を4週間の間隔で皮下投与する、又は、1日目に6mg/kg(体重)、2日目に3mg/kg(体重)を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔で皮下投与する、である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29884試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター保有先天性血友病A患者を対象とし、バイパス止血製剤による出血時の止血療法を実施していた患者53例(日本人6例を含む)を、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群(A群：本剤定期投与群)又は出血時の止血療法を継続する群(B群：本剤定期投与非実施群)にランダムに2：1の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点で両群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群：本剤週1回定期投与群(35例)	B群：本剤定期投与非実施群(18例)
年間出血率の中央値(範囲)(回/年)	0.0(0.00, 33.72)	18.8(0.00, 77.80)
年間出血率[95%信頼区間](回/年)[注1)]	2.9[1.69, 5.02]	23.3[12.33, 43.89]
群間比(A群/B群)[95%信頼区間]、P値[注1)]	0.13 [0.057, 0.277]、<0.0001	

注1)投与群、試験登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前にバイパス止血製剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群(C群)での患者内比較[24例(日本人6例を含む)]では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は、本剤投与前のバイパス止血製剤定期輸注時[観察期間の中央値(範囲)：32.1週(8.1～49.3週)]には15.7[11.08, 22.29]回/年であったのに対し、その後の本剤定期投与時[観察期間の中央値(範囲)：30.1週(6.9～45.3週)]には3.3[1.33, 8.08]回/年であった(初回承認時)。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は29.5%(33/112例)であった。主な副作用は、注射部位反応15.2%(17/112例)であった[3)](承認事項一部変更承認時)。[5.参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29992試験)

小児(12歳未満)のインヒビター保有先天性血友病A患者60例[2歳以下の10例(1歳が5例、2歳が5例)を含む](日本人8例を含む)に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。その内、12週間以上投与された59例(日本人8例を含む)の観察期間の中央値(範囲)は29.6週(18.4～63.0週)であった。同59例での治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は0.3[0.13, 0.52]回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は19.0%(12/63例)であった。主な副作用は、注射部位反応17.5%(11/63例)であった[4)](承認事項一部変更承認時)。[5.参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH30071試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター非保有重症先天性血友病A患者を対象とし、血液凝固第Ⅷ因子製剤による出血時の止血療法を実施していた患者89例(日本人10例を含む)を対象に、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群(A群：本剤週1回定期投与群)、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後3mg/kgの用量で2週に1回反復皮下投与する群(B群：本剤2週に1回定期投与群)又は出血時の止血療法を継続する群(C群：本剤定期投与非実施群)にランダムに2：2：1の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点でA群及びB群とC群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群：本剤週1回定期投与群(36例)	B群：本剤2週に1回定期投与群(35例)	C群：本剤定期投与非実施群(18例)
年間出血率の中央値(範囲)(回/年)	0.0 (0.0, 10.8)	0.0 (0.0, 26.8)	40.4 (4.3, 98.7)
年間出血率[95%信頼区間](回/年)注2)	1.5 [0.9, 2.5]	1.3 [0.8, 2.3]	38.2 [22.9, 63.8]
群間比（A群/C群又はB群/C群）[95%信頼区間]、P値注2)	0.04 [0.020, 0.075] <0.0001	0.03 [0.017, 0.066] <0.0001	

注2)投与群、試験登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前に血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群(D群)での患者内比較[48例(日本人9例を含む)]では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は、本剤投与前の血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充時[観察期間の中央値(範囲)：30.1週(5.0～45.1週)]には4.8[3.22, 7.09]回/年であったのに対し、その後の本剤の定期投与時[観察期間の中央値(範囲)：33.7週(20.1～48.6週)]には1.5[0.98, 2.33]回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は30.7%(46/150例)であった。主な副作用は、注射部位反応25.3%(38/150例)であった[5](承認事項一部変更承認時)。[5.参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BO39182試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター保有及び非保有先天性血友病A患者41例(日本人6例を含む)に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週に1回反復皮下投与した。観察期間の中央値(範囲)は25.6週(24.1～29.4週)であった。治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は2.4[1.38, 4.28]回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は27.1%(13/48例)であった。主な副作用は、注射部位反応20.8%(10/48例)であった[6](承認事項一部変更承認時)。[5.参照]

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

＊17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験(JO42003試験)

成人(18歳以上)の後天性血友病A患者を対象とし、治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者12例を対象に、本剤を1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。第Ⅷ因子活性が50IU/dL超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から72時間超が経過していた場合に本剤の投与を終了した(投与終了基準)。

本剤投与開始から投与終了基準を満たすまで(又はデータカットオフ日のいずれか早い方)の評価期間[中央値(範囲)：44.5日(8～208日)]では、12例中2例(16.7%)で治療を要した出血が発現し、治療を要した大出血は発現しなかった。診断日又は初回出血日のいずれか早い方(最大本剤投与開始から24週間前)から本剤投与開始日までの評価期間[中央値(範囲)：68.0日(17～168日)]では、12例中6例(50.0%)で治療を要した出血が発現し、その6例全例で治療を要した大出血が発現した。治療を要した出血の年間出血率において、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始後で減少或いは0を維持したのは、12例中11例(91.7%)であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は25%(3/12例)であった。その内訳は、深部静脈血栓症、プロトロンビンフラグメント1・2増加、血小板減少症が各1例(8.3%)であった[7]。[7.2、8.5参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、血液凝固第Ⅷ因子の機能代替作用を有する。

18.2 *In vitro*抗原結合及び活性型血液凝固第Ⅸ因子による血液凝固第Ⅹ因子活性化の促進作用

本剤は、プラズモン共鳴法による*in vitro*タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合し[9]、合成発色基質法による*in vitro*酵素反応測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子による血液凝固第Ⅹ因子の活性化を促進した[10]。

＊18.3 *In vitro*血液凝固反応促進作用

本剤は、インヒビター含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿のいずれにおいても、*in vitro*添加によりAPTTの短縮及びトロンビン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した[10),11)]。また本剤は、後天性血友病A患者血漿においても、*in vitro*添加によりインヒビターのエピトープの違いによらずトロンビン生成の増加を示した[12)]。

18.4 *In vivo*出血傾向抑制作用及び止血作用

抗血液凝固第Ⅷ因子抗体を投与することにより血友病Aを誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた[11),13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エミシズマブ(遺伝子組換え)
(Emicizumab(Genetical Recombination))(JAN)

分子式：$C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$

分子量：約148,000

本質：448個のアミノ酸残基からなる抗活性型血液凝固第Ⅸ因子のH鎖1本、444個のアミノ酸残基からなる抗血液凝固第Ⅹ因子のH鎖1本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

21.2 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。

22. 包装

〈ヘムライブラ皮下注30mg〉
1.0mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注60mg〉
0.4mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注90mg〉
0.6mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注105mg〉
0.7mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注150mg〉
1.0mL×1バイアル

＊23. 主要文献

1) トロンビン生成における血液凝固第Ⅷ因子製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.7)
2) Uchida N, et al. Blood. 2016;127(13):1633-41.
3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29884試験)
4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29992試験)
5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH30071試験)
6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BO39182試験)
7) 国内第Ⅲ相臨床試験(JO42003試験)(2022年6月承認、CTD 2.7.2.2.1.1、2.7.3.2.1.4.1及び2.7.4.2.1)

8）バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.1.2.1）
9）Kitazawa T, et al. Thromb Haemost. 2017;117(7):1348-57.
10）Sampei Z, et al. PLoS One. 2013;8(2):e57479.
11）Muto A, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(2):206-13.
12）Takeyama M, et al. J Thromb Haemost. 2020;18(4):825-33.
13）Muto A, et al. Blood. 2014;124(20):3165-71.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話 ：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

1.7.2.2　ノボセブン HI 静注用の添付文書

ノボセブン HI 静注用の添付文書を添付する。

2022年4月改訂（第1版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号	876343

貯　　法：凍結を避け、室温（1～30℃）で保存
有効期間：24ヵ月

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤
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 1 mg シリンジ
ノボセブン® HI静注用 2 mg シリンジ
ノボセブン® HI静注用 5 mg シリンジ

NovoSeven® HI Syringe for i.v. injection

生物由来製品
処方箋医薬品注)

承認番号	1mg	22600AMX00908000
	2mg	22600AMX00909000
	5mg	22600AMX00910000
販売開始		2015年1月

注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中にBHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品（血液製剤代替医薬品）であるため、血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液（L-ヒスチジン溶液）プレフィルドシリンジからなる。

1バイアル中

販売名		ノボセブンHI静注用シリンジ		
		1mg	2mg	5mg
有効成分	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）注)	1.1mg	2.1mg	5.2mg
添加剤	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg
	ポリソルベート80	0.08mg	0.15mg	0.36mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.64mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
専用溶解用液（1シリンジ中）	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL

注）有効成分1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造（培養）工程において、BHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造（精製）工程において、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	本剤は白色の粉末または塊で、専用溶解用液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。
溶解後の有効成分濃度	1mg/mL
pH	5.5～6.5（専用溶解用液で溶解時）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9～1.1（専用溶解用液で溶解時）

4. 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の出血抑制
○後天性血友病患者の出血抑制
○先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
○血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

＜グランツマン血小板無力症＞

血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

6. 用法及び用量

本剤は製剤に添付された専用溶解用液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。

効能又は効果	用法及び用量
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の出血抑制	初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60～120μg/kg(3～6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 なお、軽度から中等度の出血に対しては270μg/kg(13.5KIU/kg)を単回投与することができる。
後天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60～120μg/kg(3～6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30μg/kg(0.75～1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80～120μg/kg(4.0～6.0KIU/kg)を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5時間ごとに投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜インヒビターを保有する先天性血友病＞

7.1 270μg/kg（13.5KIU/kg）単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。

7.2 本剤の投与に際しては、国内外の最新のガイドラインも参照すること。

＜グランツマン血小板無力症＞

7.3 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 本剤の血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全には排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

＜インヒビターを有する先天性血友病、後天性血友病＞

8.3 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。

8.4 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。

8.5 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。

＜先天性第Ⅶ因子欠乏症患者＞

8.6 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

8.7 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい。

8.8 外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体[1)]やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.9 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1参照]

＜グランツマン血小板無力症＞

8.10 本剤の投与はグランツマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者

治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。エンドトキシン血症に伴う播種性血管内凝固（DIC）誘発の危険性を否定できない。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.2参照]

9.1.2 大手術後、挫滅創、DIC、進行性アテローム硬化症のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.4 マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦

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場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳への移行等のデータがない。

9.7 小児等

9.7.1 新生児

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.8.2 高齢者への270μg/kg単回投与における使用経験はない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トラネキサム酸 アミノカプロン酸 等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（頻度不明）

動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがある。[8.9、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、そう痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時、添付の専用溶解用液の全量をバイアルに加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)

14.1.2 溶解後は、直ちに使用すること。

14.1.3 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)

14.1.4 細菌感染を防ぐため、溶解した液はバイアル中にて保存すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

14.2.2 溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＜グランツマン血小板無力症＞

本剤を持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓）が報告されている[2),3)]ことから、持続注入による投与は行わないこと。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた[4)]。本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤は併用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

＜インヒビターを保有する先天性血友病＞

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を 120μg/kg 静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである（標準血漿（健常者約50名の血漿プール）の第Ⅶ因子凝固活性を100%とした）[5)]。

例数	Cmax(%)[注1)]	AUC(%･hr)	$t_{1/2}$(hr)
8	777±89	2,648±422	3.5[注2)]

平均±SD、注1）投与前補正値、注2）調和平均

＜先天性第Ⅶ因子欠乏症患者＞

本剤 15μg/kg 及び 30μg/kg を単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは 70.8 と 79.1mL/hr/kg、定常状態での分布容積は 280 と 290mL/kg、平均滞留時間は 3.8 と 3.75 時間、半減期は 2.82 と 3.11 時間、血漿回収率 18.94 と 22.2%であった[6)]。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜インヒビターを保有する先天性血友病＞

17.1.1 国内第 I/II 相試験

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90μg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により 60～120μg/kg の範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率（「有効」以上）は58.0%（91/157出血）であった。また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率（「有効」以上）は90.0%（36/40出血）であった。本試験では副作用は認められなかった[5)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 90μg/kg 投与（在宅治療））

本試験において、少なくとも本剤を1回投与されたインヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者計60例の内、有効性評価の基準を満たした 52 例 614 出血について有効性解析結果を示す。これらの出血において、本剤を原則として90μg/kgを3時間ごとに1～3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

		出血数	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	評価なし(%)
合計		614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度		239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度		375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)
出血部位	関節内	490	452 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116	107 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0
	部位不明	2	2 (100%)	0	0	0

本試験において、安全性解析対象とされた60例中13例(21.7%)に32件の副作用が認められ、その主なものは、関節出血（13件）及び疼痛（5件）であった[7)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 270μg/kg 単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90μg/kgの3回投与（標準投与法）と270μg/kgの単回投与（単回投与法）を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した。

投与群/指標	止血の成功[注1)]	止血有効率[注2)]
標準投与法群	85.7%(18/21出血)	70%(14/20出血)
単回投与法群	90.5%(19/21出血)	65%(13/20出血)

注1）48時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合
注2）全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった[8)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（軽度～中等度の出血に 270μg/kg 単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤の標準投与法、単回投与法及び活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）75U/kgの単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験（本剤投与法については二重盲検）を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、本剤の単回投与群で APCC の単回投与群よりも有意に低かった（p=0.032）。全般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3群間に有意差はなかった。

投与群/指標	追加止血薬の投与[注3)]	止血有効率[注4)]
標準投与法群	9.1%(2/22出血)	54.5%(12/22出血)
単回投与法群	8.3%(2/24出血)	37.5%(9/24出血)
APCC単回投与群	36.4%(8/22出血)	27.3%(6/22出血)

注3）9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合
注4）全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった[9)]。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（重篤な出血）

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血（CNS出血）において、本剤90μg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与（投与量は必要に応じて 120μg/kg まで増量）した。止血後は必要に応じて3～4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%（10/11出血）、無効9.1%（1/11出血）であった。11例中1例（1出血）は、本剤の投与に関係なく死亡した。本試験において、11例中1例に1件の副作用（治療効果減弱）が認められた[10)]。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（手術時）

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例（大手術6例、小手術8例）において、90μg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2～6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった[11)]。

	例数	手術中(%)	手術後(%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)

上記患者14例中3例に副作用が認められた。1例に血腫（歯ぐき及びへそ等）、軽度の吐血、メレナ並びに鼻出血、1例にカテーテル挿入部位の腫脹を伴った軽度の浮腫、及び1例に線溶活性の軽度の上昇（フィブリン分解物の上昇）が報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった[12)]。

＜先天性第Ⅶ因子欠乏症＞

17.1.7 国内使用経験

公表文献の13例において10～35μg/kgを2～8時間ごと（その後は適宜延長）に投与したときの有効率は 100%であった。13例中1例で臨床検査値異常（血小板減少、フィブリノゲン上昇、血清FDP上昇、軽度のAST及びALT上昇）の副作用が認められた[13)]。

製造販売後調査の7例（手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例）において、16～35μg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。（先天性第Ⅶ因子欠乏症承認

時）
国内で製造販売後に実施された使用成績調査において、第Ⅶ因子欠乏症患者 13 例に本剤が投与されたが、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、17 例中 3 例（17.6%）に 8 件の副作用が認められ、その主なものは臨床検査値異常であった。（使用成績調査及び特定使用成績調査終了時）

17.1.8 海外 6 カ国における緊急使用プログラム

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者を対象とした海外 6 カ国における緊急使用プログラムの 32 例（手術 26 件、出血エピソード 43 出血）において、推奨用法･用量として 15～30μg/kg（実投与量 6～98μg/kg、中央値 22μg/kg）を 4～6 時間ごとに投与したとき、手術時の出血では 96%（25/26 件）、出血エピソードでは 86%（37/43 出血）が有効であった。本剤との関連性が疑われる副作用は 4 例 4 件（抗第Ⅶ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧）であった。

＜グランツマン血小板無力症＞

17.1.9 海外使用経験

海外 14 カ国、37 施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症（ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む）の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて 80μg/kg 以上を 2.5 時間以内の投与間隔で 3 回以上反復投与した場合、本剤投与後 48 時間以内に止血できた出血エピソードの割合は 78.0%（32/41 件）であった。重篤な副作用として、2 件の血栓症（肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓）が報告された [2),3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤が含有する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子が、損傷部位において組織因子と複合体を形成し、第 X 因子を活性化させることによるものと考えられている。

18.2 止血効果

In vitro 試験において、第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた [14)]。また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により、血友病 A を誘発させたウサギ [15)] 又は、血友病 A 及び B のイヌ [16)] において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった [17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

有効成分エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）は、ヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入した BHK 細胞株の培養により分泌されたエプタコグ アルファ（遺伝子組換え）を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造（培養）工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造（精製）工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名：エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
(Eptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)) (JAN)
分子式：$C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$
分子量：45,513.22
構造式：406 個のアミノ酸からなる糖たん白質
性状：本品は無色の液である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

22. 包装

＜1mg＞
1 バイアル（専用溶解用液シリンジ（1.1mL）1 個添付）
＜2mg＞
1 バイアル（専用溶解用液シリンジ（2.1mL）1 個添付）
＜5mg＞
1 バイアル（専用溶解用液シリンジ（5.2mL）1 個添付）

23. 主要文献

1) Nicolaisen EM：Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1998；9：S119-23
2) Poon M-C, et al.：J Thromb Haemost. 2004；2：1096-103
3) d’ Oiron R, et al.：Thromb Haemost. 2000；83：644-7
4) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates（社内資料）
5) Shirahata A, et al.：Int J Hematol. 2001；73：517-25
6) Berrettini M, et al.：Haematologica. 2001；86：640-5
7) Key NS, et al.：Thromb Haemost. 1998；80：912-8
8) Kavakli K, et al.：Thromb Haemost. 2006；95：600-5
9) Young G, et al.：Haemophilia. 2008；14：287-94
10) Arkin S, et al.：Haemostasis. 1998；28：93-8
11) Shapiro AD, et al.：Thromb Haemost. 1998；80：773-8
12) 社内資料：海外における臨床試験成績（手術時の治療）
13) 花房秀次ほか：血栓止血誌. 2006；17：695-705
14) Telgt DSC, et al.：Thromb Res. 1989；56：603-9
15) 社内資料：ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果
16) Brinkhous KM, et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 1989；86：1382-6
17) Diness V, et al.：Thromb Res. 1992；67：233-41

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

ノボセブン®及び NovoSeven®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。

1.7.2.3　ファイバ静注用の添付文書

ファイバ静注用の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

2021年11月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

特定生物由来製品
処方箋医薬品[注]
貯法：2～8℃
有効期間：2年

ファイバ®静注用1000

FEIBA® NF Intravenous 1000

承認番号	22600AMX01332
販売開始	1984年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、本剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、本剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。[8.6、10.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 血液凝固因子インヒビターを保有していない患者［凝固亢進のおそれがある。］

2.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）を生じている患者［血栓形成を加速するおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中の含量を示す。本剤の溶解液1mL中に人血液凝固因子抗体迂回活性複合体として50単位を含有する。

販売名	ファイバ静注用1000	
有効成分	1バイアル中 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体1000単位[注1)]	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	80mg
	塩化ナトリウム	160mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
溶剤	日局　注射用水20mL	
備考	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体：［採血国：米国］［採血の区別：非献血[注2)]］	

注1）単位はファイバ単位を意味する。1ファイバ単位とは、高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿のAPTTを、空試験値の50％短縮するファイバ活性をいう。

注2）「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

3.2 製剤の性状

販売名	ファイバ静注用1000
性状	ガラスバイアル入りの白色乾燥粉末製剤であって、添付の溶剤に溶かすとき、液はほとんど無色澄明な液剤となる。
pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（0.9％生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

6. 用法及び用量

本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。

出血時に投与する場合、通常体重1kg当たり50～100単位を8～12時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位をこえないこととする。

定期的に投与する場合、通常体重1kg当たり70～100単位を1日おきに投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。

なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から1日以上の間隔をおくことを目安とする。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、10^{5}IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。

また、製造工程では、ウイルス不活化を目的とした2段階蒸気加熱処理（60℃、510～520分、19kPa加圧及び80℃、60～70分、37 5kPa加圧）及びウイルス除去膜によるろ過処理（ナノフィルトレーション）を施している。

本剤は、上記のような安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]

8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるも

のの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 患者血漿中のインヒビター力価測定を行い、インヒビターの存在を確認したのち投与すること。

8.4 本剤の投与前及び投与後の血液凝固検査としてAPTT、PTT、TEG等いずれかの試験を行うこと。また、DICの徴候が見られることがあるので、血小板数、PT、フィブリノゲン、FDP等の検査で異常が認められた場合、投与を中止すること。

8.5 DIC及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1回に体重1kg当たり100単位をこえる投与や、1日に体重1kg当たり200単位をこえる場合には特に注意すること[1)]。

8.6 エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験において、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中の出血時に本剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている[2)]ため、以下の事項に注意すること。[1、10.2参照]

8.6.1 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与開始前日までに、本剤の定期輸注は中止すること。また、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、本剤の定期輸注は行わないこと。

8.6.2 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びエミシズマブ（遺伝子組換え）の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6.3 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、上記8.6.2と同じ対応を行うこと。

8.7 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

8.8 間隔を置いての投与で、軽症短期間のアレルギー症状からショック・アナフィラキシーに至るまでのあらゆるアレルギー反応を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]

8.9 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

〈血液凝固第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者〉

8.10 DIC、アレルギー及びショック・アナフィラキシーを誘発するおそれがあるとの報告があるので十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者

冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者では、頭蓋内出血等、生命に危険のおよぶ出血の場合を除き、投与しないこと。血栓形成を助長するおそれがある。

9.1.2 血小板数が少ない患者

本剤の効力発現は正常な血小板数に依存することが知られており、十分な効果が得られないおそれがある。

9.1.3 大手術後、重症の肝胆疾患、溶血性貧血等の患者

DICを起こすおそれがある。

9.1.4 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.5 妊婦

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こと。

生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トラネキサム酸等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。
濃縮血小板		血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。
エミシズマブ（遺伝子組換え）[1、8.6参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間の出血に対してやむを得ず本剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	本剤由来の活性型血液凝固第Ⅸ因子及び第Ⅹ因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック・アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.8参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等を起こすことがある。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応、発熱、発疹	顔面紅潮、じん麻疹、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、頭痛	

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		下痢	
肝臓	AST、ALT、LDHの上昇		
循環器		低血圧	心筋梗塞
投与部位			血管痛
その他			悪寒、腰痛

12．臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者のPT、PTT、APTT、全血凝固時間（WBCT）、TEGのr値（k値）を短縮する。

12.2 血小板数、フィブリノゲン値の低下、FDPの上昇等DICの徴候がみられることがある。

12.3 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者への投与後に既往性反応が起こることがある[3~7]。

12.4 本剤の投与後に、受動伝達によると考えられる感染症抗体検査の陽転例が報告されているので、臨床診断は核酸増幅検査等を用いたウイルス感染症検査や臨床所見等に基づき総合的に行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶剤以外は使用しないこと。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.4 本剤及び添付溶剤のバイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、必ずゴム栓中央部分に添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を刺し、溶解すること。

14.1.5 溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を用いること。

14.1.6 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。

14.2.2 溶解時に沈殿の認められるものを使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子どもによる誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.2 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

本剤のTGt50は6分程度と短く、一旦thrombin generationが生じかけると2～4分以内にトロンビン時間が急速に短縮することから[8]生体内では速やかに活性化すると考えられる。

患者投与後のTEG（r値、k値の短縮効果）から、ファイバ活性は本剤投与後5分以内でピークに達し、以後徐々に低下するとした[3,9]が、現在のところ生体内ファイバ活性のピークを捉えることは困難である。

また、SchimpfらはTEGによる追跡データ等から、本剤の血中半減期は4～8時間の間にあると推察した[10]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人における臨床試験及び使用経験

次の表に本剤の第Ⅷ因子インヒビター及び第Ⅸ因子インヒビター症例に対する臨床効果のまとめを示した[11~13]。

	施設数	出血件数	投与回数（平均）	1回投与量 単位/kg（平均）	有効以上（%）	やや有効以上（%）
第Ⅷ因子インヒビター	3	6	1～14（4.33）	50～80（75.5）	50	100
第Ⅸ因子インヒビター	1	2	1～5（3）	50	100	100

なお、本剤投与前後でPT、APTT、FDP、フィブリノゲン量、血小板数等を測定したが、すべての測定時点において異常所見を認めず、DICを疑わせる血栓傾向は認められなかった。さらに、3ヵ月後の免疫機能及び一般臨床検査値でも異常は認められなかった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者36例（日本人患者2例）を対象に、定期投与（70～100単位/kgを隔日投与）及び出血時投与における治療効果を無作為化多施設非盲検並行群間比較試験により検討した[14]。

	症例数	年間出血回数（中央値）	新たな標的関節[注)]での年間出血回数（中央値）
定期投与	17（日本人：1）	7.9	0
出血時投与	19（日本人：1）	28.7	5.9

注）既存の標的関節以外で、新たに6ヵ月間に4回以上の出血が生じた関節

定期投与群では17例中6例（35.3%）の副作用が報告され、B型肝炎表面抗体陽性が3例（17.6%）、過敏症、発疹及び低血圧が各1例（5.9%）であった。

出血時投与群では19例中3例（15.8%）の副作用が報告され、浮動性めまい､頭痛及びB型肝炎表面抗体陽性が各1例(5.3%)であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有する諸性質には、含有される因子が複雑に関係しており、その成分を単離して作用機序を解明することは困難である。

18.2 止血作用

18.2.1 本剤は、第Ⅷ因子インヒビター又は第Ⅸ因子インヒビター含有血漿のAPTTを正常化する作用を有する。

18.2.2 血小板凝集能の上昇作用や血小板による第Ⅸ因子活性化を増強する能力を有する。

18.2.3 カルシウムの存在下でトロンビン産生能を有する[15]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（Anti-inhibitor coagulant complex）

本質：本剤中には主としてビタミンK依存性因子群（プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）が含まれるほか、活性型凝固因子としてⅦa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅶa、及びトロンビンも含まれる。これらの活性型凝固因子のうち、Xa及びトロンビンの含有量は発色性合成ペプチド基質を用いた測定から微量である。

20．取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

22．包装

1バイアル

溶剤（日局　注射用水20mL）、薬液用両刃針　添付

23．主要文献

1）Ehrlich H.J, et al. Haemophilia. 2002;8:83.
2）Oldenburg, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-818.
3）福武勝博，他．日本輸血学会雑誌．1981;27:546.
4）飯塚敦夫．ファイバ臨床研究会議事録．1980:p40.
5）Negrier C, et al. Thromb Haemost. 1997;77:1113.
6）Yoshioka A, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2(Suppl2):51.
7）Hilgartner M, et al. Transfusion. 1990;30:626.
8）福井弘他．基礎と臨床．1980;14:3603.
9）吉岡章他．基礎と臨床．1980;14:3958.
10）Schimpf K, et al. Thromb Haemost. 1977;38:369.
11）福井弘他．基礎と臨床．1986;20:3117.

12）上田一博他．基礎と臨床．1986;20:3112.
13）稲垣稔他．基礎と臨床．1986;20:3125.
14）Antunes S.V,et al. Haemophilia. 2014;20:65.
15）Vermylen J, et al. Brit J Haemat. 1978;38:235.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

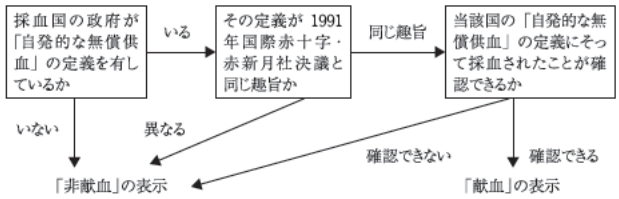
26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

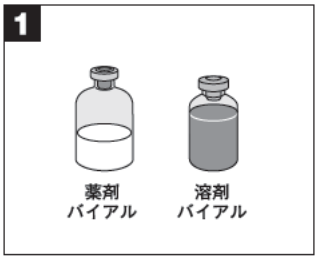
献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。

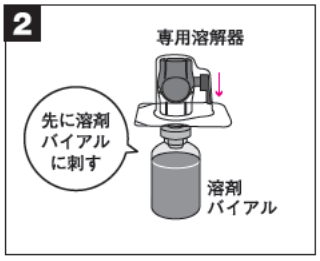


ファイバ静注用の調製法及び専用溶解器（薬液用両刃針）の取り扱い方法

STEP 1

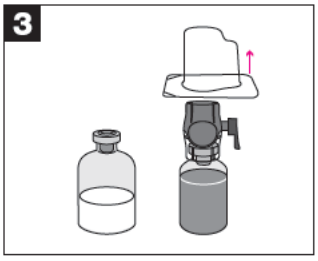


①冷所より薬剤バイアル及び溶剤バイアルを取り出し、室温にもどす。
②両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

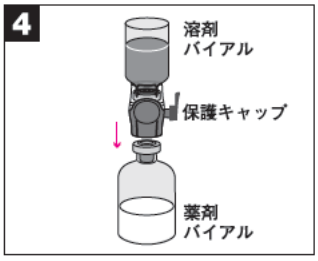


専用溶解器（薬液用両刃針）のシールをはがし、ケースに入れたまま溶剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
・必ず先に溶剤バイアルに刺して下さい。
・斜めに刺すとゴム栓の小片が溶剤中に落下することがありますので垂直に刺して下さい。

STEP 2

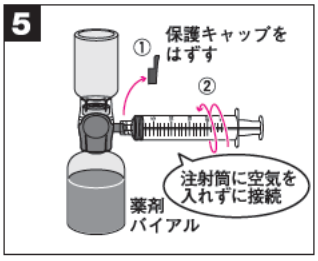


専用溶解器（薬液用両刃針）のケースを取りはずす。

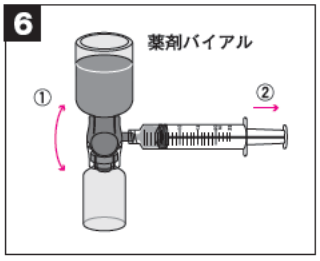


①溶剤バイアルに専用溶解器（薬液用両刃針）を確実に固定した後、バイアルを逆さまにして、薬剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
②バイアルを上下に連結したままの状態で泡をたてないようにゆるやかに振り動かして溶解させる。

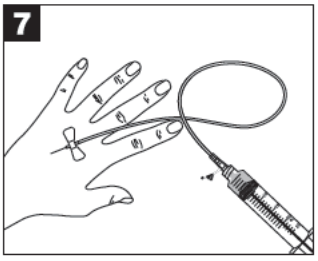
STEP 3



①保護キャップをはずす。
②注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）に接続する。
・接続時に注射筒をきつくねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意下さい。
・注射筒に空気を入れずに接続して下さい。

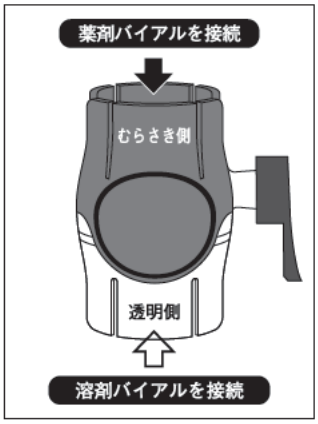


①バイアルを上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒を引き、薬液を注射筒に移行させる。
②薬液がすべて注射筒に移行したら、注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）からはずす。



注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくりと静脈内に注射する。

専用溶解器（薬液用両刃針）への接続



[点滴注入の場合]
輸液セットを用いて投与する場合には、ゴム栓の破片などの不溶物を取り除くためフィルター（ろ過網）付き輸液セットを使用する。
輸液セットの瓶針は溶解した薬剤バイアルに直接挿入すること。

1.7.2.4　バイクロット配合静注用の添付文書

バイクロット配合静注用の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

**2022年8月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
*2021年1月改訂

日本標準商品分類番号
876343

貯　　法：10℃以下で凍結を避けて保存
有効期間：製造日から3年

血漿分画製剤
生物学的製剤基準
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

バイクロット®配合静注用 献血

Byclot®

承認番号	22600AMX00772
販売開始	2014年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

エミシズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子を含む、活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ(遺伝子組換え)の併用例では重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は治療上やむを得ない場合に限ること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性を否定できない。[8.5、10.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中の組成は下記のとおりである注)。

有効成分	活性化人血液凝固第Ⅶ因子　1.56mg 人血液凝固第Ⅹ因子　15.6mg
添加剤	人血清アルブミン　52mg 人アンチトロンビンⅢ　2.6国際単位 精製白糖　78mg ポリソルベート80　0.13mg クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム pH調節剤

添付溶剤	日本薬局方注射用水　2.5mL

注)注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから活性化人血液凝固第Ⅶ因子として1.5mg、人血液凝固第Ⅹ因子として15mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。添付の溶剤(日本薬局方注射用水)2.5mLで溶解したとき、活性化人血液凝固第Ⅶ因子は0.6mg/mL、人血液凝固第Ⅹ因子は6.0mg/mLとなる。

本剤の有効成分である活性化人血液凝固第Ⅶ因子及び人血液凝固第Ⅹ因子、添加剤の人血清アルブミン及び人アンチトロンビンⅢは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。

本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナル抗体及びブタの腸粘膜由来成分(ヘパリンナトリウム)を使用している。

3.2 製剤の性状

性　　状	本剤は、白色又は淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。
pH	5.4～5.9
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

**4. 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

**6. 用法・用量

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mL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1kg当たり症状に応じて1回60～120μg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1kg当たり180μg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1kg当たり1回60～120μgを1～2日おきに投与する。

**7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mLで溶解して、活性化人血液凝固第Ⅶ因子として0.6mg/mLの濃度とした後、必要量を投与すること。

7.2 出血時に投与する場合の注意

7.2.1 初回投与から36時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。

7.2.2 追加投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第Ⅹ因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。

7.2.3 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48時間以上あけること。

7.3 定期的に投与する場合の注意

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から48時間以上の間隔をおくことを目安とする。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療での本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者及び家族に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後のS/D処理及びウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃、96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分

検討の上投与すること。

8.3 マウスたん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。[9.1.5参照]

8.4 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

8.5 エミシズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ(遺伝子組換え)の併用例では血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれを否定できないため、以下の事項に注意すること。[1.、10.2参照]

8.5.1 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びエミシズマブ(遺伝子組換え)の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.5.2 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中止後6ヵ月間は、8.5.1と同じ対応をとること。

8.6 重度の出血に対して使用する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.7 手術時における本剤の使用経験はないので、使用する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

**8.8 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血及び定期投与を対象とする。在宅自己注射は、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際は、使用方法等の患者教育を十分に実施し、在宅にて適切に治療ができることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤により発現する可能性のある副作用等について十分説明すること。自己注射後、異常が認められた場合や効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。自己注射の継続が困難な場合は、医療機関において医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 播種性血管内凝固(DIC)患者及びDICを起こしやすいとされている患者(大手術後、重症の肝疾患、溶血性貧血等)

DICの悪化又はDIC誘発のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 溶血性・失血性貧血等の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 マウスたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

観察を十分に行うこと。[8.3参照]

9.5 妊婦

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場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

**9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トラネキサム酸 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。
エミシズマブ(遺伝子組換え) [1.、8.5参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間の出血に対してやむを得ず本剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	本剤に含まれる血液凝固第X因子がエミシズマブ(遺伝子組換え)による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(頻度不明)

動脈血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等)、静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等)が起こることがある。

11.1.2 DIC(頻度不明)

血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上注)	1%～5%未満注)
循環器		血圧上昇
消化器		腹痛
血　液	TAT増加	
その他		発熱、頭痛、血中カリウム減少、口腔ヘルペス

注)国内で承認時までに実施された出血時投与の臨床試験の総投与症例から算出

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合、血栓形成を誘発する可能性を否定できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.4 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。

14.1.5 溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。

14.1.6 【溶解方法】に従って溶解すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 患者が家庭で保存する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.2.2 子どもによる誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.2.3 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

14.2.4 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤の120μg/kg(4名)を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった[1)]。AUC_{0-t}及びC_{max}は、本剤の用量に依存して増加し、20～120μg/kg[注)]の用量範囲で線形性を認めた。

測定項目	AUC_{0-t} (IU·h/mL)	C_{max} (IU/mL)	半減期 (h)	Vd_{SS} (mL/kg)	生体内回収率(%)
血液凝固第Ⅶ因子活性	296.33 ±14.24	105.96 ±10.23	2.79 ±0.61	50.91 ±5.51	83.4 ±7.9
血液凝固第Ⅹ因子活性	111.26 ±11.61	4.99 ±0.46	22.66 ±1.51	41.46 ±4.58	120.9 ±11.4

(平均値±SD、n=4)

注)本剤の承認された用量は「活性化人血液凝固第Ⅶ因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120μg」である。

**16.1.2 反復投与

インヒビターを保有する先天性血友病患者4名に本剤を1日おきに120μg/kg(最高用法用量2名)又は2日おきに60μg/kg(最低用法用量2名)を静脈内へ4回繰り返し投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。C_{max}は、非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤120μg/kg(4名)を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータの結果と大きくは変わらなかった。4回目投与前にFX:Cが定常状態に到達し、トラフ値は定期投与をすることで24週まで維持された。

測定項目	用法・用量	被験者	トラフ値 (IU/mL)	C_{max} (IU/mL)
血液凝固第Ⅶ因子活性	最高用法用量	1	1.75	111.09
		2	2.64	134.82
	最低用法用量	3	1.56	90.18
		4	1.50	71.63
血液凝固第Ⅹ因子活性	最高用法用量	1	3.27	6.96
		2	3.15	7.02
	最低用法用量	3	1.65	4.70
		4	1.78	3.74

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(出血時投与)

16歳以上65歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病の男性患者6例を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、軽度～中等度の関節内出血9エピソードで、本剤を60μg/kg又は120μg/kgを単回投与したときの有効率(著効＋有効の割合)は、7/9(77.8%)であった。

用量	止血効果判定(投与終了8時間後)				「著効」又は「有効」と判定された出血エピソード
	著効	有効	やや有効	無効	
60μg/kg (n=5)	1	4	0	0	5
120μg/kg (n=4)	1	1	2	0	2

副作用は6例(延べ9例)中1例に2件認められた。その内訳は血圧上昇、発熱が各11.1%(1/9例)であった[2)]。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(出血時投与)

12歳以上65歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病の男性患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、患者14名の21出血エピソードに、総投与量として180μg/kgを超えない範囲で本剤の60μg/kg又は120μg/kgを1回又は2回投与した場合の有効率(著効＋有効の割合)は、19/21(90.5%)であった。また、出血の重症度別の有効率は、軽度の出血が7/7(100%)、中等度の出血が12/13(92.3%)、重度の出血が0/1(0%)であった。

インヒビター患者	出血数	著効	有効	やや有効	無効	有効率(%)
合計(14名)	21	3	16	0	2	19/21 (90.5%)
血友病A(8名)	11	1	9	0	1	10/11 (90.9%)
血友病B(6名)	10	2	7	0	1	9/10 (90.0%)

副作用は14例(延べ21例)中1例に1件認められ、その内訳は血中カリウム減少4.8%(1/21例)であった[3)]。

**17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(定期投与)

インヒビターを保有する先天性血友病患者を対象とした多施設共同非盲検自己対照試験において、患者11名(男性、血友病B、3～47歳)がそれぞれ現行療法(各被験者が定期投与開始前に行っていたバイパス止血製剤による治療法)を24週間実施後、本剤を24週間定期投与(活性化人血液凝固第Ⅶ因子として、1回60～120μg/kgを1～2日おきに投与)した。主要評価項目であるバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの年間出血率の成績は下表のとおりであった。

被験者	現行療法の種類[注)]	年間出血率(回/年)		年間出血率比
		現行療法期間	定期療法期間	
1	出血時投与	27.1	0.0	0.00
2	出血時投与	21.6	6.2	0.29
3	他剤定期投与	6.3	2.2	0.35
4	予備的投与	34.4	0.0	0.00
5	予備的投与	17.3	10.4	0.60
6	予備的投与	15.4	38.9	2.53
7	予備的投与	13.0	0.0	0.00
8	予備的投与	10.8	4.3	0.40
9	予備的投与	10.4	2.2	0.21
10	予備的投与	6.5	2.1	0.33
11	予備的投与	2.3	8.5	3.77

注)予備的投与は、運動等の活動前にバイパス止血製剤を投与することを指す

副作用は11例中1例に1件認められ、その内訳は血中フィブリノゲン減少9.1%(1/11例)であった[4)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有効成分の一つであるFⅦaは、組織因子と結合し、FXを直接活性化することで、内因系凝固反応の因子であるFⅧやFⅨを迂回して、外因系凝固反応を促進する。本剤のもう一つの有効成分であるFXは、FⅦaの基質であり、血中のFX濃度を高めることでFⅦaによるFXの活性化効率を高め、トロンビンの産生量を増加させ、最終的にフィブリンの凝集塊(クロット)を形成して、インヒビター患者の出血を抑制する[5)]。

18.2 血液凝固反応

in vitro 試験において、本剤は、第Ⅷ因子インヒビター血漿及び第Ⅸ因子欠乏血漿のAPTT、PTの短縮、凝固加速度の増強及びトロンビン生産能の亢進を示した[6)]。

また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により作製した血友病Aインヒビターモデルマウス、抗第Ⅸ因子抗体の投与により作製した血友病Bインヒビターモデルマウス又はサル[7)]において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

**21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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(出血時投与)〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り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。

22. 包装

バイクロット配合静注用：1バイアル
日本薬局方注射用水 2.5mL：1バイアル

**23. 主要文献

1) Shirahata A et al.:Haemophilia, 2012:18(1)94
2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.2）
3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.3）
4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（承認年月日：2022年8月24日、申請資料概要2.7.3.2, 2.7.4.2）
5) 社内資料：製品開発の根拠（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.5.1.3）
6) Nakatomi Y et al.:Thromb Res, 2010:125(5)457
7) Tomokiyo K et al.:Vox Sang, 2003:85(4)290

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
〒860-8568　熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル　0120-345-724

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-1
電話　0120-853-560

*26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

26.2 プロモーション提携

JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

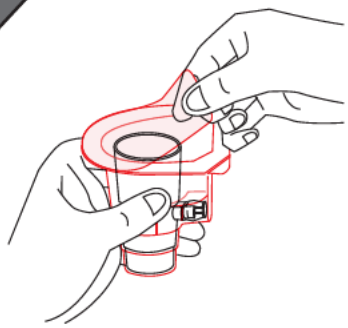
【溶解方法】

1



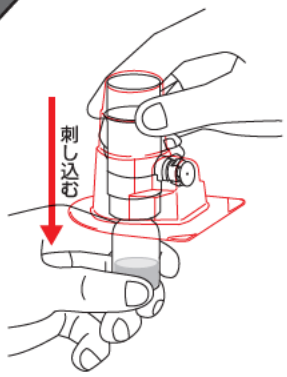
キャップを外し、アルコール綿で溶剤バイアルと薬剤バイアルのゴム栓を消毒する。

2



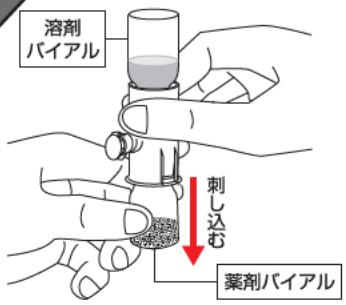
溶解液注入針を開封する（中身は取り出さない）。

3



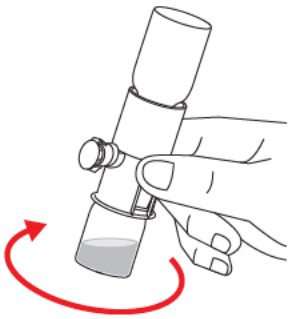
ケースに入れたまま溶解液注入針の青色の方を溶剤バイアルにしっかりと刺し込む。

4



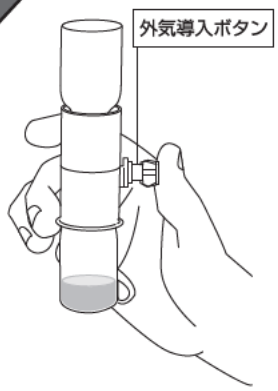
溶解液注入針を刺した溶剤バイアルを逆さまにし、溶解液注入針のピンク色の方を薬剤バイアルにしっかりと刺し込み、溶剤を薬剤バイアルに移注する。

5



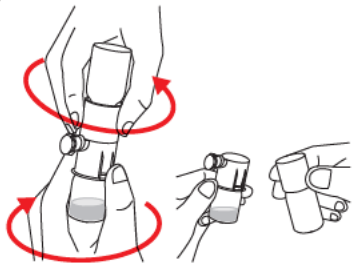
バイアルをゆっくり振盪し、薬剤を完全に溶解する。

6



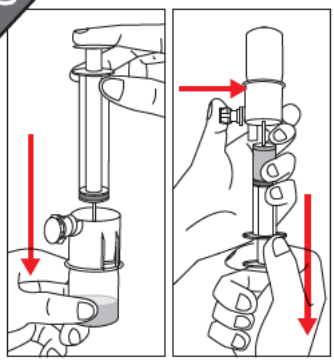
溶解液注入針の側面の外気導入ボタンを約５秒間押して、真空状態を解除する。

7



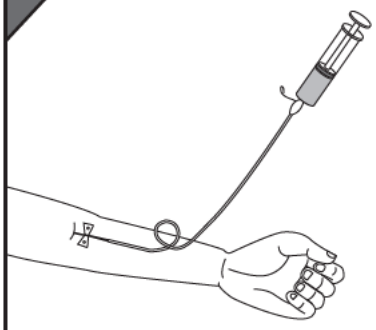
溶解液注入針の上下を両手でつまんで左右にひねり、真ん中から切り離す。

8



薬剤バイアルに注射器を取り付ける。逆さまにし、外気導入ボタンを押しながら薬液を抜き取る。

9



必要本数分を溶解して１本の注射器にまとめ、翼状針又は注射針を取り付け静脈内に注射する。

この製品は献血血液から製造されています。

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 概観 9
1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1 「効能又は効果」（案） 11
1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 11
1.8.4 「用法及び用量」の案及びその設定根拠 13
1.8.4.1 「用法及び用量」の案 13
1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 13
1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠 16
Appendix A Exploratory pool document 23

略語一覧

ABR	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
DIC	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固）
OTexIR	on-treatment without data on initial regimen（最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment）
PACO	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
rFVIIa	recombinant activated coagulation factor VII（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子）
s.c.	subcutaneous(-ly)（皮下）
TMDD	target-mediated drug disposition（標的介在性の薬物動態）

臨床試験の表記：
コンシズマブの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN7415 と 4 桁の固有の番号（例：NN7415-3813）にて特定するが、本書では、プロジェクト番号 NN7415 は割愛する。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

最新の添付文書を参照すること

[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号	876349
承認番号	
販売開始	20XX年XX月

抗TFPIモノクローナル抗体
コンシズマブ（遺伝子組換え）

アレモ®皮下注15mg
アレモ®皮下注60mg
アレモ®皮下注150mg
アレモ®皮下注300mg

Alhemo® Subcutaneous Injection

生物由来製品
処方箋医薬品注)

注）注意 － 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の臨床試験において重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。[8.1、9.1.2、11.1.2参照]

1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		アレモ皮下注15mg	アレモ皮下注60mg	アレモ皮下注150mg	アレモ皮下注300mg
容量	1筒	1.5mL	1.5mL	1.5mL	3mL
有効成分	コンシズマブ（遺伝子組換え）	15mg	60mg	150mg	300mg
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	7.90mg			15.81mg
	L-ヒスチジン	7.68mg			15.36mg
	塩化ナトリウム	2.19mg			4.38mg
	精製白糖	76.9mg			153.9mg
	ポリソルベート80	0.37mg			0.75mg
	フェノール	5.25mg			10.5mg
	塩酸	適量			適量
	水酸化ナトリウム	適量			適量

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アレモ皮下注15mg	アレモ皮下注60mg	アレモ皮下注150mg	アレモ皮下注300mg
剤形・性状	注射剤 本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明のタンパク質性微粒子が認められることがあるが、それ以外の微粒子を認めない。			
pH	5.7～6.3			
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1			

4. 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

6. 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、0.20mg/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、0.15mg/kgに減量又は0.25mg/kgに増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始後の維持用量の用量調節に際しては、以下の事項に留意すること。

7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。

7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期（本剤投与開始から8週以内目安）が望ましい。

7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

7.1.4 本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。

7.2 血中濃度の測定にあたっては、指定された方法を用いること。

7.3 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

7.4 1日1回投与を遵守すること。投与を忘れた場合は翌日の用量を増やすことはせず、処方された用量を投与すること。

7.5 短期間の中断後に本剤による治療を再開する場合は、再度負荷投与を行わず、中断前の維持用量で投与を再開することができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、血栓塞栓症が認められている。血栓塞栓性事象があらわれることがあるので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤の投与を開始すること。また、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し、以下の事項の注意の重要性について理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.2 活性型第Ⅷ因子製剤の投与は本剤投与開始12時間前までに、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤の投与は本剤投与開始48時間前までに中止すること。

8.3 本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。

8.3.1 軽度から中等度の出血に対しては、バイパス止血製剤（活性型第Ⅷ因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤）を投与できる。投与量や投与期間は、出血部位や程度に応じて判断すること。バイパス止血製剤による治療を行う場合は、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与することが望ましい。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24時間以内の最高用量は体重1kg当たり100単位を上限とすることが望ましい。また、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確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、11.1.2参照]

8.3.2 本剤投与中にバイパス止血製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。

8.3.3 他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量

を変更しないこと。

8.3.4　重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。

8.4　大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。なお、小手術時に本剤の用量を調節する必要はない。

8.5　本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 患者に対し、全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 添付されている取扱説明書を必ず読むよう患者に指導すること。
- 患者又はその家族に対し、自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　組織因子が過剰に発現している状態にある患者

組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態等）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある。

9.1.2　血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者

治療上の有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]

9.4　生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後 7 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

9.5　妊婦

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こと。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。

9.7　小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

そう痒、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2　血栓塞栓性事象（0.8%）

観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、8.1、9.1.2 参照]

11.2　その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症	
皮膚および皮下組織障害			そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位内出血及び注射部位腫脹等）（17.3%）		
臨床検査	プロトロンビンフラグメント１・２増加	フィブリンＤダイマー増加	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤存在下で、プロトロンビン時間に基づく凝固法により FVII 活性が高く測定される。

14. 適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

14.1.1　本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明の微粒子が認められることがある。薬液が変色している場合には、本剤を使用しないこと。

14.1.2　本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　投与時

本剤は、JIS T 3226-2 に準拠した 32G・4㎜の A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスでおこなっている。針の長さが 4 ㎜を超える A 型専用注射針を使用する場合や子供又は痩躯患者が使用する場合は、筋肉内注射を避けるための処置（皮膚をつまんだ状態で注射するなど）を指導すること。

14.2.2　投与部位

腹部又は大腿部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更すること。皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位あるいはほくろや傷がある部位には投与しないこと。

14.2.3　その他

(1)　本剤に薬液を補充しないこと。

(2)　本剤は製剤ごとに 1 人の患者が使用し、複数の患者と共有しないこと。

(3)　他の医薬品と混合しないこと。

14.3　薬剤投与後の注意

14.3.1　使用開始後は冷蔵庫または室温（30℃以下）で保管し、4 週以内に使用すること。

14.3.2　汚染、感染及び液漏れ防止のため、注射針を付けたまま保管せず、注射の後は毎回注射針を廃棄すること。

15. その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

15.1.1　本剤による治療期間〔4159 試験：11 週間、4255 試験及び 4310 試験（76 週間以上）ならびに 4311 試験（32 週間以上）〕中、本剤による治療を受けた 185 例中 47 例（25%）で抗コンシズマブ抗体の発生が認められた。このうち 12 例（6.5%）で *in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が陽性であった。*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が発生した 1 例において、遊離 TFPI 濃度がベースライン値まで戻った。

15.1.2　免疫寛容導入療法と本剤を併用した際の安全性及び有効性は確立していない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

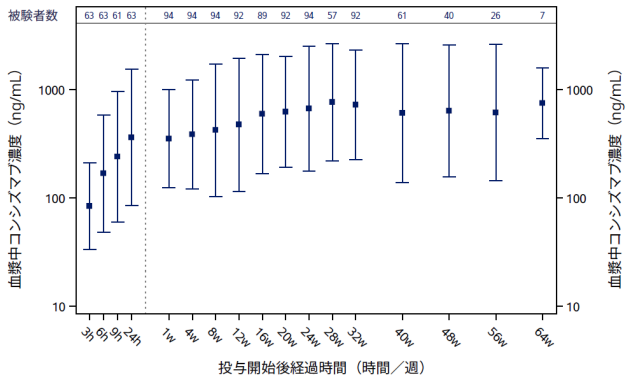
コンシズマブの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、コンシズマブの内皮細胞上の TFPI（標的）への結合とその後の薬物－標的複合体の消失によって起こる標的介在性の薬物動態（TMDD）により、用量増加に伴い、用量比例性を上回る増加を示した。外国人健康被験者及び血友病 A 患者ならびに日本人健康被験者（海外在住）を対象に本剤 0.05～3mg/kg を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[1),2)]

	外国人健康被験者（3813 試験）			外国人血友病 A 患者（3813 試験）		日本人健康被験者（海外在住）（3981 試験）	
投与量	0.05 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	0.25 mg/kg	1 mg/kg
例数	3	3	3	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	9.2 (2.5)	36.0 (6.8)	999.0 (427.0)	1791.0 (1588.4)	16689.0 (7079.9)	55.2 (3.9)	276.7 (152.8)
AUC $_{0-inf}$ (ng*h/mL)	算出せず	10772.2 (10066.3)	54695.8 (20163.9)	109350.8 (77461.6)	2452323.3 (1275578.8)	7090.8 (689.9)	25426.0 (5916.6)
CL/F (mL/h/kg)	算出せず	37.5 (22.8)	19.9 (6.7)	17.3 (18.0)	1.6 (1.2)	35.6 (3.0)	40.6 (8.5)
t_{max} (h)	12.0 (8.0, 72.4)	24.1 (12.1, 502.4)	36.0 (24.1, 36.0)	46.5 (34.3, 94.8)	70.4 (47.9, 71.5)	12.1 (8.0, 24.0)	11.8 (8.1, 99.1)
$t_{1/2}$ (h)	算出せず	90.3 (18.2)	114.6 (5.5)	116.7 (69.5)	74.8 (31.5)	96.5 (10.1)	109.9 (16.6)

平均値　標準偏差）〔ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）〕

16.1.2 反復投与時

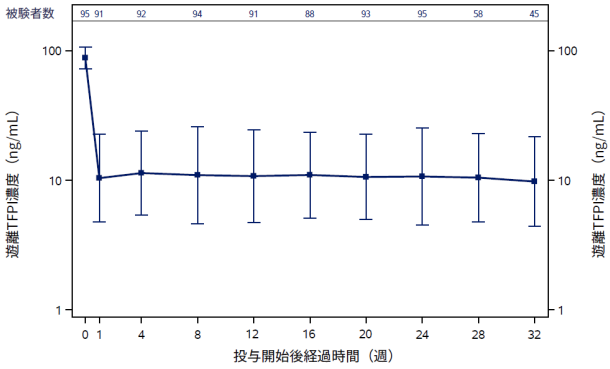
日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対して、初日に本剤の負荷用量 1.0mg/kg/日を投与し、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与した（最初の 5～8 週以内に 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした）際の血漿中コンシズマブ濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった。24 週時点の血漿中コンシズマブ濃度トラフ値の幾何平均は 665.4ng/mL（幾何変動係数：2.2）（N=94 例、うち日本人は 4 例）であった。[3)]



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。
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。

16.8 その他

日本人及び外国人のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対して、初日に本剤の負荷用量 1.0mg/kg/日を投与し、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与した（最初の 5～8 週以内に 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした）際の血漿中 TPFI 濃度の幾何平均の推移は以下のとおりであった。[3)]



エラーバーは幾何平均の標準偏差を表す。
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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（4311 試験）

4311 試験は 12 歳以上のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 133 例（日本人 7 例を含む）を対象として実施された。本試験は 4 つの治療群で構成され、治療群 1 及び 2（治療群 1：バイパス製剤による出血時治療群又は治療群 2：本剤定期投与群）において主要な評価を行った。治療群 2 の被験者には初日に負荷投与として 1mg/kg を、2 日目以降 0.20mg/kg/日を投与し、4 週時点の曝露量に基づき 0.25mg/kg/日への増量又は 0.15mg/kg/日への減量を可能とした。治療群 1 及び 2 のすべての被験者が本試験の主要パート（それぞれ 24 及び 32 週）を完了した時点で有効性を評価した。主要パート完了後、治療群 1 の被験者は治療群 2 と同様の投与方法で本剤の投与を開始した。主要評価項目として、治療群 1 及び 2 の治療された出血（自然出血及び外傷性出血）の発現回数について、年換算の出血率を比較した。負の二項回帰モデルを用いた年換算の出血率の推定値、治療群 1 に対する治療群 2 の比を下表に示す[4)]。

	治療群 1：出血時治療（19 例）	治療群 2：本剤の定期投与（33 例）
投与期間（週）の中央値（最小値；最大値）	31.1（3.9；72.9）	40.1（3.1；56.3）
治療された自然出血及び外傷性出血		
年換算の出血率（回/年）の中央値（最小値；最大値）	9.8（0.0；94.7）	0.0（0.0；66.4）
年換算の出血率（回/年）の平均値の推定値（95%信頼区間）	11.8（7.03，19.86）	1.7（1.01，2.87）
治療群 1 に対する治療群 2 の年換算の出血率の比（95%信頼区間）	0.14（0.07；0.29）（p<0.001）	

本試験で本剤を投与された全被験者（治療群 1～4）での副作用発現割合は 26.0%（33/127 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 17.3%（22/127 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

コンシズマブは抗組織因子経路インヒビター（抗 TFPI）抗体である。TFPI は活性型血液凝固第 X 因子を阻害する。コンシズマブは TFPI に結合することにより、TFPI による活性型血液凝固第 X 因子の阻害を抑制する。活性型血液凝固第 X 因子活性が増加すると血液凝固の開始期が延長され、効果的な止血に十分な量のトロンビンが生成される。コンシズマブは血液凝固第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子とは独立して作用し、コンシズマブの作用は血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する阻害抗体の有無の影響を受けない。

コンシズマブは血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子との構造相関性あるいは配列相同性が認められないことから、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターの生成を誘発又は増強しない。

18.2 *In vitro* トロンビン生成改善作用

コンシズマブは血友病 A（インヒビターの有無に関わらず）及び血友病 B（インヒビター無）患者から得られた血漿において、トロンビン生成を改善した。[5)]

18.3 全血を用いた *in vitro* 止血栓形成改善作用

コンシズマブは、正常血液にそれぞれ抗血液凝固第Ⅷ因子抗体と抗血液凝固第Ⅸ因子抗体を添加することによって模倣されたヒト血友病 A 様又は血友病 B 様状態の全血に対し、止血栓形成を改善した。[6)]

18.4 *In vivo* 止血作用

コンシズマブは抗体誘発血友病 A ウサギの爪上皮出血モデルに対し、出血量を減少させた。[7),8)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コンシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Concizumab（Genetical Recombination）（JAN）

分子式：$C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$

分子量：約 149,000

本　質：448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

20.1　凍結を避けること。また、熱及び光を避けて保管し、直射日光下での保管は避けること。

20.2　本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

22. 包装

＜アレモ®皮下注 15mg＞
1.5mL×1 本
＜アレモ®皮下注 60mg＞
1.5mL×1 本
＜アレモ®皮下注 150mg＞
1.5mL×1 本
＜アレモ®皮下注 300mg＞
3mL×1 本

23. 主要文献

1)　社内資料：第 I 相臨床試験（NN7415-3813 試験）
2)　社内資料：第 I 相臨床試験（NN7415-3981 試験）
3)　社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN7415-4311 試験）（202x 年 x 月 x 日承認 CTD2.7.2.3）
4)　社内資料：第Ⅲ相臨床試験（NN7415-4311 試験）
5)　Waters EK., et al.: Haemophilia. 2017;23(5):769-76
6)　社内資料:202x 年 x 月 x 日承認 CTD2.6.2.2
7)　Hilden I., et al.: Blood. 2012;119(24):5871-8
8)　Lauritzen B., et al.: Haemophilia. 2019;25(6):e379-82

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボケア相談室
〒100-0005　東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

Alhemo®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

1.8.2 概観

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、非臨床及び臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS）、医薬品リスク管理計画書（案）に基づき、また、類似する効能・効果にて国内で承認されている薬剤の使用上の注意を参考に設定した。添付文書関連の通知としては、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付、薬生発 0611 第 1 号）に従った。

「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定にあたり使用した、コンシズマブ（遺伝子組換え）（以下、コンシズマブ）の臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料）を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1　　コンシズマブの臨床データパッケージに含まれる臨床試験（評価資料）の概要

試験 ID	目的／デザイン	投与期間	被験者数 対象集団 (年齢)	コンシズマブの用量及び投与経路	状況
第 1 相試験					
3813	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	43 日	N = 52 健康被験者：28 インヒビターを保有しない血友病 A：21 インヒビターを保有しない血友病 B：3 (18-65 歳)	健康被験者: 静脈内投与: 0.0005, 0.005, 0.05, 0.25 mg/kg 皮下投与: 0.05, 0.25, 1 mg/kg 血友病 A/血友病 B 患者: 静脈内投与: 0.25, 1, 3, 9 mg/kg 皮下投与: 1, 3 mg/kg	完了
3981*	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	33 日	N = 8 健康日本人被験者 (20-64 歳)	0.25, 1 mg/kg 皮下投与	完了
3986[a]	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／非盲検、反復投与	2 週	N = 4 健康被験者：4 インヒビターを保有しない血友病 A：0 (18-64 歳)	0.25 mg/kg 8 回隔日皮下投与	完了
4159	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	11 週	N = 24 インヒビターを保有しない血友病 A (18-64 歳)	0.25, 0.5 及び 0.8 mg/kg 4 日ごと、12 回皮下投与	完了
第 2 相試験					
4255*	有効性及び安全性／非盲検、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-102 週	N = 36 (日本人被験者：4) インヒビターを保有しない血友病 A (18 歳以上)	0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	完了

4310*	有効性及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-94 週	N = 26 (日本人被験者：2) インヒビターを保有する血友病 A：16 インヒビターを保有する血友病 B：10 (18 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	完了
非介入					
4322*	患者の背景情報調査／非介入：日常臨床診療下[b]での治療を受けている患者	115 週以下	N = 231 (日本人被験者：17) インヒビターを保有しない血友病 A：75 インヒビターを保有しない血友病 B：72 インヒビターを保有する血友病 A：53 インヒビターを保有する血友病 B：31 (12 歳以上)	該当なし	完了
第 3 相試験					
4311*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：128-136 週	N = 133 (日本人被験者：7) インヒビターを保有する血友病 A：80 インヒビターを保有する血友病 B：53 (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	主要解析の cut-off 完了 延長パート実施中
4307*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：128-136 週	N = 156 (日本人被験者：11) インヒビターを保有しない血友病 A 及び B (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	実施中（申請資料に重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象のみ含める）

Notes: [a]Trial 3986 was prematurely terminated after first dose cohort with s.c. administration to healthy subjects due to findings in a then ongoing 26-week toxicity study leading to an unscheduled sacrifice of one monkey. [b]Patients in 4322 were not treated with concizumab. *: Trials including Japanese patients

Abbreviations: N = number of actual participants enrolled

1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「効能又は効果」（案）

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

1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

市販後に予定している集団を対象に、予定しているコンシズマブの投与方法を検討した第 3 相ピボタル試験である 4311 試験の結果から、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブの定期投与による出血予防は出血時治療と比較して、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の低下に対して効果があることが示された。

コンシズマブによる出血予防（定期投与）を受けた 127 例の被験者全体における、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。コンシズマブによる出血予防（定期投与）を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年、出血時治療（非定期投与）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率の中央値は 9.8 回／年であった。

出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイントの結果は上述の結果と一貫しており、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率を低下させるコンシズマブによる出血予防の有効性をさらに支持するものであった。

24 週間の治療を完了したかどうかにかかわらず、治療開始から 24 週以内に治療を伴う自然出血及び外傷性出血エピソードが発生しなかった血友病 A 及び B 患者（いずれもインヒビター保有）の割合は、出血時治療（非定期投与）と比較してコンシズマブの出血予防（定期投与）で高かった。

要約すると、出血時治療と比較してコンシズマブによる出血予防では、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の統計的に有意な低下が認められ、治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者の割合が高かった。よって、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブの定期投与による出血予防は、出血エピソードの発現回数の減少に対して有効であり、臨床的に意味のある効果を有することが支持された。健康関連の生活の質、コンシズマブによる治療負担に関する結果は肯定的なものであった。

安全性に関する評価の結果、コンシズマブは全体として安全であり、忍容性も良好であると考える。

全体的な有害事象の発現プロファイルは、血友病患者集団で予測されるものであると考えられた。コンシズマブで治療された被験者の有害事象の発現プロファイルは、報告された事象の種類及び最も高頻度で報告された有害事象（基本語別で 5%以上）の点で、反復投与が行われた 4 試験（4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）を通して概ね一貫していた。

血友病の分類の評価から、コンシズマブ投与による新たな安全性上の懸念は認められず、安全性プロファイルに血友病の分類間で明らかな違いはみられなかったことから、全体の安全性結果は「効能・効果」（案）で示す集団を通して適用できることが支持された。

結論として、得られたデータ全体に基づくと、コンシズマブの定期投与による出血予防により、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても好ましいベネフィットーリスクバランスが認められ、いずれの血友病のサブタイプにおいても出血エピソードを効果的に予防することができると考える。

以上より、本剤の「効能又は効果」（案）を 1.8.3.1 項に示した通り設定した。

1.8.4　「用法及び用量」の案及びその設定根拠

1.8.4.1　「用法及び用量」の案

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）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、0.20mg/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、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。

1.8.4.2　「用法及び用量」（案）の設定根拠

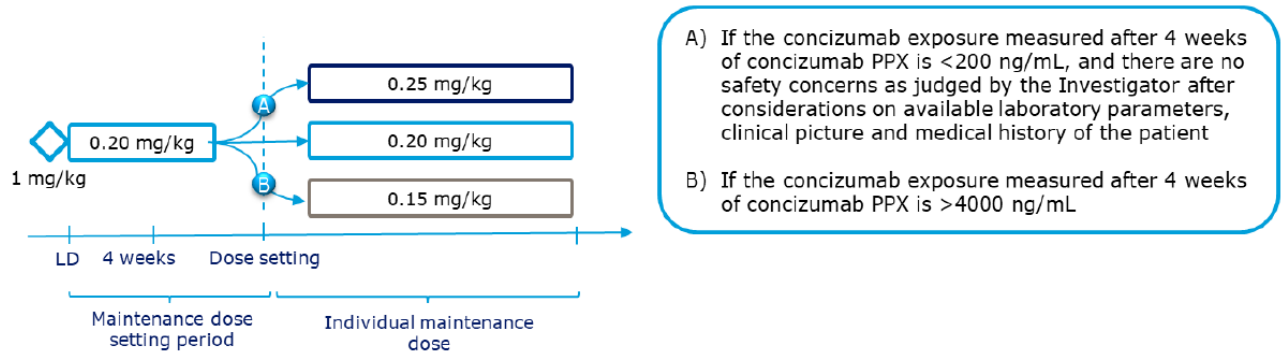
コンシズマブは、標的介在性の薬物動態モデル（TMDD）に従っており、その曝露量は患者内及び患者間で大きなばらつきを伴っている。これは、TMDD が標的介在性のクリアランスに影響を与える飽和プロセスであることに起因している。すなわち、コンシズマブの血漿中濃度が低いときクリアランスは高くなり、コンシズマブの血漿中濃度が高いときクリアランスは低くなる。コンシズマブの用法は、コンシズマブの血漿中曝露量を考慮した維持用量の設定により、このばらつきに配慮したものとなっている。

第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）においては、投与量は 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）であった。4310 試験では、来院 3 に非出血状態でエプタコグ アルファ〔活性型第Ⅶ因子製剤（rFVIIa）〕を投与する際にコンシズマブ濃度が確実に定常状態となるようにするため、来院 2 の初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与した。過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合には、0.20 mg/kg に増量できることとした。同じ基準に基づき、さらに 0.25 mg/kg に増量できることとした。

第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、コンシズマブによる治療は一時中断された。再開に伴い、コンシズマブの投与方法を図 1.8.4-1 に示す通り更新した。当該投与方法では、初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を投与し、2 日目以降は維持用量を設定するまでコンシズマブ 0.20 mg/kg を投与した。投与開始から 4 週後にコンシズマブの血漿中濃度を測定し、コンシズマブの曝露量に基づき維持用量を以下の通り設定する。

・曝露量 200 ng/mL 未満：1 日 1 回 0.25 mg/kg
・曝露量 200～4000 ng/mL：1 日 1 回 0.20 mg/kg
・曝露量 4000 ng/mL 超：1 日 1 回 0.15 mg/kg

図 1.8.4-1　　4311 試験再開時のコンシズマブの投与方法



Notes: Concizumab exposure level is measured at Visit 4a/9a.2; Individual maintenance dose setting takes place at Visit 4a.1/9a.3. Abbreviations: LD: loading dose, PPX: prophylaxis

4311 試験において、コンシズマブの曝露量の範囲は被験者ごとに維持用量を設定した後安定した。コンシズマブによる治療再開後の投与方法にてコンシズマブの投与を受けた被験者（非定期投与群に割り付けられた被験者は含まない）は 99 例であった。2 例の被験者が来院 4 前に投与を中止したため、維持用量が報告されなかった。残りの 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。用量を 0.25 mg/kg に増量後、曝露量は増加した。

治療再開後 4311 試験において改訂された投与方法に基づくコンシズマブの定期投与による出血予防（図 1.8.4-1）は、インヒビターを有する血友病 A 及び B 患者において、出血時治療と比較して、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の減少に対して効果があることが示された。

出血エピソードに関する曝露－反応解析から、このコンシズマブの投与方法により効果がプラトーとなる濃度が維持されることが示された。シミュレーションから、被験者ごとの維持用量の設定によりコンシズマブの曝露量の集団レベルの変動は小さくなることが支持された。

上記の結果ならびに安全性及び忍容性の結果から、図 1.8.4-1 に示すコンシズマブの投与方法はインヒビターを保有する成人及び青年（12 歳以上の患者）の血友病 A 及び B 患者に対する出血予防の選択肢として推奨される。

以上より、本剤の「用法及び用量」（案）を 1.8.4.1 項に示した通り設定した。

また、被験者ごとの維持用量の設定に関し、「用法及び用量に関連する注意」項に下記の注意事項を含める予定である。

7.1　本剤投与開始後の維持用量の用量調節に際しては、以下の事項に留意すること。
7.1.1　本剤投与開始から 4 週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kg への増量は血中濃度が 200ng/mL 未満である場合に、0.15mg/kg への減量は目安として血中濃度が 4000ng/mL 超である場合に、行うことができる。

7.1.2　7.1.1 に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期（本剤投与開始から 8 週以内目安）が望ましい。

7.1.3　患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

7.1.4　本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。

7.2　血中濃度の測定にあたっては、指定された方法を用いること。

1.8.5　「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤の臨床試験において重篤な血栓塞栓性事象の発現が複数例に認められている。観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。[8.1、9.1.2、11.1.2参照] 1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、9.1.2、11.1.2参照] 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。	1.1-1.3：第3相試験（4311試験及び4307試験）に組み入れられた3例において5件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、当該事象について想定しうるリスク要因を考慮し設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	CCDS（4.1: Contra-indications）に基づき設定した。タンパク製剤に対する過敏症反応は、軽度なものから生命を脅かすような重度のアレルギー/免疫反応をきたすものがある。本剤に対する過敏症反応の重症度や重篤性により、患者の日常生活に影響を及ぼす可能性がある。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤投与開始後の維持用量の用量調節に際しては、以下の事項に留意すること。 7.1.1 本剤投与開始から4週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。0.25mg/kgへの増量は血中濃度が200ng/mL未満である場合に、0.15mg/kgへの減量は目安として血中濃度が4000ng/mL超である場合に、行うことができる。 7.1.2 7.1.1に基づく用量調節は血中濃度の結果入手後早期（本剤投与開始から8週以内目安）が望ましい。 7.1.3 患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。 7.1.4 本薬の血中濃度が特に高くなった場合に血栓塞栓性事象の発現リスクが高まるおそれがある。 7.2 血中濃度の測定にあたっては、指定された方法を用いること。 7.3 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。 7.4 1日1回投与を遵守すること。投与を忘れた場合は翌日の用量を増やすことはせず、処方された用量を投与すること。	7.1及び7.2：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。これらの注意は第3相試験（コンシズマブによる治療の一時中断後）における投与方法に基づく。詳細は1.8.4.2参照。 7.3：CCDS（2.1: Dosage）に基づき、類似する効能・効果にて国内で承認されている薬剤の使用上の注意を参考に設定した。 7.4：CCDS（2.3: Missed dose）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.5　短期間の中断後に本剤による治療を再開する場合は、再度負荷投与を行わず、中断前の維持用量で投与を再開することができる。	7.5：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。個々の維持用量は投与開始から 8 週以内に設定され、ここで決められた投与量が患者にとって望ましい用量である。したがって、中断後再開する場合であっても中断前の維持用量で投与を再開するべきである。
8. 重要な基本的注意 8.1　臨床試験において、血栓塞栓症が認められている。血栓塞栓性事象があらわれることがあるので、血栓塞栓性事象の既往又は危険因子の有無を慎重に確認した上で、本剤の投与を開始すること。また、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し、以下の事項の注意の重要性について理解を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、9.1.2、11.1.2 参照]	8.1：第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、本注意を設定した。
8.2　活性型第Ⅶ因子製剤の投与は本剤投与開始 12 時間前までに、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤の投与は本剤投与開始 48 時間前までに中止すること。	8.2：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。本注意はコンシズマブの臨床試験において設定されたガイダンスに基づいており、臨床試験において安全性の懸念は認められなかった。活性型第Ⅶ因子製剤の投与中止が本剤投与開始 12 時間前までであるのは、活性型第Ⅶ因子製剤の半減期が短いことに基づく。活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤の投与中止が本剤投与開始 48 時間前までであるのは、臨床試験の治験実施計画書に基づくものであり、半減期の長さ及び安全性が理由である。
8.3　本剤投与中に出血が発生した場合は、以下の点に注意すること。 8.3.1　軽度から中等度の出血に対しては、バイパス止血製剤（活性型第VII因子製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第Ⅶ因子製剤）を投与できる。投与量や投与期間は、出血部位や程度に応じて判断すること。バイパス止血製剤による治療を行う場合は、各製剤の承認されている投与間隔で、承認されている最低用量を投与することが望ましい。活性型プロトロンビン複合体製剤については、24 時間以内の最高用量は体重 1kg 当たり 100 単位を上限とすることが望ましい。また、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確認すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.1、11.1.2 参照］	8.3.1：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。コンシズマブの *in vitro* 及び *ex vivo* のヒト試料を用いた試験では、コンシズマブを含む血漿に血液凝固第 VIII 因子、血液凝固第 IX 因子、活性型第Ⅶ因子製剤又は活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を加えたところ、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤とエミシズマブを併用した時にみられたような過剰な薬理作用（凝固亢進）の兆候は認められなかった。

使用上の注意（案）	設定根拠
	軽度及び中等度の出血の治療にあたっては「各国で承認された用法・用量における最低用量」を使用すべき、とのコンシズマブの臨床試験で設定されたガイダンスに基づいており、臨床試験において安全性の懸念は認められなかった。
8.3.2　本剤投与中にバイパス止血製剤の使用が必要になった場合に備え、バイパス止血製剤の投与量や投与間隔等をあらかじめ患者に指導すること。 8.3.3　他剤による出血時治療を行っている場合でも本剤の用量を変更しないこと。 8.3.4　重度の出血が生じた場合は、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。	8.3.2-8.3.4：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。
8.4　大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。なお、小手術時に本剤の用量を調節する必要はない。	8.4：CCDS（2.1: Dosage）に基づき設定した。本注意はコンシズマブの臨床試験で設定されたガイダンスに基づいている。詳細は CTD M2.7.3 臨床的有効性を参照。
8.5　本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 - 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 - 患者に対し、全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 - 添付されている取扱説明書を必ず読むよう患者に指導すること。 - 患者又はその家族に対し、自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。	8.5：自己注射にあたっての基本的注意として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1　合併症・既往歴等のある患者** 9.1.1　組織因子が過剰に発現している状態にある患者 組織因子が過剰に発現している状態（進行したアテローム性疾患、癌、挫滅、敗血症、炎症病態等）では、本剤投与により血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクが高まる可能性がある。	9.1.1：CCDS（4.3: Warnings and precautions for use）に基づき設定した。本剤の第 3 相試験に組み入れられた 3 例において発現した 5 件の非致死性血栓塞栓性事象により本剤の臨床試験が一時中断されたことを踏まえ、本注意の設定が必要と判断した。
9.1.2　血栓塞栓性事象の既往又は危険因子を有する患者 治療上の有益性と危険性を十分考慮すること。[1.1、1.2、8.1、11.1.2 参照]	9.1.2：第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、本注意を設定した。
9.4　生殖能を有する者	

使用上の注意（案）	設定根拠
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後 7 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 **9.5　妊婦** 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こと。生殖発生毒性試験は実施していない。一般に、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。 **9.6　授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は母乳に分泌されることが知られている。	9.4-9.6：CCDS（4.6: Information regarding fertility, pregnancy and lactation）に基づき、類似する効能・効果にて国内で承認されている薬剤の使用上の注意及び国内の関連通知を参考に設定した。
9.7　小児等 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.7：12 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意喚起が必要と判断し、本注意を設定した。
9.8　高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	9.8：高齢者に対する基本的注意として設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1　重大な副作用** 11.1.1　ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） そう痒、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.1：タンパク製剤に対する過敏症反応は、軽度なものから生命を脅かすような重度のアレルギー免疫反応をきたすことがある。臨床試験において、ショック、アナフィラキシーは報告されていないが、他のタンパク製剤と同様に、本剤においても発現する可能性があることから、本注意を設定した。
11.1.2　血栓塞栓性事象（0.8%） 観察を十分に行い、血栓塞栓性事象が疑われる場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.1、1.2、8.1、9.1.2 参照］	11.1.2：血栓塞栓性事象は、重篤で生命を脅かす可能性があり、本剤の臨床試験で報告されていることから、本注意を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
11.2　その他の副作用 5%以上：注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位蕁麻疹、注射部位血腫、注射部位そう痒感、注射部位内出血及び注射部位腫脹等）（17.3%） 1～5%未満：過敏症 頻度不明：そう痒症 免疫系障害 皮膚および皮下組織障害 一般・全身障害および投与部位の状態 臨床検査：プロトロンビンフラグメント１・２増加 臨床検査：フィブリンＤダイマー増加	11.2：副作用の発現頻度は本剤の 3 相試験（4311 試験）の成績に基づく（Appendix A 参照）。 「注射部位反応」及び「プロトロンビンフラグメント１・２増加」はグループ化した事象名である。 「プロトロンビンフラグメント１・２増加」及び「プロトロンビン量増加」はいずれも「プロトロンビンフラグメント１・２増加」としてグループ化した。 また、4311 試験では 1%未満の発現頻度であるが CCDS に記載がある「そう痒症」を「頻度不明」として含めた。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤存在下で、プロトロンビン時間に基づく凝固法により FVII 活性が高く測定される。	12：FVII 活性を FVII 凝固一段法で測定したところ、コンシズマブ存在下で FVII の回収率の上昇が認められたため本注意を設定した。
14. 適用上の注意 **14.1　薬剤投与前の注意** 14.1.1　本剤は無色～微黄色の澄明～僅かに濁った液であり、半透明の微粒子が認められることがある。薬液が変色している場合には、本剤を使用しないこと。 14.1.2　本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 **14.2　薬剤投与時の注意** **14.2.1　投与時** 本剤は、JIS T 3226-2 に準拠した 32G・4mm の A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスでおこなっている。針の長さが 4 ㎜を超える A 型専用注射針を使用する場合や子供又は痩躯患者が使用する場合は、筋肉内注射を避けるための処置（皮膚をつまんだ状態で注射するなど）を指導すること。	14.1.1：CCDS（1.2.8: Appearance of product）及び CCDS（6.7: Other handling information）に基づき、類似する効能・効果にて国内で承認されている薬剤の使用上の注意を参考に設定した。 14.1.2：他のプレフィルド製剤の使用上の注意を参考に設定した。 14.2.1：CCDS（6.4: How supplied primary and secondary packaging、6.7: Other handling information)に基づき、他のプレフィルド製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2.2　投与部位 腹部又は大腿部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更すること。皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位あるいはほくろや傷がある部位には投与しないこと。	14.2.2：CCDS（2.2: Method of administration）に基づき設定した。本注意はコンシズマブの第 3 相試験で設定されたガイダンスに基づいている。
14.2.3　その他 (1)　本剤に薬液を補充しないこと。 (2)　本剤は製剤ごとに 1 人の患者が使用し、複数の患者と共有しないこと。	14.2.3 (1)-(2)：CCDS（6.7: Other handling information）に基づき、他のプレフィルド製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(3)　他の医薬品と混合しないこと。	14.2.3 (3)：CCDS（6.3: Incompatibilities）に基づき、他のプレフィルド製剤の使用上の注意を参考に設定した。
14.3　薬剤投与後の注意 14.3.1　使用開始後は冷蔵庫または室温（30℃以下）で保管し、4 週以内に使用すること。	14.3.1：CCDS（6.2: Storage conditions）及び安定性試験の結果に基づき設定した。
14.3.2　汚染、感染及び液漏れ防止のため、注射針を付けたまま保管せず、注射の後は毎回注射針を廃棄すること。	14.3.2：CCDS（6.7: Other handling information）に基づき、他のプレフィルド製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1　臨床使用に基づく情報** 15.1.1　本剤による治療期間〔4159 試験：11 週間、4255 試験及び 4310 試験（76 週間以上）ならびに 4311 試験（32 週間以上）〕中、本剤による治療を受けた 185 例中 47 例（25%）で抗コンシズマブ抗体の発生が認められた。このうち 12 例（6.5%）で *in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が陽性であった。*in vitro* 中和抗コンシズマブ抗体が発生した 1 例において、遊離 TFPI 濃度がベースライン値まで戻った。	15.1.1：本剤の臨床試験の結果に基づき、CCDS（3.1: Clinical efficacy and safety data）を参考に設定した。
15.1.2　免疫寛容導入療法と本剤を併用した際の安全性及び有効性は確立していない。	15.1.2：免疫寛容導入療法と本剤を併用したデータはないため設定した（CCDS（2.1: Dosage））。
20. 取扱い上の注意 20.1　凍結を避けること。また、熱及び光を避けて保管し、直射日光下での保管は避けること。 20.2　本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。	20.1：CCDS（6.2: Storage conditions）及び安定性試験の結果に基づき設定した。 20.2：本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、血液製剤代替医薬品に分類される薬剤の使用上の注意を参考に設定した。

Appendix A Exploratory pool document

Table of contents

Page

1: Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - safety analysis set - trials 4311 3
2: Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - safety analysis set - trials 4311 4

Statistical documentation

1: Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - summary - safety analysis set - trials 4311

	Total N	(%)	E	[R]
N	127			
PYE	111.8			
Total events	33	(26.0)	103	[0.9]
一般・全身障害および投与部位の状態	22	(17.3)	42	[0.4]
注射部位紅斑	9	(7.1)	13	[0.1]
注射部位蕁麻疹	3	(2.4)	7	[0.1]
注射部位血腫	3	(2.4)	5	[0.0]
注射部位そう痒感	3	(2.4)	4	[0.0]
注射部位内出血	2	(1.6)	5	[0.0]
注射部位反応	2	(1.6)	2	[0.0]
注射部位腫脹	2	(1.6)	2	[0.0]
注射部位出血	1	(0.8)	1	[0.0]
注射部位硬結	1	(0.8)	1	[0.0]
注射部位疼痛	1	(0.8)	1	[0.0]
注射部位発疹	1	(0.8)	1	[0.0]
臨床検査	10	(7.9)	26	[0.2]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	7	(5.5)	12	[0.1]
フィブリンＤダイマー増加	6	(4.7)	11	[0.1]
血中フィブリノゲン減少	1	(0.8)	1	[0.0]
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.8)	1	[0.0]
線維素溶解	1	(0.8)	1	[0.0]
神経系障害	3	(2.4)	19	[0.2]
片頭痛	1	(0.8)	12	[0.1]
前兆を伴う片頭痛	1	(0.8)	4	[0.0]
前兆	1	(0.8)	1	[0.0]
浮動性めまい	1	(0.8)	1	[0.0]
頭痛	1	(0.8)	1	[0.0]
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.6)	6	[0.1]
関節痛	1	(0.8)	4	[0.0]
筋骨格硬直	1	(0.8)	1	[0.0]
変形性脊椎症	1	(0.8)	1	[0.0]
胃腸障害	2	(1.6)	3	[0.0]
腹痛	1	(0.8)	1	[0.0]
吐血	1	(0.8)	1	[0.0]
メレナ	1	(0.8)	1	[0.0]
免疫系障害	2	(1.6)	2	[0.0]
過敏症	2	(1.6)	2	[0.0]
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)	2	[0.0]
そう痒症	1	(0.8)	2	[0.0]
心臓障害	1	(0.8)	1	[0.0]
うっ血性心筋症	1	(0.8)	1	[0.0]
眼障害	1	(0.8)	1	[0.0]
硝子体浮遊物	1	(0.8)	1	[0.0]
腎および尿路障害	1	(0.8)	1	[0.0]
腎梗塞	1	(0.8)	1	[0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data from 4311 are excluded. Adverse events on concizumab are included.

2: Adverse events on concizumab - possibly or probably related to trial product - by system organ class and preferred term - Japanese subjects - summary - safety analysis set - trials 4311

	Total		
	N	(%)	E [R]
N	6		
PYE	7.7		
Total events	4	(66.7)	9 [1.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(50.0)	3 [0.4]
注射部位反応	1	(16.7)	1 [0.1]
注射部位腫脹	1	(16.7)	1 [0.1]
注射部位蕁麻疹	1	(16.7)	1 [0.1]
臨床検査	2	(33.3)	6 [0.8]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	2	(33.3)	4 [0.5]
フィブリンDダイマー増加	1	(16.7)	2 [0.3]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure, PYE: patient years of exposure.
MedDRA 24.1.
Subjects exposed to concizumab are included. This means that on-demand data from 4311 are excluded.
Adverse events on concizumab are included.

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 5

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知（令和 2 年 7 月 3 日薬生薬審発 0703 第 2 号「医薬品の一般的名称について」）により、以下の通り通知された。

登録番号: 301-5-B8
医薬品一般的名称
JAN（日本名）: コンシズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英名）: Concizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

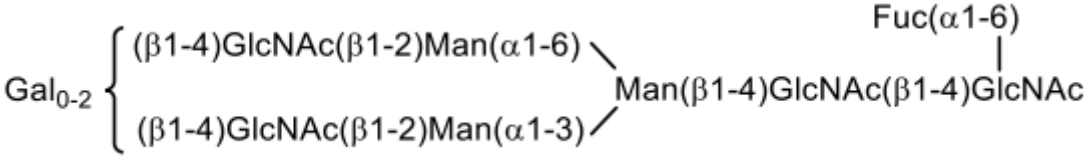
```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL ESDGKTYLNW YLQKPGQSPQ
LLIYLVSILD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQATHFP
QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT
ISRSGSYSYF 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 SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
```

H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング
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

主な糖鎖の推定構造：



分子式：

$C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2178}H_{3360}N_{580}O_{682}S_{17}$

L 鎖 $C_{1053}H_{1646}N_{276}O_{341}S_{6}$

本質記載：

（日本語）

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（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

（英語）

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 (γ4-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下の内容で WHO Drug Information, Vol.27, No. 3, 2013 に記載されている。

Recommended INN: List **70**　　WHO Drug Information Vol. 27, No. 3, 2013

---

concizumabum #

concizumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TFPI (tissue factor pathway inhibitor, lipoprotein-associated coagulation inhibitor)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-448) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M11>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (122-219), hinge S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.00%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimer (227-227":230-230")-bisdisulfide

concizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, inhibiteur de la coagulation associé aux lipoprotéines)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 (1-448) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (85.70%) -(IGHD)- IGHJ3*01 M11>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (122-219), charnière S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.00%) - IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure

concizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular, inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-448) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-21*01 (85.70%) -(IGHD)- IGHJ3*01 M11>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (122-219), bisagra S10>P (229) (220-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (122-448)], (135-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (90.00%) - IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT  50
ISRSGSYSYF PDSVQGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARLG 100
GYDEGDAMDS WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL ESDGKTYLNW YLQKPGQSPQ  50
LLIYLVSILD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQATHFP 100
QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 148-204 262-322 368-426
22"-96" 148"-204" 262"-322" 368"-426"
Intra-L 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"
Inter-H-L 135-219' 135"-219'"
Inter-H-H 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"

コンシズマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

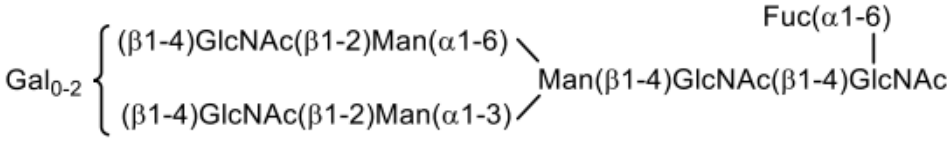
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.2 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ 6

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	（日本名）：コンシズマブ（遺伝子組換え） （英　名）：Concizumab (Genetical Recombination)
構造式	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 QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC H鎖 EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT ISRSGSYSYF 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 SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング 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 主な糖鎖の推定構造 
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

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>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、0.20mg/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、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：コンシズマブ（遺伝子組換え）
製剤：
• アレモ皮下注 15mg〔1 筒（1.5mL）中、コンシズマブ（遺伝子組換え）15mg 含有〕
• アレモ皮下注 60mg〔1 筒（1.5mL）中、コンシズマブ（遺伝子組換え）60mg 含有〕
• アレモ皮下注 150mg〔1 筒（1.5mL）中、コンシズマブ（遺伝子組換え）150mg 含有〕
• アレモ皮下注 300mg〔1 筒（3.0mL）中、コンシズマブ（遺伝子組換え）300mg 含有〕</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table><tr><td>概略の致死量（mg/kg）</td><td>静脈内</td><td>皮下</td></tr><tr><td>サル</td><td>♂♀ >20</td><td>♂♀ >200</td></tr></table>
亜急性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間 (週)</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>無毒性量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>サル</td><td>4</td><td>静脈内</td><td>0
30
mg/kg/週</td><td>♂♀30
mg/kg/週</td><td>血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。投与に関連した有害変化は認められなかった。</td></tr><tr><td></td><td></td><td>皮下</td><td>3
9
mg/kg/日</td><td>♂♀9
mg/kg/日</td><td>血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。投与に関連した有害変化は認められなかった。</td></tr><tr><td>サル</td><td>13</td><td>静脈内</td><td>200
mg/kg/週</td><td>♂♀< 200
mg/kg/週</td><td>血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。
有害変化として、肺の血栓及び血管変化。</td></tr><tr><td></td><td></td><td>皮下</td><td>0
1
10
50
mg/kg/日</td><td>♂♀ 1
mg/kg/日</td><td>血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマーの増加。
有害変化として、肝臓、肺及び心臓の血栓、肺の血管変化。</td></tr></table></td></tr>
</table>

毒性
（続き）

慢性

動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
サル	26	静脈内	30 mg/kg/週	♂♀< 30 mg/kg/週	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。 有害変化として、肺、心臓及び注射部位における血栓及び胚における血管変化。
		皮下	0 3 9 mg/kg/日	♂♀< 3 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。 有害変化として、一般状態の悪化、肺、精巣上体、胸腺、肝臓及び注射部位における血栓、肺、脳脈絡叢及び注射部位における血管変化。
		皮下	0 0.5 1 9 mg/kg/日	♂♀ 1 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。血小板の減少、PT 及び APTT の延長。 有害変化として、心臓、肝臓、肺、脾臓、精巣上体及びリンパ節における血栓並びに主として肺、脳脈絡叢及び注射部位における限局性の血管変化。
サル	52	皮下	0 0.5 1 9 mg/kg/日	♂♀ 0.5 mg/kg/日	血液凝固の薬理作用であるフィブリノゲン濃度の減少、TAT 及び D-ダイマー濃度の増加。血小板の減少、PT 及び APTT の延長。 有害変化として、心臓、肝臓、肺、脾臓、精巣上体及びリンパ節における血栓並びに肺、脳脈絡叢及び注射部位における限局性の血管変化。

副作用

副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：33 例/127 例[注)] =26.0%

注：日本人が参加した第 3 相試験（NN7415-4311 試験）の全集団の症例数

副作用の種類	件数
注射部位紅斑	13
プロトロンビンフラグメント１・２増加	12
片頭痛	12
フィブリンＤダイマー増加	11
注射部位蕁麻疹	7

会社

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　　製剤：輸入

1.10.2　生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

（別紙）

別紙様式１

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

一般名：	コンシズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	アレモ皮下注１５ｍｇ／６０ｍｇ／１５０ｍｇ／３００ｍｇ
申請者：	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
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）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、0.20mg/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、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。
生物由来原材料の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原材料	☐人由来細胞・組織、☐人由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；コンシズマブ原薬の製造用チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	CHO 細胞はコンシズマブ原薬の製造用セルバンクとして使用する。セルバンクはスクリーニングによって微生物（細菌、真菌及びマイコプラズマ）及びウイルスが存在しないことを確認する。*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験によってウイルスの混入及び汚染がないことを確認する。平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（ICH ガイドライン Q5A（R1））に従っている。スクリーニング・管理の概要は別添 1 に示す。
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	セルバンクによる製造後、[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程、[redacted]ウイルス不活化工程、[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程、孔径 20 nm のナノフィルターによるウイルスろ過工程及び[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程によ

	って精製する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ICH ガイドライン Q5A（R1）に従っている。ウイルスクリアランス試験結果の概要は別添２に示す。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	CHO 細胞は最終製剤中に存在しない。製造工程の概要は別添３に示す。

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）]	コンシズマブ原薬の製造用 CHO 細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別紙様式１に記す。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別紙様式１に記す。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙様式１に記す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙様式１に記す。

注１）　複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。

注２）　動物種、使用部位も記載する。

注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）　生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）　生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添１：スクリーニング・管理の概要

コンシズマブ原薬製造用 CHO 細胞株の概要

試験項目	マスターセルバンク	ワーキングセルバンク	*in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された製造用細胞
レトロウイルス及びその他内在性ウイルスの試験：			
Mus dunni 細胞（S^+L^-）との共培養による感染性レトロウイルスの検出	ウイルスを検出せず	試験せず	ウイルスを検出せず
透過型電子顕微鏡（TEM）	A 型及び C 型 RVLP を検出	試験せず	A 型及び C 型 RVLP を検出
非内在性又は外来性ウイルスの試験：			
外来性ウイルス検出の *in vitro* 試験 [1]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
ウイルス汚染検出の *in vivo* 試験 [2]	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
ハムスター抗体産生（HAP）試験 [3]	ウイルスを検出せず	試験せず	試験せず
マイコプラズマの試験：			
マイコプラズマ否定試験 [4]	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマを検出せず
細菌及び真菌の試験：			
無菌試験	細菌又は真菌の発育を認めず	細菌又は真菌の発育を認めず	試験せず

[1] 哺乳類指標細胞：[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

[2] 用いた動物：[redacted]、[redacted]及び[redacted]

[3] ウイルス名：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

[4] 試験方法：培養法及び指標細胞法（欧州薬局方 2.6.7）

別添２：ウイルスクリアランス試験結果の概要

コンシズマブ原薬のウイルスクリアランス評価試験の結果

工程	精製工程の内容	eMuLV （log_{10}）	MVM （log_{10}）	IBRV （log_{10}）
ステップ 4	[redacted]アフィニティー クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]及び[redacted]	[redacted]
ステップ 5	[redacted]処理	[redacted]及び [redacted]	[redacted]	[redacted]及び [redacted]
ステップ 6	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]及び [redacted]	[redacted]及び[redacted]	[redacted]及び [redacted]
ステップ 7	孔径 20 nm のナノフィルター ウイルスろ過	[redacted][1]	[redacted]及び[redacted]	[redacted]及び [redacted]
ステップ 8	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted] 及び [redacted]	[redacted]及び[redacted]	[redacted]及び [redacted]
推定総ウイルスクリアランス値（平均）[2]		>20.7	13.0	>23.0
推定総ウイルスクリアランス値（最低値）[3]		>15.2 （>20.4）[4]	12.6	>22.5

1 当該工程のウイルスクリアランス試験は 1 回のみ実施した。

2 各工程のウイルスクリアランス試験の測定結果から得た平均対数減少値を加算した値。

3 各工程のウイルスクリアランス試験の測定結果のうち最小対数減少値を加算した値。

4 脚注 1 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対数減少値を加算した総クリアランス値を示す。なお、ステップ 7 ウイルスろ過工程を含めた総ウイルスクリアランス値は、参考値として括弧内に示す。

eMuLV：マウス白血病ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、IBRV：ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス

別添３：製造工程の概要（フローチャート）

コンシズマブ原薬の製造工程

製造工程	外来性感染性物質の管理
MCB	MCB 以外にヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験（*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験）、微生物汚染の管理（細菌、真菌及びマイコプラズマ）
↓	
WCB	MCB 以外にヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験（*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験）、微生物汚染の管理（細菌、真菌及びマイコプラズマ）
↓	
細胞培養及び回収	WCB 以外にヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験（*in vitro* 試験）、微生物汚染の管理（細菌、真菌及びマイコプラズマ）
↓	
精製： ステップ 4：[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程、ステップ 5：[redacted]ウイルス不活化工程[redacted]、ステップ 6：[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程[redacted]、ステップ 7：孔径 20 nm のナノフィルターによるウイルスろ過工程（[redacted] 孔径 20 nm のフィルター）及びステップ 8：[redacted]クロマトグラフィーによる精製工程[redacted]を含む	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランス能がバリデートされたシステム（別添２参照）
↓	
原薬	ヒト・動物由来原材料を使用しない

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	評価
3.2.S.2.2 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Process Description for Cell Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for Purification	評価
	3.2.S.2.2-3	Batch and Scale Definition for Cultivation and Purification	評価
	3.2.S.2.2-4	Column Lifetime and Conditions for Use and Re-use	評価
	3.2.S.2.2-5	Filling, Storage and Transportation	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Extractables and Leachables Studies for Column Resins	評価
	3.2.S.2.3-2	Source, History, and Generation of the Cell Substrate	評価
	3.2.S.2.3-3	Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
	3.2.S.2.3-4	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank	評価
	3.2.S.2.3-5	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank	評価
	3.2.S.2.3-6	Protocol for Establishment of Future Working Cell Bank	評価
	3.2.S.2.3-7	Characterisation of the End of Production Cells and Cells at the Limit of in Vitro Cell Age	評価
	3.2.S.2.3-8	Control of Raw Materials used for Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.3-9	Control of Raw Materials used for Purification	評価
	3.2.S.2.3-10	Control of Materials - Filters	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1	Overview of Analytical Procedures used for In-Process tests	評価
	3.2.S.2.4-2	Description of Purity, HMWP and Content by [redacted] UPLC	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.S.2.4-3	Description of Identity and Isoforms by iCIEF	評価
	3.2.S.2.4-4	Description of Carbohydrate Map by UPLC	評価
	3.2.S.2.4-5	Description of Residual ＊不純物J by ELISA	評価
	3.2.S.2.4-6	Description of CHO Host Cell Protein by ELISA	評価
	3.2.S.2.4-7	Holding Times for Concizumab In-process Material	評価
	3.2.S.2.4-8	Protocol for Reprocess of Virus Filtration and Bioburden Reduction Filtration	評価
	3.2.S.2.4-9	In-process control for Cell Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.4-10	In-process Control for Purification	評価
	3.2.S.2.4-11	Description of Mycoplasma Test	評価
	3.2.S.2.4-12	Description for in vitro Assay for Adventitious Viruses	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.5-1	Process Performance Qualification, Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.5-2	Process Performance Qualification Purification	評価
	3.2.S.2.5-3	Continued Process Verification for Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.5-4	Continued Process Verification for Purification	評価
	3.2.S.2.5-5	Evaluation of Removal of Product and Process Related Impurities	評価
	3.2.S.2.5-6	Process Evaluation for Cell Cultivation and Harvest	評価
	3.2.S.2.5-7	Process Evaluation for Purification	評価
	3.2.S.2.5-8	Process Parameter Risk Assessment	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1	Comparability of Drug Substance Manufactured in Development with Drug Substance from Final Facility	評価
	3.2.S.2.6-2	Comparability of Drug Substance Manufactured during Early Development Phases	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.S.2.6-3	Manufacturing Process Development	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and other Characteristics	評価
3.2.S.3.2 不純物	3.2.S.3.2-1	Impurities in Drug Substance	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Specification for Drug Substance	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure M133 Content and HMWP by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure M134 [redacted] by [redacted] UHPLC	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure M136 Purity and Total fragments by CE-SDS	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure M138 Identity and [redacted] by iCIEF	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure M139 CHO Host Cell Proteins by ELISA	評価
	3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure M140 Residual ＊不純物J by ELISA	評価
	3.2.S.4.2-8	Analytical Procedure M141/M133 Specific Activity by Coagulation Assay	評価
	3.2.S.4.2-9	Analytical Procedure M175 Carbohydrate map by UHPLC	評価
	3.2.S.4.2-10	Analytical Procedure M178 Determination of ＊不純物A Forms	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedure M133 Content and HMWP by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure M134 [redacted] by [redacted] UHPLC	評価
	3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure M136 Purity and Total fragments by CE-SDS	評価
	3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure M138 Identity and [redacted] by iCIEF	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure M139 CHO Host Cell Proteins by ELISA	評価
		3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure M140 Residual ＊不純物J by ELISA	評価
		3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedure M141/M133 Specific Activity by Coagulation Assay	評価
		3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedure M175 Carbohydrate map by UHPLC	評価
		3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedure M178 Determination of ＊不純物A Forms	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification for Drug Substance	評価
		3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-2	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-3	Establishment of Novo Nordisk Secondary Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-4	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	3.2.S.6-1	Container Closure System for Drug Substance	評価
		3.2.S.6-2	Compatibility of the Container Closure System for Drug Substance	評価
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment for Drug Substance	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	3.2.S.7.3-1	Forced Degradation Study	評価
		3.2.S.7.3-2	Process Performance Qualification Stability Data for Drug Substance	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.S.7.3-3	Supportive Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-4	Primary Stability Data for Drug Substance	評価
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product Pharmaceutical Development	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development for Drug Product	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System for Drug Product	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes for Drug Product	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility of Drug Product	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers for Drug Product	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula for Drug Product	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
		3.2.P.3.3-2	Manufacturing process and Process Controls for the Drug-Device Combination Product	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
		3.2.P.3.4-2	Control of Critical Manufacturing Steps for the Drug-Device Combination Product	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Validation Summary	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Validation for the Drug-Device Combination Product	評価
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		該当資料なし	

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6	新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification for Concizumab Drug Product in PDS290 Pen-injector	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	Overview of Analytical Procedures for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure M135 Determination of Identity and Content of Phenol by [redacted] HPLC	評価
		3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure A8063a for Dose Accuracy	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1	Validation of analytical procedure M135 Determination of Identitiy and Content of Phenol by [redacted] HPLC	評価
		3.2.P.5.3-2	Verification Summary of A 8063a for Dose Accuracy	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses for Drug Product	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Impurities and Comparability of Drug Product	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specification for Concizumab Drug Product in PDS290 Pen-injector	評価
		3.2.P.5.6-2	Control Strategy for Concizumab Drug Product in PDS290 Pen-injector	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Cartridge 1.5 ml, ID 9.5 System Report for EMK0548 with Chlorobutyl Rubber Plunger	評価
		3.2.P.7-2	Cartridge 1.5 ml, ID 9.25 Component Report for 2031980	評価
		3.2.P.7-3	System Report for EMK0502 with Chlorobutyl Rubber Plunger	評価
		3.2.P.7-4	Cartridge 3 ml Component Report for 2032317	評価
		3.2.P.7-5	Laminate Rubber Component Report for 1234056	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.P.7-6	Chlorobutyl Rubber Plunger Component Report for 2131002	評価
		3.2.P.7-7	PDS290 concizumab pen-injector Summary Report of Qualification Testing	評価
		3.2.P.7-8	Summary of technical Documentation (JSTED)	評価
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Stability Protocol and Stability Commitment for Primary Stability in Cartridge	評価
		3.2.P.8.2-2	Stability Commitment for Process Performance Qualification Batches	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	Primary Stability Data in Cartridge	評価
		3.2.P.8.3-2	Suppotive Stability Data in Cartridge	評価
		3.2.P.8.3-3	Primary Stability Data in PDS290 Concizumab Pen-Injector	評価
		3.2.P.8.3-4	In-use Stability Data at 5 °C in Cartridge	評価
		3.2.P.8.3-5	In-use Stability Data at 30 °C in Cartridge	評価
		3.2.P.8.3-6	Photostability Data for Drug Product in PDS290 Concizumab Pen-injector	評価
		3.2.P.8.3-7	Long-term Stability Data after Assembly, Packaging and Transport Simulation	評価
		3.2.P.8.3-8	Stability Data for Process Performance Qualification Batches in Cartridge	評価
		3.2.P.8.3-9	Stability Data for PPQ Batches in PDS290 Concizumab Pen-Injector	評価
		3.2.P.8.3-10	Stability Data of Device Performance Parameters	評価
		3.2.P.8.3-11	In-use Stability Data at 5°C and 30°C of Device Performance Parameters	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facility and Equipment for Cell Cultivation, Clarification of Harvest and Purification	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.A.1-2	Floor Plans - [redacted]	評価
	3.2.A.1-3	Suitability Evaluation of process aids in the drug substance manufacturing process	評価
	3.2.A.1-4	Sterile Filter Validation for Drug Product	評価
	3.2.A.1-5	Procedures and Specifications for Media Fills & Actions Concerning Product When Media Fills Fail	評価
	3.2.A.1-6	Facility and Equipment for lyophilised and liquid parenteral	評価
	3.2.A.1-7	Classification floor plans and flows	評価
	3.2.A.1-8	Building FF - Appendix A: Floor plan - ground floor classification	評価
	3.2.A.1-9	Building FF - Appendix B: Floor plan - ground floor pressure differentials	評価
	3.2.A.1-10	Building FF - Appendix C: Floor plan - ground floor personnel flow	評価
	3.2.A.1-11	Building FF - Appendix D: Floor plan - ground floor product and waste flow	評価
	3.2.A.1-12	Building FF - Appendix E: Floor plan - ground floor equipment flow	評価
	3.2.A.1-13	Building FF - Appendix F: Floor plan - basement classification	評価
	3.2.A.1-14	Building FF - Appendix G: Floor plan - basement personnel flow	評価
	3.2.A.1-15	Suitability evaluation of process aids in the drug product manufacturing process	評価
	3.2.A.1-16	Facilities and Equipment for Assembly and Packaging	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
	3.2.A.2-2	BioReliance. “Detection of infectious retrovirus by co-cultivation with Mus dunni cells (5 passages, PG4 S+L- end-point)”	評価
	3.2.A.2-3	BioReliance. “Quantitative transmission electron microscopy of sections for the detection of viruses, fungi, yeast, bacteria and mycoplasmas”	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.A.2-4	BioReliance. “Extended in vitro assay (incorporating day 14 passage) for the detection of viral contaminants in six well plates using 4 detector cell lines”	評価
	3.2.A.2-5	BioReliance. “Extended in vitro assay (incorporating day 14 passage) for the detection of viral contaminants in six well plates using 4 detector cell lines (spiked test article)”	評価
	3.2.A.2-6	BioReliance. “Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs”.	評価
	3.2.A.2-7	BioReliance. “Hamster antibody production test”.	評価
	3.2.A.2-8	BioReliance. “Test for the detection of mycoplasmas including qualification of test article in accordance with the European Pharmacopoeia, section 2.6.7 mycoplasmas”.	評価
	3.2.A.2-9	BioReliance. “In Vitro assay for the detection of viral contaminants in six well plates using 4 detector cell lines”.	評価
	3.2.A.2-10	BioReliance. “Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs”.	評価
	3.2.A.2-11	BioReliance. “Test for the detection of mycoplasmas including qualification of test article in accordance with the European Pharmacopoeia, section 2.6.7 mycoplasmas”.	評価
	3.2.A.2-12	BioReliance. “Detection of infectious retrovirus by co-cultivation with Mus dunni cells (5 passages, PG4 S+L- end-point)”.	評価
	3.2.A.2-13	BioReliance. “Quantitative transmission electron microscopy of sections for the detection of viruses, fungi, yeast, bacteria and mycoplasmas”.	評価
	3.2.A.2-14	BioReliance. “Extended in vitro assay (incorporating day 14 passage) for the detection of viral contaminants in six well plates using 4 detector cell lines”.	評価
	3.2.A.2-15	BioReliance. “Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs”.	評価
	3.2.A.2-16	BioReliance. “Test for the presence of agar-cultivable and non agar-cultivable mycoplasma (USP, EP, 1993 PTC)”.	評価
	3.2.A.2-17	BioReliance. “Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy”.	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.A.2-18	BioReliance. “Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy”.	評価
	3.2.A.2-19	BioReliance. “Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy”	評価
	3.2.A.2-20	Thomsen J. “Virus clearance evaluation of the ＊不純物J column (Z1) in the NN7415 purification process, using MVM”.	評価
	3.2.A.2-21	Chadfield M. “Virus clearance evaluation of [redacted] of eMuLV during purification of Anti-TFPI”.	評価
	3.2.A.2-22	Kærsgaard P. “Virus clearance evaluation of [redacted] of IBRV during purification for NN7415”.	評価
	3.2.A.2-23	Thomsen J. “Virus clearance evaluation of the [redacted] Chromatography step (Z2) in the concizumab manufacturing process, using eMuLV”	評価
	3.2.A.2-24	Kærsgaard P. “Virus clearance evaluation of the [redacted] column (Z2) in the NN7415 purification process, using MVM”.	評価
	3.2.A.2-25	Hjelholt S. J. “Virus clearance evaluation of the [redacted] Chromatography step (Z2) in the concizumab manufacturing process, using IBRV”	評価
	3.2.A.2-26	Bindslev L. “Virus filtration of eMuLV in the anti-TFPI purification process”	評価
	3.2.A.2-27	Bindslev L. “Virus filtration of MVM in the purification process for anti-TFPI (K3)”.	評価
	3.2.A.2-28	Thomsen J. “Virus Clearance evaluation of virus filtration step K3 of concizumab purification process using IBRV”.	評価
	3.2.A.2-29	Bindslev L. “Virus clearance of [redacted] membrane of eMuLV in the Anti-TFPI mAb purification process”.	評価
	3.2.A.2-30	Schrøder L. “Virus clearance of eMuLV by the [redacted] membrane (K4) in the NN7415 purification process ．	評価
	3.2.A.2-31	Bindslev L. “Virus clearance of [redacted] membrane of MVM in the Anti-TFPI mAb purification process “.	評価
	3.2.A.2-32	Hjelholt S. J. “Virus clearance evaluation of the [redacted] membrane step (K4) in the Concizumab purification process, using IBRV”.	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.A.2-33	Hjelholt S. J. “Virus clearance evaluation of [redacted] used 100 times on the Z2 [redacted] step using eMuLV and MVM”.	評価
		3.2.A.2-34	Ellgaard T. W. “Virus clearance evaluation of [redacted] used 100 times on the Z2 [redacted] step with IBRV.	評価
		3.2.A.2-35	Hjelholt S. J. “Justification of the virus removal capacity of the 20 nm virus filtration step (K3) in the Concizumab purification process with regards to the operating pressure”.	評価
3.2.A.3	添加剤		該当資料なし	
3.2.R	各極の要求資料		該当資料なし	
3.3	参考文献	3.3-1	Allen, P. V. et al, 1991, Pharm. Res.	－
		3.3-2	Brorson 2003 J. Chromatogr A. 155	－
		3.3-3	Du 2012 MAbs. 578Du 2012 MAbs. 578	－
		3.3-4	Edelman, G.M.et al., 1969	－
		3.3-5	EMA CPMP BWP 268 95	－
		3.3-6	Gebbink 2009 FEBS Lett. 2691	－
		3.3-7	Harris 2004 Drug Dev Res. 137	－
		3.3-8	ICH Harmonised Guideline Q3C(R8) 20 May 2021	－
		3.3-9	Lute 2008 J Chromatogr A. 17	－
		3.3-10	Mattila 2019 PDA J Pharm Sci Technol. 470	－
		3.3-11	Nowak 2017 MAbs. 1217	－
		3.3-12	Pace 1995 Protein Sci. 2411	－
		3.3-13	Paskiet D 2013 PDA J of Pharm Sci & Tech	－
		3.3-14	Puck, TT et al. J. EXP. MED - 1958	－
		3.3-15	Vanderlaan 2018 Biotecnol. Prog. 828	－
		3.3-16	WHO Expert Committee on Biological Standardization - Highlights of the Meeting of October 1996	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-17	Xu 2019 MAbs. 239	－
	3.3-18	Zhang 2014 Biotechnol Bioeng. 95	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
4.2 薬理試験			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	4.2.1.1-1	Study Report - 210179 Affinity of NNC 0172-0000-2021 for binding to TFPI from different species	評価
	4.2.1.1-2	Study Report - 209161 Epitope Mapping of the Murine anti-TFPI Antibody TFPI4F36	評価
	4.2.1.1-3	Study Report - 209168 In vitro effect of HzTFPI4F36 on dilute prothrombin time in human and animal plasma	評価
	4.2.1.1-4	Study Report - 209169 Thrombelastography of HzTFPI4F36 in haemophilia A like human blood	評価
	4.2.1.1-5	Study Report - [redacted]091002 TEG analysis of NNC 0172-0000-2021 in haemophilia like cynomolgus blood	評価
	4.2.1.1-6	Study Report - 209144 HzTFPI4F36 neutralization of TFPI inhibition of Fxa	評価
	4.2.1.1-7	Study Report - 210180 Neutralization of TFPI in FVIIa/TF/FXa assay by concizumab	評価
	4.2.1.1-8	Study Report - [redacted]080802 Functional in vitro characterization of NNC 0172-0000-2021-1A - Effect on TFPI inhibition of TF/FVIIa-mediated activation of FX	評価
	4.2.1.1-9	Study Report - [redacted]100403 Residual TFPI functionality measured in human plasma spiked with NNC 0172-0000-2021	評価
	4.2.1.1-10	Study Report - [redacted]100201 Thrombelastography of NNC 0172-2021 in haemophilia A-like and haemophilia B-like human blood	評価
	4.2.1.1-11	Study Report - [redacted]080102 In vitro characterization of mouse 4F36 anti-TFPI including effect of anti-TFPI on tissue factor-induced thrombin generation and fibrin clot formation in plasma measured by endogenous thrombin potential (ETP®) and thrombelastography (TEG®)	評価
	4.2.1.1-12	Study Report - [redacted]110403/[redacted]110701 Dose-response of anti-TFPI (mAb 2021) on cuticle bleeding in haemophilic rabbits	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.2.1.1-13	Study Report - [redacted]100301 Effect of HzTFPI4F36 on cuticle bleeding in haemophilic rabbits - A dose-response study	評価
	4.2.1.1-14	Study Report - [redacted]090801 Effect of 'on-demand' treatment with an anti-TFPI-antibody HzTFPI4F36 on cuticle bleeding in rabbits with antibody-induced haemophilia	評価
	4.2.1.1-15	Study Report - [redacted]100602 Effect of 'on-demand' treatment with an anti-TFPI-antibody, NNC 0172-0000-2021, on cuticle bleeding in rabbits with antibody-induced haemophilia - Dose-response	評価
	4.2.1.1-16	Study Report - 209164 Effect of HzTFPI4F36 on cuticle bleeding in haemophilic rabbits - PK/PD-study	評価
	4.2.1.1-17	Study Report - [redacted]090501 Effect of a subcutaneously administered anti-TFPI-antibody (HzTFPI4F36) on cuticle bleeding in haemophilic rabbits	評価
	4.2.1.1-18	Study Report - [redacted]090201 Acute effects of a humanised anti-TFPI antibody on clot formation and coagulation markers in a venous stasis model in rabbits	評価
	4.2.1.1-19	Study Report - [redacted]090802 Acute effects of a humanised anti-TFPI antibody on local clot formation in a venous stasis model in rabbits following vessel wall injury and prevention with a low molecular weight heparin	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験	4.2.1.2-1	Study Report - 215093 Evaluation of endothelial TFPI release by concizumab	評価
	4.2.1.2-2	Study Report - [redacted]100601 In vitro effects of NNC0172-0000-2021 on Protein C activation and Antithrombin activity using HUVECs	評価
4.2.1.3　安全性薬理試験	4.2.1.3-1	Study Report - 210178 Affinity of NNC 0172-0000-2021 for binding to Fc gamma receptors as shown by SPR analysis	評価
	4.2.1.3-2	Study Report - 209148 Analysis of Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity by NNC 0172-0000-2021	評価
	4.2.1.3-3	Study Report - 209134 HzTFPI4F36: Evaluation of the ability of anti-TFPI monoclonal antibodies to activate the Complement Cascade In Vitro	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		4.2.1.3-4	Study Report - 209137 Flow cytometric evaluation of binding of the anti-TFPI monoclonal antibody hzTFPI4F36 to human peripheral blood cell subsets	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	4.2.1.4-1	Study Report - 319076 Thrombin generation assay in plasma from haemophilia A subjects with or without inhibitors dosed with concizumab (ExplorerTM4 and ExplorerTM5); spiking with rFVIIa or aPCC	評価
		4.2.1.4-2	Study Report - 321538 Thrombin generation assay in haemophilia A or B plasma with or without concizumab; spiking with rFVIII or rFIX	評価
		4.2.1.4-3	Study Report - 300077 Effect studies with the combination of concizumab and rFVIIa in a cuticle bleeding model in rabbits with transient antibody-induced haemophilia	評価
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	4.2.2.1-1	Study Report - 209308 Validation of Anti-TFPI ELISA in Cynomolgus Monkey 3.8% Citrate Plasma	評価
		4.2.2.1-2	Study Report - 212429 Validation of Anti-TFPI ELISA in Cynomolgus Monkey 3.8% Citrate Plasma Calibrated in Buffer	評価
		4.2.2.1-3	Study Report - 209511 Long Term Stability in Cynomolgus Monkey Citrate Plasma (3.8%)	評価
		4.2.2.1-4	Study Report - 213079 Long Time Stability of Anti-TFPI in Cynomolgus Monkey 3.8% Citrate Plasma in ELISA Calibrated in Buffer	評価
		4.2.2.1-5	Study Report - 210125 Incurred Sample Reproducibility of ELISA Assay in Trial NNC 0172-0000-2021: 13 Week Subcutaneous and IV Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Monkey Followed by a 11 Week Recovery Period	評価
		4.2.2.1-6	Study Report - 210288 Incurred Sample Reproducibility and Parallelism Assessment in Monkey Plasma from the Study: 3 Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey (210156)	評価
		4.2.2.1-7	Study Report - 213042 An Incurred Sample Reproducibility of qualification of anti-TFPI in samples from: 'A 26 Week Toxicity Study by the Subcutaneous and Intravenous Routes in Cynomolgus Monkeys with a 13 Week Recovery Period' (NN211087) analysed with Anti-TFPI ELISA	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.2.2.1-8	Study Report - 215437 Partial Validation of a FVIIa Clot Activity Assay for Measurement of FVII Activity in Citrated Cynomolgus Monkey Plasma	評価
	4.2.2.1-9	Study Report - 213138 Validation of a FVII Clotting Activity Assay for Quantification of FVII Activity in Citrated Cynomolgus Monkey Plasma	評価
	4.2.2.1-10	Study Report - 204009 Validation of FVIIa clot assay and FVII ELISA assay in monkey (Cynomolgus) plasma	評価
	4.2.2.1-11	Study Report - 213249 Long Term Stability of FVIIa in Monkey Citrate Plasma in the FVIIa Clot Assay	評価
	4.2.2.1-12	Study Report - 212370 Long Term Storage Stability of Samples in Cynomolgus Citrated Plasma 3.8% analysed by Residual TFPI Functionality Assay (S-2222)	評価
	4.2.2.1-13	Study Report - 212281 Validation of Residual TFPI Functionality Assay (S2222) in Cynomolgus 3.8% Citrate Plasma	評価
	4.2.2.1-14	Study Report - 215478 Partial validation of Residual TFPI Functionality Assay (S2222) in Cynomolgus 3.8% Citrate Plasma	評価
	4.2.2.1-15	Study Report - 209472 Validation of ActiChrome® Measuring the Biomarker TFPI in Monkey 3.8% Citrate Plasma	評価
	4.2.2.1-16	Study Report - 210181 Validation of Long Term Storage Stability of Samples in Cynomolgus Monkey Plasma analysed by Actichrome ®	評価
	4.2.2.1-17	Study Report - 210126 Incurred Sample Reproducibility of TFPI Activity by Actichrome® Assay in Trial NNC 0172-0000-2021: 13 week Subcutaneous and IV Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Monkey Followed by a 11 Week Recovery Period	評価
	4.2.2.1-18	Study Report - 209362 Validation of a Bridging ELISA for the Detection of Antibodies against anti-TFPI (NNC 0172-0000-2021) in Cynomolgus Serum	評価
4.2.2.2　吸収	4.2.2.2-1	Study Report - 209176 Pharmacokinetics of two anti-TFPI antibodies after single dose iv administration in rabbits	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		4.2.2.2-2	Study Report - [redacted]081102 Pharmacokinetics of HzTFPI4F36QC19, a humanized monoclonal antibody against TFPI after single dose iv or sc administration in rabbits	評価
		4.2.2.2-3	Study Report - 209305 6 Week Subcutaneous and IV Administration Pharmacokinetic Study in the Rabbit	評価
		4.2.2.2-4	Study Report - [redacted]081101 Single Intravenous Administration Pharmacokinetic Study in the Male Cynomolgus Monkey	評価
		4.2.2.2-5	Study Report - 210156 3 Week Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey	評価
		4.2.2.2-6	Study Report - 210142 TFPI activity and concentration in plasma samples from cynomolgus monkeys treated with NNC 0172-0000-2021	評価
		4.2.2.2-7	Study Report - 322182 PK model in cynomolgus monkeys	評価
4.2.2.3	分布		該当資料なし	
4.2.2.4	代謝		該当資料なし	
4.2.2.5	排泄		該当資料なし	
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		該当資料なし	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験		該当資料なし	
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験	4.2.3.1-1	Study Report - 208250 4 Week Dose Range Finding Subcutaneous Administration Toxicity Study (including safety pharmacology) and a 6 Week Subcutaneous and IV Administration Toxicokinetic Study in the Monkey	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験	4.2.3.2-1	Study Report - 210130 4 Week Subcutaneous and Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey	評価
		4.2.3.2-2	Study Report - 209206 13 Week Subcutaneous and IV Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Monkey Followed by a 11 Week Recovery Period	評価
		4.2.3.2-3	Study Report - 211087 A 26 Week Toxicity Study by the Subcutaneous and Intravenous Routes in Cynomolgus Monkeys with a 13 Week Recovery Period	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		4.2.3.2-4	Study Report - 213542 A 52 Week Toxicity Study by the Subcutaneous Route in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験		該当資料なし	
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験		該当資料なし	
4.2.3.4	がん原性試験			
4.2.3.4.1	長期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.3	その他の試験	4.2.3.4.3-1	Study Report - 321420 Carcinogenicity Assessment	参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験		該当資料なし	
4.2.3.6	局所刺激性試験		該当資料なし	
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	4.2.3.7.3-1	Study Report - 215027 Separation of Concizumab HMWP by Size Exclusion Chromatography	参考
		4.2.3.7.3-2	Study Report - [redacted]130901 In vitro functional characterisation of multimer and [redacted] forms of concizumab	参考
		4.2.3.7.3-3	Study Report - 215094 Examination of the binding profiles of concizumab [redacted] and [redacted] to human and cynomolgus FcγRs	参考
		4.2.3.7.3-4	Study Report - 214488 Evaluation of Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity mediated by different batches of concizumab	参考
		4.2.3.7.3-5	Study Report - [redacted]131001 Assessment of binding and internalization of different batches of concizumab by endothelial cells	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.2.3.7.3-6	Study Report - [redacted]130901 Evaluation of endothelial activation markers induced by different batches of concizumab	参考
	4.2.3.7.3-7	Study Report - [redacted]130402 Concizumab biodistribution and immunohistochemistry for TFPI in cynomolgus choroid plexus	参考
	4.2.3.7.3-8	Study Report - 214449 Analysis of anti-NNC0172-2021 antibodies by size exclusion chromatography and immune complex ELISA in cynomolgus monkey plasma samples	参考
	4.2.3.7.3-9	Study Report - 214471 Analysis of complement activation and circulating immune complexes in samples from 52 week monkey toxicity study	参考
	4.2.3.7.3-10	Study Report - 214391 Immunohistochemistry Study to Investigate Biodistribution of Test Article-Related Immune Complexes in Tissues from Cynomolgus Monkeys Administered NNC0172-0000-2021 for 26 weeks in [redacted] Study No. 521391; NN211087	参考
	4.2.3.7.3-11	Study Report - 214400 Immunohistochemistry Study to Investigate Biodistribution of Test Article-Related Immune Complexes in Tissues from Cynomolgus Monkeys Administrated NNC0172-0000-2021 for 13, 26, or 52 weeks in [redacted] Study No. 526913; NN213542	参考
4.2.3.7.4　依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.7　その他の試験	4.2.3.7.7-1	Study Report - 209125 Cross-Reactivity Study of NNC 0172-0000-2021 with Limited Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	参考
	4.2.3.7.7-2	Study Report - 209280 Cross-Reactivity Study of NNC 0172-0000-2021 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	評価
	4.2.3.7.7-3	Study Report - 215431 A 28 Day Drug-Drug Interaction Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	評価
	4.2.3.7.7-4	Study Report - 212058 Evaluation of the influence of aTFPI on plasma antithrombin and protein C in 4 and 13 week repeat dose toxicity studies in cynomolgus monkeys	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.2.3.7.7-5	Study Report - 212391 Evaluation of the influence of NNC0172-0000-2021 on plasma antithrombin and protein C in a 26 week repeat dose toxicity study in cynomolgus monkeys	参考
	4.2.3.7.7-6	Study Report - 213391 Analysis of TFPI (Total and non-antibody bound) in plasma samples from a 26 week Toxicity study by the Subcutaneous and Intravenous Routes in Cynomolgus Monkey with a 13 Week Recovery Period	参考
	4.2.3.7.7-7	Study Report - 213528 Analysis of Cynomolgus Monkey Samples for IL-6, IL-1β, IFN-γ, TNFα, E-Selectin and ICAM-1	参考
	4.2.3.7.7-8	Study Report - [redacted]141003 Biomarker Analysis of Total-TFPI from Study 213542 (A 52 week toxicity study by the subcutaneous route in cynomolgus monkeys)	参考
4.3　参考文献	4.3-1	Abildgaard U. Antithrombin - early prophecies and present challenges. Thromb Haemost. 2007;98(1):97-104.	－
	4.3-2	Abu Saadeh F, Norris L, O'Toole S, Mohamed BM, Langhe R, O'Leary J, et al. Tumour expresion of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ovarian cancer- relationship with venous thrombosis risk. Thromb Res. 2013;132(5):627-34.	－
	4.3-3	Agersø H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, Hermit MB, Sorensen MH, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. Eur J Pharm Sci. 2014;56:65-9.	－
	4.3-4	Aharon A, Sabbah AR, Issman L, Berkovich H, Copty R, Talmon Y, et al. Effects of Low- and High-Dose Chemotherapy Agents on Thrombogenic Properties of Extracellular Vesicles Derived from Breast Cancer Cell Lines. Thromb Haemost. 2018;118(3):480-9.	－
	4.3-5	Albayrak M, Gürsel T, Kaya Z, Koçak U. Alterations in procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems before and after start of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Clin Appl Thromb Hemost. 2012;19(6):644-51.	－
	4.3-6	Albisetti M. The fibrinolytic system in children. Semin Thromb Hemost. 2003;29(4):339-48.	－
	4.3-7	Ali HO, Stavik B, Dørum E, Iversen N, Sandset PM, Skretting G. Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ERα. Thromb Res. 2014;134(1):138-43.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-8	Ali HO, Arroyo AB, González-Conejero R, Stavik B, Iversen N, Sandset PM, et al. The role of microRNA-27a/b and microRNA-494 in estrogen-mediated downregulation of tissue factor pathway inhibitor α. J Thromb Haemost. 2016;14(6):1226-37.	－
	4.3-9	Ali HO, Stavik B, Myklebust CF, Andersen E, Dahm AE, Iversen N, et al. Oestrogens Downregulate Tissue Factor Pathway Inhibitor through Oestrogen Response Elements in the 5'-Flanking Region. PLoS One. 2016;11(3):e0152114.	－
	4.3-10	Amirkhosravi A, Meyer T, Chang JY, Amaya M, Siddiqui F, Desai H, et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces experimental lung metastasis of B16 melanoma. Thromb Haemost. 2002;87(6):930-6.	－
	4.3-11	Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, Davila M, Mousa SA, Robson T, et al. The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis. Semin Thromb Hemost. 2007;33(7):643-52.	－
	4.3-12	Ariëns RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995;6(5):433-7.	－
	4.3-13	Bajaj MS, Steer S, Kuppuswamy MN, Kisiel W, Bajaj SP. Synthesis and expression of tissue factor pathway inhibitor by serum-stimulated fibroblasts, vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes. Thromb Haemost. 1999;82(6):1663-72.	－
	4.3-14	Balasenthil S, Chen N, Lott ST, Chen J, Carter J, Grizzle WE, et al. A migration signature and plasma biomarker panel for pancreatic adenocarcinoma. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(1):137-49.	－
	4.3-15	Balasenthil S, Huang Y, Liu S, Marsh T, Chen J, Stass SA, et al. A Plasma Biomarker Panel to Identify Surgically Resectable Early-Stage Pancreatic Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8).	
	4.3-16	Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(8):1545-50.	－
	4.3-17	Biron-Andreani C, de Moerloose P, D'oiron R, Chambost H, Schved JF, Hermans C. Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. Haemophilia. 2014;20(1):78-82.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-18	Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, Abrahamsen B, Brixen K, Mosekilde L, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomized controlled study. J Thromb Haemost. 2003;1(6):1208-14.	－
	4.3-19	Boban A, Hermans C. Safety of relaxing coagulation control by anti-tissue factor pathway inhibitor in hemophilia patients: Impact of tissue distribution of tissue factor. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2412-4.	－
	4.3-20	Brennan FR, Baumann A, Blaich G, de HL, Fagg R, Kiessling A, et al. Nonclinical safety testing of biopharmaceuticals - Addressing current challenges of these novel and emerging therapies. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;73(1):265-75.	－
	4.3-21	Brinton LA, Richesson D, Leitzmann MF, Gierach GL, Schatzkin A, Mouw T, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(11):3150-60.	－
	4.3-22	Brinton LA, Schwartz L, Spitz MR, Park Y, Hollenbeck AR, Gierach GL. Unopposed estrogen and estrogen plus progestin menopausal hormone therapy and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer Causes Control. 2012;23(3):487-96.	－
	4.3-23	Broze GJ, Jr., Girard TJ, Novotny WF. Regulation of coagulation by a multivalent Kunitz-type inhibitor. Biochemistry. 1990;29(33):7539-46.	－
	4.3-24	Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995;6 Suppl 1:S7-13.	－
	4.3-25	Broze GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci (Landmark Ed). 2012;17:262-80.	－
	4.3-26	Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(10):854-65.	－
	4.3-27	Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(12):1989-96.	－
	4.3-28	Cai B, Chen W, Pan Y, Chen H, Zhang Y, Weng Z, et al. Inhibition of microRNA-500 has anti-cancer effect through its conditional downstream target of TFPI in human prostate cancer. Prostate. 2017;77(10):1057-65.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-29	Callander NS, Varki N, Rao LV. Immunohistochemical identification of tissue factor in solid tumors. Cancer. 1992;70(5):1194-201.	－
	4.3-30	Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 1995;87(7):517-23.	－
	4.3-31	Castellino FJ, Ploplis VA. The protein C pathway and pathologic processes. J Thromb Haemost. 2009;7 Suppl 1:140-5.	－
	4.3-32	Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F475-8.	－
	4.3-33	Chamanza 2012 Lab Anim 1Chamanza R. Non-human primates: cynomolgus (Macaca fascicularis) and rhesus (Macaca mulatta) macaques and the common marmoset (Callithrix jacchus). In: McInnes E, Mann P, editors. Background Lesions in Laboratory Animals: W.B. Saunders; 2012. p. 1-15.	－
	4.3-34	Che SP, DeLeonardis C, Shuler ML, Stokol T. Tissue factor-expressing tumor cells can bind to immobilized recombinant tissue factor pathway inhibitor under static and shear conditions in vitro. PLoS One. 2015;10(4):e0123717.	－
	4.3-35	Clague J, Reynolds P, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Ma H, Lacey JV, et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California Teachers Study. PLoS One. 2014;9(7):e103735.	－
	4.3-36	Cui XY, Tjønnfjord GE, Kanse SM, Dahm AEA, Iversen N, Myklebust CF, et al. Tissue factor pathway inhibitor upregulates CXCR7 expression and enhances CXCL12-mediated migration in chronic lymphocytic leukemia. Sci Rep. 2021;11(1):5127.	－
	4.3-37	Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. Blood. 2003;101(11):4387-92.	－
	4.3-38	Dahm AE, Iversen N, Birkenes B, Ree AH, Sandset PM. Estrogens, selective estrogen receptor modulators, and a selective estrogen receptor down-regulator inhibit endothelial production of tissue factor pathway inhibitor 1. BMC Cardiovasc Disord. 2006;6:40.	－
	4.3-39	Dahm A, Rosendaal FR, Andersen TO, Sandset PM. Tissue factor pathway inhibitor anticoagulant activity: risk for venous thrombosis and effect of hormonal state. Br J Haematol. 2006;132(3):333-8.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-40	Dennis J, Kassam I, Morange PE, Trégouët DA, Gagnon F. Genetic determinants of tissue factor pathway inhibitor plasma levels. Thromb Haemost. 2015;114(2):245-57.	－
	4.3-41	Dennis J, Truong V, Aïssi D, Medina-Rivera A, Blankenberg S, Germain M, et al. Single nucleotide polymorphisms in an intergenic chromosome 2q region associated with tissue factor pathway inhibitor plasma levels and venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2016;14(10):1960-70.	－
	4.3-42	DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Crit Rev Toxicol. 2012;42(3):185-210.	－
	4.3-43	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900.	－
	4.3-44	Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 2007;5(2):296-304.	－
	4.3-45	Disse J, Petersen HH, Larsen KS, Persson E, Esmon N, Esmon CT, et al. The endothelial protein C receptor supports tissue factor ternary coagulation initiation complex signaling through protease-activated receptors. J Biol Chem. 2011;286(7):5756-67.	－
	4.3-46	Dockal M, Pachlinger R, Hartmann R, Knappe S, Sorensen B, Wong WY, et al. Biological explanation of clinically observed elevation of TFPI plasma levels after treatment with TFPI-antagonistic Aptamer BAX 499. Blood. 2012;120(21):Abstract 1104.	－
	4.3-47	Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Gavasso S, Rosing J, et al. Low plasma levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. Blood. 2008;112(9):3615-23.	－
	4.3-48	Ellery PE, Maroney SA, Cooley BC, Luyendyk JP, Zogg M, Weiler H, et al. A balance between TFPI and thrombin-mediated platelet activation is required for murine embryonic development. Blood. 2015;125(26):4078-84.	－
	4.3-49	Ellery PER, Hilden I, Sejling K, Loftager M, Martinez ND, Maroney SA, et al. Correlates of plasma and platelet tissue factor pathway inhibitor, factor V, and Protein S. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2(1):93-104.	－
	4.3-50	Engelhardt JA. Predictivity of animal studies for human injection site reactions with parenteral drug products. Exp Toxicol Pathol. 2008;60(4-5):323-7.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-51	Faille D, Bourrienne MC, de Raucourt E, de Chaisemartin L, Granger V, Lacroix R, et al. Biomarkers for the risk of thrombosis in pancreatic adenocarcinoma are related to cancer process. Oncotarget. 2018;9(41):26453-65.	－
	4.3-52	Fan R, Dong L, Li P, Wang X, Chen X. Integrated bioinformatics analysis and screening of hub genes in papillary thyroid carcinoma. PLoS One. 2021;16(6):e0251962.	－
	4.3-53	Food and Drug Administration, CDER. Bioanalytical Method Validation. May 2001.	－
	4.3-54	Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. Aug 2014.	－
	4.3-55	Fei X, Wang H, Yuan W, Wo M, Jiang L. Tissue Factor Pathway Inhibitor-1 Is a Valuable Marker for the Prediction of Deep Venous Thrombosis and Tumor Metastasis in Patients with Lung Cancer. Biomed Res Int. 2017;2017:8983763.	－
	4.3-56	Fischer EG, Riewald M, Huang HY, Miyagi Y, Kubota Y, Mueller BM, et al. Tumor cell adhesion and migration supported by interaction of a receptor-protease complex with its inhibitor. J Clin Invest. 1999;104(9):1213-21.	－
	4.3-57	Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. Curr HIV Res. 2019;17(1):1-12.	－
	4.3-58	Frazier KS, Engelhardt JA, Fant P, Guionaud S, Henry SP, Leach MW, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part I. Biotherapeutics 1. Toxicol Pathol. 2015.	－
	4.3-59	Gamperl H, Plattfaut C, Freund A, Quecke T, Theophil F, Gieseler F. Extracellular vesicles from malignant effusions induce tumor cell migration: inhibitory effect of LMWH tinzaparin. Cell Biol Int. 2016;40(10):1050-61.	－
	4.3-60	Gardiner C, Cohen H, Austin SK, Machin SJ, Mackie IJ. Pregnancy loss, tissue factor pathway inhibitor deficiency and resistance to activated protein C. J Thromb Haemost. 2006;4(12):2724-6.	－
	4.3-61	Gerlach R, Scheuer T, Böhm M, Beck J, Woszczyk A, Raabe A, et al. Increased levels of plasma tissue factor pathway inhibitor in patients with glioblastoma and intracerebral metastases. Neurol Res. 2003;25(4):335-8.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-62	Gessner JE, Heiken H, Tamm A, Schmidt RE. The IgG Fc receptor family. Ann Hematol. 1998;76(6):231-48.	－
	4.3-63	Girard TJ. A factor X-TFPI hybrid protein inhibits B16 melanoma metastatic growth in mice. Thromb Res. 2007;121(3):427-8.	－
	4.3-64	Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2017;31(9):1855-68.	－
	4.3-65	Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. Handb Exp Pharmacol. 2012(207):43-61.	－
	4.3-66	Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med. 1998;128(9):705-12.	－
	4.3-67	Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. J Cancer. 2017;8(3):410-6.	－
	4.3-68	Hackeng TM, Seré KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(9):3106-11.	－
	4.3-69	Hansen L, Petersen LC, Lauritzen B, Clausen JT, Grell SN, Agersø H, et al. Target-mediated clearance and bio-distribution of a monoclonal antibody against the Kunitz-type protease inhibitor 2 domain of Tissue Factor Pathway Inhibitor. Thromb Res. 2014;133(3):464-71.	－
	4.3-70	Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, Gan TE, Tipping PG. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. Am J Hematol. 1999;60(3):175-80.	－
	4.3-71	Hembrough TA, Ruiz JF, Papathanassiu AE, Green SJ, Strickland DK. Tissue factor pathway inhibitor inhibits endothelial cell proliferation via association with the very low density lipoprotein receptor. J Biol Chem. 2001;276(15):12241-8.	－
	4.3-72	Hembrough TA, Swartz GM, Papathanassiu A, Vlasuk GP, Rote WE, Green SJ, et al. Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. Cancer Res. 2003;63(11):2997-3000.	－
	4.3-73	Hembrough TA, Ruiz JF, Swerdlow BM, Swartz GM, Hammers HJ, Zhang L, et al. Identification and characterization of a very low density lipoprotein receptor-binding peptide from tissue factor pathway inhibitor that has antitumor and antiangiogenic activity. Blood. 2004;103(9):3374-80.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-74	Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al. Characterization, Biomarkers, and Reversibility of a Monoclonal Antibody-induced Immune Complex Disease in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol. 2014;42(4):765-73.	－
	4.3-75	Hilden I, Lauritzen B, Sorensen BB, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. Blood. 2012;119(24):5871-8.	－
	4.3-76	Holroyd EW, Delacroix S, Larsen K, Harbuzariu A, Psaltis PJ, Wang L, et al. Tissue factor pathway inhibitor blocks angiogenesis via its carboxyl terminus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(3):704-11.	－
	4.3-77	Holroyd EW, White TA, Pan S, Simari RD. Tissue factor pathway inhibitor as a multifunctional mediator of vascular structure. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4:392-400.	－
	4.3-78	Huang ZF, Higuchi D, Lasky N, Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice. Blood. 1997;90(3):944-51.	－
	4.3-79	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals S1A, Current Step 4 version. 29 Nov 1995.	－
	4.3-80	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1), Current step 4 version. Parent guideline dated 16 July 1997. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011. 16 Jul 1997.	－
	4.3-81	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A, Step 4 version. 08 Nov 2000.	－
	4.3-82	ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S(R2). Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2. Organisation of Module 4, Current Step 4 version. 20 Dec 2002.	－
	4.3-83	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2), Current step 4 version. 11 Jun 2009.	－
	4.3-84	Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U. Elevated TFPI in malignant disease: relation to cancer type and hypercoagulation. Br J Haematol. 1998;102(4):889-95.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-85	Kageshita T, Funasaka Y, Ichihashi M, Ishihara T, Tokuo H, Ono T. Differential expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in metastatic melanoma lesions. Pigment Cell Res. 2002;15(3):212-6.	－
	4.3-86	Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. Br J Surg. 1995;82(8):1101-4.	－
	4.3-87	Karges HE, Funk KA, Ronneberger H. Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals. Arzneimittelforschung. 1994;44(6):793-7.	－
	4.3-88	Kjalke M, Kjelgaard-Hansen M, Andersen S, Hilden I. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, APCC, rFVIII, or rFIX: In vitro and ex vivo analyses. J Thromb Haemost. 2021;19(7):1687-96.	－
	4.3-89	Lauritzen B, Hilden I. Concizumab promotes haemostasis via a tissue factor-factor VIIa-dependent mechanism supporting prophylactic treatment of haemophilia: Results from a rabbit haemophilia bleeding model. Haemophilia. 2019;25(6):e379-e82.	－
	4.3-90	Lauritzen B, Olling J, Abel KL, Augustsson C, Balling K, Bjelke M, et al. Administration of recombinant FVIIa (rFVIIa) to concizumab-dosed monkeys is safe, and concizumab does not affect the potency of rFVIIa in hemophilic rabbits. J Thromb Haemost. 2019;17(3):460-9.	－
	4.3-91	Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. Toxicol Pathol. 2014;42(1):293-300.	－
	4.3-92	Lee E, Horn-Ross PL, Rull RP, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Ursin G, et al. Reproductive factors, exogenous hormones, and pancreatic cancer risk in the CTS. Am J Epidemiol. 2013;178(9):1403-13.	－
	4.3-93	Levi M, Keller TT, van GE, ten CH. Infection and inflammation and the coagulation system. Cardiovasc Res. 2003;60(1):26-39.	－
	4.3-94	Liang W, Cheng J, Liu R, Wang JP, Mu JG, Wang QH, et al. Peptide corresponding to the C terminus of tissue factor pathway inhibitor inhibits mesangial cell proliferation and activation in vivo. Peptides. 2009;30(12):2330-6.	－
	4.3-95	Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, Escandon E, Fei D, Meng YG, et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288(1):371-8.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-96	Lindahl AK, Sandset PM, Abildgaard U, Andersson TR, Harbitz TB. High plasma levels of extrinsic pathway inhibitor and low levels of other coagulation inhibitors in advanced cancer. Acta Chir Scand. 1989;155(8):389-93.	－
	4.3-97	Lindahl AK, Jacobsen PB, Sandset PM, Abildgaard U. Tissue factor pathway inhibitor with high anticoagulant activity is increased in post-heparin plasma and in plasma from cancer patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2(6):713-21.	－
	4.3-98	Lindahl AK, Odegaard OR, Sandset PM, Harbitz TB. Coagulation inhibition and activation in pancreatic cancer. Changes during progress of disease. Cancer. 1992;70(8):2067-72.	－
	4.3-99	Lupu C, Poulsen E, Roquefeuil S, Westmuckett AD, Kakkar VV, Lupu F. Cellular effects of heparin on the production and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in culture. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19(9):2251-62.	－
	4.3-100	Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. J Pathol. 2006;208(3):327-39.	－
	4.3-101	Lwaleed BA, Lam L, Lasebai M, Cooper AJ. Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in microparticles and subcellular fractions of normal and malignant prostate cell lines. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(3):339-43.	－
	4.3-102	Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-22.	－
	4.3-103	Makin A. Study Report (Study ID 202198). Effect on Coagulation and Cardiovascular Parameters in Rabbits with Intact Haemostatic System. 05 Jul 2006.	－
	4.3-104	Maroney SA, Cooley BC, Ferrel JP, Bonesho CE, Nielsen LV, Johansen PB, et al. Absence of hematopoietic tissue factor pathway inhibitor mitigates bleeding in mice with hemophilia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(10):3927-31.	－
	4.3-105	Maroney SA, Ferrel JP, Collins ML, Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor-gamma is an active alternatively spliced form of tissue factor pathway inhibitor present in mice but not in humans. J Thromb Haemost. 2008;6(8):1344-51.	－
	4.3-106	Maroney SA, Hansen KG, Mast AE. Cellular expression and biological activities of alternatively spliced forms of tissue factor pathway inhibitor. Curr Opin Hematol. 2013;20(5):403-9.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-107	Martinuzzo M, Iglesias Varela ML, Adamczuk Y, Broze GJ, Forastiero R. Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failures or early and late pregnancy losses. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2587-9.	－
	4.3-108	Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(1):9-14.	－
	4.3-109	Mast AE, Stadanlick JE, Lockett JM, Dietzen DJ, Hasty KA, Hall CL. Tissue factor pathway inhibitor binds to platelet thrombospondin-1. J Biol Chem. 2000;275(41):31715-21.	－
	4.3-110	Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7 (6): 330-339.	－
	4.3-111	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.	－
	4.3-112	Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(9):1381-9.	－
	4.3-113	Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. Expert Rev Anticancer Ther. 2002;2(2):227-33.	－
	4.3-114	Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. Semin Thromb Hemost. 2002;28(1):45-52.	－
	4.3-115	Mousa SA. Antithrombotics in thrombosis and cancer. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2003;1(2):283-91.	－
	4.3-116	Mousa SA. Low-molecular-weight heparins in thrombosis and cancer: emerging links. Cardiovasc Drug Rev. 2004;22(2):121-34.	－
	4.3-117	Mousa SA, Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost. 2004;92(3):627-33.	－
	4.3-118	Mousa SA. Anti-thrombotics in thrombosis and cancer. Future Oncol. 2005;1(3):395-403.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-119	Mousa SA. Antithrombotics in thrombosis and cancer. Hamostaseologie. 2005;25(4):380-6.	－
	4.3-120	Mousa SA, Linhardt R, Francis JL, Amirkhosravi A. Anti-metastatic effect of a non-anticoagulant low-molecular-weight heparin versus the standard low-molecular-weight heparin, enoxaparin. Thromb Haemost. 2006;96(6):816-21.	－
	4.3-121	Mueller BM, Ruf W. Requirement for binding of catalytically active factor VIIa in tissue factor-dependent experimental metastasis. J Clin Invest. 1998;101(7):1372-8.	－
	4.3-122	Munford RS. Murine responses to endotoxin: another dirty little secret? J Infect Dis. 2010;201(2):175-7.	－
	4.3-123	Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. Blood. 2014;124(20):3165-71.	－
	4.3-124	Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. Eur J Epidemiol. 2016;31(5):481-9.	－
	4.3-125	Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, Levy-Adam F, Ilan N, Zcharia E, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. Thromb Haemost. 2008;99(1):133-41.	－
	4.3-126	Nadir Y, Brenner B. Heparanase-A Link between Coagulation, Angiogenesis, and Cancer. Rambam Maimonides Med J. 2012;3(1):e0002.	－
	4.3-127	Nadir Y, Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. Thromb Res. 2014;133 Suppl 2:S90-4.	－
	4.3-128	Nadir Y. Effect of Heparanase and Heparan Sulfate Chains in Hemostasis. Semin Thromb Hemost. 2021;47(3):254-60.	－
	4.3-129	Naji DH, Tan C, Han F, Zhao Y, Wang J, Wang D, et al. Significant genetic association of a functional TFPI variant with circulating fibrinogen levels and coronary artery disease. Mol Genet Genomics. 2018;293(1):119-28.	－
	4.3-130	Nevo N, Ghanem S, Crispel Y, Tatour M, Cohen H, Kogan I, et al. Heparanase Level in the Microcirculation as a Possible Modulator of the Metastatic Process. Am J Pathol. 2019;189(8):1654-63.	－
	4.3-131	Norris LA, Martin FA, O'Toole SA, Saadeh FA, Gleeson N. PO-24 - Determinants of thrombin generation in gynaecological malignancies. Thromb Res. 2016;140 Suppl 1:S185.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-132	Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, Kjellev S, Henriksen A, Lorenzen N, et al. FVIIIa-mimetic bispecific antibody (Mim8) ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. Blood. 2021;138:1258-68.	－
	4.3-133	Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, Hung RJ, Papadoupolos A, Landi MT, et al. Hormone use and risk for lung cancer: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Br J Cancer. 2013;109(7):1954-64.	－
	4.3-134	Petersen LC. Memo Report (Study ID 319212) edited by Jacobsen H. Concizumab: Assessment of potential cross reactivity to TFPI-2. 20 Sep 2019.	－
	4.3-135	Petersen LC, Sprecher CA, Foster DC, Blumberg H, Hamamoto T, Kisiel W. Inhibitory properties of a novel human Kunitz-type protease inhibitor homologous to tissue factor pathway inhibitor. Biochemistry. 1996;35(1):266-72.	－
	4.3-136	Petersen LC, Bjorn SE, Olsen OH, Nordfang O, Norris F, Norris K. Inhibitory properties of separate recombinant Kunitz-type-protease-inhibitor domains from tissue-factor-pathway inhibitor. Eur J Biochem. 1996;235(1-2):310-6.	－
	4.3-137	Peterson JA, Maroney SA, Martinez ND, Mast AE. Major Reservoir for Heparin-Releasable TFPIα (Tissue Factor Pathway Inhibitor α) Is Extracellular Matrix. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(6):1942-55.	－
	4.3-138	Peverill RE, Teede HJ, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Tipping PG, et al. Effects of combined oral hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and factor VII. Clin Sci (Lond). 2001;101(1):93-9.	－
	4.3-139	Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020;1873(2):188356.	－
	4.3-140	Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, et al. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. Cancer. 2002;94(12):3120-6.	－
	4.3-141	Piro O, Broze GJ. Role for the Kunitz-3 domain of tissue factor pathway inhibitor-alpha in cell surface binding. Circulation. 2004;110(23):3567-72.	－
	4.3-142	Piro O, Broze GJ. Comparison of cell-surface TFPIalpha and beta. J Thromb Haemost. 2005;3(12):2677-83.	－
	4.3-143	Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(1):47-56.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-144	Ravanat C, Freund M, Dol F, Cadroy Y, Roussi J, Incardona F, et al. Cross-reactivity of human molecular markers for detection of prethrombotic states in various animal species. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995;6(5):446-55.	－
	4.3-145	Reddel CJ, Tan CW, Chen VM. Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences. Cancers (Basel). 2019;11(1).	－
	4.3-146	Rhone P, Ruszkowska-Ciastek B, Bielawski K, Brkic A, Zarychta E, Góralczyk B, et al. Comprehensive analysis of haemostatic profile depending on clinicopathological determinants in breast cancer patients. Biosci Rep. 2018;38(2).	－
	4.3-147	Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. J Clin Invest. 2003;112(4):460-7.	－
	4.3-148	Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372(1732).	－
	4.3-149	Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, Clearance, Deposition, Pathogenicity, and Identification of Biopharmaceutical-related Immune Complexes: Review and Case Studies 1. Toxicol Pathol. 2014;42(4):725-64.	－
	4.3-150	Rość D, Grabarczyk E, Bierwagen M, Wierciński M, Góralczyk K, Haor B, et al. A preliminary estimation of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and protein C in patients with intracranial tumors. Adv Clin Exp Med. 2017;26(8):1219-24.	－
	4.3-151	Rugeri L, Susen S, Bard JM, Corseaux D, Gavériaux V, Devos P, et al. Monocyte tissue factor response is decreased in patients with hyperlipidemia. Thromb Res. 1999;96(4):283-92.	－
	4.3-152	Sandset PM, Warn-Cramer BJ, Rao LV, Maki SL, Rapaport SI. Depletion of extrinsic pathway inhibitor (EPI) sensitizes rabbits to disseminated intravascular coagulation induced with tissue factor: evidence supporting a physiologic role for EPI as a natural anticoagulant. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(3):708-12.	－
	4.3-153	Sandset PM, Warn-Cramer BJ, Maki SL, Rapaport SI. Immunodepletion of extrinsic pathway inhibitor sensitizes rabbits to endotoxin-induced intravascular coagulation and the generalized Shwartzman reaction. Blood. 1991;78(6):1496-502.	－
	4.3-154	Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. Clin Cancer Res. 2004;10(1 Pt 1):113-23.	－
	4.3-155	Seaman AJ, Malinow MR. Blood clotting in nonhuman primates. Lab Anim Care. 1968;18(1):80-4.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-156	Seto S, Onodera H, Kaido T, Yoshikawa A, Ishigami S, Arii S, et al. Tissue factor expression in human colorectal carcinoma: correlation with hepatic metastasis and impact on prognosis. Cancer. 2000;88(2):295-301.	－
	4.3-157	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.	－
	4.3-158	Sierko E, Zawadzki RJ, Zimnoch L, Sulkowski S, Wojtukiewicz MZ. [Expression of blood coagulation inhibitors in colon cancer]. Pol Merkur Lekarski. 2006;20(118):462-7.	－
	4.3-159	Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. Thromb Haemost. 2010;103(1):198-204.	－
	4.3-160	Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? Eur J Cancer. 2017;84:60-8.	－
	4.3-161	Song HB, Park KD, Kim JH, Kim DH, Yu YS. Tissue factor regulates tumor angiogenesis of retinoblastoma via the extracellular signal-regulated kinase pathway. Oncol Rep. 2012;28(6):2057-62.	－
	4.3-162	Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2007; 109 (5): 1146-1155.	－
	4.3-163	Stavik B, Skretting G, Sletten M, Sandset PM, Iversen N. Overexpression of both TFPIα and TFPIβ induces apoptosis and expression of genes involved in the death receptor pathway in breast cancer cells. Mol Carcinog. 2010;49(11):951-63.	－
	4.3-164	Stavik B, Skretting G, Aasheim HC, Tinholt M, Zernichow L, Sletten M, et al. Downregulation of TFPI in breast cancer cells induces tyrosine phosphorylation signaling and increases metastatic growth by stimulating cell motility. BMC Cancer. 2011;11:357.	－
	4.3-165	Stavik B, Tinholt M, Sletten M, Skretting G, Sandset PM, Iversen N. TFPIα and TFPIβ are expressed at the surface of breast cancer cells and inhibit TF-FVIIa activity. J Hematol Oncol. 2013;6:5.	－
	4.3-166	Stegnar M, Vene N, Bozic M. Do haemostasis activation markers that predict cardiovascular disease exist? Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5-6):302-8.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-167	Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, Moldawer LL, Mohr AM, Efron PA. Murine Models of Sepsis and Trauma: Can We Bridge the Gap? ILAR J. 2017;58(1):90-105.	－
	4.3-168	Sun Y, Wu RH, Liu WH, Huang JW. [Analysis of the dynamic change of TF, TFPI and IL-1beta in plasma of patients with acute leukemia]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2008;16(3):493-6.	－
	4.3-169	Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Cancer Incidence and Mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(2):e281-e8.	－
	4.3-170	Takeshima H, Nishi T, Kuratsu J, Kamikubo Y, Kochi M, Ushio Y. Suppression of the tissue factor-dependent coagulation cascade: a contributing factor for the development of intratumoral hemorrhage in glioblastoma. Int J Mol Med. 2000;6(3):271-6.	－
	4.3-171	Tang H, Ivanciu L, Popescu N, Peer G, Hack E, Lupu C, et al. Sepsis-induced coagulation in the baboon lung is associated with decreased tissue factor pathway inhibitor. Am J Pathol. 2007;171(3):1066-77.	－
	4.3-172	Tinholt M, Viken MK, Dahm AE, Vollan HK, Sahlberg KK, Garred O, et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study. BMC Cancer. 2014;14:845.	－
	4.3-173	Tinholt M, Vollan HK, Sahlberg KK, Jernström S, Kaveh F, Lingjærde OC, et al. Tumor expression, plasma levels and genetic polymorphisms of the coagulation inhibitor TFPI are associated with clinicopathological parameters and survival in breast cancer, in contrast to the coagulation initiator TF. Breast Cancer Res. 2015;17:44.	－
	4.3-174	Tinholt M, Sandset PM, Iversen N. Polymorphisms of the coagulation system and risk of cancer. Thromb Res. 2016;140 Suppl 1:S49-54.	－
	4.3-175	Tinholt M, Sandset PM, Mowinckel MC, Garred Ø, Sahlberg KK, Kristensen VN, et al. Determinants of acquired activated protein C resistance and D-dimer in breast cancer. Thromb Res. 2016;145:78-83.	－
	4.3-176	Tinholt M, Garred Ø, Borgen E, Beraki E, Schlichting E, Kristensen V, et al. Subtype-specific clinical and prognostic relevance of tumor-expressed F5 and regulatory F5 variants in breast cancer: the CoCaV study. J Thromb Haemost. 2018;16(7):1347-56.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-177	Troisi R, Schairer C, Chow WH, Schatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). Cancer Causes Control. 1997;8(2):130-8.	－
	4.3-178	Vahle JL, Finch GL, Heidel SM, Hovland DN, Ivens I, Parker S, et al. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. Toxicol Pathol. 2010;38(4):522-53.	－
	4.3-179	Versteeg HH, Ruf W. Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. Semin Thromb Hemost. 2006;32(1):24-32.	－
	4.3-180	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. Aaps Journal. 2007;9(1):E30-E42.	－
	4.3-181	Vugmeyster Y, Szklut P, Tchistiakova L, Abraham W, Kasaian M, Xu X. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of humanized monoclonal anti-IL-13 antibodies with different IL-13 neutralization mechanisms. Int Immunopharmacol. 2008;8(3):477-83.	－
	4.3-182	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.	－
	4.3-183	Wang J, Xiao J, Wen D, Wu X, Mao Z, Zhang J, et al. Endothelial cell-anchored tissue factor pathway inhibitor regulates tumor metastasis to the lung in mice. Mol Carcinog. 2016;55(5):882-96.	－
	4.3-184	Wang BQ, Shi M, Zhang JP, Wu X, Chang MJ, Chen ZH, et al. Knockdown of TFPI-Anchored Endothelial Cells Exacerbates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury Via NF-κB Signaling Pathway. Shock. 2019;51(2):235-46.	－
	4.3-185	Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sørensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. Haemophilia. 2017;23(5):769-76.	－
	4.3-186	Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA. 2006;295(2):199-207.	－
	4.3-187	White TA, Johnson T, Zarzhevsky N, Tom C, Delacroix S, Holroyd EW, et al. Endothelial-derived tissue factor pathway inhibitor regulates arterial thrombosis but is not required for development or hemostasis. Blood. 2010;116(10):1787-94.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-188	Williams L, Tucker TA, Koenig K, Allen T, Rao LV, Pendurthi U, et al. Tissue factor pathway inhibitor attenuates the progression of malignant pleural mesothelioma in nude mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012;46(2):173-9.	－
	4.3-189	Wojtukiewicz MZ, Zacharski LR, Ruciñska M, Zimnoch L, Jaromin J, Rózañska-Kudelska M, et al. Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in situ in laryngeal carcinoma. Thromb Haemost. 1999;82(6):1659-62.	－
	4.3-190	Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR, Zimnoch L, Kudryk B, Kisiel W. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. Semin Thromb Hemost. 2003;29(3):291-300.	－
	4.3-191	Wood JP, Bunce MW, Maroney SA, Tracy PB, Camire RM, Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor-alpha inhibits prothrombinase during the initiation of blood coagulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(44):17838-43.	－
	4.3-192	Wood JP, Ellery PE, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. Blood. 2014;123(19):2934-43.	－
	4.3-193	Yang X, Wang F, Zhang Y, Wang L, Antonenko S, Zhang S, et al. Comprehensive Analysis of the Therapeutic IgG4 Antibody Pembrolizumab: Hinge Modification Blocks Half Molecule Exchange In Vitro and In Vivo. J Pharm Sci. 2015;104(12):4002-14.	－
	4.3-194	Ye LL, Xia SQ, Zhang DT, Chen L. [Dynamic change of plasma prethrombotic state molecular marker levels in perioperative period of patients and its clinical significance]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2008;16(5):1177-80.	－
	4.3-195	Zacharski LR, Memoli VA, Ornstein DL, Rousseau SM, Kisiel W, Kudryk BJ. Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. J Natl Cancer Inst. 1993;85(15):1225-30.	－
	4.3-196	Zarychta E, Rhone P, Bielawski K, Rosc D, Szot K, Zdunska M, et al. Elevated plasma levels of tissue factor as a valuable diagnostic biomarker with relevant efficacy for prediction of breast cancer morbidity. J Physiol Pharmacol. 2018;69(6).	－
	4.3-197	Zelaya H, Rothmeier AS, Ruf W. Tissue factor at the crossroad of coagulation and cell signaling. J Thromb Haemost. 2018;16(10):1941-52.	－
	4.3-198	Zhang Y, Pang A, Zhao L, Guo Q, Zhang Z, Zhu X, et al. Association of TFPI polymorphisms rs8176592, rs10931292, and rs10153820 with venous thrombosis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(12):e14978.	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.2	臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of all clinical studies	―	―
5.3	臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1 1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1 2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1 3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	Study Report 210065: NNC 0172-0000-2021 Validation of a Bridging ELISA for Detection ofAntibodies against anti-TFPI (NNC 0172-0000-2021) inHuman Serum	参考	無
		5.3.1.4-2	Study Report 210361: NNC 0172-0000-2021 Validation of dilutePT in Human 3.2% Citrate Plasma	参考	無
		5.3.1.4-3	Study Report 210362: NNC 0172-0000-2021 Validation of TFPI Actichrome® Assay in Human 3 2%Citrate Plasma	参考	無
		5.3.1.4-4	Study Report 210479: NNC0172-0000-2021 Validation of an ELISA for determination of anti-TFPI in human 3.2% citrate plasma (with acid step)	参考	無
		5.3.1.4-5	Study Report 211049: NNC 0172-0000-2021 Validation of Residual TFPI Functionality Assay (S2222) in Human 3.2% Citrate Plasma	参考	無
		5.3.1.4-6	Study Report 211050: NNC0172-0000-2021 Long-term Stability of NNC0172-0000-2021 in human 3 2% citrate plasma at -20 C and -80 C	参考	無
		5.3.1.4-7	Study Report 211054: NNC0172-0000-2021 Long-term Stability of NNC0172-0000-2021 in human 3 2% citrate plasma (samples moved to -140 C)	参考	無
		5.3.1.4-8	Study Report 211070: NNC0172-0000-2021 Validation of Long Term Storage Stability of Samples inHuman Citrated Plasma (3.2%) analysed by Residual TFPIFunctionality Assay (S2222)	参考	無
		5.3.1.4-9	Study Report 211284: NNC0172-0000-2021 Validation of an anti-NNC0172-0000-2021 neutralising antibody assay in human plasma	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-10	Study Report 211325: NNC0172-0000-2021 Incurred sample reproducibility and parallelism in NNC0172-0000-2021 human 3.2% citrate plasma from study 210452	参考	無
	5.3.1.4-11	Study Report 212129: NN007 Validation of FVII ELISA for Quantification of rFVIIa in Human Citrate Plasma	参考	無
	5.3.1.4-12	Study Report 212299: rFVIIa Long Term Stability of rFVIIa in Human Citrate Plasma in FVII ELISA	参考	無
	5.3.1.4-13	Study Report 215085: Total TFPI Validation of a Total TFPI Biomarker Assay in Human 3.2% Citrated Plasma	参考	無
	5.3.1.4-14	Study Report 215272: Total TFPI: Long-term stability assessment of Total TFPIbiomarker in Human 3.2% Citrated Plasma at -20 C and -80 C	参考	無
	5.3.1.4-15	Study Report 215280: NNC0172-0000-2021 Validation of a bridging ECL for detection of anti-concizumab antibodies in human serum	参考	無
	5.3.1.4-16	Study Report 216296: Validation of an Immunoassay for the Detection ofAnti-Concizumab Antibodies (ADA) in Human SodiumCitrate Plasma by Electrochemiluminescence	参考	無
	5.3.1.4-17	Study Report 309783: hTFPI Validation of a bioanalytical method for the determinationof a biomarker, human tissue factor pathway inhibitor(hTFPI), in human citrate plasma by ELISA	参考	無
	5.3.1.4-18	Study Report 319097: AMENDMENT No. 1 to METHOD VALIDATION REPORT	参考	無
	5.3.1.4-19	Study Report 321380: NNC0172-2021: Validation of neutralizing ECL antibodyassay for analysis of human plasma from hemophilia subjects	参考	無
	5.3.1.4-20	Study Report 321838: NNC0172-2021: Influence of concizumab on standard PT,aPTT, FVIII:C and FIX:C assays	参考	無
	5.3.1.4-21	Study Report 321889: METHOD VALIDATION REPORT	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-22	Study Report 322335: NNC0172-2021: Supplementary validation of neutralizingECL antibody assay for analysis of human plasma fromhaemophilia subjects	参考	無
	5.3.1.4-23	Study Report MVR-CT-2015-009: Validation Report Biomarker Validation of the Asserachrom® Total TFPI ELISA Assay to Measure Total TFPI in 3.2% Citrated Plasma	参考	無
	5.3.1.4-24	Study Report MVR-CT-2015-011: Validation Report Concizumab Validation of the Thrombinoscope® Thrombin GenerationAssay to Assess the Effect of Anti-TFPI on ThrombinGeneration in 3.2% Citrated Congenital FVIII DeficientPlasma	参考	無
	5.3.1.4-25	Study Report ql-op-240159: Validation Report Addendum Validation of an ELISA by Diagnostica Stago for the Evaluation of Total Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) in Citrate Plasma for Novo Nordisk Study 212184	参考	無
	5.3.1.4-26	Study Report 322479: Study report NNC0172-2021: Influence of concizumab on clinical coagulation assays	参考	無
	5.3.1.4-27	Study Report 210390: Validation Report NNC0172-0000-2021 Validation of an ELISA for determination of anti-TFPI inhuman 3.2% citrate plasma	参考	無
	5.3.1.4-28	Study Report 211073: Study Report NNC 0172-0000-2021 Validation of Total TFPI Antigen ELISA Assay	参考	無
	5.3.1.4-29	Study Report 212310: Incurred Sample Reanalysis Validation Study Report NNC0172-0000-2021 Incurred sample reproducibility and parallelism in NNC0172-0000-2021 human 3.2% citrate plasma samples from study212148	参考	無
	5.3.1.4-30	Study report - Concizumab ELISA and Control Kit Validation of Intended Use	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2 1 血漿蛋白結合試験報告書		該当資料なし		
5.3.2 2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当資料なし		

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.2 3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当資料なし		
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3 1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	Study report NN7415-3981: A randomised, double-blind, placebo-controlled, single centre, single dose trial, assessing the pharmacokinetics of NNC172-2021, administered subcutaneously at two different dose levels, in healthy Japanese subjects Trial phase: 1	評価	有
		5.3.3.1-2	Study report NN7415-3986: A Multi-centre, Open-labelled, Multiple-dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects Trial Phase: 1	評価	無
		5.3.3.1-3	Study report NN7415-3813: A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, single-dose, dose-escalation trial investigating safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of NNC 0172-0000-2021 administered intravenously and subcutaneously to healthy male subjects and haemophilia subjects Trial phase: 1	評価	有
5.3.3 2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当資料なし		
5.3.3 3	内因性要因を検討したPK試験報告書		該当資料なし		
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		該当資料なし		
5.3.3 5	ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Modelling Report ii: Modelling report Concizumab A Joint Population PK model of Concizumab for Phase 1 and Phase 2	評価	有
		5.3.3.5-2	Modelling Report iii: Modelling report NN7415 Concizumab Population PK and exposure-response meta-analysis ofphase 1, 2 and 3 data NN7415-3813, -3981, -3986, -4159, -4255, -4310 and-4311 (explorer7, main part)	評価	有
		5.3.3.5-3	Modelling Analysis Plan NN7415 Concizumab Population PK and Exposure-Response analysis of phase 3 data in subjects with haemophilia A and B with and without inhibitors	評価	－
		5.3.3.5-4	Modelling Report ii: Modelling Report - NN7415-4255 and NN7415 4310 Population PK and exposure-response analysis report	評価	－
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.4 1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		該当資料なし		
5.3.4 2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	Study report NN7415-4159:“explorer 3” A Multi-Centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects Trial Phase: 1	評価	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5 1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	Study report NN7415-4310-main: “explorer 4” A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-2	Study report NN7415-4310-main-ext: A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors explorer 4 Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-3	Study report NN7415-4311: Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors Trial Phase: 3a	評価	有
		5.3.5.1-4	Protocol NN7415-4307: explorer8 Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors	参考	無
5.3.5 2	非対照試験報告書	5.3.5.2-1	Study report NN7415-4255-main: “explorer 5” A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.2-2	Study report NN7415-4255-main-ext: A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors explorer 5 Trial P hase: 2	評価	有
5.3.5 3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1	Concizumab NN7415 Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety	参考	無
		5.3.5.3-2	Concizumab NN7415 Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy	参考	無

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.5.3-3	Concizumab 5.3.5.3 Integrated summary of immunogenicity	参考	無
		5.3.5.3-4	PRO Evidence dossier Patient-Reported Outcomes (PROs) Evidence Dossier for theUse of the SF-36v2® Health Survey in Clinical Trials of NewTherapies for Patients with Hemophilia A and B with orwithout Inhibitors	参考	無
		5.3.5.3-5	Comprehensive Technical Report for the Qualitative Validation of the SF-36v2® Health Survey (SF-36v2) in Individuals with Hemophilia	参考	無
		5.3.5.3-6	Qualitative Validation of the SF-36v2® Health Survey (SF-36v2) in Individuals with Hemophilia: IRB Study Protocol	参考	無
		5.3.5.3-7	Statistical Analysis Plan for the Assessment of Responder Thresholds NN7415-4311 Explorer 7 Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patientswith haemophilia A or B with inhibitors Substance: Concizumab	参考	無
		5.3.5.3-8	Concizumab Investigations during the treatment pause	参考	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	Study report NN7415-4322: A prospective, multi-national, non-interventional study in haemophilia A and B patients with or without inhibitors treated according to routine clinical treatment practice (explorer6)	評価	無
		5.3.5.4-2	Study report NN7415-4807: Compassionate Use Report Concizumab Compassionate use of concizumab for patients with congenital haemophilia	参考	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		該当資料なし		
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		各試験報告書参照	―	―
5.4	参考文献	5.4-1	Agerso H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, Hermit MB, Sorensen MH, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. Eur J Pharm Sci. 2014;56:65-9.	―	―

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-2	Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994;236(4):391-9.	－	－
	5.4-3	Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO). Guidelines for the treatment of inhibitors in haemophilia A. 2010.	－	－
	5.4-4	Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. Patient Educ Couns. 2007;68(3):235-42.	－	－
	5.4-5	Brennan FR, Baumann A, Blaich G, de HL, Fagg R, Kiessling A, et al. Nonclinical safety testing of biopharmaceuticals - Addressing current challenges of these novel and emerging therapies. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;73(1):265-75.	－	－
	5.4-6	Brod M, Bushnell DM, Neergaard JS, Busk AK. Validation of the Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM): a New Haemophilia-specific Patient reported Outcome Measure. Poster session presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2022;Jul 9-13:London.	－	－
	5.4-7	Broze GJ, Jr., Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci (Landmark Ed). 2012;17(1):262-80.	－	－
	5.4-8	Buckner T, Rapacchietta O, Hill D, Warren B, Manco-Johnson M, Ng C, et al. Improved Prophylaxis Adherence After Switching to Emicizumab: Real-World Data from a Single Center [abstract]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4(Suppl 1):464.	－	－
	5.4-9	Buckner TW, Leavitt AD, Ragni M, Kempton CL, Eyster ME, Cuker A, et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. Thromb Haemost. 2016;116(1):42-9.	－	－
	5.4-10	Cassis FR, Buzzi A, Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. Haemophilia. 2014;20(4):e287-95.	－	－
	5.4-11	Catalano A, Di Gregorio P, Di Cocco M, Malizia R, Paolini F, Verna S. Emicizumab prophylaxis in adult and paediatric haemophilia a patients without inhibitors: A single centre real world experience [abstract]. Haemophilia. 2021;27(Suppl 2):70.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-12	Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31.	－	－
	5.4-13	Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. 2012;18(3):e173-87.	－	－
	5.4-14	Darby SC KS, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007;110(3):815-25.	－	－
	5.4-15	Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Kan SW, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004;2(7):1047-54.	－	－
	5.4-16	Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, Al DR, Trzeciak C, Bordet JC, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B 1. Thromb Haemost. 2005;93(3):475-80.	－	－
	5.4-17	Dargaud Y, Lienhart A, Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. Blood. 2010;116(25):5734-7.	－	－
	5.4-18	De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. Haemophilia. 2008;14(5):931-8.	－	－
	5.4-19	Delaney AL, Edwards M, Hampton K. Successful Laser Refractive Eye Surgery During Treatment With Concizumab in a Patient With Severe Haemophilia A With an Inhibitor. Haemophilia. 2020;26(S2):27-181. P045.	－	－
	5.4-20	Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(12):1537-49.	－	－
	5.4-21	DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007;13 Suppl 1:1-22.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-22	Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1217-25.	－	－
	5.4-23	Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 2013;122(11):1954-62.	－	－
	5.4-24	EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). 26 July 2018.	－	－
	5.4-25	Escobar MA, Key NS. Hemophilia A and Hemophilia B. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. Williams Hematology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.	－	－
	5.4-26	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/19221/2009. July 2011.	－	－
	5.4-27	European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, version 3 and any updates hereof. 28 April 2020.	－	－
	5.4-28	European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 18 May 2017.	－	－
	5.4-29	Faghmous I, Nissen F, Kuebler P, Flores C, Patel AM, Pipe SW. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data. J Comp Eff Res. 2021;10(18):1323-36.	－	－
	5.4-30	FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. In: CBER C, editor. Guidance for Industry2019.	－	－
	5.4-31	Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 2015;113(5):968-75.	－	－
	5.4-32	Flood E, Pocoski J, Michaels LA, Bell JA, Valluri S, Sasanè R. Illustrating the impact of mild/moderate and severe haemophilia on health-related quality of life: hypothesised conceptual models. Eur J Haematol. 2014;93 Suppl 75:9-18.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-33	Food and Drug Administration C. The voice of the patient: Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand Disease and other heritable bleeding disorders. May 2016.	－	－
	5.4-34	Food and Drug Administration, CBER. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency and any updates hereof. 03 June 2020.	－	－
	5.4-35	Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. Jan 2019.	－	－
	5.4-36	Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs. Nov 2020.	－	－
	5.4-37	Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development, Draft Guidance. Feb 2019.	－	－
	5.4-38	Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120) Foreign clinical studies not conducted under an IND.	－	－
	5.4-39	Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations (21 CFR 812.28) Acceptance of data from clinical investigations conducted outside the United States. 29 Mar 2022.	－	－
	5.4-40	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009.	－	－
	5.4-41	Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. Haemophilia. 2014;20(1):44-51.	－	－
	5.4-42	Franchini M, Santoro C, A C. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost. 2016;116(1):201-3.	－	－
	5.4-43	Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. Thromb Haemost. 2004;92(2):298-304.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-44	Frazier KS, Engelhardt JA, Fant P, Guionaud S, Henry SP, Leach MW, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part I. Biotherapeutics 1. Toxicol Pathol. 2015.	－	－
	5.4-45	Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood. 2013;121(20):4046-55.	－	－
	5.4-46	Gringeri A, Mannucci PM, Italian Association of Haemophilia C. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2005;11(6):611-9.	－	－
	5.4-47	Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Veterinary Medicine (CVM). May, (2001).	－	－
	5.4-48	Hansen ES, Rinde FB, Edvardsen MS, Hindberg K, Latysheva N, Aukrust P, et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with risk of future incident venous thromboembolism. Thromb Res. 2021;208:121-6.	－	－
	5.4-49	Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. J Thromb Haemost. 2018.	－	－
	5.4-50	Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. J Thromb Haemost. 2021;19(3):645-53.	－	－
	5.4-51	Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. Haemophilia. 1998;4(4):558-63.	－	－
	5.4-52	Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12(8):464-74.	－	－
	5.4-53	Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de SE, Wagenvoord R, et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. PATHOPHYSIOL HAEMOST THROMB. 2002;32(5-6):249-53.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-54	Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al. Characterization, Biomarkers, and Reversibility of a Monoclonal Antibody-induced Immune Complex Disease in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol. 2014;42(4):765-73.	－	－
	5.4-55	Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. Reply. N Engl J Med. 2019;381(14):1396.	－	－
	5.4-56	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2), Current step 4 version. 11 Jun 2009.	－	－
	5.4-57	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Cinical Practice E6. Geneva, Switzerland. 01 May 1996.	－	－
	5.4-58	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), Current step 4 version. 09 Nov 2016.	－	－
	5.4-59	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1), Current step 4 version. Parent guideline dated 16 July 1997. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011. 16 Jul 1997.	－	－
	5.4-60	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH, Current Step 4 version. 15 June 2016.	－	－
	5.4-61	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A, Step 4 version. 08 Nov 2000.	－	－
	5.4-62	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.	－	－
	5.4-63	Iorio A, Fischer K, Makris M. Large scale studies assessing anti-factor VIII antibody development in previously untreated haemophilia A: what has been learned, what to believe and how to learn more. Br J Haematol. 2017;178(1):20-31.	－	－
	5.4-64	Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1256-65.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-65	Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):159-70.e2.	－	－
	5.4-66	Jiménez Yuste V, Fernandez Bello I, Martín-Salces M, Rivas I, García-Barcenilla S, Cebanu T, et al. Successful Perioperative Hemostasis Use of Rfviia in Major Orthopedic Surgery in a Severe Hemophilia B Patient with Inhibitors on Concizumab Prophylaxis. Haemophilia. 2020;26(S2):27-181. P200.	－	－
	5.4-67	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.	－	－
	5.4-68	Kempton C, Trask P, Parnes A, Niggli M, Campinha-Bacote A, U Callaghan M, et al. Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. Haemophilia. 2021;27(2):221-8.	－	－
	5.4-69	Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol. 2004;127(4):379-91.	－	－
	5.4-70	Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. Health Expect. 2015;18(5):1105-13.	－	－
	5.4-71	Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(6):344-51.	－	－
	5.4-72	Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. Blood Transfus. 2014;12 Suppl 3:s567-75.	－	－
	5.4-73	Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost. 2007;5(9):1904-13.	－	－
	5.4-74	Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. Toxicol Pathol. 2014;42(1):293-300.	－	－
	5.4-75	Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, et al. Fit-for-purpose method development and validation for successful biomarker measurement. Pharmaceutical Research. 2006;23(2):312-28.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-76	Li A, Goodfriend C, Sokol J, Kruse-Jarres R. Patterns and Predictors of Emicizumab Adherence in People with Hemophilia [abstract]. Blood. 2019;134(Suppl 1):2178.	－	－
	5.4-77	Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-22.	－	－
	5.4-78	Mahajerin A, Khairnar R, Meyer C, Abbass I, Wang R, Lee L, et al. Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis [abstract]. Blood. 2020;136(Suppl 1).	－	－
	5.4-79	Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PL, Lee CA, Ludlam CA, et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):339-45.	－	－
	5.4-80	Martinuzzo M, Iglesias Varela ML, Adamczuk Y, Broze GJ, Forastiero R. Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failures or early and late pregnancy losses. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2587-9.	－	－
	5.4-81	Maruish ME, (Ed.). User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.	－	－
	5.4-82	Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand. Management of Haemophilia - Treatment protocols. 2004.	－	－
	5.4-83	Mena-Santano AM, Lopez-Jaime FJ, Muñoz-Lopez FD, Perez-Raya M, Doblas-Marquez A. Minor Surgeries in Patients Receiving Prophylaxis with Concizumab: Experience in Our Center. Haemophilia. 2022;28(S1):25-126. PO095.	－	－
	5.4-84	Miller CH, Soucie JM, Byams VR, Payne AB, Sidonio RF, Buckner TW, et al. Women and girls with haemophilia receiving care at specialized haemophilia treatment centres in the United States. Haemophilia. 2021;27(6):1037-44.	－	－
	5.4-85	National Hemophilia Foundation (NHF). Immune tolerance [Internet] 2022 [cited 2022 20 Jun].	－	－
	5.4-86	National Hemophilia Foundation. National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). wwwhemophiliaorg2016.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-87	Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016;388(10040):187-97.	－	－
	5.4-88	Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.	－	－
	5.4-89	Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. Haemophilia. 2017;23(3):353-61.	－	－
	5.4-90	Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage - the MUSFIH study. Haemophilia. 2017;23(4):538-46.	－	－
	5.4-91	Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(1):47-56.	－	－
	5.4-92	Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol. 2010;149(4):498-507.	－	－
	5.4-93	Righini M, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels and pulmonary embolism--reply. JAMA. 2014;312(5):557-8.	－	－
	5.4-94	Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, Mantovani LG, Crea R, Gringeri A, et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). Haemophilia. 2016;22(1):96-102.	－	－
	5.4-95	Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, Clearance, Deposition, Pathogenicity, and Identification of Biopharmaceutical-related Immune Complexes: Review and Case Studies 1. Toxicol Pathol. 2014;42(4):725-64.	－	－
	5.4-96	Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-97	Simpson ML, Valentino LA. Management of joint bleeding in hemophilia. Expert Rev Hematol. 2012;5(4):459-68.	－	－
	5.4-98	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020.	－	－
	5.4-99	van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. Haemophilia. 2014;20 Suppl 4:76-9.	－	－
	5.4-100	van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? Haemophilia. 2017;23(4):494-6.	－	－
	5.4-101	Van Den Berg M, Carcao M, Santogostino E, Chambost H, Fischer K, Williams M, et al. Inhibitor incidence in pups with severe haemophilia B is higher than usually reported; data from the PedNet registry. Haemophilia. 2018;24(Suppl. 1):24.	－	－
	5.4-102	Varadi K, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet JC, Morfini M, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. J Thromb Haemost. 2003;1(11):2374-80.	－	－
	5.4-103	Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, Network USHTC. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol. 2015;90(5):400-5.	－	－
	5.4-104	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.	－	－
	5.4-105	Wheeler AP, Benson G, Eichler H, Tønder SM, Cepo K, Jimenez Yuste V, et al. Surgeries and Diagnostic Procedures in Hemophilia Patients on Concizumab Prophylaxis: Results from the Phase 2 Explorer4 and Explorer5 Trials. Blood. 2021;138.	－	－
	5.4-106	Willershausen I, Weyer V, Peter M, Weichert C, Kasaj A, Münzel T, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. Odontology. 2014;102(2):297-302.	－	－
	5.4-107	Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. Am J Hematol. 2015;90 Suppl 2:S3-10.	－	－
	5.4-108	World Federation of Haemophilia. Report on annual global survey 2019. October 2020.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-109	World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2020. 2021.	－	－
	5.4-110	World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. October 2013.	－	－
	5.4-111	Yuan D, Rode F, Cao Y. A systems pharmacokinetic/pharmacodynamic model for concizumab to explore the potential of anti-TFPI recycling antibodies. Eur J Pharm Sci. 2019;138:105032.	－	－
	5.4-112	エミシズマブ（販売名：ヘムライブラ）添付文書.第2版.2022年6月	－	－
	5.4-113	厚生労働省委託事業.令和3年度（2021年度）血液凝固異常症全国調査報告書.公益財団法人エイズ予防財団発行	－	－