

審議結果報告書

令和5年8月30日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オルツビーオ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000、同静注用3000、同静注用4000
[一般名] エファアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申請者名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和4年9月30日

[審議結果]

令和5年8月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 5 年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあつた下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] オルツビーオ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000
- [一 般 名] エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 9 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位、同 4000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] エフアネソクトコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) -ヒトフロン・ヴィレブランド因子 (vWF) 融合糖タンパク質（分子量：約 350,000）であり、1946 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 883 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される。A 鎖の 1～745 番目、746～1033 番目、1034～1036 番目、1037～1720 番目、及び 1721～1946 番目は、それぞれ FVIII の 1～745 番目、非構造性ポリペプチドリンクバー、ペプチドリンクバー、FVIII の 1649～2332 番目、及びヒト IgG1 の Fc ドメイン (C 末端リシン残基除去) のアミノ酸残基に相当し、B 鎖の 1～477 番目、478～625 番目、626～657 番目、及び 658～883 番目のアミノ酸残基は、それぞれ vWF の 742～1218 番目 (C336A, C379A) 、非構造性ポリペプチドリンクバー、FVIII の 626～657 番目、及びヒト IgG1 の Fc ドメイン (C 末端リシン残基除去) のアミノ酸残基に相当する。エフアネソクトコグ アルファは、HEK293 細胞により産生される。
Efanesoctocog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor VIII (FVIII) -human von Willebrand factor (vWF) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 350,000) composed of an A-chain consisting of 1946 amino acid residues and a B-chain consisting of 883 amino acid residues. The amino acid residues at positions 1 – 745, 746 – 1033, 1034 – 1036, 1037 – 1720, and 1721 – 1946 of the A-chain correspond to amino acids residues at positions 1 – 745 of FVIII, unstructured polypeptide linker, peptide linker, amino acids residues at positions 1649 – 2332 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. The amino acid residues at positions 1 – 477, 478 – 625, 626 – 657, and 658 – 883 of the B-chain correspond to amino acid residues at positions 742 – 1218 of vWF (C336A, C379A),

unstructured polypeptide linker, amino acid residues at positions 626 – 657 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. Efanesoctocog Alfa is produced in HEK293 cells.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

A鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEIGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDR SYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTR AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVLILFSVFD ENRSWYLTEM IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES
ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT
PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTE EG TSESATPESG PGSEPATSGS
ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTE EGSP AGSPTSTE EG TSTEPSEGSA
PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG
SEPATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE
PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI
DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ KKTRHYFIAA VERLWDYGM
SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL NEHLGLGPY
IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET
KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHNT
LNPAHGRQVT VQEFALEFFT FDET KSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF
KENYRFHAIN GYIMDTLPGV VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV
FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK AGIWRVECLI GEHLHAGMST

LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR LHYSGSINAW
STKEPFSWIK VDLLAPMIIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW
QTYRGNSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL
RMELMGCDLN SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL
QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI
SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP VVNSLDPPPLL TRYLRIPHQS
WVHQIALRME VLGEAQDLY DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPEENN YKTPPVLD
DGSFFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG

B鎖

SLSRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTQ NYDLECMSMG CVSGCLCPG
MVRHENRCVA LERCPFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC
DATCSTIGMA HYLTFDGLKY LFPGEAQYVL VQDYCGSNPG TFRILVGNG
CSHPSVKCKK RVTILVEGGE IELFDGEVNV KRPMDETHF EVVESGRYII
LLLKGALSVV WDRHLSISVV LKQTYQEKC GLCGNFDGIQ NNDLTSSNLQ
VEEDPVDFGN SWKVSSQCAD TRKVPILDSSP ATCHNNIMKQ TMVDSSCRIL
TSDVFQDCNK LVDPEPYLDV CIYDTCSSES IGDCAAFCDT IAAYAHVCAQ
HGKVVTWRTA TLCPOQSCEER NLRENGYEAE WRYNSCAPAC QVTCQHPEPL
ACPVCVEGC HAHCPGKIL DELLQTCVDP EDCPVCEVAG RRFASGKKVT
LNPSDPEHCQ ICHCDVVNL CEACQEPGTS ESATPESGPG SEPATSGSET
PGTSESATPE SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGTS TEPSEGSAPG
SPAGSPTSTE EGTSESATPE SGPGSEPAT S GSETPGTSES ATPESGPGSP
AGSPTSTEEG SPAGSPTSTE EGASSDKNTG DYYEDSYEDI SAYLLSKNNA
IEPRSFSDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLM SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG

A鎖 Y346、A鎖 Y718、A鎖 Y719、A鎖 Y723、A鎖 Y729、A鎖 Y1052、A鎖 Y1068、
B鎖 Y632、B鎖 Y633、B鎖 Y637、B鎖 Y643：部分的硫酸化

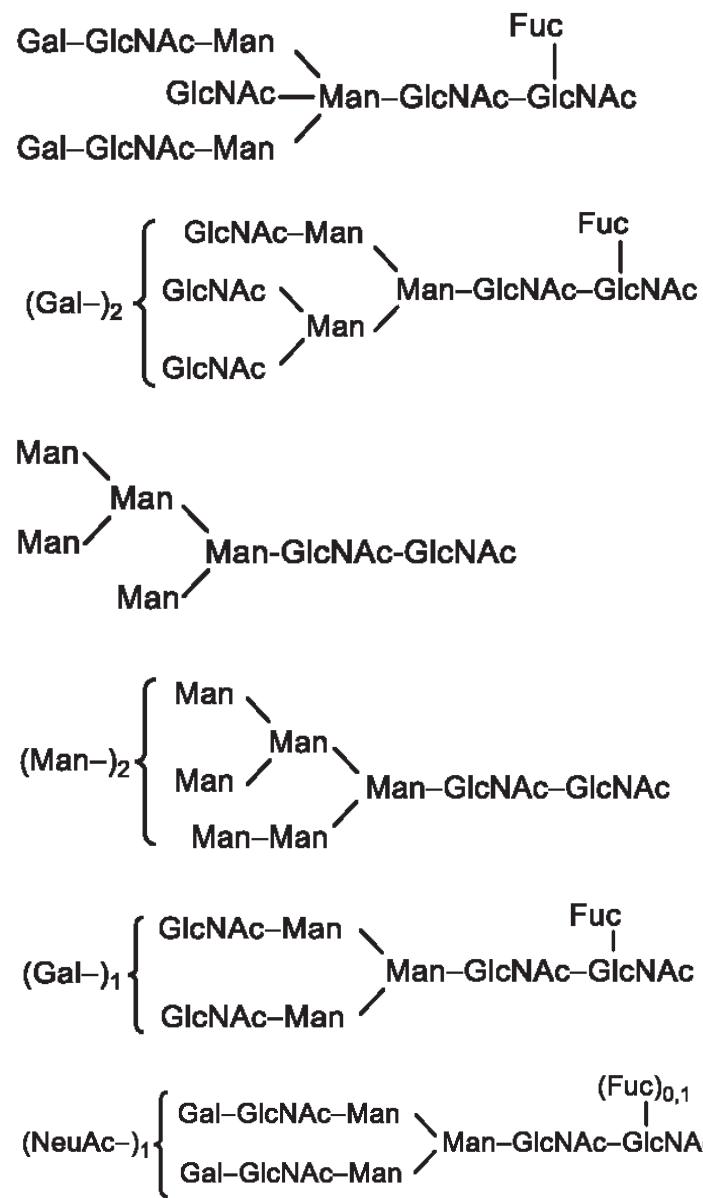
A鎖 N41、A鎖 N239、A鎖 N1198、A鎖 N1506、A鎖 N1797、B鎖 N94、B鎖 N384、
B鎖 N734：糖鎖結合

A鎖 G746-A鎖 S1036、B鎖 G478-B鎖 S625：O結合型糖鎖結合可能領域

A鎖 C1726-B鎖 C663、A鎖 C1729-B鎖 C666：ジスルフィド結合

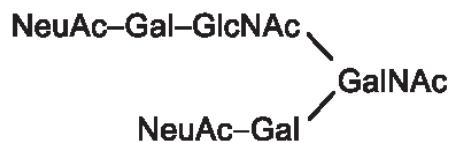
主な糖鎖構造の推定構造：

N結合型糖鎖



O結合型糖鎖





分子式 : C₁₃₆₉₀H₂₀₉₅₈N₃₆₈₂O₄₃₇₆S₁₃₆ (タンパク質部分、2本鎖)

A 鎖 C₉₆₀₁H₁₄₆₄₆N₂₅₅₈O₃₀₀₇S₇₀

B 鎖 C₄₀₈₉H₆₃₁₆N₁₁₂₄O₁₃₆₉S₆₆

分子量 : 約 350,000

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

出血時又は周術期に投与する場合、通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 6 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] オルツビーオ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000
- [一 般 名] エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 9 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位、同 4000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果]
血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。
定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回（7 日毎）投与する。
出血時又は周術期に投与する場合、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与する。
なお、投与量は必要に応じて適宜増減する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、FVIII の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII 製剤を投与することである。現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。また、FVIII 機能代替製剤として、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるエミシズマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

本薬は、B ドメインを XTEN¹⁾に置換した FVIII と IgG1 の Fc 領域を融合させたポリペプチド、及び VWF の D'D3 ドメイン（FVIII 相互作用ドメイン）と IgG1 の Fc 領域を、XTEN を介して融合させたポリペプチドが Fc 領域を介して共有結合した遺伝子組換えタンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN 製剤）であり、①Fc 領域：FcRn を介するリサイクル経路を利用したリソソームによる分解の遅延、②VWF D'D3 ドメイン：FVIII との相互作用による安定化、③XTEN 領域：XTEN が流体力学半径を変化させることによるクリアランスの低下、の 3 点から既存の FVIII 製剤より血漿中の消失半減期を延長させることができた。その上で、投与回数を減少させるとともに FVIII 活性を高く維持することを目的として本薬の開発が行われた。

今般、血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC16293 試験）、海外第Ⅲ相試験（EFC16295 試験）等の成績に基づき、本薬の製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、2023 年 5 月現在米国で承認されており、欧州において審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬の遺伝子発現構成体は、①ヒト FVIII から B ドメインのうち N 末端側 [■] アミノ残基以外を欠失させた遺伝子断片、XTEN とヒト IgG の Fc 領域の遺伝子断片を連結させた配列、②ヒト VWF の [■] ドメインの遺伝子断片、XTEN とヒト IgG の Fc 領域の遺伝子断片を、トロンビン切断対象配列を含むリンカーを介し連結させた配列、③ヒト VWF の [■] ドメインを細胞内プロセシングにより除去する活性を有する [■] 遺伝子の配列のそれぞれを発現ベクターに挿入することにより構築された。これら遺伝子発現構成体を HEK293 細胞に導入し、本薬の製造に最適な細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EEPBCB について特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト及び清澄化、限外ろ過 1、ウイルス不活化 ([■])、[■] クロマトグラフィー、[■] クロマトグラフィ

¹⁾ グリシン、アラニン、プロリン、スレオニン、セリン及びグルタミン酸で構成される非構造性ポリペプチド

一、[REDACTED]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過 2、透析ろ過、調整・ろ過及び充填、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルス不活化 ([REDACTED])、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに[REDACTED]工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である HEK293 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EEPBCB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (\log_{10})			
	X-MuLV	MMV	MRV-3	SuHV1
ウイルス不活化 ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	>[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	<[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	<[REDACTED]	[REDACTED]	<[REDACTED]	<[REDACTED]
ウイルス除去ろ過	>[REDACTED]	>[REDACTED]	>[REDACTED]	>[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指數	>16.6	>11.2	>10.5	>15.7

* 総ウイルスクリアランス指數の算出には用いていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 1、申請製法とする)。なお、242HA101 試験 (7.1.1 参照) 及び 242HA102 試験 (7.1.2 参照) では製法 1 の原薬を用いて製造された製剤が、それ以外の臨床試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から申請製法 : [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED] クロマトグラフィーの削除、並びに [REDACTED] クロマトグラフィー及び [REDACTED] 工程の順序の変更

製法変更に伴い、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化、脱アミド化、硫酸化、リン酸化）、グリコシル化（シアル酸、N結合型糖鎖、O結合型糖鎖）、トロンビンマップ、二次構造、高次構造
物理的化学的性質	分子量、分子量変化体、電荷変化体
生物学的性質	FVIII活性（凝固一段法、合成基質法）、FcRn結合性、[REDACTED]、D'D3結合、[REDACTED]の影響

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果に基づき、以下の目的物質由来不純物が特定されている。

目的物質由来不純物：高分子量変化体、低分子量変化体、脱アミド化体、酸化体

目的物質由来不純物のうち、高分子量変化体及び低分子量変化体は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ適切に管理される。その他の目的物質由来不純物については、含量が一定であり、保存条件下における増加が懸念されないこと等から、日常的な管理は設定されていない。なお、目的物質関連物質に該当する物質はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、細胞培養液成分、VIIISelect [REDACTED]リガンド（[REDACTED]クロマトグラフィーの担体由来）、不純物A*、不純物B*が製造工程由来不純物とされている。HCPは工程内管理試験により適切に管理される。その他の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去される又は推定される最大の残留量が微量であることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（比活性（凝固一段法）、SDS-PAGE（非還元）、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、SDS-PAGE（非還元））、エンドトキシン、微生物限度、電荷不均一性、FcRn結合性、比活性（凝固一段法）、及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、ペプチドマップは、審査の過程で設定されたものである。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-90～-60°C	48カ月 ^{a)}	ポリカーボネート製ボトル及び ポリプロピレン製キャップ ^{b)}
加速試験	申請製法	3	5±3°C	3カ月	
光安定性	申請製法	1	総照度 120万lux·h以上及び総近紫外 照射エネルギー200W·h/m ² 以上		ガラスバイアル

a) 60カ月まで試験継続中、b) 実製造の保存容器素材を反映

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の低下、[REDACTED]における[REDACTED]の増加、及び[REDACTED]の低下が認められた。光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリカーボネート製容器とポリプロピレン製キャップを用いて-90～-60°C、遮光下で保存するとき48カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（容量 10 mL）当たり、有効成分を 250、500、1000、2000、3000 又は 4000 IU 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖、塩化カルシウム水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。また、添付溶解液として、ガラス製シリンジ（容量 3.0 mL）に充填された 3.0 mL の日局注射用水が添付されており、コンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、調製（添加剤緩衝液の調製、原薬の解凍及び添加剤緩衝液の添加）、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、無菌充填・半打栓、凍結乾燥、打栓、巻き締め、検査、包装・表示及び保管・試験工程からなる。重要工程は、■、■、■及び■工程とされている。

また、添付溶解液の製造工程は、調製、フィルターろ過、充填、高圧蒸気滅菌、検査、フィンガークリップの組立、包装・表示及び保管・試験工程からなる。重要工程は■及び■工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、申請製法とする）。なお、242HA101 試験（7.1.1 参照）及び 242HA102 試験（7.1.2 参照）では製法 A を用いて製造された製剤が、それ以外の臨床試験では申請製法を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から申請製法：■、製剤処方及び■の変更

製法変更に伴い、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（比活性（凝固一段法）、SDS-PAGE（非還元）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、SDS-PAGE（非還元））、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、比活性（凝固一段法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

250、500、1000、2000、3000 及び 4000 IU 製剤は、製剤処方中の各添加剤の含量が同一で、有効成分の含量違いの製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された 250 及び 4000 IU 製剤を安定性の面から両端とするプラケットティング法を適用して、安定性試験が実施された。製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態 ^{b)}
長期保存試験	250 IU : 3	5±3°C	18 カ月 ^{a)}	ガラスバイアル及び クロロプロピルゴム栓
	500 IU : 1			
加速試験	1000 IU : 1	30±2°C/75±5%RH	12 カ月	ガラスバイアル及び クロロプロピルゴム栓
	2000 IU : 1			
苛酷試験	3000 IU : 1	40±2°C/75±5%RH	6 カ月	ガラスバイアル及び クロロプロピルゴム栓
	4000 IU : 3			
光安定性	250 IU : 1 4000 IU : 1	総照度 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外照射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

a) 48 カ月まで試験継続中、b) 光安定性試験は二次包装（紙箱）の有／無の条件で試験

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験のいずれにおいても、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びクロロプロピルゴム栓を用いて、2~8°Cで保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : 凝固活性（凝固一段法）、FcRn 結合性、[REDACTED]、電荷変化体、高分子量変化体、低分子量変化体、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、[REDACTED] 残留量、不純物A* 残留量、確認試験、性状（色、澄明性）、濃度、pH、浸透圧、純度、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌、ウイルス

製剤の CQA : 凝固活性（凝固一段法）、高分子量変化体、低分子量変化体、確認試験、性状（色、澄明性）、pH、浸透圧、純度、不溶性微粒子、水分、溶解時間、無菌、[REDACTED]、エンドトキシン

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に係る解析に基づき、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識、品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる原薬及び製剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の効力を裏付ける試験として、薬理学的特性を検討した *in vitro* 試験及び血友病 A のモデル動物である FVIII KO マウスを用いた *in vivo* 試験が提出された。安全性薬理試験は実施されていないが、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。主な試験成績を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 凝固一段法及び合成基質法を用いた活性の評価 (CTD 4.2.1.1-1)

凝固一段法及び合成基質法により本薬の FVIII 活性が確認された。申請者は、ルリオクトコグ アルファとのモル比活性の比較において、凝固一段法では本薬の方が低く、合成基質法では同程度であったが、理由として本薬とルリオクトコグ アルファとのトロンビン切断による活性化過程の相違が、凝固一段法においてより大きく影響した可能性があると説明している。

3.1.1.2 血液凝固能 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト血友病A患者の全血又は血漿を用いたROTEM、TGA及びフィブリン生成アッセイにより、本薬の血液凝固能が確認された。申請者は、本薬とルリオクトコグ アルファとの比較において、全血の凝固時間、トロンビン生成プロファイル及びフィブリン重合速度は同程度であったと説明している。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 マウス尾静脈切断モデルにおける出血予防効果 (CTD 4.2.1.1-6)

出血予防効果の評価を目的として、FVIII KOマウス（雄）に本薬（1.5、5、15、50又は100 IU/kg）又は溶媒を静脈内投与した72時間後に尾静脈を切断し、切断後24時間の生存及び再出血事象を評価したところ、本薬投与による用量依存的な出血予防効果が確認された（表5）。申請者は、本薬の出血予防効果について、FVIII KOマウス（雄）にルリオクトコグ アルファ（1.5、5、15、50又は100 IU/kg）を静脈内投与した24時間後に尾静脈を切断した後24時間までの生存率及び非再出血率で評価した出血予防効果と同程度であると説明している。

表 5 マウス尾静脈切断モデルにおける本薬の出血予防効果

用量 (IU/kg)	1.5	5	15	50	100	溶媒
生存率	5.6 (1/18)	55.0 (11/20)	80.0 (16/20)	83.3 (25/30)	95.0 (19/20)	0 (0/25)
非再出血率	16.7 (3/18)	15.0 (3/20)	25.0 (5/20)	43.3 (13/30)	75.0 (15/20)	4.0 (1/25)

% (匹数)

3.2 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 6 のとおりであり、反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
ラット (雌雄各 10 匹/群)	一般状態（中枢神経系・呼吸系）	750 IU/kg・静脈内 (3 日毎、計 10 回)	本薬の投与に関連する影響なし	4.2.3.2-1
カニクイザル (雌雄各 4 匹/群)	一般状態（中枢神経系・呼吸系） 心電図（心血管系）	750 IU/kg・静脈内 (4 日毎、計 8 回)		4.2.3.2-2

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は FVIII としての活性を有し、生体における止血効果が期待できるものと考える。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬物動態に関する資料として、マウス、ラット及びサルを用いた試験成績が提出された。マウス血漿検体中の FVIII 活性は合成基質法（定量下限：7.8 mIU/mL）、ラット及びサル血漿検体中の FVIII 活性は抗 XTEN モノクローナル抗体を用いて本薬を捕捉し、血漿検体中の内因性 FVIII を除去後、合成基質法（定量下限：4 mIU/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 FVIII KO マウスを用いた単回投与試験（CTD 4.2.2.7-1）

FVIII KO マウス（雄 3 例/群/時点）に本薬（25、50 又は 100 IU/kg）又はルリオクトコグ アルファ（100 IU/kg）が単回静脈内投与され、投与後 5 分～120 時間（本薬）又は 5 分～32 時間（ルリオクトコグ アルファ）の各 7 時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、本薬は検討された投与量の範囲で C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められ、半減期はルリオクトコグ アルファの約 2～3 倍であった。

表 7 FVIII KO マウスに単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (mIU/mL)	$C_{max}/Dose$ (kg/mL)	$AUC_{0-inf}/Dose$ (hr·kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	25	31.2	1,182	0.020	0.716	1.39	43.2	60.4
	50	30.2	2,343	0.021	0.774	1.29	42.6	55.0
	100	25.0	5,004	0.023	0.791	1.26	34.8	44.0
ルリオクトコグ アルファ	100	10.2	2,652	0.030	0.224	4.47	11.7	52.1

4.1.2 ラットを用いた反復投与試験（CTD 4.2.3.2-1）

反復投与毒性試験（5.2 参照）において、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 9 例/群）に本薬（75、250 又は 750 IU/kg）が 3 日ごとに計 10 回静脈内投与された。初回投与日（Day 1）及び最終投与日（Day 28）の投与前及び投与後 0.25～72 時間の計 7 時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。初回投与後の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、本薬は検討された投与量の範囲で C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められた。また、本薬の半減期は、別途実施されたラット単回投与試験²⁾におけるルリオクトコグ アル

²⁾ CTD 4.2.2.7-6 : Sprague-Dawley ラットに分子 A* (脚注 5 参照) 又はルリオクトコグ アルファ 150 IU/kg を単回静脈内投与したときの半減期は、分子 A* で 22.4 時間、ルリオクトコグ アルファで 6.3 時間であった。

ファの半減期の約3倍であった。なお、最終投与後の薬物動態パラメータは、多くの個体でADAが発現した³⁾ことから評価困難であった旨が説明されている。

表8 ラット反復投与毒性試験における初回投与後の薬物動態パラメータ

性別	投与量 (IU/kg)	C _{max} (mIU/mL)	AUC _{0-t} (hr·mIU/mL)	AUC _{0-t} /Dose (hr·mIU/mL/[IU/kg])	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _d (mL/kg)
雄	75	2,170	37,500	501	17.0	3.84	17.6	94.2
	250	7,780	139,000	557	20.0	3.41	20.3	98.2
	750	22,100	382,000	509	22.6	3.59	21.8	117
雌	75	1,870	32,200	429	17.8	4.55	20.2	117
	250	5,930	95,900	384	20.6	4.86	19.4	144
	750	16,200	365,000	487	18.5	3.97	17.8	106

4.1.3 サルを用いた反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-2)

反復投与毒性試験(5.2参照)において、カニクイザル(雌雄各4又は6例/群)に本薬(25、75、250又は750IU/kg)が4日ごとに計8回静脈内投与された。初回投与日(Day 1)及び最終投与日(Day 29)の投与前及び投与後0.25~96時間の計8時点での血漿中FVIII活性が測定された。初回投与後の薬物動態パラメータは表9のとおりであり、本薬は検討された投与量の範囲でC_{max}及びAUCに用量比例性が認められた。また、本薬の半減期は、文献で報告されているルリオクトコグアルファの半減期(8時間、J Pharmacol Exp Ther 2019; 371: 95-105)の約3~4倍であった。なお、最終投与後の薬物動態パラメータは、多くの個体でADAが発現した⁴⁾ことから評価困難であった旨が説明されている。

表9 サル反復投与毒性試験における初回投与後の薬物動態パラメータ

性別	投与量 (IU/kg)	例数	C _{max} (mIU/mL)	AUC _{0-t} (hr·mIU/mL)	AUC _{0-t} /Dose (hr·mIU/mL/[IU/kg])	MRT (hr)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	V _d (mL/kg)
雄	25	4	1,050	29,600	1,180	28.0	33.8	1.56	74.7
	75	6	3,210	79,900	1,070	25.9	31.0 ^{a)}	1.70 ^{a)}	75.3 ^{a)}
	250	4	11,100	283,000	1,130	27.1	29.2	1.76	74.2
	750	6	31,200	767,000	1,020	27.5	29.2 ^{a)}	1.88 ^{a)}	79.2 ^{a)}
雌	25	4	1,160	33,400	1,340	27.0	27.8	1.42	57.0
	75	6	3,000	77,600	1,030	26.4	27.5	1.91	76.1
	250	4	12,400	306,000	1,220	25.4	27.0	1.61	62.5
	750	6	32,400	799,000	1,070	26.5	27.1	1.84	70.8

a) 5例

4.2 分布、代謝及び排泄

本薬を用いた分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬は高分子タンパク質であること及び各動物種の薬物動態試験における分布容積の結果を踏まえ、本薬は全身の血管系に分布し、一般的なタンパク質と同様に分解されると考えられる旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の半減期について以下のように説明した。

本薬は、半減期の延長を目的として、FcRn結合部位であるFc領域及びVWFのFVIII相互作用ドメインであるD'D3ドメインをFVIIIに共有結合させた遺伝子組換えFVIII製剤である。

³⁾ 薬物動態が評価されなかった個体も含めたADA陽性例の発現状況は以下のとおり。75IU/kg群〔雄：9/19例、雌：7/19例〕、250IU/kg群〔雄：12/19例、雌：13/19例〕、750IU/kg群〔雄：21/24例、雌：22/24例〕

⁴⁾ ADA陽性例の発現状況は以下のとおり。25IU/kg群〔雄：0/4例、雌：2/4例〕、75IU/kg群〔雄：5/6例、雌：3/6例〕、250IU/kg群〔雄：4/4例、雌：4/4例〕、750IU/kg群〔雄：6/6例、雌：5/6例〕

本薬の先行開発分子である 分子A*⁵⁾又は 分子B*⁵⁾（ 分子A* の Fc 領域に 3 つの点変異を導入し FcRn に対する結合能を欠失させた分子）100 IU/kg を FVIII KO マウスに単回静脈内投与した結果、 分子A* と比較して 分子B* の半減期は約 20% 短かった⁶⁾ことから、Fc 領域が本薬の半減期延長に寄与することが示唆された。

また、血漿中では内因性の VWF が FVIII に結合し FVIII を安定化する一方で、この相互作用により、FVIII 製剤の半減期の延長が内因性の VWF 半減期（～15 時間）に制約されることが知られている（Blood 2016; 128: 2007-16）。本薬は、分子内で FVIII と VWF の DD3 ドメインが結合することから、内因性の VWF との結合による半減期延長の制約が小さくなることが想定される。本薬の先行開発分子である

分子C*⁷⁾、FVIII 製剤（モロクトコグ アルファ）又は Fc 領域結合 FVIII 製剤（エフラロクトコグ アルファ）125～258 IU/kg を、VWF 発現量の異なる 3 種の FVIII KO マウス（VWF⁺⁺、VWF^{+/+} 及び VWF^{-/-}）に単回静脈内投与した結果、 分子C* の半減期は FVIII 製剤及び Fc 領域結合 FVIII 製剤より長く、また、VWF 発現量による顕著な影響も認められなかった⁸⁾ことから、VWF の DD3 ドメインも本薬の半減期延長に寄与することが示唆された。

以上を踏まえ、本薬は内因性の VWF に影響されない新規の半減期延長型遺伝子組換え FVIII 製剤であると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態評価について特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

急性毒性はラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の中で評価され、本薬の初回投与後に投与に起因する影響は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の中で評価され、毒性学的に特段懸念のある所見は認められなかった（表 10）。なお、いずれの試験でも、本薬に対する ADA の発現に伴う血中曝露量低下が認められたことから、4 週間を超える反復投与毒性試験は実施されなかった。

⁵⁾ 本薬と比較して VWF-XTEN-Fc 鎖の XTEN 領域に [REDACTED] が追加されている点が異なる。申請者は、当該 [REDACTED] の有無による薬物動態等への影響は認められない旨を説明している。なお、FVIII KO マウスにおいて 分子A* が止血効果を有することが確認されている（CTD 4.2.1.15）。

⁶⁾ CTD 4.2.2.7-3 : 分子A* の半減期は 37.2 時間、 分子B* の半減期は 29.4 時間であった。

⁷⁾ 本薬と比較して [REDACTED] ([REDACTED]) が追加されている点が異なる。申請者は、当該 [REDACTED] の有無による薬物動態等への影響は認められない旨を説明している。

⁸⁾ CTD 4.2.2.7-4 : VWF⁺⁺、VWF^{+/+} 及び VWF^{-/-}マウスの血漿中 VWF 濃度（μg/mL）は 80、30 及び検出なしであり、各 FVIII 製剤の半減期（時間）は、 分子C* [31.8, 29.9, 26.9] 、FVIII 製剤 [7.6, 5.4, 0.2] 及び Fc 領域結合 FVIII 製剤 [16.4, 13.2, 1.9] であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	無毒性量 (IU/kg/回)	CTD
雌雄ラット	静脈内	4週間 (静脈内：1回/3日) +休薬2週間	0 ^{a)} 、75、 250、750	なし	750	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間 (静脈内：1回/4日) +休薬3週間	0 ^{a)} 、25、 75、250、750	≥25：赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の減少、クレアチニナーゼ及びASTの増加 ≥75：aPTT延長、脾臓における血腫 750：死亡 ^{b)} 回復性あり	750	4.2.3.2-2

a) 溶媒：10 mmol/L ヒスチジン、250 mmol/L アルギニン塩酸塩、5%精製白糖、5 mmol/L CaCl₂、0.05%ポリソルベート80 含有水溶液 pH 7.0

b) 750 IU/kg/回群の雄性サル1頭で死亡が認められ、死因は ADA の発現に伴う後天性血友病（静脈穿刺及び止血障害による失血）と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 生殖発生毒性試験

本薬の反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1、4.3.3.2-2）において、本薬に対する ADA の発現が認められたことから、生殖発生毒性試験は実施されなかった。なお、本薬の受胎能への影響は、反復投与毒性試験の中で評価され、生殖器官への影響は認められなかった。

5.5 がん原性試験

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

5.6 局所刺激性試験

本薬の反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1、4.3.3.2-2）の中で評価され、本薬に起因する局所刺激性はないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 血液適合性試験

本薬による溶血及び血液混濁への影響を評価するために、ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性試験が実施され、本薬による影響は認められなかった（表 11）。

表 11 血液適合性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
血液適合性試験	ヒトの全血試料	全血試料に、本薬を添加し、溶血（ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度等）及び血液凝集（混濁度指数等）を評価	ヒト全血に本薬を添加しても、溶血及び混濁は認められなかった。	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

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

5.R.1 次世代への影響について

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

本薬は、ヒト IgG1 の Fc ドメインを有することから、抗体と同様に、FcRn を介して胎盤を通過する可能性が考えられる。ヒトを含む靈長類における FcRn を介した免疫グロブリンの胎盤移行は器官形成期には少なく、妊娠後期には漸増する（Birth Defects Res B 2009; 86: 328-44、Birth Defects Res B 2013; 98: 459-85）ことから、本薬の胎児への曝露は、抗体と同様に、器官形成期では低く、器官形成期以降に増加すると考えられる。ただし、本薬のラット及びサルにおける 4 週間反復投与毒性試験における安全域は、それぞれ C_{max} 比で 16.9 倍及び 23.8 倍であったこと、さらに胎児発生期や新生児での血液凝固作用は成人よりも低いとされていること（Bio Neonat 1966; 10: 108-112、Blood 1996; 88: 900-906、Semi Thromb 2003; 29: 329-338）を踏まえると、仮に本薬の胎児への曝露が母体と同程度となる場合であっても、ヒトの胎児や出生児における血栓形成のリスクは低いと考えられる。また、母体への影響については、健康人の妊娠時には内因性 FVIII 活性が著しく上昇することが報告されている（Blood Cells Mol Dis 2017; 67: 2-13）ことから、本薬を投与する血友病患者では、妊娠時に血液の凝固亢進に伴う流産のリスクが増加する可能性も考えられる。ただし、本薬の反復投与毒性試験における安全域を考慮すると、本薬投与による母体への特段の懸念もないものと考えられる。しかし、生殖発生毒性試験等の妊娠中に本薬を投与した際の情報がないことを考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、本薬投与による胚・胎児、出生前及び出生後の発生へのリスクが低いとの申請者の説明、及び添付文書にて妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起をするとの方針について了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の FVIII 活性は凝固一段法により測定された。血漿中の FVIII インヒビターはベセスダ法（ナイメゲン変法）により測定された。本薬の様々な部位に結合する ADA は、本薬標識体を用いたサンドイッチ ELISA 法により測定された。検出された ADA の特性解析として、本薬の FVIII 及び Fc 部分に結合する ADA はそれぞれ既存の FVIII 製剤及びヒト IgG を用いた競合反応を利用して測定され、本薬の

XTEN 及び D'D3 部位に対する ADA はそれぞれ XTEN 抗原及び D'D3 抗原を用いた ELISA 法により測定された。

また、国際共同第Ⅲ相試験（EFC16293 試験）において、凝固一段法及び合成基質法を用いた本薬投与後の血漿中 FVIII 活性を比較した結果、凝固一段法に比べ合成基質法で測定した FVIII 活性は約 2.5 倍高い値を示したことから、申請者は、本薬投与後に血漿中 FVIII 活性を合成基質法で測定する場合には測定値の補正を行う必要がある旨を添付文書等で情報提供すると説明している。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国際共同第 I / IIa 相試験（CTD5.3.3.2-1 : 242HA101 試験）、海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2-2 : 242HA102 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : EFC16293 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 : EFC16295 試験）の結果が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第 I / IIa 相試験（CTD 5.3.3.2-1 : 242HA101 試験、実施期間：2017 年 8 月～2018 年 11 月）

治療歴のある、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性が 1% 未満）16 例（日本人被験者 2 例を含む）で薬物動態の検討が行われた。ルリオクトコグ アルファ 25 IU/kg 又は 65 IU/kg の単回静脈内投与後、休薬期間（25 IU/kg 群 72 時間以上、65 IU/kg 群 96 時間以上）を経て、同一用量の本薬が単回静脈内投与された。ルリオクトコグ アルファの投与前から投与後 72 時間までの計 7 時点及び本薬の投与前から投与後 240 時間（25 IU/kg 群）又は 336 時間（65 IU/kg 群）までの計 14（25 IU/kg 群）又は 16（65 IU/kg 群）時点で血漿中 FVIII 活性が測定され、薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬及びルリオクトコグ アルファ単回投与時の薬物動態パラメータ

用量	25 IU/kg 群		65 IU/kg 群	
FVIII 製剤	ルリオクトコグ アルファ（7 例）	本薬 (6 例)	ルリオクトコグ アルファ（9 例）	本薬 (8 例)
C _{max} (IU/dL)	52.6±10.1	68.9±19.2	140±28	161±27
IR ([IU/dL]/[IU/kg])	2.05±0.47	2.76±0.77	2.15±0.44	2.48±0.41
AUC _{0-inf} (hr·IU/dL)	656±145	4,620±1,430	2,000±415	13,000±2,540
CL (mL/hr/kg)	4.05±1.34	0.590±0.220	3.37±0.71	0.510±0.100
V _{ss} (mL/kg)	56.1±5.3	36.0±9.9	59.5±12.9	36.3±7.6
t _{1/2z} (hr)	9.80±4.06	37.8±4.8	13.5±3.4	43.0±3.7
MRT (hr)	12.9±2.9	57.4±8.6	15.8±2.3	68.4±6.5
FVIII 活性が 5 IU/dL となるまでの時間 (hr)	34.0±5.6	169±33	53.1±7.8	249±23
FVIII 活性が 40 IU/dL となるまでの時間 (hr)	3.36±1.78	48.9±12.9	19.5±3.6	112±13

平均値±標準偏差

凝固一段法による FVIII 活性（ベースライン補正）を用いて算出された。

6.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2 : 242HA102 試験、実施期間：2018 年 10 月～2019 年 4 月）

治療歴のある、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性が 1% 未満）24 例で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg 又は 65 IU/kg が週 1 回、計 4 回静脈内投与された。初回投与時は投与前から投与後 120 時間までの計 7 時点、2 及び 3 回目投与時は投与前、4 回目投与

時は投与前から投与後 336 時間までの計 10 時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。4 回目投与時における本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬 4 回目投与時の薬物動態パラメータ

投与群	50 IU/kg 群 (9 例)	65 IU/kg 群 (14 例)
C_{maxss} (IU/dL)	135±31	173±24
IR ([IU/dL]/[IU/kg])	2.50±0.60	2.47±0.32
$AUC_{0-\infty}$ (hr·IU/dL)	8,390±1,340	11,500±2,570
CL _{ss} (mL/hr/kg)	0.610±0.110	0.600±0.140
V _{ss} (mL/kg)	38.3±8.3	34.8±7.0
t _{1/2z} (hr)	41.6±5.9	37.6±4.6
MRT _{inf} (hr)	62.8±8.4	59.1±5.6
C _{trough} (IU/dL)	9.83±3.85	11.8±4.9
FVIII 活性が 5 IU/dL となるまでの時間 (hr)	207±24	214±27
FVIII 活性が 40 IU/dL となるまでの時間 (hr)	77.0±11.7	93.3±16.4

平均値±標準偏差

凝固一段法による FVIII 活性 (ベースライン補正) を用いて算出された。

6.2.1.3 國際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : EFC16293 試験、実施期間：2019 年 11 月～2022 年 2 月)

治療歴のある、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%未満又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する) 159 例 (日本人被験者 12 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。本試験への組入れ前に FVIII 製剤による定期的投与を受けていた被験者 133 例は本薬 50 IU/kg が週 1 回、最大 52 週間静脈内投与され (Arm A) 、本試験への組入れ前に出血時投与を受けていた被験者 26 例は最初の 26 週間は本薬 50 IU/kg を出血時に静脈内投与、その後 26 週間は本薬 50 IU/kg を週 1 回静脈内投与された (Arm B) 。Arm A の被験者のうち 17 例では、初回及び 26 週目の投与時に投与前から投与後 336 時間までの計 8 時点で、それ以外の被験者では、初回投与時の投与前から投与後 168 時間までの計 6 時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。初回及び 26 週目投与時の本薬の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 本薬初回及び 26 週目投与時の薬物動態パラメータ

年齢区分	全体集団	12 歳以上 18 歳未満	18 歳以上
初回 投与時	C_{max} (IU/dL)	131±33 (159)	118±25 (25)
	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	2.60±0.65 (159)	2.34±0.49 (25)
	$AUC_{0-\infty}$ (hr·IU/dL)	9,600±2,010 (153 ^a)	8,350±1,550 (25)
	CL (mL/hr/kg)	0.508±0.124 (153 ^a)	0.582±0.115 (25)
	V _{ss} (mL/kg)	31.7±7.4 (153 ^a)	34.9±7.4 (25)
	t _{1/2z} (hr)	47.6±8.9 (159)	44.6±5.0 (25)
	MRT (hr)	63.2±9.7 (153 ^a)	60.0±5.5 (25)
26 週目 投与時	C_{max} (IU/dL)	154±30 (17)	平均値±標準偏差 (例数)
	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	3.05±0.59 (17)	凝固一段法による FVIII 活性 (ベースライン補正) を用いて算出された。
	$AUC_{0-\infty}$ (hr·IU/dL)	11,800±2,720 (17)	a) AUC 算出時の外挿部分が 30%を超えた 6 例が除外された。
	CL (mL/hr/kg)	0.449±0.101 (17)	
	V _{ss} (mL/kg)	29.6±8.3 (17)	
	t _{1/2z} (hr)	47.9±9.3 (17)	
	MRT (hr)	65.9±11.3 (17)	
	C _{trough} (IU/dL)	18.5±8.7 (17)	

6.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : EFC16295 試験、実施期間：2021 年 2 月～継続中：データカットオフ日 2022 年 1 月 24 日)

治療歴のある、インヒビターを保有しない 12 歳未満の血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%未満又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する）32 例で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg が週 1 回、52 週間静脈内投与され、初回投与時の投与前から投与 168 時間までの計 6 時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。初回投与時の本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 本薬初回投与時の薬物動態パラメータ

年齢区分	6 歳未満（14 例）	6 歳以上 12 歳未満（18 例）
C _{max} (IU/dL)	142±65	113±23
IR ([IU/dL]/[IU/kg])	2.78±1.26	2.24±0.44
AUC _{0-tau} (hr·IU/dL)	6,710±1,190	7,190±1,450
CL (mL/hr/kg)	0.740±0.128	0.681±0.139
V _{ss} (mL/kg)	38.0±7.2	38.1±6.8
t _{1/2z} (hr)	39.9±5.7	42.4±3.7
MRT (hr)	51.9±9.1	56.3±5.1

平均値±標準偏差

凝固一段法による FVIII 活性（ベースライン補正）を用いて算出された。

6.2.2 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析

6.2.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

18 歳以上の患者を対象とした 242HA101 試験及び 242HA102 試験、12 歳以上の患者を対象とした EFC16293 試験、並びに 12 歳未満の患者を対象とした EFC16295 試験のデータに、進行中の継続試験（LTS16294 試験）において手術を受けた 3 例のデータを追加し、本薬の投与を受けた血友病 A 患者 260 例の血漿中本薬 FVIII 活性データ（3,054 測定点）を用いて、NONMEM（ver 7.4.1）による母集団薬物動態解析が実施された。最終モデルは、線形消失の 1-コンパートメントモデルで記述された。構造モデルには、薬物動態パラメータに及ぼす体重増加の影響を考慮して CL 及び V のべき乗が組み込まれ、CL に対する共変量としてアジア系人種が選択された。最終モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬の FVIII 活性（C_{trough}、C_{maxss}、40 IU/dL を超える時間）は体重増加とともに増加し、アジア人では非アジア人と比較して高かった。

6.2.2.2 母集団薬物動態/薬力学解析（CTD 5.3.3.5-4）

12 歳以上の患者を対象とした EFC16293 試験において、本薬投与後に得られた出血イベントのデータに基づき、RTTE モデルを用いて出血イベントと FVIII 活性の関係を評価した。最終モデルを用いて、本薬 50 IU/kg を週 1 回、定期的投与した場合に起こる出血の確率をシミュレートした結果、本薬投与開始 1 年以内に最初の出血が起こる確率 [95%CI] は 29 [17~50] % であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態について以下のように説明した。

242HA101 試験において、本薬又はルリオクトコグ アルファを 25 IU/kg 又は 65 IU/kg で投与された被験者における薬物動態解析の結果、ルリオクトコグ アルファと比べて本薬で半減期の延長が認められた（表 12）。また、本薬、ルリオクトコグ アルファ又はルリオクトコグ アルファ ペゴルを 50 IU/kg で投与された被験者の薬物動態を比較した海外第 I 相試験（PKM17085 試験、CTD 5.3.3.2-3）においても、本薬の半減期はルリオクトコグ アルファに対して 3.94 倍、ルリオクトコグ アルファ ペゴルに対して 2.82 倍であり、既存の FVIII 製剤よりも本薬において半減期の延長が認められた。さらに、

母集団薬物動態のモデル構築において VWF は統計的に有意な共変量として特定されなかったが、この結果は、本薬が内因性 VWF に影響されない新規の FVIII 製剤としてデザインされていることからも妥当と考えられた。

242HA101 試験、242HA102 試験及び EFC16293 試験において、本薬を 25～65 IU/kg の範囲で単回投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-tau} に用量比例性が認められた（表 12～表 14）。また、242HA102 試験において、本薬 50 IU/kg 投与群の初回投与時の C_{max} (115 ± 21 IU/dL) 及び AUC_{0-tau} ($7,740 \pm 1,180$ hr·IU/dL) は、4 回目投与時の C_{maxss} (135 ± 31 IU/dL) 及び AUC_{0-tau} (8390 ± 1340 hr·IU/dL) と同程度であり、蓄積はほとんど認められなかった（CTD 5.3.3.2-2）。

242HA101 試験、242HA102 試験、EFC16293 試験及び EFC16295 試験の成績から、小児の年齢が高くなるに伴い本薬の半減期は長くなる傾向が認められたが（表 12～表 15）、小児では年齢と共に体重が増加し、CL が低下することに起因するものと考えられ、既存の FVIII 製剤でも同様の傾向が報告されている（Eur J Haematol 2021; 106: 745-61）。

EFC16293 試験において、日本人及び非日本人の薬物動態パラメータを比較した結果は表 16 のとおりであり、日本人被験者では本薬投与から 168 時間後までの経時的な FVIII 活性が非日本人と比べて高く推移し、 AUC_{0-tau} は僅かに高値を示した。この AUC_{0-tau} の差は、日本人におけるより低い CL に起因して半減期が長くなったことによるものと考えられ、母集団薬物動態解析におけるシミュレーションの結果でも、アジア人は非アジア人と比較して FVIII 活性に高い傾向が認められている。しかしながら、EFC16293 試験では日本人における有害事象に曝露量の差に関連すると考えられる特定の傾向は認められなかったことから⁹⁾、日本人により用量を調整する必要はないと考える。

表 16 本薬初回投与時の薬物動態パラメータ（EFC16293 試験）

人種	日本人	非日本人
C_{max} (IU/dL)	134 ± 23 (12)	131 ± 34 (147)
IR ([IU/dL]/[IU/kg])	2.65 ± 0.46 (12)	2.59 ± 0.66 (147)
AUC_{0-tau} (hr·IU/dL)	$10,900 \pm 1,680$ (12)	$9,500 \pm 2,010$ (141 ^{a)})
CL (mL/hr/kg)	0.429 ± 0.077 (12)	0.514 ± 0.125 (141 ^{a)})
V_{ss} (mL/kg)	30.5 ± 8.4 (12)	31.8 ± 7.4 (141 ^{a)})
$t_{1/2z}$ (hr)	52.2 ± 5.3 (12)	47.2 ± 9.0 (147)
MRT (hr)	70.3 ± 6.5 (12)	62.6 ± 9.7 (141 ^{a)})

平均値±標準偏差

括弧内は例数を示す。凝固一段法による FVIII 活性（ベースライン補正）を用いて算出された。

a) AUC 算出時の外挿部分が 30% を超えた 6 例が除外された。

機構は、提出された臨床薬理に関する資料から、本薬は既存の FVIII 製剤と比べて半減期が長いことが示されていると考える。なお、用法・用量の適切性については、臨床試験で設定された用法・用量や有効性・安全性の成績も含めた議論が必要であり、7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 I / II a 相試験（CTD5.3.3.2-1: 242HA101 試験）、海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2-2: 242HA102 試験）、国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1: EFC16293 試験）

⁹⁾ EFC16293 試験の Arm A に参加した日本人被験者では、有害事象が 9/12 例 (75.0%) 26 件、副作用が 2/12 例 (16.7%) 2 件（倦怠感及び尿中蛋白陽性）認められ、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

及び海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：EFC16295 試験）の成績が提出され、参考資料として海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.2-3：PKM17085 試験）の成績が提出された（表 17）。

表 17 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	242HA101	I / II a	治療歴のある重症血友病 A (18~65 歳)	16 例 25 IU/kg 群：7 例 ^{a)} 65 IU/kg 群：9 例	25 IU/kg 群：ルリオクトコグアルファ及び本薬を 25 IU/kg 単回投与 65 IU/kg 群：ルリオクトコグアルファ及び本薬を 65 IU/kg 単回投与	安全性 忍容性 薬物動態
	海外	242HA102	I	治療歴のある重症血友病 A (18~65 歳)	24 例 50 IU/kg 群：10 例 65 IU/kg 群：14 例	50 IU/kg 群：本薬 50 IU/kg を週 1 回、計 4 回投与 65 IU/kg 群：本薬 65 IU/kg を週 1 回、計 4 回投与	安全性 忍容性 薬物動態
	国際共同	EFC16293	III	治療歴のある重症血友病 A (12 歳以上)	Arm A : 133 例 Arm B : 26 例	Arm A：定期投与として本薬 50 IU/kg を週 1 回 52 週間投与 Arm B：出血時投与として本薬 50 IU/kg を 26 週間投与後、定期投与として本薬 50 IU/kg を週 1 回 26 週間投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	EFC16295	III	治療歴のある重症血友病 A (12 歳未満)	67 例 ・6 歳未満：31 例 ・6 歳以上 12 歳未満：36 例	定期投与として本薬 50 IU/kg を週 1 回 52 週間投与	安全性 有効性 薬物動態
	参考	海外	PKM17085	I	治療歴のある重症血友病 A (18~65 歳)	13 例	本薬、ルリオクトコグ アルファ又はルリオクトコグ アルファ ペゴルを 50 IU/kg 単回投与

a) ルリオクトコグ アルファ投与後、1 例は本薬投与前に交通事故による合併症のため治験を中止した。

主な臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 国際共同第 I / II a 相試験（CTD 5.3.3.2-1: 242HA101 試験、実施期間 2017 年 8 月～2018 年 11 月）

治療歴のある¹⁰⁾、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%未満）（目標被験者数：18 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした非盲検実薬対照用量漸増試験が日米 7 施設で実施された。

用法・用量は、ルリオクトコグ アルファ 25 IU/kg 又は 65 IU/kg を単回静脈内投与後、休薬期間（25 IU/kg 群 72 時間以上、65 IU/kg 群 96 時間以上）を経て、同一用量の本薬を単回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 16 例（25 IU/kg 群 7 例、65 IU/kg 群 9 例）全例にルリオクトコグ アルファが投与され、安全性解析対象集団¹¹⁾とされた。なお、本薬は、ルリオクトコグ アルファ投与後に交通

¹⁰⁾ 治療歴は、遺伝子組換え若しくは血漿由来の FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートによる曝露日数 150 日以上の治療と定義された。

¹¹⁾ ルリオクトコグ アルファ又は本薬のいざれかを投与された被験者を安全性解析対象集団とすることとされた。

事故による合併症のため治験を中止した 1 例を除く 15 例 (25 IU/kg 群 : 6 例 (うち日本人被験者 1 例)、65 IU/kg 群 : 9 例 (うち日本人被験者 1 例)) に投与された。

安全性について、ルリオクトコグ アルファ投与期間¹²⁾中、18.8% (3/16 例) に 8 件 (25 IU/kg 群 : 交通事故、挫傷、凝固検査異常、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、出血性関節症及び腱炎各 1 件、65 IU/kg 群 : フィブリン D ダイマー増加及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加各 1 件) の有害事象が認められた。本薬投与期間¹³⁾中、60.0% (9/15 例) に 18 件 (25 IU/kg 群 : 下痢、歯肉痛、小腸閉塞、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、顎痛及び頭痛各 1 件、65 IU/kg 群 : 関節損傷、四肢損傷及びフィブリン D ダイマー増加各 2 件、動悸、上咽頭炎、ウイルス性上気道感染、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、関節痛及び頭痛各 1 件) の有害事象が認められた。ルリオクトコグ アルファ及び本薬のいずれの投与期間中にも認められたフィブリン D ダイマー増加及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加は、フィブリン D ダイマー増加 3 件中 1 件を除き、すべて治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象は、ルリオクトコグ アルファ投与期間中に 25 IU/kg 群の 1 例に 4 件 (交通事故、挫傷、出血性関節症及び腱炎各 1 件)、本薬投与期間中に 25 IU/kg 群の 1 例に 1 件 (小腸閉塞) 認められ、いずれも因果関係は否定され、小腸閉塞の転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2: 242HA102 試験 : 実施期間 : 2018 年 10 月～2019 年 4 月)

治療歴のある¹⁰⁾、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%未満) (目標被験者数 : 最大 25 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした非盲検試験がブルガリア 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 24 例全例に少なくとも 1 回本薬が投与され (50 IU/kg 群 : 10 例、65 IU/kg 群 : 14 例)、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本薬の最終投与後 28 日までの間に、50.0% (12/24 例) に 25 件 (50 IU/kg 群 : 関節痛 3 件、鼻炎及び上気道感染各 2 件、動悸、歯痛、発熱、関節腫脹、筋肉痛、四肢痛、頭痛、不安、咳嗽、口腔咽頭痛、紅斑及び高血圧各 1 件、65 IU/kg 群 : 鼻炎 2 件、胃食道逆流性疾患、頭部損傷、交通事故及び頭痛各 1 件) の有害事象が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 國際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: EFC16293 試験 : 実施期間 : 2019 年 11 月～2022 年 2 月)

治療歴のある¹⁰⁾、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性が 1%未満又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する) (目標被験者数 : 150 例 (Arm A : 124 例¹⁴⁾、Arm

¹²⁾ ルリオクトコグ アルファ投与後、薬物動態評価期間 3 日間及び休薬期間を含めた本薬投与開始前までの期間であり、約 3～7 日間

¹³⁾ 本薬投与開始から 28 日後まで

¹⁴⁾ 被験者数は、許容できないほどの高い免疫原性リスクが認められた場合にそのリスクを検出できるよう算出された。脱落率を約 15% と仮定した場合、Arm A の組入れ被験者数 124 例で、50 ED 以上の評価可能な被験者は 104 例になると予想され、当該 104 例中最大 2 例でインヒビターの発生が認められた場合、正確な両側 95% CI の上限は、2003 年開催の米国食品医薬品局の FVIII インヒビターワークショップ (Haemophilia 2004; 10: 288-289) で決定された閾値である 6.8% を下

B : 26 例)) を対象に、本薬を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした、非盲検試験が日本を含む 19 の国・地域 51 施設で実施された。

本試験は以下の 2 つの投与群から構成され、各投与群の組入れ対象及び用法・用量は以下のとおりとされた。

➤ Arm A (定期的投与)

本試験への組入れ前に FVIII 製剤による定期的投与を受けていた被験者¹⁵⁾が組み入れられ、本薬 50 IU/kg を週 1 回、最大 52 週間静脈内投与する。

➤ Arm B (出血時投与及び定期的投与)

本試験への組入れ前に出血時投与を受けており、過去 12 カ月以内に 12 回以上の出血エピソードを有する又は本試験への組入れ前の過去 6 カ月以内に 6 回以上の出血エピソードを有する被験者¹⁵⁾が組み入れられ、最初の 26 週間は本薬 50 IU/kg を出血時に静脈内投与、その後 26 週間は本薬 50 IU/kg を週 1 回静脈内投与する。

いずれの投与群においても、すべての出血エピソードに対して本薬 50 IU/kg を単回投与し、効果が認められない場合は、治験責任医師と相談の上、本薬 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2~3 日おきに投与することとされた。なお、直近の定期的投与から 2~3 日以内の軽度又は中等度の出血に対しては、初回に本薬 30 IU/kg を投与することも可能とされた。試験中に小手術又は大手術¹⁶⁾ (大手術は本薬の曝露日数が 6 日以上で実施可能) を行う場合には、手術前に本薬 50 IU/kg を単回投与し、大手術の場合は、2~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与可能とされた。なお、必要な場合、WFH ガイドラインに従い手術中に FVIII 活性レベルを 100%以上とし、これを維持することを目的に本薬の用量を調整することとされた。

本試験に組み入れられた 159 例全例に本薬が投与され (Arm A : 133 例、Arm B : 26 例) 、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の解析は FAS に基づいて実施した。被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差 [範囲] は、Arm A 50.9±9.1 [2, 63] 日、Arm B (出血時投与) 11.9±4.3 [5, 21] 日、Arm B (定期的投与) 23.8±6.1 [2, 28] 日であった。

本試験の主要評価項目は、本薬定期的投与時 (Arm A) の ABR とされた。結果を表 18 に示す。ABR の推定平均値の片側 97.5%CI の上限 (0.97 回／人・年) は、事前に設定された評価の基準 (6 回／人・年) を下回った。

回る。また、定期的投与時の ABR の平均値を 2.9、分散要素を 2.3 とした、負の二項回帰モデルによる 2,000 回のシミュレーションによると、脱落率 15% と仮定した被験者数 124 例では、ABR の片側 97.5%CI の上限が 6 以下であることを示すための検出力は 90% 以上となる。

¹⁵⁾ 本薬投与前に、FVIII 製剤の種類に応じて、少なくとも 4~5 日間の休薬期間が設定された。

¹⁶⁾ 大手術とは、主要な体腔 (腹部、胸部、頭蓋骨など) の切開、関節の手術、臓器の摘出、大臼歯又は大臼歯以外の 3 本以上の歯の抜歯、手術による通常の生体構造の変更、間葉系細胞壁 (胸膜、腹膜、硬膜など) の横切開、のいずれかを要する侵襲的手技と定義された。

表 18 定期的投与又は出血時投与における出血回数及び ABR (EFC16293 試験、FAS)

	Arm A 定期的投与	Arm B 出血時投与	Arm B 定期的投与
被験者数 (例)	133	26	26
有効性評価期間(平均値±標準偏差(週))	47.55±8.77	25.12±1.07	22.89±6.00
出血を生じた被験者数 (例 (%))	47 (35.3)	26 (100.0)	6 (23.1)
治療を要した総出血回数 (回)	86	268	8
ABR	平均値±標準偏差	0.71±1.43	21.42±7.41
	中央値 [範囲]	0.00 [0.0, 11.0]	21.13 [8.3, 33.4]
	推定平均値 [両側 95%CI] ^{a)}	0.71 [0.52, 0.97]	0.70 [0.33, 1.48]

各被験者の ABR (回／年) = (有効性評価期間中の治療を要した総出血回数／有効性評価期間の総日数) × 365.25

a) 有効性評価期間中の治療を要した総出血回数を応答変数、有効性評価期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルにより算出

出血時投与の有効性について、362 件 (Arm A 86 件、Arm B (出血時投与) 268 件、Arm B (定期的投与) 8 件) の出血エピソードに対して 375 回 (Arm A 92 回、Arm B (出血時投与) 275 回、Arm B (定期的投与) 8 回) 本薬が投与され、361/362 件 (99.7%) (Arm A 85 件、Arm B (出血時投与) 268 件、Arm B (定期的投与) 8 件) の出血エピソードが 2 回以下、350/362 件 (96.7%) (Arm A 81 件、Arm B (出血時投与) 261 件、Arm B (定期的投与) 8 件) の出血エピソードが 1 回の本薬投与によりコントロールされた。また、334 件の出血に対する本薬の止血効果が、表 19 の評価基準に基づき被験者により評価され、94.9% (317/334 件) (Arm A 60 件、Arm B (出血時投与) 251 件、Arm B (定期的投与) 6 件) は「Excellent」又は「Good」と評価された。

表 19 出血エピソードに対する本薬の止血効果に係る評価基準 (ISTH 評価)

Excellent	初回投与後 8 時間以内の完全な疼痛の軽減及び／又は出血徵候の完全な回復。72 時間以内に同じ関節の持続する症状及び徵候の軽減のため、それ以上の補充療法が必要ない。
Good	単回投与後約 8 時間以内の有意な疼痛軽減及び／又は出血徵候の改善。ただし、完全に回復させるため、72 時間以内に複数回の補充療法が必要。
Moderate	単回投与後約 8 時間以内の中等度の疼痛軽減及び／又は出血徵候の改善。72 時間以内に複数回の補充療法が必要であるが、完全に回復はしない。
None	初回投与後約 8 時間以内に改善がないか、最小限である、又は状態が悪化する。

周術期投与の有効性について、11 例で実施された 12 件の大手術¹⁷⁾において、手術期間中に血液成分輸血が必要な被験者はおらず、推定失血量の平均値は手術中で 143.33 mL、術後で 65.56 mL であった。また、本薬の止血効果が表 20 の評価基準に基づき、治験責任医師又は外科医師により評価され、全例で「Excellent」と評価された。

¹⁷⁾ 本試験では 13 例に 14 件の大手術が実施されたが、うち 2 例 2 件は本薬最終投与後の実施だったため、有効性評価には含まれなかった。

表 20 周術期における本薬の止血効果に係る評価基準 (ISTH 評価)

Excellent	術中及び術後失血が非血友病患者と同様（10%以内）であり、余分な（予定外の）FVIII/FIX/「バイパス製剤」の投与は必要なく、血液成分の輸血は非血友病患者と同様である
Good	術中及び／又は術後の失血が非血友病患者の予想値よりもわずかに大きかったが（予想値の 10～25%）、余分な（予定外の）FVIII/FIX/「バイパス製剤」の投与は必要なく、血液成分の輸血は非血友病患者と同様であって、関与した外科医／麻酔科医／関連医療専門家によりその差は臨床的に有意ではないと判断される
Fair	術中及び／又は術後の失血が非血友病患者の予想値よりも大きく（25～50%）、余分な（予定外の）FVIII/FIX/「バイパス製剤」の投与又は予想輸血量よりも多い（2 倍以内）血液成分の使用など、追加の治療が必要である
Poor	重大な術中及び／又は術後の失血が非血友病患者の予想値よりもかなり大きく（>50%）、介入が必要であり、血友病以外の外科的／内科的問題では説明されないもの、予想外の低血圧、又は、出血又は予想される輸血必要量よりもかなり多い血液成分の使用（2 倍超）による予想外の集中治療室への搬送

安全性について、本薬の最終投与後 28 日までの間に 123/159 例（77.4%）に 394 件の有害事象が認められ、全体で被験者の 3%超に認められた有害事象は、頭痛（20.1%）、関節痛（16.4%）、転倒（6.3%）、背部痛（5.7%）、COVID-19 及び疲労（各 4.4%）、挫傷、血友病性関節症及び上咽頭炎（各 3.8%）、関節損傷、四肢痛及び歯痛（各 3.1%）であった。副作用は、8/159 例（5.0%）に 18 件認められ（凝固第 VIII 因子量増加 9 件、頭痛 3 件、注射部位皮膚炎 2 件、不快気分、倦怠感、CD4 リンパ球減少及び尿中蛋白陽性各 1 件）、このうち CD4 リンパ球減少、倦怠感及び尿中蛋白陽性の転帰は未回復であった。

重篤な有害事象は、遠隔転移を伴う膵癌による死亡例 1 例を含む 15 例に 18 件（血友病性関節症及びてんかん重積状態各 2 件、肘部管症候群、尺骨神経管症候群、運動性低下、関節障害、外傷性出血、脛骨・腓骨複合骨折、遠隔転移を伴う膵癌、基底細胞癌、中心静脈カテーテル除去、医療機器破損、CD4 リンパ球減少、血中ブドウ糖増加、狭心症及び COVID-19 肺炎各 1 件）に認められ、CD4 リンパ球減少の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。治験中止に至った有害事象は 1 例 1 件（CD4 リンパ球減少）であり、重篤な有害事象であった。転帰は、未回復であった。なお、大手術／リハビリテーション期間中¹⁸⁾に 1 例に 3 件（注入部位発疹、歯牙破折及び滑膜障害各 1 件）が認められたが、いずれも非重篤であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: EFC16295 試験：実施期間：2021 年 2 月～継続中：データカットオフ日 2022 年 1 月 24 日)

治療歴のある¹⁹⁾、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%未満又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する）（目標被験者数：6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満各 25 例）に、本薬を投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価することを目的とした、非盲検試験が海外 15 の国・地域 38 施設で実施された。

用法・用量は、定期的投与として本薬 50 IU/kg を週 1 回 52 週間静脈内投与することとされた。また、すべての出血エピソードに対して本薬 50 IU/kg を単回投与し、効果が認められない場合は、治験責任医師と相談の上、本薬 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2～3 日おきに投与することとされた。なお、直近の定期的投与から 2～3 日以内の軽度又は中等度の出血に対しては、初回に本薬 30 IU/kg を投与することも可

¹⁸⁾ 手術のための本薬初回投与時点から術後治療／リハビリテーションの最終日以降に投与された最初の本薬定期的投与の 1 分前までとされた。

¹⁹⁾ 治療歴は、遺伝子組換え若しくは血漿由来の FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートにより、曝露日数が 6 歳未満では 50 日以上、6 歳以上 12 歳未満では 150 日以上の治療と定義された。

能とされた。試験中に小手術又は大手術¹⁶⁾（大手術は本薬の曝露日数が6日以上で実施可能）を行う場合には、手術前に本薬50IU/kgを単回投与し、大手術の場合は、2～3日ごとに30IU/kg又は50IU/kgを追加投与可能とされた。なお、必要な場合、WFHガイドラインに従い手術中にFVIII活性レベルを100%以上に維持できるよう本薬の用量を調整することとされた。

本試験に登録された67例全例に本薬が1回以上投与され（6歳未満：31例、6歳以上12歳未満：36例）、安全性解析対象集団及びFASとされ、本薬を2回以上の定期的投与された63例（6歳未満：27例、6歳以上12歳未満：36例）が有効性評価期間でのFASとされた。安全性解析対象集団における、被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差〔範囲〕は、全体で19.3±14.9〔1,46〕日、6歳未満で16.3±15.1〔1,41〕日、6歳以上12歳未満で22.0±14.5〔2,46〕日であった。

本試験の主要評価項目は、FVIIIに対するインヒビター（0.6BU/mL以上²⁰⁾）の発生割合とされ、データカットオフ日時点でのFVIIIに対するインヒビターの発生は認められなかなかった。

安全性について、53.7%（36/67例）に75件の有害事象が認められ、被験者全体で2例以上に認められた有害事象は、上気道感染6例6件、咳嗽5例6件、上咽頭炎及び発熱各4例5件、無症候性COVID-19、SARS-CoV-2検査陽性及び便秘各3例3件、COVID-19、耳感染及び湿疹各2例2件であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、死亡又は治験中止に至った有害事象は認められなかつた。

有効性について、本薬の定期的投与時の有効性評価期間26週間以上の被験者における出血回数及びABRは表21のとおりであった。

表21 有効性評価期間26週間以上の被験者における定期的投与時の出血回数及びABR（有効性評価期間でのFAS）

		6歳未満	6歳以上12歳未満	全体
被験者数（例）		11	12	23
有効性評価期間（平均値±標準偏差（週））		33.81±3.30	38.89±3.41	36.46±4.18
出血を生じた被験者数（例（%））		2（18.2）	4（33.3）	6（26.1）
治療を要した総出血回数（回）		2	7	9
ABR	平均値±標準偏差	0.28±0.63	0.74±1.43	0.52±1.12
	中央値〔範囲〕	0.00〔0.0, 1.6〕	0.00〔0.0, 4.9〕	0.00〔0.0, 4.9〕
	推定平均値〔両側95%CI〕 ^{a)}	0.28〔0.07, 1.12〕	0.76〔0.27, 2.16〕	0.54〔0.23, 1.26〕

各被験者のABR（回／年）＝（有効性評価期間中の治療を要した総出血回数／評価期間の総日数）×365.25

a) 有効性評価期間中の治療を要した総出血回数を応答変数、有効性評価期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルにより算出

出血時投与の有効性について、11例に19件の治療を要する出血エピソードが認められ、全19件の出血エピソードが2回以下の本薬投与によりコントロールされた。また、このうち13回の出血に対する本薬の止血効果が表19の評価基準に基づき被験者により評価され、全ての出血で「Excellent」又は「Good」と評価された。

周術期投与の有効性について、1例で実施された1件の大手術において、手術期間中に血液成分輸血を必要とせず、表20の評価基準に基づき、治験責任医師又は外科医師により評価された本薬の止血効果は「Excellent」であった。

²⁰⁾ インヒビターの発生は、ベセスダ法（ナイメゲン変法）に基づく検査結果が0.6BU/mL以上と定義され、初回の検体採取日から2～4週間後に採取した別の検体による2回目の検査結果で確認された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、機構は、日本人被験者を含む 12 歳以上の血友病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC16293 試験）及び 12 歳未満の血友病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC16295 試験）を主要な試験として、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果及び出血時に投与した際の止血効果を評価するとともに、周術期に投与した際の止血効果については、前述の 2 試験に加え、EFC16293 試験及び EFC16295 試験の継続試験である LTS16294 試験（データカットオフ日：2022 年 1 月 24 日）の成績も含めて評価することとした。また、安全性については、前述の 3 試験について有害事象の発現状況を評価することとした。ただし、EFC16295 試験及び LTS16294 試験における有害事象については、120-Day Safety Update に含まれる最新データ（データカットオフ日：2022 年 6 月 30 日）に基づき評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 定期的な投与の有効性について

申請者は、本薬の定期的な投与の有効性の評価基準、及び試験成績を踏まえた本薬の定期的な投与の有効性について、以下のように説明している。

有効性の評価基準について、EFC16293 試験では、主要評価項目の ABR の片側 97.5%CI の上限が 6 回／人・年以下の場合、本薬の定期的な投与の有効性が示されたと判断することとした。当該基準は、2000 年以降に米国において定期的な投与で承認された FVIII 製剤 12 品目及びエミシズマブの臨床試験において報告された ABR の平均値（1.6～6.5）（N Eng J Med 2018; 379: 811-22、Haemophilia 2013; 19: 691-7 等）を考慮して設定した。

EFC16293 試験の Arm A（定期的投与群）の ABR の推定平均値〔両側 95%CI〕は 0.71 [0.52, 0.97] 回／人・年を示し、片側 97.5%CI の上限は、事前に設定した評価基準（6 回／人・年）を大幅に下回っており、Arm A（定期的投与群）では、86/133 例（64.7%）において ABR は 0 であった。また、重要な副次評価項目として設定された、本薬と既存の FVIII 製剤とのヒストリカルな被験者内比較について、EFC16293 試験前に観察研究（OBS16221 試験）に参加した被験者²¹⁾であって、OBS16221 試験及び EFC16293 試験での有効性評価期間がいずれも 26 週間以上であった 77 例における ABR の推定平均値〔両側 95%CI〕は、2.99 [2.03, 4.42] 回／人・年及び 0.69 [0.43, 1.12] 回／人・年であった。さらに、Arm B の 26 例では、出血時投与から定期的投与に切り替えた後、ABR が 97%（95%CI : 93, 98%）減少した（表 18 参照）。12 歳未満の小児被験者を対象とした EFC16295 試験における ABR の推定平均値〔両側 95%CI〕は 0.54 [0.23, 1.26] 回／人・年であり、EFC16293 試験の ABR と一貫した結果であった。

以上より、本薬は臨床的に意味のある有効性を示したと考える。

機構は、以下のように考える。

²¹⁾ OBS16221 試験では、12 歳以上の重症血友病患者を対象に既存の FVIII 製剤投与中（投与期間：最大 12 カ月間）の出血に関するデータが前向きに収集された。EFC16293 試験の Arm A 133 例のうち 82 例が OBS16221 試験からの移行例であった。

EFC16293 試験で設定された主要評価項目の有効性の評価基準は、定期的投与の有効性評価のための評価基準としてコンセンサスが得られているものとは判断できない。しかしながら、EFC16293 試験及び EFC16295 試験における定期的投与時の ABR はいずれも低い値を示しており、またヒストリカルな被験者内比較や文献情報との比較については評価に限界はあるものの、本薬の定期的投与による出血傾向の抑制効果は、既存の FVIII 製剤と遜色ない結果であることから、提出された臨床試験成績から、小児患者を含め、本薬の定期的投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 出血時投与の有効性について

申請者は、以下の内容より、本薬の出血時投与に有効である旨を説明している。

EFC16293 試験及び EFC16295 試験において、それぞれ 350/362 件（96.7%）及び 16/19 件（84.2%）の出血エピソードが 1 回の本薬投与でコントロールされ、出血時の本薬投与による止血効果に関する被験者の評価は、事前に設定された 4 段階の評価基準（表 19）に基づき、それぞれ 317/334 回（94.9%）及び 13/13 回（100%）で「Excellent」又は「Good」とされた。

機構は、EFC16293 試験において本薬による高い止血効果が得られており、継続中の EFC16295 試験においても検討例数は限られているものの EFC16293 試験と同様に止血効果が認められていることから、小児も含め、本薬の出血時投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 周術期投与の有効性について

本薬投与中の 18 例（成人 15 例及び小児 3 例）における大手術 21 件（EFC16293 試験 12 件、EFC16295 試験 1 件、LTS16294 試験 8 件）、及び本薬投与中の 19 例（成人 12 例及び小児 7 例）における小手術 22 件中 15 件（EFC16293 試験 14 件、EFC16295 試験 1 件）の止血効果が、事前に設定された 4 段階の評価基準（表 20）に基づき評価された。その結果、全ての大手術及び小手術について、止血効果が「Excellent」と評価された。なお、手術期間中、血液成分輸血を必要とした被験者はいなかった。

機構は、本薬による止血効果が確認されていること、また FVIII 欠乏患者の手術時には FVIII の補充が必須であることから、小児も含め、周術期における本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4 全集団と日本人集団における有効性成績の一貫性について

EFC16293 試験における Arm A の定期的投与時の ABR の中央値[範囲]は、全集団で 0.00[0.00, 11.0] 回／人・年、日本人集団（12 例）で 0.51 [0.0, 1.1] 回／人・年であった。また、出血時投与の有効性について、出血エピソードが 1 回の本薬投与でコントロールされた回数は、EFC16293 試験における全体集団で 350/362 回（96.7%）、日本人集団で 6/6 回（100%）であった。

機構は、日本人被験者数は限られているものの、本薬の定期的投与及び出血時投与における日本人集団の結果は全集団と矛盾のない結果であり、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

EFC16295 試験では、120-Day Safety Update のデータカットオフ日（2022年6月30日）までに登録された 74 例（6歳未満38例、6歳以上12歳未満36例）全例に本薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされ

た。被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差 [範囲] は、全体で 37.8 ± 12.7 [2, 58] 日、6歳未満で 33.9 ± 14.1 [2, 56] 日、6歳以上12歳未満で 41.9 ± 9.5 [28, 58] 日であった。55/74例 (74.3%) に188件の有害事象が認められ、被験者全体で5%超に認められた有害事象は、SARS-CoV-2検査陽性12例 (16.2%)、上気道感染8例 (10.8%)、発熱7例 (9.5%)、無症候性COVID-19が6例 (8.1%)、ウイルス性胃腸炎及び上咽頭炎各5例 (6.8%)、便秘、ウイルス性上気道感染及び嘔吐各4例 (5.4%) であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は2例に5件 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、フォンウィルブランド因子抗原増加、発熱及び凝固第VIII因子量増加各1件) 認められ、転帰はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の未回復を除きいずれも回復であった。重篤な有害事象は2例に2件 (血管デバイス感染及び脱水各1件) 認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡又は本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、大手術期間中に1/1例に1件の有害事象（口唇炎）が認められた。

LTS16294 試験²²⁾では、2022年6月30日データカットオフ日時点において、安全性解析対象集団176例 (Arm A : EFC16293 試験からの移行例 146例、EFC16295 試験からの移行例 18例、LTS16294 試験 Arm B からの移行例 12例) における、被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差 [範囲] は 30.9 ± 14.9 [1, 59] 日、本薬の投与期間の平均値±標準偏差は 30.68 ± 14.66 週間であり、115例 (65.3%) が26週間以上、6例 (3.4%) が52週間以上の投与期間であった。79/176例 (44.9%) に224件の有害事象が認められ、5%以上に認められた有害事象はCOVID-19が15例 (8.5%) であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は1例に1件（顔面麻痺）認められ、転帰は回復であった。重篤な有害事象は12例に17件（大腿骨骨折及び人工関節周囲骨折各2件、ウイルス性髄膜炎、歯冠周囲炎、脳梗塞、てんかん重積状態、深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患、鼻閉塞、関節障害、血友病性関節症、変形性関節症、滑膜炎、転倒及び手首関節骨折各1件）認められたが、脳梗塞を除きいずれも本薬との因果関係は否定され、ほとんどの転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象が2例に4件（転倒、大腿骨骨折、手首関節骨折及び深部静脈血栓症各1件）認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、大手術期間中に4/11例に5件の有害事象（発熱、便秘、処置後発熱、COVID-19及び無症候性COVID-19各1件）が認められた。

また、EFC16293試験において、重篤な有害事象は15例に18件認められているが、CD4リンパ球減少1件を除き、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、7.2.1項（12歳以上対象のEFC16293試験）及び以上の結果（12歳未満対象のEFC16295試験）より、成人及び小児において安全性プロファイルに明らかな差異はなく、いずれの年齢層においても本薬は忍容可能と考える。

7.R.3.2 インヒビター発生について

申請者は、以下のとおり説明している。

EFC16293試験、EFC16295試験及びLTS16294試験において、2022年6月30日までに治療歴のある血友病A患者においてインヒビターの発生は認められなかった。しかし、血友病A患者におけるインヒビター発生は、FVIII製剤による治療歴のない重症血友病A患者の25～30%で発生することが報告されていること

²²⁾LTS16294 試験では、①Arm A (EFC16293 試験、EFC16295 試験及び他の本薬の試験を終了した被験者、並びに LTS16294 試験の Arm B 又は C を終了（いずれも本薬を52週間投与）した被験者が対象)、②Arm B (本薬の投与を新たに開始する中国人が対象)、③Arm C (本薬の投与を新たに開始し、投与開始から26週間以内で曝露日数6日以降に大手術を予定している被験者が対象) の3つの群が設定された。

(Haemophilia 2017; 23: 4-13)、治療歴のある血友病A患者ではインヒビターの推定発生率は1000人年当たり2件と報告されており比較的まれではあるが (J Thromb Haemost 2018; 16: 1055-68)、発生する可能性はある。FVIIIに対するインヒビターの発生により、FVIII製剤を投与しても出血抑制効果が得られず、出血の頻度や重症度、若しくはその両方が増す可能性が否定できないため、添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 ショック・アナフィラキシーについて

申請者は、以下のとおり説明している。

EFC16293試験、EFC16295試験及びLTS16294試験において、2022年6月30日までにGrade 3 以上のアレルギー反応及びアナフィラキシーは認められていない。EFC16293試験でアレルギー反応に相当する可能性のある有害事象²³⁾は、6例に9件（発疹及び注射部位皮膚炎各2件、注射部位発疹、丘疹状蕁麻疹、医療機器使用部位発疹、アレルギー性皮膚炎及び血管浮腫各1件）報告され、いずれも本薬との因果関係は否定され、処置なく回復した。EFC16295試験では、アレルギー反応に相当する可能性のある有害事象²³⁾として、1例に1件蕁麻疹が報告されたが、本薬との因果関係は否定され、治療により回復した。現時点において、本薬投与により、ショック及びアナフィラキシーの発現は認められていないが、他のFVIII製剤と同様に、本薬においても発現する可能性は否定できないため、添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

機構は、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 を踏まえ、以下のように考える。

インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーについて、添付文書にて注意喚起するとの方針は適切と考える。現時点で、インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーの発現は認められていないが、本薬の使用例数は限られており、今後、本薬投与によりこれらの有害事象が発現する可能性が考えられることから、製造販売後には当該有害事象の発現状況に引き続き注視したうえで、適時適切な対応を行う必要があると考える。

7.R.3.4 血栓塞栓症について

申請者は、以下のとおり説明している。

EFC16293試験及びEFC16295試験（データカットオフ日：2022年6月30日）において血栓塞栓症の発現は認められなかつたが、LTS16294 試験（データカットオフ日：2022年6月30日）では3例の血管血栓症（Arm A：深部静脈血栓症及び脳梗塞各1例、Arm B：血栓症1例）が認められた。深部静脈血栓症及び脳梗塞について治験責任医師により本薬との因果関係は否定されたが、血栓症については治験責任医師により本薬との因果関係ありと判断された。ただし、当該3例はいずれも血栓症発現に関連するリスク因子を有しており、申請者は本薬との因果関係ないと考える。なお、転帰は、いずれも回復又は回復中であった。本薬により血液凝固能が回復した血友病A患者における血栓塞栓症の発現リスクは、血友病ではない者と同様と考えることから、血栓塞栓症に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

血栓塞栓症が認められた3例はいずれも血栓塞栓症発現に関連するリスク因子を有していること、本

²³⁾ 申請者が、EFC16293 試験及び EFC16295 試験で報告された全ての有害事象をレビューし、医学的判断に基づきアレルギー反応に相当する可能性のある MedDRA PT が選択された。

薬の投与例数は現時点で限られていること等から、現在得られている情報に基づき本薬投与が血栓塞栓症の発現リスクであると明確に結論づけることは困難である。しかしながら、本薬の作用機序を踏まえると血栓塞栓症が発現する可能性があること、血栓塞栓症発現例のうち 1 例は治験責任医師により本薬との因果関係が否定できないと判断されていること等を踏まえ、製造販売後には血栓塞栓症の発現状況に注視する必要があり、積極的な情報収集及び得られた情報を踏まえた適時適切な対策が必要と考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、FVIII 活性が 1%未満の血友病 A 患者を対象とした、定期的投与、出血時投与及び周術期投与に関する臨床試験成績から本薬の有効性は期待でき、また本薬の臨床的位置づけは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 定期的投与に関する用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

12 歳以上を対象とした EFC16293 試験及び 12 歳未満を対象とした EFC16295 試験の両試験において、本薬の定期的投与として、50 IU/kg を週 1 回投与した際の ABR は低い値を示し、安全性は忍容可能であった（7.R.2.1 及び 7.R.3 参照）。

EFC16293 試験において、本薬 50 IU/kg 初回投与後、ベースライン補正 FVIII 活性値が概ね正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持した時間（平均土標準偏差、以下同一）は 86.6 ± 16.9 時間、概ね軽症の範囲（5 IU/dL 超）を維持した時間は 241 ± 39.9 時間であった。また、治験期間中、26 週目、39 週目及び 52 週目における平均 FVIII 活性のトラフ値は 10 IU/dL 超を維持した。EFC16295 試験において、本薬 50 IU/kg 初回投与後ベースライン補正 FVIII 活性値が概ね正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持した時間は 57.3 ± 8.59 時間（6 歳未満）及び 63.8 ± 9.89 時間（6 歳以上 12 歳未満）、5 IU/dL 超を維持した時間は 178 ± 13.1 時間（6 歳未満）及び 197 ± 15.5 時間（6 歳以上 12 歳未満）であった。

以上より、臨床試験において有効性及び安全性が示され、投与期間全体にわたり高い FVIII 活性値が維持されていることから、定期的投与における用法・用量を 50 IU/kg の週 1 回投与とすることは適切と判断した。

機構は、臨床試験の設定に基づき、定期的投与の用法・用量を 50 IU/kg の週 1 回投与と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 出血時投与及び周術期投与に関する用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

① 出血時投与

EFC16923 試験及び EFC16925 試験においては、出血エピソードに対して本薬 50 IU/kg の単回投与が行われ、出血エピソードが改善しなかった場合は治験責任医師と相談の上、本薬 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2~3 日おきに投与すること、また直近の定期的投与から 2~3 日以内の軽度又は中等度の出血に対しては初回に本薬 30 IU/kg を投与することも可能とされた。なお、出血時投与後に定期的投与を再開する

場合、直近の出血時投与として 50 IU/kg を投与した例では 72 時間以上の間隔を空け、30 IU/kg を投与した例では間隔を空けずに定期的投与を再開することとされた。両試験において、ほとんどの出血エピソードが 1 回の本薬の投与によりコントロールされ、かつ止血効果が「Excellent」又は「Good」とされた（7.R.2.2 参照）。また、出血治療のための総投与量（平均値±標準偏差）は EFC16923 試験及び EFC16925 試験において、それぞれ 51.18 ± 10.0 IU/kg 及び 60.84 ± 25.12 IU/kg であった。

② 周術期投与

試験中に小手術又は大手術（大手術は本薬の曝露日数が 6 日以上で実施可能）を行う場合には、手術前に本薬 50 IU/kg を単回投与し、大手術の場合は 2~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与可能とされ、また必要な場合には、WFH ガイドラインを踏まえ手術中に FVIII 活性レベルを 100%以上に維持できるよう本薬の用量を調整することとされた。なお、臨床試験にて設定はされていなかったが、WFH ガイドラインに沿った対応として、2 件の 小手術において、術前の本薬 50 IU/kg の投与に加えて術後 2 又は 3 日後に本薬 30 IU/kg が追加投与された。全ての大手術及び小手術において、止血効果は「Excellent」と評価され、また、大手術における本薬の 1 回投与量（平均値±標準偏差）は 46.54 ± 12.61 IU/kg であり、周術期全体の本薬の総投与量（平均値±標準偏差）は 166.47 ± 58.88 IU/kg、投与回数（平均値±標準偏差）は 3.6 ± 1.3 回であった。また、手術翌日の FVIII 活性値は、評価可能な全ての被験者で 70% を超えていた。

以上より、臨床試験において、出血時及び周術期の出血コントロールは良好であり、臨床試験の設定を踏まえた用法・用量（50 IU/kg を投与）及び用法・用量に関連する注意を設定することが適切と判断した。ただし、周術期投与の用法・用量に関連する注意は、以下の点も踏まえた設定としたこととした。

- 臨床試験では、WFH ガイドラインを踏まえ、術後 2~3 日後に本薬 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与した例もいたことから、当該内容を併せて設定する。
- 臨床試験では、WFH ガイドラインに従い手術中に FVIII 活性レベルを 100%以上に維持する旨が規定されていた。母集団薬物動態解析を実施したところ、6 歳以上の 95% 超において、術前の本薬 50 IU/kg 投与時の C_{max} が 80 IU/kg 以上と予測され、大手術における FVIII 活性レベルについて WFH ガイドラインが推奨する目標値（80~100%）に到達することが示されたことから、術前投与時の用量調整に係る注意喚起は設定しない。

機構は、出血時投与及び周術期投与の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.5.3 注射速度について

本薬の推奨投与速度について、第Ⅲ相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）では、1 バイアル当たりの投与時間を、体重 10 kg 以上 20 kg 未満では 6 分以上、体重 20 kg 以上 30 kg 未満では 3 分以上、体重 30 kg 以上 55 kg 以下では 2 分以上、体重 55 kg 超では 1 分以上、いずれの体重においても最大 15 分とされた。申請者は、臨床試験の規定を踏まえ、用法・用量において「緩徐に静脈内に投与する」ことと規定し、用法・用量に関連する注意として、バイアル当たりの最小注入時間を考慮して、推奨投与速度（12 歳以上では 1 バイアル当たり 1~2 分以上、12 歳未満の小児は体重 20 kg 以上

の場合は1バイアル当たり2～3分以上、体重20kg未満の場合は1バイアル当たり6分以上かけて投与すること)を設定したと説明している。

機構は、申請者の設定した注射速度を設定することは、受入れ可能と考える。

7.R.5.4 在宅自己投与について

EFC16293試験及びEFC16295試験では、予定された来院時を除き、在宅自己投与することが治験実施計画書において規定され、在宅自己投与が実施された。MedDRA標準検索式(SMQ)の「投薬過誤(広義)」及び「血管外漏出(注射、注入および埋込み部位)(広義)」を用いて検討したところ、投薬過誤に該当する有害事象として医療機器機能不良がEFC16295試験で1例に認められ、血管外漏出に該当する有害事象が5例(EFC16293試験：皮膚腫瘍1例、EFC16295試験：カテーテル留置部位疼痛2例、末梢腫張2例)に認められたが、在宅自己注射に関連する可能性のある有害事象や投与手技上の問題は認められていない。

機構は、現時点での在宅自己投与に関する安全性上の特段の懸念は示唆されていないことから、既承認の他のFVIII製剤と同様に、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、在宅自己投与を行うことは可能と考える。

以上の、7.R.5.1～7.R.5.4における検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

出血時又は周術期に投与する場合、通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性等を確認することを目的として、本薬が投与されたFVIII欠乏患者を対象とした製造販売後調査等の実施を計画している。目標症例数は、本邦における製造販売後の使用見込みから、3年間の登録期間で収集可能と考えられる例数として150例(うち治療歴のない患者30例)、観察期間は臨床試験より長期の安全性を確認可能な期間を考慮し2年間と設定した。本調査では、安全性検討事項として設定予定のインヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーの発現状況を中心検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者数は極めて限られていることから、本薬の使用実態下における安全性情報等を収集するために製造販売後調査等の実施が必要である。製造販売後調査等で得られた安全性情報については、提出された臨床試験における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更

なる情報収集の必要性について検討することが重要である。目標症例数及び観察期間については、申請者の計画する内容で差し支えないと考える。本調査の安全性検討事項については、申請者の予定する事項に加え、血栓塞栓症を追加する必要があると考える（7.R.3.4 参照）。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本薬は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和5年8月4日

申請品目

- [販売名] オルツビーオ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000
[一般名] エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和4年9月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本薬の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- EFC16293 試験で事前に設定した評価基準（6回／人・年）は、近年の既存FVIII 製剤の治療成績を勘案するとかなり緩い基準であること、対照群のない非盲検試験であること等、試験計画上、本薬の有効性評価に限界がある点は考慮が必要であるが、得られた ABR が低かったことを踏まえ、本薬の有効性は期待できるとした機構の判断を支持する。
- 既承認の FVIII 製剤より半減期が長く、定期的投与での通常の投与間隔が週1回となったことの意義は大きい。
- 本薬の週1回投与時における FVIII 活性のトラフ値は 15 IU/dL 付近であることから、患者には、多様なスポーツが実施可能となる等のメリットがあると考えられる。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本薬の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本薬は FVIII の一部分に改変を施した FVIII 製剤であり、当該改変が免疫原性を変化させることによるインヒビターの発生や過敏症発症のリスクが懸念されることから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。
- 本薬の作用機序に加え、本薬は他の FVIII 製剤と異なり内因性の VWF と結合しない状態で血中に存在することを踏まえると、活性化血小板等が存在する場合には、血中で凝固反応が進行する等の

可能性も否定できないことから、血栓塞栓症に関して製造販売後に得られる情報に注視し、必要に応じて注意喚起、情報提供等を行うことが重要である。

- ・ 本薬は半減期が長いため、出血時の追加投与により FVIII 活性が基準範囲を超える可能性がある。追加投与の要否は、在宅自己投与時には患者又はその家族が判断することから、その際に過量投与が生じないような対応が必要である。なお、追加投与時の FVIII 活性と血栓塞栓症の発現に関する情報について、製造販売後調査等で可能な限り収集してほしい。
- ・ 12 歳未満の日本人患者データは得られていないことから、製造販売後調査において、当該患者におけるデータを得ることは重要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下の点を申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- ・ 医薬品リスク管理計画（案）を「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」に記載したとおりとすること
- ・ 在宅自己投与の適用にあたっては、本薬の特徴、追加投与すべき状況も含めた本薬の使用方法等について、患者又はその家族に対して医師による十分な指導が実施されるよう、臨床現場へ適切に情報提供を行うこと

1.3 EFC16295 試験における安全性及び有効性について

12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした EFC16295 試験（7.2.2 参照）について最終報告書（データベース固定日：2023 年 2 月 9 日）が提出され、その成績の概要は以下のとおりであった。当該成績について、審査報告（1）に記載した本薬の有効性及び安全性に係る成績と明らかに異なる傾向は認められなかったことから、機構は、審査報告（1）に記載した本薬の有効性及び安全性に関する機構の判断を変更する必要はないとの判断した。

1.3.1 安全性について

登録された 74 例（6 歳未満 38 例、6 歳以上 12 歳未満 36 例）全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団における、被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差 [範囲] は、全体で 52.5 ± 7.2 日 [3, 72] 、6 歳未満で 51.2 ± 8.6 日 [3, 57] 、6 歳以上 12 歳未満で 53.9 ± 4.9 日 [33, 72] であった。62/74 例（83.8%）に 255 件の有害事象が認められ、被験者全体で 5% 以上に認められた有害事象は、SARS-CoV-2 検査陽性及び上気道感染各 11 例（14.9%）、発熱 9 例（12.2%）、無症候性 COVID-19 が 7 例（9.5%）、ウイルス性胃腸炎、頭部損傷及び上咽頭炎各 6 例（8.1%）、関節痛、四肢痛及び嘔吐各 5 例（6.8%）、挫傷、下痢、ウイルス感染及びウイルス性上気道感染各 4 例（5.4%）であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例に 5 件²⁴⁾（血便排泄、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、フォンウィルブランド因子抗原増加及び凝固第 VIII 因子量増加各 1 件）認められ、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象は 9 例に 10 件（血管デバイス感染 2 件、菌血症、脱水、喘息、好酸球性食道炎、血管デバイス閉塞、頭部損傷、環状切除及び医療機器機能不良各 1 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は

²⁴⁾ 120-Day Safety Update 時点で本薬との因果関係に関する情報が欠落していたために因果関係が否定できないとされていた発熱 1 例については、治験責任医師による因果関係の評価が関連なしに更新された。

回復であった。インヒビター発生、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓症については、120-Day Safety Update（データカットオフ日：2022年6月30日）以降、新たな発現は認められなかった²⁵⁾。

1.3.2 有効性について

本薬の定期的投与時の出血回数及びABRは表22のとおりであった。

表22 定期的投与時の出血回数及びABR (EFC16295 試験、FAS)

	6歳未満	6歳以上 12歳未満	全体	
被験者数（例）	38	36	74	
有効性評価期間（平均値±標準偏差（週））	48.67±8.49	51.01±3.47	49.81±6.61	
出血を生じた被験者数（例（%））	14（36.8）	13（36.1）	27（36.5）	
治療を要した総出血回数（回）	17	47	64	
ABR	平均値±標準偏差 中央値【範囲】 推定平均値【両側95%CI】 ^{a)}	0.46±0.70 0.00 [0.0, 3.1] 0.48 [0.30, 0.77]	1.32±3.66 0.00 [0.0, 21.4] 1.33 [0.64, 2.76]	0.88±2.62 0.00 [0.0, 21.4] 0.89 [0.56, 1.42]

各被験者の ABR（回／年） = (有効性評価期間中の治療を要した総出血回数／評価期間の総日数) × 365.25

a) 有効性評価期間中の治療を要した総出血回数を応答変数、有効性評価期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルにより算出

出血時投与の有効性について、27例に64件の治療を要する出血エピソードが認められ、62件(96.9%)の出血エピソードが2回以下の本薬投与によりコントロールされた。また、64件のうち40件の出血に対する本薬の止血効果が表19の評価基準に基づき被験者により評価され、97.5%が「Excellent」又は「Good」と評価された。

周術期投与の有効性について、6歳未満の2例に2件の大手術が実施され、表20の評価基準に基づき、治験責任医師又は外科医師により評価された本薬の止血効果はいずれも「Excellent」であった。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表23に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表24及び表25に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・インヒビターの発生 ・ショック・アナフィラキシー ・血栓塞栓症	該当なし

²⁵⁾ 申請者は、EFC16293 試験及びEFC16295 試験の継続試験であるLTS16294 試験についても、最新のデータカットオフ時点（2023年1月17日）で、2022年6月30日のデータカットオフ以降、インヒビター発生、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓症の新たな発現は認められていない旨を説明している。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 25 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬の使用実態下における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された FVIII 欠乏患者
観察期間	2 年間かつ 50 EDs (曝露日数) 以上
予定症例数	150 例 (過去に FVIII 製剤による治療歴のない患者 30 例を含む) (安全性解析対象として)
主な調査項目	患者背景、本薬の使用状況、出血の状況、併用薬・併用療法、臨床検査 (FVIII インヒビターの有無、FVIII 活性)、有害事象 (インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

~~定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 國際単位を週 1 回 (7 日毎) 投与する。~~

出血時又は周術期に投与する場合、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 國際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。

なお、投与量は必要に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 國際単位を週 1 回投与する。

(申請時より取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration or activity versus time curve from 0 to time t	時間0からt時間までの血漿中濃度又は活性－時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	Area under the activity-time curve from hour 0 over the dosing interval	0時間から投与間隔の活性－時間曲線下面積
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration or activity	最高血漿中濃度又は活性
C _{maxss}	Maximum FVIII activity at steady state	定常状態での最高活性値
C _{trough}	Trough activity	トラフ活性値
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EEPCB	Extended end of production cell bank	製造期間を超えた製造終了後の細胞
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児型Fc受容体
FIX (a)	(Activated) coagulation factor IX	(活性化)血液凝固第IX因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第VIII因子
FX	coagulation factor X	血液凝固第X因子
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell 293	ヒト胎児由来腎細胞293
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IR	Incremental recovery	回収率
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
IU	International units	国際単位
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MMV	Minute mouse virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MRV-3	Mammalian orthoreovirus 3	哺乳類オルソレオウイルス3
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
rFVIII	Recombinant coagulation factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第VIII因子
ROTEM	Rotational thromboelastography	全血凝固線溶分析
RTTE	Repeated time to event	—

略語	英語	日本語
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリラミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SuHV1	Suid herpesvirus 1	ブタヘルペスウイルス 1
t _{1/2z}	Terminal half-life	半減期
TGA	Thrombin generation assay	トロンビン生成アッセイ
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子（フォン・ヴィレブランド因子、フォン・ヴィルブランード因子）
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WFH ガイドライン	World Federation of Hemophilia Guidelines for the management of Hemophilia, 3 rd edition	世界血友病連盟 血友病治療ガイドライン 第3版 (Hemophilia. 2020; 26 Suppl 6: 1-158)
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
インヒビター	—	血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
治療ガイドライン	—	インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版 日本血栓止血学会インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会 編
エフラロクトコグ アルファ	—	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、イロクテイト静注用 250、他 7 品目
モロクトコグ アルファ	—	mrooctocog alfa (INN)、海外販売名 Xyntha (本邦未承認)
ルリオクトコグ アルファ	—	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、アドベイト静注用キット 250、他 5 品目
ルリオクトコグ アルファ ペゴル	—	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、アディノベイト静注用キット 250、他 5 品目
曝露日数	—	被験者が FVIII 製剤の投与を少なくとも 1 回受けた日を 1 曝露日と定義
本薬	—	エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）