目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AHA	acquired hemophilia A	後天性血友病 A
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time 24h.	0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BU	bethesda unit(s)	ベセスダ単位
C_{24}	FVIII activity at 24 h postdose	投与 24 時間後の血漿中 FVIII 活性値
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
C_{endo}	Endogenous level of FVIII activity	内因性 FVIII 活性
CHA	congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum FVIII activity	最高 FVIII 活性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	exposure-response	曝露－反応
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCA	Non-Compartmental Analysis	ノンコンパートメント解析
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
rFVIIa	activated recombinant coagulation factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
SOC	system organ class	器官別大分類
TAK-672	product code name for recombinant pFVIII (OBIZUR); formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
U	unit(s)	単位
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、旧 OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）は、グリコシル化された B ドメイン欠損 rpFVIII であり、ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞を用いた組織培養により製造される。製造工程には 2 つのウイルス除去専用工程、すなわち、ウイルス不活化のための溶媒／界面活性剤処理工程と、ウイルス除去のための 2 つのナノフィルターを用いたナノろ過工程が含まれる。本剤にヒト又は動物由来の添加物は使用していない。本剤は、後天性血友病 A（AHA）の成人患者における出血エピソードの治療及びコントロール効果が国内外の臨床試験により確認された。

本剤は、AHA の成人患者における出血エピソードのオンデマンド治療薬及びコントロール薬として、商品名 OBIZUR®〔血液凝固第 VIII 因子（FVIII）（遺伝子組換え）、ブタ配列、susoctocog alfa〕で 2014 年 10 月 23 日に米国で世界最初の承認を取得した。2023 年 11 月現在、本剤は内因性 FVIII に対する自己抗体が出現した AHA の成人患者における出血エピソードの治療薬として、米国、カナダ、EU、英国、プエルトリコ、オーストラリア、スイス及びコロンビアなど、30 以上の国又は地域で承認されている。

本剤の用量（1 回投与量）、投与頻度及び投与期間は、患者の出血エピソードの部位、範囲及び重症度、目標とする FVIII 活性値、並びに患者の臨床状態によって異なる。本剤の推奨初回用量は 200 U/kg であり、静脈内投与する。本剤は、血友病治療に精通した医師の監督下で投与する。

2.5.1.1 薬理学的分類

本剤は B ドメイン欠損型の精製 rpFVIII であり、1448 個のアミノ酸をコードする DNA コンストラクトを有する遺伝子組換え BHK 細胞株により発現する。本剤の分子量は約 175 kDa である（アミノ酸配列に基づく）。

2.5.1.2 後天性血友病 A（AHA）の臨床症状及び治療

AHA は、正常な FVIII 遺伝子を有する患者に凝血促進作用の機能的欠損を引き起こす、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）に対するインヒビター（自己抗体）の出現に起因する、まれな出血性疾患である。臨床症状は重度であることが多く、解剖学的に多様で、死亡率は 28%に達する[1]。多くの場合、自然発生的に又は軽微な外傷を契機に出血する。AHA 患者の多くは高齢で、そのほとんどに出血エピソードの治療を困難にする重大な基礎疾患が認められる。

AHA 患者の治療目標は、（1）短時間で急性出血を止めること、及び（2）自己免疫抗体を除去することである。AHA 患者の出血エピソードは、hFVIII 補充療法ではコントロール又は予防できない場合が多い。現在、AHA の治療には、（1）免疫抑制剤投与による内因性 FVIII を中和する自己抗体産生の抑制、及び（2）止血製剤投与による出血のコントロールの 2 種類の方法がある。（2）について、現時点で日本における重度又は生命を脅かす出血事象の第一選択薬は、バイパス製剤のみである。

2020 年の AHA の診断及び治療に関する国際勧告[2]によると、AHA 患者の臨床的に重大な出血を治療する際には、hFVIII 濃縮製剤又はデスモプレシンの代わりに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）又は rpFVIII を使用することが推奨されている。適切な初期治療が失敗した場合には、第一選択薬の中から別の治療戦略をとることも推奨されている。また、英国国立医療技術評価機構（NICE）の「Susoctocog alfa を AHA 患者の出血事象の治療に用いる際の治療指針（2018 年 6 月発行）」[3]及び Kruse-Jarres らが報告した「後天性血友病 A：エビデンスと治療ガイダンスの最新レビュー（2017 年 4 月）」[4]では、推奨事項として、susoctocog alfa（rpFVIII）が、バイパス製剤である乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）及びエプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）（ノボセブン®）とともに AHA と確定診断された患者における出血治療の第一選択薬として挙げられている[1][3][4]。

現在、日本で AHA の出血エピソードに対する治療（出血抑制）の効能・効果が承認されている薬剤は、バイパス製剤〔エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）（ノボセブン®）、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（バイクロット®）〕の 3 剤のみであり、治療薬の選択肢は限られている。このほか、AHA 患者における出血傾向の抑制に対する薬剤としてはエミシズマブ（遺伝子組換え）（ヘムライブラ®）がある。しかし、この薬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とされている。

バイパス製剤では、投与後の血漿中の活性型凝固因子（活性型血液凝固第 VII 因子、活性型血液凝固第 IX 因子、活性型血液凝固第 X 因子など）のレベルは止血効果とは直接相関していないため、臨床的に止血の薬力学的な代替指標としては利用できず、標準的な臨床検査はモニタリング指標として使用できない。そのため、バイパス製剤の治療効果（止血効果）は臨床症状で評価する以外になく、AHA 患者の出血症状のほとんどが内出血であるためにその評価には難渋することが多い[5]。また、バイパス製剤に含まれる活性型の凝固因子は過剰投与により血栓塞栓症のリスクにつながる恐れがある。特に AHA 患者の多くは高齢で、高血圧、心臓疾患、糖尿病及び悪性腫瘍などの基礎疾患を有することが多いため複数の血栓症のリスクファクターを有する場合が多く、そのような患者に漫然と長期間にわたりバイパス製剤の投与を行った場合には血栓症の副作用発現が懸念される。このように、バイパス製剤は有効性を確認する臨床検査指標がないこと、及び血栓症の潜在的リスクがあることが実臨床では問題となることが多い[6]。これに対して本剤では、本剤の投与後に一般的な FVIII 活性の測定値から血中 FVIII の補充量を確認することで、出血エピソードに対する本剤の治療効果をモニターすることができる。また、本剤の投与量を調節し、適切な血中 FVIII 活性を維持することにより、治療中の止血レベルを客観的に確認することができる。さらに、FVIII 活性値の過量な上昇は血栓症のリスク上昇を伴うので、血栓症を予防するためのモニタリングとしても FVIII 活性値の測定は有用である。

以上より、本剤を開発することは臨床上の大きなアンメットニーズを満たすと考えられる。

2.5.1.3 目標とする適応症

本剤の目標とする適応症は「後天性血友病 A 患者における出血抑制」であり、AHA 患者における出血エピソードの治療に本剤を使用することが期待される。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

本剤の臨床開発プログラムにおけるすべての試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、ヘルシンキ宣言の原則、並びに臨床試験の実施に関して適用される各国又は地域の規制及びガイドラインに従って実施された。

日本人 AHA 患者における本剤の有効性は、国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）及び海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）の結果を踏まえ説明することとした。AHA 患者数が非常に限られているため、以下に説明するように、内因性及び外因性民族的要因の観点から、非日本人データを日本人に外挿し、日本人の有効性を説明することは妥当と考える。本剤の安全性についてはこれまでに得られた日本人と非日本人のデータに基づいて評価することとした。すなわち、OBI-1-301/301a 試験で有効性及び安全性を評価し、TAK-672-3001 試験の結果が OBI-1-301/301a 試験と同様であることを確認することで、日本人 AHA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価する方針とした。

- 内因性民族的要因の観点：本剤は rpFVIII 製剤であり、他の血漿タンパクと同様に静脈内投与後は体内で分解される。したがって、本剤の薬物動態（PK）の観点から日本人と非日本人との間に民族差はないと考える。AHA の病態は自己 FVIII に対する阻害抗体の発生である。阻害抗体のエピトープは主に FVIII の軽鎖であること、阻害動態は type 2 が主体であることなどが知られているが、それらに人種差があるという科学的な見解は報告されていない。抗体力価は症例ごとに大きくばらつき、hFVIII とブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）に対する交差反応も大きくばらつく。しかし、これらの差異は人種で規定されるものではない。これらのことから、本剤の有効性及び安全性に関して、民族的要因を考慮すべき点はほとんどないと考えられる。インヒビター保有血友病患者にバイパス止血製剤あるいは凝固因子製剤を投与した市販後調査データから、日本人患者の有効性及び安全性データは、海外のデータと同様であったとの報告がある[7][8]。また、免疫寛容導入療法における成功率なども日本と海外の結果と同様であったとの報告がある[9]。日本人と非日本人では体格差があるものの、本剤の投与は体重当たりの投与量であることから、体格による影響はないと考えられる。よって、本剤は、内因性の民族的要因による影響を受けにくいと結論づけることができる。
- 外因性民族的要因の観点：国内の AHA ガイドライン「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版」と、英国のガイドライン「Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO」[10]を比較した。
  - 疾患について、凝固因子に対するインヒビターが後天性に出現することで発症するという定義は、国内と海外でほぼ同様である。
  - 診断の手順として、出血症状が突然発症し、凝固検査の結果活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）のみが延長している場合に本疾患が疑われる。国内と海外で診断の手順に違いはない。
  - 本邦で止血療法に用いられるバイパス止血製剤には、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa; ノボセブン®）、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC; ファイバ®）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（バイクロット®）がある。これらの製剤のうち、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子は本邦でのみ 2014 年 11 月から上市されているが、国内及び海外の両地域では、rFVIIa

及び aPCC がバイパス止血剤として使われている。

- 免疫抑制療法に関して、本症の診断後、速やかに免疫抑制療法を開始するタイミングは国内と海外で同じである。第一選択薬として、国内と海外ともにプレドニゾロン（PSL）単独投与又は、PSL とシクロホスファミド（CPA）の併用投与が規定されている。PSL の初期投与量は 1 mg/kg/day、CPA の推奨投与量も 1～2 mg/kg/day と両地域で同じである。第二選択薬としては、リツキシマブ（RTX）やシクロスポリン A（CyA）が国内及び海外ともにガイドラインに記載されている。しかし、国内ではこれらの薬剤（RTX、CyA、CPA）に本症に対する保険適用は認められていない。

免疫抑制療法の第二選択薬として保険の範囲内で投与できる薬剤が、国内と海外とで一部異なるが、疾病の定義、診断手順、止血製剤の使い方及び免疫抑制療法は、国内と海外でほぼ同様である。ICH E5 の外因性の民族的要因によれば、国内と海外の AHA 治療ガイドラインの比較に基づき、医療習慣、疾病の定義と診断アルゴリズム、治療法などに民族差はないと考えられる。

本剤の臨床開発では、AHA 患者を対象とした検証的試験として比較対照試験を実施しなかった。その理由は、①pFVIII 製剤である本剤と類似の医薬品は国内で市販されていないこと、②比較対照試験では、出血部位及びその他の特性について被験者を層別化する必要があるが、そのためには多くの登録被験者数を必要とする。しかしながら対象疾患である AHA 患者は極めて少ないことから、妥当な実施期間での臨床試験の実施は困難なことが予想されたこと、③本剤の臨床試験に組み入れられる被験者の多くはバイパス製剤等による治療をすでに受けていると考えられ、出血エピソードについてすでに無効であった薬剤（比較対照薬の投与群）に被験者を無作為化することは倫理的ではないこと、④クロスオーバーによる試験デザインも検討されたが、AHA 患者の多くは進行性の基礎疾患を有しており、被験者は、多くの異なる種類・部位の出血エピソードの可能性に加えて、試験参加後も時間の経過とともに臨床的に異なる状況に置かれる可能性が高い。そのため単一の被験者の出血エピソードを単純に比較できないと考えられたことが挙げられる。

以上のことから、OBI-1-301/301a 試験で有効性及び安全性を評価し、TAK-672-3001 試験の結果が OBI-1-301/301a 試験と同様であることを確認することを、日本人 AHA 患者における本剤の有効性及び安全性の評価方針とした。

AHA 患者における出血エピソードのオンデマンド治療及びコントロールに関する本剤の主要な臨床開発プログラムは第 2/3 相非盲検臨床試験（OBI-1-301/301a 試験）であり、本剤の投与を受けた外国人の AHA 患者 29 例の安全性及び有効性データに基づいている。また、日本人の AHA 患者を対象として TAK-672-3001 試験を実施した結果、OBI-1-301/301a 試験の結果と矛盾しないものであった。さらに、本剤の安全性、止血効果（有効性）及び PK プロファイルは、インヒビター保有先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした第 2 相試験（OBI-1-201 試験）及び本剤と pFVIII を比較した第 1 相試験（OBI-1-101 試験）の結果からも支持されている。

本承認申請における本剤の臨床データパッケージの構成を表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1　TAK-672 の臨床データパッケージの構成

試験番号（実施地域）	相	対象	用法・用量	試験の進行状況 添付資料番号（評価・参考）
TAK-672-3001（国内）	2/3	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与	完了 5.3.5.2-1 （評価）
OBI-1-301/301a（海外）[a]	OBI-1-301: 2/3、OBI-1-301a: 3（拡大アクセスプロトコール）	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与	完了 5.3.5.2-2 （評価）
OBI-1-201（海外）	2	合併症を伴わない関節又は軟部組織の出血エピソードがあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者〔12 歳以上（ロシアは 18 歳以上）〕	本剤 負荷用量 すべての被験者（本剤に対するインヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除く）に、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価及びヘマトクリット値で決定される負荷用量を、治療用量の初回投与前に静脈内投与 治療用量 投与回数に応じて以下の用量にて静脈内投与 投与 1～3 回目：50 U/kg 投与 4～6 回目：100 U/kg 投与 7 及び 8 回目：150 U/kg	完了[b] 5.3.5.4-1 （参考）
OBI-1-101（海外）	1	非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上）	本剤群 100 U/kg を静脈内に単回投与 HYATE:C 群 100 U/kg を静脈内に単回投与	完了 5.3.5.4-3 （評価）
241502（海外）	3	外科的処置を予定し hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上かつ 75 歳以下の男性）	本剤 以下の用量を静脈内投与 負荷用量 手術の種類（大手術又は小手術）、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価、ヘマトクリット値に基づき算出 術後用量 被験者の体重及び FVIII 目標値に基づき算出	完了[c] 5.3.5.4-5 （参考）

表 2.5.1.4-1　TAK-672 の臨床データパッケージの構成（続き）

試験番号 （実施地域）	相	対象	用法・用量	試験の進行状況 添付資料番号 （評価・参考）
241302 （海外）	4	AHA 患者（18 歳以上）	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	完了 5.3.6-1 （参考）
241501 （海外）	4	AHA 患者	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	完了 5.3.6-2 （参考）

AHA：後天性血友病 A、BU：ベセスダ単位、CHA：先天性血友病 A、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、
hFVIII：ヒト血液凝固第 VIII 因子、pFVIII：ブタ血液凝固第 VIII 因子
a)：米国の拡大アクセス制度（連邦規則集第 21 巻 312 項サブパート I）に従い、OBI-1-301a 試験は OBI-1-301 試験に基づき治験実施計画書が作成されており、両試験の試験内容が一致していることから、両試験のデータを統合し 1 つの治験総括報告書として報告された。そのため本承認申請でも 1 つの報告（OBI-1-301/301a 試験）として提示している。
b)：CHA は、X 連鎖遺伝性の FVIII 欠損症である。重度の血友病 A 患者の約 25%～30%に hFVIII インヒビターが発現し、hFVIII を不活化させ、出血を抑制する能力が停止する。 治験依頼者は、もはや CHA 患者の治療に対する本剤の開発を行っていない。
c)：20[redacted] 年 [redacted] 月、治験実施計画書改訂を詳細に検討するため本試験を一時中断した。2021 年 1 月、治験依頼者は、本試験の対象集団（外科的処置を予定し hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者）の既往反応に関連するリスクが潜在的ベネフィットを上回ると判断され、241502 試験を中止した。

AHA 患者を対象として、実際の臨床診療における本剤の長期投与による安全性、使用状況、有効性に関する追加データを収集するため、市販後の 2 つの非介入試験が実施された〔米国及び欧州では市販後安全性調査試験（第 4 相）である 241501 試験が完了済みであり、米国では市販後安全性調査試験（第 4 相）である 241302 試験が完了済みである〕（表 2.5.1.4-1）。完了した 241501 試験及び 241302 試験では、新たな安全性シグナルは認められなかった（2.7.4.6）。

完全性を期すため、外科処置や歯科処置等の侵襲的処置を受ける hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第 3 相臨床試験（241502 試験、表 2.5.1.4-1）が実施された。本試験は試験対象集団において既往反応に関連するリスクが潜在的ベネフィットを上回ると判断されたことにより、早期中止となった（2.7.4.6）。

2.5.1.5 規制当局との協議

本承認申請者は、[redacted]、並びに[redacted]について、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と面談を行った〔面談の区分：[redacted] 相談（オーファン以外）、[redacted]〕（1.13.2）。主な相談内容を以下に示す。

- [redacted]について
- [redacted]について
- [redacted]について

本相談で PMDA より受けた助言を踏まえて [redacted] した。

さらに 2021 年 3 月には本剤について厚生労働省より、予定される効能効果「後天性血友病 A 患者における出血抑制」にて希少疾病用医薬品の指定〔（R3 薬）第 506 号〕を受けた。

2.5.1.6 参考文献

[1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012;10:622-31.

[2] Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105:1791-801.

[3] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Commissioning Policy: Susoctocog alfa for treating bleeding episodes in people with acquired haemophilia A (all ages). June 2018.

[4] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017;92:695-705.

[5] Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. Haemophilia. 2010;16(Suppl 5):54-60.

[6] Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. Blood. 2009;113:11-7.

[7] Takedani H, Shima M, Horikoshi Y, Koyama T, Fukutake K, Kuwahara M, et al. Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. Haemophilia. 2015;21:374-79.

[8] Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, et al. Inhibitor development, safety and efficacy of Advate® among previously treated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan. Int J Hematol. 2019;109:336-45.

[9] Nogami K, Taki M, Matsushita T, Ohga S, Oka T, Horikoshi Y, et al. The Japanese Immune Tolerance Induction (J-ITI) study in haemophilia patients with inhibitor: Outcomes and successful predictors of ITI treatment. Haemophilia. 2018;24:328-37.

[10] Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol. 2013;162:758-73.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TAK-672〔遺伝子組換えブタ第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802 及び SHP672〕（以下、本剤）は、白色の凍結乾燥製剤であり、単回使用バイアルに充填されている。1 バイアル中の本剤の血液凝固第 VIII 因子活性は 500 単位であり、1.0 mL の無菌注射用水で溶解して静脈内投与する。

本剤の臨床開発プログラム全体を通じて、生物薬剤学的試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、又は SHP672〕（以下、本剤）の薬物動態（PK）は、非出血状態にある非日本人の先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 1 相試験である OBI-1-101 試験、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードが認められる非日本人の CHA 患者を対象とした海外第 2 相試験である OBI-1-201 試験、並びに重大な出血エピソードが認められる非日本人の後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした海外第 2/3 相試験である OBI-1-301/301a 試験でノンコンパートメント解析（NCA）により検討した。一方で、重大な出血エピソードがある日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験では、PK 評価用血液検体の採取に関する被験者の同意が得られなかったため、非出血状態における NCA による PK 評価は実施できなかった。

本項では OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の利用可能な血漿中血漿中血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性値を用いた母集団 PK 解析の結果に基づいた本剤の臨床薬理学的特徴を記述する。

2.5.3.1 母集団 PK 解析

本剤の効果（出血コントロール）の検討のために測定した出血状態での血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）と NCA による PK 評価に用いた血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験）を統合した血漿中 FVIII 活性値を用いて、母集団 PK 解析及び曝露－反応（ER）解析を実施した。

FVIII の PK は、FVIII のベースライン（内因性）値（C_{endo}）を考慮した線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルを用いて記述された。

共変量として最終モデルに組み込まれたものを以下に示した。

- FVIII のクリアランス（CL）：年齢、体重〔ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）インヒビター陰性患者のみ〕、投与回数（pFVIII インヒビター陽性被験者のみ）、pFVIII インヒビター力価及びヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビターの有無
- FVIII の中心コンパートメントの分布容積（V_c）：年齢、体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）、pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無
- FVIII のコンパートメント間クリアランス（Q）：体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）
- FVIII の末梢コンパートメントの分布容積（V_P）：体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）
- C_{endo}：pFVIII インヒビターの有無、ヘマトクリット、初回投与からの時間

母集団最終 PK モデルを用いて、FVIII の推定 PK パラメータを算出し、内因性要因を検討した。

本剤投与前の pFVIII インヒビターの影響：

本剤投与前に pFVIII インヒビターが陽性であった被験者（13 例）の CL の中央値（87.1 dL/h）

は、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陰性（19 例）であった被験者の CL の中央値（6.56 dL/h）よりも 10 倍以上高かった。また、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陽性であった被験者の Vc の中央値（114 dL）は、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陰性であった被験者の Vc の中央値（57.2 dL）よりも約 2 倍高かった 2.7.2.3.3（1）。

本剤投与前の hFVIII インヒビターの影響：
本剤投与前に hFVIII インヒビターが陽性であった被験者（30 例）の CL の中央値（16.1 dL/h）は、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陰性（2 例）であった被験者の CL の中央値（4.63 dL/h、個別値：4.23 及び 5.03 dL/h）よりも約 3.5 倍高かった。また、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陽性であった被験者の Vc の中央値（74.5 dL）は、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陰性であった被験者の Vc の中央値（36.9 dL）の約 2 倍であった 2.7.2.3.3（2）。

出血の影響：
非出血状態の被験者は 3 例、出血状態の被験者は 27 例、非出血状態と出血状態の両方に含めた被験者は 5 例であった。

出血状態の被験者の CL の中央値（13.2 dL/h）、非出血状態の被験者の CL の中央値（5.54 dL/h）であり、出血状態の被験者の CL の中央値は非出血状態の被験者の CL の中央値の 2.4 倍であった。また、出血状態の被験者の Vc の中央値は 73.4 dL、非出血状態の被験者の Vc の中央値は 53.6 dL であり、出血状態の被験者の Vc の中央値は、非出血状態の被験者の Vc の中央値より 37%高かった。しかし、非出血状態の被験者の C_{endo} の中央値（0.460 U/dL）と出血状態の被験者 C_{endo} の中央値（0.518 U/dL）は同程度であった 2.7.2.3.3（3）。

2.5.3.2 PK の民族差（日本人と非日本人の PK 比較）

母集団最終 PK モデルに基づく出血状態での初回投与から 24 時間以内における PK パラメータを比較することで、日本人 AHA 被験者（TAK-672-3001 試験）と非日本人 AHA 被験者（OBI-301/301a 試験）間の本剤の PK の民族差を検討した。

母集団 PK 解析での共変量探索の結果、人種（日本人 vs 非日本人）は CL に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

日本人被験者及び非日本人被験者における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量を表 2.5.3.2-1 に示す。

表 2.5.3.2-1　出血状態での TAK-672-3001 試験の日本人被験者（N=5）及び OBI-1-301/301a 試験の非日本人被験者（N=23）における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量

Parameters	Japanese (N=5) TAK-672-3001	Non-Japanese (N=23) OBI-1-301/301a
Average Actual Dose over 24 h (U/kg)		
Mean (CV%) (SD)	291 (73.7) (215)	194 (37.8) (73.4)
Geometric Mean (CV%)	245 (68.0)	182 (38.4)
Median [Min - Max]	201 [127 - 665]	199 [94.1 - 365]
Number of Dose over 24 h		
Mean (CV%) (SD)	2.00 (50.0) (1.00)	3.96 (48.5) (1.92)
Geometric Mean (CV%)	1.78 (59.8)	3.42 (64.9)
Median [Min - Max]	2.00 [1.00 - 3.00]	4.00 [1.00 - 7.00]
CL/kg (L/h/kg)		
Mean (CV%) (SD)	2.61 (182.4) (4.75)	1.64 (241.2) (3.96)
Geometric Mean (CV%)	0.414 (2085.1)	0.327 (383.8)
Median [Min - Max]	0.864 [0.0335 - 11.1]	0.218 [0.0398 - 16.3]
Vc/kg (L/kg)		
Mean (CV%) (SD)	1.95 (88.3) (1.72)	1.25 (60.9) (0.763)
Geometric Mean (CV%)	1.46 (101.4)	1.12 (46.8)
Median [Min - Max]	1.42 [0.611 - 4.83]	1.06 [0.623 - 4.13]
CL (L/h)		
Mean (CV%) (SD)	123 (179.8) (221)	106 (224.1) (238)
Geometric Mean (CV%)	22.0 (1590.5)	22.9 (399.8)
Median [Min - Max]	44.7 [1.83 - 517]	13.6 [2.35 - 916]
Vc (L)		
Mean (CV%) (SD)	96.8 (79.3) (76.8)	86.9 (50.5) (43.8)
Geometric Mean (CV%)	77.4 (83.3)	78.3 (47.9)
Median [Min - Max]	73.3 [40.0 - 225]	75.4 [37.2 - 205]
AUC0-24 (IU*h/dL)		
Mean (CV%) (SD)	2040 (76.1) (1550)	2720 (47.2) (1280)
Geometric Mean (CV%)	1590 (93.2)	2370 (66.7)
Median [Min - Max]	1100 [788 - 3760]	2420 [358 - 5990]
Cmax (IU/dL)		
Mean (CV%) (SD)	188 (56.8) (107)	242 (35.3) (85.2)
Geometric Mean (CV%)	161 (71.0)	227 (38.8)
Median [Min - Max]	185 [78.8 - 316]	227 [83.6 - 428]
Tmax (h)		
Mean (CV%) (SD)	4.58 (126.5) (5.79)	8.25 (105.7) (8.73)
Geometric Mean (CV%)	1.50 (509.7)	2.17 (832.5)
Median [Min - Max]	0.600 [0.300 - 12.3]	7.17 [0.158 - 23.4]
t1/2 (h)		
Mean (CV%) (SD)	8.19 (116.8) (9.57)	5.69 (82.8) (4.72)
Geometric Mean (CV%)	3.40 (378.2)	3.29 (202.2)
Median [Min - Max]	2.05 [0.420 - 21.1]	5.10 [0.216 - 15.6]

出典：母集団解析報告書　Appendix 4（14.23）

AUC_{0-24} = area under the curve from time 0 to 24 h; C_{24} = FVIII activity at 24 h; CL = clearance; C_{max} = maximum FVIII activity; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum FVIII activity; V_c = central volume of distribution.

初回の投与から 24 時間以内の本剤の実際の総投与量と投与回数より算出した本剤の平均投与量（最小～最大）は、日本人被験者（TAK-672-3001 試験）では 291 U/kg（127～665 U/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）では 194 U/kg（94.1～365 U/kg）であった。

PK の民族間比較を、投与量の影響を受けないと考えられる体重で補正した CL 及び V_c を用いて検討した。

日本人被験者（TAK-672-3001 試験）の体重で補正した CL の幾何平均値は 0.414　dL/h/kg、中央値（最小値、最大値）は 0.864 dL/h/kg（0.0335、11.1 dL/h/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）の体重で補正した CL の幾何平均値は 0.327 dL/h/kg、中央値（最小値、最大値）は 0.218 dL/h/kg（0.0398～16.3 dL/h/kg）であり、日本人被験者の体重で補正した CL の幾何平均値は非日本人被験者と大きな差はなく、日本人被験者の体重で補正した CL 値の分布範囲はほぼ非日本人被験者での分布範囲内であった。

日本人被験者（TAK-672-3001 試験）の体重で補正した V_c の幾何平均値は 1.46 L/kg、中央値（最小値、最大値）は 1.42 L/kg（0.611、4.83 L/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）の体重で補正した V_c の幾何平均値は 1.12 L/kg、中央値は（最小値、最大値）1.06 L/kg（0.623、4.13 L/kg）であり、日本人被験者と非日本人被験者間の体重で補正した V_c に大きな差はみられなかった。

以上より、日本人被験者と非日本人被験者の PK 特性に顕著な差はなく、非日本人患者に対する本剤の用法・用量は日本人患者に外挿可能であると考えられる。

2.5.3.3 曝露－反応解析（有効性）

曝露－反応解析（ER 解析）は、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の被験者から得られたデータを対象として実施した。利用可能な各被験者の最初の出血エピソードに対する本剤投与（初回投与）から 24 時間を解析の対象とした。母集団 PK 解析データセットの被験者のうち 28 例で出血事象の治療開始後 24 時間以内の有効性評価が利用可能であった。

出血エピソードの初日における有効性評価は、可能な限り、TAK-672 の初回投与から 8、16 及び 24 時間後に実施された。また、初回投与後 24 時間の薬物動態は、母集団最終 PK モデルを用いて各被験者についてシミュレーションし、投与 8、16 及び 24 時間後の曝露量の指標（FVIII 活性値及び AUC）を算出した。

初回投与後 24 時間以内では、ほとんどの有効性評価が Effective 又は Partially effective と評価された。Poorly Effective はほとんどなく、Not effective と評価された被験者はいなかった。つまり ER 解析では、被験者の大多数がすべての時点（投与 8、16 及び 24 時間後）で治療に対する有効な反応が得られたと評価された。その結果、奏効率と曝露量との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。また、曝露量を指標としたロジスティック回帰モデルを構築することはできなかった（2.7.2.3.5）。

2.5.3.4 曝露－反応解析（安全性）

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）における器官別大分類（SOC）カテゴリーに従った治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を使用した。TEAE を発現した被験者数が少なかったため、正式な解析は行わなかった。探索的解析に基づくと、FVIII 活性の曝露量の指標〔最高 FVIII 活性（C_{max}）、投与 24 時間後の血漿中 FVIII 活性値（C_{24}）、0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）〕と TEAE の発現の間には相関が認められなかった（2.7.2.3.6）。

2.5.3.5 参考文献

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

本承認申請の有効性に関する主要な根拠は、後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした第 2/3 相試験（海外 OBI-1-301/301a 試験及び国内 TAK-672-3001 試験）であり、出血のコントロールに対する TAK-672（以下、本剤）の有効性が評価された。また、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビター保有先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）のデータも評価に使用した。これらの 3 試験を本剤の有効性の臨床データパッケージとした。

2.5.4.1 試験対象集団（被験者の内訳、人口統計学的特性及び疾患特性）

OBI-1-301/301a 試験、TAK-672-3001 試験及び OBI-1-201 試験における試験対象集団の被験者の内訳、人口統計学特性及び疾患特性を 2.7.3.3.1 に示した。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

OBI-1-301/301a 試験では、AHA 患者に認められた重大な出血をコントロールするために投与された本剤の有効性について、主要評価項目として初回投与 24 時間後の本剤による反応〔臨床反応（臨床評価及び出血のコントロールを総合的に評価したもの）及び血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性値の両方で評価〕を評価し、副次的評価項目として、本剤の投与頻度、総投与量、投与回数及び治療成功（止血）までの期間を評価した。

本試験の有効性解析対象集団は intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。本試験では登録された 29 例のうち、全例が ITT 解析対象集団、23 例が PPS に含まれた。

（1）出血エピソードに対する TAK-672 による反応

OBI-1-301/301a 試験の有効性の主要評価項目は、本剤の初回投与 24 時間後に、本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）とした。

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）を用いて評価した。治験責任医師の評価（臨床反応）は「臨床評価（Clinical Assessment）」及び「出血のコントロール（Control of Bleeding）」に基づき総合的に評価した。なお、臨床反応と FVIII 活性値の不一致（例：臨床反応がみられるが、FVIII 活性値が検出不能）が認められる場合には、臨床反応により有効性評価（Assessment of Efficacy）を判定した。

「反応（Response）」は、有効性評価（Assessment of Efficacy）に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり（Positive response）」とは、治験責任医師による 3 段階又は 4 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）で、有効性評価が「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」と判定されたことと定義した。

投与基準を満たす重大な出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 29 例全例（100%、95%CI：88.1%～100%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値

に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。有意水準 2.5%（片側）で正確二項検定を実施した結果、ITT 解析対象集団及び PPS 共に、p 値は 0.001 未満であった。この結果から、本剤の奏効率（反応ありの割合）が 50%を上回ることを裏付ける強力かつ統計的に有意なエビデンスが得られた（表 2.5.4.2-1）。

表 2.5.4.2-1　TAK-672 の初回投与 24 時間後に反応が認められた重大な出血エピソードの割合〔反応あり（Positive response）の割合〕（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	TAK-672 (n=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding (n)	29
Positive response [a] [n (%)]	29 (100.0)
Negative response [n (%)]	0 (0.0)
95% CI for positive response rate [b]	(88.1, 100)
p-value [c]	<0.001

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.1

CI: confidence interval, ITT: intent-to-treat

a) A positive response is defined as effective or partially effective control of the initial qualifying bleeding event, on a well-defined ordinal scale (表 2.7.3.1-2,　表 2.7.3.1-3).

b) Clopper-Pearson CI is presented.

c) One-sided binomial exact test

Note: Percentages are based on the total number of subjects with all subsequent serious bleeding episodes.

Post 24-hour assessment was used if 24-hour assessment was missing.

(2) 出血エピソードのコントロール

出血の最終的なコントロール（投与基準を満たす出血がコントロールされたことと定義する）の判定に基づくと、出血エピソードがコントロールされた割合は 86.2%（25/29 例）であった。出血エピソードのコントロールの傾向は本剤の初回投与 24 時間後までに認められており、初回投与 8 時間後では、評価した 21 例中 20 例で反応ありと判定され、初回投与 16 時間後では、評価した 19 例全例で反応ありと判定された（2.7.3.2.1.2）。なお、ベースライン時に 10 例がブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）インヒビター〔力価：0.8～29 ベセスダ単位（BU）〕を有していたが、すべての被験者で本剤初回投与 24 時間後の時点で本剤による反応が認められた（2.7.4.2.1.4）。

ITT 解析対象集団の被験者 29 例中、一次治療で本剤の投与を受けた被験者（本剤の初回投与前に止血薬が即時投与されていない被験者と定義）は 18 例で、このうち 17 例（94%）が、最終的に出血エピソードがコントロールされた。なお、他の 11 例は、本剤の初回投与前に止血薬〔遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤又はトラネキサム酸等〕の投与を受けており、このうち 8 例（73%）で最終的に出血がコントロールされた（2.7.3.4.1）。

(3) 出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の総投与量

初回投与量として本剤 200 U/kg を投与後は、治験実施計画書に従い、治験責任医師が臨床症状及び FVIII 活性トラフ値に基づき 2 回目以降の投与量を設定した。出血エピソードがコントロールされたと判定された後は、臨床評価に基づいて、本剤の投与を終了するか、又は低投与量／低投与頻度で投与継続した。

出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の総投与量及び投与頻度は、出血の程度や部位、被験者登録時の全般的な健康状態、合併症、各被験者の本剤に対する反応等の複数の因子に応じて決定された。本剤を投与した被験者 29 例中（ITT 解析対象集団）、投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされた 25 例では、初回の出血エピソードがコントロールされるまでの、本剤の 1 回あたりの投与量の中央値は 133.0 U/kg で、総投与量の中央値は 1523.0 U/kg であった（2.7.3.2.1.2）。重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における総投与量の要約を表 2.5.4.2-2 に示す。

表 2.5.4.2-2　出血エピソードがコントロールされた被験者 25 例における、TAK-672 の総投与量の要約（OBI-1-301/301a 試験）

Median	First 24 hours	24 hours to control	Total until control
Dose per infusion (units per kg)	200	100	133.0
Total dose (units per kg)	493.3	1050.0	1523.0
Number of infusions	3.0	10.5	12.0
Exposure days	-	6.0	6.0

出典：5.3.5.2-5、5.3.5.2-6

（4）結論（AHA 患者における TAK-672 の有効性）

OBI-1-301/301a 試験では、重大な出血エピソードが発生し、初回用量として本剤 200 U/kg が投与された AHA 被験者 29 例全例で、初回投与 24 時間後の評価時点で出血エピソードの本剤による反応（有効性評価が効果あり又は部分的に効果ありと定義）が認められた（100.0%、95% CI：88.1%～100%、p<0.001、ITT 解析対象集団）。この結果から、本剤の重大な出血エピソードに対する奏効率が 50%を上回ることを裏付ける強力かつ統計的に有意なエビデンスが得られた（2.7.3.2.1.1）。

本剤初回投与の 8 時間後又は 16 時間後までにそれぞれ 21 例中 20 例又は 19 例全例で本剤による反応がみられたことから、本剤による反応は 24 時間後までに得られることが示唆された。この期間の本剤による反応に関して、出血の種類やベースライン時の hFVIII インヒビター力価の影響はないと考えられた。

本試験の評価対象の出血は、本剤を投与した ITT 解析対象集団の 29 例中 25 例で最終的にコントロールされた（治験責任医師判定：最終投与時又は治癒期への移行時に実施）。

出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び投与回数にはばらつきがあったことから、出血エピソードの本剤による反応は、個々の患者の臨床症状及び出血の種類によって非常に多様であることが示された。

基礎疾患により死亡した 2 例を除く 27 例全例で、投与基準を満たす出血と同時又はその後に発生した出血エピソード（その後の出血及び投与基準を満たさない出血）でコントロールされた。

有効性評価の結果から、本剤は、AHA 患者に生じた重大な出血エピソードのコントロールに有効であることが示された。これは、AHA 患者における出血エピソードの治療及びコントロールを本剤の適応症とすることを支持するものである。

2.5.4.2.2 OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-201 試験では、hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象として本剤を評価し、AHA 患者の適切な投与量を検討した。

本試験では、被験者 9 例の合計 25 件の非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対して本剤が投与された。投与された 9 例における登録時点の出血障害の程度の内訳は、重度 8 例及び軽度 1 例であった。本剤の治療を要した出血エピソードの件数ごとの被験者数は、それぞれ 1 件が 4 例、2 件が 1 例、3 件が 1 例、4 件が 2 例及び 8 件が 1 例であった。出血エピソード 25 件中 17 件（68%）で本剤の負荷投与を要した。25 件すべての出血エピソードは、本剤の投与回数 8 回以下でコントロールされた。また、発生した出血エピソード計 25 件中 20 件（80%）は 1 回の本剤投与でコントロールされ、残りの 5 件（20%）は 2～8 回の本剤投与でコントロールされた。1 件の出血エピソードをコントロールするために投与された本剤の総投与量（負荷投与を含む）の中央値は 224.1 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、1066.4〕であった。本剤の初回投与（負荷投与を含む）でコントロールされた 20 件の出血エピソードにおける本剤投与量の中央値は 200.8 U/kg であった。本試験の有効性の結果の詳細については、OBI-1-201 試験の治験総括報告書 11 項に示す。

本試験のデータ安全性モニタリング委員会において、本剤が投与された 25 件の出血エピソードのデータを検討した結果、止血（出血コントロール）を達成する上での本剤の有効性（出血エピソードがコントロールされる）が確認され、後続の試験では固定開始用量について検討するように勧告された。これを受けて OBI-1-201 試験は早期終了とし、後続の OBI-1-301/301a 試験では本剤の固定開始用量として 200 U/kg が設定された。

OBI-1-201 試験では、hFVIII インヒビター保有 CHA 患者（9 例）に発現した 25 件の出血エピソードに対して、8 回以下の本剤投与でコントロールされた。この中には出血時に pFVIII インヒビターが上昇していた患者（7 例）も含まれていた。

2.5.4.2.3 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相、AHA）

TAK-672-3001 試験では、日本人 AHA 患者に認められた重大な出血エピソードをコントロールするために投与された本剤の有効性について、主要評価項目として 24 時間後の治療反応〔臨床反応（臨床評価及び出血のコントロールを総合的に評価したもの）及び FVIII 活性値の両方で評価〕を評価し、副次的評価項目として、本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数並びに止血コントロールの完了までの投与期間を評価した。

TAK-672-3001 試験では被験者 5 例に本剤が投与され、このうち 4 例が試験を完了した。他の 1 例は、エミシズマブによる予防治療が必要と判断されたため、初回の出血エピソードの治療後に試験を中止した。本試験の有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）及び PPS とした。本試験では登録された 5 例全例が FAS 及び PPS に含まれた。

（1）出血エピソードに対する TAK-672 による反応

TAK-672-3001 試験における有効性の主要評価項目は、表 2.7.3.1-5 に定義された 4 段階の順序尺度を用いて、本剤の初回投与 24 時間後に本剤の投与による治療反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）とした。

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-5）を用いて評価した。治験責任医師の評価（臨床反応）は「臨床評価（Clinical Assessment）」及び「出血のコントロール（Control of Bleeding）」に基づき総合的に評価した。

「反応（Response）」は、有効性評価に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり（Positive response）」とは、出血のコントロールが「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」であることと定義した。本剤投与の反応の評価では、治験責任医師による出血の評価が最も重要な要素となる。このため、臨床反応と FVIII 活性値の不一致（例：臨床反応がみられるが、FVIII 活性値が検出不能）が認められる場合には、臨床反応により有効性を判定した。

投与基準を満たす重大な出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 5 例全例（100%、95% CI：47.818%～100.000%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された（表 2.5.4.2-3）。

表 2.5.4.2-3　初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応〔反応あり（Positive）の割合〕（FAS、TAK-672-3001 試験）

( ): Percent

Variable	Positive	Negative	Total	95% exact CI	
				Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at 24 hours after the initiation of treatment	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000

出典：TAK-672-3001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1
CI: confidence interval, FAS: full analysis set

(2) 出血エピソードのコントロール

最終的にコントロールされた出血エピソード（本剤の最終投与時点でコントロールされた投与基準を満たす出血エピソードと定義）を FAS で評価した結果、本剤を投与された 5 例全例で初回の重大な出血エピソードがコントロールされた（表 2.7.3.2-7）。出血エピソードのコントロールの傾向は本剤の初回投与 24 時間後までに認められており、すべての出血エピソードで、初回投与の 8 時間後までに止血効果が認められた。なおベースライン時に、5 例中 3 例が pFVIII インヒビター〔最小値、最大値（BU/mL）：0.0、9.3〕を有しており、5 例全例が選択基準に従い hFVIIII インヒビター〔最小値、最大値（BU/mL）7、150〕を有していたが、本剤が投与された被験者 5 例全例が初回投与 24 時間後の時点で最終的に出血エピソードがコントロールされた。

TAK-672-3001 試験に登録された 5 例中 4 例は、本剤の初回投与前に止血薬（rFVIIa 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）の投与を受けていたが、これらの 4 例を含め、すべての被験者で最終的に出血エピソードがコントロールされた。

(3) 出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の総投与量

治験責任医師は、本剤 200 U/kg を初回単回投与した後、治験実施計画書に従い、臨床症状及び FVIII 活性の目標トラフ値に基づき 2 回目以降の投与量を設定し、投与することとした。出血エピソードがコントロールされたと判定後は、臨床評価に基づいて、本剤の投与を終了

するか、低投与量又は低投与頻度で投与継続することとした。出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の総投与量及び投与頻度は、出血の程度や部位、被験者登録時の全般的な健康状態、合併症、各被験者の本剤に対する反応等の複数の因子に応じて決定された。TAK-672-3001 試験では本剤を投与した被験者 5 例全例（FAS）で投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされた。初回の出血エピソードのコントロールに必要となった投与回数の中央値は 3.0 回で、総投与量の中央値は 548.4 U/kg であった（表 2.7.3.2-9）。

(4) 結論

TAK-672-3001 試験では、重大な出血エピソードが生じ、初回用量として本剤 200 U/kg が投与され、必要に応じて追加投与された AHA 被験者 5 例全例で、初回投与 24 時間後の評価時点で本剤に対する反応が認められた（100%、95% CI：47.818%～100.000%、FAS）。

また、pFVIII インヒビター力価について、ベースライン時に陰性であった症例の新規発現はみられず、陽性であった症例について本剤投与開始後に顕著な増加は認められなかった。hFVIII インヒビター力価についても、本剤投与開始後に顕著な増加は認められなかった。ベースライン時の pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価に関係なく、登録された被験者 5 例全例で出血エピソードが最終的にコントロールされた。

本試験の結果から、本剤は、AHA 患者に生じた重大な出血エピソードのコントロールに有効であることが示された。

2.5.4.3 推奨用法・用量

AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験及び OBI-1-301/301a 試験の結果から裏付けられる推奨用法・用量は以下のとおりである。

用法及び用量

・18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

用法及び用量に関連する注意

(1) 初回投与後、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を適宜モニタリングしながら、臨床判断に基づいて投与量、投与頻度及び投与期間を決定すること。

1) 急性出血の治療においては、表 2.5.4.3-1 を参考にすること。
急性出血の治療においては、初回投与量は 200 U/kg とし、2 回目以降の投与頻度は表 2.5.4.3-1 の目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値を維持するように、臨床反応に基づき決定すること。

表 2.5.4.3-1 出血の程度に応じた目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値及び投与頻度の目安

出血の程度	目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値（%又は IU/dL）	投与頻度
軽度： 軽度の筋肉内出血（神経血管障害なし）及び関節内出血	≧ 50	4～12 時間ごと （適宜、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態に基づいて決定する。）
中等度及び重度： 中等度から重度の筋肉内出血及び関節内出血、後腹膜出血、消化管出血、頭蓋内出血	≧ 80	

2) 本剤による治療効果は多くの場合 24 時間以内に認められる。治療効果が認められた後は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第Ⅷ因子活性トラフ値が 30～40%に維持される投与量及び投与頻度で本剤の投与を継続することができる。なお、投与期間は患者の状態に基づき判断すること。
3) 本剤の投与量を調整する際、血液凝固第 VIII 因子活性の上限は 200%を目安とし、1 回投与量の上限は 2 時間ごと 400 U/kg を目安とすること。ただし、投与後の血液凝固第 VIII 因子活性及び患者の状態に基づき治療上の有益性を考慮した上で必要性を認める場合には、1 回投与量の上限は 4 時間ごと 800 U/kg を目安とすること。

2.5.4.4 臨床的有効性の結論

海外で実施された OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び日本人患者を対象として国内で実施された TAK-672-3001 試験の有効性評価の結果から、AHA 患者における出血エピソードをコントロールする上で本剤は有効であることが示された。

2.5.4.5 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）の安全性プロファイルは、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビターを保有する先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を対象とした海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）並びに後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）及び国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）の 4 試験で得られた安全性データの解析に基づいて評価した。これらの試験から得られたすべての安全性の結果を本申請資料に試験ごとに提示し、また 2.7.4 に要約した。安全性の評価項目として、有害事象（重度のアレルギー反応及び血栓性イベントを含む）、免疫原性〔血液凝固第 VIII 因子（FVIII）に対するインヒビター及びベビーハムスター腎臓（BHK）宿主細胞タンパク質に対する全結合抗体〕、臨床的に重要な臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）並びにバイタルサインを評価した。また、海外で市販後に実施した非介入市販後安全性調査試験 2 試験（241302 試験及び 241501 試験）及び第 3 相試験（241502 試験）の 3 試験を安全性プロファイルを支持する安全性データとして、安全性の臨床データパッケージに含めた。

2.5.5.1 安全性の解析対象集団及び曝露状況

本剤の安全性解析に用いた全臨床試験を通じて、計 47 例の被験者が本剤の投与を受けた。主要な海外試験である OBI-1-301/301a 試験では 29 例、その他の海外試験である OBI-1-201 試験及び OBI-1-101 試験（薬物動態試験）ではそれぞれ 9 例及び 4 例に本剤が投与され、国内試験である TAK-672-3001 試験では 5 例に本剤が投与された。

これらの 4 試験すべてで、本剤投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性評価に使用する解析対象集団とした。

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

OBI-1-301/301a 試験では AHA 被験者 29 例に本剤が 1 回以上投与され、全例が安全性評価に使用する解析対象集団（安全性解析対象集団）に含まれた。

試験期間中に投与された本剤の累積曝露量の中央値は 1842.0 単位（U）/kg〔最小値、最大値（U/kg）：150、27,659〕であった（OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　12.1 項）。

各被験者の投与量に大きなばらつきがあったため、全体の曝露量のばらつきも大きかった。治験責任医師は、治験実施計画書に従って、FVIII 活性値及び臨床評価に基づいて本剤の用量（投与 1 回あたりの単位数及び投与頻度）を設定した。被験者ごとの投与計画が多様で、極めて高用量又は極めて低用量を投与したことによる外れ値が存在したことから、各被験者の出血エピソード治療に要した総投与量及び総投与回数の平均値及び中央値は大きく異なっていた。しかし、1 日あたりの投与回数は被験者間で同程度であったことから、1 日あたりの投与回数の平均値及び中央値は類似していた。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

インヒビター保有 CHA 被験者 9 例に本剤が投与され、全例が安全性評価に使用する解析対象集団（安全性解析対象集団）に含まれた。

試験期間中に被験者 9 例に計 25 件の出血エピソードが認められ、その治療のために本剤が計 40 回投与された。本剤の負荷用量を含めた初回投与量（中央値）は 159 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、576 U/kg〕で、被験者の個々の出血エピソードの治療に要した本剤の総投与量は 50～2260 U/kg であった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　11.4.7 項及び 12.1 項）。

被験者のベースライン時点の hFVIII インヒビター力価は、9 例中 6 例で 20 BU を上回り、2 例で 10.1～20.0 BU で、1 例で 5 BU 以下であった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3）。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

スクリーニング時のブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）インヒビター力価に基づいて被験者を層別化（低力価：0～10 BU/mL 又は高力価：10.1～20 BU/mL）し、以下の群に無作為に割り付けた。

1）本剤群：初めに HYATE:C プラセボを投与し、次に本剤 100 U/kg を投与する群
2）HYATE:C 群：初めに HYATE:C 100 U/kg を投与し、次に本剤プラセボを投与する群

本試験に組み入れられた 9 例のうち 4 例が本剤群（100 U/kg）、5 例が HYATE:C 群に割り付けられ、治験薬を投与された。

本試験では、CHA 被験者 9 例に治験薬が投与され、全例が安全性評価に使用する解析対象集団（Intent-to-Treat 集団）に含まれた。

OBI-1-101 試験のスクリーニング時における pFVIII インヒビターの力価は、9 例中 6 例の被験者（本剤群 3 例、HYATE:C 群 3 例）がベースライン時に 0.8 BU 未満であり、残りの 3 例（本剤群 1 例、HYATE:C 群 2 例）では 4.9 BU 以上であった（OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Appendix IV　Listing 1）。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

TAK-672-3001 試験では AHA 被験者 5 例に本剤が 1 回以上投与され、全例が安全性解析対象集団に含まれた。

本剤の 1 日の投与回数（中央値）は、1.5 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であり、試験期間中の投与回数（中央値）は 3.0 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であった。総投与量（中央値）は、548.4 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：198、1803〕であった。試験期間中の各被験者の出血エピソードの発生は、5 例中 4 例が初回のみ（1 回）であった。他の被験者 1 例は、その後の出血エピソードが発生したものの本剤は投与されなかった。そのため、TAK-672-3001 試験で示した曝露量の結果は初回の出血エピソードに対する投与によるものである。

2.5.5.2 有害事象

個々の試験でみられた有害事象については、2.7.4.2 に要約した。

2.5.5.2.1 有害事象の全体の発現割合

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

本剤が 1 回以上投与された 29 例中 27 例（93.1%）に、計 264 件の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）がみられた。最もよくみられた TEAE は、便秘（12 例、41.4%）であり、次いで下痢及び低カリウム血症（各 7 例、24.1%）、並びに貧血及び末梢性浮腫（各 6 例、20.7%）であった。SOC 別では、最もよくみられたのは胃腸障害（20 例、69.0%）であり、次いで感染症および寄生虫症（14 例、48.3%）であった。

TEAE の程度は多くが軽度（50.4%）又は中等度（37.9%）であった。最もよくみられた軽度の TEAE（発現件数に基づく発現率）は便秘（2.7%）であり、次いで下痢及び末梢性浮腫（各 2.3%）、不眠症（1.9%）及び悪心（1.5%）であった。最もよくみられた中等度の TEAE は低カリウム血症（3.0%）であり、次いで発熱（1.5%）、便秘、肺炎、筋肉内出血及び高血圧（各 1.1%）であった。重度の TEAE は 8 例でみられ、腹痛、便秘、低カルシウム血症、関節腫脹（各 0.8%）等がみられた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。追跡終了時点の転帰は、関節腫脹は不明であり、上腹部痛及び関節痛は回復したが後遺症ありであったが、これら以外の事象は回復した。生命を脅かす TEAE は 7 例で報告され、アナフィラキシー反応、敗血症、頭蓋内出血及び呼吸不全（各 0.8%）等がみられた。生命を脅かす TEAE がみられた被験者は全例が死亡に至ったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、6 例（8 件）にみられ、その内訳は、抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）及び医療機器閉塞が各 2 件、並びに低血圧、便秘、凝固低下状態及び精神状態変化が各 1 件であった。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

有害事象は、本剤を投与した 9 例全例（100%）に計 61 件みられた。このうち 7 例（78%）にみられた計 18 件が TEAE と判断された。最もよくみられた TEAE は出血性障害（3 例、33%）であった。SOC 別では、最もよくみられたのは筋骨格系および結合組織障害（4 例、44%）であり、次いで血液およびリンパ系障害（3 例、33%）であった。

軽度の TEAE は出血性障害、胃食道逆流性疾患、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、関節痛、出血性関節症、筋骨格痛、鼻出血及びそう痒症が各 1 例みられ、中等度の TEAE は出血性障害及び筋肉内出血が各 1 例みられた。重度の TEAE は 1 例で出血性障害及び咽頭浮腫がみられ、2 例で出血性関節症がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 9 例中 2 例に 4 件みられた。いずれも軽度で、初回の出血エピソードの治療中にみられ、その内訳は、そう痒症が 1 例（2 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（各 1 件）であった。なお、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現は、治験薬投与前の採血検査結果によるものであった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　12.3.3 項）。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

有害事象は、本剤群 4 例中 3 例及び HYATE:C 群 5 例全例にみられた。

本剤群にみられた有害事象はいずれも被験者の基礎疾患である CHA に関連するもの（出血エピソード等）であり、いずれも軽度又は中程度であった。本剤群にみられた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

HYATE:C 群の 2 例で胸痛がみられ、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、いずれの被験者もジフェンヒドラミンの静脈内投与後に回復した。HYATE:C 群では、この他に血圧低下、注入部位灼熱感及び不快気分（各 1 例）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

本剤が 1 回以上投与された 5 例すべて（100.0%）に合計 49 件の TEAE がみられた。最もよくみられた TEAE は皮下出血（3 例、60.0%）で、次いで尿路感染（2 例、40.0%）であった。SOC 別では、最もよくみられたのは皮膚および皮下組織障害（4 例、80.0%）であり、次いで胃腸障害（3 例、60.0%）であった。

TEAE の程度は多くが軽度（37 件）又は中等度（10 件）であった。重度の TEAE として、1 例で尿路感染及び皮下出血が各 1 件みられたが、これらの事象は治験薬との因果関係は否定された。

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 TEAE は、中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症であり、いずれも程度は中等度であった。その他の TEAE はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.2.2 死亡

死亡に至った TEAE は OBI-1-301/301a 試験で 7 例に 8 件発現し、うち 5 例は試験期間中に死亡し、2 例は試験中止後に死亡した。死亡に至った TEAE の治験薬との因果関係は、5 例が関連なし、2 例が多分関連なしと判断された。治験薬との因果関係が多分関連なしと判断された 2 例はいずれも頭蓋内出血の事象で、このうち 1 例では、硬膜下血腫ドレナージを用いた頭蓋内出血の治療に本剤を投与したが、その 2 日後に頭蓋内出血が発現した。詳細に解析した結果、同様の合併症及び脳の形状を有し、凝固障害のない患者では、この種の出血が生じることは珍しくないと判断された。他の 1 例は、頸部出血に対して本剤が投与され、初回投与の 9 日後に頭蓋内出血が発現した（被験者の叙述は OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　12.3.1.1 項及び 14.2 項並びに 2.7.6 を参照）。

OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では死亡例はなかった。なお、TAK-672-3001 試験では、重篤な TEAE がみられた 1 例が治験の追跡調査期間終了後に全身衰弱により死亡したとの情報を入手したが、治験終了後の死亡であるため、集計には含めていない。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

個々の試験でみられた重篤な TEAE については、2.7.4.2.1.3 に要約した。

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

29 例中 13 例（44.8%）に 33 件の重篤な TEAE がみられた。重篤な TEAE を SOC 別にみると、2 例以上みられたのは、感染症および寄生虫症（5 例）、神経系障害（5 例）、胃腸障害（3 例）及び傷害、中毒および処置合併症（2 例）であった。さらにそれらの SOC を TEAE の内訳でみると、出血・血液関連の TEAE（胃腸出血、腸出血、敗血症、出血性関節症、頭蓋内出血及び一過性脳虚血発作）がよくみられた。いずれの重篤な TEAE も治験薬との因果関係は否定された。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

重篤な TEAE は 9 例中 3 例（33%、4 件）にみられた。1 例で出血性障害及び咽頭浮腫がみられ、2 例で出血性関節症がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-101 試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

重篤な TEAE は 2 例（40.0%）で 5 件みられた。1 例で本剤の最終投与後に軽度の出血性素因、並びに重度の尿路感染及び皮下出血がみられたが、治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定され、試験期間中又は追跡期間中に回復した。他の 1 例では本剤の最終投与後に中等度の中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症が発現し、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬との因果関係は否定できないと判断した理由について、当該被験者は多種の自己免疫性疾患〔RS3PE 症候群（PT：血清反応陰性関節炎）〕等を併発していたこと及びこれらの自己免疫性疾患に特異的な症状を呈していたことから、治験薬との因果関係は積極的には考えづらいものの完全には否定できないためと、治験責任医師により報告されている。しかしながら、積極的に関連を示唆する情報は得られていないことから、申請者はこれらの重篤な TEAE と治験薬との関連は低いと考えている。追跡調査終了時点の転帰は、中枢性甲状腺機能低下症は軽快、クリオグロブリン血症は未回復であった。なお、TAK-672-3001 試験の追跡調査終了後に本被験者が全身衰弱により死亡したとの情報を入手した。

2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象

（1）中止に至った有害事象

OBI-1-301/301a 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（10.3%）にみられ、その内訳は、致死的な頭蓋内出血（1 例）及び抗体検査陽性（pFVIII インヒビター、2 例）であった。頭蓋内出血は治験薬との因果関係が否定されたが、抗体検査陽性はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では、投与中止に至った TEAE はみられなかった。OBI-1-101 試験では投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）免疫原性

1）pFVIII 及び hFVIII インヒビター

本剤に対するインヒビターが発現すると有効性が減弱する可能性があるため、4 つの臨床試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）のいずれにおいても本剤の免疫原性を評価した（5.3.5.4-4、5.3.5.4-2、5.3.5.2-4 及び TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　12.4.2.4 項）。血漿試料中の pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターは、ベセスダ法のナイメゲン変法を用いて測定し、hFVIII インヒビター及び／又は pFVIII インヒビターがベースラインから 10 BU 以上増加した場合に、既往反応がみられたと判断した。また、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では、インヒビターの新規発現（ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 未満の被験者が、ベースライン後に pFVIII インヒビター力価 0.6 BU 以上となった場合）についても評価した。

① OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

本剤を投与した 29 例全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。29 例中 1 例については、ベースライン後の測定データがなかった。

29 例中 7 例で、hFVIII 及び／又は pFVIII インヒビター力価の 10 BU 以上の上昇がみられ、既往反応が発現したと判断した（pFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターの両方：1 例）。また、29 例中 5 例で、投与後に pFVIII インヒビターが新規に発現した〔最終評価時の最小値、最大値（BU）：0.6、108〕。pFVIII インヒビターが新規に発現した 5 例中 2 例では、同時に hFVIII インヒビター力価の低下が認められたことから、この pFVIII インヒビターの発現は、pFVIII に対する免疫原性応答に起因することが示唆された。これらすべての被験者で、本剤初回投与 24 時間後の時点で治療反応が認められた。なお、本剤投与前に 29 例中 10 例で検出された pFVIII インヒビター〔最小値、最大値（BU）：0.8、29〕は、hFVIII インヒビターとして交差反応性を示すと考えられた。

② OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

本剤を投与した 9 例全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

9 例中 7 例で、hFVIII 及び pFVIII の両方に対する 10 BU 以上のインヒビター力価の上昇がみられ、既往反応が発現したと判断した。一方、既往反応を示さなかった 2 例中 1 例では、hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満から 1 BU まで上昇した。残りの 1 例では、本剤投与前及び投与後のいずれにおいても、pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満であった。

③ OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

本剤を投与した 4 例及び HYATE:C を投与した 5 例の全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

9 例中 6 例で、pFVIII インヒビター力価が治験薬投与後にベースライン測定値より上昇した（本剤投与群 2 例、HYATE:C 投与群 4 例）。そのうち、本剤投与群 1 例及び HYATE:C 投与群 3 例で hFVIII 及び／又は pFVIII に対する 10 BU 以上のインヒビター力価の増加がみら

れ、既往反応が発現したと判断した。本剤投与群ではベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 3 例のうち、1 例で本薬投与後に pFVIII インヒビター力価が検出下限値以上となり、HYATE:C 投与群ではベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 3 例のうち、2 例で HYATE:C 投与後に pFVIII インヒビター力価が検出下限値以上となった。試験終了時のインヒビター力価は、3 例（本剤投与群：1 例、Hyate:C 投与群：2 例）が 20 BU 未満であり、3 例（本剤投与群：1 例、Hyate:C 投与群：2 例）が 20 BU 以上であった。これは HYATE:C 又は本剤の投与に起因するものであり、HYATE:C と本剤との間には明らかな免疫原性の差は認められなかった。

なお、本剤投与群の 1 例で pFVIII に対する既往反応を示すインヒビター力価の上昇が認められたため、安全性の追跡調査を実施した。安全性の追跡調査終了時点でも pFVIII インヒビターが認められたが、有害事象はみられなかった。

④ TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

本剤を投与した 5 例全例で hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

5 例中 3 例がベースライン時点で pFVIII インヒビターを有していたが〔最小値、最大値（BU）：0.9、8.7〕、2 例で本剤投与後に検出下限値未満となった。1 例で pFVIII インヒビター力価が上昇したが、10 BU 未満の上昇であったため、既往反応とは判断されなかった（ベースライン時点：9.3 BU、最高値：14.7 BU）。ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 2 例に、本剤投与後の新規発現はみられなかった。

選択基準に従い、5 例全例がベースライン時点で hFVIII インヒビターを有していた。3 例で本剤投与後に検出下限値未満となり、1 例で hFVIII インヒビター力価が低下した。1 例で hFVIII インヒビター力価が上昇したが、hFVIII インヒビター力価のベースラインからの上昇（10 BU 以上）がみられたのが本剤の最終投与から 43 日後であったことから、既往反応とは判断されなかった。

治験期間を通じて pFVIII インヒビターの新規発現並びに pFVIII 及び／又は hFVIII に対するインヒビター力価の増加を伴う既往反応はみられず、hFVIII インヒビター又は pFVIII インヒビター力価が上昇した被験者を含む全例で、本剤投与 24 時間後時点で反応が認められた。

2）抗 BHK 抗体

本剤は BHK 細胞株を用いて製造されるが、本剤中に微量の BHK 宿主細胞タンパク質が存在する可能性があることから、酵素結合免疫吸着法の直接結合法を用いて、宿主細胞タンパク質に対する結合抗体（抗 BHK 抗体）の有無を検査した。その結果、4 試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）の計 47 例のいずれの被験者でも、本剤の初回投与後に抗 BHK 抗体は検出されなかった。なお、OBI-1-301/301a 試験の 1 例で、投与開始前に抗 BHK 抗体が検出されたが、本剤投与後の検査では検出されなかった。

（3）過敏症

OBI-1-301/301a 試験の 1 例に、重篤な TEAE としてアナフィラキシー反応（1 件）及び呼吸不全（1 件）がみられた。本事象は CT 検査に用いた造影剤に対する反応であり、治験薬との因果関係は否定された。また、これらの事象はいずれも追跡期間中に回復した。

TAK-672-3001 試験で 1 例に紅斑が認められたが、程度は軽度で、追跡期間中に回復した。治験薬との因果関係は否定された。本事象については、治験責任医師は過敏症と判断しなかったが、申請者は過敏症に該当すると判断した〔MedDRA 標準検索式：過敏症（広域）〕。

（4）血栓形成性

OBI-1-301/301a 試験で、1 例に重篤な TEAE として一過性脳虚血発作がみられた。本事象の治験薬との因果関係は否定され、また試験期間中に回復した。

2.5.5.3 市販後データ

本剤は、AHA 成人患者の出血エピソードのオンデマンド治療薬及びコントロール薬として、OBIZUR®の商品名で、2014 年 10 月 23 日に米国で最初の承認を取得した。また、本剤は AHA 成人患者の出血エピソードの治療薬として、欧州では集中審査を経て承認され、2023 年 11 月現在、プエルトリコ、カナダ、英国、オーストラリア、スイス及びコロンビア等、30 以上の国又は地域で承認されている。なお、本剤の適応に CHA 患者は含まれていない。

2014 年 10 月 1 日から 2022 年 10 月 31 日までに販売された本剤は累計で [redacted] U であり、これは推定で [redacted] 人・年に相当する。

本剤の患者曝露量の推定値（患者年）は、出血エピソード 1 回あたりの販売数／総用量の中央値（初回用量及び医師の判断に基づいて調節した追加用量を含む）によって決定された推定患者数に製造販売後承認の年数を乗じた値に基づいて算出している。

本剤の世界最初の承認以降に、以下の 1 つの海外第 3 相試験及び 2 つ海外非介入市販後安全性試験（第 4 相試験）を実施した。

（1）海外第 3 相試験

1）241502 試験（海外第 3 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

待機的外科手術（大手術又は小手術）又は歯科若しくは他の侵襲的手技の施行された hFVIII インヒビターを保有する男性 CHA 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照臨床試験である。本試験では、pFVIII インヒビターが新規発現した場合並びに pFVIII インヒビター及び／又は hFVIII インヒビター力価が 10 BU 以上増加した場合は、重篤な有害事象として報告された。本剤を投与した 8 例のうち、5 例で pFVIII インヒビター及び／又は hFVIII インヒビター力価の 10 BU 以上の増加を伴う既往反応がみられた。このうち 3 例（37.5%）は hFVIII 及び pFVIII に対する既往反応であり、2 例（25.0%）は hFVIII に対する既往反応であった。治験依頼者は EMA との協議の結果、本試験の対象集団において既往反応に関連するリスクが治療の有益性を上回ると判断した。本試験は 2021 年 1 月 22 日に終了した。本試験の結果を受け、欧州及び米国の添付文書では hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者への本剤投与は禁忌とされている。試験の詳細については、2.7.6.5 に示した。

（2）海外非介入市販後安全性調査試験

実臨床における本剤の長期安全性（投与後最長 180 日間）、使用状況及び有効性に関する追加データを収集するため、AHA 患者を対象に 2 つの非介入市販後安全性試験を実施した。

1）241302 試験（海外第 4 相：AHA）

米国の AHA 患者を対象として、本剤の安全性を評価する、多施設共同、非対照、非盲検、非介入、前向き及び後ろ向き市販後安全性試験である。また、データが入手可能な場合、実臨床における本剤の使用状況、止血効果、免疫原性についての評価も目的とした。本試験の結果、AHA 患者の出血エピソードの治療に対する本剤の安全性は良好であることが確認され、また、新たな懸念は認められなかった。試験の詳細については、2.7.6.6 に示した。

2）241501 試験（海外第 4 相：AHA）

241501 試験は、欧州における市販後安全性試験であり、実臨床における AHA 患者を対象として、本剤の総合的な安全性プロファイルを確認する、非介入、前向き及び後ろ向き、単一コホート、非対照、多施設共同試験である。また、実臨床における本剤の止血効果及び使用状況のパターンの記録も目的とした。本試験の結果、AHA 患者の出血エピソードの治療に対する本剤の安全性は良好であることが確認され、また、新たな懸念は認められなかった。試験の詳細については、2.7.6.7 に示した。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書に、調査単位期間中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に上記の 241502 試験において既往反応の発現が高頻度にみられ、本治験薬のリスクがベネフィットを上回ったことを踏まえ、本剤の欧州製品概要及び Company Core Data Sheet（CCDS）を改訂した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂、第 [redacted] 版）ことが記載されているが、その他に本剤における新たに重大な安全性情報は確認されていない。

また、最新の治験安全性最新報告（報告対象期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、上記の CCDS 改訂の他に新たな安全性シグナルは特定されていない。

通常の医薬品安全性監視活動では、追加の医薬品安全性監視活動の必要性は指摘されていない。

本剤のベネフィット・リスクバランスは依然として良好である。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5 参照

2.5.5.5 安全性の結論

海外試験（OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-101 試験）で報告された TEAE（OBI-1-101 試験は有害事象）の程度は多くが軽度又は中等度であった。OBI-1-301/301a 試験で死亡及び中止に至った TEAE がみられたが、抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）を除いてすべて治験薬との因果関係は否定され、全体として本剤の投与は安全で、忍容性は良好であった。

国内試験（TAK-672-3001 試験）においても、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡はみられず、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が 1 例にみられたものの、本剤との因果関係が強く疑われるものではなかった。

以上を総括すると、AHA 患者において本剤の投与は安全で忍容性は良好であることが認められ、1.8 に記載した効能・効果（案）及び用法・用量（案）を支持する結果であると考えられた。

2.5.5.6 参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

AHA は、正常な血液凝固第 VIII 因子（FVIII）遺伝子を有する患者に凝血促進作用の機能的欠損を引き起こす、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）に対するインヒビター（自己抗体）の出現に起因する、まれな出血性疾患である。臨床症状は重度であることが多く、解剖学的に多様で、死亡率は 28%に達する[1]。多くの場合、自然発生的に又は軽微な外傷を契機に出血する。AHA 患者の多くは高齢で、そのほとんどに出血エピソードの治療を困難にする重大な基礎疾患が認められる。

2.5.6.1.2 現行の治療

AHA 患者の治療目標は、（1）短時間で急性出血を止めること、及び（2）自己免疫抗体を除去することである。AHA 患者の出血エピソードは、hFVIII 補充療法ではコントロール又は予防できない場合が多い。現在、AHA の治療には、（1）免疫抑制剤投与による内因性 FVIII を中和する自己抗体産生の抑制、及び（2）止血製剤投与による出血のコントロールの 2 種類の方法がある。（2）について、現時点で日本における重度又は生命を脅かす出血事象の第一選択薬は、バイパス製剤のみである。

2020 年の AHA の診断及び治療に関する国際勧告[2]によると、AHA 患者の臨床的に重大な出血を治療する際には、hFVIII 濃縮製剤又はデスモプレシンの代わりに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）又は遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）を使用することが推奨されている。適切な初期治療が失敗した場合には、第一選択薬の中から別の治療戦略をとることも推奨されている。また、英国国立医療技術評価機構（NICE）の「Suscoctocog alfa を AHA 患者の出血事象の治療に用いる際の治療指針（2018 年 6 月発行）」[3]及び Kruse-Jarres らが報告した「後天性血友病 A：エビデンスと治療ガイダンスの最新レビュー（2017 年 4 月）」[4]では、推奨事項として、susoctocog alfa（rpFVIII）が、バイパス製剤であるファイバ®及びノボセブン®とともに AHA と確定診断された患者における出血治療の第一選択薬として挙げられている[1][3][4]。

現在、日本で AHA の出血エピソードに対する治療（出血抑制）の効能・効果が承認されている薬剤は、バイパス製剤〔エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）（ノボセブン®）、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（バイクロット®）〕の 3 剤のみであり、治療薬の選択肢は限られている。このほか、AHA 患者における出血傾向の抑制に対する薬剤としてはエミシズマブ（遺伝子組換え）（ヘムライブラ®）がある。しかし、この薬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とされている。

バイパス製剤では、投与後の血漿中の活性型凝固因子（活性型血液凝固第 VII 因子、活性型血液凝固第 IX 因子、活性型血液凝固第 X 因子など）のレベルは止血効果とは直接相関していないため、臨床的に止血の薬力学的な代替指標としては利用できず、標準的な臨床検査はモニタリング指標として使用できない。そのため、バイパス製剤の治療効果（止血効果）は臨床症状で評価する以外になく、AHA 患者の出血症状のほとんどが内出血であるためにその評価には難渋することが多い[5]。また、バイパス製剤に含まれる活性型の凝固因子は過剰

投与により血栓塞栓症のリスクにつながる恐れがある。特に AHA 患者の多くは高齢で、高血圧、心臓疾患、糖尿病及び悪性腫瘍などの基礎疾患を有することが多いため複数の血栓症のリスクファクターを有する場合が多く、そのような患者に漫然と長期間にわたりバイパス製剤の投与を行った場合には血栓症の副作用発現が懸念される。このように、バイパス製剤は有効性を確認する臨床検査指標がないこと、及び血栓症の潜在的リスクがあることが実臨床では問題となることが多い[6]。

2.5.6.2 ベネフィット

TAK-672（以下、本剤）は、AHA 患者における重要なアンメットメディカルニーズに対処するようデザインされた、血液凝固因子（遺伝子組換え）ブタ由来配列である。本剤は、既存の治療法とは異なり、hFVIII インヒビターの存在下でも、内因性凝固経路を介した止血障害を是正することにより、正常な生理学的凝固機構を再確立させる。AHA 患者を対象とした第 2/3 相試験である OBI-1-301/301a 試験及び日本人 AHA 患者を対象とした第 2/3 相試験である TAK-672-3001 試験で得られた臨床データ（2.5.4、2.5.5）は、これらの AHA 患者における重大な出血エピソードの治療に本剤を使用することを支持するものである。

(1) 本剤は、インヒビターを保有する AHA 患者の出血エピソードに対する第一選択薬となり得る。
(2) 既存の治療法に反応しない AHA 患者に対して本剤は治療の選択肢になり得る。
(3) FVIII 活性値を測定しモニタリングすることにより、本剤の投与アルゴリズムの特性から以下のようなベネフィットが得られる。
- 本剤の 2 回目以降の投与量及び投与頻度の指針として本剤の用量調節を行うことができる。すなわち、本剤による 2 回目以降の投与では固定用量を用いず、FVIII 値に基づき用量を調節することにより、止血の達成に必要となる適切な用量を確実に投与することができる。
- 臨床状態の観察に加えて FVIII 活性値を参照することで臨床上の奏効（止血効果）が得られたかどうかを早期に判断することができる。これに伴い、本剤の治療で十分な効果が得られなかった患者を別の治療法に切り替えることも早期判断できるようになるため、治療管理を行う上で有用である。
- 本剤の用量を適宜調節することができるため、止血効果よりも過剰な量の投与（過量投与）を防止することができ、結果的に血栓塞栓性事象のリスクを回避できる。

(4) 本剤の hFVIII とのアミノ酸配列の相同性は 86%である。したがって、本剤は、止血を促進するという点では hFVIII と十分に類似しているが、構造が異なるため、循環血中の hFVIII に対するインヒビターによる不活化を受けにくい。
(5) 本剤は、ろ過した培養液から一連のクロマトグラフ法により精製して得られる。本剤の精製過程でバリデートされたウイルス除去／不活化工程を組み合わせ、動物由来製品を含有しない添加物を用いて最終有効成分が製剤化されていることから、外来性ウイルスに対する本剤最終製剤の安全域が極めて広い。

さらに、現在、日本で AHA の出血抑制又は出血傾向の抑制に使用可能な薬剤はバイパス製剤 3 剤及びエミシズマブの計 4 剤のみで、治療薬の選択肢は限られていることから、本剤により本邦の AHA 患者に対する治療の選択肢の幅が広がると考えられる。

なお、出血事象に対して rpFVIII 及び／又は rFVIIa の投与を受けた AHA 患者のリアルワールドデータを用いた研究では、rpFVIII の投与を受けた患者は rFVIIa の投与を受けた患者よりも死亡又は前治療の再入院の可能性が低く、かつ生存期間又は再入院するまでの期間が長い傾向が認められている[7]。

2.5.6.3 リスク

重要な特定されたリスクは、本剤に対する中和抗体（インヒビター）の発生及び既往反応である。また、重要な潜在的リスクは、アナフィラキシーを含む過敏症反応、血栓塞栓症（血栓塞栓性事象）及び処方過誤である。

2.5.6.3.1 TAK-672 に対する中和抗体（インヒビター）の発生

本剤の臨床開発プログラムでは、本剤に対するインヒビター〔ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）に対するインヒビター〕の発生が認められており、これは、本剤の有効性の欠如に至る可能性がある。その場合、他の機序により止血を促進する薬剤の投与が必要となる。有効性に悪影響を及ぼす pFVIII インヒビターの力価はまだ不明である。ただし、pFVIII インヒビター力価が臨床所見と相関する可能性がある場合には、pFVIII インヒビターを有する患者に対しては、出血治療としてバイパス製剤による代替療法を検討してもよい。

なお、本剤の臨床試験において、TAK-672 投与後に本剤に対するインヒビター（抗体検査陽性の有害事象）を発生した被験者が認められたが、抗ベビーハムスター腎臓タンパク質抗体を発生した被験者は認められていない。

pFVIII に対するインヒビターの発生が本剤の有効性を減弱させる可能性があることから、添付文書（案）では、「8.重要な基本的注意」の項にて患者の血中に pFVIII に対するインヒビターが存在又は発生するおそれがあること、及び本剤を投与しても FVIII 活性の上昇がみられない場合、又は十分な止血効果が得られない場合には pFVIII 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、適切な処置を行う旨を記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。

2.5.6.3.2 既往反応

本承認申請時点までに得られた安全性データのレビューから、既往反応と本剤投与との関連を示すエビデンスが得られている。新規の pFVIII に対するインヒビターの発生と同様に、pFVIII インヒビター力価の上昇を伴う既往反応もまた本剤の有効性を減弱させるリスク因子となる。そのため、本剤の投与開始前に pFVIII に対するインヒビター検査の実施を考慮することが推奨される。この検査結果の入手前に、患者の状態に基づき、医師の判断で治療を開始してもよい。患者の状態から必要と判断された場合には、FVIII 値が適切な濃度に維持されているかモニタリングすることで、治療法決定の一助とする。

なお、外科的又はその他の侵襲的治療を受けている hFVIII インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした 241502 試験では、既往反応に関連するリスクが潜在的ベネフィットを上

回ると判断されたため、治験依頼者により試験が中止された。このことから、添付文書（案）の「2. 禁忌」の項にて、インヒビター保有先天性血友病 A 患者に対する本剤の投与を禁忌と記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。

2.5.6.3.3 過敏症反応（アナフィラキシーを含む）

本剤には微量のベビーハムスター腎臓細胞株由来のタンパク質が含まれており、当該タンパク質や有効成分、添加物に対してアナフィラキシーを含む過敏症反応が生じる可能性がある。なお、本剤の臨床試験において治験薬との関連が考えられるアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応は発現していないが、添付文書（案）の「2. 禁忌」の項にて、本剤の成分又はハムスター細胞由来タンパク質に対してアナフィラキシーの既往歴のある患者に対する本剤の投与は禁忌とすること、及び「11.1 重大な副作用」の項に 11.1.1 項として「ショック、アナフィラキシー」を記載し、血管浮腫、胸部圧迫感、呼吸困難、低血圧、喘鳴、じん麻疹、そう痒症等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う旨を記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。

2.5.6.3.4 血栓塞栓症（血栓塞栓性事象）

凝固因子補充療法による治療を行う上で、血栓性イベントの発現は理論上のリスクとなる。AHA 患者では、FVIII インヒビター力価を低下させるために免疫抑制剤を投与することが多い。そのような免疫抑制中の患者では、初回の出血エピソード発現時の状態と比較して凝固能が亢進した状態へと移行する可能性があり、基礎疾患に起因して血栓塞栓性事象が生じやすくなるリスクがある。この凝固亢進状態への移行は、従来のバイパス製剤を使用する場合には客観的にモニタリングすることができないことから、特に懸念される。それに対し、本剤では FVIII 値を測定して初回投与後の本剤の用量及び投与頻度を決定するための指針とすることで、本剤投与の安全性を向上させることができる。

本剤では、海外非介入市販後安全性調査試験（241302 試験）で本剤との因果関係が否定できない深部静脈血栓症が報告されており、海外製造販売後の自発報告でも血栓塞栓症に関連する副作用が報告されている。また、本剤の薬理作用からも発現が予測されることを踏まえ、添付文書（案）の「11.1 重大な副作用」の項に 11.1.2 項として「血栓塞栓症（頻度不明）」を記載した。なお、心血管疾患を合併する患者では本剤投与により心血管リスクが上昇するおそれがあることも踏まえ、添付文書（案）の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に 9.1.3 項として「心血管疾患を合併する患者」を記載し、当該患者では、血栓塞栓性事象を発現するリスクが上昇するおそれがある旨を記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。さらに、「8. 重要な基本的な注意」の項に 8.4 項として、バイパス製剤から本剤へ切り替える場合、本剤からバイパス製剤へ切り替える場合及び本剤とエミシズマブを併用する場合は、血栓塞栓性事象があらわれる可能性が否定できないため血栓塞栓性事象の兆候を注意深く確認しながら投与する旨を記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。

2.5.6.3.5 処方過誤

本剤の臨床試験では治験実施計画書にて初回投与量が規定されていたため処方過誤に関する有害事象は認められていない。しかしながら、海外製造販売後において本剤の初回投与量が推奨投与量を下回ったことにより期待する有効性が得られなかったとの報告があることから、添付文書（案）の「6. 用法及び用量」の項にて本剤の初回投与量が体重 1 kg 当たり 200 単位であることを記載することで、医療従事者に注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤のベネフィット・リスクバランスの評価に関する主要な知見を以下にまとめた。

- AHA 患者を対象とした国内外の臨床試験の結果から、有効性に関しては、重大な出血エピソードを発現した全例で、本剤投与開始から 24 時間後の時点で治療効果が認められた。
- 臨床試験の結果から、安全性に関しては、AHA 患者において本剤の投与は安全で忍容性は良好であることが認められた。
- 本剤の使用時には、臨床状態の観察に加えて血漿中 FVIII 濃度（FVIII 活性値）を参照することで止血効果をモニタリングすることができ、これによって臨床上のベネフィット及び患者の臨床状態のモニタリングが容易になる。臨床状態の観察及び FVIII 活性値の測定により、本剤の初回投与後の用量及び投与頻度の指針とすることができる。本剤の 2 回目以降の投与では、固定用量を用いず、FVIII 値に基づき用量を個別に調節できることにより、血栓性イベントの発現等の安全性に関して FVIII 値をモニタリングしつつ、止血を達成及び維持するための適切な用量を確実に投与することができ、患者にとって有益となる。
- 本剤の投与時に、臨床状態の観察及び FVIII 値を参照することにより治療効果を客観的に判定可能であり、担当医師は、治療に奏効しない患者に対して、他の治療法に切り替える必要性を適時に判断することができる。
- 本剤の治療による重要な特定されたリスクは、本剤に対する中和抗体（インヒビター）の発生及び既往反応である。また、重要な潜在的リスクは、アナフィラキシーを含む過敏症反応、血栓塞栓症（血栓塞栓性事象）及び処方過誤である。

結論として、これらのデータは、AHA 患者における出血エピソードの治療薬としての本剤の有用性を裏付けるものである。AHA 患者において、本剤による治療のベネフィットはリスクを上回っており、AHA 患者における出血抑制に有益な新たな治療となり得る。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

[1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost, 2012;10(4):622-31.

[2] Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-801.

[3] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Clinical Commissioning Policy: Susoctocog alfa for treating bleeding episodes in people with acquired haemophilia A (all ages). June 2018.

[4] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017;92(7):695-705.

[5] Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. Haemophilia. 2010;16(suppl5):54-60.

[6] Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. Blood. 2009;113(1):11-7.

[7] Batt K, Bullano M, Schultz BG, Liu Y, Kee R, Harley C, Cool C. Evaluating the impact of recombinant porcine factor VIII compared with activated recombinant factor VII on acquired hemophilia A outcomes. Future Rare Diseases. 2022;2(2):1-11

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載