目次

略号一覧表 ....2
2.6.1 緒言 ....3
2.6.1.1 薬剤構造及び薬理学的特性の概要 ....3
2.6.1.2 申請する効能又は効果 ....4
2.6.1.3 申請する用量及び用量 ....4
2.6.1.4 参考文献一覧 ....4

図

図 2.6.1.1-1　B ドメイン欠損 rpFVIII（TAK-672）の構造 ....3

## 略号一覧表

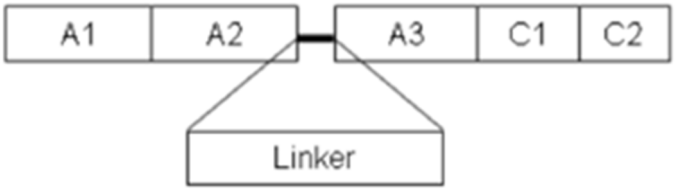
| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| CHA | congenital hemophilia A | 先天性血友病 A |
| FIXa | activated coagulation factor IX | 活性化血液凝固第 IX 因子 |
| FVIII | coagulation factor VIII | 血液凝固第 VIII 因子 |
| FVIIIa | activated coagulation factor VIII | 活性化血液凝固第 VIII 因子 |
| FX | coagulation factor X | 血液凝固第 X 因子 |
| FXa | activated coagulation factor X | 活性化血液凝固第 X 因子 |
| hFVIII | human coagulation factor VIII | ヒト血液凝固第 VIII 因子 |
| pFVIII | porcine coagulation factor VIII | ブタ血液凝固第 VIII 因子 |
| rpFVIII | recombinant porcine coagulation factor VIII | 遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子 |
| TAK-672 | Product code name for rpFVIII; formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672 | rpFVIIIの製品コード名（旧称：OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672） |
| U | unit(s) | 単位 |

## 2.6.1 緒言

### 2.6.1.1 薬剤構造及び薬理学的特性の概要

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕はグリコシル化された B ドメイン欠損 rpFVIII であり、特性が十分に明らかにされたベビーハムスター腎臓細胞株を用いて製造される。

TAK-672 はヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）と同様に、A1-A2-B-A3-C1-C2 のドメイン構造を有する単鎖として合成される。TAK-672 は、発現後又は細胞から分泌後に、細胞内又は細胞外酵素により切断される。これにより、A1 及び A2 ドメインからなる重鎖と、A3、C1 及び C2 ドメインからなる軽鎖が形成される。TAK-672 はブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）の構造を改変し、B ドメインを欠損させ、pFVIII の B ドメインにおける最初の 12 アミノ酸残基と最後の 12 アミノ酸残基を含む 24 アミノ酸からなるリンカーに置換している（図 2.6.1.1-1）。TAK-672 のアミノ酸配列と B ドメイン欠損 hFVIII の相同性は 86%である[1]。




rpFVIII：遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子

**図 2.6.1.1-1　B ドメイン欠損 rpFVIII（TAK-672）の構造**

後天性血友病 A はまれな出血性疾患であり、後天性血友病 A 患者は正常な hFVIII 遺伝子を有するが、hFVIII に対する自己抗体が発現している。これらの自己抗体が hFVIII を中和するため、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の凝血促進活性が阻害されている。

In vitro における凝固開始は、接触活性化経路（内因系経路）又は組織因子経路（外因系経路）のいずれかに由来するが、in vivo では通常、後者により止血が開始されると考えられている。血管に損傷が生じ、微量のトロンビンが産生されると、活性化血液凝固第 VIII 因子（FVIIIa）は活性化血液凝固第 IX 因子（FIXa）の補因子として働き、血液凝固第 X 因子（FX）から活性化血液凝固第 X 因子（FXa）への変換が促進される。この FXa は、カルシウムイオン、活性化血液凝固第 V 因子及びリン脂質存在下で、プロトロンビン（血液凝固第 II 因子）をトロンビン（活性化血液凝固第 II 因子）に変換し、トロンビンの生成を顕著に増幅及び促進する。その後、トロンビンはフィブリノゲンを切断してフィブリン塊を形成し、さらに、FVIII を活性化して反応を増幅させ、凝固カスケードのフィードバックループが形成される。先天性血友病 A（CHA）患者は血漿中の FVIII レベルが異常に低い。このため凝固メカニズムが正常に機能せず、通常より出血時間が長い。重度の CHA 患者では特発性出血が起こることがある。

TAK-672 は hFVIII と同様に、凝固スキームにおいて、FVIIIa として FIXa、リン脂質及びカルシウムイオンとともに tenase 複合体を形成し、これは FX を活性化して最終的にトロンビンが生成される。TAK-672 はトロンビンにより活性化されることが、免疫ブロット法での

移動度の変化及び活性の上昇により示されている。TAK-672 は正常なヒト von Willebrand 因子に結合し、形成されるフィブリン塊の性質は、他の FVIII 製剤により形成されるフィブリン塊と類似している。FVIII に対するインヒビター保有患者で、hFVIII 補充療法に反応しなくなった場合には代替療法が必要となる。代替療法として世界的に通常使用されているバイパス製剤は、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（ノボセブン）及び活性型プロトロンビン複合体製剤（ファイバ）であり、この他日本では血漿由来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）が使用されている。

しかし、バイパス製剤を用いた治療に対する至適用量をモニターするための検査方法は確立されていない。海外では 1980 年以降、ブタの血漿から精製された pFVIII（Hyate:C）が、抗 hFVIII インヒビター存在下での止血に広く用いられていたが、これは一般的に pFVIII との免疫学的交差反応性が低いためであった。しかし、ブタパルボウィルスを含まないことが証明された適切なブタ血漿の調達が困難であったことから、2004 年に Hyate:C の製造は中止された。したがって、hFVIII に対するインヒビターを保有する血友病患者に使用される至適用量をモニター可能な効果的な止血剤が臨床的に必要とされている。

TAK-672 は、無菌の発熱性物質を含まない凍結乾燥製剤で、静脈内注射用の製剤である。TAK-672 は名目用量で 500 単位（U）の pFVIII（遺伝子組換え）が充填された単回使用用のバイアル製剤である。

### 2.6.1.2 申請する効能又は効果

後天性血友病 A 患者における出血抑制

### 2.6.1.3 申請する用量及び用量

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

初回投与量は 200U/kg とする。その後は、出血の種類及び程度に応じて、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。

### 2.6.1.4 参考文献一覧

[1] Lillicrap D, Schiviz A, Apostol C, Wojciechowski P, Horling F, Lai C K, et al. Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1; BAX801): product characteristics and preclinical profile. Haemophilia. 2016;22:308-17.

目次

略号一覧表 ....2
2.6.2 薬理試験の概要文 ....3
2.6.2.1 まとめ ....3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 ....3
2.6.2.2.1 In vitro 効力薬理試験 ....3
2.6.2.2.2 In vivo 効力薬理試験 ....3
2.6.2.3 副次的薬理試験 ....7
2.6.2.4 安全性薬理試験 ....7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 ....8
2.6.2.6 考察及び結論 ....8
2.6.2.7 参考文献一覧 ....9

表

表 2.6.2.2-1 血友病 A マウスモデルの TAK-672 又は Hyate:C 投与後の生存率（$ED_{50}$） ....4
表 2.6.2.2-2 TAK-672 及び Hyate:C の CBT に対する効果 ....7

図

図 2.6.2.2-1 尾切断マウスモデルの用量関数生存時間 ....5

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 | |
|---|---|---|
| CBT | cuticle bleeding time | 爪上皮出血時間 |
| $ED_{50}$ | median effective dose | 50%有効量 |
| FDP | fibrin/fibrinogen degradation products | フィブリノゲン・フィブリン分解産物 |
| FVIII | coagulation factor VIII | 血液凝固第 VIII 因子 |
| OSCA | one-stage coagulation assay | 凝固一段法 |
| pFVIII | porcine coagulation factor VIII | ブタ血液凝固第 VIII 因子 |
| PT | prothrombin time | プロトロンビン時間 |
| PTT | partial thromboplastin time | 部分トロンボプラスチン時間 |
| rpFVIII | recombinant porcine coagulation factor VIII | 遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子 |
| TAK-672 | Product code name for rpFVIII; formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672 | rpFVIII の製品コード名（旧称：OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672） |
| U | unit(s) | 単位 |
| VWF | von Willebrand factor | フォン・ヴィレブランド因子 |

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕は、B ドメイン欠損 rpFVIII であり、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）インヒビター保有患者の治療薬として開発された。TAK-672 は FVIII の欠乏を一時的に補正することにより、出血傾向を抑制する。

TAK-672 の in vitro 機能特性評価試験には、発色合成基質法及び凝固一段法（OSCA）により測定した生物学的活性に加え、トロンビンによる活性化の動態、ヒトフォン・ヴィレブランド因子（VWF）に対する TAK-672 の結合親和性が含まれる。

TAK-672 の止血効果を in vivo で検討するために、2 種類の血友病 A 動物モデルを用いた。TAK-672 の効力を血漿由来のブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）である Hyate:C（米国で販売されていたが 2004 年に製造中止となった）と比較した。

血友病 A マウスモデル（FVIII 遺伝子エクソン 16 を標的として欠損させ、C57BL/6 マウスと戻し交配して作製）において、TAK-672 の投与により尾切断後の失血量は用量依存的に減少した。TAK-672 の有効性は Hyate:C と同程度であった。

血友病 A イヌモデルとして、重症血友病 A のイヌを用いた。このイヌの循環血中には FVIII 活性が認められない。無作為化クロスオーバー法により、イヌに TAK-672 及び Hyate:C を無作為に決定した順序で投与した。TAK-672 の投与により爪上皮出血時間（CBT）が短縮し、顕著な止血効果が認められた。

TAK-672 の安全性薬理は、血友病 A イヌを用いた効力を裏付ける試験及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。一般状態、呼吸数、心拍数、血圧、心電図評価項目及び体温に対する有害作用はみられなかった。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

#### 2.6.2.2.1 In vitro 効力薬理試験

In vitro 効力薬理試験は実施していない。

TAK-672 の in vitro 機能特性評価試験には、発色合成基質法及び OSCA により測定した生物学的活性に加え、トロンビンによる活性化の動態、ヒト VWF に対する TAK-672 の結合親和性が含まれる。原薬の in vitro 機能特性評価の概要は 3.2.S.3.1 に示した。

#### 2.6.2.2.2 In vivo 効力薬理試験

##### 2.6.2.2.2.1 血友病 A マウスモデルにおける TAK-672 と Hyate:C の有効性比較試験

PCMU-101A 試験、添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）

本試験の目的は、TAK-672 と血漿由来の pFVIII である Hyate:C（米国で販売されていたが 2004 年に製造中止となった）の有効性を比較することであった。

**試験方法**：

血友病 A 雌雄マウス（E16 系統マウス：FVIII 遺伝子エクソン 16 を標的として欠損させ、C57BL/6 マウスと戻し交配して作製）[1]を用いて、TAK-672 の有効性を評価し、Hyate:C と比較した。尾の末端から 1cm の部位を切断し、24 時間後の生存率及び死亡率を有効性評価のパラメータとした。

Dixon の up and down 法[2]を用いて、TAK-672 及び Hyate:C の用量を推定し、生存率が 50%となる用量〔50%有効量（ED50）〕を算定した。開始用量は推定した $ED_{50}$ に基づいて設定した。事前に設定した用量増減基準に従い、死亡（又は瀕死状態）が確認された場合は減量し、生存した場合は増量した。用量増減単位の対数は 0.2 とした。これは希釈係数としては 1.58 に相当した。対照群として、血友病 A マウス及び正常 C57BL/6 マウスに溶媒を投与した。

麻酔下のマウス（各群 7～8 例、雌雄不明）の尾静脈に被験物質又は溶媒を投与後、尾を切断し、37°C の温水槽に 2 時間又は死亡が確認されるまで静置した。マウスの生存を尾切断後 10～15 分ごとに 2 時間まで確認した。以後は生存動物をケージに移し、4、6 及び 24 時間後に観察した。

**結果**：

対照群の血友病 A マウスでは、7 例が尾切断後に死亡し、1 例が尾切断前の麻酔中に死亡した。正常 C57BL/6 マウスでは、8 例中 7 例が尾切断後も生存した。このように、血友病 A マウスと正常 C57BL/6 マウスの死亡率に顕著な差があったことから、本モデルは FVIII の補充効果の評価に適していると考えられた。

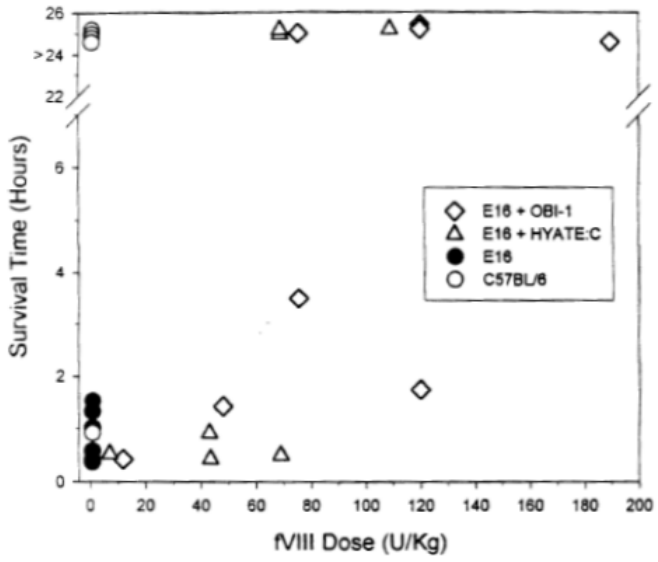
Up and down 法に基づき、マウスに 0、10、48、76、120 及び 190 単位（U）/kg の TAK-672 又は 0、10、44、69 及び 109 U/kg の Hyate:C を投与した。$ED_{50}$（95%信頼区間）は、TAK-672 群で 89 U/kg（[65, 120]U/kg）、Hyate:C 群で 64 U/kg（[34, 87]U/kg）であった（表 2.6.2.2-1）。TAK-672 群と Hyate:C 群の $ED_{50}$ の間に統計学的有意差は認められなかった（t 検定：p=0.14）。

**表 2.6.2.2-1　血友病 A マウスモデルの TAK-672 又は Hyate:C 投与後の生存率（$ED_{50}$）**

| 被験物質 | $ED_{50}$（U/kg） | 95%信頼区間（U/kg） |
|---|---|---|
| TAK-672 | 89 | 65 - 120 |
| Hyate:C | 64 | 34 - 87 |

$ED_{50}$：50%有効量、U：単位

生存時間を用量の関数として評価したとき、溶媒を投与した血友病 A マウス（E16 系統マウス）は 1 例を除き 90 分以内に死亡した。TAK-672 又は Hyate:C を投与したときには明確な all-or-none の反応が認められ、70～80 U/kg の閾値に達するまでマウスは 90 分以内に死亡した（図 2.6.2.2-1）。この閾値を超えるとマウスは 1 例を除き 24 時間を超えて生存し、正常な活動が回復して健康状態に問題はみられなかった。




ひし形：血友病 A マウスに TAK-672 を投与、三角：血友病 A マウスに Hyate:C を投与、黒丸：血友病 A マウスに溶媒を投与、白丸：正常 C57BL/6 マウスに溶媒を投与
fVIII：血液凝固第 VIII 因子、U：単位

**図 2.6.2.2-1　尾切断マウスモデルの用量関数生存時間**

急性期の失血量は体重減少量と同程度であった。対照群の血友病 A マウスの体重は、試験開始時の体重と比較して死亡時に 5.0±0.7%（平均値±標準偏差）減少していた。正常 C57BL/6 マウスの平均血液量は体重の 6.4%であることを考慮すると、これらのマウスは血液の 78%を失血したと推定された。TAK-672 又は Hyate:C を投与した生存マウス及び正常マウスの 2 時間後の体重減少は、それぞれ 2.9±1.5%、2.7±2.1%及び 3.4±1.2%であり、対照群の血友病 A マウスと比較して有意に減少した（t 検定：それぞれ p=0.008、p=0.026 及び p=0.015）。

**結論：**

血友病 A マウスモデルに TAK-672 を静脈内投与した結果、尾切断後の失血量は用量依存的に減少し、$ED_{50}$ は 89 U/kg であった。TAK-672 の有効性は、血漿由来の pFVIII である Hyate:C と同程度であった。

### 2.6.2.2.2.2 血友病 A イヌモデルにおける TAK-672 と Hyate:C の有効性及び薬物動態のクロスオーバー比較試験

**PCD-101 試験、添付資料番号 4.2.1.1-2（参考）**

本試験の目的を以下に示す。

- 血友病 A イヌモデルにおいて、TAK-672 の CBT 短縮に関する止血効果を評価し、クロスオーバー法で Hyate:C と比較する。
- 両製剤の単回投与後の忍容性を比較する（単回投与後の安全性評価）（2.6.6 及び 2.6.7）。
- 血友病 A イヌの血漿中において、TAK-672 及び Hyate:C の止血効果を評価するうえでの OSCA 及び発色合成基質法の測定特性及び再現性を確認する（2.6.4 及び 2.6.5）。
- OSCA 及び発色合成基質法を用いて両製剤の薬物動態を評価し、比較する（2.6.4 及び 2.6.5）。

**試験方法**：

雌雄の重症血友病 A イヌを用いた。重症血友病 A イヌモデルは、血友病 A の治療薬として開発される FVIII 製剤の非臨床評価で広く用いられている[3]。CBT の測定は、製剤の有効性評価の方法として標準化されている。このイヌの循環血中には FVIII 活性が認められない。

各動物に TAK-672 又は Hyate:C のいずれかを 30～120 秒間にわたり単回投与し、次いで約 4 日後に他方の製剤を投与した。投与順は無作為に決定した。クロスオーバー法により、合計 7 例（雄 4 例、雌 3 例）に 3、25 及び 100 U/kg のいずれかの用量で各製剤を投与した。3 U/kg 群は 3 例（雄 1 例、雌 2 例）、25 U/kg 群は 2 例（雄 1 例、雌 1 例）、100 U/kg 群は 4 例（雄 3 例、雌 1 例）で試験した。100 U/kg 群のクロスオーバー解析を 4 例に増加するため、2 例（雄 1 例、雌 1 例）では 2 回試験を実施した。これらの例数は、両製剤を比較し、薬物動態特性及び治療効果を確認するために、十分であると判断された。

投与後、全身性の有害作用について各個体を観察した。

投与 15 及び 30 分後並びに 1、2、4、8、12、24、36、48 及び 72 時間後に静脈血試料を採取した。血液試料を用いて、全血球数（血小板数を含む）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、プロトロンビン時間（PT）、凝固性フィブリノゲン濃度、フィブリノゲン・フィブリン分解産物（FDP）を測定した（FDP は半定量 D ダイマー測定法である Sigma の ACCUCLOT により測定した）。FVIII の機能レベルは OSCA 及び発色合成基質法で評価した。TAK-672 投与後の活性評価には TAK-672 を標準品として用い、Hyate:C 投与後の活性評価には Hyate:C を標準品として用いた。

CBT の検討では、麻酔下のイヌの爪上皮を損傷後 12 分間観察し、出血がみられた時間を CBT として 1 分単位で記録した。正常イヌにおける CBT は通常 5 分未満である。止血しない場合は 12 分と記録した。12 分間の出血観察終了後、爪上皮を焼灼処置した。

**結果**：

・一般状態観察：

有害作用は認められず、試験中、各個体の行動は正常であった。心拍数、呼吸数及び体温に意味のある変化はみられなかった。

・血液学的検査：

試験中、血液毒性は認められなかった。血小板数に意味のある変化はなく、PT 及びフィブリノゲンは安定していた。1 例が FDP 検査で陽性を示した。同個体は TAK-672 25 U/kg を投与後、D ダイマー測定結果が陽性（250 ng/mL 超）を示した。しかし、有害所見の徴候はみられず、FDP が検出された時点において血小板数及びフィブリノゲンは安定していた。試験で用いた D ダイマー測定法については、イヌ血漿の測定方法として公式な評価は実施されていない。

・CBT：

TAK-672（3～100 U/kg）は、9 回の測定のうち 7 回で CBT の短縮に効果を示した（表 2.6.2.2-2）。このうち 5 回の測定で CBT は正常範囲まで短縮した。TAK-672 は Hyate:C と比較して、CBT を指標として評価した出血傾向の改善に高い効果を示した。

表 2.6.2.2-2　TAK-672 及び Hyate:C の CBT に対する効果

| 用量（U/kg） | 性別 | 被験物質 | CBT（分） | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与 15 分後 |
| 3 | 雄 | Hyate:C | 8 | 10 |
| | | TAK-672 | 11 | 4 |
| | 雌 | Hyate:C | 12 | 12 |
| | | TAK-672 | 12 | 12 |
| | 雌 | TAK-672 | 8.5 | 12 |
| 25 | 雄 | Hyate:C | 2 | 4 |
| | | TAK-672 | 13 | 6 |
| | 雌 | Hyate:C | 8 | 6 |
| | | TAK-672 | 9 | 3 |
| 100 | 雄 | Hyate:C | 4 | 5 |
| | | TAK-672 | 12 | 2 |
| | 雄 | Hyate:C | 12 | 12 |
| | | TAK-672 | 12 | 9.5 |
| | 雌 | Hyate:C | 12 | 3 |
| | | TAK-672 | 12 | 8[a] |
| | 雄 | Hyate:C | 6 | 2 |
| | | TAK-672 | 11 | 1 |

CBT：爪上皮出血時間、U：単位
a. 爪上皮からの出血は投与 2 分後には 1～2 滴／分と極めて少なくなり、投与 8 分後には完全に止血したため、同個体では出血は正常範囲に改善されたと考えられる。

**結論**：

TAK-672 は 3～100 U/kg の用量で、CBT で評価した血友病 A イヌの出血傾向を効果的に改善した。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。副次的薬理作用は薬理試験及び毒性試験において評価した。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

**PCD-101 試験、添付資料番号 4.2.1.3-1（4.2.1.1-2 と同一）（参考）**
**PCM-101 試験、添付資料番号 4.2.1.3-2（4.2.3.2-1 と同一）（参考）**
**PCM-102 試験、添付資料番号 4.2.1.3-3（4.2.3.2-2 と同一）（参考）**

安全性薬理は、血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いた薬理試験及び毒性試験で評価した。

血友病 A イヌの一般状態、体温、心拍数及び呼吸数を評価した（PCD-101 試験）。TAK-672 を 3、25 及び 100 U/kg の用量で投与したとき、有害作用はみられなかった。

28 日間用量漸増反復投与毒性試験（PCM-101 試験）では、カニクイザルに TAK-672 を 100、300、600 及び 1000 U/kg で 7 日ごとに用量を漸増して 1 日 1 回、緩徐（2 分以内）に静脈内ボーラス投与した。動物のケージ内での一般状態について、試験期間を通じて（初回投与の 7 日前から Day 29 まで継続して）少なくとも 1 日 2 回観察した。2 例で、Day 1、8、15 及び 22 の投与前並びに投与 1 及び 4 時間後に体温（直腸温）、心拍数、呼吸数及び血圧を測定した。TAK-672 投与に関連する有害作用を示唆する一般状態の変化はみられなかった。TAK-672 を投与した個体では、ベースラインと比較して体温、心拍数、呼吸数及び血圧に意味のある変化はみられなかった。

90 日間反復投与毒性試験（PCM-102 試験）では、カニクイザルに TAK-672 を 82.5、247.5 及び 825 U/kg で 1 日 1 回、緩徐（2 分以内）に静脈内ボーラス投与した。動物のケージ内での一般状態について、試験期間を通じて〔初回投与の 6～9 日前から試験終了（Day 8、29 又は 91）まで継続して〕少なくとも 1 日 2 回観察した。すべての個体に血圧バンドを装着し、試験開始前並びに Day 7、28 及び 90 の投与前に心電図を記録した（I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導）。TAK-672 と直接関連すると考えられる一般状態の変化はみられなかった。TAK-672 を投与したカニクイザルの心電図評価項目に変化はみられなかった。

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

TAK-672 は単剤で投与されるため、薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 2.6.2.6 考察及び結論

B ドメイン欠損 pFVIII である TAK-672 は、2 種類の血友病 A 動物モデルにおいて、FVIII 欠損症の改善に顕著な生物学的活性を有することが示された。TAK-672 の静脈内投与により、血友病 A マウスの尾出血及び血友病 A イヌの爪上皮出血に対する止血効果が認められた。

安全性薬理については、血友病 A イヌを用いた効力を裏付ける試験及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。一般状態、呼吸数、心拍数、血圧、心電図評価項目及び体温に有害作用はみられなかった。反復投与毒性試験で用いた用量（825 及び 1000 U/kg）は、予定ヒト初回用量（200 U/kg）の最大 5 倍に相当する。

TAK-672 25 U/kg を静脈内投与後、1 例のイヌで D ダイマー測定結果が陽性（250 ng/mL 超）を示した（PCD-101 試験）。本試験で用いた D ダイマー測定法である ACCUCLOT 測定法は、D ダイマーを半定量的に測定する手動ラテックス凝集法である。一般に、D ダイマー測定法は高感度であるが、特異性は低い[4]。2001 年に Kovacs らが報告した種々の D ダイマー測定法（ACCUCLOT 測定法を含む）の感度及び特異性の比較において、すべての測定法について、陰性適中率は非常に高かったが〔ACCUCLOT 測定法 : 98%、95%信頼区間（[97, 99]%）〕、陽性適中率は限定的である〔ACCUCLOT 測定法：35%、95%信頼区間（[32, 38]%）〕ことが示された[5]。したがって、D ダイマー陽性は必ずしも血栓の存在を示すとは限らず、他の多くの要因により値が上昇し得る。複数の後ろ向き研究において、D ダイマー上昇は血栓症の診断に特異的ではなく、上昇には複数の原因が存在することが確認されている[6]。イヌを用いた試験により、これらの臨床知見が確認された[7][8]。

一般に、D ダイマー測定は、観察された症状が血液凝固に起因することを否定するために推奨され、診断のためではない。D ダイマー測定結果が陽性であった上述のイヌにおいて、静脈塞栓血栓症、播種性血管内凝固及び肺塞栓症の症状は認められなかった。この個体は、投与中に全身性有害作用のエビデンスを示さず、心拍数及び行動は正常であり、PT、PTT、フィブリノゲン及び血小板数に関する所見もみられなかった。結論として、消費性止血過程に関する他の血液学的徴候がなく、また D ダイマー上昇は最高用量群ではなく、25 U/kg 群 1 例のみで確認されたことを考慮すると、血栓症を示唆する本所見の臨床的関連性は低いと考えられる。PCM-102 試験において、TAK-672 を最大 825 U/kg/日の用量で最長 90 日間連日静脈内投与したとき、血栓症の症状は認められなかったことからも、イヌ 1 例における D ダイマー上昇の臨床的関連性は限定的であるとする結論が支持される。

以上より、薬理試験の結果は TAK-672 の有効性及び安全性を支持すると考えられる。

### 2.6.2.7 参考文献一覧

[1] Bi L, Lawler AM, Antonarakis SE, High KA, Gearhart JD, Kazazian HH Jr. Target disruption of the mouse factor VIII gene produces a model of hemophilia A. Nat Genet. 1995;10:119-21.

[2] Dixon WJ. The up- and down method for small samples. J Am Stat Assoc. 1965;60:967-78.

[3] Giles AR, Tinlin S, Hoogendoorn H, Fournel MA, Ng P, Pancham N. In vivo characterization of recombinant factor VIII in a canine model of hemophilia A (factor VIII deficiency). Blood. 1988;72:335-9.

[4] Freyburger G, Trillaud H, Labrouche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion--a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. Thromb Haemost. 1998;79:32-7.

[5] Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O'Rourke K, Keeney M, Kearon C, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. Br J Haematol. 2001;115:140-4.

[6] Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. Eur J Intern Med. 2014;25:45-8.

[7] Nelson OL, Andreasen C. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. J Vet Intern Med. 2003;17:830-4.

[8] Epstein SE, Hopper K, Mellema MS, Johnson LR. Diagnostic utility of D-dimer concentrations in dogs with pulmonary embolism. J Vet Intern Med. 2013;27:1646-9.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 ....2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表....2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験....3
2.6.3.3 副次的薬理試験 ....4
2.6.3.4 安全性薬理試験 ....5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験....6

## 2.6.3 薬理試験概要表

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：TAK-672

| 試験の種類／内容 | GLP [a] | 動物種／系統 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| In Vitro Pharmacodynamics | Not applicable | | | | | |
| In Vivo Pharmacodynamics | | | | | | |
| Comparative hemostatic efficacy of TAK-672 and Hyate:C | No | Hemophilia A mice, produced by targeted disruption of exon 16 in the fVIII gene and backcrossed into a C57BL/6 background | Intravenous | [redacted], USA | PCMU-101A | 4.2.1.1-1 |
| Cross over comparative study of the hemostatic effect of TAK-672 and Hyate:C | No | Dogs with severe hemophilia A from the colony at [redacted], Canada | Intravenous | [redacted], Canada | PCD-101 | 4.2.1.1-2 |
| Safety Pharmacology | | | | | | |
| Cross over comparative study of the hemostatic effect of TAK-672 and Hyate:C | No | Dogs with severe hemophilia A from the colony at [redacted], Canada | Intravenous | [redacted], Canada | PCD-101 | 4.2.1.3-1 (same as 4.2.1.1-2) |
| Repeat dose toxicity study (28 days) | Yes | Cynomolgus monkey | Intravenous | [redacted] [b], USA | PCM-101 | 4.2.1.3-2 (same as 4.2.3.2-1) |
| Repeat dose toxicity study (90 days) | Yes | Cynomolgus monkey | Intravenous | [redacted] [b], USA | PCM-102 | 4.2.1.3-3 (same as 4.2.3.2-2) |
| Pharmacodynamic Drug Interactions | Not applicable | | | | | |

fVIII: coagulation factor VIII; GLP: good laboratory practice

a. An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

b. division of [redacted]

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：TAK-672

| 薬力学モデル | 動物種／系統 | 投与方法 | 用量（U/kg） | 動物の個体数及び性別／投与群 | 特記すべき所見 | GLP 適用 | 試験番号／添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Comparative hemostatic efficacy of TAK-672 and Hyate:C | Hemophilia A mice | Intravenous | 0, 10, 48, 76, 120, 190 | 7-8 [a] | Dose-dependent efficacy was shown. | No | PCMU-101A 4.2.1.1-1 |
| Cross over comparative study of the hemostatic effect of TAK-672 and Hyate:C | Hemophilia A dogs | Intravenous | 3, 25, 100 | 1 M/2 F (3 U/kg)<br>1 M/1 F (25 U/kg)<br>3 M/1 F (100 U/kg) [b] | Hemostatic efficacy was shown at 25 and 100 U/kg TAK-672 in all treated dogs. | No | PCD-101 4.2.1.1-2 |

F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; U: unit(s)

a. Number of male and female not defined.

b. Total 4M/3F as two of the dogs were studied twice. Dogs were treated with each product in a crossover design but 1 female dog received only TAK-672 3 U/kg had to be withdrawn prior to the HYATE:C part of the study due to a lack of venous access for repeated venipuncture.

### 2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

## 2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：TAK-672

| 評価項目 | 動物種／系統 | 投与方法 | 用量 (U/kg) | 動物の個体数及び性別／投与群 | 特記すべき所見 | GLP [a] | 試験番号／添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Central nervous system, cardiovascular and respiratory system | Hemophilia A dog | Intravenous, cross over design | 3 | 1 M, 2 F | no effect on general behavior, body temperature, heart rate and respiratory rate | No | PCD-101 4.2.1.3-1 (Same as 4.2.1.1-2) |
| | | | 25 | 1 M, 1 F | | | |
| | | | 100 | 3 M, 1 F | | | |
| Central nervous system, cardiovascular and respiratory system | Cynomolgus monkey | Intravenous 28 days repeat dose; daily, dose increment every seven days | 100, 300, 600, 1000 | 1 M, 1 F | no clinical signs indicative of an adverse effect, no significant changes in body temperature, heart rate, blood pressure and respiratory rate | Yes | PCM-101 4.2.1.3-2 (Same as 4.2.3.2-1) |
| Central nervous system, cardiovascular system | Cynomolgus monkey | Intravenous 90 days repeat dose, daily | 0, 82.5, 247.5, 825 | 6 M, 6 F (2 M, 2 F per time point) | no clinical signs indicative of an adverse effect, no changes in the electrocardiogram | Yes | PCM-102 4.2.1.3-3 (Same as 4.2.3.2-2) |

F: female; GLP: good laboratory practice; M: male

a. An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。