

審査報告書

令和 6 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg
- [一 般 名] コンシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 2 月 29 日¹⁾
- [剤形・含量] 1 カートリッジ（1.5 mL 又は 3 mL）中にコンシズマブ（遺伝子組換え）15 mg、60 mg、150 mg 又は 300 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [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、本品目の先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

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

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

[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。

¹⁾ 令和 5 年 7 月 28 日に新有効成分含有医薬品として申請されていたが、本薬の令和 5 年 9 月の承認を踏まえ、申請区分を新効能医薬品として再申請された。

審査報告 (1)

令和 6 年 3 月 1 日

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

申請品目

- [販 売 名] アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg
[一 般 名] コンシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 7 月 28 日
[剤形・含量] 1 カートリッジ（1.5 mL 又は 3 mL）中にコンシズマブ（遺伝子組換え）15 mg、60 mg、150 mg 又は 300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20 mg/kg を皮下投与する。
なお、0.20 mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15 mg/kg に減量又は 0.25 mg/kg に増量できる。

(変更なし)

[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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	13
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.....	29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	29

[略語等一覧] 別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病（血液凝固第 VIII 因子欠乏症（血友病 A）及び血液凝固第 IX 因子欠乏症（血友病 B））は、FVIII 又は FIX の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病患者に対する基本的な止血治療は、FVIII 製剤又は FIX 製剤を用いた血液凝固因子の補充であるが、重症の血友病患者に対しては、欠乏する血液凝固因子を長期間にわたり定期投与し、出血頻度を減らすこと（出血傾向の抑制）等を目的とした定期補充療法が実施されている。FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有しない血友病患者に定期投与される医薬品としては、遺伝子組換え FVIII 製剤及び遺伝子組換え FIX 製剤に加え、HA に対しては FVIII の機能を代替するエミシズマブ製剤が承認されている。

本薬は、組織因子経路インヒビター（TFPI）に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、TFPI に結合することで TFPI の FXa に対する阻害活性を低下させ、その結果産生される FXa がトロンビン生成を促進して止血を達成する。この作用機序のため、本薬には血友病患者で欠乏する血液凝固因子（FVIII 又は FIX）の種類、FVIII や FIX に対するインヒビターの有無に依存しない効果が期待できる。本邦では、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、2023 年 9 月に承認されている。なお、本薬は 2024 年 1 月現在、カナダ等の 3 カ国で承認されており、欧州及び米国では審査中である。

今般、FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有しない血友病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（NN7415-4307 試験）の成績等が得られたことから、インヒビターを保有しない血友病患者を適応とする効能・効果を追加するため、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は ELISA により測定され、定量下限は 5.00 ng/mL であった。血漿中遊離 TFPI 濃度は ELISA により測定され、定量下限は測定施設によって 9.6 ng/mL であった。トロンビン生成は自動校正トロンボグラムにより測定された。

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

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

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、インヒビターを保有している又は保有していない先天性血友病患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析が提出された。なお、NN7415-4311 試験については、初回承認時²⁾以降の継続投与を含む成績が提出されるとともに、当該試験成績及び NN7415-4307 試験成績を含めて再度実施された母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果が提出された。以下に主な試験成績を示す。

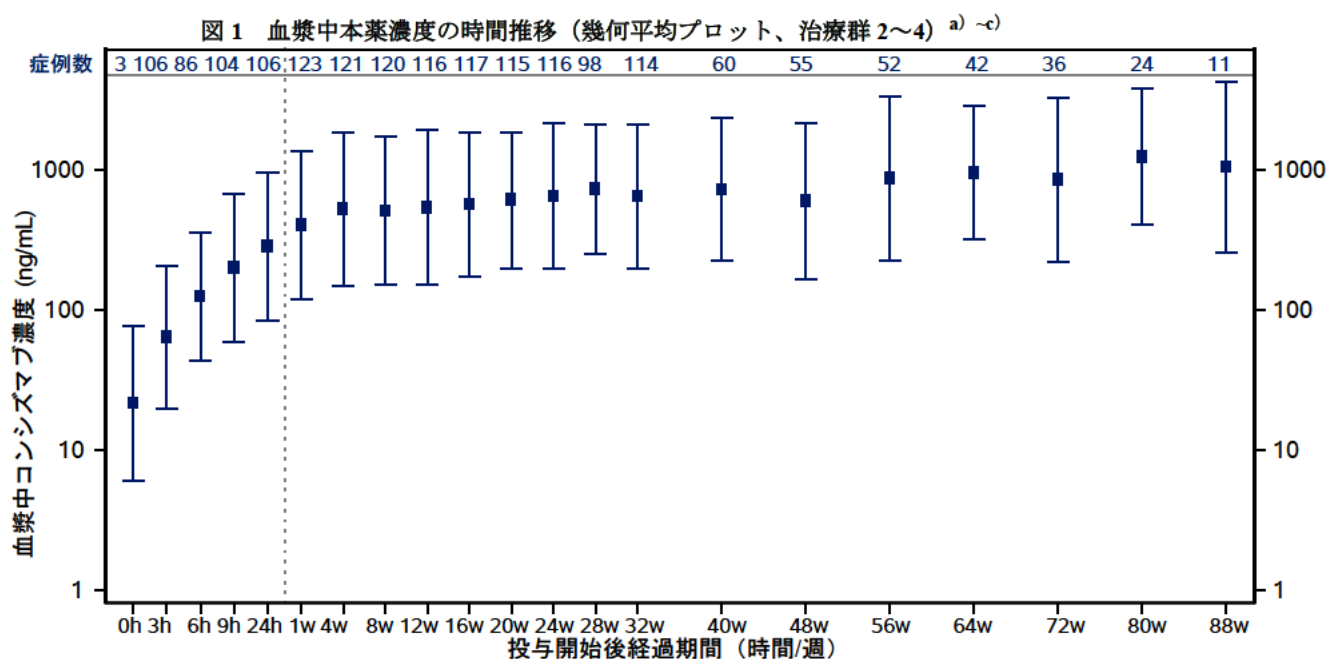
6.2.1 反復投与

6.2.1.1 国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1-1：NN7415-4307 試験、実施期間：2019 年 11 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 7 月 12 日）

12 歳以上の HA 又は HB に、負荷投与として投与初日に本薬 1 mg/kg が皮下投与され、初期維持用量として 2 日目以降に本薬 0.20 mg/kg が 1 日 1 回皮下投与された。投与開始から 4 週以降に血漿中本薬濃度を測定し、症例毎に 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかを以降の維持用量として設定することとされた（試験の概略は 7.1.1 項参照）。本薬による定期投与を受けた症例（治療群 2～4）の血漿中本薬濃度の時間推移は図 1 のとおりであり、投与初日の負荷投与後、血漿中本薬濃度は速やかに定常状態に達し、維持用量の 1 日 1 回投与により安定した曝露量の範囲が維持された。投与開始から 24 週時点の C_{trough} の幾何平均値（GCV%）³⁾ は 647.3 (178.8) ng/mL、その他の PK パラメータは表 1 のとおりであった。主要な薬力学的パラメータとして血漿中遊離 TFPI 濃度が測定され、結果は図 2 のとおりであった。

²⁾ 「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」6.2 項参照

³⁾ GCV (%) は次式で計算（ σ は対数変換した値の標準偏差）。 $GCV (\%) = \sqrt{\exp (\sigma^2) - 1} \times 100$

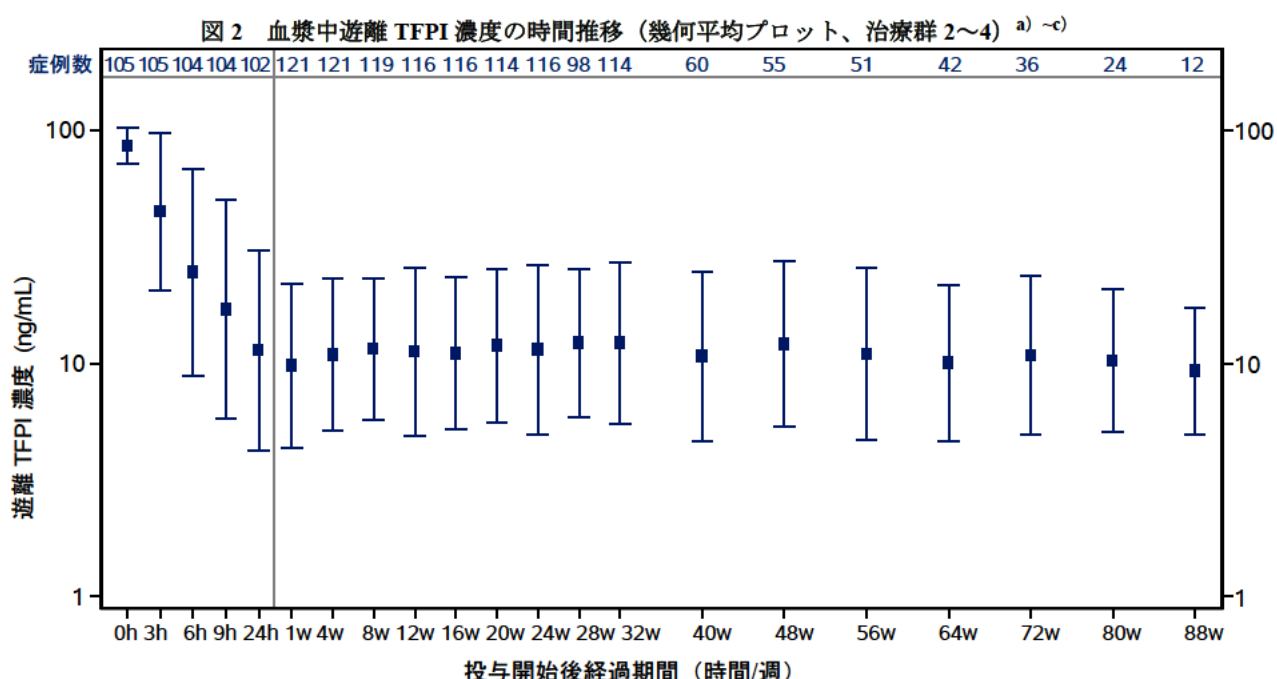


- a) SAS における旧用法・用量（7.1.1 参照）投与期間のデータを除く On treatment（OTexBR）解析データセット
b) エラーバーは幾何平均値の標準偏差 c) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

表1 インヒビター非保有血友病患者に反復投与した時の PK パラメータ（治療群 2~4） a)

		例数	C _{max} (ng/mL) (幾何平均値 (GCV%))	AUC _{0-24h} (ng・h/mL) (幾何平均値 (GCV%))	C _{max} /C _{trough} ratio (平均値±標準偏差)
ベースライン ^{b)}	全体	107	323.7 (189.9)	4838.0 (167.1)	—
	HA	63	354.0 (191.7)	5290.2 (168.4)	—
	HB	44	284.9 (188.3)	4256.9 (165.6)	—
24 週 ^{c)}	全体	84	904.6 (129.9)	17747.3 (133.7)	1.5±0.5
	HA	51	996.6 (127.6)	19739.1 (131.6)	1.4±0.5
	HB	33	778.9 (132.6)	15057.1 (135.6)	1.6±0.6

- a) SASにおけるOTexBRデータセット
b) 投与初日。投与前、投与後3~24時間までのデータを含む。
c) 週数はベースラインからの週数。投与前、投与後3~24時間までのデータを含む。



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

また、日本人と外国人集団でデータを比較したところ、日本人（9 例）及び外国人集団（107 例）の 24 週時点の C_{trough} の幾何平均値（GCV%）はそれぞれ 577.6（170.2）及び 653.5（181.0） ng/mL、その他の PK パラメータは表 2 のとおりであり、日本人症例の血漿中本薬濃度は外国人症例の曝露量の範囲内で推移した（図 3）。両集団の薬物動態プロファイルに明らかな違いは認められなかった。このほか血漿中遊離 TFPI 濃度についても両集団で明らかな違いは認められなかった。

表 2 日本人及び外国人集団における反復投与時の PK パラメータ（治療群 2～4）^{a)}

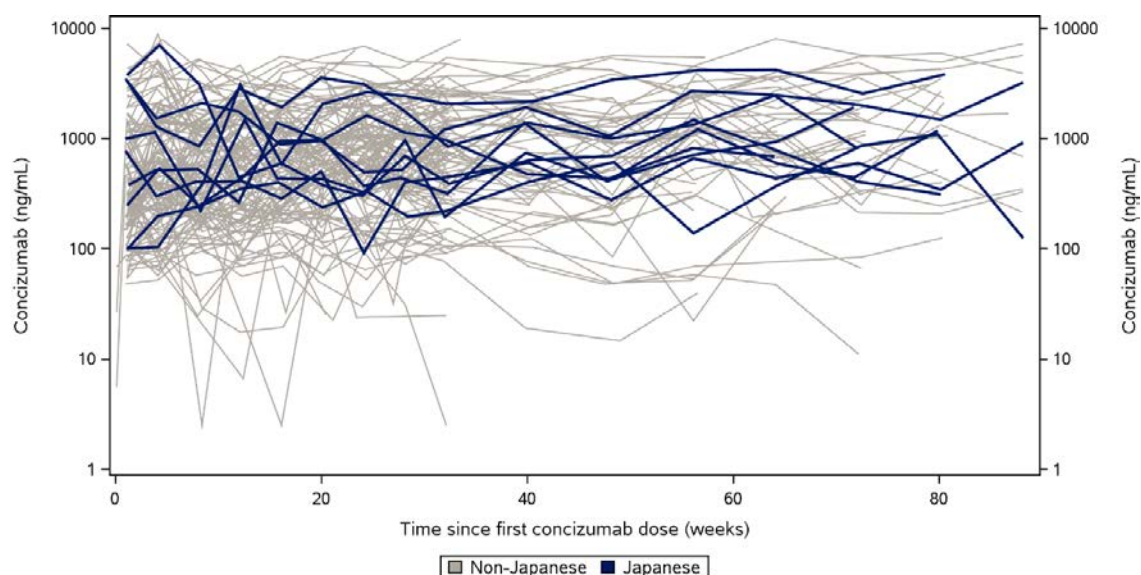
		例数	C_{max} (ng/mL) (幾何平均値 (GCV%))	AUC_{0-24h} (ng・h/mL) (幾何平均値 (GCV%))	C_{max}/C_{trough} ratio (平均値±標準偏差)
ベース ライン ^{b)}	日本人	7	415.5 (124.7)	5574.7 (127.2)	—
	外国人	100	318.1 (195.6)	4790.2 (171.0)	—
24 週 ^{c)}	日本人	8	803.7 (162.9)	15586.6 (161.3)	1.3±0.4
	外国人	76	916.0 (128.1)	17991.5 (132.4)	1.5±0.5

a) SASにおけるOTexBRデータセット

b) 投与初日。投与前、投与後3～24時間までのデータを含む。

c) 週数はベースラインからの週数

図 3 本薬の投与前の血漿中トラフ濃度 (ng/mL) - 日本人 対 外国人（治療群 2～4）^{a) b)}



a) SASにおけるOTexBRデータセット

b) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

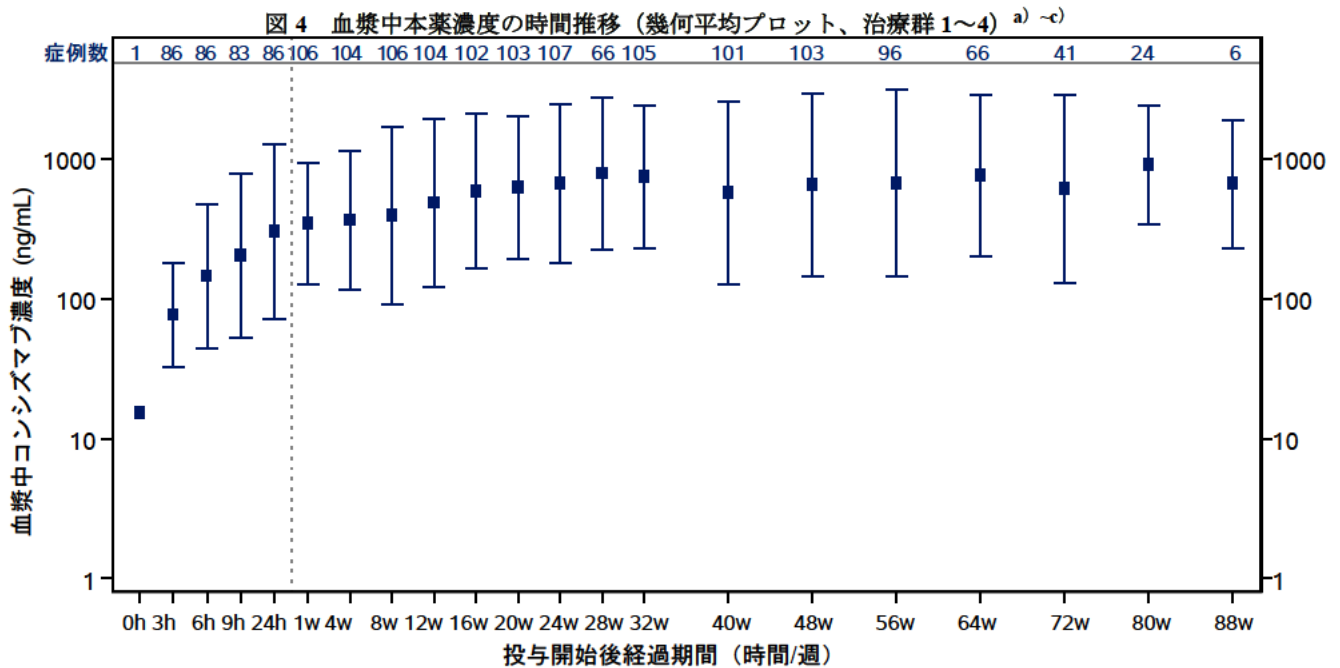
6.2.1.2 国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1-2：NN7415-4311 試験、実施時期：2019 年 10 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 6 月 13 日））

12 歳以上の HAwI 又は HBwI に、負荷投与として投与初日に本薬 1 mg/kg が皮下投与され、初期維持用量として 2 日目以降に本薬 0.20 mg/kg が 1 日 1 回皮下投与された。投与開始から 4 週以降に血漿中本薬濃度を測定し、症例毎に 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかを以降の維持用量として設定することとされた⁴⁾。本薬による定期投与を受けた症例（治療群 1～4）の血漿中本薬濃度の時間推移は図 4 のとおりであり、投与開始から 24 週及び 56 週時点の C_{trough} の幾何平均値 (GCV%)³⁾ はそれぞれ 668.2 (213.5)

⁴⁾ 「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」7.3.1 項参照

ng/mL 及び 666.0 (311.0) ng/mL、その他の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

また、血漿中遊離 TFPI 濃度は図 5 のとおりであった。



a) SAS における旧用法・用量（7.1.1 参照）投与期間のデータを除く On treatment (OTexIR) 解析データセット

b) エラーバーは幾何平均値の標準偏差

c) 定量下限値を下回る血漿中濃度については定量下限値の半分の値とした。

表 3 インヒビター保有血友病患者に反復投与した時の PK パラメータ（治療群 2~4）^{a)}

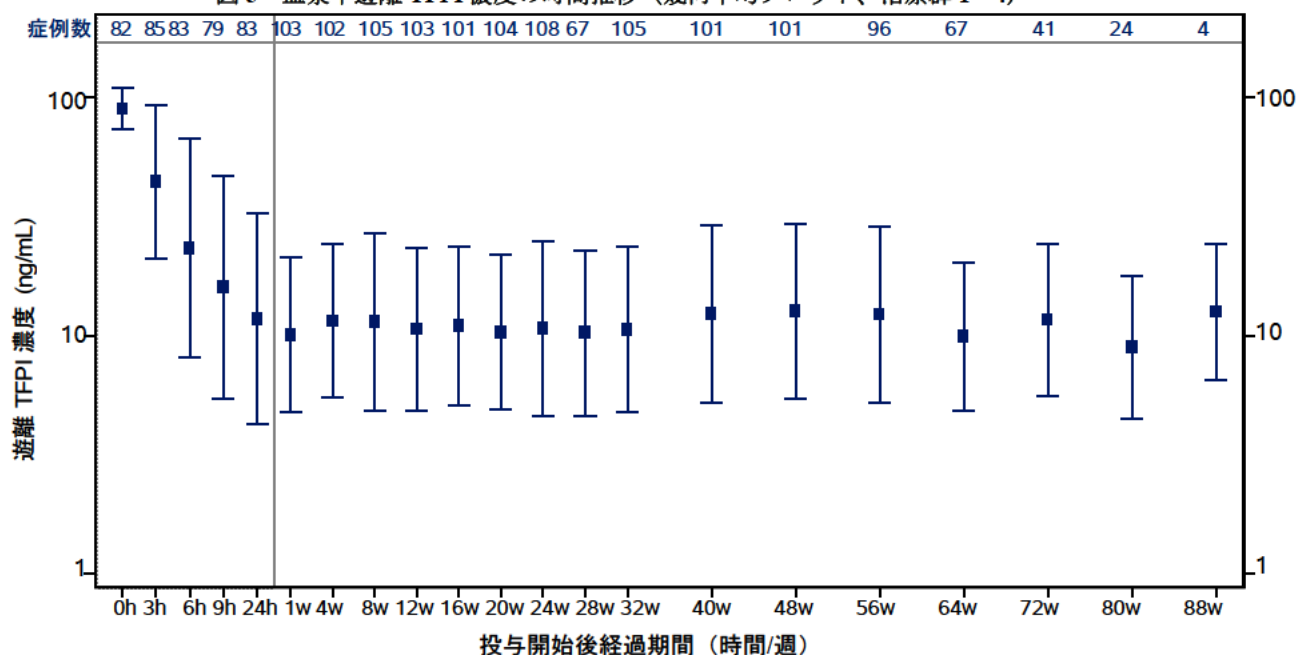
	例数	C _{max} (ng/mL) (幾何平均値 (GCV%))	AUC _{0-24h} (ng · h/mL) (幾何平均値 (GCV%))	C _{max} /C _{trough} ratio (平均値±標準偏差)
ベースライン ^{b)}	84	326.9 (247.6)	5050.2 (213.3)	—
24 週 ^{c)}	69	1167.1 (128.2)	22399.5 (127.8)	2.2±5.2

a) SASにおけるOTexIRデータセット

b) 投与初日。投与前、投与後3~24時間までのデータを含む。

c) 週数はベースラインからの週数。投与前、投与後3~24時間までのデータを含む。

図5 血漿中遊離 TFPI 濃度の時間推移（幾何平均プロット、治療群 1～4）^{a) ~c)}



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

6.3 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

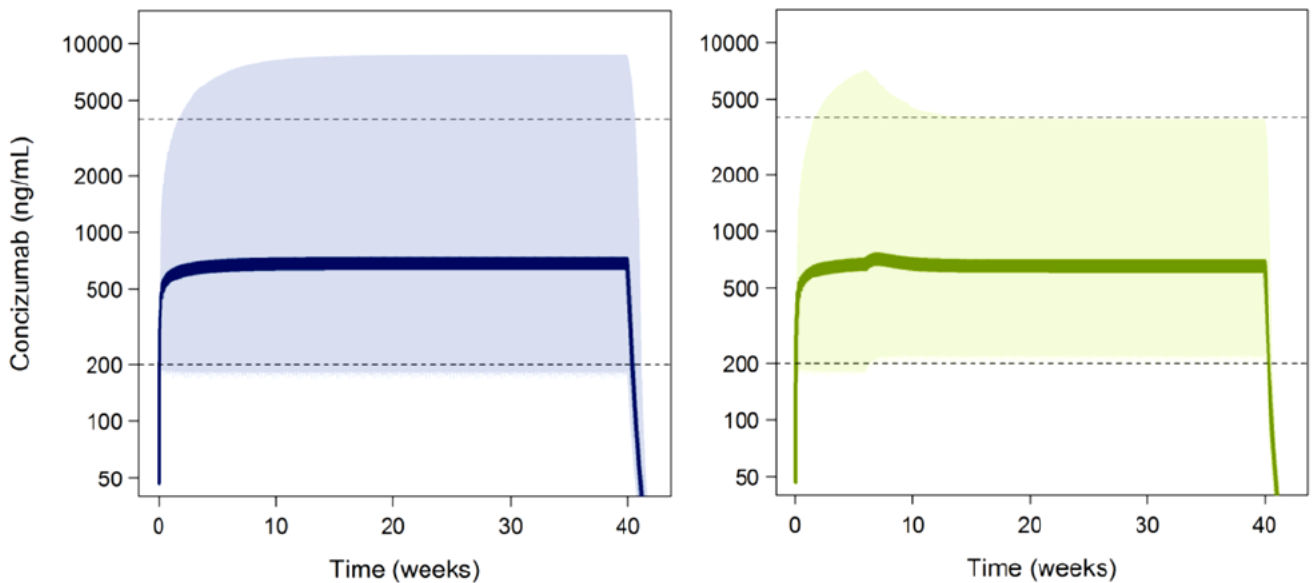
海外第 I 相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験、4159 試験）⁵⁾、国際共同第 II 相試験（4255 試験、4310 試験）⁵⁾ 及び国際共同第 III 相試験（4307 試験、4311 試験）⁶⁾ で得られた計 366 例（6710 測定点）の血漿中本薬濃度を用いて、NONMEM（version 7.3）による母集団薬物動態解析が実施された。線形のクリアランス及び標的在性の薬物動態（TMDD）を組み合わせた 2-コンパートメントモデルで記述された。

当該モデルを用いて、本薬投与開始から 4 週以降に用量調節を導入した場合と導入しない場合の血漿中本薬濃度の推移についてシミュレーションを行った結果、図 6 のとおりであった。申請者は、当該シミュレーションから症例毎の維持用量の設定により本薬の曝露量の集団レベルの変動が小さくなることが示唆されたと説明している。

⁵⁾ 「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」参照

⁶⁾ 4307 試験は検証的解析のカットオフまでのデータ、4311 試験は 56 週のカットオフまでのデータ。

図6 4週以降の用量調節を導入しない場合（左）と導入した場合（右）の
血漿中本薬濃度のシミュレーション結果^{a)}



a) 最終モデルに基づき、4307 試験及び 4311 試験と同様の体重分布を想定して 10000 例以上の仮想症例を発生させ、個々の薬物濃度－時間プロファイル（残差変動を伴わない）がシミュレーションされた。
着色領域は 90% 予測区間を、実線は曝露量の幾何平均値を示す。維持用量の設定は、4 週時点の C_{trough} 値（残差変動を伴う）に基づき、6 週時点で用量を増減することで行われた。

6.4 曝露－反応解析（CTD5.3.3.5-1）

4307 試験及び 4311 試験の試験再開後のデータ⁷⁾に基づき、血漿中遊離 TFPI 濃度及びピークトロンビン生成量に対して曝露－反応モデルが作成された。曝露－反応解析から、4307 試験及び 4311 試験で用いた用量により、血漿中遊離 TFPI 濃度及びピークトロンビン生成量に対する効果が横ばいとなる本薬の曝露量が維持されることが示された（図 7）。また、4307 試験及び 4311 試験の試験再開後のデータ並びに試験再開前の出血時投与のデータ⁸⁾に基づき、出血エピソードに関する曝露－反応解析が実施され、4307 試験及び 4311 試験で用いた用量により ABR⁹⁾ に対する効果が横ばいとなる本薬の曝露量が維持されることが示された（図 8）。

⁷⁾ 4307 試験の検証的解析のカットオフ（治療群 2～4）及び 4311 試験の 56 週のカットオフ（治療群 1～4）までの血漿中本薬濃度並びにその時点の遊離 TFPI 及びピークトロンビン生成量の観測値が含まれる。

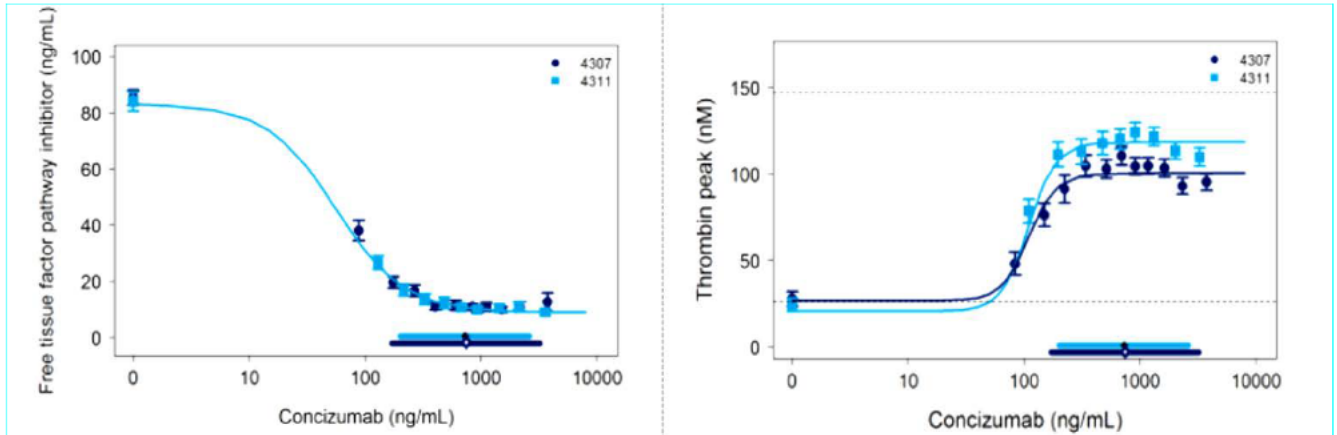
⁸⁾ 4307 試験の検証的解析のカットオフ（治療群 1～4）及び 4311 試験の 56 週のカットオフ（治療群 1～4）までの血漿中本薬濃度並びに治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数が含まれる。

⁹⁾ $ABR（回／年）＝（治療を要した自然出血及び外傷性出血エピソードの数／解析データセットにおける日数）×365.25$

図7 血漿中遊離 TFPI 濃度とピークトロンビン生成量に関する曝露－反応関係

(A) 血漿中遊離 TFPI 濃度

(B) ピークトロンビン生成量



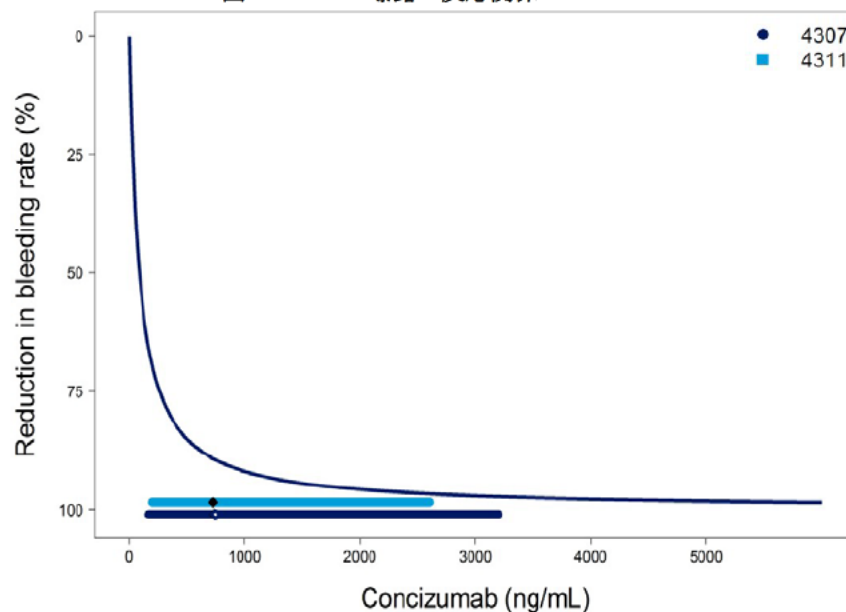
いずれもシグモイド Emax モデル

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

曲線：モデルに基づく予測値の平均

下側の水平線：BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (4307 試験又は 4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中本薬濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95%範囲

図8 ABR の曝露－反応関係



RTTE (repeated time-to-event) モデル

曲線：モデルに基づく予測値の平均

下側の水平線：BOV を考慮した母集団薬物動態モデルから予測された、試験期間中 (4307 試験又は 4311 試験再開後のデータのみを含む) の個々の血漿中本薬濃度の平均の中央値 (ひし形) 及び 5-95%範囲。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、薬物動態の結果について、以下のとおり説明している。

HA 及び HB を対象とした 4307 試験において、血友病のサブタイプ間で本薬の薬物動態特性に特筆すべき違いは認められなかった (表 1)。日本人と外国人の薬物動態パラメータ、血漿中本薬濃度推移を比較したところ、国内外で薬物動態に明らかな違いは認められず (6.2.1.1)、これは日本人が参加した

他の臨床試験（第Ⅱ相試験 2 試験及び 4311 試験）と同様の結果であった¹⁰⁾。

4307 試験及び 4311 試験では、第Ⅰ相～第Ⅱ相試験で確認されたように、血漿中本薬濃度について個体間及び個体内で大きなばらつきがみられた。本薬は、異化による消失経路と薬物－標的複合体による消失経路の 2 つの経路を介して排出され、薬物－標的複合体による消失経路の寄与の大きさは、内皮細胞に存在する TFPI の量によって決定されると考えられる。内皮細胞上の TFPI のプールは個体間で違いがあり、このために曝露量のばらつきが生じると考えられる¹¹⁾。いずれの試験でも、患者毎の維持用量設定後は、本薬の曝露量の範囲は投与期間を通じて安定しており、大部分の患者で有効性の期待できる血中濃度下限値 200 ng/mL¹²⁾ を超えていた。これに加え、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果も、提案する投与方法を支持するものと考ええる。

機構は、提出された臨床薬理に関する資料及び申請者の説明から、インヒビターを保有しない血友病患者における本薬の動態特性は把握可能と考える。ADA については、6.R.1 のとおり確認し、追加の対応を要す特段の懸念は生じていないと考える。

ただし、本薬は、短期間の投与忘れにより急激な曝露量の低下が予想されることから、短期間の投与忘れに係る投与指針について、以下 6.R.2 項の検討を行った。当該投与指針は、投与忘れの実態、臨床現場の状況等も踏まえ、情報提供の手段及び注意喚起の内容を検討する必要があるため、7.R.5 項で引き続き検討する。また、本薬の用法・用量の適切性についても、臨床試験における有効性及び安全性の結果を含めた議論が必要であるため、7.R.5 項で検討する。

6.R.1 ADA について

申請者は ADA の発現状況及び本薬の PK/PD、有効性及び安全性に与える影響について、以下のよう

に説明している。

4307 試験（56 週のカットオフ時点）では、15.2%（23/151 例）に ADA が、このうち 4.0%（6/151 例）に中和抗体（*in vitro* 中和作用を有する ADA）が認められた。4311 試験では、27.6%（35/127 例）に ADA が、このうち 6.3%（8/127 例）に中和抗体が認められた。PK/PD について、血漿中の本薬濃度及び遊離 TFPI 濃度を指標とし、症例毎の経時的なプロットから ADA とその発現時期による影響を評価した。4307 試験の ADA 陽性症例のうち 1 例では、中和抗体が認められ、血漿中本薬濃度の低下と血漿中遊離 TFPI 濃度の再上昇が同時に観察されたが、出血パターンや有害事象の発現に明らかな影響は認められなかった。残りの症例については、血漿中本薬濃度及び血漿中遊離 TFPI 濃度は ADA の有無によらず同様のプロファイルを示した。以上より、ADA は本薬の PK/PD に明らかな影響は及ぼさないと考える。

有効性について、臨床試験で ADA を認めた症例についても出血パターンを確認したが、ADA の有無（発現期間と非発現期間）によらず出血パターンは概ね同様であった。なお、初回承認時以降、中和抗体による有効性欠如が疑われる新たな症例報告はない。安全性について、有害事象の種類は ADA 有無

¹⁰⁾ 「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」6.R.1 参照

¹¹⁾ 「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」6.R.3.1 参照

¹²⁾ 第Ⅱ相試験（4255 試験及び 4310 試験）結果に基づく探索的な曝露－反応解析から、曝露量が 200 ng/mL 以上で、出血率が低くなる傾向があることが示されている（「令和 5 年 7 月 6 日付け審査報告書 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg」6.R.3.2 参照）。

によらず同様であり、注射部位反応及び過敏症に関連する事象¹³⁾が ADA 陽性集団に多い傾向は認められなかった（陽性：0.7 件／人・年、陰性：0.4 件／人・年（安全性併合データ））。以上より、ADA は有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。ADA 及び中和抗体に関して新たな懸念は生じていないが、添付文書等の発現状況は最新の情報に更新する。

機構は、ADA に係る申請者の説明及び対応を了承した。

6.R.2 投与忘れに係る投与指針について

申請者は、短期間の投与忘れに係る投与指針について、以下のとおり説明している。

6.3 項に記載の母集団薬物動態モデルを用いた、投与忘れ時のシミュレーション（図 9）に基づき、以下の投与指針を提案する。

- ① 1 回の投与忘れ：追加で投与することなく通常の 1 日用量で投与を再開する。
- ② 連続 2～6 回までの投与忘れ：1 日用量を 2 回投与し、翌日からは通常の 1 日用量で投与を継続する。
- ③ 連続 7 回以上投与を忘れた場合：新たな負荷投与を行い、翌日から通常の 1 日用量で投与を継続する必要がある。

<設定根拠>

1 回の投与忘れ後、通常の 1 日用量（維持用量）で投与を再開した場合、曝露量は速やかに回復する（図 9（A））。

2～6 回の投与忘れ後、2 倍量（1 日用量を 2 回投与）で投与を再開した場合、曝露量は比較的速やかに回復し、 C_{trough} の幾何平均値は投与再開後の約 2 日以内に治療効果が期待できるレベル（200 ng/mL）に達する（図 9（B）、（C））。

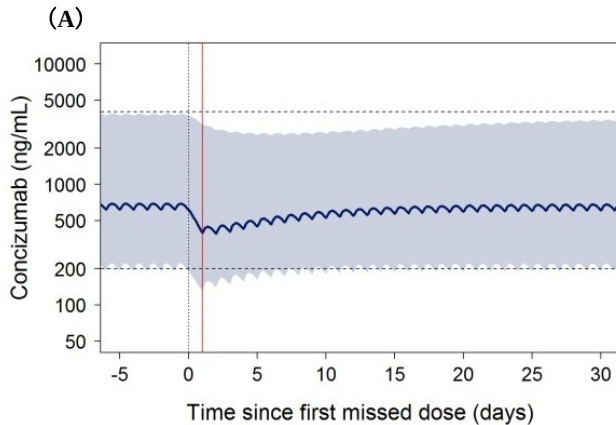
さらに、7 回の投与忘れからは、負荷投与 1 mg/kg での投与再開を推奨する理由は以下のとおりである。

6～7 回の投与忘れ後、1 mg/kg の負荷投与で投与を再開した場合、6 回投与忘れでは C_{trough} の幾何平均値が投与忘れ前の定常状態のレベルを超える（図 9（E））。これに対し、7 回の投与忘れでは C_{trough} の幾何平均値が投与忘れ前の定常状態のレベルを超えることなく、速やかに曝露量が増加する（図 9（F））。7 回投与忘れ時には、曝露量はかなり低い状態となることから（7 回投与忘れ後の最終日の C_{trough} 幾何平均値は 50 ng/mL 未満、 C_{trough} が 200 ng/mL 未満となる被験者の割合は 97.8%、図 9（D））、1 mg/kg の負荷投与により、曝露量を治療効果が期待できるレベルまで直ちに増加させる必要があると考える。

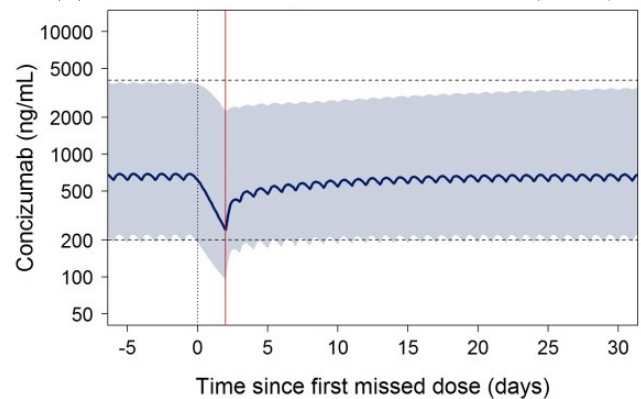
¹³⁾ 過敏症（MedDRA SMQ 狭域）、投与部位反応 NEC（NEC：Not elsewhere classified、他のいずれの項にも分類されない場合）、適用および滴下投与部位反応、注入部位反応及び注射部位反応

図9 血漿中本薬濃度のシミュレーション^{a)}

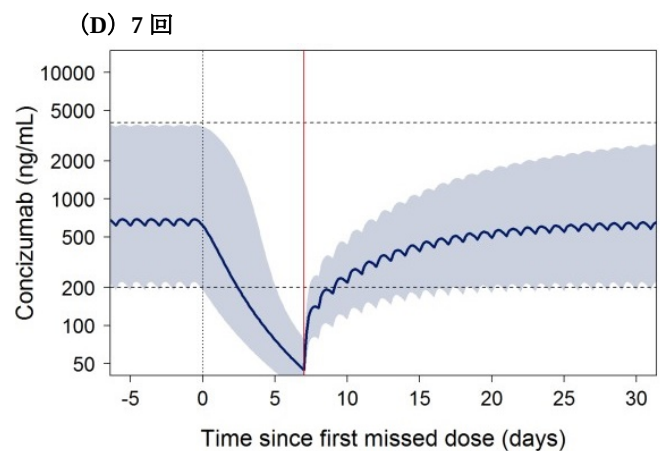
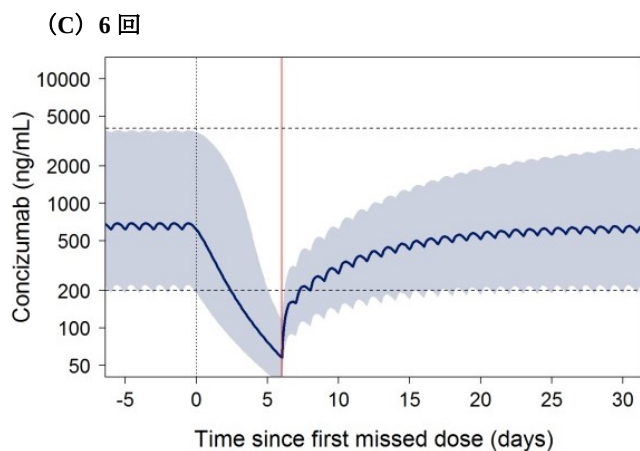
<1回の投与忘れ後、1日用量（維持用量）で投与再開>



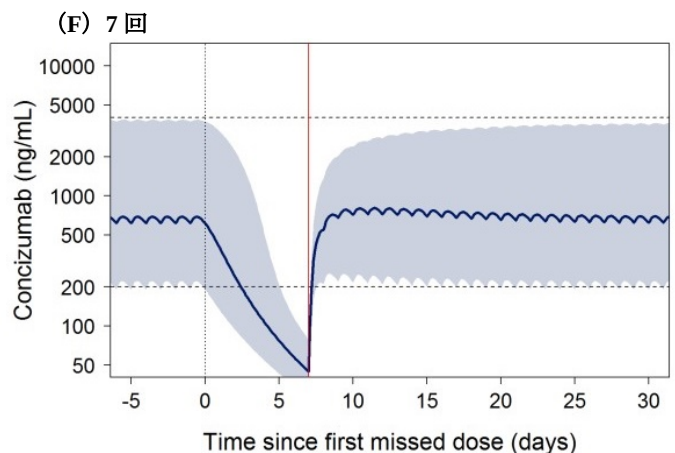
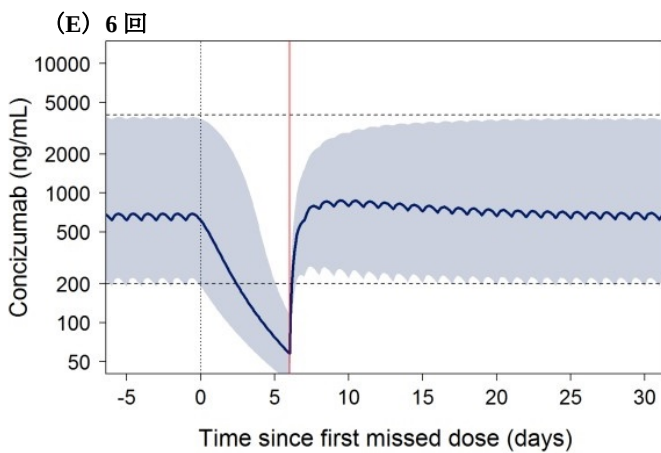
<2回の投与忘れ後、1日用量（維持用量）の2倍量で投与再開>



<6回又は7回の投与忘れ後、1日用量（維持用量）の2倍量で投与再開>



<6又は7回の投与忘れ後、1 mg/kg の負荷投与で投与再開>



a) 母集団薬物動態モデル（6.3 項）を用い、投与忘れの回数ごとに 10,000 例分のコンシズマブの血中濃度推移プロファイルのシミュレーションを行った。シミュレーションでは、投与開始後 4 週の C_{trough} 値に基づき、投与開始後 6 週に 0.25 mg/kg へ増量又は 0.15 mg/kg へ減量する維持用量設定が行われることとした。また、最初の投与忘れ時に曝露量は定常状態にあり、体重の分布は 4307 試験及び 4311 試験と同様とした。

機構は、以下のように考える。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、本薬の投与を忘れた場合は、急速に曝露量が低下しており、特に 3 回以上の投与忘れでは、集団の C_{trough} 幾何平均値は治療効果が期待できるレベル

(200 ng/mL) を下回ることが示されている。したがって、有効性担保の観点から、投与忘れ後早急に投与を再開する必要がある。投与忘れ時のシミュレーション (図 9) において、投与忘れの日数に応じて再開時投与量を調整することで、投与忘れ前の曝露量範囲を超えることなく、早期に曝露量を回復することが示唆されていることから、申請者の提案する M&S に基づく投与忘れに係る投与指針は、受入れ可能と考える。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す国際共同第Ⅲ相試験の結果が提出された。

表 4 臨床試験一覧

地域	試験	相	対象	組入れ例数	用法・用量				主な評価					
国際共同	4311	Ⅲ	HAWI 又は HBwI (4310 試験又は 4322 試験から移行 した症例を含む) (12 歳以上)	133 例 HAWI : 80 例 HBwI : 53 例 4310 試験から 21 例、 4322 試験から 64 例		前治療	主要パート 24～32 週	延長パート 241～265 週	有効性 安全性					
					治療群 1	出血時投与	出血時投与	本薬定期						
					治療群 2	出血時投与	本薬定期	本薬定期						
					治療群 3	4310 試験	本薬定期	本薬定期						
					治療群 4	バイパス製剤定期 及び出血時投与	本薬定期	本薬定期						
					本薬 1.0 mg/kg を 1 回負荷投与後、維持用量として 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、5～8 週に維持用量を 0.15、 0.20 又は 0.25 mg/kg に調整 ^{a)} 。									
					4307	Ⅲ	HA 又は HB (4255 試験又は 4322 試験から移行 した症例を含む) (12 歳以上)	156 例 HA : 90 例 HB : 66 例 4255 試験から 16 例、 4322 試験から 84 例			前治療	主要パート 24～32 週	延長パート 257～265 週	有効性 安全性
										治療群 1	出血時投与	出血時投与	本薬定期	
										治療群 2	出血時投与	本薬定期	本薬定期	
										治療群 3	4255 試験	本薬定期	本薬定期	
	治療群 4	FVIII 製剤又は FIX 製剤の定期及 び出血時投与等	本薬定期	本薬定期										
	本薬 1.0 mg/kg を 1 回負荷投与後、維持用量として 0.20 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、5～8 週に維持用量を 0.15、 0.20 又は 0.25 mg/kg に調整 ^{a)} 。													

a) 変更後の用法・用量 (7.1.1 参照)

表 4 に示す臨床試験のうち NN7415-4307 試験の概要を以下に示す。なお、初回承認時に評価済みの NN7415-4311 試験については、初回承認時以降の継続投与を含む成績が提出されたところであるが、同試験の臨床試験の概略⁵⁾ は省略し、審査の概略 (7.R.1) で記載する。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : NN7415-4307 試験、実施期間 : 2019 年 11 月～継続中 (データカットオフ日 : 2022 年 7 月 12 日))

インヒビターを保有しない 12 歳以上の HA 又は HB¹⁴⁾ (4255 試験又は 4322 試験から移行した症例を含む) を対象に、本薬を反復皮下投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検部分無作為化試験が日本を含む 31 カ国 68 施設で実施された。

本試験は、試験登録前の治療法に基づいて、無作為に割り付ける 2 群と非無作為に割り付ける 2 群の計 4 群が設定され、主要パート (24 週間) 及び延長パート (最長 136 週間) から構成された。当初、(1) の試験デザインで試験が開始されたが、本試験及び 4311 試験において 3 例 5 件の重篤な血栓塞栓性事象が発生したことから、2020 年 3 月に申請者により両試験が中断された。試験中断中は本薬投与も中断され、用法・用量の変更、破綻出血治療時ガイダンスの更新等のリスク軽減措置を講じた上で、2020 年 8 月以降に試験が再開された⁵⁾。試験中断前後の試験デザインを示す。

(1) 試験中断前の試験デザイン

- ① 無作為割付け群 : 試験登録前に出血時投与を受けていた症例 (目標症例数 60 例¹⁵⁾) を血友病型、出血回数¹⁶⁾ を層別因子として、治療群 1 (出血時投与群) 又は治療群 2 (本薬定期投与群) に 1 : 2 の比で無作為に割り付けた。用法・用量は、負荷投与として本薬 1.0 mg/kg を皮下投与後、翌日から本薬 0.25 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与 (以下、「旧用法・用量」) とされた。

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

治療群 2 : 主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

- ② 非無作為割付け群 :

治療群 3 : 4255 試験から本試験への移行を同意した症例 (目標症例数 30 例) を対象に、負荷投与を行わず、主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。

治療群 4 : 4322 試験で登録前に FVIII 製剤又は FIX 製剤による定期投与を少なくとも 24 週間受けていた症例 (目標症例数 60 例) を対象に、主要パート及び延長パートにて本薬を旧用法・用量で投与。さらに、4322 試験の残りの症例のうち、治療群 1、2 及び 3 への登録基準を満たさなかった症例も加わる。

(2) 試験再開後の試験デザイン

試験中断時点で、治療群 1 及び 2 の予定症例数の約 12% (7/60 例、治療群 1 : 2 例、治療群 2 : 5 例) が組み入れられていた。本試験では 4311 試験 (中断前の割付けを維持) とは異なり、中断前に治療群 1 又は 2 に組み入れられた症例は、再開後に治療群 4 に、中断前に治療群 3 又は 4 に組み入れられた症例

¹⁴⁾ 血友病の重症度の選択基準は、重症 HA (FVIII 活性 1%未満)、重症及び中等症 HB (FIX 活性 2%以下) とされた。

¹⁵⁾ 治療期間を 6 カ月間と設定し、出血時投与の HA 及び HB での ABR をそれぞれ 24 及び 18、本薬による出血予防での ABR を 3、年間の過分散を 7 と仮定した。有意水準両側 5%とすると、治療群 1 (出血時投与) に対する治療群 2 (本薬定期投与) の優越性を示すための検出力は、HA で 21 例 (本薬群 14 例、対照群 7 例) 確保した場合に約 92%、HB で 33 例 (本薬群 22 例、対照群 11 例) 確保した場合に約 93%であった。

¹⁶⁾ スクリーニング前 24 週間の出血回数 (9 回未満、9 回以上)

は、最初と同じ治療群に割り当てることとされ、再開後に新たに組み入れられた症例のみが、再開後の治療群 1 又は 2 に無作為割付された（目標症例数 60 例¹⁷⁾）。

再開後は、主要パート（24 週間（治療群 1）、又は 32 週間以上（治療群 2～4））及び延長パート（最長 265 週間）から構成された。また、本薬の新たな用法・用量（以下、「新用法・用量」）は 4311 試験と同じく、以下のように設定された。

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

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

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

本試験には 156 例が組み入れられ、156 例全例が SAS とされた。試験再開後に新たに治療群 1 又は 2 に組み入れられたか、治療群 3 又は 4 に割り当てられ本薬を新用法・用量で投与された 148 例全例が FAS とされた。SAS のうち、134 例に本薬が旧用法・用量又は／及び新用法・用量で 1 回以上投与された¹⁸⁾。治療群の内訳は表 5 のとおりであった。

表 5 4307 試験の症例組入れ

	治療群 1		治療群 2		治療群 3		治療群 4		計	
	HA	HB	HA	HB	HA	HB	HA	HB	HA	HB
SAS	9	12	18	24	10	0	53	30	90	66
FAS	9	12	18	24	9	0	46	30	82	66
中断前の組入れ	1	1	3	2	10	0	18	2	32	5
再開せず	1	0	1	0	1	0	5	0	8	0
再開後の組入れ	9	12	18	24	0	0	31	25	58	61
本薬 1 回以上投与 症例数 ^{a)}	— (7)	— (10)	18	24	10	0	52	30	80 (87)	54 (64)
日本人内数	0	0	0	0	2	0	6	1	8	1

a) 括弧内は延長パートを含む例数（治療群 1 は延長パートで本薬投与）

出血エピソードに関連する評価項目は、FAS 及びその OTwoATexBR 解析データセットを用い、血友病型（HA、HB）の集団別に解析された。OTwoATexBR 解析データセットには、症例が試験再開後に出血時投与又は新用法・用量での本薬投与を受けた観察期間のデータのみが含まれ、試験中断前のデータは除かれた。ただし、出血時投与、本薬定期投与のいずれにおいても、補助治療（出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用）を受けた期間は含まないこととされた。

¹⁷⁾ 計画変更後の治療期間を 24 週間（治療群 1）及び 32 週間（治療群 2）とし、出血時投与の HA 及び HB での ABR をそれぞれ 24 及び 18、本薬による出血予防での ABR を 3～5、年間の過分散を 13 と仮定した。有意水準両側 5% とすると、治療群 1（出血時投与）に対する治療群 2（本薬定期投与）の優越性を示すための検出力は、HA で 21 例（本薬群 14 例、対照群 7 例）確保した場合に 82% 以上、HB で 33 例（本薬群 22 例、対照群 11 例）確保した場合に 79% 以上であった。

¹⁸⁾ SAS の残りの 22 例のうち、21 例は治療群 1 に割り当てられたため、主要パートにおいて本薬の投与はされなかった。残りの 1 例は、試験中断前に治療群 1 に組み入れられたが中断中に試験中止となった。なお、本試験における投与中止例（21 例）の内訳は、有害事象（6 例）、プロトコル逸脱（1 例）、無効（1 例）、治験実施者の裁量（3 例）及びその他（10 例）であった。試験中止例は 20 例で、その内訳は同意撤回（14 例：治療群 2（2 例）、治療群 3（2 例）、治療群 4（10 例））、治験実施者の決断（5 例：治療群 1（1 例）、治療群 3（2 例）、治療群 4（2 例））及び死亡（1 例：治療群 4（1 例））であった。

検証的解析のカットオフ時点¹⁹⁾での観察期間の中央値〔範囲〕は、HAで治療群1は24.1〔24.0, 36.3〕週、治療群2は32.9〔21.4, 80.4〕週、治療群3は80.1〔6.3, 88.1〕週、治療群4は54.4〔18.3, 88.1〕週、HBで治療群1は24.1〔23.6, 44.1〕週、治療群2は32.3〔2.6, 80.3〕週、治療群4は32.3〔0.6, 87.4〕週であった。

有効性について、主要評価項目は治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数とされた。治療群1（出血時投与群）及び治療群2（本薬定期投与群）について、負の二項回帰モデルによるABR⁹⁾推定値が算出され、HA解析対象集団及びHB解析対象集団それぞれにおいて、治療群2では治療群1と比較して有意にABRが低かった（表6）。なお、日本人症例は、治療群1及び2に組み入れられなかった。

表6 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのABRの群間比較（FAS、OTwoATexBR解析データセット）

	治療群 1	治療群 2	ABR 比	p 値
HA 解析対象集団	9 例	18 例		
ABR の平均の推定値 [95%CI] ^{a)}	19.3 [11.25, 33.03]	2.7 [1.63, 4.59]	0.14 [0.07, 0.29]	<0.001
HB 解析対象集団	12 例	24 例		
ABR の平均の推定値 [95%CI] ^{a)}	14.8 [8.14, 26.86]	3.1 [1.91, 5.04]	0.21 [0.10, 0.45]	<0.001

a) 治療法、スクリーニング前 24 週間の出血回数（9 回未満、9 回以上）を因子とし、観察期間の長さの対数値をオフセット項として含む負の二項回帰モデルによる。ABR の単位は回／人・年。有意水準両側 5%（HA 集団と HB 集団の評価はそれぞれ独立しているものとみなし、検定の多重性は調整していない）

安全性について、試験期間全体（本薬の用法・用量に関係なく、出血時投与又は本薬による治療を受けた（On treatment）症例における治療期間全体）のデータ（On treatment 解析データセット）が評価された。検証的解析のカットオフ時点（2022 年 7 月 12 日）までに、治療群 1 の主要パートにおいて HA は 22.2%（2/9 例）に 2 件、HB は 33.3%（4/12 例）に 3 件、治療群 1 の延長パートにおいて HA は 28.6%（2/7 例）に 3 件、HB は 20.0%（2/10 例）に 3 件、治療群 2～4 では HA は 75.0%（60/80 例）に 232 件（治療群 2：50.0%（9/18 例）に 15 件、治療群 3：80.0%（8/10 例）に 43 件、治療群 4：82.7%（43/52 例）に 174 件）、HB は 74.1%（40/54 例）に 170 件（治療群 2：62.5%（15/24 例）に 51 件、治療群 4：83.3%（25/30 例）に 119 件）の有害事象が認められた。SAS（156 例）のうち、本薬が 1 回以上投与された HA（87 例）及び HB（64 例）の各解析対象集団で 3%超に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。

¹⁹⁾ 検証的解析のカットオフは出血時投与群（治療群 1）のすべての症例が 24 週の来院を完了（又は中止）し、本薬の定期投与群（治療群 2 及び 4）のすべての症例が 32 週の来院を完了（又は中止）した時点と定義

表7 3%超^{a)}に認められた有害事象 (SAS、On treatment 解析データセット)

治療群	出血時投与		本薬定期投与									
	1 (主要パート)		1 (延長パート)		2		3		4		計	
HA 解析対象集団												
解析対象例数：N	N=9		N=7		N=18		N=10		N=52		N=87	
発現例数：n、発現件数：e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
COVID-19	0	0	0	0	1 (5.6)	1	2 (20.0)	2	9 (17.3)	9	12 (13.8)	12
プロトロンビンフラグメント1・2 増加	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	4	6 (11.5)	6	8 (9.2)	10
フィブリンD ダイマー増加	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2	7 (13.5)	7	8 (9.2)	9
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1	1 (10.0)	1	6 (11.5)	7	8 (9.2)	9
上気道感染	0	0	1 (14.3)	1	2 (11.1)	2	0	0	4 (7.7)	5	7 (8.0)	8
発熱	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2	3 (5.8)	5	5 (5.7)	7
関節痛	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2	3 (5.8)	3	5 (5.7)	5
高血圧	1 (11.1)	1	0	0	0	0	1 (10.0)	1	3 (5.8)	3	4 (4.6)	4
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.8)	4	3 (3.4)	4
頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	3	1 (1.9)	1	3 (3.4)	4
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (5.6)	1	0	0	2 (3.8)	2	3 (3.4)	3
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.8)	3	3 (3.4)	3
HB 解析対象集団												
解析対象例数：N	N=12		N=10		N=24		N=0		N=30		N=64	
発現例数：n、発現件数：e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
COVID-19	1 (8.3)	1	0	0	3 (12.5)	3	—	0	4 (13.3)	4	7 (10.9)	7
頭痛	0	0	0	0	3 (12.5)	3	—	0	2 (6.7)	4	5 (7.8)	7
注射部位反応	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	3 (10.0)	5	4 (6.3)	6
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	3 (10.0)	4	4 (6.3)	5
フィブリンD ダイマー増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	3 (10.0)	3	4 (6.3)	4
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	—	0	3 (10.0)	9	3 (4.7)	9
上気道感染	0	0	0	0	2 (8.3)	2	—	0	1 (3.3)	2	3 (4.7)	4
関節痛	0	0	0	0	3 (12.5)	3	—	0	0	0	3 (4.7)	3
高血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	2 (6.7)	2	3 (4.7)	3
尿閉	0	0	0	0	1 (4.2)	3	—	0	1 (3.3)	1	2 (3.1)	4
発熱	0	0	0	0	0	0	—	0	2 (6.7)	3	2 (3.1)	3
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	—	0	2 (6.7)	3	2 (3.1)	3
浮動性めまい	0	0	1 (10.0)	1	1 (4.2)	1	—	0	0	0	2 (3.1)	2
齲歯	0	0	0	0	2 (8.3)	2	—	0	0	0	2 (3.1)	2
下痢	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	1 (3.3)	1	2 (3.1)	2
腎結石症	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	1 (3.3)	1	2 (3.1)	2
鼻閉	0	0	0	0	1 (4.2)	1	—	0	1 (3.3)	1	2 (3.1)	2
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	—	0	2 (6.7)	2	2 (3.1)	2
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	—	0	2 (6.7)	2	2 (3.1)	2
歯痛	0	0	0	0	0	0	—	0	2 (6.7)	2	2 (3.1)	2

MedDRA/J ver. 25.0

a) HA 解析対象集団 (87 例) 又は HB 解析対象集団 (64 例) における発現割合 (%)

副作用は HA で 33.3% (29/87 例：治療群 1：0 例、治療群 2：4 例、治療群 3：2 例、治療群 4：23 例) に 53 件 (フィブリン D ダイマー増加、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加各 9 件、注射部位紅斑 4 件、そう痒症 3 件、線維素溶解、注射部位反応、好中球減少症各 2 件、肝酵素上昇、プロトロンビン量増加、フォンウィルブランド因子抗原増加、疲労、注射部位内出血、注射部位血腫、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、アトピー性皮膚炎、紅斑、深部静脈血栓症、高血圧、表在性静脈血栓症、急性心筋梗塞、頻脈、耳鳴、腹腔内出血、挫傷、関節痛、認知障害、肺塞栓症各 1 件)、HB で 28.1% (18/64 例：治療群 1：0 例、治療群 2：3 例、治療群 4：15 例) に 38 件 (注射部位紅斑 9 件、注射部位反応 6 件、注射部位発疹 5 件、注射部位内出血、注射部位血腫、フィブリン D ダイマー増加各 2 件、注射部位結節、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中

アルカリホスファターゼ増加、線維素溶解、プロトロンビンフラグメント1・2増加、誤用量投与、過量投与、好酸球増加症、腹腔内出血、臍紅斑各1件）認められた。

重篤な有害事象は、HAで8.0%（7/87例）に12件（治療群1：0例0件、治療群2：0例0件、治療群3：1例1件（心不全）、治療群4：6例11件（急性心筋梗塞、腹腔内出血、後腹膜出血、COVID-19、肺炎、深部静脈血栓症、表在性静脈血栓症、頭蓋脳損傷、筋肉内血腫、不全片麻痺、肺塞栓症各1件））認められた。これらのうち、急性心筋梗塞、腹腔内出血、深部静脈血栓症と肺塞栓症及び表在性静脈血栓症（同一の症例に発現）各1件は重篤な副作用とされ、転帰は、腹腔内出血の1例が死亡、急性心筋梗塞は回復、深部静脈血栓症と肺塞栓症及び表在性静脈血栓症は軽快とされた。なお、治療群1の本薬を投与しない期間中にHAでは重篤な有害事象は認めなかった。

また、HBで発現した重篤な有害事象は、10.9%（7/64例）に10件（治療群1：0例0件、治療群2：5例8件（尿閉2件、腸炎、腹部損傷、処置後血腫、下気道感染、血友病性関節症、浮動性めまい各1件）、治療群4：2例2件（腹腔内出血、自殺念慮各1件））認められた。これらのうち、腹腔内出血は重篤な副作用とされ、転帰は回復とされた。なお、治療群1の本薬を投与しない期間中に、HBでは16.7%（2/12例）に7件（腹水、腎不全、COVID-19、関節障害、肝不全、肝腎症候群、肝障害各1件）の重篤な有害事象が認められた。

死亡は1例（HAの治療群4）に認められ、死因は腹腔内出血と報告された。本薬との因果関係は、可能性ありと報告されたが、他の原因として基礎疾患である重症HAが報告されている²⁰⁾。

治験薬投与中止に至った副作用が4例6件に認められ、そのうち3例5件は重篤な副作用であった。また、2例2件が重篤でない副作用（頻脈、好中球減少症各1件）により、治験薬投与が一時中止された。

日本人症例の安全性について、検証的解析のカットオフ時点までに、100%（10/10例）に58件の有害事象が認められた。副作用は80.0%（8/10例）に19件（プロトロンビンフラグメント1・2増加6件、フィブリンDダイマー増加3件、肺塞栓症、深部静脈血栓症、表在性静脈血栓症、注射部位そう痒感、注射部位反応、肝酵素上昇、高血圧、耳鳴、認知障害、アトピー性皮膚炎各1件）認められた。転帰は、4例5件（プロトロンビンフラグメント1・2増加3件、耳鳴、認知障害各1件）で未回復と報告されたが、プロトロンビンフラグメント1・2増加3件、フィブリンDダイマー増加3件、注射部位反応、肝酵素上昇、高血圧、アトピー性皮膚炎各1件は回復、肺塞栓症、深部静脈血栓症、表在性静脈血栓症、注射部位そう痒感の各1件は軽快とされた。重篤な有害事象は2例に4件（心不全、深部静脈血栓症、肺塞栓症、表在性静脈血栓症各1件）認められ、転帰はいずれも軽快とされた。肺塞栓症と表在性静脈血栓症及び深部静脈血栓症（同一の症例に発現）は重篤な副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本邦では本薬は、インヒビターを保有する血友病患者（HAwI及びHBwI）に対する効能・効果で承認されている。今般の申請では、インヒビターを保有しない血友病患者（HA及びHB）を対象とした臨床試験成績を提示した。血友病は希少疾患であり、本邦を含めて患者数が非常に限られていることから（本

²⁰⁾ 腹腔内出血は発現日不明、死亡確認日はDay 276。剖検にて、出血部位が特定され、他部位の出血や外傷、血栓塞栓症を示唆する所見はなし。本症例は4307試験参加前に4255試験でも本薬投与を受けていたが、いずれの試験でも出血エピソードの報告はなかった。

邦の患者数は HA : 5776 例、HB : 1294 例（血液凝固異常症全国調査令和 4 年度報告書））、臨床試験は、十分な数の症例を組み入れる目的で国際共同試験として実施した。HA 及び HB における出血傾向の抑制に対する有効性は、4307 試験において、無作為に割り付けた出血時投与群（治療群 1）と本薬定期投与群（治療群 2）における出血エピソード回数を比較検討して評価した。安全性については、HA 及び HB を対象とした 4307 試験及び 4255 試験に加え、HAwI 及び HBwI を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（4310 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（4311 試験）、健康成人及びインヒビター非保有血友病患者を対象とした 4 つの海外第Ⅰ相試験も含め評価した。継続中の 4307 試験及び 4311 試験については、それぞれ検証的解析のカットオフまで及び 56 週のカットオフ²¹⁾までの安全性結果を評価した。

機構は、以下のように考える。

HA 及び HB の疫学的背景、出血傾向の病態、治療コンセプト等は国内外で同様である。また、日本人と外国人の PK/PD に明らかな違いは認められていない（6.R 参照）。したがって、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。

以上より、本薬の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験である 4307 試験を主要な試験とし、本薬を定期投与した際の出血傾向の抑制効果を評価した。また、安全性については、評価資料として提出されたすべての臨床試験について、有害事象の発現状況等を評価した。なお、現在実施中の 4307 試験については、本申請臨床データパッケージに含まれていない、データカットオフ日以降の申請時点の安全性情報についても有害事象の発現状況を確認した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

7.R.2.1 本薬の有効性について

4307 試験の主要評価項目である治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数について、ABR を指標に主要解析を実施したところ、HA、HB いずれにおいても治療群 2（本薬定期投与）では治療群 1（出血時投与）と比較して有意に ABR が低下した（7.1.1 表 6 参照）。また、治療群 3 及び 4 を含む記述統計量は表 8 のとおりであった。

²¹⁾ 4311 試験は、初回承認では主要解析カットオフ（2021 年 12 月 27 日）時点まで、本申請では 56 週のカットオフ（2022 年 6 月 13 日）時点までの成績が評価資料に含まれた。56 週のカットオフ時点の成績には 127 例（HAwI : 76 例及び HBwI : 51 例）の症例が含まれ、治療群 1 に含まれていた 13 例が延長パートで本薬投与された。56 週のカットオフ時点での観察期間の中央値〔範囲〕は、治療群 1 は 72.0 [25.1, 80.6] 週、治療群 2 は 64.1 [3.1, 80.7] 週、治療群 3 は 80.0 [3.6, 88.7] 週、治療群 4 は 56.4 [2.0, 88.3] 週であった。

表 8 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR（回／年）の記述統計量
（FAS、OTwoATexBR 解析データセット）

	出血時投与	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2～4	治療群 1～4
HA 解析対象集団							
解析対象例数	9	7	18	9	46	73	80
平均曝露期間（週）	26.7	21.3	44.4	64.6	56.3	54.4	51.5
出血回数	122	15	63	4	165	232	247
ABR 中央値 [範囲]	19.6 [3.3, 71.7]	2.8 [0, 18.7]	2.9 [0, 29.5]	0.0 [0, 8.3]	2.3 [0, 37.1]	1.6 [0, 37.1]	1.6 [0, 37.1]
ABR 平均値±標準偏差	27.5±20.1	4.5±6.7	4.5±7.0	1.1±2.7	4.6±7.8	4.2±7.2	4.2±7.1
HB 解析対象集団							
解析対象例数	12	10	24	0	30	54	64
平均曝露期間（週）	26.3	15.3	39.7	—	41.8	40.8	36.8
出血回数	97	15	56	—	133	189	204
ABR 中央値 [範囲]	14.9 [0, 50.9]	3.9 [0, 13.2]	1.6 [0, 11.9]	—	2.6 [0, 91.3]	1.6 [0, 91.3]	1.7 [0, 91.3]
ABR 平均値±標準偏差	16.2±15.4	4.3±4.6	3.2±4.0	—	10.2±20.2	7.1±15.6	6.7±14.4

なお、継続して実施中の 4307 試験の 56 週カットオフ時点の有効性についても確認したところ、上記の主要解析時点までの結果と同様であった（表 9）。

表 9 56 週カットオフ時点における治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR（回／年）の記述統計量
（FAS、OTwoATexBR 解析データセット）

	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2～4	治療群 1～4
HA 解析対象集団						
解析対象例数	7	18	9	46	73	80
平均曝露期間（週）	44.6	65.2	78.0	79.4	75.7	73.0
出血回数	32	87	5	225	317	349
ABR 中央値 [範囲]	2.6 [0, 19.9]	2.0 [0, 29.5]	0.0 [0, 8.3]	1.7 [0, 37.1]	1.6 [0, 37.1]	1.7 [0, 37.1]
ABR 平均値±標準偏差	4.7±6.9	4.2±7.0	1.1±2.7	4.2±6.9	3.8±6.6	3.9±6.6
HB 解析対象集団						
解析対象例数	10	24	0	30	54	64
平均曝露期間（週）	37.5	62.4	—	62.3	62.4	58.5
出血回数	35	89	—	178	267	302
ABR 中央値 [範囲]	3.3 [0, 11.6]	2.3 [0, 12.2]	—	2.8 [0, 91.3]	2.7 [0, 91.3]	2.8 [0, 91.3]
ABR 平均値±標準偏差	4.4±3.9	3.1±3.4	—	9.8±20.1	6.8±15.4	6.4±14.2

7.R.2.2 全集団と日本人集団の成績の一貫性について

4307 試験では、日本人症例は治療群 1 及び 2 に組み入れられておらず、HA が 8 例（治療群 3：2 例、治療群 4：6 例）、HB が 1 例（治療群 4）、治療群 3 及び 4 に組み入れられた。治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの ABR（記述統計量）の中央値 [範囲] は表 10 のとおりであった。

日本人症例数が少ないため結果の解釈に注意が必要ではあるが、本薬の定期投与を受けた全体集団（HA：80 例及び HB：64 例、治療群 1～4、表 8）及び日本人集団における結果から、日本人集団と全体集団において、有効性に明らかな差異は示唆されていない。

表 10 日本人症例の ABR（回／年）の記述統計量（FAS、OTwoATexBR 解析データセット）

	出血時投与	本薬定期投与					
	治療群 1	治療群 1	治療群 2	治療群 3	治療群 4	治療群 2～4	全体
HA 解析対象集団							
解析対象例数	0	0	0	2	6	8	8
平均曝露期間（週）	—	—	—	77.4	82.8	81.4	81.4
出血回数	—	—	—	1	17	18	18
ABR 中央値 [範囲]	—	—	—	0.3 [0, 0.6]	1.3 [0, 4.7]	0.3 [0, 4.7]	0.3 [0, 4.7]
ABR 平均値±標準偏差	—	—	—	0.3±0.4	1.7±2.0	1.4±1.8	1.4±1.8
HB 解析対象集団							
解析対象例数	0	0	0	0	1	1	1
平均曝露期間（週）	—	—	—	—	72.0	72.0	72.0
出血回数	—	—	—	—	0	0	0
ABR 中央値 [範囲]	—	—	—	—	—	—	—
ABR 平均値±標準偏差	—	—	—	—	—	—	—

7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討、インヒビター保有血友病において日本人集団と全集団で有効性及び安全性について明らかな違いは認められなかったこと、並びに 4307 試験及び 4311 試験の主要評価項目の結果は類似していたことより⁵⁾、インヒビター非保有血友病においても、日本人も含め本薬の有効性は示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。

既に初回承認時にインヒビター保有血友病において日本人も含め本薬の有効性は示されているが、本申請で提示された 4307 試験の主要解析等の結果から、インヒビター非保有血友病患者に対しても本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

本申請のデータカットオフ（2023 年 1 月 3 日）までに最終又は中間のデータベースロックが行われた、非介入試験である 4322 試験を除く 8 つの試験（第Ⅰ相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）、第Ⅱ相試験（4255 試験及び 4310 試験）の主要パート及び延長パート、2 つの第Ⅲ相試験は 4311 試験が 56 週のカットオフまで及び 4307 試験は 56 週カットオフのデータロック日まで）に基づき安全性の評価がされた。

重篤な有害事象は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験でのみ報告され、4255 試験で 16.7%（6/36 例）6 件、4310 試験で 20.0%（5/25 例）に 9 件、4311 試験で 17.3%（22/127 例）に 27 件、4307 試験で 9.3%（14/151）に 22 件認められた。

死亡は、第Ⅲ相試験でのみ報告され、4311 試験で 7 例（初回承認時までは 5 例）、4307 試験で 1 例に認められた。4311 試験の新たな死亡 2 例は、試験再開後の本薬投与期間中に報告され、死因はアルコール性昏睡及び頭蓋内出血であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。4307 試験の 1 例は試験再開後の本薬投与期間中に報告され、死因は腹腔内出血であった。本薬との因果関係は可能性ありとされた。

ショック、アナフィラキシーはいずれの臨床試験でも認められなかった。過敏症は、4311 試験で 3 例 5 件（治療群 2 の 1 例 1 件及び治療群 4 の 2 例 4 件）、4255 試験で 0.15 mg/kg 投与された 1 例に 3 件認められ、4311 試験の治療群 4 の 1 例で認められた 3 件を除き、いずれも本薬との因果関係があり又は可

能性ありとされたが、転帰はいずれも回復とされた。4311 試験のうち 2 例が治験薬の投与を中止した。そのうちの 1 例は重篤な過敏症であった。

4311 試験の 56 週のカットオフ（2022 年 6 月 13 日）から本申請のデータカットオフ（2023 年 1 月 3 日）までに、5 例 6 件の重篤な有害事象（手根管症候群、血尿、喉頭血腫、腹痛、精巣胚細胞性混合腫瘍及び筋肉内出血各 1 件）が認められた。いずれも本薬との因果関係は否定された。転帰は、精巣胚細胞性混合腫瘍及び筋肉内出血各 1 例 1 件の 2 件が回復したが後遺症ありとされ、それ以外は回復とされた。同様に、4307 試験の検証的解析のカットオフ（2022 年 7 月 12 日）から 56 週カットオフのデータロック日（2023 年 3 月 10 日）までに、9 例 9 件の重篤な有害事象（腎血腫、靱帯捻挫、外傷性血腫、腹痛、軟骨損傷、尿管結石症、肺炎、ロタウイルス胃腸炎及び部分発作各 1 件）が認められた。いずれも本薬との因果関係は否定された。転帰は、部分発作の 1 例 1 件が未回復とされ、それ以外は回復とされた。

また、年齢別の安全性について、安全性併合データ（4159 試験、4255 試験、4310 試験、4311 試験及び 4307 試験）における年齢層別の有害事象の発現状況を表 11 に、いずれかの年齢層で 3%以上の症例に認められた有害事象を表 12 に示す。有害事象及び副作用の発現割合は成人症例で高いが、重篤及び重度の有害事象に差は無かった。

表 11 年齢層別の有害事象の概要（4159 試験、4255 試験、4310 試験、4311 試験及び 4307 試験、SAS）

年齢層		青年（12歳～17歳）（78例）		成人（18歳以上）（242例）	
		例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象		48（61.5）	174	193（79.8）	1177
重篤な有害事象		11（14.1）	14	34（14.0）	49
副作用		21（26.9）	32	91（37.6）	278
投与中止に至った有害事象		2（2.6）	2	8（3.3）	10
重症度	重度	10（12.8）	13	25（10.3）	38
	中等度	9（11.5）	18	82（33.9）	218
	軽度	42（53.8）	143	179（74.0）	921

表 12 いずれかの年齢層で3%以上に認められた有害事象
(4159 試験、4255 試験、4310 試験、4311 試験及び 4307 試験、SAS)

年齢層	青年 (12 歳～17 歳) (78 例)		成人 (18 歳以上) (242 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
上咽頭炎	4 (5.1)	5	32 (13.2)	46
COVID-19	3 (3.8)	4	31 (12.8)	32
上気道感染	4 (5.1)	5	23 (9.5)	34
インフルエンザ	2 (2.6)	2	11 (4.5)	12
咽頭炎	1 (1.3)	1	10 (4.1)	11
ウイルス性上気道感染	3 (3.8)	5	1 (0.4)	1
発熱	6 (7.7)	7	17 (7.0)	21
注射部位紅斑	5 (6.4)	8	14 (5.8)	22
注射部位内出血	1 (1.3)	1	13 (5.4)	22
注射部位血腫	1 (1.3)	1	12 (5.0)	27
注射部位反応	3 (3.8)	3	9 (3.7)	14
注射部位出血	0	0	8 (3.3)	17
関節痛	3 (3.8)	3	29 (12.0)	44
背部痛	0	0	9 (3.7)	15
関節腫脹	3 (3.8)	3	4 (1.7)	4
転倒	1 (1.3)	2	8 (3.3)	10
靱帯捻挫	3 (3.8)	3	4 (1.7)	5
下痢	1 (1.3)	1	13 (5.4)	15
嘔吐	3 (3.8)	3	5 (2.1)	5
フィブリン D ダイマー増加	2 (2.6)	2	26 (10.7)	37
プロトロンビンフラグメント 1・2 増加	2 (2.6)	2	15 (6.2)	24
プロトロンビン量増加	0	0	10 (4.1)	15
頭痛	4 (5.1)	4	25 (10.3)	39
口腔咽頭痛	3 (3.8)	5	7 (2.9)	10
高血圧	1 (1.3)	1	12 (5.0)	12
過敏症	3 (3.8)	5	1 (0.4)	3

MedDRA/J ver. 25.0

機構は、提出された臨床試験結果からは、青年と成人の安全性プロファイルに大きな差は認められていないと考える。また、初回承認時⁵⁾における有害事象の発現傾向とも明らかな差は認められていない。血栓塞栓性事象については 7.R.3.1、ADA については 6.R に記載する。

7.R.3.1 臨床試験において発現した血栓塞栓性事象について

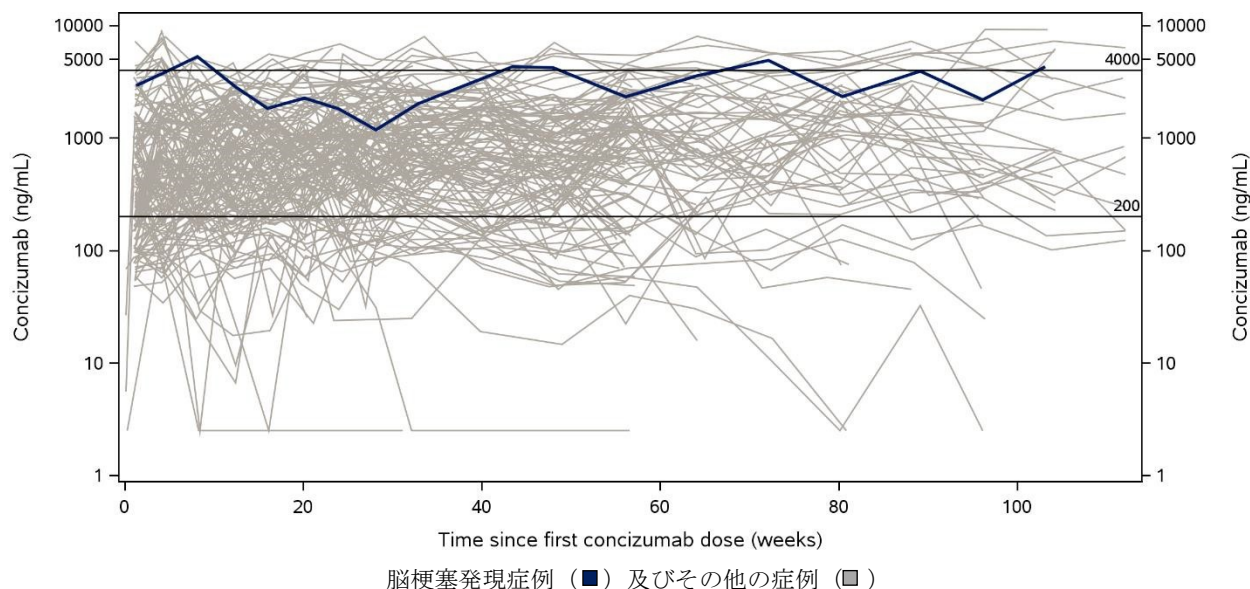
4311 試験及び 4307 試験において 3 例 5 件の重篤な血栓塞栓性事象が発生した（変更前用量の投与期間）⁵⁾。これにより試験は一時中断され、用法・用量の変更、破綻出血治療時ガイダンスの更新等のリスク軽減措置を講じた上で試験が再開された。それ以降、血栓塞栓性事象は報告されていなかったが、本申請のデータカットオフ（2023 年 1 月 3 日）以降に、4307 試験の治療群 3 の HA（6■歳、男性）に脳梗塞が認められた（転帰：回復したが後遺症あり）。本症例の経過等について、申請者は以下のように説明している。

本症例は 2013 年より高血圧の既往があり降圧薬にて治療されていた。2020 年に撮影された心臓 MRI では明らかな異常は認められていなかった。脳梗塞発現後の MRI 及び CT 所見を専門医（神経放射線科）が確認したところ、高血圧患者によく認められる部位（穿通動脈）の病変であり、これを踏まえ治験責任医師により本薬との因果関係なしと評価された。申請者としても、虚血性及び出血性脳卒中のリスク因子である高血圧に加え、加齢も脳卒中のリスク因子と考える。

本症例の有害事象としてはウイルス性心膜炎及び COVID-19 も認められたが、それぞれ本事象発現の約 33 カ月前及び 17 カ月前に回復しており、同様に本事象との関連はないと考える。本症例は第Ⅱ相試

験である 4255 試験から治験に参加し、本薬を 5 年間以上投与されていた（第Ⅱ相試験では本薬 0.15 mg/kg/日、第Ⅲ相試験（再開後）では本薬 0.20 mg/kg/日の維持用量を継続²²⁾）。4307 試験における本薬の血漿中トラフ濃度の推移は図 10 のとおりであった。

図 10 4307 試験における本薬投与前の血漿中トラフ濃度 (ng/mL) の推移
(HA 及び HB、SAS、OTexBR 解析データセット)



なお、独立データモニタリング委員会は、本事象を踏まえた試験計画変更の必要はないと判断した。安全性併合データ（4159 試験、4310 試験、4255 試験、4311 試験及び 4307 試験）において、ベースライン時の BMI、既往歴及び併発疾患に基づいた血栓塞栓リスク因子を有する症例の割合は 22.5% (76/338 例) と一定数存在しており、中でも高血圧 (15.1% (51/338 例))、BMI が 35 kg/m² 超 (4.7% (16/338 例)) の頻度が高かった。また、血友病は出血性疾患であるため、心血管リスク因子に対する適切な予防治療や介入を受けておらず、そのため心血管リスク因子の影響を受けやすい可能性もある。

以上の状況は初回承認時までと同様であり、添付文書等にて既に注意喚起している内容に、新たなリスク低減策を追加する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

重篤な血栓塞栓性事象に分類された脳梗塞発現症例は、高血圧の長期間の既往を有し、本薬濃度は比較的高値で推移していた。本症例について、治験計画上の安全対策に加えて、初回承認時の添付文書で注意喚起²³⁾されているとおり、追加の用量調節も安全性の観点からは取り得る対策の一つであった可能性はある。一方、血栓塞栓症のリスク軽減においては、血中本薬濃度のみに注目するのではなく、本薬濃度の管理以外の対策も併せて行うことが重要である。脳梗塞発現と本薬投与との因果関係は否定されており、リスク低減措置を新たに追加する必要はないとの申請者の説明は受入れ可能であるが、実施中の使用成績調査等において情報収集するとともに、通常のリスク最小化活動により対応していくこと

²²⁾ 本症例は、4255 試験：0.15 mg/kg で 119 週 (①)、4307 試験：中断前に 0.25 mg/kg で 7 週 (②)、再開後に 0.20 mg/kg で 103 週 (③) の本薬投与を受けた。①～③の期間における、治療を要する自然出血及び外傷性出血イベントは、①及び②は無し、③は 2 回 (ABR 1.0)。治療を要さない自然出血及び外傷性出血イベントは、①で 15 回 (ABR 6.7)、②及び③で無し。

²³⁾ 添付文書 7.1.3 項：患者の臨床症状により、必要に応じて本薬の血中濃度を測定し、追加の用量調節も考慮すること。

が適当と考える。なお、添付文書等での注意喚起について、医療関係者及び患者に対して引き続き周知していくことも重要と考える。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、既に承認されたインヒビターを保有する先天性血友病に加え、インヒビターを保有しない先天性血友病についても臨床試験成績から本薬の定期投与の有効性は期待できると考える。また、効能・効果においてインヒビターの保有と非保有を書き分ける必要性はないことから、本薬の効能・効果は、「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と考える。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

インヒビターを保有しない HA 及び HB は、一般的に血液凝固因子（FVIII 又は FIX 製剤）の補充療法で治療される。この他、HA に対しては、定期投与が可能なエミシズマブ製剤が本邦で承認されている。

血液凝固因子の補充には静脈内投与が必要であるため、血管確保が困難な患者では定期投与が困難な場合がある。HA では近年、皮下投与が可能なエミシズマブ製剤の利用が増加している。しかし、エミシズマブ製剤については、ADA の出現のために定期投与を継続できない患者が存在する（Haemophilia 2021; 27:984-92、血栓止血誌 2020; 31:93-104）。そのような患者では治療方法の変更が検討されるため、皮下投与が可能な製剤の選択肢として、本薬は有用である。また、HB に対する皮下投与の既存薬はなく、本薬は HB に対し皮下投与が可能な初めての製剤となる。加えて、エミシズマブ製剤よりも本薬は 1 回の注入量が少なく（注入量の多さは痛みにつながるとの報告（Adv Ther. 2019; 36:2986-96）がある）、ペン型注入器は投与が容易であることから、注射時の負担軽減や、アドヒアランス改善に役立つ可能性がある。

機構は、臨床的位置づけについて、以下のように考える。

本薬のペン型注入器による投与は利便性がある。また、既存薬が静注製剤のみとなる HB を中心に、血管確保が困難な患者等においては有用性が期待できる。一方、半減期延長型製剤など投与間隔が長い製剤を使用している患者が本薬を使用する際には、1 日 1 回投与を忘れないよう留意する必要がある。また、ADA は本薬でも発現しており、本薬の使用実績は乏しいことから、ADA の影響については製造販売後臨床試験等で今後得られる情報も注視していく必要がある。

以上より、本薬は、インヒビターを保有しない先天性血友病の定期投与による補充療法における新たな選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

7.R.5 用法・用量について

用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

本薬の作用機序はインヒビターの有無にかかわらず同じであることから、HA 及び HB、ならびに HAwI 及び HBwI に対して同じ推奨用法・用量が適用される。

第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験）の用法・用量は、重篤な血栓塞栓性事象の発現を受けた第Ⅲ相試験（4311 試験及び 4307 試験）中断後、試験再開にあたり、以下のように変更した（7.1.1 参照）。新用法・用量では、投与開始から 4 週後に投与前の血漿中本薬濃度を測定し、血漿中本薬濃度に基づいて、以下のように維持用量を選択する設定とした。

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

4307 試験において、新用法・用量で本薬の定期投与を受けた治療群 2～4 は HA が 73 例、HB が 54 例であった。HA では、このうち 2 例が維持用量設定前に試験を中止し、残りの 71 例のうち 54 例 (76.1%) が 0.20 mg/kg の用量を維持し、13 例 (18.3%) が 0.25 mg/kg に増量し、4 例 (5.6%) が 0.15 mg/kg に減量した。HB では、4 例が維持用量の設定をせずに試験を中止し、残りの 50 例のうち 27 例 (54.0%) が 0.20 mg/kg の用量を維持し、18 例 (36.0%) が 0.25 mg/kg に増量し、5 例 (10.0%) が 0.15 mg/kg に減量した。

4311 試験においては、56 週のカットオフでの OTexIR 解析データセットにおいて、本薬の新用法・用量による投与を受けた治療群 1～4 は、HAWI 及び HBWI で 112 例であった。このうち 2 例が試験を中止し、残りの 110 例のうち 79 例 (71.8%) が 0.20 mg/kg の用量を維持し、30 例 (27.3%) が 0.25 mg/kg に増量し、1 例 (0.9%) が 0.15 mg/kg に減量した。

4307 試験及び 4311 試験から、維持用量の調節により、血漿中本薬濃度が安定し、シミュレーションにおいても集団レベルの本薬の曝露量のばらつきが小さくなることが示された (6.3 参照)。

以上、4307 試験においても新用法・用量における有効性及び安全性が確認されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、用法・用量について、初回承認時から変更はなく、以下のとおり設定している。

【用法・用量】(初回承認時より変更なし)

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

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

また、用法・用量に関連する注意には、(初回承認時と同じく) 用量調節のタイミングについて、投与開始から 4 週経過時点で測定した血中濃度に基づき実施し、投与開始から 8 週以内に行うことが望ましい旨、患者の臨床症状から必要に応じて追加の用量調節を考慮する旨の留意事項を記載している。

加えて、本薬は 1 日 1 回投与の必要があるが、短期間の投与忘れにより血中本薬濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある (6.R.2 参照)。申請者は投与忘れ時の対応について、以下の検討を行った。

第Ⅲ相試験の投与実態を確認したところ、4307 試験では 99.0% (HA 99.2% 及び HB 98.7%)、4311 試験では 98.9% の投与が 1 日 1 回で行われ、第Ⅲ相試験における投与忘れの発生は稀であった。第Ⅲ相試験では、4 回以上連続で投与無し又は 14 日間に 5 回以上の投与無しの場合に逸脱として記録され、計 14 例 (4307 試験 9 例、4311 試験 5 例) がこれに該当した。逸脱症例における出血イベント発現状況の概要を表 13 に示す。

表 13 4307 試験及び 4311 試験における投与忘れに関する逸脱症例及び出血状況

症例	投与 忘れ		投与忘れ開始日から出血 イベント発生までの日数	投与忘れ期間における出血 イベント（重症度、治療要否）
	回数	期間（日）		
4307 試験				
A	3	6	NA	なし
B	～6	6（11～12）	12	自然出血（重度、治療要）
	5	5		
C	>6	14	NA ^{a)}	不明
D	9	9	NA	なし
E	5	5	NA	なし
F	38	38	NA	なし
G	22	22	NA	なし
	12	53	NA	なし
	52	56	NA	なし
H	39	39	38	自然出血（軽～中等度、治療不要）
	6	6	0	自然出血（軽～中等度、治療要）
I	11	11	NA	なし
4311 試験				
J	～10	NA	NA ^{a)}	不明
K	47	47	NA	なし
	41	41	40	自然出血（軽～中等度、治療要）
L	4	4	NA	なし
M	4	4	NA	なし
	7	7	16	自然出血（軽～中等度、治療要）
N	不明 ^{b)}	不明 ^{b)}	NA	自然出血（重度、治療要）

a) 投与忘れ日の記録なし

b) 複数期間で患者日誌に投与量の入力なし。出血イベント（頭蓋内出血、転帰死亡）発現 8 日前の本薬濃度低下と、投与量入力なし期間が一致していること等から、本症例の投与不遵守が出血原因であることは否定できない症例（出血と本薬投与との因果関係はなし）。

臨床試験における投与忘れの理由は、休暇や多忙な予定の他に、施設での温度逸脱や輸入承認の遅れ等の管理上の問題、待機的大手術、試験中止等であった。実臨床における投与忘れの発生も稀であると考え、本薬の止血効果を維持するためには、患者が 1 日 1 回の投与を遵守すること（投与コンプライアンス）が不可欠であると考え。添付文書に記載した注意喚起に加えて、患者に投与記録手帳等の投与忘れ防止に役立つ資材を提供することを計画している。

投与忘れ後、血中本薬濃度を定常状態に戻すには、直ちに投与を再開することが重要である。薬物動態の M&S に基づき策定した投与忘れ期間別の再開用量を含む具体的な対応指針（6.R.2 参照）は、インタビューフォーム等の資材にて医療従事者に情報提供する。また、添付文書の用法・用量に関連する注意は、以下のように変更する。

【用法・用量に関連する注意】（変更案）

7.4 1 日 1 回投与を遵守すること。

7.5 投与を忘れた場合は、以下の事項に留意すること。

- 維持用量決定前：適切な維持用量が設定されないリスクを考慮し、維持用量決定のための連続した 4 週間の投与を直ちに開始することが望ましい。なお、投与忘れ期間と臨床像を慎重に確認した上で、新たな負荷投与の必要性を判断すること
- 維持用量決定後：
 - 投与を 1 回忘れた場合は、翌日の用量を増やすことはせず、処方された用量を投与すること。

- ・ 投与を連続して2回以上忘れた場合は、コンシズマブの血中濃度が大きく低下する可能性があるため、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。臨床像を慎重に確認した上で、1回の追加投与又は新たな負荷投与の必要性などを判断すること。

なお、再開時の投与量の検討に際し確認する臨床像としては、患者の臨床症状、出血状況、血栓塞栓症のリスク及び併発疾患を考慮すべきと考える。また、早期に投与を再開することが重要であるが、血中本薬濃度測定には期日を要することから、投与忘れ中の血中本薬濃度を測定し、その結果に基づき再開時の投与量を調整することは有用ではないと考える。

機構は、本薬の用法・用量及び用量調節のタイミングについて、初回承認時と同一の設定とすることは受入れ可能と考える。

また、投与忘れ時の対応については、以下のように考える。

投与忘れ後の再開用量等について、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより設定した具体的なガイダンス（6.R.2 参照）を情報提供することは有用である。一方、表 13 からは、投与忘れ日数と出血イベントの有無は患者により異なることが示唆される。また、血中本薬濃度は個体間差及び個体内変動が大きく、集団全体で予測される PK と投与忘れ日数のみの情報に基づき個々の患者における再開初日の増量（2～6 日の投与忘れ：維持用量の 2 倍量、7 日以上投与忘れ：負荷用量）の設定を一律に行うことは難しい。したがって、申請者が説明しているとおり、考慮すべき臨床像（患者の状態）等も併せて、資材にて情報提供する方針が妥当であると考ええる。

添付文書について、申請者の提案する注意喚起内容では、適切な維持用量が設定されないリスクに言及されている。しかし、維持用量の適切性は、最初の設定タイミング（投与開始 4～8 週後）以降の本薬濃度のモニタリングによっても確認、調整することが可能である。また、投与忘れ時の主な懸念としては、血中本薬濃度の低下による出血発現が患者の予後にはより重要であると考ええる。したがって、添付文書等においては、有効性低下のおそれに焦点を当てた注意喚起を行うことが適当と考える。注意喚起の具体的内容は、専門協議を踏まえて判断したい。

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。

製造販売後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、HA 又は HB を対象に、特定使用成績調査（登録期間：4 年間、観察期間：2 年間）の実施を計画しており、4 年で 30 例の登録を見込んでいる。また、本邦における承認日以降も、4307 試験を製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施し（評価期間：最長 296 週、予定症例数：158 例）、本薬の長期投与における安全性等を評価する計画である。これらの調査等では、血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシーを含む有害事象の発現状況について情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人症例は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ない。したがって、製造販売後には、使用実態下における HA 又は HB を対象とした製造販売後調査を実施し、使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り多く収集する必要がある。また、4307 試験の継続試験としての製造販売後臨床試験についても、本薬の安全性について長期の情報

を収集するうえで重要である。これらの調査等で得られた安全性情報については、臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。また、製造販売後に得られた安全性情報については、必要な情報を適切かつ速やかに臨床現場に提供する必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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（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、本品目について、FVIII 又は FIX に対するインヒビターの有無によらず、先天性血友病患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、定期投与の選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 25 日

申請品目

〔販 売 名〕 アレモ皮下注 15 mg、同皮下注 60 mg、同皮下注 150 mg、同皮下注 300 mg
〔一 般 名〕 コンシズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和 6 年 2 月 29 日

〔略語等一覧〕 別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、臨床的位置付けについて、以下の意見が出された。

- 本薬の臨床的位置付けは、定期投与による補充療法における新たな選択肢の一つと判断されているが、本薬は血友病患者で欠乏している凝固因子自体を補充するものではないため「補充療法」との表現は適さないと考える。
- 血友病 B における既存の医薬品の投与経路はすべて静脈内投与であるものの、週 1 回から 2 週 1 回投与が可能な製剤がある。これに対して、本薬は皮下投与という点でのメリットを期待できる一方で連日投与を要することや、投与忘れが続いた場合の対応の煩雑さ等を考慮すると、本薬の有用性は限定的と解される可能性もある。

機構は、以下のように考える。

本薬のような非凝固因子製剤（ノンファクター製剤）による治療は補充療法ではなく、その呼称は定まってははいない。ただし、出血傾向の抑制を目的として定期的に投与されるという点では本薬と既存の血液凝固因子製剤等は同様である。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、投与忘れについて、以下の意見が出された。

- 本薬の薬物濃度は個体間差や個体内変動が大きく、血中濃度のモニタリングによる用量調節が前提となっていることを踏まえると、添付文書で投与忘れ時の対応の注意喚起をすることは、本薬の有

効性・安全性を担保する上で、極めて重要と考える。実臨床で使用する際には、患者の状態をどのように確認するか、また増量と負荷投与を判断する指標を具体的に情報提供すべきと考える。

- PPK 解析モデルを用いた投与忘れ時のシミュレーションについては、曝露量の変動幅が大きく個々の患者に対する予測精度は低いと考えられるため、シミュレーション結果のみに基づき、投与忘れ日数に応じた再開時用量を一律に規定すること（6.R.2 参照）は困難である。そのため、添付文書においては、投与忘れ日数に加え、考慮すべき臨床像も確認の上で再開時用量を判断すべきと注意喚起することに賛成する。ただし、投与を連続して 2 回以上忘れた場合は、コンシズマブの血中濃度が大きく低下する可能性がある等の添付文書 7.5 項の記載（7.R.5 参照）は理論的根拠に乏しく、修正が必要と考える。

機構は、申請者に投与忘れ時の注意喚起を適切に修正するよう求め、以下のように対応された。

【用法・用量に関連する注意】

- 7.5 本剤の投与中止により数日間で血中コンシズマブ濃度が低下し、有効性が低下するおそれがある。投与を 1 回忘れた場合は、追加の負荷用量は投与せず、維持用量で 1 日 1 回投与を再開すること。投与を連続して 2 回以上忘れた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者にあらかじめ指導しておき、出血リスク等の患者の状態を確認した上で、再開時の用量（増量又は負荷投与を含む）を指示すること。

なお、2 回以上の投与忘れ時の用量や、確認すべき患者の状態は、目安として資材にて情報提供する。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 及び表 16 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 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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

（本申請において変更なし）

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・製造販売後臨床試験（4311 試験：HAwI 又は HBwI） ・製造販売後臨床試験（4307 試験：インヒビターを保有しない HA 又は HB）^{a)} ・一般使用成績調査（全例調査）（HAwI 又は HBwI） ・特定使用成績調査（インヒビターを保有しない HA 又は HB） ・市販直後調査（HAwI 又は HBwI） ・市販直後調査（インヒビターを保有しない HA 又は HB）	・医療関係者への情報提供（適正使用資材の作成及び提供） ・患者への情報提供（適正使用資材の作成及び提供、連絡カードの交付及び携行） ・市販直後調査による情報提供

（下線部：今回の申請に伴う変更）

- a) 本申請の承認後に 4307 試験を製造販売後臨床試験に読替え、試験終了時点（最長 296 週）まで実施。

表 16 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下での本薬投与時の長期安全性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	インヒビターを保有しない HA 又は HB
観察期間	2 年間
予定症例数	30 例（登録期間：4 年、調査期間：6 年）
主な調査項目	副作用、血栓塞栓症やショック／アナフィラキシーの有害事象の件数等

1.3 小児開発について

本品目は、機構の対面助言（対面助言番号：P）において 12 歳未満の小児を対象とした開発計画を確認済みである。

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。なお、再審査期間は残余期間（令和 15 年 9 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果]

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

（取消線部削除）

[用法・用量]

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

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

（変更なし）

[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	Annualised bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
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-time curve from time zero to t	投与後 0～t 時間までの AUC
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BOV	Between-occasion (within-subject) variability	(個体内) 時期間変動
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第IX因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第VIII因子
FXa	Activated coagulation factor X	活性型血液凝固第X因子
GCV	Geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HA (wI)	Haemophilia A (with inhibitors)	(インヒビター保有) 先天性血友病 A 患者
HB (wI)	Haemophilia B (with inhibitors)	(インヒビター保有) 先天性血友病 B 患者
M&S	Modeling and Simulation	モデリング&シミュレーション
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH (医薬品規制調和国際会議) 国際医薬用語集 日本語版
OTexBR	On-treatment without data before restart	試験再開前のデータを除く On-treatment
OTexIR	On-treatment without data on initial regimen	中断前の旧用法・用量投与期間のデータを除く On treatment
OTwoATexBR	On-treatment without ancillary therapy excluding data before restart	試験再開後で、出血時投与又は本薬定期投与を受けており、かつ補助治療を受けていない On treatment
PD	Pharmacodynamic (s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
TF	Tissue factor	組織因子
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
エミシズマブ製剤	—	エミシズマブ (遺伝子組換え)、ヘムライブラ皮下注 30mg、同皮下注 60mg、同皮下注 90mg、同皮下注 105mg、同皮下注 150mg
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	コンシズマブ (遺伝子組換え)