

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注150mgペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 日

令和 6 年 11 月 25 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前																																																										
別紙 16	2	<u>PFS</u> に対する <u>PFP</u> の血漿中本薬濃度の C_{\max} 及び AUC の幾何平均値の比 (PFP/PFS) とその 90%CI は 1.041 [0.937, 1.156] 及び 1.075 [0.952, 1.214] であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。	<u>PFP</u> に対する <u>PFS</u> の血漿中本薬濃度の C_{\max} 及び AUC の幾何平均値の比 (PFP/PFS) とその 90%CI は 1.041 [0.937, 1.156] 及び 1.075 [0.952, 1.214] であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。																																																										
別紙 23	表 23	<table><tr><th rowspan="2">ADA／中和抗体</th><th rowspan="2">ADA 陰性</th><th colspan="3">ADA 陽性</th></tr><tr><th>中和抗体陰性</th><th>中和抗体陽性</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>4.93±7.69 (93) 2.02 [0.00, 35.51]</td><td>3.37±4.34 (23) 2.02 [0.00, 19.48]</td><td>2.10±2.33 (17) 1.19 [0.00, 7.06]</td><td>6.97±6.66 (6) 5.28 [2.01, 19.48]</td></tr><tr><td>300 mg 増量集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table>	ADA／中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性			中和抗体陰性	中和抗体陽性	全体集団	4.93±7.69 (93) 2.02 [0.00, 35.51]	3.37±4.34 (23) 2.02 [0.00, 19.48]	2.10±2.33 (17) 1.19 [0.00, 7.06]	6.97±6.66 (6) 5.28 [2.01, 19.48]	300 mg 増量集団	(略)	(略)	(略)	(略)	<table><tr><th rowspan="2">ADA／中和抗体</th><th rowspan="2">ADA 陰性</th><th colspan="3">ADA 陽性</th></tr><tr><th>中和抗体陰性</th><th>中和抗体陽性</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>4.92±7.68 (93) 2.02 [0.00, 35.51]</td><td>3.34±4.32 (23) 2.02 [0.00, 19.48]</td><td>2.09±2.32 (17) 1.19 [0.00, 7.06]</td><td>6.90±6.66 (6) 5.06 [2.01, 19.48]</td></tr><tr><td>300 mg 増量集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table>	ADA／中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性			中和抗体陰性	中和抗体陽性	全体集団	4.92±7.68 (93) 2.02 [0.00, 35.51]	3.34±4.32 (23) 2.02 [0.00, 19.48]	2.09±2.32 (17) 1.19 [0.00, 7.06]	6.90±6.66 (6) 5.06 [2.01, 19.48]	300 mg 増量集団	(略)	(略)	(略)	(略)																								
ADA／中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性																																																											
		中和抗体陰性	中和抗体陽性																																																										
全体集団	4.93±7.69 (93) 2.02 [0.00, 35.51]	3.37±4.34 (23) 2.02 [0.00, 19.48]	2.10±2.33 (17) 1.19 [0.00, 7.06]	6.97±6.66 (6) 5.28 [2.01, 19.48]																																																									
300 mg 増量集団	(略)	(略)	(略)	(略)																																																									
ADA／中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性																																																											
		中和抗体陰性	中和抗体陽性																																																										
全体集団	4.92±7.68 (93) 2.02 [0.00, 35.51]	3.34±4.32 (23) 2.02 [0.00, 19.48]	2.09±2.32 (17) 1.19 [0.00, 7.06]	6.90±6.66 (6) 5.06 [2.01, 19.48]																																																									
300 mg 増量集団	(略)	(略)	(略)	(略)																																																									
別紙 29	17	Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1/4 併合群 1/10 例 (10.0%) に 2 件 (頭蓋骨骨折、脳出血各 1 例 1 件)、コホート 2/3/6 併合群 <u>1/10 例 (10.0%)</u> に 1 件 (関節痛) 認められたが、	Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1/4 併合群 1/10 例 (10.0%) に 2 件 (頭蓋骨骨折、脳出血各 1 例 1 件)、コホート 2/3/6 併合群 <u>1/10 例</u> に 1 件 (関節痛) 認められたが、																																																										
別紙 31	表 29	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群／投与期間</th><th colspan="2">出血時補充療法群 (33 例)</th></tr><tr><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td colspan="2">観察期間 (平均値±標準偏差 (日))</td><td>173.9±31.9</td><td>351.8±38.8</td></tr><tr><td colspan="2">出血例数 (例数 (%))</td><td>32 (97.0)</td><td>23 (69.7)</td></tr><tr><td rowspan="2">ABR (回/年)</td><td>平均値±標準偏差</td><td>39.65±22.20</td><td>3.21±3.94</td></tr><tr><td>最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]</td><td>39.86 [33.05, 48.07]</td><td>3.20 [2.10, 4.88]</td></tr><tr><td colspan="2">ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]</td><td colspan="2">0.080 [0.057, 0.113]</td></tr><tr><td colspan="2">p 値 ^{b)}</td><td colspan="2"><0.0001</td></tr></table>	投与群／投与期間		出血時補充療法群 (33 例)		観察期	本薬投与期	観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		173.9±31.9	351.8±38.8	出血例数 (例数 (%))		32 (97.0)	23 (69.7)	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	39.65±22.20	3.21±3.94	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	39.86 [33.05, 48.07]	3.20 [2.10, 4.88]	ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]		0.080 [0.057, 0.113]		p 値 ^{b)}		<0.0001		<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群／投与期間</th><th colspan="2">出血時補充療法群 (33 例)</th></tr><tr><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td colspan="2">観察期間 (平均値±標準偏差 (日))</td><td>183.5±9.8</td><td>352.7±39.3</td></tr><tr><td colspan="2">出血例数 (例数 (%))</td><td>32 (97.0)</td><td>23 (69.7)</td></tr><tr><td rowspan="2">ABR (回/年)</td><td>平均値±標準偏差</td><td>38.05±22.92</td><td>3.19±3.92</td></tr><tr><td>最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]</td><td>38.00 [31.03, 46.54]</td><td>3.18 [2.09, 4.85]</td></tr><tr><td colspan="2">ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]</td><td colspan="2">0.084 [0.059, 0.119]</td></tr><tr><td colspan="2">p 値 ^{b)}</td><td colspan="2"><0.0001</td></tr></table>	投与群／投与期間		出血時補充療法群 (33 例)		観察期	本薬投与期	観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		183.5±9.8	352.7±39.3	出血例数 (例数 (%))		32 (97.0)	23 (69.7)	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	38.05±22.92	3.19±3.92	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	38.00 [31.03, 46.54]	3.18 [2.09, 4.85]	ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]		0.084 [0.059, 0.119]		p 値 ^{b)}		<0.0001	
投与群／投与期間		出血時補充療法群 (33 例)																																																											
		観察期	本薬投与期																																																										
観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		173.9±31.9	351.8±38.8																																																										
出血例数 (例数 (%))		32 (97.0)	23 (69.7)																																																										
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	39.65±22.20	3.21±3.94																																																										
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	39.86 [33.05, 48.07]	3.20 [2.10, 4.88]																																																										
ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]		0.080 [0.057, 0.113]																																																											
p 値 ^{b)}		<0.0001																																																											
投与群／投与期間		出血時補充療法群 (33 例)																																																											
		観察期	本薬投与期																																																										
観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		183.5±9.8	352.7±39.3																																																										
出血例数 (例数 (%))		32 (97.0)	23 (69.7)																																																										
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	38.05±22.92	3.19±3.92																																																										
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	38.00 [31.03, 46.54]	3.18 [2.09, 4.85]																																																										
ABR (最小二乗平均値 ^{a)} の比 [95%CI]		0.084 [0.059, 0.119]																																																											
p 値 ^{b)}		<0.0001																																																											

別紙 31	表 30	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群／投与期間</th><th colspan="2">定期補充療法群（83 例）</th></tr><tr><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td colspan="2">観察期間 （平均値±標準偏差（日））</td><td>180.2±9.6</td><td>331.5±72.5</td></tr><tr><td colspan="2">出血例数（例数（％））</td><td>50 (60.2)</td><td>52 (62.7)^{b)}</td></tr><tr><td rowspan="2">ABR (回/年)</td><td>平均値±標準偏差</td><td>7.93±12.92</td><td>5.18±8.04</td></tr><tr><td>最小二乗平均値^{a)} [95%CI]</td><td>7.90 [5.14, 10.66]</td><td>5.09 [3.40, 6.78]</td></tr><tr><td colspan="2">ABR（最小二乗平均値^{a)} の差 [95%CI]</td><td colspan="2">-2.81 [-5.42, -0.20]</td></tr></table>	投与群／投与期間		定期補充療法群（83 例）		観察期	本薬投与期	観察期間 （平均値±標準偏差（日））		180.2±9.6	331.5±72.5	出血例数（例数（％））		50 (60.2)	52 (62.7) ^{b)}	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	7.93±12.92	5.18±8.04	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	7.90 [5.14, 10.66]	5.09 [3.40, 6.78]	ABR（最小二乗平均値 ^{a)} の差 [95%CI]		-2.81 [-5.42, -0.20]		<table><tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群／投与期間</th><th colspan="2">定期補充療法群（83 例）</th></tr><tr><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td colspan="2">観察期間 （平均値±標準偏差（日））</td><td>181.5±8.0</td><td>332.0±72.6</td></tr><tr><td colspan="2">出血例数（例数（％））</td><td>50 (60.2)</td><td>52 (62.7)^{b)}</td></tr><tr><td rowspan="2">ABR (回/年)</td><td>平均値±標準偏差</td><td>7.88±12.91</td><td>5.17±8.04</td></tr><tr><td>最小二乗平均値^{a)} [95%CI]</td><td>7.85 [5.09, 10.61]</td><td>5.08 [3.40, 6.77]</td></tr><tr><td colspan="2">ABR（最小二乗平均値^{a)} の差 [95%CI]</td><td colspan="2">-2.77 [-5.37, -0.16]</td></tr></table>	投与群／投与期間		定期補充療法群（83 例）		観察期	本薬投与期	観察期間 （平均値±標準偏差（日））		181.5±8.0	332.0±72.6	出血例数（例数（％））		50 (60.2)	52 (62.7) ^{b)}	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	7.88±12.91	5.17±8.04	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	7.85 [5.09, 10.61]	5.08 [3.40, 6.77]	ABR（最小二乗平均値 ^{a)} の差 [95%CI]		-2.77 [-5.37, -0.16]																																																																																																																					
		投与群／投与期間			定期補充療法群（83 例）																																																																																																																																																																				
観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																								
観察期間 （平均値±標準偏差（日））		180.2±9.6	331.5±72.5																																																																																																																																																																						
出血例数（例数（％））		50 (60.2)	52 (62.7) ^{b)}																																																																																																																																																																						
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	7.93±12.92	5.18±8.04																																																																																																																																																																						
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	7.90 [5.14, 10.66]	5.09 [3.40, 6.78]																																																																																																																																																																						
ABR（最小二乗平均値 ^{a)} の差 [95%CI]		-2.81 [-5.42, -0.20]																																																																																																																																																																							
投与群／投与期間		定期補充療法群（83 例）																																																																																																																																																																							
		観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																						
観察期間 （平均値±標準偏差（日））		181.5±8.0	332.0±72.6																																																																																																																																																																						
出血例数（例数（％））		50 (60.2)	52 (62.7) ^{b)}																																																																																																																																																																						
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	7.88±12.91	5.17±8.04																																																																																																																																																																						
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	7.85 [5.09, 10.61]	5.08 [3.40, 6.77]																																																																																																																																																																						
ABR（最小二乗平均値 ^{a)} の差 [95%CI]		-2.77 [-5.37, -0.16]																																																																																																																																																																							
別紙 34	表 33	<table><tr><th rowspan="2">出血事象</th><th colspan="6">治療を要した出血</th></tr><tr><th colspan="2">自然出血</th><th colspan="2">関節出血</th><th colspan="2">標的関節出血</th></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td>出血例数</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>ABR^{a)}</td><td>32.63 [25.79, 41.28]</td><td>2.45 [1.62, 3.72]</td><td>34.52 [27.84, 42.79]</td><td>2.85 [1.82, 4.46]</td><td>24.38 [18.27, 32.53]</td><td>1.84 [1.07, 3.18]</td></tr><tr><td>ABR の比^{b)} [95%CI]</td><td colspan="2">0.075 [0.053, 0.107]</td><td colspan="2">0.083 [0.057, 0.119]</td><td colspan="2">0.076 [0.048, 0.119]</td></tr><tr><td>出血事象</td><td colspan="6">治療の要否によらない出血</td></tr><tr><td></td><td colspan="6">総出血</td></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><td colspan="4"></td></tr><tr><td>出血例数</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR^{a)}</td><td>49.97 [42.09, 59.32]</td><td>7.41 [5.10, 10.75]</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR の比^{b)} [95%CI]</td><td colspan="2">0.148 [0.111, 0.198]</td><td colspan="4"></td></tr></table>	出血事象	治療を要した出血						自然出血		関節出血		標的関節出血		投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	出血例数	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	ABR ^{a)}	32.63 [25.79, 41.28]	2.45 [1.62, 3.72]	34.52 [27.84, 42.79]	2.85 [1.82, 4.46]	24.38 [18.27, 32.53]	1.84 [1.07, 3.18]	ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.075 [0.053, 0.107]		0.083 [0.057, 0.119]		0.076 [0.048, 0.119]		出血事象	治療の要否によらない出血							総出血						投与期	観察期	本薬投与期					出血例数	(略)	(略)					ABR ^{a)}	49.97 [42.09, 59.32]	7.41 [5.10, 10.75]					ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.148 [0.111, 0.198]						<table><tr><th rowspan="2">出血事象</th><th colspan="6">治療を要した出血</th></tr><tr><th colspan="2">自然出血</th><th colspan="2">関節出血</th><th colspan="2">標的関節出血</th></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td>出血例数</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>ABR^{a)}</td><td>30.93 [24.12, 39.67]</td><td>2.44 [1.61, 3.69]</td><td>32.86 [26.15, 41.29]</td><td>2.83 [1.81, 4.44]</td><td>23.18 [17.20, 31.24]</td><td>1.84 [1.06, 3.17]</td></tr><tr><td>ABR の比^{b)} [95%CI]</td><td colspan="2">0.079 [0.054, 0.114]</td><td colspan="2">0.086 [0.059, 0.125]</td><td colspan="2">0.079 [0.051, 0.124]</td></tr><tr><td>出血事象</td><td colspan="6">治療の要否によらない出血</td></tr><tr><td></td><td colspan="6">総出血</td></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><td colspan="4"></td></tr><tr><td>出血例数</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR^{a)}</td><td>47.76 [39.60, 57.60]</td><td>7.39 [5.08, 10.74]</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR の比^{b)} [95%CI]</td><td colspan="2">0.155 [0.116, 0.207]</td><td colspan="4"></td></tr></table>	出血事象	治療を要した出血						自然出血		関節出血		標的関節出血		投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	出血例数	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	ABR ^{a)}	30.93 [24.12, 39.67]	2.44 [1.61, 3.69]	32.86 [26.15, 41.29]	2.83 [1.81, 4.44]	23.18 [17.20, 31.24]	1.84 [1.06, 3.17]	ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.079 [0.054, 0.114]		0.086 [0.059, 0.125]		0.079 [0.051, 0.124]		出血事象	治療の要否によらない出血							総出血						投与期	観察期	本薬投与期					出血例数	(略)	(略)					ABR ^{a)}	47.76 [39.60, 57.60]	7.39 [5.08, 10.74]					ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.155 [0.116, 0.207]					
		出血事象		治療を要した出血																																																																																																																																																																					
自然出血			関節出血		標的関節出血																																																																																																																																																																				
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																			
出血例数	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)																																																																																																																																																																			
ABR ^{a)}	32.63 [25.79, 41.28]	2.45 [1.62, 3.72]	34.52 [27.84, 42.79]	2.85 [1.82, 4.46]	24.38 [18.27, 32.53]	1.84 [1.07, 3.18]																																																																																																																																																																			
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.075 [0.053, 0.107]		0.083 [0.057, 0.119]		0.076 [0.048, 0.119]																																																																																																																																																																				
出血事象	治療の要否によらない出血																																																																																																																																																																								
	総出血																																																																																																																																																																								
投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																							
出血例数	(略)	(略)																																																																																																																																																																							
ABR ^{a)}	49.97 [42.09, 59.32]	7.41 [5.10, 10.75]																																																																																																																																																																							
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.148 [0.111, 0.198]																																																																																																																																																																								
出血事象	治療を要した出血																																																																																																																																																																								
	自然出血		関節出血		標的関節出血																																																																																																																																																																				
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																			
出血例数	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)																																																																																																																																																																			
ABR ^{a)}	30.93 [24.12, 39.67]	2.44 [1.61, 3.69]	32.86 [26.15, 41.29]	2.83 [1.81, 4.44]	23.18 [17.20, 31.24]	1.84 [1.06, 3.17]																																																																																																																																																																			
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.079 [0.054, 0.114]		0.086 [0.059, 0.125]		0.079 [0.051, 0.124]																																																																																																																																																																				
出血事象	治療の要否によらない出血																																																																																																																																																																								
	総出血																																																																																																																																																																								
投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																							
出血例数	(略)	(略)																																																																																																																																																																							
ABR ^{a)}	47.76 [39.60, 57.60]	7.39 [5.08, 10.74]																																																																																																																																																																							
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.155 [0.116, 0.207]																																																																																																																																																																								
別紙 34	表 34	<table><tr><th rowspan="2">出血事象</th><th colspan="6">治療を要した出血</th></tr><tr><th colspan="2">自然出血</th><th colspan="2">関節出血</th><th colspan="2">標的関節出血</th></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td>出血例数^{a)}</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>ABR^{b)}</td><td>5.89 [3.57, 8.22]</td><td>3.78 [2.25, 5.31]</td><td>5.69 [3.36, 8.02]</td><td>4.13 [2.59, 5.67]</td><td>3.37 [1.60, 5.15]</td><td>2.51 [1.26, 3.76]</td></tr><tr><td>ABR の差^{c)} [95%CI]</td><td colspan="2">-2.11 [-4.26, 0.03]</td><td colspan="2">-1.55 [-3.73, 0.62]</td><td colspan="2">-0.87 [-2.42, 0.69]</td></tr><tr><td>出血事象</td><td colspan="6">治療の要否によらない出血</td></tr><tr><td></td><td colspan="6">総出血</td></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><td colspan="4"></td></tr><tr><td>出血例数^{a)}</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR^{b)}</td><td>8.90 [6.02, 11.77]</td><td>5.98 [4.14, 7.82]</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR の差^{c)} [95%CI]</td><td colspan="2">-2.91 [-5.66, -0.17]</td><td colspan="4"></td></tr></table>	出血事象	治療を要した出血						自然出血		関節出血		標的関節出血		投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	出血例数 ^{a)}	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	ABR ^{b)}	5.89 [3.57, 8.22]	3.78 [2.25, 5.31]	5.69 [3.36, 8.02]	4.13 [2.59, 5.67]	3.37 [1.60, 5.15]	2.51 [1.26, 3.76]	ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.11 [-4.26, 0.03]		-1.55 [-3.73, 0.62]		-0.87 [-2.42, 0.69]		出血事象	治療の要否によらない出血							総出血						投与期	観察期	本薬投与期					出血例数 ^{a)}	(略)	(略)					ABR ^{b)}	8.90 [6.02, 11.77]	5.98 [4.14, 7.82]					ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.91 [-5.66, -0.17]						<table><tr><th rowspan="2">出血事象</th><th colspan="6">治療を要した出血</th></tr><tr><th colspan="2">自然出血</th><th colspan="2">関節出血</th><th colspan="2">標的関節出血</th></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th></tr><tr><td>出血例数^{a)}</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>ABR^{b)}</td><td>5.86 [3.54, 8.19]</td><td>3.78 [2.25, 5.31]</td><td>5.66 [3.33, 7.98]</td><td>4.13 [2.59, 5.67]</td><td>3.36 [1.59, 5.14]</td><td>2.51 [1.25, 3.76]</td></tr><tr><td>ABR の差^{c)} [95%CI]</td><td colspan="2">-2.09 [-4.23, 0.06]</td><td colspan="2">-1.53 [-3.70, 0.64]</td><td colspan="2">-0.86 [-2.41, 0.70]</td></tr><tr><td>出血事象</td><td colspan="6">治療の要否によらない出血</td></tr><tr><td></td><td colspan="6">総出血</td></tr><tr><th>投与期</th><th>観察期</th><th>本薬投与期</th><td colspan="4"></td></tr><tr><td>出血例数^{a)}</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR^{b)}</td><td>8.84 [5.97, 11.72]</td><td>5.97 [4.13, 7.81]</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>ABR の差^{c)} [95%CI]</td><td colspan="2">-2.87 [-5.61, -0.12]</td><td colspan="4"></td></tr></table>	出血事象	治療を要した出血						自然出血		関節出血		標的関節出血		投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	出血例数 ^{a)}	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	ABR ^{b)}	5.86 [3.54, 8.19]	3.78 [2.25, 5.31]	5.66 [3.33, 7.98]	4.13 [2.59, 5.67]	3.36 [1.59, 5.14]	2.51 [1.25, 3.76]	ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.09 [-4.23, 0.06]		-1.53 [-3.70, 0.64]		-0.86 [-2.41, 0.70]		出血事象	治療の要否によらない出血							総出血						投与期	観察期	本薬投与期					出血例数 ^{a)}	(略)	(略)					ABR ^{b)}	8.84 [5.97, 11.72]	5.97 [4.13, 7.81]					ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.87 [-5.61, -0.12]					
		出血事象		治療を要した出血																																																																																																																																																																					
自然出血			関節出血		標的関節出血																																																																																																																																																																				
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																			
出血例数 ^{a)}	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)																																																																																																																																																																			
ABR ^{b)}	5.89 [3.57, 8.22]	3.78 [2.25, 5.31]	5.69 [3.36, 8.02]	4.13 [2.59, 5.67]	3.37 [1.60, 5.15]	2.51 [1.26, 3.76]																																																																																																																																																																			
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.11 [-4.26, 0.03]		-1.55 [-3.73, 0.62]		-0.87 [-2.42, 0.69]																																																																																																																																																																				
出血事象	治療の要否によらない出血																																																																																																																																																																								
	総出血																																																																																																																																																																								
投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																							
出血例数 ^{a)}	(略)	(略)																																																																																																																																																																							
ABR ^{b)}	8.90 [6.02, 11.77]	5.98 [4.14, 7.82]																																																																																																																																																																							
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.91 [-5.66, -0.17]																																																																																																																																																																								
出血事象	治療を要した出血																																																																																																																																																																								
	自然出血		関節出血		標的関節出血																																																																																																																																																																				
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																			
出血例数 ^{a)}	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)																																																																																																																																																																			
ABR ^{b)}	5.86 [3.54, 8.19]	3.78 [2.25, 5.31]	5.66 [3.33, 7.98]	4.13 [2.59, 5.67]	3.36 [1.59, 5.14]	2.51 [1.25, 3.76]																																																																																																																																																																			
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.09 [-4.23, 0.06]		-1.53 [-3.70, 0.64]		-0.86 [-2.41, 0.70]																																																																																																																																																																				
出血事象	治療の要否によらない出血																																																																																																																																																																								
	総出血																																																																																																																																																																								
投与期	観察期	本薬投与期																																																																																																																																																																							
出血例数 ^{a)}	(略)	(略)																																																																																																																																																																							
ABR ^{b)}	8.84 [5.97, 11.72]	5.97 [4.13, 7.81]																																																																																																																																																																							
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	-2.87 [-5.61, -0.12]																																																																																																																																																																								
別紙 35	表 35	<table><tr><th rowspan="2">投与時期</th><th rowspan="2">全体集団</th><th colspan="2">B7841005 試験 における投与群</th></tr><tr><th>出血時補充療法群</th><th>定期補充療法群</th></tr><tr><td>B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）</td><td>4.96 [3.67, 6.70] (116)</td><td>3.96 [2.36, 6.63] (33)</td><td>5.36 [3.72, 7.73] (83)</td></tr><tr><td>B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）</td><td>3.26 [2.39, 4.44] (112)</td><td>2.40 [1.54, 3.74] (33)</td><td>3.63 [2.45, 5.37] (79)</td></tr></table>	投与時期	全体集団	B7841005 試験 における投与群		出血時補充療法群	定期補充療法群	B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）	4.96 [3.67, 6.70] (116)	3.96 [2.36, 6.63] (33)	5.36 [3.72, 7.73] (83)	B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）	3.26 [2.39, 4.44] (112)	2.40 [1.54, 3.74] (33)	3.63 [2.45, 5.37] (79)	<table><tr><th rowspan="2">投与時期</th><th rowspan="2">全体集団</th><th colspan="2">B7841005 試験 における投与群</th></tr><tr><th>出血時補充療法群</th><th>定期補充療法群</th></tr><tr><td>B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）</td><td>4.95 [3.67, 6.68] (116)</td><td>3.93 [2.35, 6.57] (33)</td><td>5.36 [3.72, 7.73] (83)</td></tr><tr><td>B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）</td><td>3.25 [2.38, 4.42] (112)</td><td>2.39 [1.53, 3.72] (33)</td><td>3.61 [2.44, 5.35] (79)</td></tr></table>	投与時期	全体集団	B7841005 試験 における投与群		出血時補充療法群	定期補充療法群	B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）	4.95 [3.67, 6.68] (116)	3.93 [2.35, 6.57] (33)	5.36 [3.72, 7.73] (83)	B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）	3.25 [2.38, 4.42] (112)	2.39 [1.53, 3.72] (33)	3.61 [2.44, 5.35] (79)																																																																																																																																										
		投与時期			全体集団	B7841005 試験 における投与群																																																																																																																																																																			
出血時補充療法群	定期補充療法群																																																																																																																																																																								
B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）	4.96 [3.67, 6.70] (116)	3.96 [2.36, 6.63] (33)	5.36 [3.72, 7.73] (83)																																																																																																																																																																						
B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）	3.26 [2.39, 4.44] (112)	2.40 [1.54, 3.74] (33)	3.63 [2.45, 5.37] (79)																																																																																																																																																																						
投与時期	全体集団	B7841005 試験 における投与群																																																																																																																																																																							
		出血時補充療法群	定期補充療法群																																																																																																																																																																						
B7841005 試験： 本薬投与期前半 （本薬投与開始～ 開始後 6 カ月）	4.95 [3.67, 6.68] (116)	3.93 [2.35, 6.57] (33)	5.36 [3.72, 7.73] (83)																																																																																																																																																																						
B7841005 試験： 本薬投与期後半 （本薬投与開始後 7～12 カ月）	3.25 [2.38, 4.42] (112)	2.39 [1.53, 3.72] (33)	3.61 [2.44, 5.35] (79)																																																																																																																																																																						

		B7841007 試験						B7841007 試験					
		2.79 [1.90, 4.10] (87)		3.86 [2.03, 7.37] (29)		2.28 [1.41, 3.68] (58)		2.79 [1.90, 4.09] (87)		3.86 [2.02, 7.37] (29)		2.27 [1.40, 3.67] (58)	
別紙 35	表 36												
		患者背景		例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]				
					出血 例数	ABR ^{a)}	出血 例数	ABR ^{a)}					
		全体集団		(略)	(略)	39.86 [33.05, 48.07]	(略)	3.20 [2.10, 4.88]	0.080 [0.057, 0.113]				
		病型	HA	(略)	(略)	42.89 [34.94, 52.66]	(略)	3.66 [2.38, 5.64]	0.085 [0.060, 0.122]				
			HB	(略)	(略)	23.97 [19.56, 29.39]	(略)	0.88 [0.28, 2.82]	0.037 [0.012, 0.109]				
		年齢	12 ～ 17 歳	(略)	(略)	33.93, 36.31	(略)	0, 3.04	推定なし (5 例未満)				
			18 歳以上	(略)	(略)	40.16 [32.96, 48.94]	(略)	3.32 [2.16, 5.09]	0.083 [0.058, 0.117]				
		人種	白人	(略)	(略)	33.53 [23.54, 47.78]	(略)	3.68 [1.65, 8.20]	0.110 [0.060, 0.202]				
			アジア人	(略)	(略)	42.83 [34.58, 53.06]	(略)	2.96 [1.87, 4.69]	0.069 [0.048, 0.100]				
別紙 36	表 37												
		患者背景		例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]				
					出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}					
		全体集団		(略)	(略)	7.90 [5.14, 10.66]	(略)	5.09 [3.40, 6.78]	-2.81 [-5.42, -0.20]				
		病型	HA	(略)	(略)	9.18 [5.74, 12.62]	(略)	5.22 [3.20, 7.24]	-3.96 [-7.14, -0.77]				
			HB	(略)	(略)	3.28 [1.78, 4.78]	(略)	4.61 [1.91, 7.31]	1.33 [-1.47, 4.12]				
		年齢	12 ～ 17 歳	(略)	(略)	3.35 [0.72, 5.98]	(略)	2.96 [0.39, 5.53]	-0.39 [-3.32, 2.54]				
			18 歳以上	(略)	(略)	9.07 [5.72, 12.42]	(略)	5.64 [3.64, 7.65]	-3.43 [-6.60, -0.25]				
		人種	白人	(略)	(略)	6.22 [3.07, 9.37]	(略)	4.02 [2.10, 5.94]	-2.20 [-4.84, 0.44]				
			アジア人	(略)	(略)	10.31 [5.42, 15.20]	(略)	6.52 [3.51, 9.53]	-3.79 [-8.80, 1.21]				
その他・不明	(略)		(略)	0, 4.35	(略)	2.32, 4.73	推定なし (5 例未満)						

別紙 42	表 42	<table><tr><th rowspan="3">B7841005 試験における 投与群</th><th rowspan="3">被験者</th><th colspan="3">ABR (回/年)</th></tr><tr><th rowspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期 ^{a)}</th></tr><tr><th>増量前</th><th>増量後 ^{b)}</th></tr><tr><td rowspan="3">出血時 補充療法</td><td>5</td><td>30.3</td><td>1.5</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>6</td><td colspan="3" rowspan="2">(略)</td></tr><tr><td>7</td></tr><tr><td rowspan="15">定期 補充療法</td><td>8</td><td rowspan="3">8.9</td><td rowspan="3">11.2</td><td rowspan="3">3.4 (4.2)</td></tr><tr><td>9</td></tr><tr><td>10</td></tr><tr><td>11</td><td colspan="3" rowspan="3">(略)</td></tr><tr><td>12</td></tr><tr><td>13</td></tr><tr><td>14</td><td>4.2</td><td>26.2</td><td>7.4 (3.4)</td></tr><tr><td>15</td><td colspan="3" rowspan="2">(略)</td></tr><tr><td>16</td></tr><tr><td>17</td><td>19.2</td><td>11.2</td><td>11.2 (11.2)</td></tr><tr><td>18</td><td colspan="3" rowspan="5">(略)</td></tr><tr><td>19</td></tr><tr><td>20</td></tr><tr><td>21</td></tr><tr><td>22</td></tr></table>	B7841005 試験における 投与群	被験者	ABR (回/年)			観察期	本薬投与期 ^{a)}		増量前	増量後 ^{b)}	出血時 補充療法	5	30.3	1.5	0 (0)	6	(略)			7	定期 補充療法	8	8.9	11.2	3.4 (4.2)	9	10	11	(略)			12	13	14	4.2	26.2	7.4 (3.4)	15	(略)			16	17	19.2	11.2	11.2 (11.2)	18	(略)			19	20	21	22	<table><tr><th rowspan="3">B7841005 試験における 投与群</th><th rowspan="3">被験者</th><th colspan="3">ABR (回/年)</th></tr><tr><th rowspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期 ^{a)}</th></tr><tr><th>増量前</th><th>増量後 ^{b)}</th></tr><tr><td rowspan="3">出血時 補充療法</td><td>5</td><td>28.5</td><td>1.5</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>6</td><td colspan="3" rowspan="2">(略)</td></tr><tr><td>7</td></tr><tr><td rowspan="15">定期 補充療法</td><td>8</td><td rowspan="3">8.5</td><td rowspan="3">11.2</td><td rowspan="3">3.4 (4.2)</td></tr><tr><td>9</td></tr><tr><td>10</td></tr><tr><td>11</td><td colspan="3" rowspan="3">(略)</td></tr><tr><td>12</td></tr><tr><td>13</td></tr><tr><td>14</td><td>4.1</td><td>26.2</td><td>7.4 (3.4)</td></tr><tr><td>15</td><td colspan="3" rowspan="2">(略)</td></tr><tr><td>16</td></tr><tr><td>17</td><td>18.4</td><td>11.2</td><td>11.2 (11.2)</td></tr><tr><td>18</td><td colspan="3" rowspan="5">(略)</td></tr><tr><td>19</td></tr><tr><td>20</td></tr><tr><td>21</td></tr><tr><td>22</td></tr></table>	B7841005 試験における 投与群	被験者	ABR (回/年)			観察期	本薬投与期 ^{a)}		増量前	増量後 ^{b)}	出血時 補充療法	5	28.5	1.5	0 (0)	6	(略)			7	定期 補充療法	8	8.5	11.2	3.4 (4.2)	9	10	11	(略)			12	13	14	4.1	26.2	7.4 (3.4)	15	(略)			16	17	18.4	11.2	11.2 (11.2)	18	(略)			19	20	21	22
		B7841005 試験における 投与群			被験者	ABR (回/年)																																																																																																									
						観察期	本薬投与期 ^{a)}																																																																																																								
			増量前	増量後 ^{b)}																																																																																																											
		出血時 補充療法	5	30.3	1.5	0 (0)																																																																																																									
			6	(略)																																																																																																											
			7																																																																																																												
		定期 補充療法	8	8.9	11.2	3.4 (4.2)																																																																																																									
			9																																																																																																												
			10																																																																																																												
11	(略)																																																																																																														
12																																																																																																															
13																																																																																																															
14	4.2		26.2	7.4 (3.4)																																																																																																											
15	(略)																																																																																																														
16																																																																																																															
17	19.2		11.2	11.2 (11.2)																																																																																																											
18	(略)																																																																																																														
19																																																																																																															
20																																																																																																															
21																																																																																																															
22																																																																																																															
B7841005 試験における 投与群	被験者	ABR (回/年)																																																																																																													
		観察期	本薬投与期 ^{a)}																																																																																																												
			増量前	増量後 ^{b)}																																																																																																											
出血時 補充療法	5	28.5	1.5	0 (0)																																																																																																											
	6	(略)																																																																																																													
	7																																																																																																														
定期 補充療法	8	8.5	11.2	3.4 (4.2)																																																																																																											
	9																																																																																																														
	10																																																																																																														
	11	(略)																																																																																																													
	12																																																																																																														
	13																																																																																																														
	14	4.1	26.2	7.4 (3.4)																																																																																																											
	15	(略)																																																																																																													
	16																																																																																																														
	17	18.4	11.2	11.2 (11.2)																																																																																																											
	18	(略)																																																																																																													
	19																																																																																																														
	20																																																																																																														
	21																																																																																																														
	22																																																																																																														
別紙 47	表 46	<table><tr><th rowspan="2">患者背景</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期</th><th rowspan="2">ABR の比 ^{b)} [95%CI]</th></tr><tr><th>出血 例数</th><th>ABR ^{a)}</th><th>出血 例数</th><th>ABR ^{a)}</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>39.86 [33.05, 48.07]</td><td>(略)</td><td>3.20 [2.10, 4.88]</td><td>0.080 [0.057, 0.113]</td></tr><tr><td>中央値 (70.0 kg) 未満</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>42.28 [33.09, 54.03]</td><td>(略)</td><td>2.84 [1.53, 5.29]</td><td>0.067 [0.041, 0.109]</td></tr><tr><td>中央値 (70.0 kg) 以上</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>37.53 [28.28, 49.80]</td><td>(略)</td><td>3.56 [2.02, 6.27]</td><td>0.095 [0.060, 0.151]</td></tr></table>	患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]	出血 例数	ABR ^{a)}	出血 例数	ABR ^{a)}	全体集団	(略)	(略)	39.86 [33.05, 48.07]	(略)	3.20 [2.10, 4.88]	0.080 [0.057, 0.113]	中央値 (70.0 kg) 未満	(略)	(略)	42.28 [33.09, 54.03]	(略)	2.84 [1.53, 5.29]	0.067 [0.041, 0.109]	中央値 (70.0 kg) 以上	(略)	(略)	37.53 [28.28, 49.80]	(略)	3.56 [2.02, 6.27]	0.095 [0.060, 0.151]	<table><tr><th rowspan="2">患者背景</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期</th><th rowspan="2">ABR の比 ^{b)} [95%CI]</th></tr><tr><th>出血 例数</th><th>ABR ^{a)}</th><th>出血 例数</th><th>ABR ^{a)}</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>38.00 [31.03, 46.54]</td><td>(略)</td><td>3.18 [2.09, 4.85]</td><td>0.084 [0.059, 0.119]</td></tr><tr><td>中央値 (70.0 kg) 未満</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>42.21 [33.06, 53.91]</td><td>(略)</td><td>2.84 [1.53, 5.29]</td><td>0.067 [0.041, 0.109]</td></tr><tr><td>中央値 (70.0 kg) 以上</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>34.09 [24.67, 47.12]</td><td>(略)</td><td>3.52 [2.00, 6.18]</td><td>0.103 [0.063, 0.169]</td></tr></table>	患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]	出血 例数	ABR ^{a)}	出血 例数	ABR ^{a)}	全体集団	(略)	(略)	38.00 [31.03, 46.54]	(略)	3.18 [2.09, 4.85]	0.084 [0.059, 0.119]	中央値 (70.0 kg) 未満	(略)	(略)	42.21 [33.06, 53.91]	(略)	2.84 [1.53, 5.29]	0.067 [0.041, 0.109]	中央値 (70.0 kg) 以上	(略)	(略)	34.09 [24.67, 47.12]	(略)	3.52 [2.00, 6.18]	0.103 [0.063, 0.169]																																												
		患者背景			例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]																																																																																																					
			出血 例数	ABR ^{a)}		出血 例数	ABR ^{a)}																																																																																																								
		全体集団	(略)	(略)	39.86 [33.05, 48.07]	(略)	3.20 [2.10, 4.88]	0.080 [0.057, 0.113]																																																																																																							
		中央値 (70.0 kg) 未満	(略)	(略)	42.28 [33.09, 54.03]	(略)	2.84 [1.53, 5.29]	0.067 [0.041, 0.109]																																																																																																							
		中央値 (70.0 kg) 以上	(略)	(略)	37.53 [28.28, 49.80]	(略)	3.56 [2.02, 6.27]	0.095 [0.060, 0.151]																																																																																																							
		患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]																																																																																																							
				出血 例数	ABR ^{a)}	出血 例数	ABR ^{a)}																																																																																																								
		全体集団	(略)	(略)	38.00 [31.03, 46.54]	(略)	3.18 [2.09, 4.85]	0.084 [0.059, 0.119]																																																																																																							
		中央値 (70.0 kg) 未満	(略)	(略)	42.21 [33.06, 53.91]	(略)	2.84 [1.53, 5.29]	0.067 [0.041, 0.109]																																																																																																							
中央値 (70.0 kg) 以上	(略)	(略)	34.09 [24.67, 47.12]	(略)	3.52 [2.00, 6.18]	0.103 [0.063, 0.169]																																																																																																									
別紙 47	表 47	<table><tr><th rowspan="2">患者背景</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期</th><th rowspan="2">ABR の差 ^{c)} [95%CI]</th></tr><tr><th>出血 例数 ^{a)}</th><th>ABR ^{b)}</th><th>出血 例数 ^{a)}</th><th>ABR ^{b)}</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>7.90 [5.14, 10.66]</td><td>(略)</td><td>5.09 [3.40, 6.78]</td><td>-2.81 [-5.42, -0.20]</td></tr><tr><td>中央値 (69.0 kg) 未満</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>8.28 [3.98, 12.58]</td><td>(略)</td><td>5.49 [2.78, 8.21]</td><td>-2.79 [-6.61, 1.03]</td></tr><tr><td>中央値 (69.0 kg) 以上</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>7.55 [4.07, 11.04]</td><td>(略)</td><td>4.68 [2.67, 6.69]</td><td>-2.87 [-6.41, 0.66]</td></tr></table>	患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	全体集団	(略)	(略)	7.90 [5.14, 10.66]	(略)	5.09 [3.40, 6.78]	-2.81 [-5.42, -0.20]	中央値 (69.0 kg) 未満	(略)	(略)	8.28 [3.98, 12.58]	(略)	5.49 [2.78, 8.21]	-2.79 [-6.61, 1.03]	中央値 (69.0 kg) 以上	(略)	(略)	7.55 [4.07, 11.04]	(略)	4.68 [2.67, 6.69]	-2.87 [-6.41, 0.66]	<table><tr><th rowspan="2">患者背景</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">本薬投与期</th><th rowspan="2">ABR の差 ^{c)} [95%CI]</th></tr><tr><th>出血 例数 ^{a)}</th><th>ABR ^{b)}</th><th>出血 例数 ^{a)}</th><th>ABR ^{b)}</th></tr><tr><td>全体集団</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>7.85 [5.09, 10.61]</td><td>(略)</td><td>5.08 [3.40, 6.77]</td><td>-2.77 [-5.37, -0.16]</td></tr><tr><td>中央値 (69.0 kg) 未満</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>8.22 [3.92, 12.51]</td><td>(略)</td><td>5.49 [2.77, 8.20]</td><td>-2.73 [-6.54, 1.09]</td></tr><tr><td>中央値 (69.0 kg) 以上</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>7.52 [4.04, 11.00]</td><td>(略)</td><td>4.67 [2.66, 6.68]</td><td>-2.85 [-6.39, 0.69]</td></tr></table>	患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	全体集団	(略)	(略)	7.85 [5.09, 10.61]	(略)	5.08 [3.40, 6.77]	-2.77 [-5.37, -0.16]	中央値 (69.0 kg) 未満	(略)	(略)	8.22 [3.92, 12.51]	(略)	5.49 [2.77, 8.20]	-2.73 [-6.54, 1.09]	中央値 (69.0 kg) 以上	(略)	(略)	7.52 [4.04, 11.00]	(略)	4.67 [2.66, 6.68]	-2.85 [-6.39, 0.69]																																												
		患者背景			例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]																																																																																																					
			出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}		出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}																																																																																																								
		全体集団	(略)	(略)	7.90 [5.14, 10.66]	(略)	5.09 [3.40, 6.78]	-2.81 [-5.42, -0.20]																																																																																																							
		中央値 (69.0 kg) 未満	(略)	(略)	8.28 [3.98, 12.58]	(略)	5.49 [2.78, 8.21]	-2.79 [-6.61, 1.03]																																																																																																							
		中央値 (69.0 kg) 以上	(略)	(略)	7.55 [4.07, 11.04]	(略)	4.68 [2.67, 6.69]	-2.87 [-6.41, 0.66]																																																																																																							
		患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]																																																																																																							
				出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血 例数 ^{a)}	ABR ^{b)}																																																																																																								
		全体集団	(略)	(略)	7.85 [5.09, 10.61]	(略)	5.08 [3.40, 6.77]	-2.77 [-5.37, -0.16]																																																																																																							
		中央値 (69.0 kg) 未満	(略)	(略)	8.22 [3.92, 12.51]	(略)	5.49 [2.77, 8.20]	-2.73 [-6.54, 1.09]																																																																																																							
中央値 (69.0 kg) 以上	(略)	(略)	7.52 [4.04, 11.00]	(略)	4.67 [2.66, 6.68]	-2.85 [-6.39, 0.69]																																																																																																									
別記 ii	8	International <u>Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</u>	International <u>Committee for Harmonization</u>																																																																																																												

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 6 年 11 月 25 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

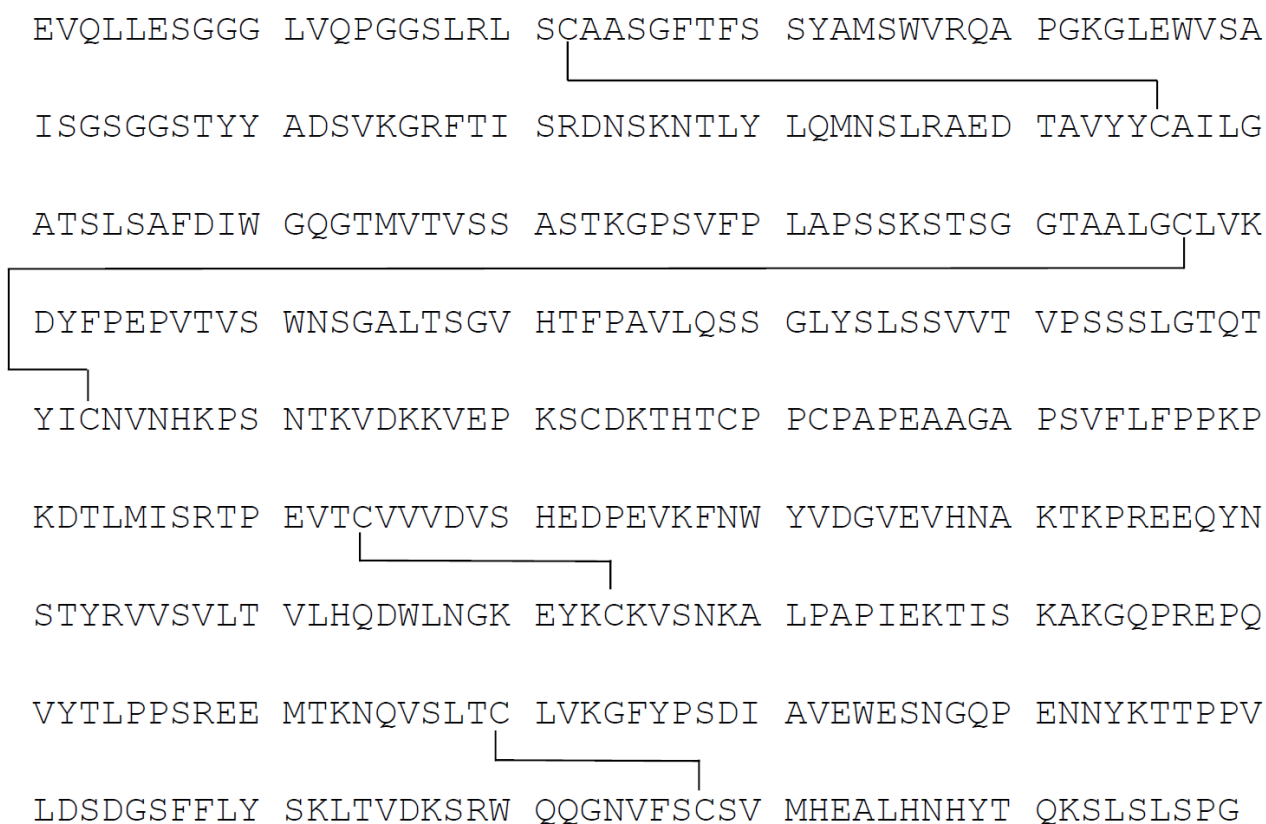
- [販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にマルスタシマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] マルスタシマブは、遺伝子組換え抗組織因子経路インヒビター（TFPI）モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来する。H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（L237A、L238A、G240A）され、C 末端の K450 は除去されている。マルスタシマブは、CHO 細胞により産生される。マルスタシマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である。

Marstacimab is a recombinant anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (L237A, L238A, G240A) and K450 at the C-terminus is deleted. Marstacimab is produced in CHO cells. Marstacimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

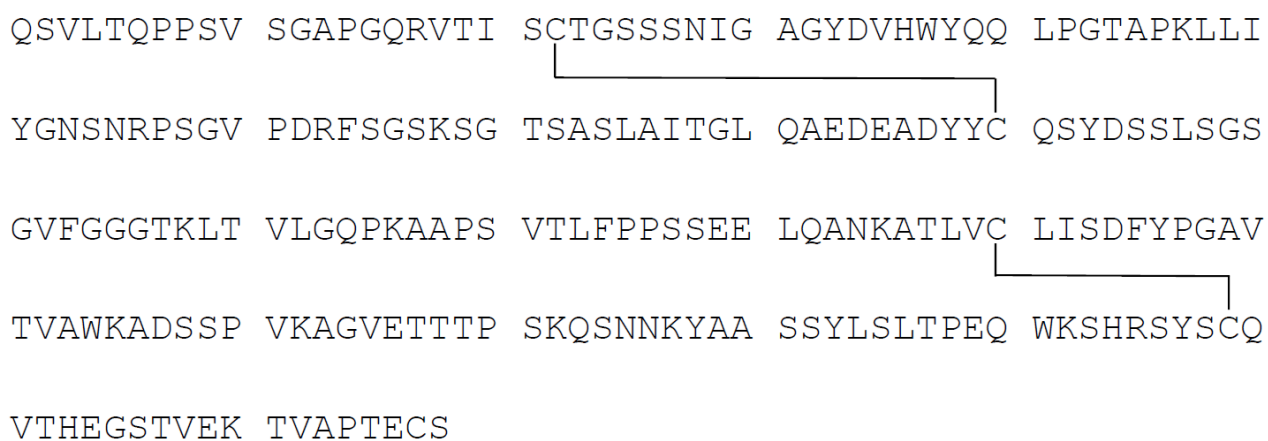
[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖



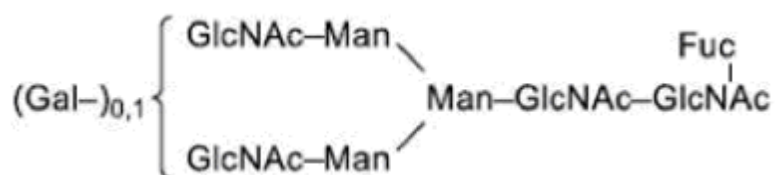
L鎖



H鎖 N300：糖鎖結合、L鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸

H鎖 C223—L鎖 C217、H鎖 C229—H鎖 C229、H鎖 C232—H鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造の推定構造：



分子式：C₆₃₀₄H₉₇₇₂N₁₆₈₀O₂₀₀₆S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖：C₂₁₅₈H₃₃₄₆N₅₇₂O₆₇₀S₁₇

L鎖：C₉₉₄H₁₅₄₄N₂₆₈O₃₃₃S₅

分子量：142,601.95

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液凝固第 VIII 因子又は第 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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

通常、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 9 月 24 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] ヒムペブジ皮下注 150 mg
[一 般 名] マルスタシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にマルスタシマブ（遺伝子組換え）150 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のない血友病患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

通常、12 歳以上の患者には、初回負荷投与としてマルスタシマブ（遺伝子組換え）300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
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	15
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	24
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	45
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

[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等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）など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、組織因子経路インヒビター（TFPI）に結合するヒト化モノクローナル抗体のコンシズマブ製剤、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体のエミシズマブ製剤（血友病 A のみ）が承認されている。

本薬は、TFPI に結合する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、外因系凝固反応を抑制する TFPI に結合することにより 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止血が達成される。この作用機序は、血友病患者で欠乏する血液凝固因子の種類（FVIII 又は FIX）、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されるため、インヒビターの有無を問わず血友病患者において定期投与に用いる薬剤として開発が進められている。

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（B7841005 試験）等の成績に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。2024 年 9 月現在、本薬が承認されている国又は地域はなく、欧州及び米国では審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬は、ヒト TFPI の K2 ドメインを標的にしたヒト IgG1 に由来するモノクローナル抗体である。

ファージディスプレイ法を用いてヒト由来単鎖可変領域フラグメント（scFv）ライブラリーのスクリーニングが行われ、ヒト及びマウスの TFPI-K1-K2 ドメイン融合体に親和性を有し、TFPI と FXa の結合を阻害する scFv が複数選択された。次に、選択された scFv に対応する抗体が作製され、TFPI への親和性等を指標としてリード候補となる抗体が選択された。リード候補となった抗体の重鎖の遺伝子配列にエフェクター機能を低下させるような変異を導入した上で、当該重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。この遺伝子発現構成体を用いて、FLP/FRT recombinase-mediated cassette exchange system により、本薬の重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を CHO 細胞のゲノムに挿入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [] の [] で保管される。 [] の [] はないが、 [] は必要に応じて [] される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、████ 拡大培養、████ 拡大培養、████ 拡大培養、生産培養、ハーベスト、████ クロマトグラフィー、████ ウイルス不活化、████ クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、薬液調製・ろ過及び充てん・凍結・試験工程からなる。

重要工程は、████、████ クロマトグラフィー、████ ウイルス不活化、████ クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、████ とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト後の未精製バルクについて、微生物限度試験、*in vitro* ウイルス試験、顕微鏡観察、マウス微小ウイルス試験及びマイコプラズマ試験が実施され、実施された試験項目の範囲では、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。なお、表中の各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験の結果のうち、最も低い値を採用した。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性 マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
████ ウイルス不活化	████		
████ クロマトグラフィー			
ウイルス除去ろ過			
総ウイルスクリアランス指数	>18.54	>12.10	≥13.16

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、████、████、████、████ 及び █████ である（変更前及び変更後の製法をそれぞれ変更前製法及び申請製法とする）。非臨床試験及び第 I 相試験には変更前製法及び申請製法、第 I b/II 相試験には変更前製法、第 II 相試験及び第 III 相試験には申請製法による原薬を用いて製造された製剤が使用された。これらの製法変更に伴い、変更前後の原薬の品質特性の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（ <input type="text"/> , <input type="text"/> 、 <input type="text"/> 、 <input type="text"/> 、 <input type="text"/> 、 <input type="text"/> 、 <input type="text"/> <input type="text"/> 、 <input type="text"/> 、ジスルフィド結合）、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、熱安定性、HMMS、LMMS
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	<input type="text"/> の形成阻害活性、 <input type="text"/> の形成阻害活性、FcγR <input type="text"/> (<input type="text"/> (<input type="text"/> <input type="text"/>)), <input type="text"/> (<input type="text"/> <input type="text"/>) 及び <input type="text"/>)、 <input type="text"/> 結合親和性、脱グリコシル化後の生物活性 (<input type="text"/>

生物学的性質に関しては、発色基質を利用した FXa 活性の測定により、本薬が [] 及び [] の形成を阻害することが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果に基づき、*類縁物質A ()、*類縁物質B、*類縁物質C及び*類縁物質D ()が目的物質関連物質とされた。また、*不純物 A 及び*不純物B が目的物質由来不純物とされ、原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

*不純物C、 *不純物D、 *不純物E 、 *不純物F 、 *不純物G 、 *不純物H 及び *不純物I が製造工程由来不純物とされた。~~*不純物J~~は原薬の規格及び試験方法により管理される。その他の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、pH、電荷不均一性（icIEF）、純度試験（SE-HPLC、CGE（還元及び非還元）及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-20±5℃	48 カ月	<div style="background-color: black; width: 60px; height: 20px;"></div> 製容器
加速試験	申請製法	3	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	1	25±2℃/60±5%RH	1 カ月	
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外線エネルギー-200W・h/m ² 、25±2℃/60±5%RH		

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、XXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]を内層とする多層容器を用いて、 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で遮光保存するとき、[REDACTED]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (1 mL) あたりマルスタシマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、精製白糖、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を封入した針付きシリンジ (PFS) が専用ペン型注入器に装着 (PFP) されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、[REDACTED]、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過・充てん・試験、検査・保管、組立、包装、表示、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである (それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。

- 製法 A から製法 B : [REDACTED] の変更 ([REDACTED] 化)
- 製法 B から申請製法 : [REDACTED] の変更、[REDACTED] の変更

第 I 相試験には製法 A 及び申請製法、第 I b/II 相試験には製法 A、第 II 相試験には製法 B、第 III 相試験には申請製法による製剤が使用された。これらの製法変更に伴い、変更前後の製剤の品質特性の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (濁度及び色調)、確認試験 (ペプチドマップ)、浸透圧、pH、電荷不均一性 (icIEF)、純度試験 (SE-HPLC 及び CGE (還元及び非還元))、ポリソルベート 80、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、摺動性、排出時間、排出量、露出針長さ、生物活性 ([REDACTED]) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

製剤の種類	試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
シリンジ 製剤	長期保存試験	3	5±3℃	36 カ月 ^{b)}	〇〇〇製注射針付き 〇〇〇製シリンジ及び 〇〇〇製 プランジャーストッパー (ペン製剤は、以上に 加え専用ペン型注入器)
	加速試験	3	30±2℃/75±5%RH	6 カ月	
	苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	1 カ月	
	光安定性試験	1	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外線エネルギー200W・h/m ² 、25±2℃/60±5%RH		
ペン製剤 ^{c)}	長期保存試験	1	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	
	加速試験	2	30±2℃/75±5%RH	6 カ月	
	苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	1 カ月	

a) 原薬及び製剤の製造方法はいずれも申請製法

b) 〇 カ月まで試験継続中

c) ペンの機能性に係る試験のみ実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[] における [] 及び []、[] における [] 及び []、[] における [] 及び []、[] における []、[] における []、[] における []、並びに [] が認められた。

苛酷試験では、[redacted] における [redacted] 及び [redacted]、[redacted] における [redacted]、[redacted] における [redacted] 及び [redacted]、[redacted] における [redacted] 並びに [redacted] が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として[]製注射針付き[]製シリンジ及び[]製プランジャーストッパーを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の工程特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、規格及び試験方法、安定性試験等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定され（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）、品質の管理戦略が構築された。

- COA の特定:

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関して、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : [REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]

製剤の CQA : (), 、 、 、 、 、 、
、 、 、 、 、 、 、 、 、
、 、 、 、 、 、 、 、

- 工程の特性解析

解析及びにより、工程パラメータ及び物質特性のリス

クランク付けが行われた。また、品質への影響に基づき、[REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] が検討された。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（薬力学的特性を検討した *in vitro* 試験、マウス、ラット及びカンクイザルを用いた *in vivo* 試験）、カンクイザルを用いた安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験（血液凝固因子との相互作用を検討した *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 試験）の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 TFPI に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1～2)

ヒト、マウス、ラット、ウサギ又はサル TFPI K1K2 (TFPI の K1 及び K2 ドメインを有する組換えタンパク質、以下同様) に対する本薬の結合が SPR 法により評価され、その結合親和性 (K_D) はヒトで 3.7 nmol/L、マウス：0.575 nmol/L、ラット：1.57 nmol/L、ウサギ：4.25 nmol/L、サル：1.22 nmol/L であった。

また、別試験でヒトの TFPI K1、TFPI K2 又は TFPI K1K2 に対する本薬の結合が SPR 法により評価され、その K_D はそれぞれ、算出なし（結合不検出）、2.63 nmol/L、7.91 nmol/L であった。

3.1.1.2 TFPI 中和作用の評価

3.1.1.2.1 TFPI の FXa 活性化阻害作用に対する効果 (CTD 4.2.1.1.3)

FXa 又は FVIIa/TF/FX とヒト TFPI K1K2 に本薬を添加したときの FXa 活性に対する効果が発色基質を利用して評価され、いずれも TFPI による FXa 活性化阻害に対する本薬の濃度依存的な阻害作用が認められた。

3.1.1.2.2 ヒト全血における血餅形成への効果 (CTD 4.2.1.1.4)

ヒト全血における血餅形成への本薬の効果が TEG により評価され、本薬の濃度依存的に凝固時間及び血餅形成時間の短縮が認められた。

3.1.1.2.3 血漿における希釈プロトロンビン時間 (dPT)、トロンビン生成、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に対する効果 (CTD 4.2.1.1.5～7)

ヒト血漿（非血友病、HA、HB）を用いて血液凝固系への本薬の効果が評価され、いずれの血漿においても本薬の濃度依存的に dPT の短縮及びトロンビン生成量の増加が認められたが、aPTT については不変又はわずかな短縮のみが認められた。また、本薬の濃度依存的な dPT の短縮は、ウサギ及びカンクイザルの血漿を用いた試験でも認められた。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 FVIII-KO マウス及び FIX-KO マウスにおける出血に対する効果、並びに FVIII-KO マウスにおける血栓形成に対する効果 (CTD 4.2.1.1.11~12)

- FVIII-KO マウス及び FIX-KO マウスに、本薬又は溶媒を静脈内投与した後に尾切断を行って出血量を測定した結果、溶媒群と比較して本薬群で出血量の減少が認められた。FVIII-KO マウスを用いた試験では複数の本薬の用量が検討され、出血量の減少は本薬の用量依存的であった。
- FVIII-KO マウスに尾切断を行った直後に、本薬、溶媒又は rFVIII を静脈内投与し、出血量を測定した結果、溶媒群と比較して本薬群及び rFVIII 群で出血量の減少が認められた。
- FVIII-KO マウスに対して本薬若しくは溶媒の投与後、又は異なる試験において本薬の投与前後に微小血管のレーザー傷害を行ってフィブリン及び血小板への効果が評価され、溶媒群／本薬投与前と比較して本薬群／本薬投与後の傷害部位においてフィブリン沈着量及び血小板蓄積量の増加が認められた。

3.1.2.2 カニクイザルの血漿における dPT への効果 (CTD 4.2.1.1.10)

本薬投与（静脈内又は皮下）前後のカニクイザルから採取した血漿における dPT が評価され、いずれの投与経路でも投与前と比較して本薬投与後に dPT の短縮が認められた。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響はいずれも反復投与毒性試験（5.2 項参照）において評価された（表 5）。いずれの試験においても、安全性薬理評価項目に対する本薬の影響は認められなかった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄 3 又は 5 匹／群)	一般状態、行動、運動機能、脳脊髄神経系機能、固有感覚、姿勢反応	静脈内投与 500 mg/kg	本薬の投与 に関連する 影響なし	4.2.3.2.5
心血管系		心電図、血圧、心拍数、脈拍	皮下投与 90 mg/kg		
呼吸系		呼吸数			

3.3 薬力学的薬物相互作用試験

本薬と rFVIIa、aPCC 及び FVIIa/FX 製剤との相互作用について、ヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 試験の成績が提出された。申請者は、*in vitro* 試験で示されたトロンビン生成反応における相互作用の程度はヒト正常血漿を用いた試験で報告されている範囲内であること、*in vivo* 試験は血液凝固系が正常なラットにおける成績であることを踏まえると、血友病患者での rFVIIa、aPCC 又は FVIIa/FX 製剤と本薬との併用投与は支持されるものと考察している。

3.3.1 *in vitro* 試験

3.3.1.1 ヒト血漿における rFVIIa 製剤との相互作用 (CTD 4.2.1.1.6~7)

ヒト血漿 (HA、HB) を用いて、本薬によるトロンビン生成増加に対する rFVIIa 製剤の影響、及び rFVIIa

製剤によるトロンビン生成増加に対する本薬の影響が評価され、いずれも単独で添加した場合と比較してトロンビン生成の促進（生成量増加及び開始時間短縮）が認められた。

3.3.1.2 ヒト血漿における aPCC 及び FVIIa/FX 製剤との相互作用 (CTD 4.2.1.1.8～9)

ヒト血漿 (HA (インヒビター保有)、HB (FIX 中和抗体添加)) を用いて、本薬と aPCC 又は FVIIa/FX 製剤との併用によるトロンビン生成増加への影響が評価された。両者の併用時には、本薬又は各製剤を単独で添加した場合と比較してトロンビン生成量の増加が認められた一方で、トロンビン生成の開始時間の相加的な短縮は認められなかった。

3.3.2 *in vivo* 試験

3.3.2.1 ラットにおける rFVIIa、aPCC 及び FVIIa/FX 製剤との相互作用 (CTD 4.2.1.1.13～15)

ラットを用いた試験により以下の成績が示された。

- 本薬と rFVIIa 製剤を併用投与したところ、溶媒、本薬又は rFVIIa 製剤の単独投与と比較して血栓・塞栓の発現頻度の上昇及び重症度の悪化が認められた。
- 本薬と aPCC 製剤を併用投与したところ、aPCC 製剤の単独投与と比較して TAT 濃度及び平均血小板容積の増加が認められた。
- 本薬と FVIIa/FX 製剤を併用投与したところ、FVIIa/FX 製剤の単独投与と比較して凝固パラメータに明確な差異は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の成績から、本薬は TFPI への結合性を有し、生体における止血効果が期待できるものとする。また、提示された安全性薬理に関する評価の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、ラット及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿中本薬濃度は ELISA 法 (ラット) 及び電気化学発光法 (サル) により測定され、血漿中本薬濃度の定量下限はラットを用いた試験で 40～58.2 ng/mL、カニクイザルを用いた試験で 1,040 ng/mL であった。また、本薬に対する抗薬物抗体 (ADA) は電気化学発光法により検出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.3.2.1～2)

雄性ラット又は雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 ラット及びカニクイザルにおける本薬単回投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別・例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} 又は V _{ss} /F (mL/kg)
ラット	静脈内	3	雄 3	88.5	2,810	0.083	37.8	0.977	43.9
		30	雄 3	882	29,700	0.083	45.1	0.893	43.8
		90	雄 3	3,480 ^{b)}	111,000	0.083	42.9	0.667	42.2
	皮下	3	雄 3	27	1,960	72.0	—	—	—
サル	静脈内	3	雄 1	183	4,500	96.0	—	0.152	23.3
			雌 1	71.9	2,510	0.083	—	1.062	44.9
		30	雄 1	608	36,400	0.083	—	0.314	64.3
			雌 1	555	33,000	0.083	—	0.313	65.8
		90	雄 1	2,650	140,000	0.083	—	0.197	55.0
			雌 1	2,710	135,000	0.083	—	0.298	48.6
	皮下	3	雄 1	6.54	393	72.0	—	—	461
			雌 1	7.74	471	2.0	—	—	382

ラット：平均値、サル：個別値

t_{max}：中央値、—：算出なしa) ラット：AUC_{0-120h}、サル：AUC_{0-96h}、b) 2 例

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.5)

雌雄ラット又は雌雄カニクイザルに本薬を週 1 回反復静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。なお、曝露量に一貫した性差は認められなかったことから、雌雄合算での成績を示す。

表 7 ラット及びカニクイザルにおける本薬反復投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
ラット	静脈内	60	Day 1	8	1,430±109	62,200±14,000	0.25 [0.25, 0.25]
			Day 29	8	1,670±339	57,700±14,800	0.25 [0.25, 0.25]
			Day 85	8	1,530±327	54,500±19,200	0.25 [0.25, 0.25]
		180	Day 1	8	3,690±965	205,000±45,800	0.25 [0.25, 0.25]
			Day 29	8	6,190±1,930	263,000±27,300	0.25 [0.25, 24]
			Day 85	8	5,410±456	283,000±19,300	0.25 [0.25, 0.25]
		1,000	Day 1	8	21,000±6,630	1,090,000±204,000	0.25 [0.25, 24]
			Day 29	8	28,900±2,480	1,660,000±97,200	0.25 [0.25, 0.25]
			Day 85	8	27,800±3,220	1,940,000±247,000	0.25 [0.25, 0.25]
	皮下	180	Day 1	8	693±199	74,800±23,000	60 [48, 96]
			Day 29	8	524±236	57,100±35,000	48 [48, 48]
			Day 85	8	416±170	45,300±22,200	48 [48, 72]
サル	静脈内	30	Day 1	6	817±107	55,700±4,500	0.25 [0.25, 0.25]
			Day 29	6	1,240±81.7	139,000±18,200	0.25 [0.25, 6.0]
			Day 85	6	1,290±233	160,000±38,800	0.25 [0.25, 24]
		90	Day 1	6	1,570±136	173,000±10,300	0.25 [0.25, 24]
			Day 29	6	3,600±225	387,000±31,400	3.13 [0.25, 24]
			Day 85	6	4,510±471	474,000±71,800	0.25 [0.25, 6.0]
		500	Day 1	10	10,500±1,130	937,000±84,200	0.25 [0.25, 6.0]
			Day 29	10	17,300±1,440	1,820,000±177,000	0.25 [0.25, 6.0]
			Day 85	10	18,400±1,100	2,000,000±168,000	0.25 [0.25, 6.0]
	皮下	90	Day 1	6	969±83.5	123,000±11,100	60 [48, 96]
			Day 29	6	2,160±141	315,000±22,600	48 [6.0, 48]
			Day 85	6	2,480±361	364,000±66,600	48 [48, 48]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

申請者は、得られた試験成績について、以下のように説明している。

ラット及びカニクイザルへ本薬を静脈内投与したとき、本薬の曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラットでは反復投与による曝露量への明らかな影響は認められなかったが、サルでは反復投与による曝露量の増加が認められた。ADA についてはラットを用いた試験のみで認められ、60 mg/kg 静脈内投与群の 3/8 例（1 例は Day 112～、2 例は Day 134）、180 mg/kg 皮下投与群の 6/8 例（1 例は Day 29～、5 例は Day 134）で陽性、その他の投与群はすべて陰性であった。ADA 陽性ラットと ADA 陰性ラットで本薬の曝露量は同程度であった。

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬はモノクローナル抗体であり、一般的にアルブミン又は α 1-酸性糖タンパク質と結合することは考えられず、また、サルで算出された本薬の分布容積から、本薬の分布は限定的であると予測される旨を説明している。さらに、一般的にヒト IgG は胎盤を通過することが知られていることから、当該内容を添付文書等で情報提供を行う旨を説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬は天然に存在するアミノ酸からなるモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝され、体内で再利用又は排泄されることが考えられることから、ICH S6 (R1) に基づき、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

4.4 薬物動態学的薬物相互作用 (CTD 4.2.1.1.13～15)

雄性ラットを用いて本薬と凝固因子製剤 (rFVIIa、aPCC 又は FVIIa/FX 製剤) を併用投与したときの薬物相互作用が検討された結果、本薬単独投与と本薬を rFVIIa、aPCC 又は FVIIa/FX 製剤と併用投与した際の曝露量は同程度であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された薬物動態試験成績より、本薬の非臨床薬物動態評価について特段の問題はないものとする。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験等）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。急性毒性については、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）の初回投与後の一般状態等から評価された。いずれの試験でも死亡及び一般状態の異常は認められず、概略の致死量は、ラットで静脈内投与時に 1,000 mg/kg 超、皮下投与時に 300 mg/kg 超、カニクイザルで静脈内投与時に 500 mg/kg 超、皮下投与時に 90 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験が実施された（表 8）。ラット、カニクイザル共に、薬理作用に関連する所見（フィブリノゲン低値、D-ダイマーの高値等）が認められた。ラットでは6カ月間静脈内投与により、肺における血栓・塞栓が認められたものの、重症度は軽微で二次的な毒性変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	CTD
雌雄 ラット (Wistar Han)	静脈内 又は 皮下	3 カ月間 (1 回/週) ＋ 休薬 6 週間	静脈内：0 ^{a)} 、60、 180、1,000 皮下：0 ^{a)} 、180	<u>静脈内投与</u> ≥60：フィブリノゲン低値、aPTT 延長 ^{b)} 1,000：PT 短縮、血清中アルブミン・A/G 低値・ 血清中グロブリン・総タンパク高値 ^{c)} <u>皮下投与</u> 180：フィブリノゲン低値、PT 短縮、aPTT 延長 ^{b)} 回復性：あり	静脈内：1,000 皮下：180	4.2.3.2.3
	静脈内	6 カ月間 (1 回/週) ＋ 休薬 6 週間 ^{d)}	0 ^{a)} 、60、180、 1,000	≥60：フィブリノゲン低値、aPTT 延長 ^{b)} 、D- ダイマー高値、血清中グロブリン高値、肺におけ る異物・屈折性物質を伴う細胞浸潤 ^{e)} 、肺・投与 部位における血栓・塞栓 ^{e)} ≥180：血清中総タンパク高値・A/G 低値 ^{e)} 1,000：PT 延長、血清中アルブミン低値 ^{e)}	1,000	4.2.3.2.4
雌雄 カニクイ ザル	静脈内 又は 皮下	3 カ月間 (1 回/週) ＋ 休薬 6 週間	静脈内：0 ^{a)} 、30、 90、500 皮下：0 ^{a)} 、90	<u>静脈内投与</u> ≥30：フィブリノゲン低値、PT 延長 ^{b)} 、D- ダイマー高値、血清中グロブリン・総タンパク 高値・A/G 低値 ^{e)} 500：aPTT 延長 ^{b)} <u>皮下投与</u> 90：フィブリノゲン低値、PT 延長 ^{b)} 、D- ダイマー高値、血清中グロブリン・総タンパク 高値・A/G 低値 ^{e)} 回復性：あり ^{f)}	静脈内：500 皮下：90	4.2.3.2.5

a) 溶媒：20 mmol/L ヒスチジン、85 mg/mL ショ糖、0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 含有水溶液 pH 5.8

b) 正常動物への投与に伴う凝固カスケードの過剰な活性化及び凝固因子の枯渇に起因する変化で、血友病患者に対する外挿性の低い所見であると申請者は説明している。

c) 休薬により回復が認められ、関連する病理組織学的所見は認められないことから、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。

d) 60 mg/kg 群の休薬後のトキシコキネティクス評価のみ行われ、本薬の血漿中濃度は 6/8 例で定量下限（58 ng/mL）未満であった。

e) 軽微で二次的な毒性変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。肺における血栓・塞栓は、60、180 及び 1,000 mg/kg 群のそれぞれ 5/30、9/30 及び 6/30 例に認められた。

f) 凝固系パラメータへの影響は休薬期間終了時にも認められた。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 生殖発生毒性試験

雄ラットを用いた本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 9）。雌受胎能については、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）において評価され、生殖器官への影響は認められなかった。

雌動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず、申請者は、本剤の投与対象である血友病は女性における有病率が低く（World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2021、2022 年 10 月）、本薬が妊娠可能な女性に投与される可能性は極めて低いこと等から、当該試験の実施意義は低いと説明している。

表 9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (Wistar Han)	静脈内	交配 4 週間前～交配期間～剖検 (1 回/週：計 11 回)	0 ^{a)} 、60、180、1,000	親動物：なし 生殖能：なし 初期胚発生：なし ^{b)}	親動物（一般毒性）：1,000 親動物（生殖能）：1,000 初期胚発生 ^{b)} ：1,000	4.2.3.5.1.1

a) 溶媒：20 mmol/L ヒスチジン、85 mg/mL ショ糖、0.05 mg/mL EDTA ニナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 含有水溶液 pH 5.8

b) 本薬を投与した雄ラットと交配した無処置雌における成績

5.5 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であること等から、がん原性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

ラットを用いた本薬の局所刺激性試験が実施された（表 10）。本薬の投与部位に炎症反応（浮腫、出血・混合性細胞浸潤）が認められたものの、投与 1 週間後の評価では認められず、回復性のある変化と考えられた。申請製剤と局所刺激性試験に用いられた製剤における本薬の濃度（150 mg/mL）及び溶媒組成は同一であることから、申請製剤の局所刺激性に関する忍容性は良好であると判断された。

表 10 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用部位	試験方法	主な所見	CTD
雌雄ラット (Wistar Han)	皮下	溶媒 ^{a)} 又は本薬 300 mg/kg を単回投与し、投与 1 日又は 1 週間後に投与部位の病理組織学的検査を実施	投与 1 日後 投与部位の浮腫・出血・混合性細胞浸潤 投与 1 週間後 なし	4.2.3.6.1

a) 20 mmol/L ヒスチジン、85 mg/mL ショ糖、0.05 mg/mL EDTA ニナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 含有水溶液 pH 5.8

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト、カニクイザル及びラットの組織パネルを用いた本薬の組織交差反応性試験が実施された（表 11）。いずれの動物種でも、主に血管内皮細胞の細胞質に染色が認められた。また、ヒト胎盤脱落膜細胞の膜顆粒に染色が認められた。

表 11 組織交差反応試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
組織交差反応性試験	ヒト、カニクイザル及びラットの組織パネル	各動物の組織パネル及び本薬 5 または 25 µg/mL を用いて、免疫組織学的染色により交差反応性を評価	以下の細胞での本薬の結合が確認された。 ヒト：胎盤脱落膜細胞の膜顆粒、胎盤栄養膜細胞・脱落膜細胞・上皮細胞・血管内皮細胞・扁桃細胞の細胞質 カニクイザル：胎盤栄養膜細胞・脱落膜細胞・上皮細胞・血管内皮細胞・中皮細胞・脾島細胞の細胞質、卵巣内細胞外物質 ラット：血管内皮細胞・海綿状栄養膜細胞の細胞質	4.2.3.7.2

5.R 機構における審査の概略

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

5.R.1 ラットの肺に認められた細胞浸潤等について

機構は、ラットを用いた本薬の 6 カ月間反復投与毒性試験（5.2 項参照、CTD 4.2.3.2.4、以下「20089324 試験」）で認められた、肺における異物又は屈折性物質を伴う細胞浸潤の発現機序及び毒性学的意義について申請者の説明を求め、申請者は以下のように説明した。

20089324 試験では、肺における異物又は屈折性物質を伴う細胞浸潤（肉芽腫性、単核細胞又は混合細胞）が、0、60、180 及び 1,000 mg/kg 群のそれぞれ 3/30、9/30、13/30 及び 23/30 例に、用量依存的に認められた。ラットにおいて静脈内注射の処置に伴い、被毛粒子が肺の炎症性細胞浸潤等を惹起したとの報告があること（Lab Anim 1983; 17: 203-7）、及び 20089324 試験では一部の動物で被毛の破片が肉芽腫性炎症内で認められたことを考慮すると、20089324 試験で認められた肺における細胞浸潤等は、静脈内投与時に混入した被毛、ケラチン等の断片が異物となって惹き起こされた可能性が考えられる。また、当該所見が認められた本薬群 45 例のうち 6 例では、血栓・塞栓内又はその近傍に当該所見が認められたことから、肺における血栓・塞栓の形成に寄与した可能性も考えられる。なお、これらの肺における細胞浸潤及び血栓・塞栓の重症度は軽微であり、呼吸器への二次的な影響は認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と考える。一方、本薬の作用機序を踏まえると、本薬の臨床使用時に血栓・塞栓の発現が安全性上の懸念となる可能性があると考え、血栓塞栓症を重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書において血栓塞栓症に関する注意喚起及び毒性試験で認められた血栓・塞栓等についての情報提供を行う予定である。

機構は、当該所見の発現機序は明らかでないが、得られた試験成績を踏まえると、その毒性学的意義を低いとする申請者の説明は受入れ可能と考える。また、毒性試験で認められた血栓・塞栓は正常動物における所見であるものの、低用量群から認められ（5.2 項参照）、安全域が得られていないこと等も踏まえると、添付文書で情報提供する意義はあると考える。なお、血栓塞栓症に係る安全性については、臨床試験成績も踏まえ判断したい（7.R.3 項参照）。

5.R.2 次世代への影響について

機構は、本薬を用いた雄受胎能試験以外の生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本薬を妊婦に投与した場合の、妊婦、胎児及び出生児に対するリスクについて説明するよう求め、申請者は以下

のように説明した。

非血友病妊婦では、妊娠期間中に血液凝固因子の血中濃度が上昇するとの報告 (Semin Thromb Hemost 2003; 29: 125-30) を考慮すると、本薬の投与により血液凝固能の正常化が期待される血友病妊婦において血栓形成による流産リスクは否定できないが、当該リスクは非血友病の妊婦と同様と考える。一方、本薬は TFPI に対するヒトモノクローナル抗体であり、母体から胎児への免疫グロブリン移行量は、妊娠後期にかけて増加し、出生時における胎児での濃度は母体の 3 倍まで増加するとの報告 (Crit Rev Toxicol 2012; 42: 185-210, Hum Reprod 1995; 10: 3297-300 等)、TFPI はヒト胎児組織で妊娠 8~24 週、ヒト胎盤組織で妊娠 10 週から満期にかけて発現が認められるとの報告 (Early Hum Dev 2000; 59: 77-84)、本薬を用いた組織交差反応性試験において、ヒト胎盤脱落膜細胞の膜顆粒に染色が認められていること (5.7.1 項参照)、及び TFPI ノックアウトマウスではホモ接合型 (TFPI^{-/-}) で胚致死性を示すとの報告 (Blood 1997; 90: 944-51, J Thromb Haemost 2021; 19: 1483-92) を踏まえると、本薬が妊婦に投与された場合、胎児及び出生児に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。以上より、添付文書では、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与が可能であること、②妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後 1 カ月間¹⁾の避妊が必要であること、及び③雌動物を用いた本薬の生殖発生毒性試験は実施されていないことを注意喚起・情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了解するが、ラットを用いた本薬の 6 カ月間反復投与毒性試験で認められた肺の血栓・塞栓には安全域が得られていないこと (5.2 及び 5.R.1 項参照) から、本薬を妊婦に投与した際の、胎児及び出生児における血栓形成リスクについて、添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。

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

臨床試験で使用された本薬の製剤としてバイアル、PFS 及び PFP があり、B7841001 試験、B7841002 試験及び B7841003 試験ではバイアルが、B7841007 試験及び B7841009 試験では PFS 及び PFP が、B7841005 試験及び B7841010 試験では PFS が使用された。なお、申請製剤は PFP である。

血漿中本薬濃度は電気化学発光法により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。血漿中総 TFPI 濃度は LC-MS/MS 法²⁾により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。本薬に対する ADA 及び中和抗体は、電気化学発光法により検出された。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.1 : B7841009 試験、実施期間 : 2021 年 3 月~2021 年 11 月)

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人男性 22 例 (目標例数 38 例³⁾) を対象に、PFP 製剤と PFS 製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

¹⁾ PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2) から、本薬は最終投与後の約 1 カ月以内に 90% 排泄されることが推定されている。

²⁾ 総 TFPI (本薬への結合型及び非結合型を含む) は、本薬と非競合的なビオチン標識抗 TFPI 抗体及びストレプトアビジン電磁ビーズを用いてヒト血漿から捕捉された。その後、標準的なタンパク質還元、アルキル化及び変性処理後、トリプシンによるタンパク質分解が実施され、この手順により生成される特徴的なペプチド断片を LC-MS/MS で測定することにより総 TFPI 濃度が定量された。

³⁾ 被験者 1 例に肺塞栓症 (重篤、治験薬との因果関係あり) が発現したため、試験が早期中止された。

用法・用量は、本薬の PFP 又は PFS 300 mg⁴⁾を単回皮下投与することとされ、各期の休薬期間は 21 日以上とされた。血漿中の本薬濃度は、投与前及び投与後 1 時間～21 日まで測定された。PFS に対する PFP の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 (PFP/PFS) とその 90%CI は 1.041 [0.937, 1.156] 及び 1.075 [0.952, 1.214] であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : B7841001 試験)、海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : B7841002 試験)、国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : B7841005 試験、CTD 5.3.5.2.4 : B7841007 試験) の成績、母集団薬物動態 (PPK) 解析結果等が提出された。

6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : B7841001 試験、実施期間 : 2015 年 8 月～2016 年 7 月)

本試験は 8 つのコホートから構成され、18 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人男性 36 例を対象に本薬 30、100、300 mg 若しくはプラセボが単回皮下投与 (コホート 1 : 4 例、コホート 2～3 : 各 8 例)、本薬 150、440 mg 若しくはプラセボが単回静脈内投与 (コホート 4～5 : 各 8 例)、又は海外在住日本人健康成人男性 4 例を対象に本薬 300 mg が単回皮下投与 (コホート 8) された⁵⁾。血漿中の本薬濃度は、投与前及び投与後 1 時間～84 日まで測定され、PK パラメータは表 12 のとおりであった。申請者は、日本人健康成人男性における本薬の PK パラメータは外国人健康成人男性と比較して、明らかな違いは認められないと説明している。

表 12 健康成人男性における本薬単回投与時の PK パラメータ

投与経路	外国人/日本人	投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL 又は CL/F (L/h)	V 又は V/F (L)
皮下	外国人	30	4	すべてのサンプルが定量下限未満のため、パラメータは算出されていない。					
		100	6	1.183 (287)	257.7 ^{a)} (34)	33.3±5.4 ^{a)}	48 [48, 72]	0.388 ^{a)} (34)	18.43 ^{a)} (31)
		300	6	16.49 (63)	2,799 ^{b)} (83)	65.8±18.0 ^{b)}	72 [48, 144]	0.107 ^{b)} (83)	9.90 ^{b)} (107)
	日本人	300	4	18.50 (25)	4,240, 5,670 ^{c)}	74.7, 122 ^{c)}	108 [72, 144]	0.053, 0.071 ^{c)}	7.62, 9.31 ^{c)}
静脈内	外国人	150	6	45.64 (5)	2,608 (16)	43.6±5.0	1.07 [1.05, 2.00]	0.058 (16)	3.53 (8)
		440	6	152.8 (12)	14,380 ^{d)} (19)	79.5±17.7 ^{d)}	1.54 [1.08, 2.00]	0.031 ^{d)} (19)	3.88 ^{d)} (17)

幾何平均値 (幾何 CV%)、 $t_{1/2}$: 平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

a) 4 例、b) 3 例、c) 2 例、d) 5 例

PD パラメータについて、本薬の投与により、総 TFPI 濃度の上昇⁶⁾、トロンビン生成試験でのトロンビン生成開始までの時間の短縮・最大トロンビン生成量の増加、D-ダイマーやプロトロンビンフラグメント 1+2 といったトロンビン生成の下流バイオマーカーの上昇、dPT の短縮等が認められた。主な PD パラメータのベースラインからの最大変化量は表 13 のとおりであり、申請者は、日本人健康成人男性と

⁴⁾ 本薬 300 mg の単回投与として 150 mg 製剤が 2 回皮下投与された。

⁵⁾ コホート 6 及び 7 として、本薬 1,000、2,000 mg 又はプラセボの単回静脈内投与が計画されていたが、コホート 6 及び 7 への移行前に、血友病患者を対象とした反復投与試験 (B7841002 試験、6.2.2 及び 7.2.1 項参照) の開始に十分な安全性、PK 及び PD データが得られたと治験依頼者が判断したため、コホート 6 及び 7 に被験者は組み入れられなかった。

⁶⁾ 本薬が遊離 TFPI と結合することで、本薬に結合した TFPI の消失が遅延し、その結果として総 TFPI 濃度が上昇すると考えられている。

外国人健康成人男性と比較して、明らかな違いは認められないと説明している。

表 13 健康成人男性における本薬単回投与時の PD パラメータのベースラインからの最大変化量

投与経路	併合	皮下				静脈内	
投与量	プラセボ	30 mg	100 mg	300 mg	300 mg	150 mg	440 mg
外国人/日本人	外国人	外国人	外国人	外国人	日本人	外国人	外国人
例数	9	4	6	6	4	6	6
総 TFPI 濃度 (ng/mL)	30.6±17.8	19.0±26.9	8.22±12.1	83.8±46.3	100.0±46.8	74.8±21.3	176.7±44.1
最大トロンビン生成量 (nmol)	39.9±26.2	93.2±24.6	114.5±20.3	139.0±31.5	128.4±21.3	151.0±23.9	109.1±23.3
dPT (秒)	-15.0±22.1	-26.8±17.0	-28.4±17.1	-30.7±12.5	-26.5±9.77	-36.7±21.0	-32.2±11.7

平均値±標準偏差

6.2.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : B7841002 試験、実施期間 : 2017 年 3 月～2018 年 12 月)

本試験は 4 つのコホートから構成され、18 歳以上 65 歳未満の HA 又は HB (FVIII 又は FIX 活性 ≤ 1%) の男性患者 26 例 (コホート 1 : 7 例、コホート 2 : 6 例、コホート 3 : 6 例、コホート 4 : 7 例) を対象に本薬が反復皮下投与された (コホートの詳細は表 14 参照)。血漿中の本薬濃度は、投与前及び投与後 1 日～113 日まで測定され、PK パラメータは表 14 のとおりであった。また、主な PD パラメータは表 15 のとおりであった。

表 14 血友病患者における本薬反復皮下投与時の PK パラメータ

コホート番号 対象患者/用法・用量	測定 時点	例 数	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC ^{a)} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)
コホート 1 インヒビター非保有 300 mg QW	Day 1	7	14.88 (70)	7.98 (112)	1,818 (79)	70.0 [69.1, 72.8]	—
	Day 29	5	61.85 (47)	42.12 (52)	9,045 (49)	23.7 [23.1, 94.2]	0.033 (49)
	Day 85	6	—	57.05 (58)	—	—	—
コホート 2 インヒビター非保有 300 mg ^{b)} + 150 mg QW	Day 1	6	19.48 (42)	13.04 (43)	2,675 (41)	69.7 [68.2, 71.1]	—
	Day 29	6	24.15 (44)	15.00 (59)	3,309 (50)	23.7 [22.0, 71.7]	0.045 (50)
	Day 85	5	—	20.63 (43)	—	—	—
コホート 3 インヒビター非保有 450 mg QW	Day 1	6	23.07 (37)	15.66 (44)	2,806 (37)	71.6 [67.6, 72.3]	—
	Day 29	4	73.49 (38)	53.63 (61)	11,090 (43)	58.5 [23.3, 97.0]	0.041 (43)
	Day 85	6	—	37.31 (656)	—	—	—
コホート 4 インヒビター保有 300 mg QW	Day 1	7	19.68 (51)	11.14 (41)	2,495 (40)	70.7 [22.8, 167]	—
	Day 29	5	66.07 (44)	39.49 (37)	9,248 (38)	22.8 [22.1, 94.7]	0.032 (38)
	Day 85	5	—	61.14 (51)	—	—	—

幾何平均値 (幾何 CV%)、t_{max} : 中央値 [範囲]、— : 算出なし
 治験薬は、Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 に投与された。

a) Day 1 : AUC_{last}、Day 29 : AUC_{tau}、b) 初回投与のみ 300 mg

表 15 血友病患者における本薬反復皮下投与時の PD パラメータ

測定 時点	総 TFPI 濃度 (ng/mL)				最大トロンビン生成量 (nmol)			
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
BL	145.1 (15)	150.7 (30)	140.4 (16)	154.4 (33)	26.59 (46)	27.60 (51)	13.91 (53)	11.30 (51)
Day 2	148.0 (19)	137.8 (20)	148.2 (18)	159.9 (18)	97.36 (35)	98.88 (26)	82.60 (17)	74.83 (19)
Day 4	182.8 (20)	188.9 (22)	214.5 (13)	239.9 (27)	85.18 (35)	87.30 (27)	64.52 (26)	62.73 (25)
Day 8	177.8 (39)	201.0 (33)	259.0 (18)	214.7 (17)	74.10 (40)	83.50 (30)	65.11 (14)	65.14 (25)
Day 15	275.8 (35)	220.9 (20)	324.6 (17)	311.3 (22)	73.36 (44)	80.66 (27)	59.56 (31)	52.72 (19)
Day 22	385.0 (33)	220.7 (34)	435.7 (20)	374.1 (26)	70.10 (37)	79.26 (32)	52.44 (23)	53.38 (40)
Day 29	450.1 (28)	239.3 (26)	460.3 (31)	364.2 (40)	72.22 (20)	76.77 (35)	51.07 (35)	52.15 (39)
Day 85	509.6 (40)	319.1 (43)	529.6 (89)	516.4 (70)	63.26 (39)	95.37 (39)	43.81 (32)	34.44 (94)
Day 113	166.2 (36)	130.182 ^{a)}	174.7 (14)	156.3 (15)	33.36 (217)	13.7, 81.3 ^{a)}	26.65 (307)	12.30 (113)
測定 時点	dPT (秒)				幾何平均値 (幾何 CV%)、BL : ベースライン 治験薬は、Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 に投与された。 各測定時点における例数は以下のとおり。 コホート 1 : 6~7 例、コホート 2 : 4~6 例 コホート 3 : 4~6 例、コホート 4 : 6~7 例 a) 個別値 (2 例のため)			
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4				
BL	123.84 (17)	111.20 (21)	138.35 (20)	106.09 (28)				
Day 2	97.26 (9)	99.47 (11)	107.93 (18)	91.41 (17)				
Day 4	95.06 (9)	94.24 (17)	105.13 (14)	94.96 (5)				
Day 8	101.16 (12)	97.43 (14)	108.46 (14)	88.52 (8)				
Day 15	104.19 (11)	93.59 (10)	105.93 (16)	103.68 (37)				
Day 22	103.51 (11)	101.46 (17)	109.95 (27)	87.60 (12)				
Day 29	102.32 (11)	105.85 (9)	99.70 (10)	91.00 (14)				
Day 85	103.77 (12)	92.92 (11)	114.42 (24)	97.32 (16)				
Day 113	107.48 (18)	84.0, 150.9 ^{a)}	109.42 (21)	99.50 (13)				

6.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : B7841005 試験、実施期間 : 2020 年 3 月～実施中 (データカットオフ日 : 2023 年 4 月 日))

12 歳以上 75 歳未満のインヒビターを保有しない重症 HA (FVIII 活性<1%) 又は中等症～重症 HB (FIX 活性≤2%) の男性患者 116 例を対象に、初回投与として本薬 300 mg、以降は本薬 150 mg (増量基準⁷⁾を満たした被験者は 300 mg に増量可能とされた) を週 1 回反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度及び主な PD パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 血友病患者における本薬反復皮下投与時の血漿中本薬濃度及び PD パラメータ (本薬投与期)

投与量	BL	Day 7	Day 28	Day 60	Day 120	Day 180	Day 240	Day 300	Day 360
血漿中本薬濃度 (μg/mL)									
150 mg	0.12 (6) [114]	8.28 (115) [115]	8.96 (139) [115]	10.61 (138) [114]	10.07 (140) [110]	10.24 (132) [90]	9.86 (169) [103]	9.48 (165) [103]	10.12 (153) [89]
300 mg							48.04 (36) [6]	52.45 (68) [8]	56.19 (75) [13]
総 TFPI 濃度 (ng/mL)									
150 mg	125.6 (20) [114]	199.8 (35) [116]	—	283.9 (50) [115]	284.8 (53) [110]	267.8 (55) [69]	277.7 (58) [104]	274.3 (58) [102]	274.2 (54) [91]
300 mg							514.1 (21) [6]	571.8 (31) [8]	495.1 (72) [13]
最大トロンビン生成量 (nmol)									
150 mg	14.9 (82) [105]	68.8 (43) [103]	—	60.0 (48) [103]	63.5 (46) [97]	58.2 (48) [56]	57.0 (44) [95]	59.5 (44) [96]	57.0 (50) [84]
300 mg							39.3 (55) [5]	33.9 (52) [8]	27.6 (57) [13]

幾何平均値 (幾何 CV%) [例数]、BL : ベースライン、— : 測定なし

6.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2)

海外第 I 相試験 (B7841001 試験、B7841009 試験及び B7841010 試験)、海外第 I b/II 相試験 (B7841002

⁷⁾ 6 カ月間の本薬投与及び本薬投与期 Day 180 の来院完了後で、①体重 50 kg 以上、②6 カ月間に FVIII 又は FIX 製剤により治療された自然出血が 2 回以上あり、FVIII 又は FIX に対するインヒビターが発現していない

試験)、海外第Ⅱ相試験 (B7841003 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (B7841005 試験) に参加した 213 例⁸⁾の血漿中本薬濃度 (2,235 点) 及び総 TFPI 濃度 (1,597 点) を用いて PPK 解析が NONMEM (version 7.5.0) により実施された。

PPK 解析の対象とされた被験者の体重の中央値 [範囲] は、71.1 [35, 120] kg であった。基本モデルについて、薬物動態モデルは、ラグタイムを考慮した一次吸収過程並びに線形消失過程及び非線形消失過程 (本薬の標的介在性の薬物動態 (TMDD)) を有する 2 コンパートメントモデルと本薬と血漿中遊離 TFPI との複合体における消失過程を組み合わせたモデルが構築され、中心コンパートメントからの線形消失クリアランス (CL)、中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス (Q)、中心コンパートメントにおける分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントにおける分布容積 (V_p) に対する共変量として体重が組み込まれた。予め組み込まれた体重に加え、CL に対する共変量として血友病型 (健康被験者、HA、HB)、人種、ADA の有無、及び腎機能の程度がフルモデル法により検討され、いずれも最終モデルに組み込まれた。

最終モデルに基づく検討の結果、腎機能 (正常又は軽度低下)、肝機能 (正常又は軽度低下)、ADA 発現の有無、血友病型及び投与部位 (腕、大腿部又は腹部) に関して、本薬の PK に臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、申請者は、青少年患者における本薬の CL (L/h) の中央値は成人患者と比較して約 29%低いと推定されるが、体重で調整した青少年患者の CL (L/h/kg) は成人患者に比べて約 3%低いと推定されたことを踏まえると、この違いは主に体重によるものであると説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD における民族差について

申請者は、本薬の PK 及び PD における民族差について、以下のように説明している。

B7841001 試験において、18 歳以上 55 歳以下の日本人及び外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの曝露量 (C_{max} 及び AUC) 及び PD パラメータに明らかな違いは認められなかった (表 12 及び表 13)。

日本人及び外国人血友病患者における本薬の PK について、PPK 解析 (6.3 項参照) を用い、B7841005 試験において本薬 300 mg 負荷投与後に本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における日本人、東アジア人 (日本人を除く) 及び非東アジア人の成人患者の曝露量 (C_{max} 及び AUC) を推定したところ表 17 のとおりであった。日本人患者では他民族の患者と比較して曝露量が高い傾向が認められたが、主に体重の差によるものであり、日本人患者における曝露量も他民族の患者の曝露量の範囲内であったことから、臨床的に意味のある差ではないと考える。

表 17 B7841005 試験に参加した被験者 (成人) の定常状態における本薬曝露量の推定値

民族 (体重)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
日本人 (60.3 [44.2, 81] kg)	4	24.3 [9.12, 45.5]	3,830 [1,460, 7,240]
東アジア人 (日本人を除く) (69.2 [43.2, 85.8] kg)	27	13.8 [2.96, 48.1]	2,220 [443, 7,740]
非東アジア人 (72.5 [44.9, 120] kg)	66	12.0 [1.04, 46.6]	1,780 [136, 7,410]

中央値 [範囲]

⁸⁾ 被験者背景 (血友病型: 健康被験者 63 例、HA 121 例、HB 29 例、人種: 白人 71 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 16 例、アジア人 69 例、ネイティブハワイアン 56 例、その他 1 例、ADA: 陽性 49 例、陰性 159 例、腎機能: 正常 167 例、軽度低下 46 例、肝機能: 正常 198 例、軽度低下 15 例)

同様に、PD パラメータについては表 18 のとおりであり、総 TFPI 濃度は日本人患者で他民族の患者と比較して高い傾向が認められたものの、概ね他民族の患者で認められた範囲内であり、臨床的に意味のある差はないと考える。また、最大トロンビン生成量については各民族間に明らかな違いは認められなかった。

以上より、日本人及び外国人成人血友病患者に本薬を投与した際の PK 及び PD に臨床上問題となる違いはないと考える。

表 18 B7841005 試験に参加した被験者（成人）における PD パラメータ

民族	BL	Day 7	Day 60	Day 120	Day 240	Day 360
総 TFPI 濃度 (ng/mL)						
日本人	122.5 [104, 194] (4)	250 [114, 307] (4)	439 [231, 562] (4)	430 [230, 604] (4)	475.5 [201, 681] (4)	437 [176, 632] (4)
東アジア人 (日本人を除く)	127.5 [94.6, 150] (24)	190.5 [87.4, 289] (24)	275 [105, 538] (23)	291 [101, 586] (23)	318 [121, 612] (21)	269 [129, 537] (19)
非東アジア人	126 [81, 210] (56)	218 [64.1, 300] (57)	272 [80.5, 590] (57)	275 [65.1, 723] (54)	264 [89.7, 578] (55)	267.5 [77.2, 692] (54)
最大トロンビン生成量 (nmol)						
日本人	6.6, 16.1 (2)	64.3 [44, 89.6] (4)	54.8 [35.2, 70.5] (4)	56.2 [37.1, 72] (4)	53.8 [37.2, 79.2] (4)	59.3 [29.2, 78.6] (4)
東アジア人 (日本人を除く)	10.9 [4.4, 33.7] (24)	73 [28.2, 158.7] (24)	79.9 [31.4, 122] (23)	62.1 [18.4, 242.3] (23)	72 [38.7, 109.3] (19)	65.9 [28.3, 92.9] (21)
非東アジア人	16 [3.6, 141.6] (51)	73.7 [24.3, 193.6] (50)	60.2 [24, 167.4] (48)	64.5 [23.6, 154.3] (45)	57.9 [18.6, 119.7] (49)	62.4 [9.2, 234.2] (43)

中央値 [範囲] (例数)、ただし 2 例の場合は個別値、BL：ベースライン

機構は、検討された例数は限られているため、日本人と外国人の PK 及び PD の類似性を明確に結論付けることは困難であるが、臨床試験において日本人と外国人の PK 及び PD に顕著な違いは認められていないことから、本邦から参加した国際共同試験成績及び海外臨床試験成績を本薬の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、PK 及び PD の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 青少年における PK 及び PD について

申請者は、青少年における本薬の PK 及び PD について、以下のように説明している。

第 I 相及び第 II 相試験から得られた成人データ及び米国 CDC が公開している成長曲線の体重分布 (29 ~ 94 kg、12 ~ 17 歳の男性における当該成長曲線の 3 ~ 97 パーセンタイル) を用いてシミュレーションした青少年における PK 及び PD の推定値に基づく、青少年では成人と比較して血漿中本薬濃度及び総 TFPI 濃度が高くなるものの、最大トロンビン生成量は成人と同程度となることが予測されたことから、B7841005 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者に対しても 18 歳以上の患者と同じ用法・用量を設定した。なお、B7841005 試験の試験開始時は体重に関する選択基準は設定していなかったが、海外規制当局のガイダンス⁹⁾等も踏まえ、24 時間の採血量が小児患者の推定総血液量の 1% 超となるリスクを最小限に抑えるため、組入れ患者の体重の下限値は 35 kg とすることが試験中に設定された。

B7841005 試験において本薬 300 mg 負荷投与後に本薬 150 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度 (中央値) は、18 歳以上の患者で 10 ~ 11 µg/mL、12 歳以上 18 歳未満の患

⁹⁾ European Medicines Agency. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted With Minors. Recommendations of the Expert Group on Clinical Trials for the Implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. 18 September 2017. (https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-02/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors_0.pdf)

者で 25～30 µg/mL であった。また、PPK 解析（6.3 項参照）を用い、B7841002 試験、B7841003 試験及び B7841005 試験における、12 歳以上 18 歳未満の患者と 18 歳以上の患者の定常状態における曝露量（C_{max} 及び AUC）の推定値は表 19 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の患者における血漿中本薬濃度は、18 歳以上の患者と比較して約 2 倍高いことが推定されたが、これはそれぞれの年齢区分における体重の差に起因する可能性が高く（6.3 項参照）、また、第 I 相試験（B7841001 試験、6.2.1 項参照）で安全性が確認された、本薬 440 mg の静脈内投与後に認められた C_{max}（152.8 µg/mL）を下回る濃度であった。

表 19 本薬を血友病患者に反復皮下投与したときの定常状態における曝露量の年齢区分別の推定値

用法・用量	年齢区分	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
150 mg QW	18 歳以上	99	13.6 [0.85, 63.9]	2,110 [110, 10,300]
	12～17 歳	17	32.4 [10.2, 62.4]	5,260 [1,460, 10,100]
300 mg QW	18 歳以上	32	57.3 [12.6, 131]	9,200 [1970, 21,400]
	12～17 歳	2	25.4, 118	3,830, 19,100

中央値 [範囲]、ただし 2 例の場合は個別値

PD については、B7841005 試験における年齢区分別の総 TFPI 濃度及び最大トロンビン生成量は、表 20 のとおりであった。12 歳以上 18 歳未満の患者における総 TFPI 濃度及び最大トロンビン生成量は概ね 18 歳以上の患者の範囲内であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

以上より、本薬について、18 歳以上と 12 歳以上 18 歳未満の患者で同じ用法・用量を設定することは可能と考える。

表 20 血友病患者における本薬反復皮下投与時の年齢区分別の PD パラメータ（B7841005 試験、本薬投与期）

年齢区分 ・投与量	BL	Day 7	Day 60	Day 120	Day 240	Day 360
総 TFPI 濃度 (ng/mL)						
18 歳以上 150 mg	126.5 [81, 210] (84)	211 [64.1, 307] (85)	275 [80.5, 590] (84)	283 [65.1, 723] (81)	272 [89.7, 681] (80)	270 [77.2, 692] (77)
12～17 歳 150 mg	122.5 [97.3, 148] (16)	259 [156, 330] (17)	486 [209, 612] (17)	448 [276, 639] (17)	495 [107, 747] (17)	388.5 [143, 692] (14)
18 歳以上 300 mg					410 [105, 634] (11)	575 [298, 874] (11)
12～17 歳 300 mg					98.6, 549 (2)	70.4, 854 (2)
最大トロンビン生成量 (nmol)						
18 歳以上 150 mg	14.7 [3.6, 141.6] (77)	73.3 [24.3, 193.6] (78)	63.2 [24.0, 167.4] (75)	63.0 [18.4, 242.3] (72)	63.4 [18.6, 119.7] (72)	63.5 [9.2, 234.2] (68)
12～17 歳 150 mg	12.7 [6.9, 33.0] (14)	43.7 [20.1, 131.4] (12)	47.9 [27.5, 103.0] (15)	44.7 [34.8, 118.3] (13)	40.8 [27.2, 72.4] (17)	53.8 [24.3, 111.1] (16)
18 歳以上 300 mg					55.0 [21.2, 94.5] (9)	32.1 [9.5, 66.5] (11)
12～17 歳 300 mg					18.3, 110.7 (2)	14.4, 19.9 (2)

中央値 [範囲]（例数）、ただし 2 例の場合は個別値、BL：ベースライン

機構は、申請者の説明を了承するが、用法・用量の適切性については臨床試験における有効性及び安全性の評価結果も踏まえて判断したいと考える（7.R.5 項参照）。

6.R.3 抗薬物抗体（ADA）について

申請者は、ADA の発現について、以下のように説明している。

B7841002 試験では本薬の投与に起因する ADA の発現率は 11.5% (3/26 例) であったが、中和抗体陽性の被験者は認められなかった。B7841005 試験では ADA の評価が可能であった被験者における ADA の発現率は 19.8% (23/116 例) であり、ADA 陽性の被験者 23 例中 6 例で中和抗体の発現が認められた。中和抗体の発現は一過性であり、試験終了時に中和抗体陽性の被験者は認められなかった。

本薬の PK について、B7841005 試験での ADA 及び中和抗体の発現有無別の、PPK 解析に基づく定常状態における曝露量 (C_{max} 及び AUC) の推定値は、表 21 のとおりであった。ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められたが、ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較して体重がやや高値であったことが原因の一つとして考えられた。また、ADA 陽性例において、中和抗体の発現の有無による本薬の曝露量への明らかな影響は認められなかった。

表 21 B7841005 試験に参加した被験者の定常状態における本薬曝露量の ADA／中和抗体発現区分別の推定値

ADA／中和抗体		ADA 陰性	ADA 陽性		
				中和抗体陰性	中和抗体陽性
全体集団	例数	93	23	17	6
	C _{max} (μg/mL)	16.8 (109)	11.5 (122)	11.8 (103)	10.8 (209)
	AUC _{tau} (μg・h/mL)	2,560 (117)	1,710 (133)	1,750 (110)	1,600 (241)
	体重 (kg)	69.4 [35.0, 102]	73.0 [42.3, 120]	73.0 [42.3, 120]	71.4 [53.7, 99.0]
300 mg 増量集団	例数	11	3	1	2
	C _{max} (μg/mL)	55.6 (40.6)	23.2 (67.9)	18.2	14.7, 46.7
	AUC _{tau} (μg・h/mL)	8,900 (41.3)	3,580 (75.4)	2,880	2,100, 7,590
	体重 (kg)	66.5 [44.8, 84.0]	74.0 [60.2, 112]	112	60.2, 74.0

幾何平均値 (幾何 CV%)、体重：中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

PD について、B7841005 試験における ADA 及び中和抗体の発現有無別の PD パラメータは、表 22 のとおりであった。ADA の発現により PD パラメータが低下する傾向が認められたが、これは ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例で本薬の曝露量が低下する (表 21) ことに合致すると考えられた。

表 22 B7841005 試験に参加した被験者における ADA/中和抗体発現区分別の PD パラメータ

対象集団	測定時点	ADA 陰性	ADA 陽性		
			中和抗体陰性		中和抗体陽性
総 TFPI 濃度 (ng/mL)					
全体集団	BL	126.0 [81.0, 210.0] (91)	126.0 [87.4, 162.0] (23)	129.0 [87.4, 162.0] (17)	111.5 [90.0, 150.0] (6)
	Day 7	218.0 [68.8, 330.0] (93)	197.0 [64.1, 315.0] (23)	208.0 [64.1, 315.0] (17)	154.5 [91.8, 223.0] (6)
	Day 360	331.5 [97.5, 874.0] (82)	254.5 [70.4, 616.0] (22)	254.5 [77.2, 616.0] (16)	213.5 [70.4, 575.0] (6)
300 mg 増量 集団	BL	127.0 [89.8, 168.0] (11)	90.0 [87.4, 132.0] (3)	87.4(1)	90.0, 132.0(2)
	Day 7	206.0 [68.8, 301.0] (11)	118.0 [99.3, 167.0] (3)	99.3(1)	118.0, 167.0(2)
	Day 360	629.0 [488.0, 874.0] (10)	298.0 [70.4, 575.0] (3)	298.0(1)	70.4, 575.0(2)
最大トロンビン生成量 (nmol)					
全体集団	BL	15.2 [3.6, 141.6] (86)	12.4 [3.6, 103.0] (19)	14.2 [4.5, 103.0] (14)	10.1 [3.6, 40.0] (5)
	Day 7	68.0 [20.1, 193.6] (81)	75.2 [41.7, 116.0] (22)	72.3 [41.7, 116.0] (16)	87.9 [66.0, 106.2] (6)
	Day 360	54.4 [9.2, 234.2] (80)	62.5 [17.4, 84.2] (17)	62.5 [28.3, 84.2] (11)	51.2 [17.4, 79.3] (6)
300 mg 増量 集団	BL	18.2 [6.0, 87.4] (11)	12.4 [3.6, 22.1] (3)	12.4(1)	3.6, 22.1(2)
	Day 7	62.3 [33.8, 116.5] (10)	81.7 [67.2, 106.2] (3)	106.2(1)	67.2, 81.7(2)
	Day 360	31.0 [9.5, 52.6] (10)	19.9 [17.4, 66.5] (3)	66.5(1)	17.4, 19.9(2)

中央値 [範囲] (例数)、ただし 2 例以下の場合は個別値、BL: ベースライン

有効性について、B7841005 試験における ADA 及び中和抗体の発現有無別の治療を要した出血の ABR は表 23 のとおりであり、ADA 及び中和抗体の発現による本薬の有効性への明らかな影響は認められなかった。

表 23 ADA/中和抗体の発現区分別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験)

ADA/中和抗体	ADA 陰性	ADA 陽性		
		中和抗体陰性		中和抗体陽性
全体集団	4.93±7.69 (93)	3.37±4.34 (23)	2.10±2.33 (17)	6.97±6.66 (6)
	2.02 [0.00, 35.51]	2.02 [0.00, 19.48]	1.19 [0.00, 7.06]	5.28 [2.01, 19.48]
300 mg 増量集団	12.42±9.44 (11)	9.47±9.27 (3)	1.19 (1)	7.73, 19.48 (2)
	11.18 [1.50, 30.95]	7.73 [1.19, 19.48]		

上段: 平均値±標準偏差 (例数)、下段: 中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

安全性について、B7841005 試験における ADA 及び中和抗体の発現有無別の有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであり、ADA 及び中和抗体の発現による特段の安全性上の懸念は認められなかった。

表 24 ADA 及び中和抗体の発現区分別の有害事象の発現状況 (B7841005 試験)

ADA／中和抗体	ADA 陰性 (93 例)	ADA 陽性 (23 例)		
			中和抗体陰性 (17 例)	中和抗体陽性 (6 例)
全有害事象	61 (65.6)	13 (56.5)	10 (58.8)	3 (50.0)
副作用	19 (20.4)	4 (17.4)	2 (11.8)	2 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象	5 (5.4)	1 (4.3)	1 (5.9)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (6.5)	1 (4.3)	1 (5.9)	0
試験中止に至った有害事象	1 (1.1)	0	0	0
アナフィラキシー反応 (SMQ・狭域)	9 (9.7)	2 (8.7)	1 (5.9)	1 (16.7)
注射部位内出血	0	1 (4.3)	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	2 (2.2)	1 (4.3)	0	1 (16.7)
注射部位血腫	1 (1.1)	0	0	0
注射部位硬結	0	1 (4.3)	0	1 (16.7)
注射部位浮腫	1 (1.1)	0	0	0
注射部位疼痛	2 (2.2)	0	0	0
注射部位そう痒感	3 (3.2)	1 (4.3)	0	1 (16.7)
注射部位腫脹	1 (1.1)	1 (4.3)	1 (5.9)	0
過敏症 (SMQ)	7 (7.5)	1 (4.3)	1 (5.9)	0
出血 (SMQ・狭域)	10 (10.8)	3 (13.0)	2 (11.8)	1 (16.7)

例数 (%)

MedDRA ver. 25.1 (MedDRA/J ver. 26.0)

機構は、申請者の説明を了承するが、ADA 及び中和抗体が陽性と判定された被験者の数には限りがあり ADA 及び中和抗体発現による影響を明確に結論付けることは困難であることから、免疫原性に係る情報を実施中の臨床試験を含め引き続き収集するとともに、添付文書等において ADA の発現状況等を適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 25 評価資料として提出された臨床試験の一覧

地域	試験	相	対象 ^{a)}	投与例数 【本薬/プラセボ】	用法・用量 (SC：皮下投与、IV：静脈内投与)	主な評価
海外	B7841001	I	健康成人男性 (18～55 歳)	41 例 【32 例/9 例】 コホート 1：5 例 【4 例/1 例】 コホート 2：8 例 【6 例/2 例】 コホート 3：8 例 【6 例/2 例】 コホート 4：8 例 【6 例/2 例】 コホート 5：8 例 【6 例/2 例】 コホート 6 及び 7：0 例 ¹⁰⁾ コホート 8：4 例 (日本人)	コホート 1：本薬 30 mg 又はプラセボ SC 単回 コホート 2：本薬 100 mg 又はプラセボ SC 単回 コホート 3：本薬 300 mg 又はプラセボ SC 単回 コホート 4：本薬 150 mg 又はプラセボ IV 単回 コホート 5：本薬 440 mg 又はプラセボ IV 単回 コホート 6：本薬 1,000 mg 又はプラセボ IV 単回 コホート 7：本薬 2,000 mg 又はプラセボ IV 単回 コホート 8：本薬 300 mg 単回 SC	安全性 PK
	B7841009	I	健康成人男性 (18～55 歳)	22 例	本薬 300 mg SC 単回 PFP/PFS 製剤による 4 期クロスオーバー	生物学的 同等性
	B7841010	I	重症の HA 又は HB 患者 (18～74 歳)	6 例	本薬 300 mg SC 単回	安全性 PK
	B7841002	Ib/ II	FVIII 又は FIX 活性 ≤ 1% であ る HA 又は HB 患者 (18～64 歳)	26 例 コホート 1：7 例 コホート 2：6 例 コホート 3：6 例 コホート 4：7 例	インヒビター非保有 (●) / 保有 (■) コホート 1 (●)：本薬 300 mg SC QW コホート 2 (●)：本薬 300 mg + 150 mg SC QW コホート 3 (●)：本薬 450 mg SC QW コホート 4 (■)：本薬 300 mg SC QW	有効性 安全性 PK/PD
	B7841003	II	B7841002 試験 を完了した被 験者	18 例 コホート 1：5 例 コホート 2：4 例 コホート 3：4 例 コホート 4：5 例	コホート 1：本薬 300 mg SC QW コホート 2：本薬 300 mg + 150 mg SC QW コホート 3：本薬 300 mg + 150 mg SC QW コホート 4：本薬 300 mg SC QW	有効性 安全性
			FVIII 又は FIX 活性 ≤ 1% であ る HA 又は HB 患者 (12～74 歳)	2 例 コホート 5：0 例 コホート 6：2 例	インヒビター非保有 (●) / 保有 (■) コホート 5 (●■、12～17 歳) コホート 6 (■、18～74 歳) いずれも本薬 300 mg + 150 mg SC QW	
国際 共同	B7841005 ^{b)}	III	重症の HA、 中等症～重症 の HB 患者 (12～74 歳)	128 例 (日本人 4 例) 出血時補充療法群： 37 例 定期補充療法群： 91 例 (日本人 4 例)	<観察期> FVIII/FIX 製剤の出血時補充又は定期補充 <本薬投与期> 本薬 300 mg + 150 mg SC QW (増量基準を満たした場合は 300 mg SC QW に増量可)	有効性 安全性
	B7841007 ^{b)}	III	B7841005 試験 を完了した被 験者	87 例 (日本人 4 例)	本薬 150 mg SC QW (増量基準を満たした場合は 300 mg SC QW に増量可)	安全性

a) HA 及び HB の重症度は WFH のガイドライン (Haemophilia 2020; 26: 1-158) による血漿中の FVIII 及び FIX の活性値に基づく

b) インヒビター非保有コホートについて記載

臨床試験の概略を以下に示す。なお、PK、PD 及び生物学的同等性の主な検討結果については、6.1 及び 6.2 項に記載した。なお、安全性情報について、申請者は同一被験者に複数回同じ事象が発現した場合、最大重症度の事象が 1 例に発現したとする評価を主たる評価として用いているが、機構は、事象の発現回数も有用な情報と考えることから申請者に集計を求め、参考情報として記載した。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : B7841001 試験、実施期間 2015 年 8 月～2016 年 7 月)

¹⁰⁾ コホート 5 までの安全性、PK 及び PD データから B7841002 試験への移行は可能であると判断されたため、コホート 6 及び 7 に被験者は組み入れられなかった。

18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性（目標例数 56 例、本薬：プラセボ＝3：1（コホート 8 のみプラセボ群の設定なし））を対象に、本薬の安全性、PK 及び PD を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験がベルギー 1 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1～3 では、それぞれ本薬 30 mg、100 mg、300 mg 又はプラセボを単回皮下投与、コホート 4～7 では、それぞれ本薬 150 mg、440 mg、1,000 mg、2,000 mg 又はプラセボを単回静脈内投与、コホート 8（日本人コホート）では本薬 300 mg を単回皮下投与することとされた。

本試験に組み入れられた 41 例¹⁰⁾（コホート 1（本薬 4 例、プラセボ 1 例）、コホート 2～5（各コホートに本薬 6 例、プラセボ 2 例）、コホート 8（本薬 4 例））全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象¹¹⁾は本薬群 20/32 例（62.5%）39 件、プラセボ群 4/9 例（44.4%）21 件に認められ、本薬投与時に 2 例以上で認められた有害事象は、頭痛 6 例、上咽頭炎 4 例、疲労、四肢痛各 3 例であった。重症度¹²⁾の内訳は、軽度 47 件（本薬群 31 件、プラセボ群 16 件）、中等度 13 件（本薬群 8 件、プラセボ群 5 件）、重度 0 件であった。副作用は、本薬群 14/32 例（43.8%）に 18 件（30 mg SC 群：1/4 例（頭痛 1 件）、100 mg SC 群：1/6 例（頭痛 1 件）、300 mg SC 群：4/6 例（頭痛 2 例 2 件、頭部不快感 1 例 2 件、視力障害 1 例 1 件）、150 mg IV 群：2/6 例（疲労、鼻出血各 1 例 1 件）、440 mg IV 群：3/6 例（四肢不快感、筋骨格痛、頭痛、ほてり各 1 例 1 件）、300 mg SC 日本人群：3/4 例（疲労 2 例 2 件、頭痛 1 例 2 件、筋骨格不快感 1 例 1 件））、プラセボ群 4/9 例（44.4%）に 13 件（頭痛 3 例 4 件、眼痛、歯肉出血、悪心、腋窩痛、疲労、熱感、食欲減退、四肢痛、浮動性めまい各 1 例 1 件）認められた。副作用のうち中等度の事象は、頭痛 5 例 6 件（30 mg SC 群 1 例 1 件、100 mg SC 群 1 例 1 件、440 mg IV 群 1 例 1 件、プラセボ群 2 例 3 件）であった。試験中止に至った有害事象は、30 mg SC 群 1 例（歯痛）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、3/4 例（75.0%）に 9 件の有害事象が認められ、重症度はいずれも軽度であった。副作用は 3/4 例（75.0%）に 5 件（疲労 2 例 2 件、頭痛 1 例 2 件、筋骨格不快感 1 例 1 件）認められた。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：B7841010 試験、実施期間 2021 年 4 月～2021 年 8 月）

18 歳以上 75 歳未満の重症の HA 又は HB（FVIII 又は FIX 活性＜1%）男性患者（目標例数 6 例）を対象に、本薬の安全性、PK 及び PD を検討する非盲検非対照試験が中国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg を単回皮下投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象¹³⁾は 1/6 例（16.7%）に 1 件（上気道感染）認められた。副作用、Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 I b/II 相試験、第 II 相試験

7.2.1 海外第 I b/II 相試験（CTD 5.3.5.2.1：B7841002 試験、実施期間 2017 年 3 月～2018 年 12 月）

¹¹⁾ MedDRA ver. 19.0（MedDRA/J ver. 26.0）

¹²⁾ 軽度（日常生活に影響なし）、中等度（日常生活に一定の影響あり）、重度（日常生活に重大な影響あり）の 3 段階で評価された。

¹³⁾ MedDRA ver. 24.0（MedDRA/J ver. 26.0）

18 歳以上 65 歳未満の HA 又は HB 男性患者¹⁴⁾ (目標例数 24 例、各コホート 6 例、コホート 1～3 : インヒビター非保有、コホート 4 : インヒビター保有) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 及び PD を検討する非盲検非対照用量漸増試験が海外の 6 の国又は地域における 8 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 : 本薬 300 mg を週 1 回皮下投与、コホート 2 : 初回に本薬 300 mg を皮下投与し、以降は 150 mg を週 1 回皮下投与、コホート 3 : 本薬 450 mg を週 1 回皮下投与、コホート 4 : 本薬 300 mg を週 1 回皮下投与することとされた。投与期間について、Day 1 (初回投与日) から Day 29 (5 回目投与日) までの安全性及び忍容性が良好であった場合は、2 カ月間投与を継続することとされた (最終投与日 : Day 78、試験終了日 : Day 113)。

本試験に組み入れられた 27 例 (コホート 1 : 8 例、コホート 2 : 6 例、コホート 3 : 6 例、コホート 4 : 7 例) のうち、治験薬投与前に同意撤回された 1 例 (コホート 1) を除いた 26 例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱 2 例¹⁵⁾を除く 24 例が PPAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、投与前 (組入れ前 6 カ月間) 及び本薬投与期 (Day 1～Day 85) における出血事象を指標として評価され、各期間における ABR は表 26 のとおりであった。

表 26 投与前及び本薬投与期における ABR (PPAS)

評価期間	インヒビター非保有			インヒビター保有
	コホート 1 300 mg QW	コホート 2 300 mg + 150 mg QW	コホート 3 450 mg QW	コホート 4 300 mg QW
投与前	23.00±7.46 (6) 24.00 [12.0, 30.0]	14.67±1.63 (6) 15.00 [12.0, 16.0]	20.33±10.84 (6) 17.00 [12.0, 42.0]	17.33±3.01 (6) 18.00 [12.0, 20.0]
本薬投与期	4.22±3.80 (6) 4.15 [0.0, 8.5]	1.62±2.53 (6) 0.00 [0.0, 5.5]	4.17±6.47 (6) 0.00 [0.0, 12.6]	0.65±1.60 (6) 0.00 [0.0, 3.9]

上段 : 平均値±標準偏差 (例数)、下段 : 中央値 [範囲]

安全性について、有害事象は、21/26 例 (80.8%) に 65 件 (コホート 1 : 7/7 例 (100%) 18 件、コホート 2 : 4/6 例 (66.7%) 12 件、コホート 3 : 6/6 例 (100%) 22 件、コホート 4 : 4/7 例 (57.1%) 13 件) 認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

¹⁴⁾ FVIII 又は FIX 活性 ≤1% で、スクリーニング前 6 カ月間に 6 回以上の急性出血事象 (自然出血/外傷性出血) が認められた患者

¹⁵⁾ コホート 1 (1 例) : 虫垂炎による 30 日超の投与中断、コホート 4 (1 例) : 投与期間が 30 日未満

表 27 試験全体で 2 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	インヒビター非保有			インヒビター保有
	コホート 1 (7 例) 300 mg QW	コホート 2 (6 例) 300 mg + 150 mg QW	コホート 3 (6 例) 450 mg QW	コホート 4 (7 例) 300 mg QW
注射部位腫脹	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)
頭痛	0	0	2 (33.3)	0
注射部位疼痛	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
疲労	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0
注射部位硬結	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0
挫傷	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)
高血圧	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0
トロポニン I 増加	1 (14.3)	1 (16.7)	0	1 (14.3)
関節痛	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)
注射部位内出血	2 (28.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)
歯周炎	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)

例数 (%)

MedDRA ver. 21.1 (MedDRA/J ver. 26.0)

副作用は、コホート 1 の 4/7 例 (57.1%) に 8 件 (注射部位内出血 2 例 2 件、注射部位疼痛 1 例 2 件、消化不良、注射部位硬結、職業性製品曝露、フィブリン D ダイマー増加各 1 例 1 件)、コホート 2 の 4/6 例 (66.7%) に 4 件 (高血圧 2 例 2 件、注射部位疼痛、トロポニン増加各 1 例 1 件)、コホート 3 の 3/6 例 (50.0%) に 13 件 (注射部位腫脹 2 例 3 件、注射部位疼痛 1 例 6 件、疲労、注射部位硬結、注射部位熱感、プロトロンビン時間延長各 1 例 1 件)、コホート 4 の 3/7 例 (42.9%) に 8 件 (注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、血中フィブリノゲン減少、トロポニン I 増加、全身性そう痒症、紅斑性皮疹各 1 例 1 件) 認められた。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1 及び 2 で 0 例、コホート 3 の 2/6 例 (33.3%) に 4 件 (注射部位疼痛 1 例 3 件、注射部位腫脹 1 例 1 件)、コホート 4 の 2/7 例 (28.6%) に 3 件 (血中フィブリノゲン減少、全身性そう痒症、紅斑性皮疹各 1 例 1 件) 認められ、いずれも治験薬との因果関係ありとされた。なお、Grade 3 の注射部位疼痛が複数回認められた 1 例 (コホート 3) では本薬の用量が減量された。重篤な有害事象は、コホート 1 の 1/7 例 (14.3%) に 1 件 (虫垂炎)、コホート 2 の 1/6 例 (16.7%) に 1 件 (身体的暴行)、コホート 3 の 1/6 例 (16.7%) に 1 件 (胆石症)、コホート 4 の 1/7 例 (14.3%) に 1 件 (歯槽出血) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は、コホート 2 の 1/6 例 (16.7%、高血圧) 及びコホート 4 の 1/7 例 (14.3%、血中フィブリノゲン減少) に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありとされた。死亡は認められなかった。

7.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : B7841003 試験、実施期間 2018 年 5 月～2020 年 8 月)

B7841002 試験を完了した被験者 (コホート 1～4)¹⁶⁾ 及び HA 又は HB 男性患者¹⁴⁾ (コホート 5 : インヒビターの保有を問わず 12 歳以上 18 歳未満の患者、コホート 6 : 18 歳以上 75 歳未満のインヒビター保有患者、目標例数 12 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 及び PD を検討する非盲検非対照試験が海外の 9 の国又は地域における 11 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 及び 4 : 本薬 300 mg を週 1 回皮下投与、コホート 2、3、5 及び 6 : 初回に本薬 300 mg を皮下投与し、以降は 150 mg を週 1 回皮下投与することとされ、投与期間は最長 1 年間と

¹⁶⁾ 本試験におけるコホート 1～4 は、先行試験におけるコホート番号と同一となるよう記載した (例 : B7841002 試験のコホート 1 に参加した被験者は、B7841003 試験のコホート 1 の被験者として記載した)。

された。

本試験に組み入れられた 20 例（コホート 1：5 例、コホート 2：4 例、コホート 3：4 例、コホート 4：5 例、コホート 5：0 例、コホート 6：2 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団から除外すべき治験実施計画書からの逸脱はなく、安全性解析対象集団の全例が PPAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、投与前（組入れ前 6 カ月間）及び試験期間（Day1～Day393）における出血事象を指標として評価され、各期間における ABR は表 28 のとおりであった。

表 28 投与前及び試験期間における ABR (PPAS)

コホート ／背景	インヒビター非保有			インヒビター保有	
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 6
1002 試験 ^{a)}	300 mg QW	300 mg + 150 mg QW	450 mg QW	300 mg QW	—
1003 試験 ^{a)}	300 mg QW	300 mg + 150 mg QW	300 mg + 150 mg QW	300 mg QW	300 mg + 150 mg QW
投与前 ^{b)}	22.00 ± 7.87 (5) 20.00 [12.0, 30.0]	14.00 ± 1.63 (4) 14.00 [12.0, 16.0]	22.00 ± 13.56 (4) 17.00 [12.0, 42.0]	18.40 ± 1.67 (5) 18.00 [16.0, 20.0]	12.0, 18.0 (2)
試験期間	2.97 ± 2.79 (5) 2.03 [0.0, 6.0]	3.59 ± 7.17 (4) 0.00 [0.0, 14.3] ^{c)}	1.92 ± 1.45 (4) 2.08 [0.0, 3.5]	0.00 ± 0.00 (5) 0.00 [0.0, 0.0]	0.0, 5.0 (2)

上段：平均値 ± 標準偏差（例数）、下段：中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

a) B7841002 試験又は B7841003 試験における本薬の用法・用量

b) コホート 1～4：B7841002 試験の組入れ前 6 カ月間、コホート 6：B7841003 試験の組入れ前 6 カ月間

c) 治験責任医師により、ABR が最大値であった HA 患者 1 例では、当該患者の活動増加による影響が指摘された。

安全性について、有害事象¹⁷⁾は、本試験で 300 mg QW 投与されたコホート 1/4 併合群 7/10 例 (70.0%) に 18 件、初回 300 mg + 150 mg QW 投与されたコホート 2/3/6 併合群 7/10 例 (70.0%) に 29 件認められ、いずれかの併合群で 2 例以上認められた事象は、出血性関節症（コホート 1/4 併合群 2/10 例 (20.0%)、コホート 2/3/6 併合群 1/10 例 (10.0%)）及び血腫（コホート 1/4 併合群 0/10 例、コホート 2/3/6 併合群 2/10 例 (20.0%)）であった。副作用は、コホート 1/4 併合群 2/10 例 (20.0%) に 3 件（注射部位反応 1 例 2 件、注射部位血腫 1 例 1 件）、コホート 2/3/6 併合群 1/10 例 (10.0%) に 1 件（注射部位反応）認められた。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1/4 併合群 1/10 例 (10.0%) に 2 件（頭蓋骨骨折、脳出血各 1 例 1 件）、コホート 2/3/6 併合群 1/10 例 (10.0%) に 1 件（関節痛）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、コホート 1/4 併合群の 1/10 例 (10.0%) に 2 件（脳出血、全身性強直性間代性発作各 1 例 1 件）、コホート 2/3/6 併合群の 0/10 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁷⁾ MedDRA ver. 23.0 (MedDRA/J ver. 26.0)

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3：B7841005 試験、実施期間：2020 年 3 月～実施中（データカットオフ日：2023 年 4 月 日））

12 歳以上 75 歳未満の重症の HA 又は中等症～重症の HB 男性患者¹⁸⁾（目標例数 145 例：インヒビター非保有コホート 100 例¹⁹⁾（HA 80 例、HB 20 例）、インヒビター保有コホート 45 例（HA 35 例、HB 10 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が日本を含む 19 の国又は地域における 52 施設で実施された²⁰⁾。以下、特段の記載がない場合の B7841005 試験及びその継続試験である B7841007 試験の成績は、インヒビター非保有コホートに係るものである。

本試験は 2 期で構成され、観察期（6 カ月）後に本薬投与期（12 カ月）に移行することとされた。観察期における治療は、FVIII 又は FIX 製剤の出血時補充療法（出血時補充療法群）又は定期補充療法（定期補充療法群）とされ、本薬投与期における本薬の用法・用量は、初回に本薬 300 mg を皮下投与し、以降は 150 mg を週 1 回皮下投与することとされた。また、増量基準²¹⁾を満たした被験者は、本薬 300 mg の週 1 回投与に増量可能とされた。

本試験に組み入れられた 128 例（出血時補充療法群 37 例、定期補充療法群 91 例）全例が観察期 Day 1 の来院手順の少なくとも一部を完了（出血時補充療法群）又は観察期に 1 回以上 FVIII/FIX 製剤の定期投与若しくは出血時投与を受け（定期補充療法群）、観察期安全性解析対象集団とされた。このうち、本薬投与期に移行した 116 例（出血時補充療法群 33 例、定期補充療法群 83 例）全例に 1 回以上本薬が投与され、本薬安全性解析対象集団及び mITT 集団²²⁾とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治療を要した出血²³⁾の ABR とされた。出血時補充療法群における治療を要した出血の ABR は表 29 のとおりであり、ABR の比（本薬投与期/観察期）の 95%CI の上限値は、事前に設定された評価の基準である 0.5 を下回った。また、定期補充療法群における治療を要した出血の ABR は表 30 のとおりであった。

¹⁸⁾ FVIII 活性<1%未満又は FIX 活性≤2%で体重 35 kg 以上とされた。

¹⁹⁾ インヒビター非保有コホートでは少なくとも 100 例（観察期に 67 例以上は定期補充療法、28 例以上は出血時補充療法）が本薬定期投与を受けることとされ、それぞれ以下の仮定に基づき設定された。

- ・ EU 以外の地域での主要評価項目である出血時補充療法群における ABR について、出血時補充療法の出血回数の平均値を 6 カ月で 12.5～15 回、本薬定期投与の出血回数の平均値を 12 カ月で 4 回、それぞれの出血回数の分散を平均値の 6 倍と仮定した。同一被験者の本薬定期投与と出血時補充療法の間の相関は 0.2、有意水準を 5%（両側）とした場合、ABR の比の 95%CI の上限値が 0.5 を下回ることが 90%以上の検出力で示すためには 25 例必要である。
- ・ EU での主要評価項目である定期補充療法群における ABR について、本薬定期投与の出血回数の平均値を 12 カ月で 4 回、既存の定期補充療法の出血回数の平均値を 6 カ月で 2.5 回、それぞれの出血回数の分散を平均値の 6 倍と仮定した。同一被験者の本薬定期投与と既存の定期補充療法の相関は 0.2、有意水準を 2.5%（片側）とした場合、ABR の差の 95%CI の上限値が 2.5 を下回ることが 90%以上の検出力で示すためには 60 例必要である。

²⁰⁾ 本申請ではインヒビター非保有コホートの成績が評価資料として提出され、主要な報告を行う段階に達していないインヒビター保有コホートについては、参考情報として安全性データのみが提出された（データカットオフ日：2023 年 4 月 日（B7841005 試験）、2023 年 3 月 日（B7841007 試験））。

²¹⁾ 6 カ月間の本薬投与及び本薬投与期 Day 180 の来院完了後で、①体重 50 kg 以上、②6 カ月間に FVIII 又は FIX 製剤により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織／筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が 2 回以上あり、FVIII 又は FIX に対するインヒビターが発現していない。

²²⁾ 定期補充療法群でインヒビターが認められた被験者、及び本薬投与期 Day -7 の来院までにインヒビター非保有コホートからインヒビター保有コホートに移行した被験者は mITT 集団から除外することとされた。

²³⁾ 出血開始後 48 時間以内に血液凝固因子製剤により治療（治療の種類（予備的補充療法、定期補充療法、出血時補充療法）を問わない）された出血

表 29 治療を要した出血の ABR (出血時補充療法群、mITT 集団)

投与群／投与期間		出血時補充療法群 (33 例)	
		観察期	本薬投与期
観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		173.9±31.9	351.8±38.8
出血例数 (例数 (%))		32 (97.0)	23 (69.7)
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	39.65±22.20	3.21±3.94
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	39.86 [33.05, 48.07]	3.20 [2.10, 4.88]
ABR (最小二乗平均値 ^{a)}) の比 [95%CI]		0.080 [0.057, 0.113]	
p 値 ^{b)}		<0.0001	

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を log とし、治療群を因子、観察期間 (対数年) をオフセット項とした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

b) ABR の比=0.5 を帰無仮説とした両側検定、有意水準 5%

表 30 治療を要した出血の ABR (定期補充療法群、mITT 集団)

投与群／投与期間		定期補充療法群 (83 例)	
		観察期	本薬投与期
観察期間 (平均値±標準偏差 (日))		180.2±9.6	331.5±72.5
出血例数 (例数 (%))		50 (60.2)	52 (62.7) ^{b)}
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	7.93±12.92	5.18±8.04
	最小二乗平均値 ^{a)} [95%CI]	7.90 [5.14, 10.66]	5.09 [3.40, 6.78]
ABR (最小二乗平均値 ^{a)}) の差 [95%CI]		-2.81 [-5.42, -0.20]	

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間 (年)、観察期間 (年) と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

b) 本薬投与期中に中止した 5 例を対象に含む

安全性について、有害事象は出血時補充療法群の観察期 9/37 例 (24.3%) 13 件・本薬投与期 12/33 例 (36.4%) 22 件、定期補充療法群の観察期 20/91 例 (22.0%) 31 件・本薬投与期 62/83 例 (74.7%) 249 件に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (観察期／本薬安全性解析対象集団)

事象名	出血時補充療法群		定期補充療法群	
	観察期 (37 例)	本薬投与期 (33 例)	観察期 (91 例)	本薬投与期 (83 例)
COVID-19	0	2 (6.1)	3 (3.3)	18 (21.7)
頭痛	0	1 (3.0)	0	6 (7.2)
挫傷	0	0	0	5 (6.0)
齲齒	2 (5.4)	0	0	4 (4.8)
そう痒症	0	2 (6.1)	0	2 (2.4)
上気道感染	0	2 (6.1)	1 (1.1)	1 (1.2)
関節可動域低下	1 (2.7)	2 (6.1)	0	0

例数 (%)

MedDRA ver. 25.1 (MedDRA/J ver. 26.0)

副作用²⁴⁾は、出血時補充療法群の本薬投与期 4/33 例 (12.1%) に 8 件 (そう痒症 2 例 3 件、血栓性痔核 1 例 2 件、痔核、注射部位血腫、注射部位疼痛各 1 例 1 件)、定期補充療法群の本薬投与期 19/83 例 (22.9%) に 93 件 (注射部位そう痒感 4 例 29 件、注射部位紅斑 3 例 26 件、PF1・2 増加 3 例 3 件、注射部位腫脹 2 例 2 件、フィブリン D ダイマー増加 2 例 2 件、そう痒症 2 例 2 件、注射部位硬結 1 例 20 件、頭痛 1 例 2 件、疲労、注射部位内出血、注射部位浮腫、注射部位疼痛、末梢腫脹、挫傷、関節痛各 1 例 1 件) 認められた。Grade 3 以上の有害事象は、出血時補充療法群の観察期 1/37 例 (2.7%) に 1 件 (胃出

²⁴⁾ 本試験において、副作用は本薬との因果関係のある事象と定義されたことから、観察期に発現した事象はない。

血)・本薬投与期 0/33 例、定期補充療法群の観察期 1/91 例 (1.1%) に 1 件 (感染性小腸結腸炎)・本薬投与期 6/83 例 (7.2%) に 8 件 (鼓膜穿孔、眼部インプラント露出、扁桃炎、痛風、四肢痛、髄膜腫、頭痛、尿路結石各 1 例 1 件) 認められ、本薬投与期のいずれの事象も本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、出血時補充療法群の観察期 1/37 例 (2.7%) に 1 件 (胃出血)・本薬投与期 0/33 例、定期補充療法群の観察期 2/91 例 (2.2%) に 2 件 (食道炎、医療機器閉塞各 1 例 1 件)・本薬投与期 7/83 例 (8.4%) に 8 件 (鼓膜穿孔、胸痛、末梢腫脹、扁桃炎、外傷性出血、出血性関節症、髄膜腫、出血各 1 例 1 件) 認められ、本薬投与期に認められた事象のうち、定期補充療法群の 1 件 (末梢腫脹) は本薬との因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。試験中止に至った有害事象は、定期補充療法群の本薬投与期 1/83 例 (1.2%、髄膜腫) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡は認められなかった。

日本人被験者 (4 例)²⁵⁾の安全性について、観察期 1/4 例 (25.0%) に 2 件・本薬投与期 4/4 例 (100%) に 13 件の有害事象が認められた。副作用は本薬投与期 2/4 例 (50.0%) に 4 件 (PF1・2 増加、フィブリン D ダイマー増加各 2 例 2 件) 認められた。Grade 3 以上の有害事象は観察期 0/4 例・本薬投与期 1/4 例 (25.0%) に 1 件 (尿路結石) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : B7841007 試験、実施期間 2021 年 11 月～実施中 (データカットオフ日 : 2023 年 3 月 日))

B7841005 試験を完了した被験者を対象に、非盲検非対照試験が日本を含む 14 の国又は地域における 36 施設で実施された²⁰⁾。

用法・用量は、本薬 150 mg を週 1 回皮下投与することとされ、B7841005 試験又は本試験において増量基準²¹⁾を満たした被験者は、本薬 300 mg の週 1 回投与に増量可能とされた。

本試験に組み入れられた 88 例 (B7841005 試験における投与群 : 出血時補充療法群 29 例、定期補充療法群 59 例) のうちデータカットオフ時点でデータが得られていなかった 1 例を除く 87 例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 25/87 例 (28.7%) に 35 件認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。

表 32 2 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬投与例 (87 例)
上咽頭炎	4 (4.6)
COVID-19	3 (3.4)
インフルエンザ	2 (2.3)
挫傷	2 (2.3)

例数 (%)

MedDRA ver. 25.1 (MedDRA/J ver. 26.0)

副作用は、3/87 例 (3.4%) に 4 件 (注射部位内出血 1 例 2 件、注射部位硬結、注射部位腫脹各 1 例 1 件) 認められた。Grade 3 以上の有害事象は、1/87 例 (1.1%) に 1 件 (出血性関節症) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、2/87 例 (2.3%) に 2 件 (挫傷、出血性関節症各 1 例 1 件) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡、試験中止に至った有害事象

²⁵⁾ 全例が定期補充療法群に組み入れられた。

は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、1/4 例 (25.0%) に 1 件 (注射部位硬結) の有害事象が認められ、治験薬との因果関係ありとされた。Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

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。

本薬の作用機序は、TFPIを阻害するという外因系凝固経路への作用であり、血友病の種類及びインヒビターの有無に左右されないと考えられることから、希少疾患である血友病のすべての集団 (HA、HB、インヒビター保有又は非保有) を単一のマスタープロトコルを用いて評価する方針とした。今般の申請では、インヒビター非保有のHA及びHB患者を対象とした。有効性について、国際共同第Ⅲ相試験であるB7841005試験のインヒビター非保有コホートを対象に、当該試験に組み入れられた被験者の観察期における治療 (FVIII/FIX製剤の出血時補充療法又は定期補充療法) と本薬の定期投与における出血事象について比較検討して有効性を検証することとした。安全性については、B7841005試験とその継続試験であるB7841007試験に加え、HA又はHB患者を対象に本薬の用量を検討した海外第 I b/Ⅱ 相/第Ⅱ 相試験 (B7841002及びB7841003試験) 及び健康成人男性又はHA若しくはHB患者を対象に本薬の単回投与を検討した海外第 I 相試験 (B7841001、B7841009及びB7841010試験) において評価した。さらに、現在実施中である、B7841005試験及びB7841007試験のインヒビター保有コホート及び1歳以上18歳未満のHA又はHB患者を対象としたB7841008試験において、これまでに得られている安全性情報も評価した。

機構は、インヒビター非保有の HA 及び HB 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、治療コンセプト等は国内外で同様と考える。また、日本人と外国人の PK/PD に顕著な違いは認められていない (6.R.1 項参照) ことを踏まえると、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 B7841005 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、評価資料及び参考資料として提出されたすべての臨床試験成績について、有害事象の発現状況等を評価した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬の有効性について

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。

B7841005 試験では、インヒビター非保有の 12 歳以上 75 歳未満の重症の HA 又は中等症～重症の HB 患者を対象に、観察期における治療 (FVIII/FIX 製剤の出血時補充療法又は定期補充療法) と本薬の定期投与における出血事象を評価した。また、B7841005 試験は非盲検試験として実施したため、評価のバイアスを低減するための方策²⁶⁾を実施した。

有効性の主要評価項目である治療を要した出血の ABR は出血時補充療法群において表 29 のとおりで

²⁶⁾ ①被験者及び介護者に出血事象を記録するためのトレーニングを実施する、②出血に対する治療方針について、治験責任医師が日常的に関与する、③ほとんどの施設で独立した理学療法士が HJHS (血友病関節健康スコア) を評価する

あり、ABR の比（本薬投与期/観察期）の 95%CI の上限値は、事前に設定された評価の基準である 0.5 を下回った（7.3.1 項参照）。また、定期補充療法群における治療を要した出血の ABR は、観察期と比較して本薬投与期で低かった（表 30）。

副次評価項目として設定した、出血事象の種類・部位・治療別の ABR は表 33（出血時補充療法群）及び表 34（定期補充療法群）のとおりであり、出血時補充療法群において、観察期と比較して本薬投与期で臨床的に意味のある低下が認められた。また、いずれの投与群及び出血事象についても、治療を要した出血全体の ABR と同様の傾向が認められた。

表 33 出血事象別の ABR（B7841005 試験、出血時補充療法群、mITT 集団）

出血事象	治療を要した出血					
	自然出血		関節出血		標的関節出血	
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期
出血例数	31 (93.9)	23 (69.7)	32 (97.0)	23 (69.7)	31 (93.9)	20 (60.6)
ABR ^{a)}	32.63 [25.79, 41.28]	2.45 [1.62, 3.72]	34.52 [27.84, 42.79]	2.85 [1.82, 4.46]	24.38 [18.27, 32.53]	1.84 [1.07, 3.18]
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.075 [0.053, 0.107]		0.083 [0.057, 0.119]		0.076 [0.048, 0.119]	
出血事象	治療の要否によらない出血		自然出血：特に関節、筋肉及び軟部組織への明らかな／既知の理由のない出血 関節出血：ベースライン時と比較して可動域が急速に減少することを特徴とする出血事象で、関節の疼痛又は異常感覚、明白な腫脹及び関節上の皮膚の温感のいずれかの組み合わせを伴うもの 標的関節：繰り返し出血が起こる主要関節（例：股関節、肘関節、手関節、肩関節、膝関節及び足関節）（連続する 6 カ月間に 3 回以上の自然出血が 1 つの関節で発生する場合）			
	総出血					
投与期	観察期	本薬投与期				
出血例数	33 (100)	29 (87.9)				
ABR ^{a)}	49.97 [42.09, 59.32]	7.41 [5.10, 10.75]				
ABR の比 ^{b)} [95%CI]	0.148 [0.111, 0.198]					

出血例数：例数（%）、ABR：最小二乗平均値 [95%CI]（単位：回/年）、出血時補充療法群＝33 例

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を log とし、治療群を因子、観察期間（対数年）をオフセット項とした一般化推定方程式（分散共分散構造は無構造）

b) 最小二乗平均値の比（本薬投与期/観察期）

表 34 出血事象別の ABR（B7841005 試験、定期補充療法群、mITT 集団）

出血事象	治療を要した出血					
	自然出血		関節出血		標的関節出血	
投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期	観察期	本薬投与期
出血例数 ^{a)}	43 (51.8)	46 (55.4)	43 (51.8)	48 (57.8)	21 (25.3)	27 (32.5)
ABR ^{b)}	5.89 [3.57, 8.22]	3.78 [2.25, 5.31]	5.69 [3.36, 8.02]	4.13 [2.59, 5.67]	3.37 [1.60, 5.15]	2.51 [1.26, 3.76]
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	−2.11 [−4.26, 0.03]		−1.55 [−3.73, 0.62]		−0.87 [−2.42, 0.69]	
出血事象	治療の要否によらない出血		出血例数：例数（%）、ABR：最小二乗平均値 [95%CI]（単位：回/年） 定期補充療法群＝83 例、各出血事象の詳細は表 33 参照 a) 本薬投与期中に中止した 5 例を対象に含む b) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間（年）、観察期間（年）と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式（分散共分散構造は無構造） c) 最小二乗平均値の差（本薬投与期－観察期）			
	総出血					
投与期	観察期	本薬投与期				
出血例数 ^{a)}	55 (66.3)	59 (71.1)				
ABR ^{b)}	8.90 [6.02, 11.77]	5.98 [4.14, 7.82]				
ABR の差 ^{c)} [95%CI]	−2.91 [−5.66, −0.17]					

投与時期別の有効性について、B7841005 試験及びその継続試験である B7841007 試験期間における投与時期別の治療を要した出血の ABR は表 35 のとおりであり、有効性の維持が認められた。なお、B7841007 試験での投与期間の中央値 [範囲] は 193.0 [34.0～483.0] 日であった。

表 35 投与時期別の治療を要した出血の ABR
(B7841005 試験 (mITT 集団) 及び B7841007 試験 (安全性解析対象集団))

投与時期	全体集団	B7841005 試験における投与群	
		出血時補充療法群	定期補充療法群
B7841005 試験：本薬投与期前半 (本薬投与開始～開始後 6 カ月)	4.96 [3.67, 6.70] (116)	3.96 [2.36, 6.63] (33)	5.36 [3.72, 7.73] (83)
B7841005 試験：本薬投与期後半 (本薬投与開始後 7～12 カ月)	3.26 [2.39, 4.44] (112)	2.40 [1.54, 3.74] (33)	3.63 [2.45, 5.37] (79)
B7841007 試験	2.79 [1.90, 4.10] (87)	3.86 [2.03, 7.37] (29)	2.28 [1.41, 3.68] (58)

最小二乗平均値^{a)} [95%CI] (例数) (単位：回/年)

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を log とし、因子なし (切片のみ)、観察期間 (対数年) をオフセット項とした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

患者背景別の治療を要した出血の ABR は表 36 (出血時補充療法群) 及び表 37 (定期補充療法群) のとおりであり、各部分集団において全体集団とほぼ同様の傾向が認められた。

表 36 患者背景別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験、出血時補充療法群、mITT 集団)

患者背景		例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]
			出血例数	ABR ^{a)}	出血例数	ABR ^{a)}	
全体集団		33	32 (97.0)	39.86 [33.05, 48.07]	23 (69.7)	3.20 [2.10, 4.88]	0.080 [0.057, 0.113]
病型	HA	26	25 (96.2)	42.89 [34.94, 52.66]	20 (76.9)	3.66 [2.38, 5.64]	0.085 [0.060, 0.122]
	HB	7	7 (100)	23.97 [19.56, 29.39]	3 (42.9)	0.88 [0.28, 2.82]	0.037 [0.012, 0.109]
年齢	12～17 歳	2	2 (100)	33.93, 36.31	1 (50.0)	0, 3.04	推定なし (5 例未満)
	18 歳以上	31	30 (96.8)	40.16 [32.96, 48.94]	22 (71.0)	3.32 [2.16, 5.09]	0.083 [0.058, 0.117]
人種	白人	11	11 (100)	33.53 [23.54, 47.78]	8 (72.7)	3.68 [1.65, 8.20]	0.110 [0.060, 0.202]
	アジア人	22	21 (95.5)	42.83 [34.58, 53.06]	15 (68.2)	2.96 [1.87, 4.69]	0.069 [0.048, 0.100]

出血例数：例数 (%)、ABR：最小二乗平均値 [95%CI] (ただし、12～17 歳については個別値) (単位：回/年)

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を log とし、治療群を因子、観察期間 (対数年) をオフセット項とした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

b) 最小二乗平均値の比 (本薬投与期/観察期)

表 37 患者背景別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験、定期補充療法群、mITT 集団)

患者背景		例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]
			出血例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	
全体集団		83	50 (60.2)	7.90 [5.14, 10.66]	52 (62.7)	5.09 [3.40, 6.78]	-2.81 [-5.42, -0.20]
病型	HA	65	40 (61.5)	9.18 [5.74, 12.62]	42 (64.6)	5.22 [3.20, 7.24]	-3.96 [-7.14, -0.77]
	HB	18	10 (55.6)	3.28 [1.78, 4.78]	10 (55.6)	4.61 [1.91, 7.31]	1.33 [-1.47, 4.12]
年齢	12～17 歳	17	7 (41.2)	3.35 [0.72, 5.98]	6 (35.3)	2.96 [0.39, 5.53]	-0.39 [-3.32, 2.54]
	18 歳以上	66	43 (65.2)	9.07 [5.72, 12.42]	46 (69.7)	5.64 [3.64, 7.65]	-3.43 [-6.60, -0.25]
人種	白人	45	26 (57.8)	6.22 [3.07, 9.37]	25 (55.6)	4.02 [2.10, 5.94]	-2.20 [-4.84, 0.44]
	アジア人	36	23 (63.9)	10.31 [5.42, 15.20]	25 (69.4)	6.52 [3.51, 9.53]	-3.79 [-8.80, 1.21]
	その他・不明	2	1 (50.0)	0, 4.35	2 (100)	2.32, 4.73	推定なし (5 例未満)

出血例数：例数 (%)、ABR：最小二乗平均値 [95%CI] (ただし、その他・不明については個別値) (単位：回/年)

a) 中止した 5 例を対象に含む

b) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間 (年)、観察期間 (年) と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

c) 最小二乗平均値の差 (本薬投与期－観察期)

以上より、本薬の有効性は示されていると考える。

7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について

申請者は、日本人における本薬の有効性について、以下のように説明している。

B7841005 試験において、日本人被験者は定期補充療法群に 4 例組み入れられ、全例が B7841007 試験に移行した。両試験での、日本人被験者における治療を要した出血の ABR は表 38 のとおりであった。

表 38 日本人被験者における治療を要した出血の ABR (B7841005 試験 (mITT 集団)、B7841007 試験 (安全性解析対象集団)、日本人部分集団)

被験者	年齢 ^{a)}	病型	B7841005 試験						B7841007 試験		
			観察期			本薬投与期					
			観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR	観察期間	出血事象	ABR
1	4 歳	HB	182	4	8.03	359	5	5.09	162	1	2.25
2	4 歳	HB	171	2	4.27	359	0	0	50	0	0
3	5 歳	HA	183	0	0	362	11	11.10	179	7	14.28
4	6 歳	HB	170	0	0	363	0	0	164	0	0

観察期間：日、出血事象：回、ABR：回/年

a) B7841005 試験組入れ時の年齢

本薬投与中 (B7841005 試験の本薬投与期及び B7841007 試験) の治療を要した出血の ABR は、B7841005 試験の観察期と比較して 2 例で低下、1 例は 0 を維持したが、1 例では上昇した。ABR が上昇した 1 例について、B7841005 試験期間中の PK、PD、ADA 及び投与遵守率の観点から評価したが、観察期と比較して本薬投与期の ABR が高値となった理由は不明であった。この被験者以外で、明らかな理由がなく観察期と比較して本薬投与期の ABR が高値となった被験者が 7 例認められていることから、当該事象は日本人のみに特徴的な事象ではないと考える。B7841005 試験成績のインヒビター非保有コホート全体

からは本薬の有効性が示されており、また人種間で本薬の有効性に明らかな違いは認められていない (7.R.2.1 項参照) ことを踏まえると、本薬は日本人患者に対しても有効であると考える。

機構は、以下のように考える。

ピボタル試験である B7841005 試験は、同一患者を一方向に観察期と本薬投与期にわけて検討した非盲検非対照試験であること、主要評価項目とされた「治療を要した」出血の ABR は、効果判定に治験担当医師の判断が用いられること等を踏まえると、当該試験デザインに基づく本薬の有効性評価には限界がある。しかしながら、血友病は希少な疾病で、個々の運動量や生活スタイルにより出血のリスクが異なり、治療状況も異なること等を踏まえると、ピボタル試験として対照群を設定した無作為化並行群間比較試験を実施することは容易ではないことは理解可能である。

B7841005 試験の主要評価項目である治療を要した出血の ABR について、出血時補充療法群では観察期に対する本薬投与期の比が事前に設定された基準を満たし、定期補充療法群では観察期と本薬投与期で同程度であった。副次評価項目とされた自然出血、関節出血、標的関節出血、及び治験担当医師の判断に依らないと考えられる総出血について、治療を要した出血全体と同様の成績が認められた。また、患者背景別の部分集団解析では、各部分集団において全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

日本人患者における検討は非常に限られているが、B7841005 試験のインヒビター非保有コホート全体での本薬の有効性が示されたこと及び申請者の説明を踏まえると、日本人における本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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。

B7841005 試験、B7841007 試験及び両試験を併合した集団 (2 試験併合集団) における本薬の安全性の概要は表 39 のとおりであった。

表 39 本薬の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

試験／集団 投与期・投与群	B7841005 試験			B7841007 試験 本薬投与例 (87 例)	2 試験併合集団 本薬投与例 (116 例)
	観察期		本薬投与期 本薬投与例 (116 例)		
	出血時補充療法群 (37 例)	定期補充療法群 (91 例)			
全有害事象	9 (24.3)	20 (22.0)	74 (63.8)	25 (28.7)	80 (69.0)
副作用	—	—	23 (19.8)	3 (3.4)	24 (20.7)
Grade 3 以上の有害事象	1 (2.7)	1 (1.1)	6 (5.2)	1 (1.1)	7 (6.0)
副作用	—	—	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (2.7)	2 (2.2)	7 (6.0)	2 (2.3)	9 (7.8)
副作用	—	—	1 (0.9)	0	1 (0.9)
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
副作用	—	—	0	0	0

例数 (%)、B7841005 試験では、副作用は本薬との因果関係のある事象と定義されたことから、観察期に発現した副作用はない。

青少年及び成人患者での安全性について、2 試験併合集団における年齢区分別の安全性の概要及び発現した主な有害事象は表 40 及び表 41 のとおりであり、年齢による特定の有害事象の発現傾向は認められず、全体集団での発現状況と同様であった。

表 40 年齢区分別の本薬の安全性の概要 (2 試験併合集団、安全性解析対象集団)

年齢区分	12～17 歳 (19 例)	18 歳以上 (97 例)
全有害事象	14 (73.7)	66 (68.0)
副作用	4 (21.1)	20 (20.6)
Grade 3 以上の有害事象	1 (5.3)	6 (6.2)
副作用	0	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	2 (10.5)	7 (7.2)
副作用	0	1 (1.0)
試験中止に至った有害事象	0	1 (1.0)
副作用	0	0

例数 (%)

表 41 いずれかの年齢区分で 2 例以上認められた有害事象 (2 試験併合集団、安全性解析集団)

事象名	12～17 歳 (19 例)	18 歳以上 (97 例)	事象名	12～17 歳 (19 例)	18 歳以上 (97 例)
COVID-19	4 (21.1)	18 (18.6)	アレルギー性鼻炎	1 (5.3)	2 (2.1)
頭痛	1 (5.3)	7 (7.2)	ざ瘡	0	2 (2.1)
挫傷	2 (10.5)	5 (5.2)	片頭痛	0	2 (2.1)
高血圧	0	6 (6.2)	筋痙攣	0	2 (2.1)
上咽頭炎	1 (5.3)	4 (4.1)	関節可動域低下	0	2 (2.1)
齲歯	0	5 (5.2)	出血性関節症	0	2 (2.1)
注射部位そう痒感	2 (10.5)	2 (2.1)	背部痛	0	2 (2.1)
そう痒症	0	4 (4.1)	歯牙破折	0	2 (2.1)
関節痛	0	4 (4.1)	皮膚裂傷	0	2 (2.1)
扁桃炎	0	4 (4.1)	関節損傷	0	2 (2.1)
PF1・2 増加	0	3 (3.1)	頭部損傷	0	2 (2.1)
フィブリン D ダイマー増加	0	3 (3.1)	鼻炎	0	2 (2.1)
転倒	0	3 (3.1)	带状疱疹	0	2 (2.1)
上気道感染	0	3 (3.1)	注射部位疼痛	0	2 (2.1)
痔核	0	3 (3.1)	注射部位硬結	0	2 (2.1)
咽頭炎	2 (10.5)	1 (1.0)	注射部位内出血	0	2 (2.1)
注射部位紅斑	1 (5.3)	2 (2.1)	疲労	0	2 (2.1)
注射部位腫脹	1 (5.3)	2 (2.1)	血腫	2 (10.5)	0

例数 (%)

MedDRA ver. 25.1 (MedDRA/J ver. 26.0)

注射部位反応について、B7841005 試験では本薬投与期に注射部位反応が 11 例 (9.5%) に認められ、主な注射部位反応は注射部位そう痒感 (4 例、3.4%) 及び注射部位紅斑 (3 例、2.6%) であった。大部分の事象は軽度 (10 例) であり、中等度の事象が 1 例 (注射部位疼痛)、重度の事象は認められなかった。B7841007 試験では注射部位反応が 3 例 (3.4%、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位腫脹各 1 例) に認められ、注射部位腫脹が中等度、それ以外は軽度の事象であった。

機構は、本薬の薬理作用、既承認の抗 TFPI 抗体薬で報告されている安全性プロファイル等を踏まえて、以下に示す有害事象について詳細に検討を行った。なお、ADA については 6.R.3 項に記載した。

7.R.3.1 血栓塞栓性事象について

申請者は、血栓塞栓性事象について、以下のように説明している。

血栓塞栓性事象について、MedDRA SMQ の「塞栓および血栓（広域）」に該当する PT を集計した。B7841009 試験の健康被験者 1 例で肺塞栓症が認められた。当該被験者は 51 歳の白人男性で、本薬 300 mg 単回投与の 9 日後に深部静脈血栓症と推定される事象を伴う肺塞栓症が発現し、治験薬との因果関係ありとされた。また、当該事象に対する措置として試験を中止した。

血友病患者を対象とした試験では、実施中の B7841005 試験（インヒビター保有コホート）、B7841007 試験及び B7841008 試験の最新のデータ（2019 年 12 月 31 日データカットオフ）を含め、本薬の投与期間中に血栓塞栓性事象は認められなかった。B7841002 試験及び B7841005 試験では、凝固障害により変化する可能性がある臨床検査パラメータ（PT/INR、aPTT、フィブリノゲン、アンチトロンビン活性、血小板数及び潜在的な血栓性事象に係るパラメータ（心筋トロポニン等））について検討したが、臨床的に意味のある症状及び安全性上の懸念は認められなかった。

7.R.3.2 過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）について

申請者は、過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）について、以下のように説明している。

ショック・アナフィラキシーに関連する事象として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」、「血管浮腫（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する PT を集計した。

B7841002 試験のコホート 2（インヒビター非保有・300+150 mg QW 群）でアレルギー性鼻炎 1 例（Grade 1）、コホート 4（インヒビター保有・300 mg QW 群）でそう痒症/紅斑性皮疹 1 例（いずれも Grade 3）が認められた。このうち、そう痒症/紅斑性皮疹については治験薬との因果関係ありとされたが、転帰はいずれも軽快であった。B7841003 試験のコホート 2（インヒビター非保有・300+150 mg QW 群）でアレルギー性鼻炎 1 例（Grade 1）、コホート 6（インヒビター保有・300+150 mg QW 群）で末梢性浮腫 1 例（Grade 2）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。B7841005 試験の本薬投与期では、そう痒症 3 例（Grade 1：2 例、Grade 2：1 例）、アレルギー性鼻炎/そう痒症（いずれも Grade 1）、湿疹（Grade 1）、結膜炎（Grade 1）、アレルギー性鼻炎（Grade 2）、発疹（Grade 1）各 1 例が認められ、このうち、そう痒症 4 例はいずれも本薬との因果関係ありとされた。B7841007 試験において、アレルギー性鼻炎（Grade 1）、手皮膚炎（Grade 1）各 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、実施中の B7841005 試験（インヒビター保有コホート）において、発疹（Grade 3・重篤）が 1 例に認められ、本薬との因果関係ありとされた。データカットオフ時点で転帰は未回復であった。

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

本薬の臨床試験で死亡例はなく、有害事象による試験中止例も少なかった。B7841005 試験では、観察期と本薬投与期のいずれにおいても、有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重篤な有害事象の発現割合は低かった。また、年齢、病型、人種等による明確な差異は認められなかった。したがって、標準治療で使用される FVIII 又は FIX 製剤を用いた出血時補充療法又は定期補充療法における既知の安全性プロファイルと比較して、本薬投与で予期しないリスクは認められていないと考える。

血友病患者を対象とした臨床試験では血栓塞栓症は認められていないが、本薬の作用機序を考慮すると血栓塞栓症は重要なリスクであり、添付文書等において注意喚起するとともに、製造販売後も引き続

き情報収集する予定である。また、本薬投与と関連する所見と考えられる注射部位反応や、本薬に対する過敏症反応の可能性のある発疹及びそう痒症の皮膚症状が認められていることから、これらについても添付文書等で注意喚起をする予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績では、本薬投与後に認められた有害事象の多くは軽度又は中等度で、重篤な有害事象の大部分は治験薬との因果関係が否定され、本薬の投与が継続された。これに加え、年齢区別の部分集団解析から、青少年と成人で本薬の安全性に明らかな違いは認められていないことを踏まえると、本薬の安全性プロファイルは、青少年も含め、忍容可能である。

また、本申請の申請製剤は PFP である一方で、ピボタル試験である B7841005 試験では PFS が使用されたが、PFP が主に使用された B7841007 試験等において、PFS と PFP で安全性プロファイルに明らかな差異が認められなかったことから、PFP についても忍容可能と考える。

血栓塞栓症について、血友病患者を対象とした臨床試験では発現が認められてはいないものの、B7841009 試験において治験薬との因果関係ありとされた重篤な肺塞栓症が 1 例認められている。また、過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）についても、インヒビター保有患者ではあるが、治験薬との因果関係ありとされた重篤な事象（重症度は Grade 3）が認められている。これらの事象は、本薬と同様の作用機序を有する類薬において既に重要なリスクとされ、添付文書等において注意喚起されていることを踏まえると、本薬においても同様の注意喚起が必要である。さらに、製造販売後には、これらの事象の発現状況等について引き続き情報収集し、得られた情報を適切に臨床現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、ピボタル試験である B7841005 試験がインヒビターを保有しない先天性血友病を対象とした臨床試験であること等を踏まえ、効能・効果を申請時のものから整備し、「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」と設定した。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

血友病の治療は、主に欠乏した FVIII 又は FIX の補充療法が行われる。使用される凝固因子製剤は多くが標準的かそれより長い半減期を持つ遺伝子組換え型製剤である。補充療法には、出血時に必要に応じて投与して止血を達成する出血時補充療法と、定期的に FVIII 又は FIX を投与して凝固因子活性値を 1% 超に保つことで出血を防ぐ定期補充療法とがある。FVIII 及び FIX は半減期が比較的短いことから、インヒビター非保有患者の定期補充療法で標準的な半減期の製剤を使用する場合、1 週間に複数回の静脈内投与が必要となる。標準治療の定期補充療法は、凝固因子製剤の静脈内投与をインヒビター非保有の HA 患者では週 2～4 回、インヒビター非保有の HB 患者では週 2 回から 2 週に 1 回の頻度で行う必要があり、治療遵守が難しく QOL の低下につながっている（Thromb Res 2008; 122: S2-8）。また、凝固因子製剤を用いた定期補充療法では、感染症及び血栓症のリスクとなる静脈内留置カテーテルを必要とする場合もある（Br J Haem 2007; 138: 580-6）。FIXa と FX に結合する二重特異性抗体であるエミシズマブ

は、欠乏した FVIII の機能を代替する HA のための治療薬であり、HB には使用できない。インヒビターの有無によらない先天性血友病に対して承認されているコンシズマブは、本薬と同様に TFPI の K2 ドメインを標的としたモノクローナル抗体製剤であるが、体重換算用量が必要である。

本薬は、外因系血液凝固カスケードの主要な阻害因子である TFPI と結合するモノクローナル抗体で、TFPI による FVIIa 及び FXa の不活化を抑制することにより、外因系凝固経路を増強する皮下投与薬である。既承認の薬剤では、患者の体重・因子活性等に基づき必要な投与量を調節した上で投与する必要があるが、本薬は PFP を用いて週 1 回、固定用量を皮下投与する製剤であるため、利便性が高く、新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」における検討を踏まえ、本薬の効能・効果を申請者の提案どおり「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」と設定することは適切と判断した。また、臨床的位置付けについても申請者の説明を了承し、本薬はインヒビターを保有しない先天性血友病に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、効能・効果に関連する注意及び用法・用量に関連する注意として記載した内容を精査した結果、対象患者の体重及び増量に係る内容は用法・用量に記載することが適当と判断し、以下のように申請用法・用量を変更する旨を説明した。

【用法・用量】（申請時からの変更箇所：下線部追記、取消線部削除）

通常、12 歳以上 かつ体重 35 kg 以上 の患者には、~~初回負荷投与として~~マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

7.R.5.1 用法・用量の設定について

申請者は、用法・用量の設定について、以下のように説明している。

第 I b/II 相試験である B7841002 試験において本薬の用法・用量を検討した結果、いずれの用法・用量でも本薬投与期で ABR は低下したが、本薬 150 mg と 300 mg の週 1 回皮下投与に明らかな違いは認められなかった（7.2.1 項参照）。B7841002 試験のデータを用いた解析の結果、本薬 300 mg を初回皮下投与後に 150 mg を週 1 回皮下投与することにより、PD パラメータの観点から本薬の有効性が期待できるトラフ濃度が維持されると予測されたことから、当該用法・用量を第 III 相試験における用法・用量として設定した。第 III 相試験である B7841005 試験において良好な有効性及び安全性の成績が得られたことから、B7841005 試験の対象患者も考慮し、本薬の通常用法・用量を「12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。」と設定した。

7.R.5.2 増量について

申請者は、本薬の増量について、以下のように説明している。

B7841005 試験及び B7841007 試験では、6 カ月間の本薬投与及び B7841005 試験の本薬投与期 Day 180 の来院完了後で、①体重 50 kg 以上 ²⁷⁾、②6 カ月間に FVIII 又は FIX 製剤により治療された自然出血（非外傷性であり、関節出血、重度の軟部組織／筋肉内の出血又はその他の部位の出血を含む）が 2 回以上あり、FVIII 又は FIX に対するインヒビターが発現していない、を満たす場合は本薬 300 mg の週 1 回投与に増量可能と設定した。

B7841005 試験では、出血時補充療法群の 3 例、及び定期補充療法群の 11 例が、B7841007 試験では 4 例が、本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した。B7841005 試験における増量前後の本薬投与期間の中央値は、増量前／後で出血時補充療法群：244.0 日／125.0 日、定期補充療法群：251.0 日／108.0 日であった。

B7841005 試験又は B7841007 試験で本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における増量前後の ABR は表 42 及び表 43 のとおりであり、大部分の被験者で本薬の増量により ABR の低下が認められた。

表 42 本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における増量前後の ABR (B7841005/B7841007 試験)

B7841005 試験 における投与群	被験者	ABR (回/年)		
		観察期	本薬投与期 ^{a)}	
			増量前	増量後 ^{b)}
出血時補充療法	5	30.3	1.5	0 (0)
	6	55.2	8.0	2.9 (2.1)
	7	9.6	1.2	4.6 (6.9)
定期補充療法	8	7.9	7.7	0 (0)
	9	8.9	11.2	3.4 (4.2)
	10	4.3	2.3	0 (0)
	11	0	4.7	0 (0)
	12	7.9	7.7	0.7 (2.0)
	13	5.8	19.5	8.5 (10.1)
	14	4.2	26.2	7.4 (3.4)
	15	0	16.1	4.7 (4.7)
	16	41.6	31.0	0 (0)
	17	19.2	11.2	11.2 (11.2)
	18	55.9	16.7	2.0 (2.0)
	19	0	3.2	0 (－)
	20	2.1	4.5	0 (－)
	21	3.9	6.7	5.7 (－)
	22	0	11.3	15.2 (－)

a) B7841005 試験及び B7841007 試験のいずれの期間も含む

b) B7841005 試験期間のみの成績を括弧内に示す。

被験者 5～14：B7841005 試験で増量し、B7841007 試験へ移行

被験者 15～18：B7841005 試験で増量し、B7841007 試験への移行なし

被験者 19～22：B7841007 試験へ移行後に増量

²⁷⁾ B7841002 試験で安全性が確認されている最高用量である 450 mg と、当該投与群に組み入れられた被験者の体重の最小値（74.8 kg）を基に算出した 6 mg/kg を基準に、増量後の用量を 300 mg とした場合に 6 mg/kg を超えないように最低体重 50 kg が設定された。

表 43 本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における増量前後の ABR (B7841005/B7841007 試験)

用量	増量前	増量後
出血時補充療法群		
例数	3	3
ABR ^{a)} [95%CI] (回/年)	3.01 [-0.07, 6.08]	2.54 [1.00, 4.08]
定期補充療法群		
例数	15	15
ABR ^{a)} [95%CI] (回/年)	11.72 [7.40, 16.04]	3.80 [1.64, 5.97]

最小二乗平均値、B7841005 試験及び B7841007 試験のいずれの期間も含む

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間(年)、観察期間(年)と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式(分散共分散構造は無構造)

B7841005 試験又は B7841007 試験で本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における安全性の概要は表 44 のとおりであった。増量後の被験者における有害事象は、7/18 例 (COVID-19 感染 2 例、鼻炎、喉頭炎、上咽頭炎、関節痛、注射部位硬結各 1 例) に認められ、このうち、注射部位硬結 1 例は治験薬との因果関係ありとされた。以上より、増量前後で明らかな安全性上の懸念は認められなかった。

表 44 本薬 300 mg の週 1 回投与に増量した被験者における安全性の概要 (B7841005/B7841007 試験)

用量	増量前	増量後
全有害事象	10 (55.6)	7 (38.9)
副作用	4 (22.2)	1 (5.6)
Grade 3以上の有害事象	0	0
副作用	0	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (5.6)	0
副作用	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0
副作用	0	0

例数 (%)、増量被験者=18例

7.R.5.3 在宅自己投与について

申請者は、在宅自己投与について、以下のように説明している。

B7841005 試験では、初回投与は治験実施施設で治験スタッフが実施し、以降は被験者又は介護者が投与することとした。また、Day 7、Day 28、Day 60 の来院時には必要に応じて治験実施施設で投与することとしたが、Day 60 以降では治験実施施設での投与を規定しなかったことから、ほとんどの被験者が PFS を使用して在宅自己投与したものと考えられる ²⁸⁾。B7841007 試験でも本薬の投与は被験者又は介護者が実施する規定であったことから、ほとんどの被験者が在宅自己投与したものと考えられる ²⁸⁾。なお、B7841007 試験では、すべての被験者に PFP を提供したが、PFP での投与が困難であった被験者 2 例では PFS を用いて投与された。

B7841005 試験及び B7841007 試験における本薬の被験者あたりの曝露日数、投与失敗日数及び投与失敗日数の割合は表 45 のとおりであり、投与失敗日数の割合は低く、治験薬の投与遵守は良好であった。

²⁸⁾ B7841005 試験及び B7841007 試験において、投与場所及び投与者の情報は収集されていない。

表 45 本薬の曝露日数、投与失敗日数及び投与失敗日数の割合 (B7841005/B7841007 試験)

試験	B7841005 試験 (PFS)			B7841007 試験 (PFP ^{a)}) (87 例)
	出血時補充療法群 (33 例)	定期補充療法群 (83 例)	全体集団 (116 例)	
被験者あたりの曝露日数 (日)	51.2±2.4	49.2±8.9	49.8±7.7	29.9±16.9
投与失敗日数 (日)	1.0±2.2	1.0±1.9	1.0±2.0	0.3±0.6
投与失敗日数の割合 (%)	1.9±4.2	1.9±3.6	1.9±3.8	1.3±2.9

a) PFS で投与された 2 例のデータを含む

投薬過誤について、B7841005 試験の本薬投与期で 7 例に 11 件 (規定量以上の投与 6 件、誤った用量 2 件、製品適用過誤、不適切な製品適用計画、誤用量投与各 1 件)、B7841007 試験で 6 例に 8 件 (過少量投与 3 件、誤用量投与 2 件、企図的製品誤用、製品交付過誤、不適切な製品適用計画各 1 件) 認められたが、有害事象と関連する投薬過誤はなかった。

また、B7841007 試験に組み入れられ、同意が得られた被験者を対象に、被験者又は介護者が PFP を用いて効果的に本薬を投与できるかを評価するサブスタディを実施した。サブスタディでは、Day 1、Day 14、Day 35 は治験実施施設で、Day 7、Day 21、Day 28 は自宅で被験者又は介護者が PFP を用いて自己投与した。23 例がサブスタディに参加し、20 例は 150 mg 週 1 回投与、3 例は 300 mg 週 1 回投与を受けた。本薬の曝露日数の中央値 (範囲) は 6 日 (5~6 日) であった。来院ごとの送達システム成功率 (PFP 使用者及び治験責任医師・指定された観察者による注射成功の所見に基づく送達システム成功率) は 95.0~100% であり、年齢区分別の送達システム成功率は、18 歳以上で 99.1%、12~17 歳で 100% であった。

B7841005 試験及び B7841007 試験に組み入れられた日本人被験者 4 例については、B7841005 試験では PFS、B7841007 試験では PFP を用いて本薬が投与され、全体集団と同様に在宅自己投与による投与遵守は良好であった。

以上より、PFP を用いて本薬を適切に在宅自己投与することは可能と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬の用法・用量を「通常、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には、マルスタシマブ (遺伝子組換え) として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。」とすることが適切と判断した。また、本薬の在宅自己投与について、特段の懸念は示唆されていないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 12 歳未満の小児の血友病患者に対する開発について

申請者は、12 歳未満の小児の血友病患者を対象とした本薬の開発を行っており、現在、1 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施中である。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の小児における血友病の罹患状況を踏まえると、12 歳未満の小児患者に対する本薬の開発は必要であり、非常に重要であると判断する。12 歳未満の小児の血友病に対する本薬の開発計画は、機構の対面助言 (対面助言番号: XXXXXXXXXX) において確認済みであることから、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」 (令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112

第3号)に基づき確認されたものと判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を確認することを目的として、本剤が投与されたインヒビターを保有しない先天性血友病患者を対象とした一般使用成績調査（登録期間：4年間、観察期間：2年程度）の実施を計画しており、本邦における製造販売後の本剤の使用予測から4年間で80例程度の登録を見込んでいる。調査の実施方式等の詳細については検討中であるが、本調査では、安全性検討事項として設定予定の血栓塞栓症に加え、その他の有害事象についても安全性情報を収集予定である。

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被験者数は限られており、血栓塞栓症を含めた本剤の安全性プロファイルを明らかにするために、製造販売後における調査を実施することは適切である。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。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、血栓塞栓症に加えてショック、アナフィラキシーを設定し、製造販売後における当該事象の発現状況、リスク要因や好発時期等について検討する必要がある。なお、調査の実施方式等の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づく調査を実施する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の血液凝固第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。本品目はインヒビターを保有しない先天性血友病患者における定期投与の治療薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 11 月 21 日

申請品目

[販 売 名] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン
[一 般 名] マルスタシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 28 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。また、製剤的特徴を容易に理解できるよう、販売名が「ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン」に変更された。

1.1 有効性、効能・効果、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「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るとともに、以下の意見が出された。

- 本薬は体重によらず固定用量が投与されることから、有効性に体重が影響する可能性も考えられるため、体重区分別の部分集団解析を実施し、その影響について確認することが望ましい。
- 本薬を増量するにあたり、効果不十分と判断する時期等について、より具体的な情報が提供されることが適切である。

機構は、B7841005 試験におけるベースラインの体重区分別の治療を要した出血の ABR (表 46 及び表 47) を確認し、体重による本薬の有効性に対する明らかな影響は認められていないと判断した。また、本薬について効果不十分の判断に資する情報を、医療従事者向け資材において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を説明した。

表 46 体重区分別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験、出血時補充療法群、mITT 集団)

患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の比 ^{b)} [95%CI]
		出血例数	ABR ^{a)}	出血例数	ABR ^{a)}	
全体集団	33	32 (97.0)	39.86 [33.05, 48.07]	23 (69.7)	3.20 [2.10, 4.88]	0.080 [0.057, 0.113]
中央値 (70.0 kg) 未満	16	16 (100)	42.28 [33.09, 54.03]	9 (56.3)	2.84 [1.53, 5.29]	0.067 [0.041, 0.109]
中央値 (70.0 kg) 以上	17	16 (94.1)	37.53 [28.28, 49.80]	14 (82.4)	3.56 [2.02, 6.27]	0.095 [0.060, 0.151]

出血例数：例数 (%)、ABR：最小二乗平均値 [95%CI] (単位：回/年)

a) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を log とし、治療群を因子、観察期間 (対数年) をオフセット項とした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

b) 最小二乗平均値の比 (本薬投与期/観察期)

表 47 体重区分別の治療を要した出血の ABR (B7841005 試験、定期補充療法群、mITT 集団)

患者背景	例数	観察期		本薬投与期		ABR の差 ^{c)} [95%CI]
		出血例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	出血例数 ^{a)}	ABR ^{b)}	
全体集団	83	50 (60.2)	7.90 [5.14, 10.66]	52 (62.7)	5.09 [3.40, 6.78]	-2.81 [-5.42, -0.20]
中央値 (69.0 kg) 未満	41	25 (61.0)	8.28 [3.98, 12.58]	22 (53.7)	5.49 [2.78, 8.21]	-2.79 [-6.61, 1.03]
中央値 (69.0 kg) 以上	42	25 (59.5)	7.55 [4.07, 11.04]	30 (71.4)	4.68 [2.67, 6.69]	-2.87 [-6.41, 0.66]

出血例数：例数 (%)、ABR：最小二乗平均値 [95%CI] (単位：回/年)

a) 中止した 5 例を対象に含む

b) 出血回数に負の二項分布を仮定して、リンク関数を identity とし、観察期間 (年)、観察期間 (年) と治療群の交互作用を因子、切片なしとした一般化推定方程式 (分散共分散構造は無構造)

c) 最小二乗平均値の差 (本薬投与期-観察期)

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本薬の作用機序を踏まえると血栓塞栓症等の重篤な副作用が発現する可能性があり、また臨床試験における検討例数も限られていることを勘案すると、全例調査を視野に入れて製造販売後の調査を実施し、得られた情報を臨床現場に提供する必要がある。

また、審査報告 (1) 作成後、B7841007 試験の外国人被験者 1 例 (血友病 A・インヒビター非保有) に重篤な有害事象として血栓塞栓症²⁹⁾が認められ、治験薬との因果関係はありとされた。申請者は、現在、追加情報の収集中であるが、当該有害事象の発現による B7841007 試験計画の変更はない旨を説明している。

機構は、本薬の安全性プロファイルは引き続き忍容可能であるものの、本薬の臨床試験で認められた血栓塞栓症について、医療従事者向け資材において詳細に情報提供するとともに、審査報告 (1) に記載した安全対策を確実に実施する必要があると考える。その上で、審査報告 (1) の 7.R.3 及び 7.R.7 項における検討及び専門協議の議論も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び表 50 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。

²⁹⁾ 本被験者において、本薬投与開始から 3 年余り経過後に右鎖骨下静脈血栓症が報告された。当該被験者に対する本薬の投与は中断され、本報告書作成時点では抗凝固薬による治療継続中であり、右鎖骨下静脈血栓症は未回復である。

表 48 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

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン投与中の注意事項）の作成と提供 ・患者向け資材（ヒムペブジを使用される血友病の患者さんご家族へ、ヒムペブジ連絡カード）の作成と提供

表 50 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性の確認
調査方法	全例調査
対象患者	本剤が投与されたインヒビターを保有しない先天性血友病患者
観察期間	3 年間
予定症例数	50 例
主な調査項目	患者背景、本剤の使用状況、併用薬、有害事象（血栓塞栓症、ショック・アナフィラキシーを含む）、臨床検査（凝固関連パラメータ、肝機能検査値等）、出血の状況

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.3）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。

3. 総合評価

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

〔効能・効果〕

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビター~~の~~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

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

通常、12 歳以上 かつ体重 35 kg 以上 の患者には、~~初回負荷投与として~~ マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して皮下投与できる。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinite time	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time 0 to the time of last measurement	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval tau	投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	活性化プロトロンビン複合体
aPCC 製剤	—	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、ファイバ静注用 1000
aPTT	Activated partial thrombin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
CDC	Center for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dPT	Dilute prothrombin time	希釈プロトロンビン時間
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EOPC	End of production cells	製造終了時の細胞
(r) FVII (a)	(Recombinant) (Activated) coagulation factor VII	(遺伝子組換え) (活性型) 血液凝固第 VII 因子
rFVIIa 製剤	—	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)、ノボセブン HI 静注用 1mg シリンジ、同静注用 2mg シリンジ、同静注用 5mg シリンジ
FVIIa/FX 製剤	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤、バイクロット配合静注用
(r) FVIII	(Recombinant) coagulation factor VIII	(遺伝子組換え) 血液凝固第 VIII 因子
(r) FIX	(Recombinant) coagulation factor IX	(遺伝子組換え) 血液凝固第 IX 因子
FIX (a)	(Activated) coagulation factor IX	(活性型) 血液凝固第 IX 因子
FX (a)	(Activated) coagulation factor X	(活性型) 血液凝固第 X 因子
████	████████████████	██████████ ██████████
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体

FLP	Flippase	—
FRT	FLP recognition target	—
HA	Haemophilia A	血友病 A
HB	Haemophilia B	血友病 B
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HMMS	High molecular mass species	高分子量種
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
icIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	Intravenous injection	静脈内投与
K1	Kunitz domain 1	Kunitz ドメイン 1
K2	Kunitz domain 2	Kunitz ドメイン 2
K _D	Dissociation constant	解離定数
KO	Knockout	ノックアウト
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LMMS	Low molecular mass species	低分子量種
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese version	ICH 国際医薬用語集/日本語版
mITT	Modified Intent-to-Treat	—
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
*不純物F		
PF1・2	Prothrombin fragment 1・2	プロトロンビンフラグメント 1・2
PFP	Prefilled pen	プレフィルドペン型注入器 (薬液を封入した PFS が専用ペン型注入器に装着された製剤全体を指す)
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPAS	Per Protocol Analysis Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PPK	Population PK	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT/INR	Prothrombin time/ International normalized ratio	プロトロンビン時間/国際標準比
*不純物G		
QOL	Quality of Life	生活の質
QW	Once a week	週 1 回
RH	Relative humidity	相対湿度
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
scFv	Single chain Fv	単鎖可変領域フラグメント
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
TAT	Thrombin-antithrombin complexes	トロンビン・アンチトロンビン複合体

TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィ
TF	Tissue factor	組織因子
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
t_{\max}	Time of occurrence of C_{\max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Apparent terminal half-life	終末相の見かけの消失半減期
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
V_{ss}/F	Apparent steady-state volume of distribution	定常状態における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟
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
コンシズマブ製剤	—	コンシズマブ（遺伝子組換え）、アレモ皮下注 15mg、同皮下注 60mg、同皮下注 150mg、同皮下注 300mg
本剤	—	ヒムペブジ皮下注 150mg 又はヒムペブジ皮下注 150mg ペン
本薬	—	マルスタシマブ（遺伝子組換え）