TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 疾患の背景 7
1.2. 疾患重症度および血中 FVIII/FIX 濃度との関係 7
1.2.1. 疫学 8
1.3. 現行治療 9
1.4. 満たされていない医療ニーズ 10
1.4.1. 予防治療で直面する疾患と治療の負担および障害 10
1.4.2. 凝固因子補充療法後の第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビター産生 11
1.4.3. 臨床検査モニタリングの必要性および非凝固因子による臨床検査への薬剤干渉の発生 11
1.4.4. 凝固因子補充療法および非凝固因子補充療法による血栓塞栓症の発現 11
1.5. 規制関連の背景 11
1.5.1. PMDA からの助言 11
1.6. 開発計画 12
1.6.1. 効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案） 12
1.6.2. 臨床開発プログラム 13
2. 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.1. 生物学的同等性試験：B7841009 20
2.2. 生体試料分析法 20
3. 臨床薬理に関する概括評価 21
3.1. 臨床薬理の結論 21
3.2. 薬物動態 22
3.3. 薬力学 23
3.4. 薬物間相互作用 23
3.5. 免疫原性 24
3.6. 曝露-反応（PK-PD）および用量設定の根拠 25
4. 有効性の概括評価 26

4.1. 有効性の結論 26
4.2. 有効性評価 31
4.2.1. 有効性評価項目および統計解析 31
4.3. 有効性の結果 35
4.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR 35
4.3.2. 副次評価項目 38
4.3.3. 部分集団における結果の比較 42
5. 安全性の概括評価 45
5.1. 安全性の結論 45
5.2. 安全性評価計画 48
5.2.1. 安全性評価項目 48
5.2.2. 安全性解析データセットおよび併合解析データ 48
5.3. 治験用量および曝露状況 49
5.3.1. マルスタシマブへの曝露状況 49
5.3.2. 凝固因子補充療法への曝露状況 50
5.4. 安全性の結果 51
5.4.1. 有害事象の発現割合および重症度の要約 51
5.4.2. 比較的よくみられる有害事象 52
5.4.3. 治験薬と関連のある有害事象 54
5.4.4. 死亡およびその他の重篤な有害事象 55
5.4.5. 用量変更または治験中断に至った有害事象 55
5.4.6. 注目すべき有害事象 56
5.4.7. 免疫原性の評価 59
5.4.8. 臨床検査値の評価 59
5.4.9. 部分集団解析の要約 60
5.4.10. 過量投与 60
5.4.11. 薬物乱用 60
5.4.12. 離脱症状および反跳現象 60
5.4.13. 特別な集団での使用 60
5.5. 市販後データ 61
6. ベネフィットとリスクに関する結論 62

6.1. 治療の背景 63
6.1.1. 血友病 63
6.1.2. 現行治療 63
6.2. ベネフィット 63
6.3. リスク 66
6.4. ベネフィット・リスク評価 68
6.4.1. 満たされていない医療ニーズへの対応 68
6.4.2. ベネフィット・リスク評価のまとめ 69
7. 参考文献 80

LIST OF TABLES

Table 1. 血友病 A および血友病 B における出血と凝固因子活性値の関係 7
Table 2. マルスタシマブの初回申請に含める臨床試験 17
Table 3. Mean and Median ABR of Treated Bleeds During the ATP Within Subpopulation Groupings of OP ABR in Pivotal Study B7841005 and OLE Study B7841007 29
Table 4. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_BLA_AMD1) 37
Table 5. Mean and Median ABR of Treated Bleeds During the ATP Within Subpopulations of Hemophilia Type and Age in Pivotal Study B7841005 and OLE Study B7841007 44
Table 6. 第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない 12 歳以上の血友病 A（先天性第 VIII 因子欠乏症）患者および第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない 12 歳以上の血友病 B（先天性第 IX 因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約 71

LIST OF FIGURES

Figure 1. インヒビター非保有コホートにおける観察期の出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果 65
Figure 2. インヒビター非保有コホートにおける観察期の定期補充療法に対するマルスタシマブの効果 66

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABR	annualized bleeding rate(s)：年間出血率
ACCR	accumulation ratio：累積係数
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest：注目すべき有害事象
aPTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度‐時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from 0 to infinity：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 0 to time of last measurable concentration：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_{ss}	AUC at steady-state：定常状態の血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BLA	Biologics License Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research：生物学的製剤評価研究センター
CDC	US Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病予防管理センター
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
C_{max}	maximum observed concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	steady-state C_{max}：定常状態時の最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用
dPT	dilute prothrombin time：希釈プロトロンビン時間
DVT	deep vein thrombosis：深部静脈血栓症
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光（エレクトロケミルミネッセンス）
EHL	extended half-life：半減期延長型
E_{max}	maximal effect：最大効果
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level version
EQ-VAS	EQ visual analogue scale
F	absolute bioavailability：絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIH	first-in-human
FIX	Factor IX：血液凝固第 IX 因子
FVIIa	Factor VII activated：活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	Factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
FXa	Factor X activated：活性型血液凝固第 X 因子
Haem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (≥17 years of age)
Haemo-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Children (Adolescents 12 to <17 years of age)
HAL	Hemophilia Activities List
HJHS	Hemophilia Joint Health Score：血友病関節健康スコア

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HRQoL	health-related quality-of-life
HTC	Hemophilia Treatment Centers：血友病治療センター
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG4	Immunoglobulin G4：免疫グロブリン G4
IL-6	interleukin 6：インターロイキン 6
INR	international normalized ratio：国際標準比
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
IU	international unit：国際単位
K1	Kunitz domain 1
K2	Kunitz domain 2
K_D	dissociation constant：解離定数
LC/MS	liquid chromatography/mass spectrometry：液体クロマトグラフィ/質量分析
LDT	laboratory developed test
MCID	minimally clinically important difference：臨床的に意味のある変化の最小値
mITT	Modified Intent-to-Treat
N	total number, total sample size
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
OD	on-demand：出血時補充（療法）
OLE	open-label extension
P450	cytochrome P450：シトクローム P450
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PDCO	Paediatric Committee (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP] of European Medicines Agency [EMA])
pedHAL	Pediatric Hemophilia Activities List
PGIC-H	Patient's Global Impression of Change-Hemophilia：変化に対する患者の全般的印象–血友病
PF 1+2	prothrombin fragment 1+2：プロトロンビンフラグメント 1+2
PFP	pre-filled pen：プレフィルドペン型注入器
PFS	pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	(MedDRA) Preferred Term; prothrombin time：MedDRA 基本語，プロトロンビン時間
QoL	quality of life：生活の質
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性
SD	standard deviation：標準偏差
SHL	standard half-life：標準半減期
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class：器官別大分類
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
TGA	thrombin generation assay：トロンビン生成試験
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TMDD	Target Mediated Drug Disposition：標的を介した薬物消失
TNF-α	tumor necrosis factor α：腫瘍壊死因子α

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ULN	upper limit of normal：基準値上限
V_{ss}	steady state volume of distribution：定常状態時の分布容積
WFH	World Federation of Hemophilia：世界血友病連盟
WHO	World Health Organization：世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. 疾患の背景

血友病 A および血友病 B は，それぞれ血液凝固第 VIII 因子（FVIII）または第 IX 因子（FIX）の欠乏により起こる出血性障害であり，FVIII および FIX はいずれも内因系経路の主要な因子である。血液凝固は高度に制御された血漿タンパク質のカスケード反応によって起こり，これにより出血時の速やかな止血や止血後にはカスケードを停止させ過剰な血栓形成を抑制することを可能にしている。これらは外因系および内因系の重複した 2 つの経路によって制御され，最終的に共通の凝固経路に収束する[1]。

血友病患者でも外因系経路によりある程度の止血能があるものの，外因系経路は TFPI によって急速に阻害されるため，出血を防ぐには不十分である。In vitro 試験では，血友病の出血には FVIII または FIX の欠乏だけでなく TFPI の存在が必要であることが示されている[2]。TFPI は複数の Kunitz ドメインを有するプロテアーゼインヒビターであり，活性型血液凝固第 X 因子（FXa）と活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）の両者を不活化する[3]。

マルスタシマブ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 と結合するヒトモノクローナル抗体である。血友病 A および血友病 B 患者において，マルスタシマブがもたらす TFPI 阻害による外因系経路の増強は，血液凝固バランスを回復させ，出血を防止する安全で効果的な方法であり，外因性の FVIII または FIX 製剤による補充療法を不要にする。

1.2. 疾患重症度および血中 FVIII/FIX 濃度との関係

血友病 A 患者では FVIII 活性値が基準値を下回り，血友病 B 患者では FIX 活性値が基準値を下回る[4,5]。血友病 A および血友病 B は，血漿中の FVIII または FIX の活性値に基づき 3 つの重症度に分類され，それぞれ Table 1 に示した出血特性により特徴付けられる。

Table 1.　血友病Aおよび血友病Bにおける出血と凝固因子活性値の関係

重症度	凝固因子活性値	出血エピソード
重症	基準値の1%未満（1 IU/dL未満）	関節または筋肉の自然出血が，ほとんどの場合に同定可能な止血負荷がない状況下で生じる。
中等症	基準値の1%～5%未満（1～5 IU/dL）	ときおり自然出血がある。軽度の外傷または小手術で長時間の出血がある。
軽症	基準値の5%～40%未満（5～40 IU/dL）	まれに自然出血がある。軽度の外傷または小手術で重度の出血がある。

出典：WFH Guidelines[6]

血友病患者では，筋肉および粘膜軟組織に加え，筋骨格系および関節内でも長時間の自然出血や外傷性出血がよくみられる。これより頻度は低いが，頭蓋内出血や消化管出血など，生命を脅かす種類の出血も起こりうる。個々の出血は，遺伝子型，関節の健康状態および行動の結果起こる。重症の血友病患者であっても，出血の種類には不均質性が存在する可能性がある[6]。

1.2.1. 疫学

1.2.1.1. 発症率

血友病 A の発症率は世界で男性 10 万人当たり約 17.1 例である[7]。血友病治療センター（HTC）ネットワークを使用した研究によると，米国における血友病 A の推定平均発症率は出生男児 5617 人当たり 1 例（出生男児 10 万人当たり 17.9 例）である[8]。米国疾病予防管理センター（CDC）によると，米国では毎年，約 400 例の男児が血友病 A として生まれる[9]。最も確立された 3 つのレジストリ（カナダ，フランス，英国）のデータに基づくと，全重症度の血友病 A の出生時有病率は出生男児 10 万人当たり 24.6 例，重症血友病 A の出生時有病率は同 9.5 例である[10]。

血友病 B の年間発症率は世界で出生男児 3 万人当たり約 1 例（10 万人当たり 3.33 例）であり [1]，米国での発症率は出生男児 10 万人当たり 5.3 例である [8]。CDC は 1 年に血友病 B として生まれてくる男児の推定数を報告していないが，血友病 B の罹患率は血友病 A の約 3.4 分の 1 と推定されている [8]。オーストラリア，カナダ，フランス，イタリア，ニュージーランドおよび英国で実施された国際研究では，全重症度の血友病 B の出生時有病率は出生男児 10 万人当たり 5 例，重症血友病 B の出生時有病率は同 1.5 例であった [10]。

1.2.1.2. 有病率

男性 10 万人当たりの有病率は，重症血友病 A が 6.0 例，重症血友病 B が 1.1 例である [10]。現在，世界で血友病 A と診断されている患者数は，世界血友病連盟（WFH）の 2021 年の調査によると推定 18 万 5318 人である（約 71 億 4000 万人または世界の人口の約 91%から報告されたデータに基づく）。また，血友病 B と診断されている患者数は推定 3 万 7998 人である [7]。

118 ヵ国から収集された WFH 年次世界調査 2021 のデータによると，血友病 A 患者における男女の割合は男性 81%，女性 3%，性別不明 5%であった。同じく血友病 B 患者における男女の割合は男性 79%，女性 6%，性別不明 5%であった（注：一部の国からは性別データが提供されなかったため，割合の和は 100%にならない）[7]。

欧州：

WFH 年次世界調査 2021 によると，血友病 A と診断された欧州各国の患者数は，英国 7064 例，ドイツ 3793 例，フランス 7623 例，オランダ 1376 例であった [7]。

欧州では血友病 B の患者分布は血友病 A と異なっている。WFH 年次世界調査 2021 によると，血友病 B と診断された欧州各国の患者数は，英国 1607 例，フランス 1841 例，ポーランド 477 例，アイルランド 223 例であった [7]。

英国およびフランスにおける男児 10 万人当たりの血友病 A（全重症度）の出生時有病率は，それぞれ 24.6 例および 24.0 例，血友病 A（重症）の出生時有病率は，それぞれ 10.2 例および 8.6 例である [10]。

米国／カナダ：

WFH 年次世界調査 2021 によると，血友病 A と診断された患者数の推計は米国で 14,098 例，カナダで 3323 例である。また，血友病 B と診断された患者数の推計は米国で 4300 例，カナダで 727 例である [7]。米国の 139 の保健医療センターで治療を受けた男性血友病 B 患者 5106 例のうち，重症は 28.7%，中等症は 41.3%，軽症は 27.9%であった [8]。

インドおよび中国：

WFH 年次世界調査 2021 によると，血友病 A と診断された患者数の推計はインドで 21,350 例，中国で 17,779 例である。また，血友病 B と診断された患者数の推計はインドで 3475 例，中国で 3782 例である [7]。

オーストラリア，ニュージーランドおよび日本：

WFH 年次世界調査 2021 によると，血友病 A と診断された患者数の推計はオーストラリアで 2361 例，ニュージーランドで 597 例，日本で 5657 例である。また，血友病 B と診断された患者数の推計はオーストラリアで 549 例，ニュージーランドで 141 例，日本で 1252 例である [7]。血液凝固異常症全国調査（令和 5 年度報告書）に基づくと，国内における重症度の分布は血友病 A 患者において，重症は 61.7%，中等症は 16.1%，軽症は 21.1%，血友病 B 患者において，重症は 53.0%，中等症は 23.3%，軽症は 22.3%であった[11]。

1.3. 現行治療

血友病の治療は主に欠乏した FVIII または FIX の補充により行われる（補充療法）。使用される凝固因子製剤は多くが標準的（SHL）かそれより長い（EHL）半減期を持つ遺伝子組換え型因子製剤であるが，様々な純度の血漿由来製剤も依然として使用されている。補充療法には，出血時に必要に応じて行い止血を達成する出血時補充療法と，定期的に FVIII または 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。定期補充療法では出血だけでなく血友病患者の主な合併症である関節損傷も予防されることが，多くのデータにより裏付けられている [12,13,14,15,16]。

FVIII および 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 SHL 製剤を使用する場合，SHL FVIII 製剤で最高で 2 日ごと，SHL FIX 製剤で週 2 回の静脈内投与が必要となる [6,14,15,16]。最近では EHL の凝固因子製剤が開発され，投与頻度の減少および高トラフ濃度の維持が実現したことで，治療による血友病患者の負担が幾分軽減された[17,18,19]。新たな EHL FVIII 製剤のエフアネソクトコグ アルファ（オルツビーオ®）は，内因性の von Willebrand 因子に非依存型の遺伝子組換え FVIII アナログ融合タンパク質であり，日本では 2023 年 9 月に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果で承認された [20]。用法・用量は「定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与する。」であり，新しい EHL 製剤の承認にもかかわらず，依然として，週 2 回から 2 週間に 1 回の範囲での定期的な静脈内投与が必要である。

エミシズマブ（ヘムライブラ®）は活性型血液凝固第 IX 因子と第 X 因子に結合する二重特異性抗体であり，欠乏した活性型第 VIII 因子の機能を代替する。エミシズマブは国内では 2018 年 3 月に「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」で承認され，その後インヒビターのない血友病 A 患者を対象とした臨床試験の結果に基づき，2018 年 12 月に「先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果で一変承認された。さらに，後天性血友病 A 患者に対し，2022 年 6 月に一変承認され，現在の効能・効果は「先天性血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏）患者における出血傾向の抑制。後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」となっている[21,22,23]。エミシズマブでは体重換算用量が必要なため，製剤は単回使用バイアルの形で販売されている。また，エミシズマブは血友病 A 患者のための治療薬であり，血友病 B 患者には使用できない。

コンシズマブ（アレモ®）は TFPI の K2 ドメインを標的とする新規のヒト化モノクローナル IgG4 抗体であり，2023 年 9 月に「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」で承認され，その後インヒビターを保有しない血友病 A または B 患者を対象とした臨床試験の結果に基づき，2024 年 6 月に「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の効能・効果で一変承認された[24]。用法・用量は「通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20mg/kg を皮下投与する。なお、0.20mg/kg の投与を開始後、コンシズマブの血中濃度や患者の状態により、0.15mg/kg に減量又は 0.25mg/kg に増量できる。」であり，体重換算用量が必要である。

1.4. 満たされていない医療ニーズ

現行の標準治療である定期補充療法は血友病患者の臨床アウトカムを改善したものの，患者が煩雑な投与法を遵守することが容易ではない。また，血友病 A および血友病 B 患者の治療に関する以下の医療ニーズは依然として満たされていないのが現状である。

- 疾患および治療の負担
- インヒビター形成
- 臨床検査によるモニタリングの必要性および非凝固因子による臨床検査への薬剤干渉の発生
- 治療に関連する血栓塞栓症リスク

以下の項では，医療ニーズが満たされない要因について要約する。

1.4.1. 予防治療で直面する疾患と治療の負担および障害

現在，FVIII（血友病 A）または FIX（血友病 B）を定期的に静脈内投与する定期補充療法が国内外では標準治療として位置づけられている [6]。静脈内投与の負担を回避できる新たな血友病の予防的治療法が求められている。

標準治療の定期補充療法は，凝固因子の静脈内投与をインヒビター非保有の血友病 A 患者では週 2～4 回，インヒビター非保有の血友病 B 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 [14,15,25]，治療遵守が難しく，QoL の低下につながっている[26]。凝固因子を用いた定期補充療法では，感染症および血栓症のリスクをもたらす，静脈内留置カテーテルを必要とする場合もある [27]。患者や介護者が定期補充療法をやめ，臨床アウトカム向上の可能性をあきらめるのは，治療遵守の負担が原因である。皮下投与薬では，高頻度の静脈内注入と静脈内留置カテーテルの使用も不要となり，感染症および血栓症のリスクが低減する。治療の負担が軽減することで QoL が向上する可能性がある。

インヒビター非保有の血友病 A および血友病 B 患者には皮下投与が有用であると考える。定期的な静脈内投与の負担が軽減できるため，出血時補充療法を受けている血友病 A および血友病 B 患者にも有用であると考える。さらに，中和抗体（NAb）の出現により現在使用している定期補充療法の効果が消失し，凝固因子製剤以外の別の治療選択肢を探している患者の治療においても，現在満たされていない医療ニーズを解消できる可能性がある。

1.4.2. 凝固因子補充療法後の第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビター産生

凝固因子による補充療法を開始すると，重症血友病 A 患者の最大 30%[6,14,28,29]および重症血友病 B 患者の最大 5%[6,14,29,30]で凝固因子に対するインヒビターが産生される。高力価でインヒビターが産生されると，FVIII または FIX の活性が止血レベルまで上昇せず，合併症の重症度が増加するほか，歴史的には，疾患関連死亡率の増加も認められている。インヒビターが産生されると血友病患者の疾患による障害の負担は大幅に増加し，インヒビター保有の血友病 A および血友病 B 患者での外科手術は高リスクとなる[31,32]。インヒビターは止血達成を困難にするため，待機的手術はその正当性が強く裏付けられない限り行うことができず，多くの場合に延期される。

1.4.3. 臨床検査モニタリングの必要性および非凝固因子による臨床検査への薬剤干渉の発生

コンシズマブおよび fitusiran を投与する場合，臨床検査によるモニタリングが必要である。コンシズマブは PK 測定を必要とするのに対し，fitusiran は治療のモニタリングのためにアンチトロンビンの測定を必要とする。非凝固因子補充療法の潜在的な問題は，標準的に測定される臨床検査に対する凝固障害である。エミシズマブは，凝固検査（aPTT），FVIII 活性の測定および FVIII に対するインヒビターの検出を阻害することが知られている。これらの阻害は，凝固の内因系経路に対する標準的な臨床検査モニタリングの妨げとなる[33,34]。なお，通常の検査法では FVIII 活性値とインヒビター力価を測定することができないが，患者血漿に抗エミシズマブ抗体を添加することで測定可能である[35]。

1.4.4. 凝固因子補充療法および非凝固因子補充療法による血栓塞栓症の発現

凝固因子の補充による血友病治療は，血栓症リスクと関連することが知られている[36,37]。このリスクは特に止血薬の併用投与下で，新規の非凝固因子製剤でも観察されている[38]。非凝固因子製剤である fitusiran を対象とした 1 試験では，治験参加者の 5%に血栓塞栓症が認められた[39]。個人のベネフィット・リスクを最適化する方法として複雑な投与および漸増方法が提案されているため，経時的な患者特性の変化がベネフィットおよびリスクに影響を及ぼさないよう継続的にモニタリングする必要があることが懸念されている[40,41]。別の非凝固因子補充療法（befovacimab）を評価した試験では，治験薬に関連する重篤な有害事象として 3 件の血栓塞栓症が発現し，その後に試験は中止された[42]。また，コンシズマブ（非凝固因子製剤）の定期投与の臨床試験において，凝固因子補充療法を併用したインヒビター非保有の治験参加者 2 例に血栓塞栓症が認められた。コンシズマブの別の臨床試験において，バイパス製剤と併用したインヒビター保有の治験参加者 1 例に血栓塞栓症が認められた[43]。

1.5. 規制関連の背景

1.5.1. PMDA からの助言

1.5.1.1. 医薬品[redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を実施した。

[redacted]について以下の助言を得た。

- [redacted]である。

- [redacted]と考える。
- [redacted]がある。

[redacted]に関して以下の助言を得た。

- [redacted]と考える。

1.5.1.2. 医薬品[redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに医薬品[redacted]相談を実施した。

[redacted]について以下の助言を得た。

- [redacted]との見解を得た。

1.5.1.3. [redacted] [redacted]に関する[redacted]面談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]面談において，[redacted]について連絡した。

1.6. 開発計画

1.6.1. 効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案）

本剤の予定する効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案）を以下に示した。

効能又は効果（案）

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（案）

通常，12 歳以上かつ体重 35kg 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 300mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150mg を皮下投与する。なお，体重 50kg 以上で効果不十分な場合には，1 週間隔で 1 回 300mg に増量して皮下投与できる。

1.6.2. 臨床開発プログラム

B7841001 試験および B7841005 試験の結果から，健康成人および血友病患者においても，日本人における本剤の PK，PD および安全性は外国人と大きく異ならなかったこと（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.2.2.3），また，出血傾向の病態（1.1 項），血友病 A および血友病 B 患者を含む FVIII および FIX 欠乏患者の疫学的背景（1.2 項），出血時の止血および出血の予防のために凝固因子を補充する治療コンセプト（1.3 項）等は，国内外で同様であることから，内因性・外因性民族的要因による本剤の有効性および安全性への影響は大きくないと考える。4.3.3 項および 5.4.9 項に示すように，有効性および安全性に治験参加者が組み入れられた地域による差は認められていない。したがって，Table 2 に示す臨床試験の成績［日本人は B7841001 試験 4 例，B7841005 試験および B7841007 試験（インヒビター非保有コホート）4 例］に基づき有効性および安全性を評価し，日本での効能又は効果（案），用法及び用量（案）を設定することは妥当であると考えた。

主要な有効性データおよび検証的なエビデンスは，主要な第 3 相試験（B7841005 試験）の完了したインヒビター非保有コホート，主要な第 3 相 OLE 試験（B7841007 試験）の実施中のインヒビター非保有コホート，第 1b/2 相試験（B7841002 試験）および第 2 相試験（B7841003 試験）の完了したコホート，および非臨床試験から得た。B7841005 試験は，インヒビター非保有の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B の治験参加者を対象として，12 ヵ月間の本剤投与期間で実施した。非凝固因子の抗 TFPI 薬であるマルスタシマブの定期投与としての有効性が十分な科学的根拠に基づいて示されるよう，単一のマスタープロトコルとして計画した。この試験デザインは，FDA からの各種ガイダンス文書ならびに CHMP および PDCO から得られた助言とも整合する[44,45]。B7841005 試験および B7841007 試験には，インヒビター保有の重症の血友病 A 患者および中等度重症から重症の血友病 B 患者も含まれるが，はじめにインヒビター非保有の患者に対する申請を行い，後に，現在実施中のインヒビター保有の患者に対する申請を行う予定である。なお，B7841005 試験および B7841007 試験の選択基準は重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者であったが，試験に組み入れられたインヒビター非保有の血友病 B 患者は全例が重症患者であった。

マルスタシマブの作用機序（TFPI を阻害）は外因系凝固経路への作用であり，血友病の種類およびインヒビターの有無に左右されないため，この希少疾患を有するすべての集団（血友病 A または血友病 B，インヒビター保有または非保有）を単一のマスタープロトコルを用いて効率的に組み入れることができる。また，一方向クロスオーバー試験とすることで，治療比較のばらつきを減少させ，希少疾患における安全性および有効性を少ない治験参加者数で評価することを可能とする。

B7841005 試験では非盲検試験デザインにおいて治験参加者が治療情報を認識していることに関連するバイアスを軽減するための対策を実施した。B7841005 試験のデザインは，現在承認されている多くの定期補充療法の製剤において有効性を示すために用いられた主要な試験のデザイン特性と整合している[21,43,46,47]。主要評価項目の結果は，非盲検のために生じる可能性のあるバイアスの影響を考慮しても，マルスタシマブの有効性を裏付けるものである。上述のバイアスを軽減するために，治験中に以下の対策を実施した。

- 治験参加者および介護者は出血事象を記録するためのトレーニングを受けた
- 医師は出血の治療方針の決定に日常的に関与した

- ほとんどの施設において，HJHS（血友病関節健康スコア）は独立した理学療法士が評価した

B7841005 試験で認められた結果は，試験デザインがバイアスの低減に有効であったことを示唆している。

- 前治療が定期補充療法の治験参加者のうち 39.8%は前治療による観察期において出血が生じなかったため，本剤による治療が否定的に捉えられた可能性があった。

- 80%以上の治療遵守率であった治験参加者の割合は前治療による観察期で 92.3%，投与期（全コホート）で 97.0%以上と高く，バイアスがないことが示唆された。

- B7841005 試験を完了した 97.8%の治験参加者が非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験に組み入れられた。これは有効性に対する偏りがないことと整合する。

本試験では，成人および青年の血友病患者から 3 つの集団を組み入れた。すなわち，凝固因子による出血時補充療法を行っていたインヒビター非保有の血友病 A および血友病 B 患者，凝固因子による定期補充療法を行っていたインヒビター非保有の血友病 A および血友病 B 患者，バイパス製剤による出血時補充療法を行っていたインヒビター保有の血友病 A および血友病 B 患者の集団である。

各コホート（インヒビター保有，非保有）の治験参加者にはマルスタシマブを 12 ヵ月間，同じ投与法（300 mg の初回負荷皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与）で投与し，統計解析ではコホートごとに第 1 種の過誤の確率を制御し，各コホートで独立に有効性を評価した。FDA の助言に従い（タイプ C ミーティング議事録 2018 年 10 月），インヒビター非保有患者のデータを用いて提出する最初の BLA では，マルスタシマブが前治療の出血時補充療法に優越であるという主要有効性仮説に基づき有効性を評価した。また，マルスタシマブが定期補充療法に非劣性であるという重要な副次有効性仮説に基づき有効性を評価した。

組み入れ期間中に COVID-19 による世界的なパンデミックに関連する制約が生じたことにより，B7841005 試験の組み入れ地域に影響を及ぼした。治験集団の 51.6%はアジアおよび中東から登録され，11.7%は北米から登録された。北米の登録率が他の地域と比べて低かったのは，第 2 相試験の安全性および有効性の追加データ，ならびに第 3 相試験の出血時補充療法患者の予備的データが規制当局に提供されるまで，米国およびカナダの地域で前治療が定期補充療法である治験参加者を組み入れることができなかったためである。

B7841005 試験は，世界的な COVID-19 パンデミックの期間中，20 ヵ国 63 施設で実施した。治験参加者の登録は，参加国・治験実施施設で組み入れ例数の上限を設け，その範囲で競合的に組み入れた。最初の治験参加者は 2020 年 3 月 9 日にブルガリアで登録された。2020 年 3 月 11 日，WHO は COVID-19 によるパンデミックを宣言した。最初の治験参加者はスクリーニング不適格となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，COVID-19 患者を優先的に治療できるように，治験依頼者は以降 3 週間にわたり自発的に治験参加者の B7841005 試験への組み入れを中断した。地域によっては，治験参加者候補の受け入れおよび安全なスクリーニングが可能な治験実施施設があったため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に組み入れを再開した。

中断後の治験実施施設への組み入れは，最初に主にアジア地域で，次に中東および欧州（大部分は東欧），最後に欧州（主に西欧）および北米（カナダおよび米国）で再開した。出血時補

充療法コホートおよび定期補充療法コホートへのインヒビター非保有の治験参加者の組み入れ期間は，西欧および北米の治験実施施設での組み入れを行うために延長された。

血友病 A および血友病 B 患者の治療におけるマルスタシマブの有効性を裏付ける科学的根拠の追加情報が開発過程で得られた。それらについて以下に要約する。

非臨床データからマルスタシマブの外因系凝固経路における作用機序を同定している。血液凝固の 2 つの主要経路（内因系経路および外因系経路）はいずれも最終的には第 X 因子を活性化し，トロンビンが産生される。第 VIII 因子および第 IX 因子は単一の酵素複合体を形成することから，いずれかの成分が欠乏，すなわち，血友病 A 患者で第 VIII 因子，血友病 B 患者で第 IX 因子が欠乏すると，いずれも類似の血液凝固障害となって現れる。トロンビン生成試験（TGA）を含む In vitro 試験でマルスタシマブは血友病 A および血友病 B 患者由来の血漿の止血作用を促進した。この情報は M2.4 および M2.6 ならびに M4 の試験報告書で要約している。

非臨床試験において外因系凝固経路を利用した出血コントロールの有効性の根拠が示されている。雄の血友病 A（第 VIII 因子欠損）または血友病 B（第 IX 因子欠損）マウスを用いた，重度の尾部出血モデルマウス（出血コントロールの評価で標準的に使用される動物モデル）を用いた検討により有効性が示されている。すなわち，切断による出血の前後にマルスタシマブを血友病マウスに投与すると止血作用が示された。この情報は M2.4 および M2.6 ならびに M4 の試験報告書に要約している。

重症の血友病 A および血友病 B 患者集団に第 3 相試験で使用した用量を投与したときのマルスタシマブの想定される有効性は，マルスタシマブの薬物動態および薬力学的反応から詳細に特徴付けられている。すなわち，マルスタシマブを重症の血友病患者に投与すると，止血バランスが薬力学的に一貫して十分に回復し，結果として，過剰な血栓症リスクをもたらすことなく出血コントロールが可能になる。これまでに実施した臨床試験から，マルスタシマブはその作用機序と整合する薬理作用を発揮することが示されている。マルスタシマブは標的因子と結合することで総 TFPI を遅延性に消失させ，その結果，ヒト血漿中の総 TFPI 濃度は一貫して増加することが示されており，これは出血率への有益な影響として現れる。

マルスタシマブを第 1b/2 相試験および第 3 相試験で使用した用量で投与すると，最高トロンビン濃度，D ダイマー，プロトロンビンフラグメント 1+2（PF 1+2）など，トロンビン産生の下流に位置付けられるバイオマーカーが増加することが示されている。マルスタシマブ投与により dPT が短縮することも示されている。これらの薬力学的変化はマルスタシマブの初回投与後直ちに観察され，週 1 回投与の投与間隔中も維持される。また，これらの薬力学的反応はインヒビターの有無にかかわらず（B7841002 試験データ），血友病 A および血友病 B のいずれの治験参加者，ならびに成人および青年治験参加者でもおおむね一貫して認められた。完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブを投与した血友病治験参加者に血栓塞栓症は認められておらず，これまで使用した用量で薬理作用が過剰となることは示されていない。この情報は 3 項および M2.7.2 に要約している。

完了した 4 試験（B7841001 試験，B7841002 試験，B7841003 試験，B7841010 試験）および中止した 1 試験（B7841009 試験）から得られた安全性や有効性のデータも参考とした。健康な治験参加者を対象とした B7841009 試験は，1 例の重要な医学的事象により治験薬の投与を早期に中止した（5.4.6.1 項）が治験目的は達成した。

M2.7.1 Table 2 に要約したように，臨床開発を通じて様々なマルスタシマブ製剤（バイアル，PFS，PFP）を使用した。主要な B7841005 試験では PFS を用い，B7841007 試験（OLE 試験）に移行した治験参加者には PFP を提供した。

第 3 相試験の B7841008 試験は，1 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象としてマルスタシマブの定期補充療法を評価する試験であり，2022 年 12 月に治験参加者の組み入れを開始し，現在実施中である。

実施中の B7841005 試験および B7841007 試験（非盲検長期継続投与試験）のインヒビター保有コホートならびに B7841008 試験の小児治験参加者から得られた主な安全性データを示す（5.4 項）。

すべての実施中および完了した臨床試験の詳細を以下の Table 2 に示す。評価項目など，その他の情報については各試験の CSR（治験総括報告書）に記載した。

Table 2.　マルスタシマブの初回申請に含める臨床試験

試験	概要	対象集団	治験参加者数（実薬／プラセボ）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	進行状況
申請適応症に関する有効性および安全性データが得られた第 1b/2 相および第 3 相試験							
B7841002 試験	第 1b/2 相，反復投与，proof of concept 試験	重症血友病 A および血友病 B 患者	26/0 インヒビター非保有コホート：19 インヒビター保有コホート：7	150 mg, 300 mg, 450 mg/週 1 回皮下投与	3 ヵ月	18 歳以上 65 歳未満	完了
B7841003 試験	第 2 相 OLE 試験（B7841002 試験）	重症血友病 A および血友病 B 患者	20/0 インヒビター非保有コホート：13 インヒビター保有コホート：7	150 mg, 300 mg/週 1 回皮下投与	最長 12 ヵ月（B7841002 試験での 3 ヵ月投与に加えて）	18 歳以上 75 歳未満	完了
B7841005 試験のインヒビター非保有コホート	第 3 相検証的試験	重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者	インヒビター非保有コホート：116/0	150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	最長 12 ヵ月	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター非保有コホート：最終治験参加者の最終来院 2023 年 4 月 [redacted] 日
B7841005 試験のインヒビター保有コホート	第 3 相検証的試験	重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者	インヒビター保有コホート：35（主要安全性データが得られた症例数 [b]）	150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	最長 12 ヵ月	12 歳以上 75 歳未満	インヒビター保有コホート：実施中（主要安全性データのカットオフ 2023 年 4 月 [redacted] 日）
B7841007 試験	第 3 相 OLE 試験（B7841005 試験）	重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者	合計：101/0 インヒビター非保有コホート：88	150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	申請時点で最長約 16 ヵ月（B7841005 試験での	12 歳以上 75 歳未満	実施中；インヒビター非保有治験参加者

Table 2.　マルスタシマブの初回申請に含める臨床試験

試験	概要	対象集団	治験参加者数（実薬／プラセボ）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	進行状況
			インヒビター保有コホート：13（主要安全性データ）[c]		12 ヵ月投与に加えて）		のデータカットオフ：2023 年 3 月 [redacted] 日（B7841005 試験を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに完了した治験参加者） ***インヒビター保有治験参加者***の主要安全性データのカットオフ：2023 年 3 月 [redacted] 日
B7841007 試験のサブスタディ	PFP の使用について評価する，B7841007 試験の PFP サブスタディ	重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者	B7841007 試験の主試験に参加した 23 例	150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	最長 6 週間（週 1 回，最大 6 回投与）	12 歳以上 75 歳未満	完了
申請適応症に関する薬物動態および安全性データが得られた完了済み第 1 相試験							
B7841001 試験	第 1 相，FIH，単回投与試験	健康治験参加者	32/9	反復／単回	単回投与	18 歳以上 55 歳以下	完了
B7841009 試験	第 1 相，生物学的同等性試験	健康治験参加者	22/0	300 mg（単回）	約 2 ヵ月間に最大 4 回投与	18 歳以上 55 歳以下	早期中止（試験の目的達成）

Table 2.　マルスタシマブの初回申請に含める臨床試験

試験	概要	対象集団	治験参加者数（実薬／プラセボ）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	進行状況
B7841010 試験	第 1 相，単回投与，薬物動態試験（中国人治験参加者）	インヒビター非保有重症血友病 A および血友病 B 患者	6/0	300 mg	単回投与	18 歳以上 75 歳未満	完了
実施中の第 3 相小児試験							
B7841008 試験	第 3 相，小児試験	重症血友病 A および中等度重症から重症の血友病 B 患者	合計約 100/0 例の組み入れを予定 1 歳以上 12 歳未満：80 例以上 12 歳以上 18 歳未満：20 例以上 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の主要安全性データのカットオフ現在，6 例が登録	6 歳未満：未定 6 歳以上 12 歳未満：75 mg/週 1 回皮下投与 [d] 12 歳以上 18 歳未満：150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	最長 12 ヵ月	1 歳以上 18 歳未満	組み入れ開始：2022 年 12 月 主要安全性データのカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6 例，インヒビターの有無を問わない）

a. 治験実施計画書で定めた基準に基づき，300 mg 週 1 回皮下投与への増量が可能であった。
b. B7841005 試験の主要安全性データは，2023 年 4 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までにマルスタシマブが 1 回以上投与されたインヒビターを保有する治験参加者から得られたデータ。
c. B7841007 試験の主要安全性データは，2023 年 3 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までにマルスタシマブが 1 回以上投与されたインヒビターを保有する治験参加者から得られたデータ。
d. 治験実施計画書で定めた基準に基づき，150 mg 週 1 回皮下投与への増量が可能であった。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

マルスタシマブの臨床開発プログラムでは，M2.7.1 Table 2 に要約するように，いくつかの剤形（バイアル，PFS，PFP）を使用した。第 3 相試験である B7841005 試験では PFS を使用し，B7841007 試験（長期継続試験）に移行した治験参加者には PFP を使用して投与した。

2.1. 生物学的同等性試験：B7841009

B7841009 試験は，健康成人男性治験参加者を対象に実施した非盲検，無作為化，単回投与，4 期，2 投与順序，完全反復クロスオーバー，第 1 相試験である。PFS（対照製剤）および PFP（試験製剤）を用いて，治験参加者にマルスタシマブ 300 mg（150 mg を 2 回皮下注射）を単回皮下投与した。

本試験の主要目的は，健康成人男性治験参加者に両製剤を使用して，マルスタシマブ（300 mg）を単回皮下投与したときの AUC_{inf} および C_{max} を比較することであり，副次目的は，安全性，忍容性および免疫原性に加え，PFP および PFS を使用したときのマルスタシマブの血中濃度推移を評価することであった。結果の詳細は M2.7.1.2.1 に示す。

各投与順序に 22 例を無作為に割り付け，19 例は PFP を，18 例は PFS を使用してマルスタシマブ 300 mg の投与を 1 回以上受け，18 例が少なくとも 1 期を完了した。18 例から得られた濃度データを PFS および PFP の PK パラメータ算出に用いた。また，4 期すべてを完了した 11 例から得られた PK パラメータを BE 評価のための統計解析に使用した。なお，AUC_{inf} は評価対象となった治験参加者全員からは算出できなかったため，比較には AUC_{last} を用いた。本試験は 1 例に重篤な有害事象（深部静脈血栓症および肺塞栓症）が認められたため，本試験は途中で中止されたが（M2.7.4 参照），試験中止前に主要目的は達成された。この試験の結論は以下のとおりである。

- マルスタシマブの AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（試験製剤/対照製剤）ならびに比の信頼区間は，それぞれ 107.5%（95.2%，121.4%）および 104.1%（93.7%，115.6%）であり，PFS および PFP を使用してマルスタシマブを投与したときの PK は生物学的に同等であることが示された。

2.2. 生体試料分析法

臨床データパッケージに含めた試験（B7841001，B7841002，B7841003，B7841005，B7841007，B7841009 および B7841010）から血漿試料を採取してマルスタシマブの濃度（PK）および免疫原性（ADA および NAb）を測定した。B7841009 試験以外の先に記載した全試験で PD の評価を実施した。

PK 解析のために，全試験でフルバリデーションをした ECL 法を用いて血漿中マルスタシマブ濃度を測定した（M2.7.1.1.2）。

免疫原性の特性解析では，フルバリデーションをした分析法を用いて血漿中の ADA および（必要に応じて）NAb の発現を評価した。マルスタシマブに対する ADA は ECL ブリッジング分析法を，マルスタシマブに対する NAb は競合的リガンド結合 ECL 法を用いて評価した。ADA お

よびNAbの両生体試料分析法は，バリデーション中で治験薬投与期間中に予想されるマルスタシマブ濃度を十分に上回る濃度を含む血漿試料を用いて評価した。

PDの特性解析では，血漿試料を用いて5つのPD評価項目［総TFPI，TGAでのトロンビン生成パラメータ（生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能），D-ダイマー，PF 1+2およびdPT］を測定した。in vivo評価項目であるPF 1+2およびD-ダイマー，ex-vivo評価項目であるdPTおよびTGAでのトロンビン生成パラメータは凝固経路の活性を反映する薬理作用としてモニターした。また，標的となる結合を検討するため血漿中総TFPI濃度を測定した。

なお，第3相試験では対象集団（血友病患者集団）において，抗TFPIの効果と関連があるdPT濃度の変化を評価するため，大量分析を可能にする市販の分析法を用いた。しかし，この分析法は十分な試料の希釈を行わない方法であったため，第1b/2相試験（B7841002試験）で使用していた分析法とは異なり，感度が低い可能性があった。したがって，本試験のdPTの結果はマルスタシマブの薬力学的作用を正しく解釈することはできなかった。ただし，マルスタシマブ投与時のdPTへの影響についてはB7841002試験において，マルスタシマブを週1回投与したとき，すべての投与量において臨床的に意味のあるdPTの短縮が認められた。この結果から，抗TFPIの機序と一致してマルスタシマブは薬力学的評価項目に変化を及ぼすことが示唆された。

総TFPI濃度は，バイオマーカーとしての目的に応じた（fit-for-purpose）バリデーションを実施したイムノキャプチャーLC/MS法を用いて測定した（M2.7.1.1.2.4.1）。遊離TFPIの分析法の開発およびバリデーションを試みたが，臨床試料から遊離TFPIを測定することはできなかった。TFPIに対するマルスタシマブの結合親和性が低いため，分析時に複合体からTFPIが解離するリスクが高まり，遊離TFPI測定の信頼性を低下させたと考えられる。その他の4つのPD評価項目［TGAでのトロンビン生成パラメータ（生成開始までの時間，最大トロンビン生成量および内因性トロンビン産生能），D-ダイマー，PF 1+2，およびdPT］は，CLIAの基準でバリデーションしたLDT法を用いて測定した。

生物学的分析法の詳細はM2.7.1.1.2に，またADAおよびNAbの分析法の詳細はM5.3.5.3 ISI Section 3にも示す。個々の生物学的分析法のバリデーションについてはM5.3.1.4に記載している。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. 臨床薬理の結論

- マルスタシマブの有効半減期が約16～18日であること，およびPDマーカーの変化が7日を超えて持続したことは，マルスタシマブの用法・用量を週1回投与とすることを支持する。

- 血友病患者において，マルスタシマブのPKは，血友病型，人種，ADAまたはNAb発現の有無，クレアチニンクリアランス（腎機能障害）および肝機能障害により，臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 成人および青年の間に認められた PK の差の大部分は体重で説明可能であった。その PK の差により下流の PD マーカーの濃度に臨床的に意味のある差は認められなかったため，12 歳以上（35 kg 以上）の青年および成人に対し，体重に基づく用量調節は必要ない。

- 抗 TFPI の機序と一致して，マルスタシマブにより総 TFPI，最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよび PF 1+2 の一貫した増加が認められ，dPT は短縮したが，過度の薬理作用を示唆する臨床所見は認められなかった。また，マルスタシマブは血液凝固に影響を及ぼす臨床検査値である PT および aPTT に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。これらの変化は投与期の大部分で認められた。

- マルスタシマブの PK-PD 解析により，成人および青年に対してマルスタシマブとして初回に 300 mg を皮下投与し，以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する用法・用量，さらに高用量の維持用量として 300 mg 週 1 回皮下投与が可能であることが裏付けられた。

- マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの ADA および NAb 陽性の発現割合はそれぞれ 19.8%および 5.2%であった。免疫原性の発現割合およびその抗体価は低く，比較的早期に発現するものの，そのほとんどが一過性で，有効性，安全性，PK または PD に対する影響は認められなかった。

3.2. 薬物動態

- マルスタシマブを血友病患者に単回および反復皮下投与したときの T_{max} の中央値は，それぞれ 70～73 時間（範囲，23～167 時間）および 23～59 時間（範囲，22～97 時間）であった。

- 150 mg から 450 mg の範囲で週 1 回反復皮下投与したときのマルスタシマブの曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は用量比をわずかに上回って増加した。

- マルスタシマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティ（F）は約 71%と推定され，腕，大腿部および腹部で投与部位間に意味のある差は認められなかった。

- ポピュレーション PK 解析により，マルスタシマブの定常状態時の V_{ss} および線形クリアランスはそれぞれ約 8.6 L および 0.0188 L/hr と推定された。

- マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの累積係数（ACCR）は約 4 であった。

- 定常状態時の累積係数に基づき，マルスタシマブの有効半減期は約 16～18 日と考えられた。負荷用量としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与した後，マルスタシマブ濃度は第 7 日には定常状態付近まで上昇し，続いてマルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与後約 60 日（すなわち 8 回目または 9 回目の投与時，有効半減期の 5 倍以内）までに定常状態に達した。ポピュレーション PK 解析によるマルスタシマブの消失時間の検討

より，最終投与後の約 1 か月以内にマルスタシマブの約 90%が排泄されると予測された。

- 青年患者（12 歳以上 18 歳未満）のマルスタシマブ濃度は，成人の血友病患者と比較して約 2～2.5 倍高いと考えられたが，この PK の差の大部分は体重によって説明可能であることが示された。この PK の差により下流の PD マーカーに臨床的に意味のある差は認められなったため，青年（12 歳以上）および成人に対し，体重に基づく用量調節は必要ない。

- マルスタシマブの PK に関して，血友病の病型，人種，ADA または NAb 発現の有無，クレアチニンクリアランス（腎機能障害）および肝機能障害による臨床的に意味のある影響は認められなかった。65 歳以上の血友病患者の治験参加者数が十分ではなかったため，高齢患者に対する影響は検討しなかった［検討した治験参加者の年齢の中央値（範囲）：31 歳（13～66 歳）］。

3.3. 薬力学

- 抗 TFPI の機序と一致している。
    - マルスタシマブが標的である TFPI と結合することで，総 TFPI の消失が遅延し，その結果として総 TFPI 濃度が上昇する。
    - マルスタシマブの投与により，最大トロンビン生成量，D-ダイマーおよび PF 1+2 などのトロンビン生成の下流バイオマーカーが増加し，dPT は短縮する。これらの PD 評価項目の変化による，過度の薬理作用を示唆する臨床所見は認められなかった。

- 予め規定した PD の評価項目に関して，成人または青年，血友病 A または血友病 B，ならびに ADA および NAb 陽性または陰性を示した治験参加者間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- マルスタシマブを単回皮下投与した場合，PD マーカーの変化が 7 日を超えて持続したことから，マルスタシマブの週 1 回投与の用法・用量が裏付けられた。

3.4. 薬物間相互作用

- マルスタシマブの薬物間相互作用（DDI）に関する臨床試験は実施していない。

- In vitro ヒト全血サイトカイン放出試験（[redacted]GR044; M2.6.6.8.3）において，マルスタシマブは 3 種のヒト炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6，INF-γ）の被験物質に関連した放出を誘発しなかった。したがって，サイトカインを介した P450 またはトランスポーターへの影響により DDI 作用を引き起こす可能性はないと予測される。また，マルスタシマブの主な消失の機序は，標的分子（TFPI）との結合後に生じる受容体を介したエンドサイトーシスおよび通常の IgG 異化経路と予測されることから，P450 がマルスタシマブの

CL に影響を及ぼすことはないと予想される（M2.6.4.7）。したがって，マルスタシマブは DDI のリスクはないと予測される。

- マルスタシマブはサイトカイン類に属しておらず，低い結合親和性でヒト TFPI K2 ドメインに結合するが，ヒト TFPI K1 ドメインには結合しない（M2.4.2.1.1.1 および M2.4.2.1.1.2）。したがって，サイトカインと結合してその濃度を調節することはなく，サイトカインに依存性の P450 発現の変化はないと考える。

- ラットを用いた探索的な試験では，マルスタシマブを単独またはノボセブン RT，ファイバまたはバイクロットと併用投与したときの反復投与後の全身曝露量（AUC）はすべての用量群で同程度であった（M2.6.4.3.2）。これらのデータから，ノボセブン RT，ファイバまたはバイクロットとマルスタシマブを併用投与したとき，非臨床 PK においては DDI が生じないことが示された（M2.6.4.7）。

3.5. 免疫原性

- 第 2 相試験における ADA 陽性の発現割合は，B7841002 試験で 11.5%（3/26 例），B7841003 試験で 0%（0/28 例）であり，B7841002 試験および B7841003 試験を併合したデータでは 10.7%（3/28 例）であった。B7841002 試験で ADA 陽性の治験参加者のうち，NAb 陽性の治験参加者はいなかった。B7841003 試験では，ADA 陽性の治験参加者がいなかったため，NAb 検査は実施しなかった。

- 第 3 相 B7841005 試験において，インヒビター非保有の ADA の評価が可能な 116 例中 23 例（19.8%）で ADA 陽性が認められた。ADA 陽性例の大部分（16/23 例，69.5%）において抗体価は低く［最高抗体価（$\log_{10}$）は 3.34，抗体価（$\log_{10}$）カットオフ値は 1.53）］，これらの治験参加者は投与後初回来院時（第 28 日）までに ADA 陽性となった。ADA 陽性が認められた 61%（14/23 例）は一過性であり，39%（9/23 例）は持続性の ADA 反応例であったことから，大部分の治験参加者の ADA 反応が一過性のものであったことが示された。ADA 陽性が認められた 23 例中 22 例（95.7%）では試験終了時までに ADA が消失した［23 例中 1 例は試験終了時に ADA 陽性で，抗体価（$\log_{10}$）は 2.48 であった］。

- 第 3 相 B7841005 試験において，ADA 陽性となった 23 例中 6 例が NAb 陽性であった［ADA 陽性例における NAb 発現割合は 26.1%（6/23 例），ADA 評価可能例における NAb 発現割合は 5.2%（6/116 例）］。これらの NAb 陽性反応は，いずれも投与に起因する一過性のものであった。試験終了時に NAb 陽性であった治験参加者はいなかった。

- 第 3 相非盲検継続投与試験である B7841007 試験において，成人 1 例で持続性の ADA 陽性反応が認められた［発現割合 2.3%（1/44 例）］。この治験参加者は，親試験である B7841005 試験でマルスタシマブ投与開始前には ADA 陰性であったが，治験期間中に持続性の ADA 陽性反応を示し，治験終了時および非盲検継続投与試験である B7841007 試験の第 180 日でも ADA 陽性であったが，NAb はいずれの時点でも陰性であった。他に持続性の ADA 陽性反応を示した治験参加者はいなかった。

- B7841005 試験および B7841007 試験において，ADA 陽性治験参加者のうち 2 例（8.7%）にグレード 1 の AESI に分類される注射部位反応が認められた。また，ADA 陰性治験参加者のうち 11 例（11.8%）に注射部位反応が認められたが，1 例に認められた 2 件（グレード 2 の注射部位疼痛および注射部位腫脹）を除きすべてグレード 1 であった（M5.3.5.3 ISI Table 14）。ADA 陽性（および第 120 日に NAb 陽性）治験参加者 1 例に，ADA 陽性を示した治験期間中（第 60，120，180 日）に約 70 回の注射部位反応が報告されたが，その大部分は注射部位紅斑または注射部位そう痒感で，すべてグレード 1 であった（M5.3.5.3 ISI Table 12）。ADA 陽性治験参加者では AESI に分類されるアナフィラキシー反応および血管浮腫の報告はなかった。1 例に皮膚の有害事象としてそう痒症が報告された。B7841005 試験および B7841007 試験で Sampson グレード分類でアナフィラキシーにあたる ADA 陽性治験参加者はいなかった。AESI に分類される過敏症に関して，ADA 陽性治験参加者 1 例からそう痒症が報告された。ADA 陽性治験参加者に血栓塞栓症の発現は認められなかった（M2.7.4）。

- B7841005 試験の ADA 陰性の 1 例に血栓性痔核［局所炎症性の事象（胃腸の静脈瘤）］が認められたが，他の血栓塞栓性事象との関連はなかった。その他の免疫関連有害事象は認められなかった（M2.7.4）。

- 第 3 相試験である B7841005/B7841007 試験において ADA 陽性が，有害事象，重篤な有害事象および AESI の発現割合に全体的な影響を及ぼすことはなかった（M2.7.4）。

全体として，ADA または NAb はマルスタシマブの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼすものではなかった。抗体産生と有害事象の報告または試験の中止には臨床的関連は認められていない。

3.6. 曝露-反応（PK-PD）および用量設定の根拠

- **ポピュレーション PK および PK-PD 解析：**

  - マルスタシマブのポピュレーション PK 解析は，遊離型マルスタシマブの線形および非線形の消失過程を含むセミメカニスティック TMDD モデルを用いて記述した。TMDD モデルでは，PK-PD モデルに E_{max} モデルを用いて，主要なバイオマーカーである最大トロンビン生成量（血友病の反応評価項目として知られている ABR と最も相関が高いバイオマーカー）と関連する遊離型の標的（遊離 TFPI）を算出した。

- **用量選択の根拠：**

  - 有効半減期が約 16～18 日であること，および PD マーカーが 7 日を超えて持続的に変化したことから，投与間隔を週 1 回とした。

  - 予定している適応症におけるマルスタシマブの用法・用量は，良好な安全性および有効性の結果に基づき，「マルスタシマブとして初回に 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。」とした。この用法・用量の適切性は，第 3 相試験の B7841005 試験で得られた PK および PD の結果から

も裏付けられている。高用量の維持用量である 300 mg 週 1 回皮下投与に関しては，第 2/3 相試験における有効性，安全性および PK-PD 解析のデータにより裏付けられている。

- 検証的試験である B7841005 試験の有効性，安全性，PK および PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR）およびポピュレーション PK 解析の結果（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）から，青年と成人で同じ用法・用量を用いることが支持された。第 3 相試験の B7841005 試験データの大部分において成人と青年の最大トロンビン生成量はオーバーラップしており，臨床的に意味のある差が認められなかったことから，PK-PD モデルからのシミュレーション結果が適切であったことが確認され，青年と成人で同じ用法・用量とすることの適切性が裏付けられた（M2.7.2.3.3）。

4. 有効性の概括評価

4.1. 有効性の結論

検証的試験である B7841005 試験で，インヒビター非保有の 12 歳以上の重症の血友病 A または中等度重症から重症の血友病 B の治験参加者を対象としてマルスタシマブ定期投与の有効性を検証する主要目的を達成し，マルスタシマブ（抗 TFPI 薬）の作用機序と一致した結果が得られた。

B7841005 試験の治験対象集団は重度の出血表現型を呈する特徴を有していた。観察期に出血時補充療法を受けた mITT 集団のすべての治験参加者が組み入れ時に 1 ヵ所以上の標的関節を有し，36.4%が治験開始時に 3 ヵ所以上の標的関節を有していた。観察期に定期補充療法を受けた mITT 集団の治験参加者の 56.6%が，凝固因子補充療法の定期投与を遵守していたにもかかわらず，組み入れ時に 1 ヵ所以上の標的関節を有し，15.7%が 3 ヵ所以上の標的関節を有していた。観察期のベースライン時に標的関節数が多かった治験参加者では，観察期および投与期の両方で治療を要した ABR が高い傾向が認められた（M2.7.3.2.3.2.1.1.3，M2.7.3.2.3.2.2.1.3）。マルスタシマブは，観察期の ABR 分類によらず，治療を要した出血の ABR の低下に対して一貫して有効であった[注1]（M2.7.6.6.2.3）。

有効性の主要評価項目である治療を要した出血の ABR の評価から，マルスタシマブ定期投与の出血時補充療法に対する優越性が検証された（両側 p 値<0.0001）。治療を要した出血について，モデルに基づく平均 ABR は，観察期に受けた出血時補充療法で 39.86（95% CI：33.05，48.07），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI：2.10，4.88）であり，ABR 比は

[注1] 観察期の各治験参加者の ABR について，出血時補充療法コホートでは 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上，定期補充療法コホートでは 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上に分類し，各分類の観察期と投与期の平均 ABR を算出した。各観察期の ABR 分類ごとに，観察期の治療を要した ABR と，マルスタシマブ定期投与（投与期）の治療を要した平均 ABR を比較した結果，投与期の ABR の大幅な低下は，出血時補充療法コホートおよび定期補充療法コホートとも観察期の ABR 分類の全範囲にわたり一貫して認められた（それぞれ，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 5，Figure 10）。

0.080（95% CI：0.057，0.113）であった。観察期との比較で，投与期の治療を要した出血のABR の低下率は 92.0%であった。また，治療を要した出血の ABR の評価から，マルスタシマブ定期投与の定期補充療法に対する非劣性が検証された。治療を要した出血について，モデルに基づく平均 ABR は，観察期に受けた定期補充療法で 7.90（95% CI：5.14，10.66），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78）であり，ABR 差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。観察期との比較で，治療を要した出血の ABR の低下率は 35.5%（95% CI：6.2，55.7）であった（4.3.1 項）。

マルスタシマブ定期投与により，出血時補充療法に対する優越性（ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満）および定期補充療法に対する非劣性が示され（ABR 差の 95% CI の上限が 2.5 未満），出血時補充療法および定期補充療法の両方と比べて，以下の種類の出血（副次評価項目）の発現頻度が減少した（4.3.2 項）。

- 関節出血
- 自然出血
- 標的関節出血
- 総出血（治療の要否を問わない）

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは，出血時補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与が優れていたが，統計的有意差は得られなかった。差の中央値は MCID を上回り，また，エフェクトサイズから出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された（4.3.2.5 項）。

マルスタシマブ定期投与は，血友病 A または血友病 B 患者への投与の負担が少なく，扱いやすい週 1 回皮下投与の設定で，前治療としての出血時補充療法または定期補充療法を受けたインヒビター非保有コホートのいずれにおいても，観察期の ABR 分類によらず，治療を要した出血の ABR について，臨床的に意味のある低下または一貫した出血コントロールが認められた[注1]。B7841005 試験でのマルスタシマブの 12 ヵ月間投与に続き，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験での最長約 16 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，前治療としての定期補充療法に対する経時的な ABR の低下が示され，前治療としての出血時補充療法に対しても一貫した出血コントロールが認められた。

[注1] 観察期の各治験参加者の ABR について，出血時補充療法コホートでは 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上，定期補充療法コホートでは 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上に分類し，各分類の観察期と投与期の平均 ABR を算出した。各観察期の ABR 分類ごとに，観察期の治療を要した ABR と，マルスタシマブ定期投与（投与期）の治療を要した平均 ABR を比較した結果，投与期の ABR の大幅な低下は，出血時補充療法コホートおよび定期補充療法コホートとも観察期の ABR 分類の全範囲にわたり一貫して認められた（それぞれ，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 5，Figure 10）。

B7841005 試験の観察期の出血時補充療法または定期補充療法コホートごとに，B7841005 試験のマルスタシマブ定期投与での全体および観察期（Table 3 では OP と表記）の ABR 分類別部分集団ごとの投与期（Table 3 では ATP と表記）での ABR，B7841007 試験のマルスタシマブ定期投与での ABR を Table 3 に示した。

Table 3. Mean and Median ABR of Treated Bleeds During the ATP Within Subpopulation Groupings of OP ABR in Pivotal Study B7841005 and OLE Study B7841007

On-Demand Cohort			Prophylaxis Cohort		
	ATP ABR Study B7841005 mean (median)	ATP ABR Study B7841007 mean (median)		ATP ABR Study B7841005 mean (median)	ATP ABR Study B7841007 mean (median)
Overall	3.20[a] (2.02) (N=33)	3.86[c] (1.04) (N=29)	Overall	5.09[b] (2.02) (N=83)	2.28[c] (0.00) (N=58)
Subpopulation			Subpopulation		
OP ABR 0 to <30 (N=14)	1.59[e] (0.51)	Not applicable	OP ABR 0 to <5 (N=53)	3.47[d] (1.02)	Not applicable
OP ABR 30 to <60 (N=12)	3.08[e] (2.03)	Not applicable	OP ABR 5 to <10 (N=9)	6.03[d] (5.09)	Not applicable
OP ABR ≥60 (N=7)	6.67[e] (6.10)	Not applicable	OP ABR 10 to <20 (N=12)	6.92[d] (2.03)	Not applicable
			OP ABR ≥20 (N=9)	12.07[d] (7.54)	Not applicable

a. Model-based mean of the ABR for the on-demand cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 9
b. Model-based mean of the ABR for the prophylaxis cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 24
c. Model-based mean of the ABR for the on-demand and prophylaxis cohorts. Source: M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 10
d. Descriptive mean of the ABR for the prophylaxis cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.4.3
e. Descriptive mean of the ABR for the on-demand cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.3.3

B7841005 試験では，Day 0 にマルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与し，Day 7 から 150 mg 週 1 回皮下投与する投与レジメンを用いた。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，投与期の Day 180 の投与終了後のいずれの時点でも 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。また B7841005 試験の長期継続投与試験である第 3 相 B7841007 試験では 150 mg 週 1 回皮下投与として行い，治験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した治験参加者に対して，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。有効性の主要解析／主要評価項目では，300 mg への用量増量後に出血記録を打ち切り，マルスタシマブ 150 mg での有効性を評価した。B7841005 試験で上述の基準を満たした治験参加者を対象に実施したマルスタシマブ 300 mg への用量増量は，以下のとおり ABR の低下に有効であった。

- 観察期に定期補充療法を受けた 83 例のうち 11 例（13.3%）で，マルスタシマブの用量を 150 mg 週 1 回皮下投与から 300 mg 週 1 回皮下投与に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 14.03（7.69，19.48）から 3.42（0.00，4.68）に低下した。

- 観察期に出血時補充療法を受けた 33 例のうち 3 例（9.1%）で，マルスタシマブの用量を 150 mg 週 1 回皮下投与から 300 mg 週 1 回皮下投与に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 3.57（1.19，8.03）から 2.98（0.00，6.89）に低下した。

適格例として，B7841005 試験を完了した 90 例中 88 例（97.8%）が第 3 相非盲検長期継続投与試験の B7841007 試験に移行した。中間データカットオフ時点までに，B7841005 試験でマルスタシマブ用量を増量し，B7841007 試験に移行した 10 例は，B7841007 試験で 300 mg 週 1 回皮下投与を継続した。

B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月まで前治療としての定期補充療法コホートで経時的な ABR の低下が認められ，前治療としての出血時補充療法コホートで一貫した出血コントロールが認められた。全体（B7871007 試験で有効性解析に用いた安全性解析対象集団：87 例）の平均 ABR（2.79）は，継続的な ABR の低下が認められ，有効性の持続が示された。

主要評価項目である治療を要した出血の ABR により評価した出血時補充療法コホートおよび定期補充療法コホートを併合したマルスタシマブ定期投与の有効性は，人種および民族の部分集団で概して一致していた。血友病 A および血友病 B の部分集団では，治療を要した出血の ABR は同程度であり，ABR の点推定値はそれぞれ 4.83 および 3.86 であった。治療を要した出血の ABR は，青年の部分集団（2.83）で成人の部分集団（4.97）よりも低かった。また，地理的地域別での治療を要した出血の ABR（点推定値）は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。すべての部分集団を通じて，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験での長期的な曝露により ABR の改善傾向が認められた。

重症の血友病 A または重症の血友病 B のインヒビター保有または非保有の治験参加者を対象とした第 1b/2 相 B7841002 試験では，すべての用量のマルスタシマブコホートで，治療を要した出血の ABR の低下について，3 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与は，過去の出血時補充療法群に対して優越性を示した。各マルスタシマブ用量コホートの平均 ABR は 0.65～4.22 の範囲であった（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 9）。ABR 低下はマルスタシマブ併合コホートで統計的に

有意であり，各マルスタシマブ用量コホートでも統計的に有意であった［M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 10（過去の出血時補充療法群との比較），Table 11（投与前との比較）］。

B7841002 試験で示された 3 ヵ月間の有効性の結果は，第 2 相長期継続投与試験である B7841003 試験のすべての用量コホートで有効性が維持された。B7841003 試験では血友病 A または血友病 B のインヒビター保有または非保有の治験参加者にマルスタシマブ 150 mg または 300 mg を最長 12 ヵ月まで維持投与し，各マルスタシマブ用量コホートの平均 ABR は 0.000～3.586 の範囲であった（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 9）。

マルスタシマブは，すべての治験参加者（血友病 A，血友病 B，成人，青年，前治療としての出血時補充療法，前治療としての定期補充療法）において良好な出血コントロールを示し，有効性の持続または経時的な出血抑制を維持している。

4.2. 有効性評価

4.2.1. 有効性評価項目および統計解析

4.2.1.1. 有効性評価項目

マルスタシマブ定期投与の有効性評価には，血友病領域で広く受け入れられている治療有効性評価およびバリデートされた健康関連 QoL の評価項目を用いた（M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier）。第 3 相検証的試験である B7841005 試験では，これらの評価項目について，12 ヵ月間の投与期にわたるマルスタシマブ定期投与と，投与期に先行して設けた 6 ヵ月間の観察期での前治療として凝固因子製剤を用いた出血時補充療法または定期補充療法とを比較した。

B7841005 試験で評価した有効性の主要評価項目，副次評価項目および健康関連 QoL の評価項目を以下に示した。主要評価項目，副次評価項目および探索的評価項目に関する追加情報は Module 5.3.5.2 Study B7841005 Interim CSR および Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 Section 3 に示した。

有効性の主要評価項目は，治療を要した出血の ABR とした。

重要な有効性の副次評価項目を以下に示す。

- 関節出血，自然出血，標的関節出血，総出血（治療の要否を問わない）の各発現頻度
- Haem-A-QoL の身体的健康ドメイン

また，B7841007 試験，B7841002 試験および B7841003 試験の 3 試験から，マルスタシマブの有効性を支持する結果が得られている。

- B7841007 試験では，B7841005 試験と同じ有効性評価項目を用い，いずれも副次評価項目として，12 ヵ月間を超えるマルスタシマブの長期有効性を評価した。
- B7841002 試験および B7841003 試験では，治療を要した出血の ABR（唯一の有効性評価項目）を副次評価項目として評価した。

4.2.1.2. 統計解析

統計解析方法の詳細は各治験の統計解析計画書および治験総括報告書に示した（M5.3.5.2）。

4.2.1.2.1. B7841002 試験，B7841003 試験および B7841007 試験の解析

完了した第 1b/2 相 B7841002 試験では，3 用量（150 mg，300 mg および 450 mg）のマルスタシマブ週 1 回皮下投与により 3 ヵ月間の安全性および有効性を評価した。マルスタシマブ併合コホートと過去の出血時補充療法群間の有効性の比較は，仮説検定を用いて行った。B7841003 試験では，2 用量（150 mg および 300 mg）のマルスタシマブ週 1 回皮下投与により，（B7841002 試験に続き）さらに 12 ヵ月間の安全性および有効性を評価した。第 3 相試験の B7841007 試験（実施中）では，マルスタシマブ 150 mg を週 1 回皮下投与したときの長期安全性および長期有効性を評価中である。B7841003 試験および B7841007 試験では，有効性評価項目について，仮説検定を行わずに記述統計量を用いて要約した。

4.2.1.2.2. 併合解析

B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験を用いて有効性併合解析を行い，ベネフィット・リスクを評価した。併合解析は，個々の試験で実施された解析を補強するものであり，併合解析に統計的仮説は適用しなかった。主要評価項目，重要な副次評価項目，およびその他の重要な健康関連 QoL 変数について併合解析を実施した。

第 1b/2 相 B7841002 試験および第 2 相 B7841003 試験の有効性の結果は，試験デザイン，有効性評価およびデータ収集の違いにより，B7841005 試験および B7841007 試験とは別に示した。

B7841002 試験および B7841003 試験から得られた有効性の結果は併合した。B7841003 試験は B7841002 試験で 3 ヵ月間のみ投与を受けた治験参加者を対象とした第 2 相非盲検長期継続投与試験であり，2 つの治験データを併合することにより，約 15 ヵ月間の投与期間を通した有効性評価が得られた。

第 3 相試験で用いた用量として，150 mg（B7841002 試験または B7841003 試験）あるいは 300 mg（B7841002 試験および B7841003 試験）のいずれかを投与された治験参加者のデータを用量ごとに要約した。第 3 相 B7841005 試験では，Day 0 にマルスタシマブ 300 mg 負荷皮下投与し，Day 7 から 150 mg 週 1 回皮下投与する投与レジメンを用いた。治験実施計画書に規定した出血に基づく用量増量基準に該当した治験参加者では，投与期の Day 180 の投与終了後のいずれの時点でも 300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。また B7841005 試験の長期継続投与試験である第 3 相 B7841007 試験では 150 mg 週 1 回皮下投与として行い，治験実施計画書に規定した用量増量基準に該当した治験参加者に対して，300 mg 週 1 回皮下投与に増量可能とした。B7841002 試験のコホート 3 で 450 mg 投与を 3 ヵ月間受けた後に B7841003 試験で 150 mg の投与を受けた治験参加者は 150 mg 群に含めた。

B7841005 試験の治験参加者におけるマルスタシマブの有効性データを，観察期に受けた出血時補充療法および定期補充療法のデータと比較して示した。また，有効性の全体的な評価のため，B7841005 試験の投与期のマルスタシマブの有効性データを併合して示した。B7841007 試験（B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験）では，投与期間（年）別に有効性を記述的に評価できるよう，B7841005 試験と併記した。

4.2.1.2.3. 部分集団解析

治療を要した出血の ABR についての部分集団解析は，血友病型（A および B），年齢（12 歳以上 18 歳未満および 18 歳以上 75 歳未満），血友病型および年齢の部分集団（例えば，12 歳以上 18 歳未満の血友病 A の治験参加者），人種，民族および地理的地域を対象に実施した。また，その他の出血に関する副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，年齢グループ別に要約した。

部分集団解析では，様々な部分集団におけるマルスタシマブ定期投与の治療効果の一貫性を評価した。治療群を従属変数に含まない負の二項回帰モデルにより推定した平均 ABR およびその両側 95%CI を示した。

4.2.1.3. 治験参加者の内訳

M2.7.3 では，第 3 相 B7841005 試験で完了したインヒビター非保有コホートに基づく解析を示した。インヒビター非保有コホートの最終治験参加者の最終来院日は 2023 年 4 月 [redacted] 日であった。

インヒビター非保有の 179 例がスクリーニングを受け，そのうち 50 例がスクリーニング中に治験を中止した（スクリーニング不適格 47 例，同意撤回 1 例，有害事象による中止 1 例，親／保護者による同意撤回 1 例）。スクリーニングを完了した 129 例のうち，128 例が B7841005 試験の観察期に組み入れられた。128 例のうち 118 例（92.2%）が 6 ヵ月間の観察期を完了し，116 例が 12 ヵ月間マルスタシマブを定期投与する投与期に移行し，111 例が投与期を完了した。

B7841007 試験の解析では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了し，2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行した治験参加者を対象とした。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了した 90 例のうち，88 例が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行し（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.1），2 例は，治験依頼者の判断（前治療としての出血時補充療法を受けた 1 例）および治験責任医師の判断（前治療としての定期補充療法を受けた 1 例）により，B7841007 試験を中止した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.2）。

- B7841005 試験で前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者：37 例が組み入れられ，このうち 34 例（91.9%）は 6 ヵ月の観察期を完了し，3 例（8.1%）は観察期に中止した［治験実施計画書からの逸脱 2 例，その他 1 例（他国に転居）］。観察期を完了した 34 例のうち，33 例が投与期に移行し，全 33 例（100%）が 12 ヵ月の投与期を完了した。投与期に治験を中止した治験参加者はいなかった。これらの治験参加者のうち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに B7841005 試験を完了した 30 例中 29 例（96.7%）が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行した。

- B7841005 試験で前治療として定期補充療法を受けた治験参加者：91 例が組み入れられ，このうち 84 例（92.3%）が 6 ヵ月間の観察期を完了し，7 例（7.7%）が観察期に治験を中止した（適格性基準不適合 5 例，治験実施計画書からの逸脱 2 例）。観察期を完了した 84 例のうち，83 例が投与期に移行し，このうち 78 例（94.0%）は 12 ヵ月間の投与期を完了し，5 例（6.0%）は治験を中止した（同意撤回 4 例，有害事象による中止 1 例）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]

日までに B7841005 試験を完了した 60 例のうち，59 例（98.3%）が 2023 年 3 月 [redacted] 日までに B7841007 試験に移行した。

- B7841005 試験（観察期および投与期の両方）を完了した 90 例のうち，データカットオフ日（2023 年 3 月 [redacted] 日）までに 88 例が B7841007 試験に移行し，2 例は，治験依頼者の判断（前治療としての出血時補充療法を受けた 1 例）および治験責任医師の判断（前治療としての定期補充療法を受けた 1 例）により，B7841007 試験を中止した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.2）。中止した 2 例のうち 1 例は追跡調査期間に移行した。インヒビター非保有コホート 88 例のうち 1 例は，中間解析のデータカットオフ日である 2023 年 3 月 [redacted] 日までにデータが得られなかったため，安全性解析対象集団（87 例）に含めていない。

B7841002 試験では，スクリーニングを受けた 38 例のうち，27 例が治験に組み入れられ（11 例はスクリーニング不適格），24 例が治験を完了した（2 例が有害事象により治験を中止し，1 例が同意を撤回した）。治験に組み入れられた 27 例のうち，26 例（96.3%）がマルスタシマブの投与を受けた（1 例は，マルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与のインヒビター非保有コホートに割り付けられたが，Day 1 の投与前に同意を撤回したため，マルスタシマブの投与を受けなかった）（M5.3.5.2 B7841002 CSR Table 4，Table 5）。

B7841003 試験では，スクリーニングを受けた 24 例のうち，20 例が治験に登録され（4 例はスクリーニング不適格），18 例が治験を完了した（2 例が同意を撤回し，治験を中止した）。本治験に組み入れた 20 例のうち，18 例は B7841002 試験から移行した治験参加者であり，2 例は新たに募集され，B7841003 試験に組み入れられた。本治験に組み入れられた全 20 例の治験参加者がマルスタシマブの投与を受けた（M5.3.5.2 B7841003 CSR Table 4，Table 5）。

4.2.1.4. 治験参加者背景およびベースライン特性

B7841005 試験は成人および青年を対象とした治験（全治験参加者が 12 歳以上）であり，投与期では主にアジア人［58 例（50.0%）］および白人［56 例（48.3%）］の治験参加者が含まれた。B7841007 試験は B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験であり，治験参加者が重複し，B7841005 試験の適格例の大部分が B7841007 試験に組み入れられた［88/90 例（97.8%）］。B7841005 試験および B7841007 試験は実施中であり，有効性の併合解析ではインヒビター非保有の治験参加者のみを含む。

B7841002/B7841003 試験は成人を対象とした治験（全治験参加者が 18 歳以上）であり，白人［150 mg：10 例（71.4%），300 mg：5 例（41.7%）］および黒人/アフリカ系アメリカ人［150 mg：4 例（28.6%），300 mg：7 例（58.3%）］の治験参加者が含まれた。
B7841002/B7841003 試験の有効性の併合解析は，インヒビター保有および非保有の治験参加者で構成された。インヒビターを保有するすべての治験参加者は血友病 A であり，FVIII に対するインヒビターを保有していた（150 mg および 300 mg：各 7 例）。

治験参加者の多くはアジア（35.9%）または欧州（31.0%）からの参加であった。非盲検長期継続投与試験（B7841003 試験，B7841007 試験）で投与を継続した治験参加者の年齢は，親試験（それぞれ B7841002 試験，B7841005 試験）への同意取得時の年齢を用いた。B7841003 試験で

新たに募集され（de novo），組み入れられた治験参加者の年齢はスクリーニング時の年齢を用いた。

B7841002/B7841003 試験および B7841005/B7841007 試験の有効性の併合解析の結果を以下に示した。

- 血友病 A は 114 例（80.3%），血友病 B は 28 例（19.7%）であった。
- 成人（18 歳以上 75 歳未満）が 123 例（86.6%），青年（12 歳以上 18 歳未満）が 19 例（13.4%）であった。
- ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節を有する治験参加者は 104 例（73.2%）であった。

各有効性解析対象集団の治験対象集団を M2.7.3 Table 9 および Table 10 に示した。

4.3. 有効性の結果

4.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR

B7841005 試験から，主要評価項目である治療を要した出血の ABR について，マルスタシマブ定期投与は出血時補充療法と比べて優越性であること（M2.7.3.2.3.2.1.1），定期補充療法と比べて非劣性であることが検証された（M2.7.3.2.3.2.2.1）。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月まで ABR の低下が認められ，解析対象 87 例の平均 ABR は 2.79 であることが示された（M2.7.3.2.4.2.1）。B7841002/B7841003 試験の結果［1 年間の投与を受けた治験参加者の平均 ABR：3.01（150 mg）および 1.79（300 mg）］からも，マルスタシマブの有効性が裏付けられた。

治療を要した出血の ABR の解析を Table 4 に示した。

治療を要した出血の ABR は，B7841005 試験の有効性の主要評価項目であった。モデルに基づく平均 ABR は，観察期の出血時補充療法（Table 4 では B7841005 with Prior OD 欄参照）で 39.86（95% CI：33.05，48.07），投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20（95% CI：2.10，4.88）であり，ABR 比は 0.080（95% CI：0.057，0.113）であった。観察期との比較で治療を要した出血の ABR の低下率は 92.0%であった。あらかじめ規定した基準（ABR 比の 95% CI の上限が 0.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の出血時補充療法に対する優越性が検証された（両側 p 値< 0.0001）。有効性を評価した 33 例のうち，出血が認められなかった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 1 例（3.0%）および 12 ヵ月間の投与期で 10 例（30.3%）であった。

モデルに基づく平均 ABR は，観察期の定期補充療法（Table 4 では B7841005 with Routine Prophylaxis 欄参照）で 7.90（95% CI：5.14，10.66），投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09（95% CI：3.40，6.78）であり，ABR 差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。観察期と比較して，治療を要した出血の ABR の低下率は 35.5 %（95% CI：6.2，55.7）であった。あらかじめ規定した基準（ABR 差の 95% CI の上限が 2.5 未満）に該当し，マルスタシマブ定期投与の定期補充療法に対する非劣性が検証された。仮説検定が階層的構造になっており，優越性については主張できない（両側 p 値= 0.0349）。有効性を評価した 83 例のうち，出血が認められな

かった治験参加者は，6 ヵ月間の観察期で 33 例（39.8%）および 12 ヵ月間の投与期で 29 例（34.9%）であった。

マルスタシマブ定期投与の最初の 12 ヵ月間から 15 ヵ月間のモデルに基づく平均 ABR は，B7841002/B7841003 試験（150 mg）で 3.01（95% CI：1.47，6.15），B7841002/B7841003 試験（300 mg）で 1.79（95% CI：0.87，3.68），B7841005 試験の投与期全体（Table 4 では B7841005 All ATP 欄参照）で 4.53（95% CI：3.43，6.00）であった。治療を要した出血が認められなかった治験参加者は，それぞれ 7 例（50.0%），5 例（41.7%）および 39 例（33.6%）であった。

B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験（中間報告）で最長約 16 ヵ月まで ABR の低下が認められ，B7841005 試験の投与期全体のモデルに基づく平均 ABR は 4.53（95% CI：3.43，6.00），B7841007 試験で 2.79（95% CI：1.90，4.10）であった。B7841007 試験の解析では，データカットオフ日までに B7841005 試験を完了した治験参加者のほぼ全例を組み入れたことから，結果の解釈において，選択バイアスは最小限に抑えられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で，B7841005 試験を完了した 90 例のうち，88 例が B7841007 試験に移行し，2023 年 3 月[redacted] 日の時点で 87 例のデータが得られている（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.1）。B7841007 試験でインヒビター非保有の 2 例は，治験依頼者の判断（観察期に出血時補充療法を受けた 1 例）および治験責任医師の判断（観察期に定期補充療法を受けた 1 例）により，B7841007 試験を中止した（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.1.1.2.2）。

治療を要した出血が認められなかった治験参加者は B7841007 試験で 49 例（56.3%）であり，曝露期間の範囲は，B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験での約 1 ヵ月間から最長 16 ヵ月間まで（平均曝露期間：約 7 ヵ月）であった（M2.7.3 Table 11，Table 23）。

第 3 相試験全体でのマルスタシマブ投与期の時期別（B7841005 試験の投与期前半および投与期後半，ならびに B7841007 試験）の治療を要した出血の ABR を M2.7.3 Table 12 に示した。平均 ABR は B7841005 試験の投与期前半の 6 ヵ月間から投与期後半の 6 ヵ月間に概して低下し，B7841007 試験でも同様であり，B7841005 試験の投与期全体から B7841007 試験で ABR が低下した Table 4 の所見と一致している。

Table 4. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_BLA_AMD1)

		B7841002/B7841003 150 mg	B7841002/B7841003 300 mg	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007
Marstacimab	N	14	12	33	83	116	87
	N with no treated bleeds[1] (%)	7 (50.0)	5 (41.7)	10 (30.3)	29 (34.9)	39 (33.6)	49 (56.3)
	Mean ABR Estimate	3.01	1.79	3.20	5.09	4.53	2.79
	95% CI	(1.47, 6.15)	(0.87, 3.68)	(2.10, 4.88)	(3.40, 6.78)	(3.43, 6.00)	(1.90, 4.10)
Reference Treatment[2]	N with no treated bleeds[1] (%)			1 (3.0)	33 (39.8)		
	Mean ABR Estimate			39.86	7.90		
	95% CI			(33.05, 48.07)	(5.14, 10.66)		
Treatment Comparison[2]	Estimate			0.080	-2.81		
	95% CI			(0.057, 0.113)	(-5.42, -0.20)		
	p-value			<.0001	0.0349		

Table 4. Analysis of the ABR for Treated Bleeds - Clinical Efficacy Dataset (Protocol B784_SCE_BLA_AMD1)

	B7841002/B7841003 150 mg	B7841002/B7841003 300 mg	B7841005 with Prior OD	B7841005 with Routine Prophylaxis	B7841005 All ATP	B7841007

1: Participants who discontinued treatment were considered as having bleeding events.
2: Model-based estimates and confidence intervals; for Study B7841005 with prior on-demand, a ratio of the marstacimab ABRs over prior on-demand obtained from a repeated measure negative binomial regression model via generalized estimating equation approach with log link function was used with the number of bleeds as a response variable and treatment (marstacimab or on demand) as a factor and time on treatment as an offset variable; the p-value is for the null hypothesis that the ratio is 1/2; for Study B7841005 with routine prophylaxis,
a difference of the marstacimab ABRs (routine prophylaxis) obtained from identity link function was used with duration (in years) and the interaction by treatment (marstacimab or prior prophylaxis) and duration as factors without the intercept; the p-value is for the null hypothesis that the difference is 0.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adabr Table Generation: 18MAR2025 (20:44)
Study B7841005(Data cutoff : [redacted]APR2023;Database snapshot date : 05MAY2023); B7841007(Data cutoff : [redacted]MAR2023;Database snapshot date : 14APR2023) Output File: ./nda1_cdisc/B784_SCE_BLA_AMD1/adabr_s1001 Table 14.2.1.1 Marstacimab is for Pfizer internal use.

4.3.1.1. 投与期に認められた治療を要した出血の ABR に及ぼす用量の増加の影響

B7841005 試験では，マルスタシマブの 300 mg 週 1 回皮下投与への用量増量が ABR の低下に有効であった。

- 観察期に出血時補充療法を受けた 33 例のうち 3 例（9.1%）でマルスタシマブの週 1 回皮下投与量を 150 mg から 300 mg に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 3.57（1.19，8.03）から 2.98（0.00，6.89）に低下した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 12）。

- 観察期に定期補充療法をうけた 83 例のうち 11 例（13.3%）で，マルスタシマブの週 1 回皮下投与量を 150 mg から 300 mg に増量し，平均 ABR（Q1，Q3）は 14.03（7.69，19.48）から 3.42（0.00，4.68）に低下した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 27）。

4.3.2. 副次評価項目

出血に関する副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，凝固因子製剤を用いた出血時補充療法と比べて，マルスタシマブ定期投与で出血事象の臨床的に意味のある減少に至った。

これらの出血［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］について，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の非劣性が示された。

4.3.2.1. 関節出血の発現頻度

関節出血の ABR について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（M2.7.3.2.3.2.1.2.1），定期補充療法に対する非劣性が示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.1）。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月間まで投与した結果，関節出血の継続的な ABR の低下が示された（M2.7.3 Table 13）。

4.3.2.2. 自然出血の発現頻度

自然出血の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（M2.7.3.2.3.2.1.2.2），定期補充療法に対する非劣性が示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.2）。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月まで投与した結果，自然出血の継続的な ABR の低下が示された（M2.7.3 Table 14）。

4.3.2.3. 標的関節出血の発現頻度

標的関節出血の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（M2.7.3.2.3.2.1.2.3），定期補充療法に対する非劣性が示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.3）。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月間まで投与した結果，標的関節出血の継続的な ABR の低下が示された（M2.7.3 Table 15）。

4.3.2.4. 総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度

総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について，B7841005 試験からマルスタシマブ投与の出血時補充療法に対する優越性が示され（M2.7.3.2.3.2.1.2.4），定期補充療法に対する非劣性が示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.4）。B7841005 試験での 12 ヵ月間のマルスタシマブ定期投与後に，B7841007 試験で最長約 16 ヵ月間まで投与した結果，総出血（治療の要否を問わない）の継続的な ABR の低下が示された（M2.7.3 Table 16）。

4.3.2.5. 健康関連 QoL アウトカム

B7841005 試験および B7841007 試験では，血友病 A および血友病 B の患者集団での治療のベネフィットに関する患者の視点を示すために副次評価項目の一環として PRO を用いた。PRO の評価特性および概念的な妥当性に関する追加情報は，M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier に示した。

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは，前治療としての出血時補充療法と比較してマルスタシマブ定期投与で優れていたが，統計的有意差は得られなかった。また，算出されたエフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.1）。マルスタシマブ定期投与は，Haem-A-QoL の身体的健康ドメインス

コアについて，前治療としての定期補充療法と同程度であり，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であると考えられた（M2.7.3.2.3.2.2.2.6.1）。

健康関連 QoL 項目は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

- Haem-A-QoL 総スコアは，マルスタシマブ定期投与と出血時補充療法との間で同程度であった。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.1）。

- マルスタシマブ投与中の EQ-5D-5L index スコアは，出血時補充療法と同程度であり，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。エフェクトサイズから，マルスタシマブ投与中の EQ-VAS スコアについて，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果が示された（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.2）。

- Haem-A-QoL 総スコア，ならびに EQ-5D-5L index スコアおよび EQ-VAS スコアの評価から，マルスタシマブ定期投与は，前治療としての定期補充療法と同程度であり，これらの QoL 評価についてのエフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.6.1，M2.7.3.2.3.2.2.2.6.2，M2.7.3.3.2.4）。

4.3.2.5.1. Haem-A-QoL（成人）および Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の青年）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコア

B7841005 試験における Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量の中央値は，前治療としての出血時補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与で優れていたが，統計的有意差は得られなかった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 19）。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.1）。

Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアについて，マルスタシマブ定期投与は定期補充療法と同程度であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 34）。仮説検定が階層的構造になっており，身体的健康ドメインスコアで非劣性については主張できない（M2.7.3.3.2.4.1）。エフェクトサイズから，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.6.1）。

Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアから，マルスタシマブ定期投与で認められた治療効果は，B7841007 試験（中間報告）での長期継続投与で維持された（M2.7.3 Table 17）。

健康関連 QoL 項目は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

- Haem-A-QoL 総スコアの 6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，マルスタシマブ定期投与と出血時補充療法で同程度であった。エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M2.7.3 Table 18）。

- Haemo-QoL（12 歳以上 17 歳未満の治験参加者）の身体的健康ドメインスコアおよび総スコアについては，例数が少なく（観察期に出血時補充療法を受けた治験参加者：2 例），マルスタシマブ定期投与と前治療としての出血時補充療法との比較を行うには不十分であった（M2.7.3 Table 19，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.3.4.1）。

- Haem-A-QoL 総スコアについて，マルスタシマブ定期投与と前治療としての定期補充療法で同程度であり，これらの QoL 尺度のエフェクトサイズから，定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M2.7.3 Table 20，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 33）。

- Haemo-QoL 身体的健康ドメインおよび総スコアについて，前治療としての定期補充療法と比べてマルスタシマブ定期投与で改善が認められた。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法と比べて，マルスタシマブの定期投与の大きな効果（身体的健康ドメイン）または中程度の効果（総スコア）が示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.3.4.1，Table 14.2.2.3.4.2）。

Haem-A-QoL 総スコア，Haemo-QoL 身体的健康ドメインスコアと総スコアについて，マルスタシマブ定期投与で認められた治療効果（QoL）は，B7841007 試験（中間報告）でも維持された。

4.3.2.5.2. EQ-5D-5L

EQ-5D-5L および EQ-VAS は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順には含まれなかった。

B7841005 試験で EQ-5D-5L index スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量はマルスタシマブの定期投与で，前治療としての出血時補充療法（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.2）または定期補充療法（M2.7.3.2.3.2.2.2.6.2）と同程度であり，患者の健康状態が維持されていることが示された（M2.7.3 Table 21）。エフェクトサイズから，前治療としての出血時補充療法および定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。マルスタシマブの定期投与による治療効果（患者の健康状態）は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（M2.7.3.2.4.2.9.2）。

B7841005 試験での EQ-VAS スコアについて，6 ヵ月時点でのベースラインからの変化量は，出血時補充療法よりマルスタシマブの定期投与でわずかに高く，出血時補充療法に対するマルスタシマブの弱い効果が認められた（M2.7.3.2.3.2.1.2.6.2）。同じく EQ-VAS スコアについてマルスタシマブの定期投与で前治療としての定期補充療法と同程度であり，患者の健康状態が維持されていることが示された（M2.7.3.2.3.2.2.2.6.2）。エフェクトサイズから，前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの同様の効果が示された。マルスタシマブの定期投与による治療効果は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（M2.7.3.2.4.2.9.2，M2.7.3 Table 22）。

4.3.2.5.3. HAL（第 2 版），pedHAL および PGIC-H

B7841005 試験には，PRO 評価項目として HAL（第 2 版），pedHAL および PGIC-H が含まれた。

HAL（第 2 版）（17 歳以上の治験参加者）および pedHAL（12 歳以上 17 歳未満の青年）は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。

B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は，HAL（第 2 版）を用いた自己評価による機能的動作について，前治療としての出血時補充療法と同程度の結果であり，エフェクトサイズから出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された。pedHAL の総スコアについて，例数が少なく（2 例），統計解析を行うには不十分であった（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.1.1.2.6.4）。

B7841005 試験におけるマルスタシマブ定期投与は，HAL（第 2 版）および pedHAL を用いた自己評価による機能的動作について，定期補充療法と同程度の結果であり，エフェクトサイズから前治療としての定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様［HAL（第 2 版）］および弱い効果（pedHAL）を示した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.1.2.2.6.4）。

PGIC-H は，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験でのマルスタシマブ定期投与は，PGIC-H の評価から血友病に伴う生活（健康状態）の変化に対する患者の全般的印象を改善した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.1.1.2.6.3，Section 5.1.2.2.6.3）。

4.3.2.6. 血友病関節健康スコア

HJHS 総スコアは，各統計的目的において第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含まれていなかった。B7841005 試験でのマルスタシマブの定期投与により，前治療としての出血時補充療法と比較して，6 ヵ月時点の HJHS 総スコアのベースラインからの変化量は改善し（M2.7.3.2.3.2.1.2.5），定期補充療法（M2.7.3.2.3.2.2.2.5）と同程度であり，エフェクトサイズから出血時補充療法または定期補充療法に対するマルスタシマブの効果は同様であることが示された（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 17，Table 34）。マルスタシマブの定期投与による治療効果（関節の健康状態）は，B7841007 試験（中間報告）での長期投与により維持された（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 14.2.1.2.6）。

4.3.3. 部分集団における結果の比較

4.2.1.2.3 項に記載したように，治療を要する出血の ABR について部分集団解析を実施した（M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 5.1.1.1.1，Section 5.1.2.1.1）。

主要仮説検定は，当局との合意により，コホート内の全集団を対象にコホートごと（出血時補充療法または定期補充療法）に実施した。部分集団の例数が全体集団と比べて少なく，多重性の調整は実施していない。実施した部分集団解析は記述的であり，部分集団で得られた結果の比較については慎重に解釈する必要がある。

B7841005 試験の前治療としての定期補充療法コホートで，投与期の治療を要した ABR は血友病 A および血友病 B の部分集団間で同程度であった。投与期の治療を要した ABR は，青年の部分集団で成人の部分集団より低かった。出血時補充療法のコホートで，血友病 B の部分集団の ABR は 1.65，青年患者の部分集団の ABR は 1.52 であった（Table 5）。

B7841007 試験での長期的な曝露により，継続的な ABR の低下が認められた（Table 5）。

Table 5. Mean and Median ABR of Treated Bleeds During the ATP Within Subpopulations of Hemophilia Type and Age in Pivotal Study B7841005 and OLE Study B7841007

On-Demand Cohort			Prophylaxis Cohort		
	ATP ABR Study B7841005 mean (median)	ATP ABR Study B7841007 mean (median)		ATP ABR Study B7841005 mean (median)	ATP ABR Study B7841007 mean (median)
Overall	3.20[a] (2.02) (N=33)	3.86[b] (1.04) (N=29)	Overall	5.09[c] (2.02) (N=83)	2.28 [b] (0.00) (N=58)
Subpopulation			Subpopulation		
Hemophilia A (N=26)	3.63[d] (2.03)	Not applicable	Hemophilia A (N=65)	5.31[e] (2.02)	Not applicable
Hemophilia B (N=7)	1.65 [d] (0.00)	Not applicable	Hemophilia B (N=18)	4.71[e] (2.17)	Not applicable
Adolescents (N=2)	1.52 [d] (1.52)	Not applicable	Adolescents (N=17)	2.98[e] (0.00)	Not applicable
Adults (N=31)	3.32 [d] (2.02)	Not applicable	Adults (N=66)	5.74[e] (2.03)	Not applicable

a. Model-based mean of the ABR for the on-demand cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 9
b. Model-based mean of the ABR for the on-demand and prophylaxis cohorts. Source: M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 10
c. Model-based mean of the ABR for the prophylaxis cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 24
d. Descriptive mean of the ABR for the on-demand cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.1.1.7
e. Descriptive mean of the ABR for the prophylaxis cohort. Source: M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 14.2.2.1.7

抗 TFPI 作用機序を考慮すると，マルスタシマブは血友病 A および血友病 B の両集団ならびに成人および青年の部分集団で同様に作用することが予測される。

主要評価項目（治療を要した出血の ABR）について，マルスタシマブの定期投与としての有効性は，人種間および民族間でおおむね一致していた（M2.7.3.3.2.1.2.2，M2.7.3.3.3）。治療を要した出血の ABR は血友病 A（4.83）および血友病 B（3.86）の部分集団間で同程度であった。治療を要した出血の ABR は，青年（2.83）で成人（4.97）の部分集団より低かった。B7841005 試験の投与期全体の治療を要した出血の ABR は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。当該平均 ABR では，地理的地域により，ややばらつきが認められたが，当該 ABR の中央値では，北米で 1.10，中東で 2.01，欧州で 1.50，アジアで 2.03 であった。すべての部分集団で，B7841007 試験の長期的な曝露により ABR の低下傾向が認められた（M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.1）。

出血に関する副次評価項目の ABR の部分集団解析は，M5.3.5.3 SCE Appendix 1 SCE Integrated Table 14.2.2.2 に示した。

5. 安全性の概括評価

マルスタシマブの安全性を評価した臨床試験（M2.7.4 Table 1）のうち，M2.5.5 では安全性併合解析集団の安全性データについて示した。完了した第 1b/2 相 B7841002 試験および B7841003 試験のインヒビター保有または非保有の治験参加者，完了した第 3 相 B7841005 試験のインヒビター非保有の治験参加者，ならびに実施中の長期継続投与の第 3 相 B7841007 試験のインヒビター非保有の治験参加者，マルスタシマブ投与を複数回受けた治験参加者は併合安全性解析に含めた。

実施中の B7841005/ B7841007 試験におけるインヒビター保有の治験参加者および B7841008 試験の小児治験参加者の主要な安全性データは，M2.7.4.2.1.8 に示した。

なお，治験期間中に報告された各有害事象および重篤な有害事象の重症度は CTCAE を用いて評価した。

5.1. 安全性の結論

インヒビター非保有の血友病 A または血友病 B の成人患者および 12 歳以上の青年患者を対象に，出血事象の予防を目的とする 12 ヵ月以上最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブの定期投与（初回負荷投与量 300 mg の皮下投与後，150 mg 週 1 回皮下投与）および追跡調査は，安全で忍容性は良好であった。また，300 mg 週 1 回皮下投与に増量した治験参加者の安全性は維持された。

- いずれの治験でも死亡は認められなかった。
- 完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブを投与した血友病 A 患者および血友病 B 患者に血栓塞栓症の発現はなかった。いずれの治験でも血栓性微小血管または播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。一方，健康治験参加者を対象に実施した生物学的同等性を評価する第 1 相 B7841009 試験では，マルスタシマブの初回投与の 9 日後およびアストラゼネカ社の COVID-19 ワクチン［ChAdOx1-S（遺伝子組換え）ワクチン］の 2 回目接種の 29 日後に，右後脛骨静脈の DVT と推定される事象を伴う肺塞栓症の血栓塞栓事象が 1 件認められた。本事象はマルスタシマブとの関連ありと判断され，治験参加者は回復したが，B7841009 試験の中止に至った。また，実施中の

第 3 相長期継続投与試験（B7841007 試験）において，データカットオフ後に血友病 A 患者 1 例に血栓塞栓症が報告された。

- 第 3 相 B7841005/ B7841007 試験全体を通して，治験薬と関連のある有害事象による治験中止は認められず，治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 件認められた［末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）］。

- B7841005/ B7841007 試験でマルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に増量した 18 例では，重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。これらの治験参加者のうち，因果関係を問わない有害事象は 8 例（44.4%）に認められ，いずれも軽度または中等度であった。残りの 10 例（55.6%）では，300 mg 週 1 回の投与期間中に有害事象は認められなかった。

検証的試験の第 3 相試験：B7841005 試験

- マルスタシマブの安全性プロファイルは，標準治療と比較して許容可能であった。

- 治験期間中にインヒビター非保有の治験参加者の死亡は認められなかった。

- 投与期に血栓塞栓症と関連する有害事象および AESI は認められなかった。

- 前治療として出血時補充療法を受けた治験参加者（以降「前治療としての出血時補充療法群」）では，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者に認められた有害事象全体の発現割合は 24.3%であり，マルスタシマブを投与した 12 ヵ月間の投与期では 36.4%であった。前治療として定期補充療法を受けた治験参加者（以降「前治療としての定期補充療法群」）では，6 ヵ月間の観察期に凝固因子補充療法を受けた治験参加者に認められた有害事象全体の発現割合は 22.0%であり，マルスタシマブを投与した 12 ヵ月間の投与期では 74.7%であった。有害事象データは，スクリーニングおよび 6 ヵ月の観察期における 2 回の治験来院時および 3 回の電話連絡時，12 ヵ月の投与期における 9 回の治験来院時および 5 回の電話連絡時に収集した。有害事象の重症度は，大部分が軽度または中等度であった。12 ヵ月間の投与期に認められた主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 関連事象，そう痒症，上気道感染，関節可動域低下，頭痛および挫傷であった。

- 治験期間中，重篤な有害事象は 11 例に認められた。前治療としての出血時補充療法群では，観察期に胃出血 1 例（2.7%）が重篤な有害事象として報告されたが，投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。前治療としての定期補充療法群では，スクリーニング期間中に血尿 1 例（1.1%），観察期に 2 例（2.2%：食道炎および医療機器閉塞各 1 例），投与期に 7 例（8.4%：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 件）に重篤な有害事象が報告された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，グレード 1 の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件であった（入院を要したため重篤な有害事象と判断された）。

- 有害事象による中止：観察期と投与期，または前治療の各群を通して，有害事象による中止は，1 例のみであった。前治療としての定期補充療法群の 1 例は，重篤な有害事象として報告された髄膜腫（atypical meningioma，治験薬との関連なし）のための外科的切除後，投与期の投与を中止した。

- 注目すべき有害事象（AESI）：主として COVID-19 感染症または注射部位反応に起因する AESI が報告された治験参加者数は，前治療としての出血時補充療法群および定期補充療法群のいずれも 6 ヵ月間の観察期と比べて，12 ヵ月間の投与期で多かった［出血時補充療法群で，観察期 9 例（24.3%），投与期 14 例（42.4%），定期補充療法群で観察期 15 例（16.5%），投与期 46 例（55.4%）］。特記すべき AESI には COVID-19（SMQ）があり，定期補充療法群で観察期に 3 例（3.3%），投与期に 19 例（22.9%）に報告された。COVID-19 は，血栓形成を促進する可能性があるため，AESI に指定された。多くの治験参加者が B7841005 試験の投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。投与期に認められた注射部位反応は，前治療としての出血時補充療法群で 2 例（6.1%），前治療としての定期補充療法群で 9 例（10.8%）であった。注射部位反応は概して重症度が軽度で持続期間が短く，注射部位反応の有害事象により中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての出血時補充療法群の 1 例は痔核の病歴を有し，投与期にグレード 2（中等度）の血栓性痔核が認められたが，本事象は局所炎症性事象であり他の血栓性事象とは関連していなかった。治験薬投与の中断または治験中止には至らなかった。

- 有害事象，重篤な有害事象または投与中止に至った有害事象の発現割合から，年齢（青年対成人）は，B7841005 試験の安全性プロファイルに対して影響を及ぼさなかった。

- マルスタシマブの副作用（Adverse reactions）は第 3 相 B7841005/ B7841007 試験の併合データに基づき特定し[48]，以下の事象が含まれた。

  - 注射部位反応（13 例，11.2%），本事象には挫傷，紅斑，出血，血腫，硬結，浮腫，疼痛，そう痒感，注射部位腫脹および熱感が含まれる可能性がある。これらの副作用は一過性かつ軽度であり，治験中止には至らなかった。

  - 頭痛（8 例，6.9%）

  - そう痒症（4 例，3.4%）

  - 発疹（1 例，0.9%）

- その他の重大な有害事象：

  - B7841005 試験の投与期にグレード 2（中等度）の血栓性痔核が 1 例に認められ，マルスタシマブと関連ありと判断された。本事象は局所炎症性事象であり，他の血栓事象または血栓塞栓事象とは関連していなかった。

- 臨床検査パラメータを評価したところ，B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験のインヒビター非保有コホートのいずれも臨床検査値に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- B7841005 試験の 12 ヵ月間の投与期に，ADA 評価可能例 116 例中 23 例（発現割合 19.8%）が ADA 検査陽性であった。ADA 陽性例 23 例中 6 例（26.1%）が NAb 陽性であった。B7841007 試験では，ADA 評価可能例 44 例中 1 例（2.3%）が ADA 陽性であった。本治験参加者は親試験（B7841005 試験）のマルスタシマブ投与開始前では ADA 陰性であり，親試験の終了時に ADA 陽性の抗体価（2.48）を示し，非盲検継続投与試験の Day 180 に ADA 陽性の抗体価（2.41）を示した。データカットオフ時点で，本治験の他の治験参加者に ADA 陽性は認められず，NAb 陽性も認められなかった。投与期間中に，ADA は安全性全般に対

し，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M5.3.5.3 ISI Sections 5.1.2 および Section 6）。

- 年齢，血友病型，人種，民族または地理的地域別の部分集団解析では，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象または AESI の発現割合の差は，ほとんど認められなかった。既知の安全性プロファイルと比較して，マルスタシマブ投与に伴う予期しないリスクは認められなかった。

5.2. 安全性評価計画

5.2.1. 安全性評価項目

マルスタシマブの安全性評価項目には以下を含む。

- 有害事象／重篤な有害事象
- AESI：
  - 血栓塞栓事象
  - 血栓性微小血管症
  - 播種性血管内凝固／消費性凝固障害
  - 注射部位反応
  - 重度の過敏症およびアナフィラキシー反応
  - COVID-19 感染症
  - 継続的なモニタリングまたは治療の変更を要するその他の有害事象：出血，肝障害，薬物性肝障害，肝臓関連の臨床検査（トランスアミナーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ）および高血圧
- 免疫原性
- 臨床検査／バイタルサイン

5.2.2. 安全性解析データセットおよび併合解析データ

5.2.2.1. 併合データ

安全性併合データセット

安全性併合解析には，事前に規定した 2 つの併合データセットを用いた。

- 比較データセット：B7841005 試験のインヒビター非保有コホートのすべてのデータを用いて，観察期の標準治療と投与期のマルスタシマブを比較したときの安全性および忍容性の評価を支持する。すべてのデータは B7841005 試験から得られるため，M2.7.4 では治験総括報告書のデータセットを利用し，安全性の簡潔な要約を記載した。

- マルスタシマブのデータセット：B7841002/ B7841003 試験（全治験参加者）および B7841005/ B7841007 試験（インヒビター非保有コホートのみ）で治験薬投与を 1 回以上受けた治験参加者について，マルスタシマブの初回投与後の全安全性評価データを含めた。このデータセットは比較データセットでの評価を支持し，治験参加者数が多いため，発現割合の比較的低い有害事象の検出にも役立つ。第 3 相長期継続投与試験のデータが含まれることから，マルスタシマブのデータセットでは 1 年を超える曝露期間の長期安全性データも評価できる。本データセットにおける 5 つのデータ分類とその論理的根拠を M2.7.4 Table 2 に示した。

5.2.2.2. 安全性部分集団解析

比較データセットおよびマルスタシマブのデータセットで，10 例以上の部分集団を，年齢群（18 歳未満，18 歳以上），血友病型（血友病 A，血友病 B），地理的地域（北米，欧州，アジア，中東，南米および南アフリカ），人種および民族別に部分集団解析を実施した。

M2.5.5 では以下について要約した。

- SOC および PT 別の有害事象の発現割合および重症度
- 治験薬との関連性，SOC および PT 別の有害事象の発現割合および重症度
- SOC および PT 別の投与中止に至った有害事象の発現割合
- 重篤な有害事象の発現割合
- AESI および継続的モニタリングが必要な追加の事象の発現割合

5.2.2.3. 治験参加者の内訳

安全性併合解析集団の治験参加者の内訳は M2.7.4 Table 5 に示した。治験参加者の詳細については，個々の治験総括報告書に示した。

5.2.2.4. 治験参加者背景およびベースライン特性

B7841002/ B7841003 試験および B7841005/ B7841007 試験の併合解析の治験参加者背景およびベースライン特性は 4.2.1.4 項に示した。

各安全性解析集団における治験対象集団データは M2.7.4.5 に示した。

5.3. 治験用量および曝露状況

5.3.1. マルスタシマブへの曝露状況

B7841002/ B7841003 試験および B7841005/ B7841007 試験での治験薬への曝露状況を，投与期間，曝露期間，総曝露年数，週あたりの平均投与量，投与失敗日数および治験薬の投与遵守に基づき要約した。マルスタシマブへの曝露状況の要約において，各投与失敗時の部分注射の投与量は 75 mg（予定総投与量の 50%）とみなした。これらの治験全体では，144 例がマルスタシマブに曝露し，総曝露期間は 187.2 人年であった。

- B7841002/ B7841003 試験の 28 例では，投与期間の中央値（範囲）は 448.5 日（35.0～492.0 日），総曝露期間は 25.0 人年であった。B7841002 試験の 1 例は，有害事象の注射部位疼痛が複数回認められたため，Day 30 以降は投与量が 450 mg から 300 mg に変更された。

- B7841005 試験のインヒビター非保有の治験参加者 116 例では，投与期間の中央値（範囲）は 364.0 日（28.0～392.0 日）であり，総曝露期間は 112.2 人年であった。

- B7841007 試験のインヒビター非保有の治験参加者 87 例では，投与期間の中央値（範囲）は 193.0 日（34.0～483.0 日）であり，総曝露期間は 50.0 人年であった。

5.3.2. 凝固因子補充療法への曝露状況

B7841005 試験：

観察期に出血時補充療法を受けた安全性解析対象集団の 37 例では，凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 29 日（±20 日）であり，凝固因子補充療法の治験参加者の曝露期間の中央値（範囲）は 23 日（0～79 日）であった。

観察期に定期補充療法を受けた安全性解析対象集団の 91 例では，観察期の凝固因子補充療法の曝露期間の平均値（SD）は 58 日（±24 日）であり，中央値（範囲）は 57 日（3～98 日）であった。定期補充療法の投与方法は添付文書および実施国の要件に基づき適切であり，年換算した治験参加者の総投与量の平均値（SD）は 3578 IU/kg（±1459 IU/kg），1 回あたりの投与量の平均値（SD）は 31 IU/kg（±15 IU/kg）であった。治験参加者の凝固因子製剤の投与回数および前治療としての定期補充療法における理由を問わない凝固因子製剤に基づくと，解析対象集団の 92.3%（84/91 例）は，観察期に処方された定期補充療法を 80%以上遵守した。

血友病 A または血友病 B の 116 例がマルスタシマブ投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は 364.0 日（28.0～392.0 日）であった。治験参加者全体の投与失敗日数の割合の平均値（1.9%）は低く，治験薬の投与遵守が良好であることが示された。投与期に処方されたマルスタシマブの投与方法を 80%以上遵守した治験参加者の割合は，98.3%（114/116 例）であった。

安全性併合解析対象集団：

2023 年 4 月 [redacted] 日時点で，最終治験参加者の最終来院におけるインヒビター非保有コホートの治験参加者の内訳は以下のとおりであった。

- 前治療としての出血時補充療法群に 37 例が組み入れられ，そのうち 34 例（91.9%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，3 例（8.1%）は観察期に治験を中止した［治験実施計画書からの逸脱 2 例，その他の理由（他国に転居）1 例］。観察期を完了した 34 例中 33 例は投与期に移行し，全 33 例（100%）が 12 ヵ月間のマルスタシマブの投与期を完了した。投与期に治験を中止した治験参加者はいなかった。

- 前治療としての定期補充療法群に 91 例が組み入れられ，そのうち 84 例（92.3%）は 6 ヵ月間の観察期を完了し，7 例（7.7%）は観察期に治験を中止した（適格性基準不適合 5 例，治験実施計画書からの逸脱 2 例）。観察期を完了した 84 例中 83 例は投与期に移行し，そのうち 78 例（94.0%）は 12 ヵ月間のマルスタシマブの投与期を完了し，5 例（6.0%）は治験を中止した（同意撤回 4 例，有害事象による中止 1 例）。

- 2 例（前治療としての出血時補充療法群 1 例および前治療としての定期補充療法群 1 例）は観察期を完了したが，投与期に移行する適格性基準に不適合であったため，投与期に移行後マルスタシマブ投与前に治験を中止した。

- 12 ヵ月間のマルスタシマブの投与期を完了した 111 例中 108 例は長期継続投与 B7841007 試験に参加する予定であった。

- 前治療としての出血時補充療法群の 1 例および前治療としての定期補充療法群の 8 例は，B7841005 試験の追跡調査期間に移行した。なお，長期継続投与 B7841007 試験に組み入れ予定の治験参加者は，追跡調査期間に移行しなかった。

5.4. 安全性の結果

5.4.1. 有害事象の発現割合および重症度の要約

B7841005 試験では，週 1 回のマルスタシマブの定期投与は忍容性が良好であり，特記すべき安全性所見は認められなかった。観察期および投与期のいずれも，前治療としての定期補充療法または出血時補充療法でインヒビター非保有の治験参加者で報告された因果関係を問わない有害事象の大部分は軽度または中等度であった。12 ヵ月間の投与期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 関連事象，そう痒症，上気道感染，関節可動域低下，頭痛および挫傷であった。年齢，血友病型，人種，民族または地理的地域別の部分集団解析では，有害事象の発現割合の差は概してほとんど認められなかった。

有害事象データは，スクリーニングおよび 6 ヵ月間の観察期における 2 回の治験来院時および 3 回の電話連絡時，12 ヵ月間の投与期における 9 回の治験来院時および 5 回の電話連絡時に収集した。治験期間中の収集期間の長さ，来院頻度および有害事象の記録回数の違いならびに COVID-19 などの外的要因を考慮し，マルスタシマブは標準治療に対して許容できる安全性プロファイルを示した。投与期にマルスタシマブの投与を受けた治験参加者で血栓性事象または塞栓性事象の有害事象報告はなかった。

B7841005 試験の因果関係を問わない有害事象を年齢群別に M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 41 および Table 42 に示した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験および B7841007 試験で報告された有害事象の解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の曝露期間である 12 ヵ月間の投与期に，116 例中 74 例（63.8%）に 271 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度の大部分が軽度または中等度であり，重度の有害事象は 6 例に認められた。重篤な有害事象は 7 例（6.0%）［鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫および出血各 1 例（0.9%）］に認められた。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，グレード 1 の末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件であった。116 例中 1 例は，投与期に有害事象により治験を中止し，治験薬との関連なしと判断された。B7841005 試験では，前治療としての定期補充療法群の有害事象の発現割合は，前治療としての出血時補充療法群と比べて高かった。両群間で認められた有害事象は同様であり，重症度も概して同程度であった。前治療としての定期補充療法群と前治療としての出血時補充療法群の症例数の差は，報告された有害事象の発現割合の差に寄与していた。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，87 例中 25 例（28.7%）で 35 件の有害事象が認められた。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 1 例に認められた。重篤な有害事象は 2 例（2.3%）［挫傷および出血性関節症各 1 例（1.1%）］に認められた。これらの事象は治験責任医師により治験薬との

関連なしと判断された。本治験では有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，116 例中 80 例（69.0%）で 306 件の有害事象が認められた。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 7 例に認められた。重篤な有害事象は 9 例（7.8%）［出血性関節症 2 例（1.7%），鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，挫傷，外傷性出血，髄膜腫および出血各 1 例（0.9%）］に認められた。重篤な有害事象として報告された末梢腫脹のみ，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- B7841005 試験ではすべての治験参加者が PFS を用いたが，B7841007 試験では 2 例を除いて PFP を用いた。治験参加者数および曝露量の違いを考慮したうえで，2 つの試験間の安全性プロファイルに明らかな差は認められず，PFS および PFP 間でも安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，有害事象は 26 例中 21 例（80.8%）に 65 件報告された。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 4 例に認められた。重篤な有害事象は 4 例（15.4%）［胆石症，虫垂炎，身体的暴行および出血各 1 例（3.8%）］に認められ，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。評価した用量での安全性は同様であり，1 例が注射部位疼痛により用量を減量した。26 例中 2 例が治験期間中に有害事象により治験を中止した。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，有害事象は 28 例中 24 例（85.7%）に 112 件報告された。有害事象は概して軽度または中等度であり，重度の有害事象は 6 例に認められた。重篤な有害事象は 7 例（25.0%）［炎症 1 例 2 件，胆石症，虫垂炎，全身性強直性間代性発作，頭蓋内出血，身体的暴行および出血各 1 例（3.6%）］に認められ，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。2 つの治験期間を通して，28 例中 2 例が有害事象により治験を中止した。

詳細については M2.7.4 Table 9 に示した。

5.4.2. 比較的よくみられる有害事象

5.4.2.1. 有害事象の要約

治験データの解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 感染（20 例，17.2%）および頭痛（7 例，6.0%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった（グレード 1：56.9%，グレード 2：19%）。グレード 3 の有害事象が 6 例（5.2%）に認められ，その内訳は鼓膜穿孔，眼部インプラント露出，扁桃炎，痛風，四肢痛，髄膜腫，頭痛および尿路結石（各 1 例，0.9%）であった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に認められた因果関係を問わない主な有害事象は，上咽頭炎（4 例，4.6%）であった。

発現割合が 4%以上の因果関係を問わない他の有害事象は認められなかった。グレード 3 の出血性関節症 1 例を除き，すべての有害事象は軽度または中等度であった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，COVID-19 感染（22 例，19.0%），頭痛（8 例，6.9%），挫傷（7 例，6.0%）および高血圧（6 例，5.2%）であった。グレード 3 の有害事象［鼓膜穿孔，眼部インプラント露出，扁桃炎，痛風，出血性関節症，四肢痛，髄膜腫，頭痛および尿路結石各 1 例（0.9%）］を除き，すべての有害事象は軽度または中等度であった。

  B7841005 試験では，高血圧が 6 例（5.2%）に認められた。さらなる検討の結果，6 例中 5 例ではマルスタシマブ投与開始前に収縮期血圧および拡張期血圧の上昇が認められた。6 例目では，マルスタシマブの投与期間中に血圧上昇（140/92 mmHg）が 1 回のみ認められた。B7841007 試験の 1 例で高血圧が認められ，本治験参加者の記録をさらに検討した結果，親試験である B7841005 試験のマルスタシマブ投与開始前に血圧上昇が認められた。これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され，血圧上昇の既往歴はこの結論を裏付けた。さらに過去の試験から，血友病患者は血友病ではない者よりも 2 倍高血圧になりやすいことが示唆されている [6]。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，高血圧，注射部位疼痛および注射部位腫脹（各 3 例，11.5%）が認められた。さらに，頭痛，挫傷，関節痛，疲労，注射部位内出血，注射部位硬結，歯周炎，インフルエンザ，プロトロンビン時間延長およびトロポニン I 増加が各 2 例（7.7%）に認められた。有害事象の大部分は軽度または中等度（グレード 1：65.4%，グレード 2：50%）であった。グレード 3 の有害事象（重度の注射部位疼痛）が，注入量 1.5 mL の 450 mg 群の 1 例に認められ，300 mg 投与に用量を減量した。同群のもう 1 例では，グレード 3 の注射部位腫脹が認められた。以上より，注入量 1.5 mL により一部の治験参加者では忍容性が限界に達したことが示された（M5.3.5.2 B7841002 CSR Section 12.2.3）。その他に認められたグレード 3 の有害事象は，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.8%）であった（300 mg 週 1 回皮下投与群）。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により認められた因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 5%以上）は，高血圧および出血性関節症（各 4 例，14.3%）であった。その他の多く認められた因果関係を問わない有害事象（発現割合 5%以上）は，頭痛，挫傷，関節痛，注射部位疼痛，注射部位腫脹およびインフルエンザ（各 3 例，10.7%）ならびに疲労，血腫，注射部位内出血，注射部位硬結，歯周炎，注射部位反応，プロトロンビン時間延長およびトロポニン I 増加（各 2 例，7.1%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度（グレード 1：71.4%，グレード 2：50.0%）であった。グレード 3 の有害事象は 21.4%の治験参加者に認められ，その内訳は注射部位疼痛，注射部位腫脹，頭蓋骨骨折，血中フィブリノゲン減少，関節痛，脳出血，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.6%）であった。

5.4.2.2. 用量増量した治験参加者に認められた有害事象（B7841005/ B7841007 試験）

B7841005/ B7841007 試験でマルスタシマブ用量を 150 mg 週 1 回から 300 mg 週 1 回に増量した 18 例での有害事象の発現状況を以下に示す。

- 重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

- 因果関係を問わない有害事象は 8 例（44.4%）に認められ，主な有害事象は関節痛および COVID-19 感染（各 2 例，11.1%）であった。その他の有害事象として，関節可動域低下，注射部位硬結，喉頭炎，鼻炎および上咽頭炎（各 1 例，5.6%）が認められた。B7841005/ B7841007 試験では，注射部位反応のカテゴリーに含まれる他の有害事象は認められなかった。300 mg 週 1 回のマルスタシマブの投与期間中に認められたすべての有害事象は，軽度または中等度であった。

- 用量増量した 10 例では，300 mg 週 1 回の投与期間中に有害事象は認められなかった。

用量増量した治験参加者に認められた有害事象の詳細については M2.7.4.2.1.1.2.1.1 および M2.7.4.2.1.1.2.2.1 に示した。

5.4.3. 治験薬と関連のある有害事象

B7841005 試験では，投与期のマルスタシマブ定期投与を治験薬と定義し，「治験薬と関連のある有害事象」のデータを収集した。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での治験薬と関連のある有害事象の併合解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位そう痒感，そう痒症（各 4 例，3.4%），プロトロンビンフラグメント 1+2 増加および注射部位紅斑（各 3 例，2.6%）であった。その他の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれも 2%未満であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位内出血，注射部位硬結および注射部位腫脹（各 1 例，1.1%）であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。その他の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位そう痒感およびそう痒症（各 4 例，3.4%）であった。その他の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれも 3%未満であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれもグレード 1 または 2 であった。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により認められた治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位疼痛および注射部位腫脹（各 3 例，11.5%）であった。その他に認められた治験薬と関連のある有害事象（発現割合 5%以上）は，注射部位内出血，注射部位硬結および高血圧（各 2 例，7.7%）であった。治験薬と関連のあるグレード 3 の注射部位疼痛，注射部位腫脹，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.8%）が認められた 4 例（15.4%）以外では，治験薬と関連のある有害事象はグレード 1 または 2 であった。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，治験薬と関連のある主な有害事象は，注射部位疼痛，注射部位腫脹（各 3 例，10.7%），注射部位内出血，注射部位硬結，注射部

位反応および高血圧（各 2 例，7.1%）であった。有害事象が認められた治験参加者の大部分（85.7%）で報告された治験薬と関連のある有害事象はグレード 1 または 2 であり，治験薬と関連のあるグレード 3 の有害事象は 4 例（14.3%）のみで認められた。これらの有害事象には，注射部位疼痛，注射部位腫脹，血中フィブリノゲン減少，そう痒症および紅斑性皮疹（各 1 例，3.6%）が含まれた。

5.4.4. 死亡およびその他の重篤な有害事象

マルスタシマブの治験では死亡は認められなかった。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に，116 例中 7 例（6.0%）で 8 件の重篤な有害事象が認められた。鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，外傷性出血，出血性関節症，髄膜腫および出血が各 1 例（0.9%）に認められた。これらの重篤な有害事象のうち末梢腫脹（ふくらはぎ腫脹）1 件は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，87 例中 2 例（挫傷および出血性関節症が各 1 例，1.1%）に 2 件の重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，116 例中 9 例（7.8%）で重篤な有害事象が認められた。出血性関節症が 2 例（1.7%）に認められ，鼓膜穿孔，胸痛，末梢腫脹，扁桃炎，挫傷，外傷性出血，髄膜腫および出血が各 1 例（0.9%）に認められた。末梢腫脹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，重篤な有害事象が 26 例中 4 例（15.4%）に 6 件認められた。胆石症，虫垂炎，身体的暴行および出血は各 1 例（3.8%）に認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，重篤な有害事象が 28 例中 7 例（25.0%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は，炎症（2 例，7.1%）であった。その他の重篤な有害事象は，上記の B7841002 試験で報告された有害事象各 1 例（3.6%）のほか，全身性強直性間代性発作および頭蓋内出血（各 1 例，3.6%）が認められた。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

B7841009 試験では，重篤な有害事象として血栓塞栓事象 1 件が認められた。本事象については 5.4.6.1 項に示した。

5.4.5. 用量変更または治験中断に至った有害事象

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での用量変更および投与中断の解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に，15 例（12.9%）が有害事象［COVID-19（11 例），SARS-CoV-2 検査陽性，鼓膜穿孔，齲歯および末梢腫脹（各 1 例）］により用量を減量または投与を中断し，1 例が治験薬と関連ありと判断された。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，3 例（3.4%）が有害事象［COVID-19（2 例）および出血性関節症（1 例）］により用量を減量または投与を中断した。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与で，16 例（13.8%）が有害事象（B7841005 試験で認められた上述の事象および出血性関節症）により用量を減量または投与を中断した。これらのうち 1 例（0.9%，末梢腫脹）に認められた有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002 試験では，3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，1 例（3.8%）が有害事象（グレード 2 の注射部位疼痛）により用量を減量または投与を中断し，本事象は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与で，1 例（3.6%）が有害事象（グレード 2 の注射部位疼痛）により用量を減量し，本事象は治験薬と関連ありと判断された。

マルスタシマブのデータセットに含まれる治験での治験中止に関する解析結果を以下に示した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である投与期に認められた有害事象（髄膜腫，治験薬との関連なし）1 例（0.9%）により治験を中止した。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，この期間に有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与で，1 例（0.9%）が有害事象（髄膜腫，治験薬との関連なし）により治験を中止した。

- B7841002 試験では，最長 3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）で，2 例（7.7%）が有害事象（血中フィブリノゲン減少および高血圧）により治験を中止した。これらの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与で，2 例（7.1%）が有害事象（血中フィブリノゲン減少および高血圧）により治験を中止した。これらの有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

用量変更に関する詳細は M2.7.4.2.1.4.2 に，治験中止に関する詳細は M2.7.4 Table 13 に示した。

5.4.6. 注目すべき有害事象

AESI は，血栓塞栓事象，血栓性微小血管症，播種性血管内凝固／消費性凝固障害，注射部位反応，重度の過敏症およびアナフィラキシー反応，COVID-19 感染および継続的なモニタリングまたは治療の変更を要するその他の有害事象を含めた。

安全性併合解析対象集団で多く認められた因果関係を問わない AESI（SMQ）（発現割合 5%以上）は，COVID-19，出血，注射部位反応，肝障害，過敏症および高血圧であった。多くの治験参加者が投与期に組み入れられた 2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。B7841005 試験

および B7841007 試験では治験実施計画書に従い，COVID-19 感染の徴候が推定または確定された治験参加者は，血栓塞栓事象のリスクが増加するためマルスタシマブ投与を中断することとした。注射部位反応，過敏症，肝障害，出血および高血圧は概して軽度または中等度であり，注射部位反応の有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。B7841002 試験の 450 mg 皮下投与コホートの 1 例は，グレード 2 の注射部位疼痛により用量を減量した。B7841002 試験の 1 例はグレード 2 の高血圧により治験を中止し，他の 1 例はグレード 3 の血中フィブリノゲン減少により治験を中止した。B7841005 試験の 1 例ではグレード 2（中等度）の血栓性痔核（局所炎症性事象）が認められたが，治験中止または投与中断には至らなかった。

B7841002/ B7841003 試験および B7841005/ B7841007 試験のインヒビター非保有コホートでの注目すべき有害事象は 5.4.6.1 項から 5.4.6.6 項および M2.7.4 Table 14 に示した。

5.4.6.1. 血栓塞栓事象

B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験では，完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブの投与期間中に血栓塞栓事象は認められなかった。

B7841009 試験の健康治験参加者 1 例では，マルスタシマブ（300 mg）単回投与の 9 日後かつアストラゼネカ社の COVID-19 ワクチン［ChAdOx1-S（遺伝子組換え）］の 2 回目接種から 29 日後に，深部静脈血栓症および肺塞栓症が認められた。

マルスタシマブの血栓塞栓事象に対する措置は治験中止であった。本事象の転帰は回復であった。追跡調査では，サルコイドーシスと診断された（治験薬との関連はなしと判断された）。

B7841009 試験の治験参加者の詳細な叙述は M5.3.1.2 B7841009 CSR Section 14.3.3 Safety Narratives に示した。

血栓塞栓事象に関する詳細については M2.7.4.2.1.5.1.1，M2.7.4.2.1.7 および M2.7.4.2.1.8 に示した。

5.4.6.2. 血栓性微小血管症

マルスタシマブ開発プログラムの治験（B7841005 試験の観察期を含む）では，いずれの治験参加者でも血栓性微小血管症は認められなかった。

5.4.6.3. 播種性血管内凝固／消費性凝固障害

マルスタシマブ開発プログラムの治験（B7841005 試験の観察期を含む）では，いずれの治験参加者でも播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。

5.4.6.4. 注射部位反応

注射部位反応は，治験依頼者による臨床データおよび安全性データのレビューにより特定し，米国でのガイダンス [48] に従い，本剤および本剤と薬理活性および化学関連性が同じ分類の薬剤の投与により発現する副作用として報告した。

- B7841005 試験では，治験薬の最初の 12 ヵ月間の曝露期間である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%）および注射部位紅斑（3 例，2.6%）であった。注射部位反応の大部分は軽度（10 例，8.6%）であ

り，中等度の注射部位反応は概して少なく（1 例，0.9%），重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841007 試験では，治験薬の曝露期間は B7841005 試験を含めて約 28 ヵ月間であり，注射部位反応が 3 例（3.4%）に認められ，その内訳は注射部位内出血，注射部位硬結および注射部位腫脹（各 1 例，1.1%）であった。注射部位反応は軽度（2 例，2.3%）または中等度（1 例，1.1%）であり，重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841005 試験の治験参加者は PFS を用いてマルスタシマブを投与した。B7841007 試験に移行した参加者は，2 例を除き PFP を用いてマルスタシマブを投与した。B7841007 試験での注射部位反応の発現割合は B7841005 試験と比べて低く，これは投与方法に起因する可能性がある。

- B7841005/ B7841007 試験では，最長約 28 ヵ月間のマルスタシマブ投与により，注射部位反応が 13 例（11.2%）に認められた。注射部位反応の大部分は軽度（12 例，10.3%）であり，中等度は概して少なく（1 例，0.9%），重度の注射部位反応は認められなかった。

- B7841002 試験では，3 ヵ月間のマルスタシマブ投与（150 mg，300 mg および 450 mg）により，注射部位反応が 9 例（34.6%）に認められた。注射部位反応の大部分は軽度（6 例，23.1%）であり，中等度（1 例，3.8%）または重度（2 例，7.7%）の注射部位反応はわずかであった。注射部位疼痛および注射部位腫脹（いずれもグレード 3）が，注入量 1.5 mL の 450 mg 週 1 回皮下投与コホートの 1 例に認められた。注射部位疼痛が認められた 1 例では，用量を 300 mg 週 1 回皮下投与（注入量 1 mL）に減量した。450 mg の用量で注射部位反応の発現割合および重症度の上昇は，1 投与あたり 3 回注射した注入量の増加（1.5 mL）と関連すると考えられた（他のコホートのマルスタシマブの注入量は 1 mL 以下であった）。これらのデータから，一部の治験参加者ではこの注入量で忍容性の限界に達したことが示唆された。

- B7841002/ B7841003 試験では，最長 15 ヵ月間（12 ヵ月間はマルスタシマブ用量 150 mg または 300 mg で投与）のマルスタシマブ投与により，注射部位反応が 10 例（35.7%）に報告された。注射部位反応の大部分は軽度（6 例，21.4%）であり，中等度または重度（各 2 例，7.1%）はわずかであった。グレード 3 の有害事象については，B7841002 試験に示した。

免疫原性の詳細については 3.5 項および M5.3.5.3 ISI に示した。

注射部位反応の詳細については M5.3.5.3 SCS Appendix 1，Table 14.3.1.5.3 に示した。B7841005 試験で注射部位反応が認められた治験参加者の大部分の叙述は M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Section 14.3.3 Safety Narratives および M2.7.4.2.2 に示した。

5.4.6.5. 重度の過敏症またはアナフィラキシー反応

B7841002 試験で，アナフィラキシー反応（SMQ）に属するグレード 3 のそう痒症および紅斑性皮疹が各 1 例に認められた。B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験（B7841005 試験の観察期を含む）のインヒビター非保有コホートでは，重度の過敏症は認められなかった。B7841002/ B7841003 試験で ADA 陽性であった 3 例または B7841005/ B7841007 試験で ADA 陽性であった 23 例では，過敏症またはアナフィラキシー反応は認められなかった。

5.4.6.6. 継続的モニタリングまたは治療の変更を要した有害事象

B7841002 試験，B7841003 試験，B7841005 試験または B7841007 試験の全投与期間で，継続的モニタリングまたは治療の変更を要した有害事象が 2 件認められた。これらの詳細について以下に示す。

過敏症および皮膚の副作用

B7841005 試験では，そう痒症が 4 例（3.4%）（軽度または中等度，治験薬との関連あり），アレルギー性鼻炎が 2 例（1.7%）（軽度または中等度，治験薬との関連なし），結膜炎，湿疹および発疹が各 1 例（0.9%）（治験薬との関連なし）に認められた。

消化管静脈瘤／痔核

B7841005 試験の投与期に，前治療として出血時補充療法を受けたインヒビター非保有の血友病 A の治験参加者 1 例で血栓性痔核が 1 件認められた。本治験参加者は痔核の既往を有し，血栓性痔核の重症度は中等度（初回，治験薬と関連あり）であったが，その後軽度（継続中，治験薬と関連あり）に低下し，治験薬投与に対する措置は取られなかった。本治験参加者は 12 ヵ月間の投与期のマルスタシマブ投与を完了し，長期投与 B7841007 試験に組み入れられた。

継続的モニタリングまたは治療の変更を要した有害事象については M2.7.4.2.1.5.1.6 に示した。

5.4.7. 免疫原性の評価

B7841005 試験の AESI を M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Table 50 に示した。免疫原性に関する詳細については 3.5 項および M5.3.5.3 ISI に示した。

5.4.8. 臨床検査値の評価

5.4.8.1. バイタルサイン，心電図，身体的所見

安全性併合解析データセットでは，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン，心電図および身体的所見に関する詳細については M2.7.4.4 に示した。

5.4.8.2. 臨床検査値

B7841002/ B7841003 試験または B7841005/ B7841007 試験のインヒビター非保有コホートでは，血液生化学検査および血液学的検査またはその他の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量を評価したところ，概して検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。マルスタシマブを投与した投与期では，出血を示唆するパラメータ（ヘモグロビン等）は観察期と比較して概して改善していた。

血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査結果，血清学的検査および免疫学的検査に関する一般的な臨床検査パラメータの要約は，M5.3.5.2 CSR にそれぞれ示した。臨床検査値の経時的変化およびベースラインからの変化は M2.7.4.3.1 に示した。また，免疫原性に関連する所見は M5.3.5.3 ISI に別途提示した。

5.4.9. 部分集団解析の要約

5.4.9.1. 安全性部分集団解析

年齢群（18 歳未満，18 歳以上），血友病型（血友病 A，血友病 B），地理的地域（北米，欧州，アジア，中東，南米および南アフリカ），人種および民族別の部分集団解析では，有害事象の発現割合および重症度別に評価した安全性結果に対し識別可能な影響はほとんど示唆されなかった。

安全性部分集団解析の詳細については M2.7.4.5 に示した。

5.4.10. 過量投与

マルスタシマブの過量投与の臨床経験はない。過量投与は，6 日間で累積して 600 mg を上回るマルスタシマブを皮下投与する場合と定義している。

5.4.11. 薬物乱用

マルスタシマブの不適切な使用，乱用または依存性についての経験はない。薬物乱用または依存性と関連する有害事象は認められなかった。

5.4.12. 離脱症状および反跳現象

離脱症状と関連する有害事象は認められなかった。

5.4.13. 特別な集団での使用

妊婦のマルスタシマブ使用に関するデータは得られていない。また，潜在的な発生毒性を評価する動物試験は実施されていない。マルスタシマブまたはその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。

妊婦

妊婦にマルスタシマブを投与した場合に，マルスタシマブが胎児に害を及ぼすか否かまたは生殖能に影響を及ぼすか否かは不明である。マルタシマブの妊婦への使用は，母体への潜在的な利益が胎児へのリスクを上回る場合のみに制限すること。

授乳婦

マルスタシマブがヒト乳汁中に移行するか否かについては不明である。乳汁産生に対するマルスタシマブの影響または母乳中のマルスタシマブの有無を評価する治験は実施されていない。ヒト IgG は乳汁中に存在することが知られている。子供への授乳の利益および女性への治療の利益を考慮し，授乳またはマルスタシマブ投与のいずれかを中止するかを判断しなければならない。

生殖を有する者

<u>避妊</u>

マルスタシマブ投与を受けている妊娠可能な女性には，マルスタシマブの投与期間中および投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用する必要がある。

受胎能

雄ラットに投与した場合，マルスタシマブは受胎能および着床までの初期胚発生に影響を及ぼさなかった（M2.4.4.5）。ラットおよびサルを用いたマルスタシマブの反復投与毒性試験では，雌雄の動物の生殖器に影響はみられなかった（M2.4.4.5）。

5.4.13.1. 特別な集団

腎機能障害

マルスタシマブでは腎機能障害への影響の評価のための臨床試験は実施しなかった。

ポピュレーション PK 解析に用いたデータには，正常な腎機能の患者（129 例，eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）または軽度腎機能障害を有する患者（21 例，eGFR ≥60～ <90 mL/min/1.73 m^2）が含まれていた。その結果，軽度腎機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.3.2.5 参照）。よって，軽度腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度または重度の腎機能障害を有する患者を対象としたマルスタシマブの臨床試験は実施されていない。

肝機能障害

マルスタシマブでは肝機能障害への影響の評価のための臨床試験は実施しなかった。

ポピュレーション PK 解析に用いたデータには，正常な肝機能の患者［135 例，総ビリルビンおよび AST≤ upper limit of normal (ULN）］または軽度肝機能障害を有する患者（15 例，総ビリルビンおよび AST>ULN）が含まれていた。その結果，軽度肝機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.3.2.4 参照）。よって，軽度肝機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度または重度の肝機能障害を有する患者を対象としたマルスタシマブの臨床試験は実施されていない。

高齢者

65 歳を超える患者での用量調節は必要ない。65 歳を超える患者でのデータは限定的である。

小児集団

12 歳未満の小児患者でのマルスタシマブの安全性および有効性は確立されていない。体重が 35 kg 未満の青少年でのマルスタシマブの安全性および有効性は確立されていない。これらの集団でのデータは得られていない。

5.5. 市販後データ

マルスタシマブの市販後データはない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

マルスタシマブは治療を要した出血の ABR について，出血時補充療法に対する優越性と定期補充療法に対する非劣性を示した。マルスタシマブは安全であり，凝固因子製剤による出血時補充療法および定期補充療法と比較して忍容性が良好であった。

- 治療を要した出血の ABR の平均値は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 3.20 回，観察期の出血時補充療法で 39.86 回であった。治療を要した出血の ABR は，観察期と比べて 92.0%減少した。また，治療を要した出血の ABR の平均値は，投与期のマルスタシマブ定期投与で 5.09 回，観察期の定期補充療法で 7.90 回であった。治療を要した出血の ABR は観察期と比べて 35.5%減少した。

- マルスタシマブはインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者に対する定期投与で，出血に関するすべての重要な副次評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］において，出血時補充療法に対する優越性と定期補充療法に対する非劣性を示した。

- 出血コントロールは部分集団間（血友病型，年齢，人種，民族，地理的地域）で一貫して認められた。観察期の ABR 分類[注3]によらず，治療を要した出血の ABR について，低下または一貫した出血コントロールが認められた。マルスタシマブの長期投与により治療を要した出血の ABR は経時的に低下した。必要に応じて用量漸増した治験参加者でも治療を要した出血の ABR が低下した。

- マルスタシマブの主な副作用は注射部位反応（B7841005 試験および B7841007 試験で 10%超）であった。これより低頻度の副作用（同 10%未満）として，そう痒症，発疹および頭痛が認められた。

- 完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブを投与した血友病 A 患者および血友病 B 患者に血栓塞栓症の発現はなかった。一方，健康な成人治験参加者を対象とした第 1 相試験（B7841009 試験）において，深部静脈血栓症のリスク因子のない 1 例でマルスタシマブ投与後に，マルスタシマブとの因果関係ありとされた深部静脈血栓症（非重篤）および肺塞栓症（重篤）が認められた。また，実施中の第 3 相長期継続投与試験（B7841007 試験）において，データカットオフ後に血友病 A 患者 1 例に血栓塞栓症が報告された。

マルスタシマブのベネフィット・リスクプロファイルは好ましく，FVIII または FIX に対するインヒビター非保有の 12 歳以上の重症血友病 A および重症血友病 B 患者を対象とした承認申請は可能であると考える。

現状の凝固因子系製剤・非凝固因子系製剤では，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うえで投与する必要がある。マルスタシマブは PFP を用いて，週 1 回，固定用量

[注3] 観察期の各治験参加者の ABR について，出血時補充療法コホートでは 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上，定期補充療法コホートでは 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上に分類し，各分類の観察期と投与期の平均 ABR を算出した。各観察期の ABR 分類ごとに，観察期の治療を要した平均 ABR と，マルスタシマブ定期投与（投与期）の治療を要した平均 ABR を比較した結果，投与期の ABR の大幅な低下は，出血時補充療法コホートおよび定期補充療法コホートとも観察期の ABR 分類の全範囲にわたり一貫して認められた（それぞれ，M5.3.5.2 B7841005 Interim CSR Figure 5，Figure 10）。

で皮下投与するため，現行の標準治療よりも投与頻度が低く，凝固因子製剤による標準治療やその他の非凝固因子製剤による治療で必要な体重に基づく用量の換算が不要である。凝固因子補充療法で用いる静脈内投与と比較して，本剤による皮下投与の利便性は高く，投与量の調節ミスは発生しない。さらに，マルスタシマブは漸増や PK または PD モニタリングを必要としない。したがって，現在利用可能な治療法の選択肢を広げる可能性がある。

また，B7841001 試験および B7841005 試験の結果から，健康成人および血友病患者において，日本人における本剤の PK，PD および安全性は外国人と大きく異ならなかったこと（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.2.2.3），内因性および外因性民族的要因による本剤の有効性および安全性への影響は大きくないと考えられること（1.6 項），4.3.3 項および 5.4.9 項に示すように，インヒビター非保有の血友病 A または血友病 B の有効性および安全性において，治験参加者が組み入れられた地域による差は認められていないことから，臨床試験全体で認められた有効性は日本人血友病患者に一般化可能であると考える。

6.1. 治療の背景

6.1.1. 血友病

1.1 項で述べたように，血友病 A および血友病 B は，それぞれ FVIII または FIX の欠乏により引き起こされる出血性障害であり，FVIII および FIX はいずれも内因系経路の主要成分である。

6.1.2. 現行治療

1.3 項で述べたように，血友病 A および血友病 B に対する現行治療は，それぞれ FVIII または FIX の補充により，血中の FVIII または FIX の活性値を一時的に上昇させることに基づく。これらの補充療法は投与方法，投与頻度，体重による用量調節の観点から患者への負担が大きい。実際，インヒビター非保有患者の定期補充療法では，FVIII 製剤の静脈内投与を週 2～4 回，または FIX 製剤の静脈内投与を週 2 回～月 2 回行うことが求められる [6,14,15,16]。

その他の治療法として，最近承認された非凝固因子製剤および遺伝子治療があるが，非凝固因子製剤による治療は体重に基づく用量調節，減量または増量投与が必要な場合があり，遺伝子治療は現在のところ青少年を対象として利用できない。

血友病患者のための満たされていない医療ニーズの詳細は 1.4 項を参照のこと。また，マルスタシマブがどのように満たされていない医療ニーズへ対応するのかについて 6.4.1 項で説明する。

6.2. ベネフィット

マルスタシマブはインヒビター非保有の血友病 A および血友病 B に対する非凝固因子系製剤であり，予防治療のための新規治療薬である。外因系経路を利用した非凝固因子治療薬であり，出血コントロール効果とともに，12 歳以上の重症血友病 A または重症血友病 B 患者で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。マルスタシマブは PFP を用いて，週 1 回の自己投与による，固定用量での皮下投与の選択肢を提供する。非凝固因子製剤を含め，現在使用している定期補充療法に代わる治療選択肢を探している血友病 A および血友病 B 患者にとって，また，現在出血時補充療法を受けている患者にとっても，マルスタシマブは新たな選択肢となり得る。

検証的試験である B7841005 試験では，インヒビター非保有の成人・青年の重症血友病 A および血友病 B 患者おいて，マルスタシマブの固定用量を用いた週 1 回皮下投与による 12 ヵ月間の定期投与による出血コントロールは有効であった。

- マルスタシマブの定期投与は，治療を要した出血の ABR について，凝固因子製剤による出血時補充療法に対する優越性，定期補充療法に対する非劣性を示した。

- マルスタシマブの定期投与は，出血時補充療法と定期補充療法のいずれの比較でも，出血に関する評価項目［関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血（治療の要否を問わない）］のすべてにおいて，出血の発現頻度が低下した。

- B7841005 試験集団は出血表現型が重度である治験参加者の割合が高く，試験組み入れ時に標的関節を有する割合が高い特徴があった。組み入れ時の標的関節数や観察期の ABR 分類にかかわらず一貫した出血コントロールを示した。

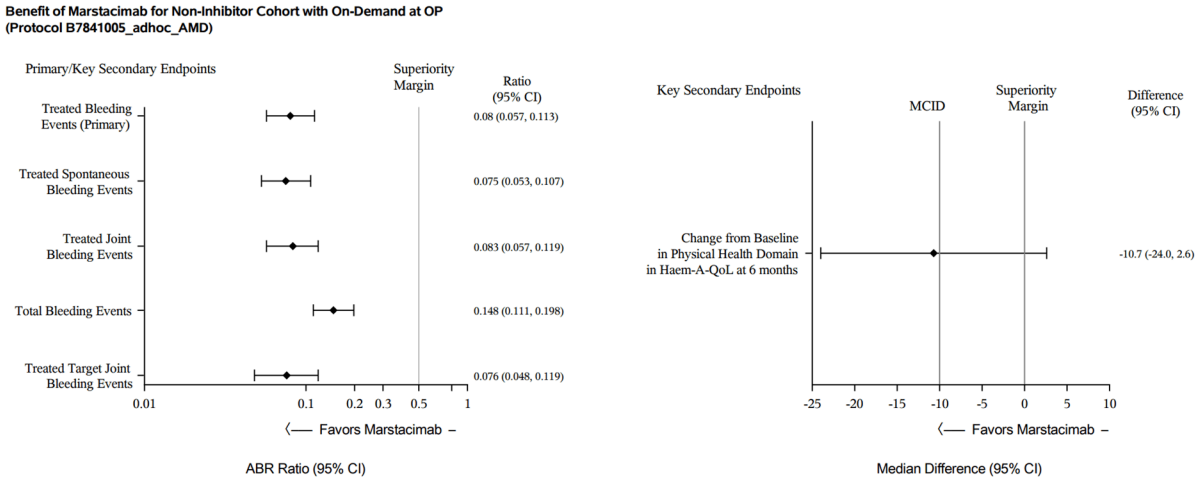
- マルスタシマブの定期投与の有効性は，治療を要した出血の ABR を主要評価項目として評価し，人種間および民族間でおおむね一致していた。治療を要した出血の ABR は血友病 A と血友病 B の部分集団で同様であった。治療を要した出血の平均 ABR は，北米で 2.33，中東で 2.65，欧州で 4.55，アジアで 5.76 であった。当該平均 ABR では，地理的地域により，ややばらつきが認められたが，当該 ABR の中央値では，北米で 1.10，中東で 2.01，欧州で 1.50，アジアで 2.03 であった。B7841007 試験では，すべての部分集団で長期投与により ABR の低下傾向が認められた。

- 治療を要した出血の ABR の平均値によって評価したマルスタシマブの有効性は，観察期の出血時補充療法と比較して，すべての部分集団で一貫していた。すべての評価時点での推定値および部分集団間の ABR 比の信頼区間は，優越性の基準である 0.5 を下回っていた。部分集団間の差を評価する検出力はなく，多重性調整も実施しなかった。

- 治療を要した出血の ABR の平均値によって評価したマルスタシマブの有効性は，観察期の定期補充療法と比較して，すべての部分集団でおおむね一致していた。投与期および観察期のすべての評価時点での ABR の平均値の差は，ほとんどの部分集団で主要解析の非劣性マージンの 2.5 を下回っていた。部分集団の症例数が少ないため，いくつかの部分集団では信頼区間の上限が 2.5 を超えていた。記述的解析の性質上，慎重に解釈する必要がある。部分集団間の差を評価する検出力はなく，多重性調整も実施しなかった。

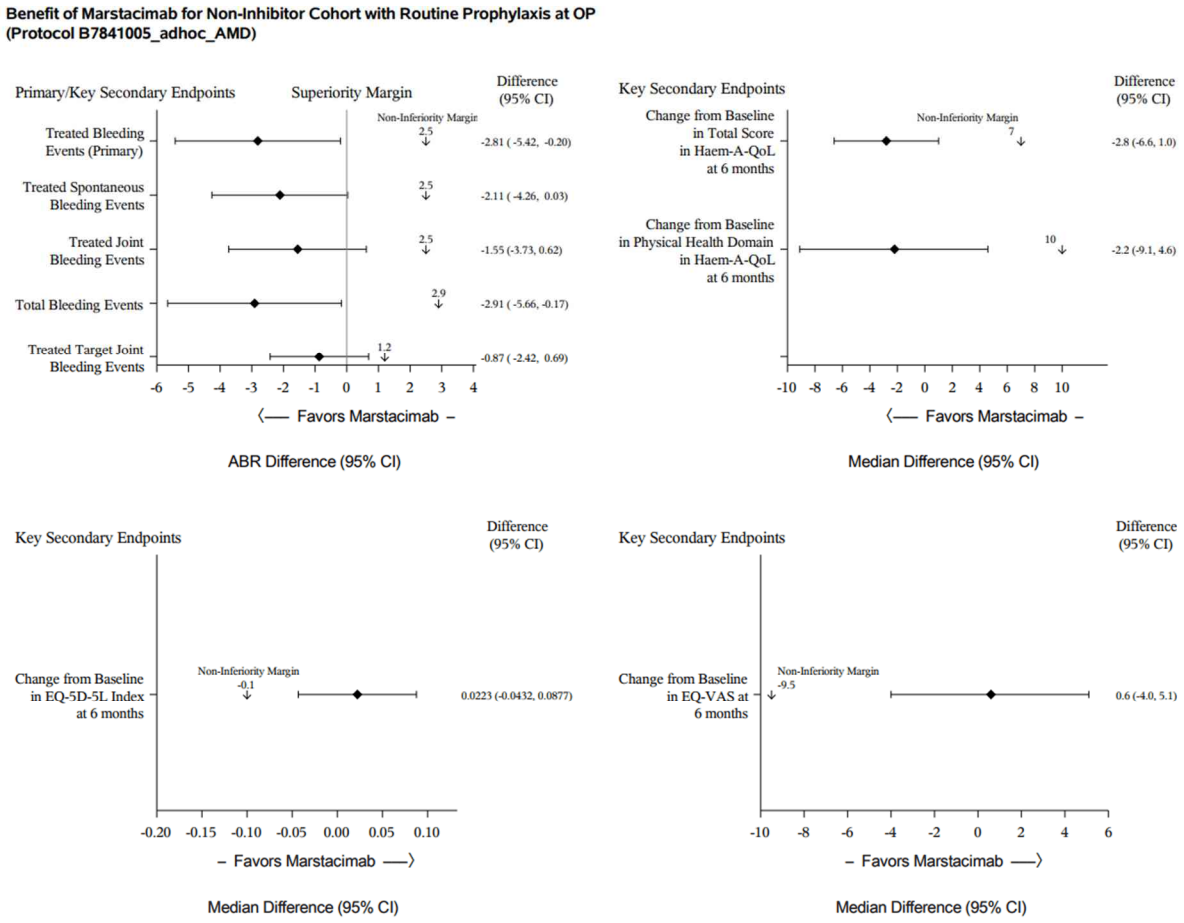
インヒビター非保有コホートにおける，観察期の出血時補充療法および定期補充療法に対するマルスタシマブの有効性の主要および重要な副次評価項目の要約を以下の Figure 1 および Figure 2 に示す。これらの評価項目全体でおおむね一貫したマルスタシマブの治療効果のエフェクトサイズが示されている。

Figure 1. インヒビター非保有コホートにおける観察期の出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果



MCID = Minimum Clinically Important Difference
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 08APR2025 (15:35)
Output File: ./nda1_cdisc/B7841005_adhoc_AMD/adhe_f1009

Figure 2. インヒビター非保有コホートにおける観察期の定期補充療法に対するマルスタシマブの効果



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAR2025 (11:56) Source Data: adabr Table Generation: 07APR2025 (17:59)
Output File: ./nda1_cdisc/B7841005_adhoc_AMD/adhe_f2009

6.3. リスク

標準治療で使用される FVIII または FIX 製剤を用いた出血時補充療法または定期補充療法での既知の安全性プロファイルと比較して，マルスタシマブ投与で予期しないリスクは認められていない。マルスタシマブのいずれの臨床試験でも死亡例はなく，マルスタシマブ投与後の有害事象による治験中止例も少なかった。

マルスタシマブの臨床試験で観察した AESI は，クラス内の類似薬の開発プログラムで観察された特定されたリスクおよび潜在的リスクに基づく。AESI は，マルスタシマブの作用機序（TFPI の阻害）または製剤／マルスタシマブの投与方法（モノクローナル抗体，皮下注射）で生じた懸念される安全性関連事象を評価し，特定の MedDRA 検索方針に基づきそれぞれの PT を特定した。成人・青年試験において，これらの潜在的リスクがマルスタシマブと関連することを示す所見は注射部位反応を除いて認められなかった。

観察期と投与期のいずれにおいても，主な有害事象のほとんどは軽度または中等度で，重篤な有害事象の発現割合は低かった。有害事象が認められた治験参加者の割合は，年齢群，血友病型，人種，民族，地理的地域を含め，部分集団間で均衡が取れていた。

第 3 相試験（B7841005 試験および B7841007 試験）では，注射部位反応の有害事象がマルスタシマブを投与した 13 例（11.2%）に認められ，そのうち最も多かったのはそう痒症であった。その他の注射部位反応には，注射部位疼痛，紅斑，浮腫，挫傷，血腫，硬結および腫脹が含まれた。これらの副作用は軽度であった。添付文書および取扱説明書で投与ごとに投与部位を変えるよう指導する予定である。

PFS と PFP の生物学的同等性は確認されている（B7841009 試験）。B7841005 試験ではすべての治験参加者が PFS を用いたが，B7841007 試験では 2 例を除きすべての治験参加者が PFP を用いた。試験間での治験参加者数および曝露量の差を考慮すると，2 つの試験間の安全性プロファイルに明らかな差は認められず，PFS と PFP の安全性プロファイルに明らかな差異はないことが示唆された。

薬力学的バイオマーカーの変化は，マルスタシマブにより誘導される TFPI 阻害の下流で想定される薬理作用を示唆している。これらのバイオマーカーの変化は，重症血友病 A および血友病 B を有する治験参加者において，トロンビン生成量が止血バランスを安全かつ効果的に回復させる値に達したことおよびマルスタシマブのリスクが管理可能で良好な安全性プロファイルを有することを示唆している。完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，マルスタシマブを投与した血友病 A 患者および血友病 B 患者に血栓塞栓症の発現はなかった。しかしながら，健康な成人治験参加者を対象とした第 1 相試験（B7841009 試験）において，深部静脈血栓症のリスク因子のない 1 例でマルスタシマブ投与後に，マルスタシマブとの因果関係ありとされた深部静脈血栓症（非重篤）および肺塞栓症（重篤）が認められた。また，実施中の第 3 相長期継続投与試験（B7841007 試験）において，データカットオフ後に血友病 A 患者 1 例に血栓塞栓症が報告された。本剤の作用機序に基づくと，臨床使用時に血栓塞栓症が発現する可能性があることおよび血栓塞栓症が発現した場合，重篤で生命を脅かす可能性があることから，血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとして設定した。

マルスタシマブ投与を受けた治験参加者において，過敏症反応の可能性のある発疹およびそう痒症の皮膚症状が認められている。マルスタシマブは皮下投与するタンパク製剤であり，投与により ADA の発現に伴いショック・アナフィラキシーを含む過敏症が誘発される可能性を否定できないことを踏まえ，ショック・アナフィラキシーを重要な潜在的リスクとした。

全体として，マルスタシマブを投与された治験参加者の安全性の転帰に，年齢，人種および民族による意味のある影響は認められなかった。いくつかの地理的地域では治験参加者数が少なかったものの，マルスタシマブを投与された治験参加者の安全性の転帰に地域による影響もないと考える。

ADA または NAb によるマルスタシマブの安全性，有効性，薬物動態および薬力学への臨床的に意味のある影響は認められなかった。有害事象の発現または治験中止について，抗体産生と関連する臨床的な影響は認められなかった。しかしながら，本剤は皮下投与するタンパク製剤であり，本剤投与により ADA の発現に伴い過敏症が誘発される可能性は否定できず，本剤に対する ADA の産生は，有効性や安全性に影響を及ぼす可能性がある。本剤の臨床経験は限られていることから，免疫原性を重要な潜在的リスクとした。

重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクに関する添付文書での注意喚起については Table 6 に記載した。

6.4. ベネフィット・リスク評価

6.4.1. 満たされていない医療ニーズへの対応

マルスタシマブはインヒビター非保有の血友病 A または血友病 B 患者で肯定的なベネフィット・リスクプロファイルが示されている新規の非凝固因子系予防治療薬であり，外因系凝固経路を利用して出血をコントロールし，出血時補充療法に対する優越性と定期補充療法に対する非劣性を示した抗 TFPI 薬である。

マルスタシマブは週 1 回投与の固定用量で使用できる皮下投与製剤（PFP）として，これまで満たされていなかった 12 歳以上の重症血友病 A および重症血友病 B 患者の医療ニーズに応えるものとなっている（1.4 項）。

6.4.1.1. 予防治療で直面する治療の負担と障害

マルスタシマブは投与しやすい PFP を用いて，固定用量を週 1 回皮下投与する。そのため，静脈内投与が必要な第 VIII 因子または第 IX 因子製剤による定期補充療法での血友病 A または血友病 B 患者の現在の負担を大幅に低減でき，治療遵守および臨床アウトカムの向上が見込める。予防治療薬として皮下投与するマルスタシマブは，定期的な静脈ラインの確保および長期間の静脈内留置カテーテルの必要性を低減し，感染症および留置カテーテルに伴う血栓症リスクを減少させる。

血友病 A および血友病 B の治療として固定用量を投与するマルスタシマブは，凝固因子製剤による治療や，血友病 A の治療で利用可能な承認済みの非凝固因子製剤による治療で必要とされる体重換算用量による投与の負担（溶解や調製の負担）を軽減することができる。血友病 A および血友病 B 患者は投与が容易で効果が長時間持続する製剤の必要性を表明している[49]。

6.4.1.2. 凝固因子補充療法開始後の第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビターの出現

血友病 A および血友病 B の治療で抗 TFPI モノクローナル抗体として投与されるマルスタシマブは，FVIII および FIX に対する免疫応答を惹起しなかった。また，マルスタシマブによる定期投与は出血回数を減少させ，それにより FVIII または FIX の投与による急性出血治療を減少するか不要にすることが示された。FVIII または FIX を抗原として曝露し続ける限り，インヒビター形成のリスクは継続するため，特に凝固因子補充療法への曝露が限られている患者において，この曝露を減少させることでインヒビター形成を減少させることができると考えられる[6]。

6.4.1.3. 臨床検査モニタリングおよび非凝固因子による臨床検査への薬剤干渉の発生

マルスタシマブは定期的なモニタリングの一環または用量調節のための PK または PD の臨床検査値のモニタリングを必要としない。マルスタシマブは下流の凝固反応機構を阻害することなく，止血能力を高めることができる。マルスタシマブの臨床試験において，aPTT による凝固一段法では，臨床的に重要な延長を示さなかった。マルスタシマブによる aPTT 測定への臨床的に重要な干渉が発生しないため，内因系凝固経路の標準的な臨床検査モニタリングが可能となる。

6.4.2. ベネフィット・リスク評価のまとめ

第 VIII 因子に対するインヒビター非保有の 12 歳以上の重症血友病 A 患者または第 IX 因子に対するインヒビター非保有の 12 歳以上の重症血友病 B 患者において，出血予防または出血頻度低減を目的としたマルスタシマブの定期補充療法のベネフィットはリスクを上回る。

PFP または PFS を用いて，固定用量で週 1 回皮下投与するマルスタシマブの定期投与は，インヒビター非保有の成人および青年の重症血友病 A および血友病 B 患者に対し，優れた出血コントロールを提供し，出血時補充療法との比較で優越性，標準的な凝固因子製剤の定期補充療法との比較で非劣性が認められている。

現状の凝固因子系製剤・非凝固因子系製剤では，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うえで投与する必要がある。マルスタシマブは PFP を用いて，週 1 回，固定用量で皮下投与するため，現行の標準治療よりも投与頻度が低く，凝固因子製剤による標準治療やその他の非凝固因子製剤による治療で必要な体重に基づく用量の換算が不要である。凝固因子補充療法で用いる静脈内投与と比較して，本剤による皮下投与の利便性は高く，投与量の調節ミスは発生しない。さらに，マルスタシマブは漸増や PK または PD モニタリングを必要としない。したがって，現在利用可能な治療法の選択肢を広げる可能性がある。

マルスタシマブは，凝固因子製剤による出血時補充療法および定期補充療法と比較して，安全で忍容性も良好である。

特定されたマルスタシマブの副作用は他の抗 TFPI モノクローナル抗体の皮下投与で既に知られている有害事象であり，十分に管理可能である。

インヒビター非保有の重症血友病 A または血友病 B 患者に対する安全で効果的な定期投与の非凝固因子製剤として，マルスタシマブはこれまで満たされていなかった以下の医療ニーズに応えることができる。

- 予防治療で直面する治療の負担および障害の低減
- 第 VIII 因子または第 IX 因子製剤を投与するための静脈内留置カテーテルの必要性の低減

マルスタシマブの臨床開発プログラムから，マルスタシマブの薬物動態および薬力学，有効性および安全性は血友病 A および血友病 B の患者集団で確認されている。

- 薬物動態および薬力学
  - マルスタシマブの PK に関して，血友病の病型による臨床的に意味のある影響は認められなかった（3.2 項）。PD マーカーのベースライン値は血友病 A および血友病 B で同様であった。さらに，PD の評価項目において，マルスタシマブ治療後の血友病 A と血友病 B 治験参加者間で臨床的に意味のある差は認められなかった（3.3 項）。
- 有効性
  - マルスタシマブの治療を要した出血の ABR は，血友病 A と血友病 B の部分集団間で同様であった。投与期の後半 6 ヵ月間または用量漸増後のいずれにおいても認め

られた，マルスタシマブの長期投与に対する試験集団全体で観察された出血の傾向は，血友病 B の部分集団においても認められた。PFP を用いた OLE 試験である B7841007 試験において，すべての血友病部分集団が長期間の曝露による ABR の改善傾向を示した（4.2.1.2.3 項）。

- 安全性
  - インヒビター非保有の血友病 A の部分集団と血友病 B の部分集団は同様の安全性プロファイルを示した（5.4.9.1 項）。

マルスタシマブの薬物動態および薬力学，有効性および安全性は成人・青年の両年齢層で確認されている。

- 薬物動態および薬力学
  - 青年のマルスタシマブ濃度は成人の血友病患者と比較して約 2〜2.5 倍高いことから，両年齢群で認められた PK の差の大部分は体重によるものであると説明可能である（3.2 項）。
  - PD マーカーのベースライン値は成人と青年で同様であった（3.3 項）。したがって，マルスタシマブ治療後の成人と青年の血友病患者において，PK で認められた差異は下流の PD マーカーにおいて臨床的に意味のある差とはならない（3.2 項）。特に，成人および青年に同用量のマルスタシマブを投与後，（有効性および安全性の結果に加えて）両集団間で主要なバイオマーカーである最大トロンビン生成量に臨床的に意味のある差異がないことは，青年に対する成人との同用量の妥当性を支持する（3.6 項）。
- 有効性
  - 青年の部分集団では，治療を要した出血の ABR と同様に，出血関連の重要な副次評価項目である関節出血，自然出血，標的関節出血および総出血の発現頻度が概して低かった。青年は成人と同様に，PFP を用いた B7841007 試験において，ABR と出血関連の重要な副次評価項目は低下傾向が認められた（4.3.3 項）。
- 安全性
  - 成人および青年におけるマルスタシマブの安全性プロファイルは同様であった（5.4.9 項）。

ベネフィット・リスク評価で考慮する特性の要約を Table 6 に示す。

Table 6. **第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約**

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
状態および臨床像の分析		
疫学	**血友病A**[7] 世界で185,318例 英国 7064例，ドイツ 3793例，フランス 7623例，オランダ 1376例 米国 14,098例，カナダ 3323例 オーストラリア 2361例，ニュージーランド 597例，日本 5657例 インド 21,350例，中国 17,779例 **血友病B**[7] 世界で37,998例 英国 1607例，フランス 1841例，ポーランド 477例，アイルランド 223例 米国 4300例，カナダ 727例 オーストラリア 549例，ニュージーランド 141例，日本 1252例 インド 3475例，中国 3782例	血友病Aおよび血友病Bはまれだが重篤な，生涯続く疾患である。生命を脅かす出血（自然または外傷による）に加え，衰弱性の関節障害など，複数の合併症がある。この疾患は患者の福祉およびQoLに大きな影響を及ぼす。
臨床症状および合併症	FVIIIまたはFIXの活性値に基づき，血友病は軽症，中等症または重症の3つの重症度に分類される。これらは異なる出血プロファイルと関連している。一般に，血友病Aおよび血友病Bのいずれでも，重症度が高いほど自然出血の傾向が高くなる[6]。 FVIIIまたはFIX活性の欠乏は筋肉，軟組織および関節への自然出血または外傷性出血を繰り返し引き起こす。関節への出血が繰り返されると，関節障害および進行性の関節損傷につながる。頭蓋内出血は患者の死亡率および病的状態に大きな影響を及ぼす重症合併症であることが知られている[50]。	

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
状態および臨床像の分析		
満たされていない医療ニーズ		
現行治療および満たされていない医療ニーズ	血友病Aおよび血友病Bの現在の標準治療は，定期補充療法と出血時補充療法のいずれでもFVIIIまたはFIXの補充であり，使用する凝固因子は血漿由来（SHL）と組換え型（EHL）がある。 • FVIIIまたはFIXの活性値を一時的に増加させることで，出血予防（定期補充療法）または止血（出血時補充療法）が実現される。 • 治療は可能な限り個別化される必要がある（年齢，静脈アクセス，出血表現型，活性値，凝固因子の状況など）。 • 投与頻度は週2回以上（SHL）から3～14日に1回（EHL）であり，静脈内投与する必要がある。 • 重症血友病A患者の最高39%および重症血友病B患者の最高5%という高い割合の患者で，投与されたFVIIIまたはFIX製剤が患者の体内で外来タンパク質とみなされ，これらの凝固因子に対するNAbが産生される。 上記の標準療法のほか，二重特異性抗体であるエミシズマブが血友病Aの予防で承認されている。さらに，コンシズマブが，日本では「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」で承認されている。さらに，新たなEHL FVIII製剤のエフアネソクトコグアルファが，日本では2023年9月に「血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制」で承認された。	現行の治療法は血友病Aおよび血友病B患者の臨床アウトカムを改善するが，煩わしい方法による頻回の投与を要することから，以下の点で依然として医療ニーズが満たされていない： • FVIIIまたはFIXのトラフ濃度が不十分であり，出血が完全に防止されない。 • FVIIIまたはFIXを高頻度で（静注の投与方法で）投与しなければならないことによる治療遵守の困難。 • QoLへの影響 • FVIIIまたはFIXの定期補充療法でインヒビターが産生された場合，予防治療に制限が生じる。
臨床効果（ベネフィット） マルスタシマブを12ヵ月（中央値：518.5日）以上投与した116例に基づく第3相データ（B7841005/B7841007試験）		
ABR	マルスタシマブの定期投与は，治療を要した出血のABRを指標として，出血時補充療法に対する優越性が示された。投与期のマルスタシマブの定期投与の平均ABRは3.20	**第3相** 本第3相検証的試験における主要有効性評価項目および重要な

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
	状態および臨床像の分析	
	（95% CI：2.10，4.88），観察期の出血時補充療法の平均ABRは39.86（95% CI：33.05，48.07）であり，ABR比は0.080（95% CI：0.057，0.113，両側p値<0.0001）であった。観察期との比較で治療を要した出血のABRの低下率は92.0%であった。 治療を要した出血の平均ABRにより評価したマルスタシマブの定期投与は，定期補充療法に対して非劣性を示した。平均ABRは，投与期のマルスタシマブの定期投与で5.09（95% CI：3.40，6.78），観察期の定期補充療法で7.90（95% CI：5.14，10.66）であり，ABRの差は−2.81（95% CI：−5.42，−0.20）であった。観察期との比較で治療を要した出血のABRの低下率は35.5%（95% CI：6.2，55.7）であった。 B7841005試験およびB7841007試験の併合解析において，主要評価項目（治療を要した出血のABR）により評価したマルスタシマブの定期投与としての有効性は，人種間および民族間でおおむね一致していた。治療を要した出血の平均ABRは，血友病Bの部分集団（3.86）と血友病Aの部分集団（4.83）で同程度であり，青年の部分集団（2.83）では成人の部分集団（4.97）より低かった。また，地理的地域別の治療を要した出血の平均ABRは，北米で2.33，中東で2.65，欧州で4.55，アジアで5.76であった。中央値では，北米で1.10，中東で2.01，欧州で1.50，アジアで2.03であった。すべての部分集団を通じて，非盲検長期継続投与試験であるB7841007試験での長期的な曝露によりABRの改善傾向が認められた。 B7841005試験において，治療を要した出血の平均ABRにより評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての出血時補充療法と比較した場合，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で一貫していた。 また，B7841005試験において，治療を要した出血の平均ABRにより評価したマルスタシマブの有効性は，前治療としての定期補充療法と比較した場合において，すべての部分集団（年齢別，血友病型別，人種別，民族別，地理的地域別）で概して一貫していた。一部の部分集団で，2.5を上回る95% CIの上限が認められたことについて，その部分集団内の例数が少ないことが要因の1つと考えられ，記述的解析の性質上，	副次有効性評価項目の目的は達成された。 12ヵ月のマルスタシマブ投与期間およびその後の最長約16ヵ月間の長期追跡期間に得られた第3相データは，第1/2相データからも裏付けられた。 TFPI阻害の作用機序を考慮すると，マルスタシマブは血友病Aおよび血友病Bの両集団ならびに成人および青年部分集団において同様に作用することが予測される。部分集団の症例数は小さく，実施した解析は記述的であった。

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

<table>
<tr><th>決定因子</th><th>根拠および不確定性</th><th>結論および理由</th></tr>
<tr><td colspan="3">状態および臨床像の分析</td></tr>
<tr><td></td><td>慎重に解釈する必要がある。なお，本治験は部分集団の差を検出するための検出力を有しておらず，多重性の調整は実施していない。</td><td></td></tr>
<tr><td>HRQoL</td><td>B7841005試験におけるHaem-A-QoLの身体的健康ドメインスコアについて，6ヵ月時点でのベースラインからの変化量の点推定値は，出血時補充療法と比べて優れていたが，統計的有意差は得られなかった。また，エフェクトサイズから，出血時補充療法に対するマルスタシマブの効果が中程度であることが示された。</td><td>身体的健康状態に関するPRO評価で数値的な改善が認められた。</td></tr>
<tr><td colspan="2">リスク
B7841005/B7841007試験から得られたマルスタシマブの安全性データ。これらの試験で，マルスタシマブは116例に平均510.7日間（中央値：518.5日，範囲：28.0～847.0日）投与され，これは162.2人年の曝露観察量に相当する。</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>
<table>
<tr><th>有害事象の概要</th><th>治験参加者数 N（%）</th></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>80 (69.0)</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象</td><td>9 (7.8)</td></tr>
<tr><td>死亡</td><td>0</td></tr>
<tr><td>治験薬と関連のある有害事象</td><td>24 (20.7)</td></tr>
<tr><td>AESI</td><td>合計：64 (55.2)
COVID-19：23 (19.8)
出血：16 (13.8)
注射部位反応：13 (11.2)</td></tr>
<tr><td>治験中止に至った有害事象</td><td>1 (0.9)</td></tr>
</table>
</td><td>マルスタシマブの忍容性は良好で，有害事象のほとんどは軽度～中等度であった。
B7841005試験およびB7841007試験において，インヒビター非保有コホートでは，治験責任医師により投与と関連があると判断された重篤な有害事象は1件のみであった。治験薬と関連がある有害事象により治験を中止した治験参加者の割合は低く，治験薬と関連のない有害事象による中止例は1例であった。
治験薬と関連がある有害事象の発現率は低く，当該事象のほ</td></tr>
</table>

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
状態および臨床像の分析		
	報告されたAESIの過半数はCOVID-19感染，出血および注射部位反応であった。出血は試験対象疾患の事象であった。	とんどは軽度～中等度であった。
重要な特定されたリスク	**血栓塞栓症** 健康な成人男性治験参加者を対象とした第1相試験（B7841009試験）において，深部静脈血栓症のリスク因子のない1例で，本剤300 mg単回投与の9日後かつアストラゼネカ社のCOVID-19 ワクチン［ChAdOx1-S（遺伝子組換え）］の2回目接種の29日後に，本剤との因果関係ありとされた深部静脈血栓症（非重篤）および肺塞栓症（重篤）が認められた。本治験参加者の血栓塞栓事象に対する措置は治験中止であり，本事象は回復した。 完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，本剤を投与した血友病A患者および血友病B患者に血栓塞栓症の発現はなかった。実施中の第3相長期継続投与試験（B7841007試験）において，データカットオフ後に血友病A患者1例に血栓塞栓症が報告された。	完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，本剤を投与した血友病A患者および血友病B患者に血栓塞栓症の発現はなかった。しかしながら，深部静脈血栓症のリスク因子のない健康な成人治験参加者1例において深部静脈血栓症（非重篤）および肺塞栓症（重篤）が認められた。また，実施中の第3相長期継続投与試験（B7841007試験）において，データカットオフ後に血友病A患者1例に血栓塞栓症が報告された。本剤の作用機序に基づくと，臨床使用時に血栓塞栓症が発現する可能性があることおよび血栓塞栓症が発現した場合，重篤で生命を脅かす可能性があることから，重要な特定されたリスクとして設定した。
重要な潜在的リスク	**ショック・アナフィラキシー**	本剤は皮下投与するタンパク製剤であり，本剤投与により

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
	状態および臨床像の分析	
	ショック・アナフィラキシーを含む過敏症について，MedDRAのSMQ*を用いて集計した。血友病患者を対象とした第1b/2相試験（B7841002試験）のインヒビター保有コホートにおいて，グレード3のそう痒症および紅斑性皮疹（因果関係あり，非重篤）が1例に報告された。血友病患者を対象とした第3相試験（B7841005試験）のインヒビター非保有コホートでは，グレード1のそう痒症（因果関係あり，非重篤）が3例およびグレード2のそう痒症（因果関係あり，非重篤）が1例に報告された。また，B7841005試験のインヒビター保有コホートの1例（血友病B）において，約9ヵ月間の本剤の投与後に，グレード3の発疹（因果関係あり，重篤）が報告された（カットオフ時点で未回復）。 血友病患者を対象とした第2相試験（B7841003試験）および第3相長期継続投与試験（B7841007試験）では，ショック・アナフィラキシーを含む因果関係を否定できない過敏症は報告されていない。 * MedDRA SMQのANAPHYLACTIC REACTION (SMQ) (Narrow)，ANGIOEDEMA (SMQ) (Broad and Narrow)，HYPERSENSITIVITY (SMQ) (Broad and Narrow)を集計した。	ADAの発現に伴い過敏症が誘発される可能性は否定できないことから，ショック・アナフィラキシーを重要な潜在的リスクとした。
	免疫原性 マルスタシマブに対するADA 長期継続投与試験を含めた第1b/2相併合試験（B7841002/B7841003試験）で，ADAの総発現割合は10.7%（3/28例）であった。長期継続投与試験を含めた第3相併合試験（B7841005/B7841007試験）で，ADAの総発現割合は19.8%（23/116例）であった。これらの試験の治験参加者において，安全性，有効性，薬物動態および薬力学に対するADAの影響は認められなかった。 マルスタシマブに対するNAb 長期継続投与試験を含む第1b/2相併合試験（B7841002/B7841003試験）において，NAb陽性例は認められなかった。長期継続投与試験を含む第3相併合試験（B7841005/B7841007試験）では，B7841005試験の6例にNAb陽性が認められた。B7841007試験ではNAb陽性は認められなかった。B7841005試験では，ADA陽性例に	本剤に対するADAの産生は，有効性や安全性に影響を及ぼす可能性がある。 本剤の臨床経験は限られていることから，重要な潜在的リスクとした。

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
	状態および臨床像の分析	
	おけるNAb陽性の発現割合は26.1%（6/23例），ADA評価可能例におけるNAb陽性の発現割合は5.2%（6/116例）であった。認められたNAbはいずれも投与に起因する一過性のものであった。試験終了時にNAb陽性であった治験参加者はいなかった。NAbの発現によるマルスタシマブの安全性，有効性，薬物動態および薬力学への影響は認められなかった。	
AESI	**血栓性微小血管症，播種性血管内凝固／消費性凝固障害** B7841002/B7841003試験およびB7841005/B7841007試験において，血栓性微小血管症および微小血管症／播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。	血栓性微小血管症および播種性血管内凝固／消費性凝固障害は認められなかった。
	注射部位反応 B7841005/B7841007試験では，両試験を通じて治験参加者で最長約28ヵ月間，申請用量でマルスタシマブが投与され，13例（11.2%）に注射部位反応が認められた。注入量1.0 mLで発現した注射部位反応のほとんどは軽度（12例，10.3%）で，中等度の事象はほとんどなく（1例，0.9%），重度の事象は認められなかった。 B7841002/B7841003試験では，両試験を通じて治験参加者に最長15ヵ月間，150 mgまたは300 mgの用量でマルスタシマブが投与され，10例（35.7%）に注射部位反応が認められた。認められた注射部位反応の過半数は軽度（6例，21.4%）であったが，中等度（2例，7.1%）および重度（2例，7.1%）の事象も認められた。グレード3の事象はB7841002試験において注入量1.5 mLの1例で発現した。	注射部位反応が認められ，これは本剤の副作用である。 注射部位反応の過半数は軽度で，注射部位反応による治験中止例はなかった。
	その他，継続的な監視または投与の変更を要する以下を含む有害事象：出血，肝障害，薬物性肝障害，肝臓関連の臨床検査値異常（トランスアミナーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ），高血圧 B7841005試験において，そう痒症（軽度および中等度，関連あり）が4例（3.4%），アレルギー性鼻炎（軽度および中等度，関連なし）が2例（1.7%），結膜炎，湿疹および発疹（いずれも軽度，関連なし）が各1例（0.9%）に報告された。	そう痒症は追跡調査を必要とする副作用として特定された。

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
状態および臨床像の分析		
	B7841005試験において，血栓性痔核（中等度，関連あり）が痔核の既往を有する1例に認められた。この事象は血栓塞栓症には分類されなかった。マルスタシマブの用量調節も行われず，治験参加者は本治験の治療を継続した。	
副作用	**頭痛，発疹およびそう痒症** B7841005/B7841007試験において，頭痛は8例（6.9%）に認められた。 B7841005/B7841007試験において，そう痒症は4例（3.4%）に認められた。 B7841005/B7841007試験において，発疹は1例（0.9%）に認められた。	頭痛，発疹およびそう痒症が認められ，これらは本剤の副作用である。
リスク管理	マルスタシマブは良好な忍容性を有し，治験薬と関連のある有害事象の発現割合は低かった。 完了した試験および進行中の試験のデータカットオフ時点において，本剤を投与した血友病A患者および血友病B患者に血栓塞栓症の発現はなかった。しかしながら，深部静脈血栓症のリスク因子のない健康な成人治験参加者1例において深部静脈血栓症（非重篤）および肺塞栓症（重篤）が認められた。また，実施中の第3相長期継続投与試験（B7841007試験）において，データカットオフ後に血友病A患者1例に血栓塞栓症が報告された。本剤の作用機序に基づくと，臨床使用時に血栓塞栓症が発現する可能性があることおよび血栓塞栓症が発現した場合，重篤で生命を脅かす可能性があることから，重要な特定されたリスクとして設定した。通常のリスク最小化策として，添付文書の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「11.1 重大な副作用」および「15.その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。また，追加のリスク最小化策として，医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。 本剤は皮下投与するタンパク製剤であり，本剤投与によりADAの発現に伴い過敏症が誘発される可能性は否定できないことから，ショック・アナフィラキシーを重要な潜在的リスクとした。添付文書の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。	申請適応症に関するマルスタシマブの有益性およびリスクを管理するために提案したリスク管理策に基づき，申請用量におけるマルスタシマブのベネフィット・リスクバランスは取れていると考える。

Table 6.　第VIII因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病A（先天性第VIII因子欠乏症）患者および第IX因子に対するインヒビターを保有しない12歳以上の血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者の治療におけるマルスタシマブのベネフィット・リスク評価の要約

決定因子	根拠および不確定性	結論および理由
状態および臨床像の分析		
	免疫原性についても，本剤に対するADAの産生は，有効性や安全性に影響を及ぼす可能性があり，本剤の臨床経験は限られていることから，重要な潜在的リスクとした。添付文書の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。	

7. 参考文献

1 Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. Pediatr Rev 2013;34(7):289-94.

2 Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, et al. Biology of tissue factor pathway inhibitor. Blood 2014;123(19):2934-43.

3 Broze GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci 2012;17(1):262-80.

4 White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001;85(3):560.

5 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014;12(11):1935-9.

6 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26(Suppl 6):1-158.

7 World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2021. October 2022.

8 Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, et al. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. Hemophilia 2020;26(3):487-93.

9 US CDC. Hemophilia: Data & statistics on hemophilia. Last reviewed August 2022.

10 Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med 2019;171(8):540-6. doi:10.7326/M19-1208.

11 血液凝固異常症全国調査 令和 5 年度報告書. 東京, エイズ予防財団, 2024.

12 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357(6):535-44.

13 Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119-27.

14 Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet 2012;379(9824):1447-56.

15 Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013;369(24):2313-23.

16 Lambert T, Benson G, Dolan G, et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. Ther Adv Hematol 2018;9(9):295-308.

[17] Chowdary P. Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice - Expectations, opportunities and challenges. Thromb Res 2020;196:609-17.

[18] Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, et al. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. Haemophilia 2019;25(6):946-52.

[19] Altuviiio USPI. Waltham, MA. Bioverativ Therapeutics Inc. March 2023.

[20] 医薬品医療機器総合機構：エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え），審査報告書（2023 年 8 月）

[21] 医薬品医療機器総合機構：エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2018 年 2 月）

[22] 医薬品医療機器総合機構：エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2018 年 11 月）

[23] 医薬品医療機器総合機構：エミシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2022 年 5 月）

[24] 医薬品医療機器総合機構：コンシズマブ（遺伝子組換え），審査報告書（2023 年 7 月），審査報告書（2024 年 4 月）

[25] European Medicines Agency BeneFIX SmPC. Union Register of medicinal products for human use. Decision number C(2021)7004 (final) 22 September 2021.

[26] Lillicrap D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? Thromb Res 2008;122(Suppl 4):S2-8.

[27] Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. Br J Haem 2007;138(5):580-6.

[28] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013;368(3):231-9.

[29] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia 2003;9(4):418-35.

[30] Sultan Y. French Hemophilia Study Group. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. Thromb Haemost 1992;67(6):600-2.

[31] Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Br J Haematol 2006;133(6):591-605.

[32] Hay CRM, Baglin TP, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Br J Haematol 2000;111(1):78-90.

[33] Hemlibra USPI. San Francisco, CA. Genentech, Inc. October 2018.

[34] Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT. Fitusiran prophylaxis in severe haemophilia without inhibitors. Lancet Haematol 2023;10(5):e308-9.

[35] 血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019 年補遺版　ヘムライブラ（エミシズマブ）使用について. 血栓止血誌 2020;31(1):93-104.

[36] Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia 2012;18(3):e173-87.

[37] Kaczmarek R, Herzog RW. Treatment-induced hemophilic thrombosis? Mol Ther 2022;30(2):505-6.

[38] Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: a primer for the general haematologist. EJHaem 2022;3(3):584-95. https://doi.org/10.1002/jha2.442

[39] Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2023;401(10386):1427-37.

[40] Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. Res Pract Thromb Haemost 2023;7(4):100179.

[41] Peyvandi F, Garagiola I, Abbattista M. Fitusiran in haemophilia: a breakthrough drug with many unknowns. Lancet 2023;401(10386):1400-1.

[42] Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: early termination of the multiple-dose, dose-escalating Phase 2 study due to thrombosis. Haemophilia 2022;28(5):702-12.

[43] Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2023;389(9):783-94.

[44] Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. N Engl J Med 2017;377(1):62-70.

[45] Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Draft Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Drug Evaluation and Research (CDER); December 2019.

[46] European Medicines Agency Hemlibra SmPC. Union Register of medicinal products for human use. Decision number C(2023)671 (final), 23 January 2023. European Commission.

[47] von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. N Engl J Med 2023;388(4):310-8.

[48] Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); January 2006.

[49] FDA. The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-focused drug development initiative hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand Disease and other heritable bleeding disorders. Public meeting 22 Sep 2014, report date May 2016.

[50] Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus 2019;17(5):378-84.