

審査報告書

令和 7 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ジビイ静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名] ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 7 歳以上 12 歳未満の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

（変更なし）

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5 mL を超える注射速度は避けること。

~~通常、12~~ 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、~~通常、12~~ 歳以上の患者には、通常、体重 1 kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1

(修正反映版)

kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 2 日

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

申請品目

〔販 売 名〕 ジビイ 静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000

〔一 般 名〕 ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)

〔申 請 者〕 バイエル薬品株式会社

〔申請年月日〕 令和 6 年 10 月 30 日

〔剤形・含量〕 1 バイアル中にダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

〔申請時の効能・効果〕

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

(変更なし)

〔申請時の用法・用量〕

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5 mL を超える注射速度は避けること。

通常、127 歳以上の患者には、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には、体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

(下線部変更)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、FVIII の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対しては、従前より出血のコントロールを基軸においた治療が行われており、出血時の FVIII 製剤補充による止血治療に加えて、重症の血友病 A 患者を中心に、出血頻度を減らすこと（出血傾向の抑制）等を目的として FVIII や組織因子経路インヒビター（TFPI）を標的とする医薬品の定期補充療法が実施されている。本邦では、FVIII を標的とする医薬品として、複数の人血漿由来及び遺伝子組換え FVIII 製剤並びに FIXa と FX に結合して FVIII の補因子機能を代替するモノクローナル抗体であるエミシズマブ製剤が、TFPI を標的とする医薬品として、TFPI を阻害するモノクローナル抗体であるコンシズマブ製剤及びマルスタシマブ製剤が承認されている。

本薬は、血漿中半減期を延長することを目的に FVIII に PEG を結合させた PEG 化遺伝子組換え FVIII 製剤であり、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした用法・用量で 2018 年 9 月に承認されている。

今般、7 歳以上 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験 21824）及び 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験 15912）の成績に基づき、本薬の 7 歳以上 12 歳未満における用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本薬は 2025 年 5 月時点で、米国、欧州を含む 50 以上の国又は地域で承認されており、そのうち、米国では 7 歳以上 12 歳未満の適応を取得している。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、海外第Ⅲ相試験（初回承認時 CTD 5.3.5.2.5：試験 15912（主試験））における層別解析の年齢区分を、6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満から 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満に変更して再解析した結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（初回承認時 CTD 5.3.5.2.5：試験 15912（主試験）、実施期間：2013 年 5 月～2015 年 3 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える）、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）34 例（7 歳未満：18 例、7 歳以上 12 歳未満：16 例）で薬物動態の検討が行われた。本薬 60 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 20～30 分から 72 時間までの少なくとも 4 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、7 歳未満と比較して、7 歳以上 12 歳未満の AUC は約 34%程度高値であり、 $C_{\max}$ はわずかに高く、 $t_{1/2}$ はわずかに長かった。

表 1 12 歳未満における薬物動態パラメータ（幾何平均値（CV%））^{a)}

	7 歳未満（15 例 ^{b)} ）	7 歳以上 12 歳未満（12 例 ^{c)} ）
AUC (IU・h/dL)	2120 (38.1)	2840 (20.3)
$C_{\max}$ (IU/dL)	118 (17.9) ^{d)}	128 (19.9) ^{e)}
$t_{1/2}$ (h)	14.6 (27.5)	15.6 (23.5) ^{f)}
MRT (h)	20.0 (26.6)	23.5 (24.4)
CL (dL/h/kg)	0.0285 (39.3)	0.0211 (19.6)
V_{ss} (dL/kg)	0.569 (24.9)	0.496 (20.2)

a) 血漿中の FVIII 活性は合成基質法（定量下限：1.5 IU/dL）により測定。

b) 投与量の逸脱が認められた 1 例、曝露量が低く外れ値と判断された 1 例、評価可能とされたパラメータが $C_{\max}$ のみであった 1 例を除く。

c) 投与量の逸脱が認められた 1 例、評価可能とされたパラメータが $t_{1/2}$ のみであった 2 例、 $C_{\max}$ のみであった 1 例を除く。

d) 評価可能とされたパラメータが $C_{\max}$ のみであった 1 例を含む（N=16）。

e) 評価可能とされたパラメータが $C_{\max}$ のみであった 1 例を含む（N=13）。

f) 評価可能とされたパラメータが $t_{1/2}$ のみであった 2 例を含む（N=14）。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の 7 歳以上 12 歳未満の血友病 A 患者における薬物動態について、以下のとおり説明している。

直接的な比較は行っていないものの、試験 15912（主試験）の 7 歳以上 12 歳未満における本薬投与時の半減期の算術平均値±標準偏差は 16.0 ± 3.6 時間であり、既存の半減期標準型の FVIII 製剤の半減期の算術平均値±標準偏差（コバールトリイ¹⁾： 12.0 ± 2.1 時間（6 歳以上 12 歳未満）、アドベイト²⁾： 10.9 ± 1.6 時間（5 歳以上 12 歳未満）と比べて長いことが示された。また、初回承認時に評価済みの本薬の臨床試験（試験 13401 及び試験 13024）における 12 歳以上の薬物動態パラメータ³⁾と比較して、試験 15912（主試験）の 7 歳以上 12 歳未満における CL は高値であり、 $t_{1/2}$ は短かった。

したがって、7 歳以上 12 歳未満における定期的な投与の投与間隔を週 2 回投与とし、用量を 12 歳以上の $30 \sim 40$ IU/kg よりわずかに高い $40 \sim 60$ IU/kg とすることは、薬物動態の観点からも妥当である。

¹⁾ 米国添付文書（<https://www.fda.gov/media/96215/download?attachment>）

²⁾ 米国添付文書（<https://www.fda.gov/media/70008/download>）

³⁾ 「平成 30 年 8 月 2 日付け審査報告書 ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000」

6.2 参照

機構は、申請者の説明を了承するが、7歳以上12歳未満における用法・用量の適切性については、試験15912及び7歳以上12歳未満の血友病A患者を対象に実施した試験21824（7.1参照）で規定されていた用法・用量や、有効性及び安全性の結果も含めて議論する必要があるため、7.R.4で議論する。

また、ADA（抗本薬抗体、抗PEG抗体及び抗PEG IgM抗体）については、7.R.3.1で議論する。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として海外第Ⅲ相試験2試験（CTD 5.3.5.2.1：試験21824（主試験）、CTD5.3.5.2.2：試験15912（継続投与期間））の結果及び参考資料として海外第Ⅲ相試験（初回承認時CTD 5.3.5.2.5：試験15912（主試験））の結果が提出された。臨床試験の一覧を表2に示す。また、海外第Ⅲ相試験2試験（試験15912（主試験）及び試験21824（主試験））の併合解析結果（CTD 5.3.5.3.1）も評価資料として提出された（7.R.2.1～3、7.R.3.1参照）。

表2 臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	21824 (主試験)	Ⅲ	治療歴のある重症血友病A患者（7歳以上12歳未満）	35例	本薬40 IU/kg（60 IU/kgまで増量可）を週2回 ^{a)} 50曝露日以上かつ6カ月以上静脈内投与	安全性 有効性
	海外	15912 (継続投与期間)	Ⅲ	試験15912の主試験又はパート2 ^{b)} を完了した被験者	59例（6歳未満：32例、6歳以上12歳未満：27例）	治験担当医師の裁量で本薬25～60 IU/kgを週2回、45～60 IU/kgを5日ごと、又は60 IU/kgを7日ごとに主試験又はパート2との累計で100曝露日以上静脈内投与	安全性 有効性
参考	海外	15912 (主試験)	Ⅲ	治療歴のある重症血友病A患者（0歳以上12歳未満）	61例（6歳未満：32例、6歳以上12歳未満：29例） このうち、今回の申請対象である7歳以上12歳未満：25例	治験担当医師の裁量で本薬25～60 IU/kgを週2回、45～60 IU/kgを5日ごと、又は60 IU/kgを7日ごとに50曝露日以上かつ6カ月以上静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態

a) 試験15912では投与間隔として週2回、5日ごと、7日ごとが設定されていたが、ほとんどの被験者では治験担当医師の判断により週2回又は5日ごと投与が選択されたため、試験21824では週2回投与を主試験で検討し、実施中の継続投与期間では週2回投与に加えて5日ごと投与も選択可能とした。

b) 治療歴のある6歳未満の重症血友病A患者を対象に、本薬25～60 IU/kgを12週間週2回投与した（初回承認時CTD5.3.5.2.7）。

臨床試験の概略を以下に示す。なお、試験15912（主試験）⁴⁾は初回承認時に評価済みであることから記載は省略し、継続投与期間についてのみ記載する。試験15912（主試験）における7歳以上12歳未満の薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：試験21824（主試験）、実施期間：2022年3月～2024年1月）

FVIII製剤による治療歴のある（FVIII製剤の曝露日数が50日以上）、インヒビターを保有しない7歳以上12歳未満の重症血友病A（FVIII活性値が1%未満）の男児（目標症例数30例⁵⁾）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外7カ国17施設で実施された。

本試験は、実施済みの試験15912（主試験）⁴⁾における7歳以上12歳未満の25例のデータと併合して投与中止又は中断に至った注目すべき有害事象（AESI）（過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効

⁴⁾「平成30年8月2日付け審査報告書 ジビイ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000、同静注用3000」7.3.1参照

⁵⁾試験15912における7歳以上12歳未満（25例）のデータと本試験のデータを併合して、主要評価項目であるAESIの発現割合についてベイズ流の方法を用いて解析することを前提に、本試験の目標被験者数が設定された。AESIの発現割合の事前分布として中立的なBeta（1/4,1/4）を設定し、AESIの発現がベータ二項分布に従うと仮定した。本試験の被験者数を30例、そのうちAESIを発現する被験者を5%未満と仮定した場合、併合解析の結果、AESIの真の発現割合が5%未満となる事後確率は90%を超える。

性の欠如)の発現割合を解析する前提で実施するとされたことから、試験デザインは試験 15912 (主試験)と同様とされた(7.R.1 参照)。

用法・用量は、本薬 40 IU/kg を週 2 回定期的に静脈内投与することとされ、活動量及び過去の治療歴等を踏まえ、被験者ごとに必要に応じ医師の判断により試験期間中いつでも最大 60 IU/kg まで増量可能とされた。投与期間は 6 カ月以上かつ 50 曝露日数以上とされた。

本試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 35 例全例が安全性解析対象集団(SAF)とされた。試験に組み入れられ、電子患者日誌に投与又は出血のデータがない、又は投与を受けたが電子患者日誌に投与又は出血のデータが 3 カ月間未満であった 3 例を除く 32 例が mITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

SAF 及び mITT における被験者当たりの本薬の曝露日数(平均値±標準偏差[範囲])は、それぞれ 48.9 ± 14.2 [1, 59] 日及び 53.0 ± 4.0 [35, 59] 日であった。また、50 曝露日数以上の投与を完了した被験者はいずれも 31 例(88.6%及び 96.9%)であった。

本試験の主要評価項目は、投与開始から 4 曝露日目までに発現した AESI とされ、高力価(1:64)の抗 PEG IgM 抗体による有効性の欠如の AESI が 1 例に認められた。この 1 例では治験薬の投与が中断され、抗体が消失した後に投与が再開された。

安全性について、60% (21/35 例)の被験者で本薬の初回投与から最終投与後 7 日目までに有害事象が認められた。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。5%以上に発現した有害事象は表 3 のとおりである。

表 3 5%以上に発現した有害事象(試験 21824 (主試験)、SAF : 35 例)

事象名	例数 (%)
咳嗽	4 (11.4)
発熱	3 (8.6)
インフルエンザ	3 (8.6)
頭痛	3 (8.6)
腹痛	2 (5.7)
上咽頭炎	2 (5.7)
副鼻腔炎	2 (5.7)
ウイルス性咽頭炎	2 (5.7)
四肢痛	2 (5.7)

MedDRA ver.26.1

治験薬と関連のある有害事象は、3 例(8.6%) 5 件(薬効欠如(1 件)、注入部位疼痛(3 件)及び注射部位そう痒感(1 件)各 1 例(2.9%))に認められた。注入部位疼痛を除き主試験終了時には回復した。

重篤な有害事象は腹痛 1 例(2.9%) 1 件が認められ、転帰は回復であり、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

有効性について、主試験における治療を要した出血及び全ての出血の ABR⁶⁾の中央値[範囲]は、それぞれ 0.00 [0.0, 10.4] 回/年及び 0.92 [0.0, 49.5⁷⁾] 回/年であった。治療を要した出血(21 件)の止

⁶⁾ ABR = (自然出血及び外傷性出血を合わせた出血回数 × 365.25 × 24 × 60) / 本薬投与期間(分)

試験 21824 では治療の有無に関わらず出血事象のデータを収集したが、試験 15912 では治療を不要とした出血事象のデータは収集していない。

⁷⁾ 当該被験者は、本試験開始前に同様の頻度で鼻出血を報告しており、試験期間中に外科手術を受け、術後の出血回数は減少した。

血効果に対する被験者又は親（介護者）による表 4 に基づく評価が「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合は 71.4%（15/21 回）であった。

表 4 出血事象に対する被験者による本薬の止血効果に係る評価基準

評価	基準
非常に良好	速やかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められ、追加投与を必要としない。
良好	明らかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められたが、完全な消失には 1 回以上の追加投与を必要とする可能性がある。
中程度	わずかに鎮痛又は出血兆候の改善傾向が認められたが、完全な消失には 1 回以上の追加投与を必要とした。
不十分	疼痛又は出血兆候の改善が認められない、又は悪化した。

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験 15912（継続投与期間）、実施期間：2014 年 3 月～2020 年 2 月）

試験 15912 の主試験又はパート 2 のいずれかを完了し、継続投与期間への参加の同意が得られた FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える）、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A（FVIII 活性値が 1%未満）の男児を対象に、本薬の長期の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照の継続投与試験が海外 14 カ国 32 施設で実施された。

用法・用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて、本薬 25～60 IU/kg を週 2 回、45～60 IU/kg を 5 日ごと、又は 60 IU/kg を 7 日ごとのいずれかで定期的に静脈内投与することとされた。投与間隔及び用量はいつでも変更が可能とされた。投与期間は主試験又はパート 2 との累計で 100 曝露日数以上（継続投与期間で 50 曝露日数以上）又は本薬の製造販売承認までとされた。出血時には、出血の種類、部位及び重症度に応じ、1 回 60 IU/kg を超えない範囲で本薬を投与することとされた。小手術が実施される場合には、術前、必要に応じて術前投与後 24 時間から 48 時間に追加投与を行うが、その後も被験者の状態に応じて追加投与を検討することとされた。

試験 15912 の主試験又はパート 2 を完了した 61 例のうち、59 例（6 歳未満 32 例、6 歳以上 12 歳未満 27 例）が継続投与期間に組み入れられた。継続投与期間に組み入れられた 59 例全例が本薬を 1 回以上投与され SAF とされた。また、SAF に含まれ電子患者日誌に投与又は出血のデータを有する被験者（SAF の全例）が ITT とされた。

SAF における被験者当たりの継続投与期間における本薬の曝露日数（平均値±標準偏差 [範囲]）は、 373.7 ± 139.3 [42, 612] 日（6 歳未満： 333.7 ± 149.7 [42, 597] 日、6 歳以上 12 歳未満： 421.2 ± 110.6 [210, 612] 日）であった。また、100 曝露日数以上の投与を完了した被験者は、58 例（98.3%）であった。

安全性について、継続投与期間において、94.9%（56/59 例）（6 歳未満：96.9%（31/32 例）、6 歳以上 12 歳未満：92.6%（25/27 例））に有害事象が認められた。いずれかの集団で 5 例以上に発現した有害事象は表 5 のとおりである。

表 5 5 例以上に発現した有害事象 (試験 15912 (継続投与期間)、SAF)

	6 歳以上 12 歳未満 (27 例)	6 歳未満 (32 例)	全例 (59 例)
事象名	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
頭痛	13 (48.1)	3 (9.4)	16 (27.1)
上咽頭炎	10 (37.0)	9 (28.1)	19 (32.2)
口腔咽頭痛	9 (33.3)	5 (15.6)	14 (23.7)
鼻出血	8 (29.6)	8 (25.0)	16 (27.1)
四肢痛	8 (29.6)	6 (18.8)	14 (23.7)
発熱	7 (25.9)	17 (53.1)	24 (40.7)
関節痛	7 (25.9)	4 (12.5)	11 (18.6)
腹痛	7 (25.9)	2 (6.3)	9 (15.3)
咳嗽	6 (22.2)	10 (31.3)	16 (27.1)
嘔吐	6 (22.2)	6 (18.8)	12 (20.3)
鼻炎	6 (22.2)	3 (9.4)	9 (15.3)
インフルエンザ	5 (18.5)	5 (15.6)	10 (16.9)
関節損傷	5 (18.5)	5 (15.6)	10 (16.9)
転倒	5 (18.5)	2 (6.3)	7 (11.9)
靱帯捻挫	5 (18.5)	2 (6.3)	7 (11.9)
頭部損傷	4 (14.8)	9 (28.1)	13 (22.0)
下痢	4 (14.8)	3 (9.4)	7 (11.9)
悪心	4 (14.8)	3 (9.4)	7 (11.9)
疼痛	4 (14.8)	1 (3.1)	5 (8.5)
挫傷	3 (11.1)	7 (21.9)	10 (16.9)
胃腸炎	3 (11.1)	5 (15.6)	8 (13.6)
上気道感染	3 (11.1)	6 (18.8)	9 (15.3)
外傷後疼痛	3 (11.1)	4 (12.5)	7 (11.9)
腱炎	3 (11.1)	3 (9.4)	6 (10.2)
四肢損傷	2 (7.4)	8 (25.0)	10 (16.9)
扁桃炎	2 (7.4)	5 (15.6)	7 (11.9)
耳感染	2 (7.4)	3 (9.4)	5 (8.5)
咽頭炎	2 (7.4)	3 (9.4)	5 (8.5)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (7.4)	3 (9.4)	5 (8.5)
皮下血腫	2 (7.4)	3 (9.4)	5 (8.5)
血腫	1 (3.7)	5 (15.6)	6 (10.2)
歯肉出血	1 (3.7)	4 (12.5)	5 (8.5)
出血性関節症	1 (3.7)	4 (12.5)	5 (8.5)
副鼻腔炎	0	5 (15.6)	5 (8.5)

MedDRA ver.22.1

治験薬と関連のある有害事象は 4 例 (6.8%) 5 件に認められた。その内訳は、抗第 VIII 因子抗体陽性・関節痛 1 例各 1 件 (6 歳以上 12 歳未満)、抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例 2 件 (6 歳以上 12 歳未満 : 1 例 1 件、6 歳未満 : 1 例 1 件) 及び筋痙縮 1 例 1 件 (6 歳未満) であった。抗第 VIII 因子抗体陽性について、いずれも 1 回の測定で低力価の第 VIII 因子インヒビターの疑いと判定され、2 回目の測定では確認されず、ELISA 法での測定で抗本薬抗体は検出されなかった。転帰はいずれも回復であった。

重篤な有害事象は、20 例 (33.9%) 40 件に認められ (6 歳以上 12 歳未満 : 7 例 19 件、6 歳未満 : 13 例 21 件)、その内訳 (事象ごとに記載) は、6 歳以上 12 歳未満では抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例 2 件、腹痛 2 例 2 件、胃炎 1 例 2 件、クローン病 1 例 2 件、医療機器関連敗血症、医療機器閉塞、ウイルス感染、滑膜整復、傾眠、出血性関節症、身体的暴行、頭痛、中耳炎、肺炎、複視各 1 例 1 件、6 歳未満では出血性関節症 4 例 4 件、頭部損傷 3 例 3 件、失神 1 例 2 件、胃腸炎、咽頭出血、心筋症、兎径ヘルニア、中心静脈カテーテル除去、虫垂炎、停留精巣、皮膚裂傷、腹壁血腫、扁桃の炎症、脳振盪、腓骨骨折各 1 例 1 件であった。このうち、6 歳以上 12 歳未満の 2 例 2 件の抗第 VIII 因子抗体陽性は本薬との因果関係ありと判断された。本薬の投与中止に至った有害事象は 6 歳未満に 1 例 1 件 (心筋症) 認められ、本薬との関連はないと判断された。転帰は当該心筋症の症例を除きいずれも回復した。試験期間中、死亡は認められなかった。

有効性について、継続投与期間における治療を要した出血の ABR^{d)} の中央値 [範囲] は、1.64 [0.0, 17.5] 回/年 (6 歳未満 : 1.54 [0.0, 17.5] 回/年、6 歳以上 12 歳未満 : 1.89 [0.0, 8.3] 回/年) であった。また、治療を要した出血の止血効果に対する被験者又は親 (介護者) による表 4 に基づく評価が「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合は 87.4% (583/667 回) (6 歳未満 : 92.9% (300/323 回)、6 歳以上 12 歳未満 : 82.3% (283/344 回)) であった。継続投与期間において 14 例で 17 件の小手術が行われ、小手術時に外科医又は治験責任 (分担) 医師により評価された表 6 に基づく本薬の止血効果は、「中程度」と判断された 1 件 (抜歯) を除き「非常に良好」又は「良好」であった。

表 6 術中及び術後の有効性評価の基準^{a)}

評価	術中	術後
非常に良好	予想を下回る失血量	他の FVIII 製剤と同等又はより良好
良好	予想どおりの失血量	他の FVIII 製剤と概ね同等
中程度	予想を上回る失血量	最適とはいえないが、治療レジメンの変更は不要
不十分	コントロール不能な出血	不十分な止血効果により破綻出血が認められ、治療レジメンの変更が必要

a) 術中の評価は外科医又は治験責任 (分担) 医師が行い、術後の評価は外科医が行った。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

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

本申請の目的は、用法・用量において本薬の使用可能な年齢の下限を 12 歳から 7 歳に変更し、併せて 7 歳以上 12 歳未満の用法・用量を追加することである。今回の申請にあたり、7 歳以上 12 歳未満の治療歴のある血友病 A 患者を対象とし、本薬投与開始から 4 曝露日までに過敏症反応及び抗 PEG 抗体に関連する有効性の欠如 (AESI) が発現する潜在的リスクについて、更なる評価を行うことを目的とし、海外第Ⅲ相試験 (試験 21824 (主試験)) を新たに計画した。当該試験は、初回承認時に評価資料として提出した海外第Ⅲ相試験 (試験 15912 (主試験)) の組入れ時に 7 歳以上 12 歳未満であった被験者 25 例のデータと併合した上で、本薬の安全性及び有効性を評価することを前提に、試験 15912 (主試験) と同様のデザインとした。また、併合解析の計画は試験 21824 (主試験) の結果が得られる前に作成した。試験計画の主な相違点は表 7 のとおりであるが、これらの差異が安全性及び有効性評価に与える影響は限定的であり、両試験を併合した結果に基づき安全性及び有効性を評価することは可能と考える (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

表 7 試験 21824 (主試験) 及び試験 15912 (主試験) の試験計画の主な相違点

	試験 21824 (主試験)	試験 15912 (主試験)
実施国	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、イタリア、ノルウェー、トルコ、米国	アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、英国、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、米国
選択基準	7 歳以上 12 歳未満の男児	12 歳未満の男児 ^{a)}
除外基準	スクリーニング時点で FVIII インヒビターの力価が 0.6 BU/mL 以上あるもの。患者は FVIII 製剤の投与を検査前 2～3 週間以内に受けているが、スクリーニング検体の採取前 48 時間 ^{b)} 以内には受けていないこと。	スクリーニング時点で FVIII インヒビターの力価が 0.6B U/mL 超であるもの。患者は FVIII 製剤の投与を検査前 2～3 週間以内に受けているが、スクリーニング検体の採取前 72 時間以内には受けていないこと。
	治療期間中に大手術が計画されているもの ^{c)}	設定なし
	過去 6 カ月以内に市販の FVIII 機能代替製剤 (エミシズマブ) の皮下投与を受けたもの ^{d)}	設定なし
	以前に本薬の治験に参加していたもの	設定なし
投与群	週 2 回 40 IU/kg (60 IU/kg まで増量可能) ^{e)}	週 2 回 (25～60 IU/kg) 5 日ごと (45～60 IU/kg) 7 日ごと (60 IU/kg)
AESI の定義	有効性の欠如は、FVIII インヒビター非存在下での FVIII 活性の異常低値と定義 (投与後に高力価の抗 PEG 抗体 (1:16 より高い) を伴って FVIII 活性が検出できない又は 15 IU/dL より低い、あるいは、抗 PEG 抗体により、出血に対する適切な予防を維持するために用量及び/又は投与間隔を変更しても、FVIII 活性を維持するための生体内回収率が不十分な場合。ただし、投与量の増加及び/又は投与間隔の短縮により、十分な出血予防効果が達成されている場合は低い回収率及び/又は投与後の FVIII 活性を有効性の欠如とはみなさない)	有効性の欠如 ^{f)} は、予期せぬ出血、出血の治療に対して本薬に応答しない、あるいは十分に応答しないとして、治験責任 (分担) 医師によって臨床的に有効性の欠如の疑いと判断されたものとして定義 (該当する被験者は本薬の投与前後の FVIII 活性を中央検査で確認し記録)

- a) 併合解析には 7 歳以上 12 歳未満の被験者 25 例のデータを用いた。
- b) 試験 15912 (主試験) が実施された約 10 年前と比較して、試験 21824 (主試験) 実施時では標準治療として出血時投与から定期的投与へ移行しており、一部の被験者では隔日投与の治療を受けていたため、ウォッシュアウト期間を短縮した。
- c) 試験 15912 (主試験) では設定されていなかったものの、結果として 7～12 歳未満の被験者では手術がなかったため被験者背景を揃える目的で設定した。
- d) 試験 15912 (主試験) 実施時点ではエミシズマブは未承認であったため、被験者背景が異なることを避けるために設定した。
- e) 試験 15912 (主試験) では医師の判断によりほとんどが週 2 回又は 5 日ごとの投与が選択されたため、試験 21824 では週 2 回投与を主試験で検討し、実施中の継続投与期間では週 2 回投与に加えて 5 日ごと投与も選択可能とした。
- f) 7 歳以上 12 歳未満の被験者では、有効性の欠如の定義に該当する被験者はいなかった。

また、臨床データパッケージに日本人は含まれていないが、以下の理由から試験 15912 (主試験及び継続投与期間) 及び試験 21824 (主試験) での本薬の安全性及び有効性の評価は、日本人にも適用できると考える。

- ① 血友病 A 患者の疫学的背景、診断方法、重症度分類、病態、治療方針及び FVIII 製剤の投与量に対する血漿中の FVIII の反応性等は国内外で同様であり、内因性及び外因性の民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられること。
- ② 試験 13024 において 18 歳以上⁸⁾ の日本人と非日本人集団で血漿中 FVIII 活性の推移及び薬物動態パラメータは同程度であったこと³⁾ 及びタンパク製剤である本薬の消失には遺伝子多型のある薬物代謝酵素の関与はなく、薬物動態が民族差の影響を受ける可能性は低いことから、7 歳以上 12 歳未満の患者の薬物動態においても日本人と非日本人の間で差があるとは想定されないと考えること。
- ③ 本薬の初回承認時には、①及び②も踏まえ、試験 13024 及び試験 15912 (主試験) の結果に基づき、血友病 A 患者に対する全集団で認められた本薬の有効性は日本人においても期待でき、12 歳以上における安全性プロファイルも良好と考えられたこと。

機構は、以下のように考える。

⁸⁾ 試験 13024 は 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者を対象とした試験であるが、18 歳未満の日本人は組み入れられなかった。

初回承認時の判断と同様に、7歳以上12歳未満においても血友病A患者を含むFVIII欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のためにFVIIIを補充するとの治療コンセプト等は、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薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。また、国内の血友病A患者5,956例のうち、6歳以上15歳以下は682例と報告されており（厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和6年度報告書）、本邦において本薬の投与対象となる7歳以上12歳未満の血友病A患者は極めて限られている。以上の状況及び申請者の説明を踏まえると、試験15912（主試験及び継続投与期間）及び試験21824（主試験）に日本人被験者は含まれていないものの、当該試験結果を利用し、7歳以上12歳未満の日本人における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

本審査では、7歳以上12歳未満に対する本薬の有効性及び安全性について、試験15912及び試験21824の主試験の併合解析の結果を評価する。また、長期投与時の有効性及び安全性について、試験15912（継続投与期間）の結果も評価する。

7.R.2 有効性について

本薬の有効性について、申請者は7.R.2.1～7.R.2.4のように説明している。

7.R.2.1 定期的な投与の有効性について

有効性を評価するために、試験15912（主試験）の7歳以上12歳未満及び試験21824（主試験）のデータを用いて併合解析を実施した。有効性解析対象集団は、7歳以上12歳未満の重症血友病A患者で、本薬の投与を1回以上受け、3カ月間以上の電子患者日誌によるデータを有し、FVIIIインヒビターを発生していない被験者とした。60例（試験21824（主試験）35例、試験15912（主試験）25例）が本薬の投与を受け、このうち試験21824（主試験）を完了しなかった3例を除いた57例（試験21824（主試験）32例、試験15912（主試験）25例）が有効性の併合解析集団に含まれた。主要な有効性評価項目は治療を要した出血のABR⁹⁾とされ、本薬の投与間隔別に2つの被験者集団（週2回投与集団¹⁰⁾及び全投与集団¹¹⁾）に分けて評価された。週2回投与集団には試験21824（主試験）の32/32例及び試験15912（主試験）の10/25例が含まれた。

週2回投与集団及び全投与集団における被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）[範囲]は、それぞれ53.8±4.0 [35, 62] 日及び53.8±3.8 [35, 63] 日であった、また、50曝露日数以上の投与を完了した被験者はそれぞれ41例（97.6%）及び56例（98.2%）であった。

治療を要した出血のABRは表8のとおりであった。

⁹⁾ ABR（回／年）＝（自然出血、外傷性出血及び関節内出血の種類別、又は全出血（自然出血及び外傷性出血の合計）の出血回数×365.25×24×60）／本薬投与期間（分）

¹⁰⁾ 週2回投与集団：少なくとも3カ月間、各試験期間において週2回の投与間隔で本薬の定期的投与を受け、投与間隔を変更しなかった被験者。各試験のいずれも週2回定期投与を行ったことから本集団を有効性の主要な併合解析集団と定義。

¹¹⁾ 全投与集団：投与間隔に関わらず本薬の投与を受けた全ての被験者（週2回投与集団を含む）。投与間隔を延長しても治療効果が得られた被験者は週2回の投与間隔でも治療効果が得られると想定されるため、投与間隔を延長して投与された被験者も含めた集団を対象に評価を実施。なお、投与間隔の延長は試験15912（主試験）のみで行われた。

表 8 治療を要した出血の ABR⁹⁾ (併合解析、有効性解析対象集団)

		週 2 回投与集団 (42 例)	全投与集団 (57 例)
全出血	治療を要した出血が生じた被験者数	12	25
	治療を要した出血回数 (回)	36 ^{a)}	84 ^{a)}
	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	1.7±3.0
		中央値 [範囲]	0.0 [0, 10]
		推定値 [95%信頼区間] ^{b)}	1.96 [1.01, 3.82]
自然出血	治療を要した出血が生じた被験者数	8	17
	治療を要した出血回数 (回)	20 ^{a)}	42 ^{a)}
	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	0.9±2.0
		中央値 [範囲]	0.0 [0, 8]
外傷性出血	治療を要した出血が生じた被験者数	8	15
	治療を要した出血回数 (回)	15 ^{a)}	41 ^{a)}
	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	0.7±1.9
		中央値 [範囲]	0.0 [0, 10]
関節内出血	治療を要した出血が生じた被験者数	8	15
	治療を要した出血回数 (回)	20	43
	ABR (回/年)	平均値±標準偏差	0.9±2.1
		中央値 [範囲]	0.0 [0, 8]

a) 試験 21824 の 1 例 1 回において、出血の種類 (自然出血か外傷性出血のいずれか) を特定する情報が得られなかったことから、自然出血及び外傷性出血の出血回数の合計と、全出血の出血回数は一致しない。

b) 試験を共変量、評価期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデルに基づく推定値

7.R.2.2 出血時投与の有効性について

有効性の併合解析集団における出血時の本薬投与回数及び止血効果に対する評価は表 9 のとおりであり、週 2 回投与集団及び全投与集団のいずれも、80%以上の出血は本薬の 1 回の投与で止血され、2 回以上本薬の投与を要した出血は少数であった。出血事象に対する本薬の止血効果は表 4 に基づき評価され、ほとんどの出血に対し止血効果は「非常に良好」又は「良好」であった。

表 9 出血時の本薬投与回数及び止血効果に対する評価 (併合解析、有効性解析対象集団)

		週 2 回投与集団 (42 例)	全投与集団 (57 例)
治療を要した出血回数 (回)		36	84
本薬の投与を要した回数 (回 (% ^{a)})	1 回	30 (83.3)	68 (81.0)
	2 回	5 (13.9)	10 (11.9)
	3 回以上	1 (2.8)	6 (7.1)
止血効果 (回 (% ^{a)})	非常に良好	10 (27.8)	28 (33.3)
	良好	20 (55.6)	39 (46.4)
	中程度	5 (13.9)	14 (16.7)
	不十分	1 (2.8)	3 (3.6)

a) 治療を要した出血回数に対する割合

7.R.2.3 手術時投与の有効性について

有効性の併合解析集団において、手術時投与は行われなかった。ただし、試験 15912 (継続投与期間) の 6 歳以上 12 歳未満 (27 例¹²⁾) において、6 例で 8 件の小手術が行われ、小手術時に評価された表 6 に基づく本薬の止血効果は、「中程度」と判断された 1 件 (抜歯) を除き「非常に良好」又は「良好」であった。継続投与期間を含めて大手術は実施されていない。

7.R.2.4 長期投与時の有効性について

試験 15912 (継続投与期間) の 6 歳以上 12 歳未満 (27 例¹²⁾) の ABR の中央値 [範囲] は 1.89 [0.0, 8.3] 回/年であり、主試験の結果 (2.92 [0.0, 11.0] 回/年) と比較して低かった。治療を要した出血 (344

¹²⁾ 6 歳 3 例、7 歳以上 12 歳未満 24 例。

件)の止血効果は「非常に良好」又は「良好」と評価された割合は82.3% (283/344 回)であった(7.2 参照)。

以上より、統計学的な仮説検定は計画しなかったものの、併合解析結果を踏まえると、7歳以上12歳未満の治療歴のある重症血友病 A 患者に対する出血予防のための定期的な投与及び出血時投与の有効性が示されたと考える。また、試験 15912 (継続投与期間)においても本薬の定期的な投与による出血傾向の抑制効果、並びに出血時及び手術時の投与による止血効果が示され、全体として本薬の長期投与における有効性は良好であると考ええる。

機構は、以下のように判断した。

初回承認時に国際共同試験である試験 13024 を主要な試験とし、12歳未満の小児を対象とした試験 15912 (主試験)の結果も含めて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果、並びに出血時及び手術時に投与した際の止血効果を評価し、12歳未満についても12歳以上と同様の有効性が示されたと判断している。併合解析の結果、7歳以上12歳未満における本薬の有効性について、初回承認時の判断と矛盾しない結果が得られていること、試験 15912 (継続投与期間)においても本薬の定期的な投与による出血傾向の抑制効果、並びに出血時及び手術時の投与による止血効果が確認されたことから、7歳以上12歳未満においても初回承認時と同様の有効性が期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

本薬の安全性について、申請者は7.R.3.1～7.R.3.3のように説明している。

7.R.3.1 併合解析における安全性について

申請者は試験 15912 (主試験)の7歳以上12歳未満のデータ及び試験 21824 (主試験)のデータを用いた併合解析(7.R.1 参照)における安全性について、以下のように説明している。

7歳以上12歳未満で本薬の投与を1回以上受けた60例全例(試験 21824 (主試験)35例、試験 15912 (主試験)25例)がSAFとされた。このうち試験 21824 (主試験)の1例が、投与開始から4曝露日までにAESI発現以外の理由で投与を中止した。主要評価項目は、本薬投与開始から4曝露日までにAESIを発現し、本薬の投与中止又は中断に至った割合とした。AESIが疑われた場合には、ADA及びインヒビター検査を実施した。有効性の欠如は、中央検査機関で分析した本薬の投与前後のFVIII活性によって判定した。

試験 15912 及び試験 21824 の主試験の併合解析のSAFにおける本薬初回投与から各試験の本薬最終投与から7日後までに発現した有害事象の発現状況は表10のとおりであった。

表 10 有害事象の要約（併合解析、SAF：60 例）

		例数 (%)
全有害事象		38 (63.6)
重症度	軽度	25 (41.7)
	中等度	11 (18.3)
	重度	2 (3.3)
治験薬と関連のある有害事象		4 (6.7)
重症度	軽度	1 (1.7)
	中等度	3 (5.0)
投与中止に至った有害事象		0
重篤な有害事象		3 (5.0)
治験薬と関連のある重篤な有害事象		0
死亡		0
AESI		1 (1.7)

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は2例4件（頭蓋内出血・くも膜下出血・医療機器接続不具合1例各1件、胃腸炎1例1件）に認められた。重篤な有害事象は3例8件（羞明・悪心・頭蓋内出血・頭痛・くも膜下出血・医療機器接続不具合1例各1件、胃腸炎1例1件及び腹痛1例1件）認められ、いずれも転帰は回復で、本薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

有害事象により試験を中止した被験者はいなかったが、試験 21824（主試験）において、投与開始から2曝露日後に AESI（有効性の欠如）が1例（8歳）認められた。本被験者では高力価（1:64）の抗 PEG IgM 抗体が発現し、生体内回収率が低かった（3回目投与後の FVIII 活性が 4.5%）ことから有効性の欠如と判断され、本薬の投与を中断し、抗 PEG 抗体が消失するまでは、本試験開始前に使用していた FVIII 製剤の投与を受けた。本薬投与中断後約1カ月の検体で抗 PEG 抗体の消失が確認され、本被験者は本薬投与中断2カ月後に本薬の投与を再開した。再開後は免疫反応を示さず、正常な生体内回収率を示し、試験 21824（継続投与期間）で本薬の投与を継続した。

SAF において、5%以上に発現した有害事象は表 11 のとおりであった。本薬と関連ありと判断された有害事象は4例6件（注入部位疼痛1例3件、薬効欠如、注射部位そう痒感及び鼻出血各1例1件）認められ、注入部位疼痛を除きいずれも転帰は回復であった。

表 11 5%以上の被験者に発現した有害事象（併合解析、SAF：60 例）

事象名	例数 (%)
頭痛	9 (15.0)
発熱	5 (8.3)
咳嗽	5 (8.3)
ウイルス感染	4 (6.7)
四肢痛	4 (6.7)
口腔咽頭痛	4 (6.7)
上腹部痛	3 (5.0)
嘔吐	3 (5.0)
胃腸炎	3 (5.0)
インフルエンザ	3 (5.0)
上咽頭炎	3 (5.0)
副鼻腔炎	3 (5.0)
扁桃炎	3 (5.0)
関節痛	3 (5.0)
鼻出血	3 (5.0)

MedDRA ver.26.1

試験 15912 及び試験 21824 の主試験の併合解析の主要評価項目である投与開始から4曝露日までに発現した AESI、並びにインヒビター発生及び ADA の産生について以下の検討を行った。

(1) 過敏症反応及び抗 PEG 抗体に関連する有効性の欠如について

試験 15912 及び試験 21824 の主試験の併合解析における AESI の評価期間は、以下の点を踏まえ、投与開始から 4 曝露日までと設定した。

- 試験 15912（主試験）及び 12 歳以上 65 歳以下の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象に実施した試験 13024 において、過敏症反応が認められ、抗 PEG 抗体陽性であった 4 例（有効性の欠如を併発した 3 例を含む）では、4 曝露日目までに過敏症反応が認められていたこと。
- 有効性の欠如のみが認められた 4 例のうち 3 例は、4 曝露日目までに FVIII 活性の不十分な上昇（定量限界以下を含む）が認められ、他の 1 例では、投与後の FVIII 活性が低く生体内回収率が算出できなかったのは 5 曝露日目時点であったものの、保護者からは 2～4 曝露日目までには有効性の欠如を示唆する報告があり、治験責任医師も抗体測定結果はないものの 3 曝露日目までに有害事象として薬物特異性抗体陽性を報告していたこと。
- 5 曝露日目以降に抗 PEG 抗体が検出されたケースもあるが、抗 PEG 抗体の測定が治験実施計画書に定められた来院時に測定されたため、必ずしも AESI 発現と測定時期は同時期ではないこと。
- 本薬の製造販売後の安全性データにおいても、有効性の欠如及び過敏症反応が本薬の初回投与から 4 曝露日目までに発現した試験 15912（主試験）及び試験 13024 での特性と概ね一致していたこと。
- PEG 化遺伝子組換え FVIII 製剤であるツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）を用いた治療歴のない血友病 A 患者を対象とした臨床試験及び製造販売後調査において、抗 PEG IgG 抗体に関連し、インヒビター非存在下で FVIII の生体内回収率の低下が初回投与から 5 曝露日まで認められていること（Bood Adv 2023; 7: 620-9、Haemophilia 2023; 29: 1475-82）。
- 検出された抗 PEG 抗体について、IgG へのクラススイッチは報告されていないこと。

SAF のうち投与開始から 4 曝露日目までに AESI 発現以外の理由で投与を中止した 1 例を除いた 59 例中 1 例に一時的に本薬の投与中断に至る有効性の欠如が発現した（7.R.3.1 参照）。本薬に対する過敏症反応を発現した被験者はいなかった。

AESI の発現割合が低いことが想定されたため、試験 21824（主試験）は、試験 15912 の 7 歳以上 12 歳未満のデータと併合することを前提に計画され、両試験を併合したデータに基づき、7 歳以上 12 歳未満における投与開始から 4 曝露日までの AESI の発現割合をベイズ流の方法により推定¹³⁾することとした。上記 59 例（試験 21824（主試験）34 例で AESI 1 例 1 件、試験 15912（主試験）25 例で AESI 0 例 0 件）に対するベイズ流解析の結果、7 歳以上 12 歳未満における AESI の発現割合について、事後分布の平均値及び中央値〔両側 90%信用区間〕はそれぞれ 2.1%及び 1.59%〔0.18%, 5.76%〕であり、AESI の発現割合が 5%未満となる事後確率は 92.2%であった。

(2) インヒビター発生、抗本薬抗体及び抗 PEG 抗体の産生について

試験 15912 及び試験 21824 の主試験の併合解析の SAF において、本薬投与後の FVIII に対するインヒビターの発生は認められなかった。

¹³⁾ AESI の発現割合の事前分布を Beta (1/4, 1/4)、AESI の発現がベータ二項分布に従うと仮定したもとで、事後分布を推定した。事後分布の要約として、平均値及び中央値〔両側 90%信用区間〕並びに AESI の発現割合が 5%未満となる事後確率を算出することとした。

試験 15912 及び試験 21824 の主試験の全被験者に対し、抗本薬抗体、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体の発現を ELISA 法¹⁴⁾により測定した。ベースライン時 1 例に抗本薬抗体が、2 例に抗本薬抗体と抗 PEG 抗体の両方が、2 例に抗 PEG IgM 抗体のみが認められた。いずれも低力価 (1:1~1:4) であり、最終測定時には全て陰性であった。投与中に 4 例で新たに抗 PEG IgM 抗体の産生が認められ、有害事象以外の理由で試験を中止し追跡調査ができなかった 2 例を除き、最終測定時の結果は陰性であった。検出された時期は 3 回目又は 4 回目の投与前であった。高力価 (1:64) の抗 PEG IgM 抗体を発現した 1 例を除き、低力価であった。このうち 2 例で生体内回収率が軽度低下した (最低値 0.8 kg/dL) が、いずれも有害事象又は治験薬の有効性の欠如とは関連していなかった。高力価の 1 例は、上述した 2 曝露日後に AESI (有効性の欠如) が認められた 8 歳の 1 例であり、同時に抗本薬抗体も一過性に陽性であったが、最終来院時は全て陰性であった。なお、いずれの抗 PEG 抗体も一過性に産生した IgM アイソタイプであり、IgG へのクラススイッチは認められなかった。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

長期投与時の安全性について、申請者は以下のように説明している。

試験 15912 (継続投与期間) の 6 歳以上 12 歳未満における安全性の概要は表 12 のとおりであった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。本薬と関連のある有害事象は 2 例 3 件 (抗第 VIII 因子抗体陽性・関節痛 1 例各 1 件及び抗第 VIII 因子抗体陽性 1 例 1 件) であった。本薬と関連のある重篤な有害事象は 2 例 2 件 (抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例 2 件) に認められた (7.2 参照)。死亡及び有効性の欠如又は過敏症に関連する有害事象は認められなかった。FVIII に対するインヒビター及び抗 PEG 抗体は検出されなかった。また、PEG の蓄積を示す所見は検出されなかった。

表 12 有害事象の要約 (試験 15912 (継続投与期間)、6 歳以上 12 歳未満、SAF)

		例数 (%) N=27
全有害事象		25 (92.6)
重症度	軽度	5 (18.5)
	中等度	19 (70.4)
	重度	1 (3.7)
治験薬と関連のある有害事象		2 (7.4)
重症度	軽度	1 (3.7)
	中等度	1 (3.7)
投与中止に至った有害事象		0
重篤な有害事象		7 (25.9)
治験薬と関連のある重篤な有害事象		2 (7.4)
死亡		0
AESI		0

なお、6 歳以上 12 歳未満の 27 例のうち、6 歳であったのは 3 例でいずれも試験中に 7 歳に達していた。3 例ではそれぞれ 49 件、22 件及び 17 件の有害事象が発現したが全て本薬との関連はないと判断された。重篤な有害事象は 1 例 4 件 (ウイルス感染、中耳炎、肺炎及び身体的暴行各 1 件) 発現し、転帰は回復であった。したがって、6 歳以上 12 歳未満の 27 例のデータからこの 3 例を除いても、結果の解釈に大きく影響することはないと考えられ、試験 15912 (継続投与期間) の 6 歳以上 12 歳未満における安全性は、7 歳以上 12 歳未満に本薬を長期投与した際の安全性にあてはめると考える。

¹⁴⁾ 本薬の任意の部分に結合する抗体 (抗本薬抗体) 及び PEG 部分 (Cys-Linker PEG) に結合する抗体 (抗 PEG 抗体) について、IgG への特異性が最も高いが全てのアイソタイプの抗体を対象とする測定方法で測定。必要に応じ、PEG 部分に特異的に結合する IgM 抗体 (抗 PEG IgM 抗体) を測定した。

なお、本申請データパッケージには含まれていないが、現在実施中の試験 21824（継続投与期間）の速報結果（データカットオフ日：2024 年 8 月 31 日）においても、特段の安全性上の懸念は認められていない。

7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

本薬製造販売後の安全性情報について、申請者は以下のように説明している。

本薬の最新の PBRER（2023 年 8 月 29 日～2024 年 8 月 28 日）に基づき、本薬のリスク・ベネフィットの総合的な評価を変更するような新たな情報は得られていない。

2024 年 8 月 28 日までに情報が得られた 12 歳未満の適応外使用の症例は 20 例であり、いずれも海外症例であった。このうち、7 歳以上 12 歳未満と報告された症例は 10 例であり、いずれも安全性上の懸念は確認されなかった。

以上 7.R.3.1～7.R.3.3 より、全体として、7 歳以上 12 歳未満に本薬を投与したときのリスクはこれまでに蓄積された安全性情報の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められなかったものとする。

機構は、以下のように判断した。

提出された臨床試験の結果及び製造販売後の安全性情報からは、7 歳以上 12 歳未満の小児に特有の安全性上の懸念はなく、本薬の安全性は忍容可能と考える。FVIII に対するインヒビターの発生及び抗 PEG 抗体の産生は、本薬の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクとされている。新たな情報が得られた場合には、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 投与対象年齢について

初回承認時に、申請者は以下の理由から 12 歳未満の小児は本薬の投与対象から除外するとしていた¹⁵⁾。

- 6 歳未満の患者集団では、抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が 6 歳以上と比較して多く認められ、良好なリスク・ベネフィットのプロファイルを確立できないこと。
- 6 歳以上 12 歳未満の患者集団では、12 歳以上の患者集団と同程度の安全性プロファイルが示されたものの、PEG に対する免疫反応のリスクが十分に低減される又はリスクがなくなる年齢が明確でないこと。

本申請における本薬の投与対象の下限を 7 歳にした理由について、申請者は以下のように説明している。

試験 15912（主試験及びパート 2）における有効性の欠如及び過敏症反応の発現状況、並びにこれらの事象と抗 PEG 抗体との関連が疑われる症例の発現状況を年齢別に表 13 に示した。6 歳未満（44 例）のうち、有効性の欠如が 11 例に認められ、このうち 1 例では本薬の中和抗体が認められ、その他の 10 例では本薬の中和抗体は認められなかったものの抗 PEG 抗体との関連が疑われた。また、過敏症反応は 3 例に認められ、いずれも抗 PEG 抗体との関連が疑われた。一方、6 歳以上 12 歳未満（29 例）では、有効性の欠如は認められず、過敏症反応は 1 例（6 歳）で認められたものの、抗 PEG 抗体との関連はなか

¹⁵⁾ 「平成 30 年 8 月 2 日付け審査報告書 ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000」7.R.3 参照

った。なお、本薬投与前に抗 PEG 抗体が陽性であっても臨床症状を認めなかった被験者もあり、投与前の抗 PEG 抗体の有無により有効性の欠如及び過敏症反応の発現を予測することは困難であった¹⁶⁾。

表 13 治験中止に至った有効性の欠如・過敏症反応の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）

	試験 15912 (主試験及びパート 2)		試験 15912 及び試験 21824 (主試験)	試験 13024 (主試験及び 継続投与期間)
	6 歳未満 (44 例)	6 歳以上 12 歳未満 (29 例)	7 歳以上 12 歳未満 (60 例)	12 歳以上 (134 例)
有効性の欠如が報告された症例	11 例 ^{a)}	0 例	1 例	0 例
うち抗 PEG 抗体との関連が疑われる症例	10/11 例 ^{b)}	-	1/1 例	-
過敏症反応を発現した症例	3 例	1 例	0 例	2 例
うち抗 PEG 抗体との関連が疑われる症例	3/3 例	0/1 例	-	1/2 例

a) うち 3 例において、過敏症反応の発現も認められた。

b) 抗 PEG 抗体は検出されなかったが、本薬に対する中和抗体が検出された 1 例を含む。

試験 15912（主試験）において、7 歳以上 12 歳未満の年齢に限ると、有効性の欠如又は過敏症反応が認められた被験者はいなかった。また、本薬投与後に発現した抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如及び過敏症反応が認められた被験者において確認された抗 PEG 抗体のタイプは IgM のみであり、IgG へのクラススイッチは認められず、胎児期に発達する自然免疫応答のみが惹起された一方で、獲得免疫の働きは認められなかったものとする。加えて、抗 PEG IgM 抗体を産生する B-1 細胞の成熟が概ね 5～6 歳であること（Eur J Immunol. 2017; 47: 327-44）を踏まえると、免疫応答の変化が発生する年齢も同様に 5～6 歳であると考え、成熟速度の個人差も考慮し、年齢下限を 7 歳と設定した上で試験 21824 を実施することとした。試験 15912（主試験）の 7 歳以上 12 歳未満のデータ及び試験 21824（主試験）のデータを用いて併合解析を実施した結果、7 歳以上 12 歳未満の治療歴のある重症血友病 A 患者に対しても、本薬は 12 歳以上と同様に有効であり、新たな安全性の問題も特定されず、リスク・ベネフィットバランスは良好であることが示されている。

機構は、以下のように判断した。

試験 15912（主試験及びパート 2）において 6 歳未満で抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が多く認められたこと及び追加で実施された試験 21824（主試験）において、8 歳の 1 例に本薬の 2 曝露日後に抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が認められたことを踏まえると、抗 PEG 抗体の産生が 12 歳以上と同程度まで少なくなると考えられる年齢は、依然として明確ではないと考える。しかしながら、試験 15912（主試験）において、7 歳以上 12 歳未満の年齢に限ると抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如及び過敏症反応が認められた被験者はいなかったことから試験 21824 の対象を 7 歳以上と設定したとする申請者の考えは一定程度理解可能であること、また試験 21824（主試験）において、抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が認められた 8 歳の被験者でも、当該抗 PEG 抗体の消失後に本薬投与が再開されたこと、さらに試験 15912（主試験）の 7 歳以上 12 歳未満のデータ及び試験 21824（主試験）のデータを用いて行った併合解析において新たな安全性の問題も特定されなかったことの 3 点を考慮すると、本薬投与対象の年齢下限を 7 歳まで引き下げることは可能と考える。ただし、7 歳以上 12 歳未満における情報は限られていることから、通常の安全性監視活動において使用実態下の

¹⁶⁾ 「平成 30 年 8 月 2 日付け審査報告書 ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000」7.R.3.2 参照

情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切かつ速やかに医療現場に情報提供を行う必要がある (7.R.5 参照)。

7.R.4.2 定期的な投与に関する用法・用量について

申請時の用法・用量は「通常、7歳以上12歳未満の小児には、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」と設定されていた。設定の背景及び理由について、申請者は以下のように説明している。

12歳未満を対象とした臨床試験における投与量の設定について、試験15912（主試験）では、定期的な投与時の本薬の投与量及び投与間隔を25～60 IU/kgを週2回、45～60 IU/kgを5日ごと又は60 IU/kgを7日ごとのいずれかとし、活動量及び過去の出血歴等を踏まえ、医師が被験者ごとの臨床的必要性に応じて調節した。試験21824（主試験）では、試験15912（主試験）の6歳以上12歳未満の定期的な投与時の1回当たりの投与量の平均値 (41.5 IU/kg) 及び同試験の投与量上限 (60 IU/kg) を踏まえて投与量を40 IU/kgとするとともに、医師の判断でいつでも最大60 IU/kgまでの増量が可能な設定とした。

同試験での投与間隔の設定について、試験15912（主試験及び継続投与期間）では週2回、5日ごと又は週1回での実施が可能であった。しかし、医師の判断によりほとんどが週2回又は5日ごとが選択されたことに鑑み、試験21824では週2回を主試験で検討し、実施中の継続投与期間では5日ごと投与も選択可能とした。

試験15912及び試験21824の主試験の併合解析において、週2回投与集団 (42例) における定期的な投与時の1回当たりの投与量の平均値±標準偏差 [範囲] は 48.87 ± 12.99 [22.2, 69.1] IU/kg であった。試験15912（主試験）の一部の被験者では、25 IU/kgの低用量から開始し、投与開始から2カ月以内に35～40 IU/kgに増量していた。

以上の結果、及び一般的に小児におけるFVIIIの半減期は成人に比べて短く（日本血栓止血学会ガイドライン及びWFHガイドライン）定期的な投与においては高用量の本薬を頻回に投与する必要があると考えたことから、申請用法・用量においては、投与量を体重1kg当たり40～60 IUとし、投与間隔を週2回と設定した。5日ごと投与に関しては、試験21824の継続投与期間で今後得られる結果を踏まえて必要性を別途検討したい。

また、本薬投与開始時の適切な用量について、以下の検討を行った。

開始時の適切な用量の設定背景及び理由について、初回承認時に提出された試験13024（12歳以上65歳以下）では、投与開始時から36週まで生体内回収率は2.54～2.75 kg/dLであり、ほとんど変動はなかった。一方、試験21824（主試験）（7歳以上12歳未満）では、初回投与から4曝露日以内では1.53～1.76 kg/dL、6カ月では2.06 kg/dLとなり、投与開始初期では生体内回収率がわずかに低い傾向が認められ、初回投与から6カ月（50曝露日以上）までを通じて、生体内回収率は12歳以上と比較して低い値であった。

加えて、試験21824（主試験）では、試験開始時の目標投与量が50～60 IU/kgであった被験者は18例 (56.3%) であり、50 IU/kg未満であった被験者は14例 (43.8%) であった。試験開始時の目標投与量が50 IU/kg未満であった14例のうち、10例は主に最初の2カ月以内に5 IU/kg超の増量を行い、9例が55 IU/kg以上の投与量に達した。また、試験21824（主試験）では、開始用量60 IU/kgの被験者4例は、いずれも60 IU/kgの週2回投与で主試験終了時まで継続していた。本薬投与が安定した時点と考えられる投与開始6カ月、50曝露日を超えた時点では、開始用量60 IU/kg未満の28例中11例が増量し、実際の

投与量（中央値）は投与開始時の 48.64 IU/kg から 56.94 IU/kg となり、開始用量 60 IU/kg の集団（59.77 IU/kg）と大きな違いはなかった。

なお、試験 15912（主試験）では投与間隔の異なるデータしかなく、加えて初回投与後 3 カ月目までに FVIII 活性の測定を行わなかったため、開始用量 60 IU/kg の検討には利用困難であった。

以上の結果、投与開始初期の生体内回収率がわずかに低下した患者が一定数いることから、小児患者で十分な FVIII 活性が得られ、かつ FVIII 活性のわずかな低下による潜在的な出血回数増加のリスクを回避する目的で、用法及び用量に関連する注意において、開始用量に関し「7 歳以上 12 歳未満の小児に定期的に投与する場合は、体重 1 kg 当たり 60 国際単位で開始することが望ましい。」と注意喚起することとした。なお、開始用量の 60 IU/kg をいつまで投与するかについては個別に判断されるものとする。

機構は、以下のように判断した。

本申請の主要な資料である試験 15912 及び試験 21824 の主試験の併合解析の有効性及び安全性に係る検討結果（7.R.2 及び 7.R.3）を踏まえると、これら 2 試験における設定及び実際の投与状況を考慮し、投与間隔を週 2 回、投与量を 40～60 IU/kg と設定することは可能である。また、12 歳以上と同様に、定期的な投与の用法・用量は直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択されるものとする。

投与開始用量について、試験 21824（主試験）では 60 IU/kg 未満で開始した被験者の多くで結果的に増量されたとする申請者の説明は一定程度理解できるものの、以下を踏まえると、本薬の推奨開始用量に関する患者の状態を問わない一律の注意喚起の必要性は高くはないと考えるが、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

- 試験 21824（主試験）においては、本薬 40 IU/kg を週 2 回投与し、活動量及び過去の治療歴等を踏まえ、被験者ごとに必要に応じ医師の判断により試験期間中いつでも最大 60 IU/kg まで増量可能という設定で実施され、患者の状態等を考慮して増量を行うことで適切に対応されていたこと。
- 実臨床においては、申請者が提案する推奨開始用量に係る注意喚起を行わずとも、患者の活動量及び過去の治療歴により、医師の判断により適切な投与開始用量が設定され、必要に応じて増量を行うことで適切に管理可能と考えること。
- 60 IU/kg の投与量は、申請用法・用量である 40～60 IU/kg に含まれること。

5 日ごとの投与間隔を設定する必要性については、試験 21824（継続投与期間）の結果及び医療現場のニーズを踏まえ、今後検討されることが望ましい。

7.R.4.3 出血時投与に関する用法・用量について

周術期を含む出血時投与に関する用法・用量について、申請者は以下のように説明している。

初回承認時の出血時投与に関する用法・用量は、「通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」と設定した。周術期を含む出血時投与に関する用法・用量について、7 歳以上 12 歳未満に特化したものは設定しない。

試験 15912 及び試験 21824 の主試験において、出血時投与に用いる用量はその出血部位、重症度及び被験者自身のこれまでの治療経験並びに医師の指示によって、被験者ごとに決定された。試験 21824（主試験）の 32 例中 9 例（21 件）及び試験 15912（主試験）の 7 歳以上 12 歳未満 25 例中 18 例（63 件）、うち週 2 回投与 10 例中 5 例（15 件）が出血時投与を受けた。出血時投与における本薬の 1 回当たり投与量の中央値は、試験 21824（主試験）では 55.35 IU/kg、試験 15912（主試験）では 47.67 IU/kg、週 2 回

投与では 25.64 IU/kg であった。試験 21824 及び試験 15912 のいずれにおいても、最も多かった出血部位は関節内であり、90%以上の出血が本薬の 1 回又は 2 回投与で止血された。また出血に対する本薬の止血効果は、ほとんどの出血に対し「非常に良好」又は「良好」であった（7.R.2 参照）。

臨床試験で使用された出血時投与における本薬の投与量は定期的投与で用いられる投与量と同じ傾向があった。これは試験 15912 及び試験 21824 の主試験では主に親（介護者）が本薬を投与したため、慣れている定期的投与での用量が選択されやすいこと、予定されていた定期的投与を行うことでも止血が達成されると考えられがちなことなどの実用的な理由によると推察され、必ずしも出血時に必要な投与量を示しているわけではないと考える。

試験 15912 及び試験 21824 の主試験で確認された ADA を発現していないときの 7 歳以上 12 歳未満（週 2 回投与）の小児における平均の生体内回収率が約 1.9 kg/dL であったこと、及び試験 15912 及び試験 21824 の主試験において 7 歳以上 12 歳未満で確認された出血の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、これらの出血の治療に必要な FVIII 活性は通常 20～60%であることを考慮すると、出血時投与に本来必要な本薬の用量は、ほとんどの場合で 10～30 IU/kg の範囲内となるものとする。なお、生体内回収率が低い場合や出血が重度の場合には「患者の状態に応じて適宜増減する」ことで対応可能であると考える。

また、周術期を含めた出血時投与に際しては、国内外のガイドライン（日本血栓止血学会ガイドライン及び WFH ガイドライン）において、出血の種類、重症度及び部位により設定された血液中の目標 FVIII 活性を元に輸注量を算出し、個々の患者の状態（循環血漿量、合併症、CL 等）により調整することが推奨されている。

以上を総合的に検討すると、7 歳以上 12 歳未満における出血時における治療の用法・用量は 12 歳以上と同様に 10～30 IU/kg とし、患者の状態に応じて適宜増減とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、7 歳以上 12 歳未満の用法・用量を申請のとおり設定することは可能と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本申請に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することが適当と考える旨を説明している。

- 7 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした併合解析において、12 歳以上の患者と異なる安全性プロファイルは認められていないことから、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はないと考えること。
- AESI である過敏症反応及び抗 PEG 抗体に関連する有効性の欠如について、併合解析における 7 歳以上 12 歳未満での発現割合（1.7%）は、試験 15912（主試験及びパート 2）における 6 歳未満の成績（22.7%）に比べて著しく低かったこと。
- 本薬の初回承認以降、医療機関に対して抗 PEG 抗体の産生を疑う場合の対応（有害事象に係る報告を含む）について周知しているところ、本申請承認後には、医療従事者向け資材を新たに作成し、かつ適正使用に係る積極的な情報提供及び自発報告の強化を継続して行うことにより、抗 PEG 抗体との関連が疑われる安全性情報の収集及び安全対策が可能と考えること。
- 本申請承認後における 7 歳以上 12 歳未満の本薬の使用患者数は約 2.7 例/5 年（1 年ごとの新規使用者数 0～1 例）と推定されることから、意義のある製造販売後調査等の実施は困難と考えること。

機構は、以下のように考える。

本薬を 7 歳以上 12 歳未満に投与した際の抗 PEG 抗体の産生について、本申請に係る臨床試験で検討された被験者数は限られていること、試験 21824（主試験）において 8 歳の被験者 1 例で抗 PEG 抗体の産生を伴う有効性の欠如が認められており、7 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上とでリスクが同程度とする根拠は十分でないことから、7 歳以上 12 歳未満に係る承認の取得後は、使用実態下においてさらなる情報収集を行うことが重要であり、製造販売後調査等を実施することが本来望ましい。しかしながら、本申請承認後の使用患者数予測に基づく製造販売後調査の実施が困難である旨、そのため、医療従事者向け資材を作成し、通常的安全性監視活動を強化することにより本薬を投与した患者の抗 PEG 抗体の産生に係る安全性情報の収集を行う旨の申請者の説明は、一定の理解が可能である。

製造販売後の安全性監視活動及びリスク最小化活動については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する本薬の申請用法・用量の範囲での有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名] ジビイ 静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名] ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 10 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 定期的な投与における週 2 回投与時の用量が 12 歳未満 (40~60 IU/kg) と 12 歳以上 (30~40 IU/kg) でほとんど重ならないことを踏まえると、7~11 歳で本薬投与を開始した患者が 12 歳になった際に、どのように 12 歳以上の用法・用量に移行すべきか、という点に係る医療従事者への情報提供が必要と考える。
- 小児における半減期短縮の要因は複数考えられることから、患者の状態に応じた適切な用量設定が重要である。7 歳以上 12 歳未満の小児に対し一律に高用量からの投与開始を推奨することは妥当ではない。

申請者は、7~11 歳で本薬の定期的な投与を開始した患者における 12 歳以上の用法・用量への移行に関しては、患者の状態に応じて投与間隔や投与量を徐々に調整しつつ移行すると考えられる旨、及び使用実態に基づき必要に応じて資材を作成する等の医療現場への情報提供を検討する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。また、用法及び用量に関連する注意における、本薬の推奨開始用量を 60 IU/kg とする患者の状態を問わない一律の注意喚起 (7.R.4.2 参照) は削除するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本申請の承認後に FVIII インヒビターや抗 PEG 抗体の存在を推測すべき状況を改めて医療従事者に周知し、有効性の欠如が認められた場合の安易な増量を避け、製剤の切替えや原因の特定等の患者への適切な対応及び安全性情報の報告が行われるようにしてほしい。
- 有効性の欠如や生体内回収率の低下が認められた場合には、FVIII インヒビターや抗 PEG 抗体の有無の情報は切替え先の製剤選択にあたり有益な情報となろう。また、抗 PEG 抗体の発現状況を踏まえた本薬の安全対策の検討も引き続き重要であることから、本申請の承認後に改めて抗 PEG 抗体測定の必要性について周知し、情報収集を行うことには意義があると考ええる。
- 7 歳以上 12 歳未満の患者においても抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が新たに認められる可能性がある。そのため、本申請の承認後も数年程度は抗 PEG 抗体の測定体制を維持する必要があると考ええる。
- 修飾型 FVIII 製剤に対するインヒビター発生は、臨床試験では認められなくとも製造販売後に認められることがあるため、本薬においても FVIII インヒビター発生についての製造販売後の安全性情報の収集は重要と考える。

以上より、機構は、以下のとおり対応するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- FVIII インヒビターや抗 PEG 抗体の存在を推測すべき状況について、添付文書、医薬品リスク管理計画書、資材等を用いて周知を行うこと。
- 本申請の承認後も、一定期間は、抗 PEG 抗体の産生が疑われる有効性の欠如が認められた場合に抗 PEG 抗体の測定が行える体制を維持すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び 1.2 項に示した専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 のとおり、現行の活動に加え、追加のリスク最小化活動として本薬投与による抗 PEG 抗体の産生に係る医療従事者向け資材の作成及び提供を行い、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・インヒビターの発生 ・抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生	・ショック、アナフィラキシー ・血液凝固第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤	なし

（本申請において変更なし）

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査（12 歳以上）	・医療従事者向け資材（「ジビイ静注用投与後の血漿中血液凝固第 VIII 因子活性測定について」及び「ジビイ静注用投与による抗 PEG 抗体の発現について」）の作成と提供

（下線部追加、なお終了済の活動は記載せず）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
14	15	いずれも転帰は回復であった。	<u>注入部位疼痛を除き</u> いずれも転帰は回復であった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 9 月 20 日まで）と設定する。

[効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

(変更なし)

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5 mL を超える注射速度は避けること。

~~通常、12~~ 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、~~通常、~~12 歳以上の患者には、通常、体重 1 kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算出血率
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AESI	Adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration or activity	最高血漿中濃度又は活性
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FIXa	Activated coagulation factor IX	活性型血液凝固第IX因子
FX	Coagulation factor X	血液凝固第X因子
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ITT	Intent-to-Treat	Intent-to-Treat 解析対象集団
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified Intent-to-Treat	－
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
t _{1/2}	Terminal half-life	半減期
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WFH ガイドライン	World Federation of Hemophilia Guidelines for the management of Hemophilia, 3 rd edition	世界血友病連盟 血友病治療ガイドライン第 3 版 (Hemophilia. 2020; 26 Suppl 6: 1-158)
インヒビター	－	血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体
エミシズマブ製剤	－	エミシズマブ（遺伝子組換え）、ヘムライブラ皮下注 30mg、同皮下注 60mg、同皮下注 90mg、同皮下注 105mg、同皮下注 150mg
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コンシズマブ製剤	－	コンシズマブ（遺伝子組換え）、アレモ皮下注 15mg、同皮下注 60mg、同皮下注 150mg、同皮下注 300mg
マルスタシマブ製剤	－	マルスタシマブ（遺伝子組換え）、ヒムペブジ皮下注 150mg ペン
日本血栓止血学会ガイドライン	－	インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版 日本血栓止血学会インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会編
本薬	－	ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）