TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 5
略号及び用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 疾患の背景 8
1.2. インヒビター保有血友病患者の治療の現状 8
1.3. マルスタシマブにより期待されるベネフィット 9
1.4. 規制関連の背景 10
1.4.1. PMDA からの助言 10
1.4.2. 承認状況 11
1.5. 開発計画 11
1.5.1. 効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案） 11
1.5.2. 臨床開発プログラム 11
1.5.2.1. B7841005 試験（インヒビター保有コホート） 12
1.5.2.2. バイアス低減のための対策 13
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. 臨床薬理に関する結論 17
3.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者 17
3.2. 薬物動態 19
3.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者 19
3.3. 薬力学 20
3.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者 20
3.4. 薬物相互作用 21
3.5. 免疫原性 21
3.5.1. グループ別の ADA 及び NAb の発現割合及び安全性への影響 22
3.5.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者（グループ 1 及びグループ 4 の併合、B7841005 試験及び B7841007 試験） 22
3.5.1.2. 12 歳以上 18 歳未満インヒビター保有及び非保有治験参加者（グループ 3、B7841008 試験及び B7841007 試験） 23
3.5.1.3. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者（グループ 6、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験） 24

3.6. PKPD、曝露–反応（E-R）及び用法・用量の設定根拠 24
4. 有効性の概括評価 26
4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人（B7841005/B7841007 試験） 26
4.1.1. 有効性の結果の要約（B7841005/B7841007 試験） 27
4.1.2. 有効性の評価計画（B7841005/B7841007 試験） 30
4.1.2.1. 有効性評価項目及び統計解析 30
4.1.3. 12 歳以上の青年及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者の有効性の結果の比較（B7841005/B7841007 試験） 32
4.1.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR（B7841005/B7841007 試験） 32
4.1.3.2. 副次評価項目（B7841005/B7841007 試験） 33
4.1.3.3. 部分集団における結果の比較（B7841005/B7841007 試験） 35
4.2. 長期継続投与データ：12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者（B7841007 試験：B7841005 試験からの移行例） 36
4.3. 用量増量 36
4.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者（B7841005/B7841007 試験） 36
5. 安全性の概括評価 37
5.1. 安全性の結論 37
5.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）（51 例） 39
5.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）（インヒビター保有：16 例、インヒビター非保有：52 例） 41
5.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）（インヒビター保有：9 例、インヒビター非保有：15 例） 41
5.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）（116 例） 42
5.1.5. 試験全体の安全性データ：グループ 6（インヒビター保有：60 例、インヒビター非保有：131 例） 43
5.1.6. Adverse Drug Reactions (ADR) 44
5.2. 安全性評価の計画 44
5.2.1. 安全性評価項目 44
5.2.2. 安全性の解析対象集団及び併合解析データ 44

5.2.2.1. 併合データ 44
5.2.2.2. 安全性の部分集団解析 45
5.2.2.3. 治験参加者の内訳 45
5.2.2.4. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
5.3. 用量及び曝露状況 46
5.3.1. マルスタシマブへの曝露状況 46
5.3.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 46
5.3.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 46
5.3.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 46
5.3.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の補助的曝露データ：グループ 4 47
5.3.1.5. 試験全体の曝露データ：グループ 6 47
5.3.2. 凝固因子補充療法／バイパス療法の曝露 47
5.4. 安全性の結果 47
5.4.1. 全体的な有害事象の発現割合及び重症度 47
5.4.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 47
5.4.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 48
5.4.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 48
5.4.2. 比較的よくみられる有害事象 48
5.4.2.1. 有害事象の要約 48
5.4.3. 治験薬と関連のある有害事象 49
5.4.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 49
5.4.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 50
5.4.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 50
5.4.4. 死亡及びその他の重篤な有害事象 50

5.4.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 50
5.4.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 50
5.4.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 51
5.4.5. 用量変更又は中止に至った有害事象 51
5.4.5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 51
5.4.5.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 51
5.4.5.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 51
5.4.6. 注目すべき有害事象 51
5.4.6.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験） 52
5.4.6.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験） 53
5.4.6.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験） 53
5.4.7. 免疫原性評価 53
5.4.8. 臨床検査値の評価 53
5.4.8.1. バイタルサイン、身体的検査所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
5.4.8.2. 臨床検査値 54
5.4.9. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的な安全性データ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験） 54
5.4.10. 試験全体の安全性データ：グループ 6 54
5.5. 部分集団解析の要約 55
5.6. 過量投与 55
5.7. 薬物乱用 55
5.8. 離脱症状及び反跳現象 55
5.9. 特別な集団での使用 55
5.9.1. 特別な集団 56
5.10. 市販後データ 57

6. ベネフィットとリスクに関する結論 57
6.1. 治療の背景 58
6.1.1. 疾患又は症状 58
6.1.2. 現行の治療 59
6.2. ベネフィット 59
6.3. リスク 60
6.4. ベネフィット・リスク評価 62
7. 参考文献 64

LIST OF TABLES

Table 1. 本一変申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験 15
Table 2. Summary of Treatment Comparison (Marstacimab vs Reference Treatment) in Study B7841005 OD for Incidence of Joint Bleeds, Spontaneous Bleeds, Target Joint Bleeds, and Total Bleeds 34
Table 3. Overall Strategy for the Safety Data Evaluation 38

LIST OF FIGURES

Figure 1. Benefit of Marstacimab for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP 29

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
ABR	annualized bleeding rate(s)：年間出血率
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction
AESI	adverse event of special interest：注目すべき有害事象
aPCC	activated prothrombin complex concentrate：活性化プロトロンビン複合体製剤
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_{ss}	AUC at steady-state：定常状態の血漿中濃度‐時間曲線下面積
CI	confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：クリアランス
C_{avg}	average observed concentration：平均血漿中濃度
$C_{avg,ss}$	average steady-state plasma concentration：定常状態時の平均血漿中濃度
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
CTD	Common Technical Document：国際共通化資料
CYP	cytochrome p450：チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用
DP	drug product
dPT	dilute prothrombin time：希釈プロトロンビン時間
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
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
E-R	exposure-response：曝露‐反応
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
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
FX	Factor X：血液凝固第 X 因子
FXa	Factor X activated：活性型血液凝固第 X 因子
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
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)
HJHS	Hemophilia Joint Health Score：血友病関節健康スコア
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	interferon gamma：インターフェロンγ
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IL-6	interleukin 6：インターロイキン 6
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISR	injection site reactions：注射部位反応
K1	Kunitz domain 1

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
K2	Kunitz domain 2
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
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：非盲検長期継続投与試験
OP	Observational Phase：観察期
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
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
PMAR	Population Modeling and Analysis Report：母集団モデリング解析報告書
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
rFVIIa	recombinant tissue factor-activated coagulation Factor VII：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
RSE	relative standard error：相対標準誤差
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class：器官別大分類
$t_{½\ eff}$	effective elimination half-life on accumulation ratio：累積係数に基づく有効消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event：有害事象
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
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

1. 製品開発の根拠

1.1. 疾患の背景

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。血液凝固は外因系及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 A 及び血友病 B は、それぞれ FVIII 又は FIX の欠乏により起こる出血性障害であり、FVIII 及び FIX はいずれも内因系経路の主要な因子である。

血友病患者でも外因系凝固経路によりある程度の止血能はあるものの、外因系凝固経路は 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 又は 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]。

血友病 A 又は血友病 B の治療は主に凝固因子製剤の出血時の投与や予防的な定期投与によって、欠乏している FVIII 又は FIX を補充することにより行われる。しかしながら、重症血友病 A 患者の最大 32%[3]及び重症血友病 B 患者の最大 1～3%[4]が、投与された凝固因子製剤に対して中和抗体（インヒビター）を発現する。

血液凝固異常症全国調査（令和 6 年度報告書）に基づくと、本邦の血友病 A 患者は 5956 人、血友病 B 患者は 1345 人であった。重症度の分布は血友病 A 患者では、重症は 61.0%、中等度は 16.6%、軽症は 21.1%、血友病 B 患者では、重症は 51.4%、中等度は 24.0%、軽症は 22.9%であった[5]。インヒビター保有患者は、血友病 A で 92 人、血友病 B で 13 人であった。

血友病の特徴は、関節内出血（関節血腫）を繰り返すことであり、関節内出血は関節症及び関節変形を引き起こす。早期の適切な治療により出血は止まるが、持続的又は反復する関節血腫は、反復出血及び滑膜炎の悪循環を引き起こす。インヒビターの発現は、出血エピソードの重症化や頻度の増加につながり、管理を困難にする。また、筋骨格系の合併症リスクの増加、疼痛、身体的制限、治療上の課題などより高い疾病負荷と関連しており[6]、インヒビター保有の小児及び成人は、インヒビター非保有である場合と比較して入院率が高く、治療の費用が高く、死亡率も高い[6,7,8]。インヒビター保有の血友病患者での外科手術は高リスクとなる[9,10]。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。以上のように、血友病患者がインヒビターを発現した場合、血友病患者の疾患による負担は大幅に増加する。

1.2. インヒビター保有血友病患者の治療の現状

インヒビター保有の患者は、インヒビターを除去するための免疫寛容導入療法や、FVIII 又は FIX を介さずトロンビン産生を促進するバイパス製剤等の代替的な製剤で止血治療等を行う。

- バイパス製剤には、エプタコグ アルファ（rFVIIa、ノボセブン[11]）や乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（aPCC、ファイバ[12]）、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（FVIIa/FX、バイクロット[13]）があり、外因系又は最終共通経路を介して凝固を活性化する。このうち、aPCC 製剤と FVIIa/FX 製剤は予防的な定期投与の適応で承認されている。しかしながら、aPCC 製剤と FVIIa/FX 製剤は体重に基づく用量の換算が必要であり、aPCC 製剤は 1 日おき、FVIIa/FX 製剤は 1～2 日おきの投与が必要である。

- バイパス製剤の rFVIIa 製剤、aPCC 製剤及び FVIIa/FX 製剤はいずれも静脈内投与製剤である。静脈内投与はアドヒアランスの悪化及び QoL の低下をもたらし、静脈内留置カテーテルを必要とする場合もある。また、aPCC 製剤は FIX を含有しており血友病 B 患者ではアレ

ルギー反応やアナフィラキシーを誘発又は悪化させる可能性があるため、使用を避けるべきであり[6]、高用量又は他の治療との併用時には、まれではあるが血栓性合併症の懸念がある。高力価インヒビターを保有する患者においてバイパス製剤の予防効果が不十分であるとの報告もある[6,14]。

昨今、上述のバイパス製剤に加えて、凝固因子の構造を模倣する薬剤や、これまでの製剤と異なる血液凝固経路の構成因子を標的として止血機能を回復させるリバランシング製剤などの新規の非凝固因子療法が登場した。これらの薬剤の登場により、血友病型（A 又は B）やインヒビターの有無によらない皮下投与での治療選択肢が提供されている。

- エミシズマブ（ヘムライブラ[15]）は活性型血液凝固第 IX 因子と FX 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。本邦では「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」及び「後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認されており、1 週間に 1 回から 4 週間に 1 回の頻度で定期的に皮下投与される薬剤である。インヒビターの有無にかかわらず血友病 A 患者に使用ができるが、血友病 B 患者には使用できない。単回使用のバイアル製剤で、体重に基づく用量の換算が必要であり、多量の注射が必要となる場合もある。また、aPCC 製剤との併用時に重篤な血栓症及び血栓性微小血管症の発現が報告されており、エミシズマブに対する中和抗体の発現と、それに伴う薬物濃度低下による有効性への影響も報告されている。また、エミシズマブは、aPTT、FVIII 活性の測定及び 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おり、エミシズマブの濃度が治療域に達していない場合でも aPTT 結果が正常化して見える可能性があるため、出血事象を生じている患者に対して、不十分な治療を招く可能性がある[16]。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[17]。

- コンシズマブ（アレモ[18]）は TFPI を標的とする抗体である。本邦では「先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認されている。インヒビターの有無にかかわらず、血友病 A 及び血友病 B 患者に定期的に使用ができる皮下投与の PFP 製剤である。しかしながら、1 日 1 回投与であり、体重に基づく用量の換算が必要である。さらに血中濃度のモニタリングとそれに基づく用量調節が必要である。

上述の通り、エミシズマブ及びコンシズマブは、いずれもインヒビター保有患者に対して承認されており、インヒビター保有患者における医療ニーズの一部を解決した。しかしながら、（1）エミシズマブは血友病 B には適応を有していないこと、（2）いずれの薬剤も体重に基づく用量の換算を必要とし、コンシズマブでは血中濃度モニタリングや用量調節が必要であること、（3）コンシズマブは 1 日 1 回投与が必要であることから、未だ満たされていない医療ニーズが存在する。

したがって、簡便な投与経路、低頻度の投与、固定用量を実現し、インヒビターの有無にかかわらずすべての血友病型（A 又は B）に予防的に使用できる、安全で有効かつ負担の少ない治療選択肢が依然として求められている。

1.3. マルスタシマブにより期待されるベネフィット

バイパス製剤や非凝固因子製剤を用いた既存治療の課題をふまえ、FVIII/FIX 及びインヒビターの有無によらない作用機序を有する皮下投与の非凝固因子療法として、マルスタシマブを開発した。

マルスタシマブは、外因系凝固経路を阻害する TFPI に対するヒトモノクローナル抗体である。TFPI は FXa と FVIIa の両者を不活化する因子であり[19]、マルスタシマブはこの TFPI を阻害することで、下流でのトロンビン産生を増加させる。本邦において、マルスタシマブは 2024 年 12 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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として、12 歳以上のインヒビター非保有の先天性血友病患者を対象に承認された[20]。

マルスタシマブは TFPI を阻害して外因系凝固経路を増強し、血液凝固バランスを回復させて出血を防止するため、血友病型及びインヒビターの有無に左右されない。マルスタシマブは、インヒビターを保有する青年及び成人の血友病患者においても、概して安全な新たな治療選択肢の 1 つとなる可能性がある。

さらに、マルスタシマブは週 1 回の固定用量の投与であり、血中濃度によるモニタリングを必要としない。また、抗体免疫応答による影響を受けない低免疫原性という利点を有する。

以上より、マルスタシマブは上述の満たされていない重要な医療ニーズに対応することにより、インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者の現行治療における治療負担を軽減し、安全で有効な治療選択肢となる可能性がある。

1.4. 規制関連の背景

1.4.1. PMDA からの助言

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]である。
- [redacted]がある。[redacted]と考える。

[redacted]に関して以下の助言を得た。

- [redacted]と考える。

2022 年 2 月 25 日に厚生労働省から「インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子欠乏患者の出血傾向の抑制」を対象とした希少疾病用医薬品の指定を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]面談を実施し、[redacted]について、相談した。以下の助言を得た。

- [redacted]であることから、[redacted]であり、[redacted]。[redacted]こと。
- [redacted]場合、[redacted]があり、[redacted]と考える。[redacted]すること。

1.4.2. 承認状況

マルスタシマブは、2024 年 12 月 27 日に、「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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として、「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。」の用法及び用量で承認された。

本一変申請は、インヒビターを保有する先天性血友病患者に対するマルスタシマブの適応追加、及び体重 25kg 以上 35kg 未満の患者における用法及び用量の追加を目的とする。

1.5. 開発計画

1.5.1. 効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

本一変申請でマルスタシマブの予定する効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示す。現在承認されている効能又は効果並びに用法及び用量からの変更箇所を取り消し線及び下線で示す。

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~~25kg 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。

1.5.2. 臨床開発プログラム

本一変申請において、有効性を支持する検証的なエビデンスは、成人及び青年患者を対象とした主要な第 3 相試験（B7841005 試験）のインヒビター保有コホートから得られている。加えて、初回承認申請で承認を支持した B7841005 試験のインヒビター非保有コホートの結果並びに長期の安全性及び有効性を評価する非盲検長期継続投与試験（B7841007 試験）の臨床データ、

小児を対象とした進行中の第 3 相試験（B7841008 試験）の安全性データ、その他の非臨床データも補足的に支持している。

B7841005 試験は、マルスタシマブの血友病型によらない定期投与療法としての有効性を検証する目的で、マスタープロトコルとして計画した。[redacted]は、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談で PMDA から得た助言及び FDA の Guidances for Industry（"Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products"や"Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncologic Drugs and Biologics"など）並びに EMA からの科学的助言に基づき設計した[21,22]。本試験には、重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B の患者を 3 つのコホート（観察期に凝固因子製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター非保有患者、凝固因子製剤による定期補充療法を受けたインヒビター非保有患者、及びバイパス製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター保有患者）に組み入れた。3 つのコホートは、それぞれ前向きに独立して統計的検出力を確保し、主要な有効性の評価において第 1 種の過誤率が制御された計画となっている。B7841005 試験の 2 つのインヒビター非保有コホートは既に完了し、マルスタシマブの初回承認申請において承認を支持した。その後、B7841005 試験のインヒビター保有コホートも完了したため、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者における安全性及び有効性を支持するデータとして本一変申請に含めている。本一変申請におけるマルスタシマブの適応追加を支持するための B7841005 試験の有効性に関する根拠については、以下に補足的なデータを含めて詳述する。

1.5.2.1. B7841005 試験（インヒビター保有コホート）

B7841005 試験は完了した第 3 相試験であり、12 歳以上 75 歳未満のインヒビターの有無を問わない重症血友病 A 患者又は中等度重症から重症の血友病 B 患者におけるマルスタシマブの定期投与を評価した。インヒビター保有コホートでは、標準治療（バイパス製剤による出血時補充療法）による 6 カ月間の観察期間の後、12 カ月間のマルスタシマブによる定期投与を実施した。本試験は、目的及び評価項目（クロスオーバー試験として、有効性の主要評価項目はマルスタシマブ投与と観察期の出血時補充療法との比較）を明確に定義し、インヒビター保有状態が確認された治験参加者を組み入れ、一貫した投与及びフォローアップを実施し、血友病における確立した有効性評価項目（ABR 及び関節出血）を設定しており、適切かつ十分に管理された試験となっている。

B7841005 試験のインヒビター非保有コホートから得られた補足的な有効性データ及び B7841007 試験から得られた長期の有効性データは、B7841005 試験のインヒビター非保有コホートで初期に確認された出血コントロールが、初回の治療期間から最長 43 カ月間維持されていることを示しており、慢性疾患である血友病における出血コントロールの有効性を裏付けるものである。

インヒビター保有コホートの詳細なデータを含む B7841005 試験の治験総括報告書は、本一変申請の M5 として提出する。インヒビター非保有の治験参加者に関する既報の結果は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付のインヒビター非保有コホートの治験総括報告書（中間報告）を参照のこと。

B7841005 試験で確認された有効性は、以下の補足的な科学的根拠によってさらに支持されている。

- マルスタシマブの作用機序は外因系凝固経路に基づくことが示されている。内因系及び外因系の 2 つの主要な凝固経路はいずれも第 X 因子を活性化させることでトロンビン産生を引き起こす。FVIII 及び FIX は単一の酵素複合体を形成するため、血友病 A 及び血友病 B の患者での各因子の欠乏は類似した凝固障害を引き起こす。TGA を含む in vitro 薬理試験において、マルスタシマブは血友病 A 血漿、血友病 B 血漿及びインヒビターを保有する血

友病血漿のいずれにおいても止血促進作用を示した。以上の情報は、初回承認申請資料（M2.4、M2.6 及び M4）に詳述されている。

- 非臨床の in vivo 薬理試験結果から、外因系凝固経路を利用した止血作用の有効性が示されている。雄の重症血友病 A（FVIII 欠乏）及び血友病 B（FIX 欠乏）マウスを用いた重度の尾部出血マウスモデル（止血評価のためにバリデートされた標準的な動物モデル）において、出血前後にマルスタシマブを投与したとき、止血作用が回復した。以上の情報は、初回承認申請資料（M2.4、M2.6 及び M4）に詳述されている。

- PK 及び PD の結果から、マルスタシマブは第 3 相試験で使用した用量において、重症血友病 A 及び血友病 B 患者集団における十分かつ一貫した止血バランスの薬理学的回復により、過度な血栓リスクを伴わずに出血コントロールを可能にすることが示されている。マルスタシマブはこれまでに実施された臨床試験で、作用機序に一致した薬理作用を示している。マルスタシマブの標的への結合により、TFPI の消失が遅延し、ヒト血漿中の総 TFPI が一貫して増加し、出血率に対して有益な効果がもたらされた。第 2 相及び第 3 相試験で使用された用量において、マルスタシマブの投与は、最大トロンビン、D-ダイマー及び PF 1+2 などのトロンビン産生の下流バイオマーカーの増加を引き起こすことが示され、dPT については短縮が確認されているが、過剰な薬理作用を示すエビデンスは認められていない。これらの PD の変化は、マルスタシマブの初回投与後すぐに観察され、週 1 回の投与間隔の期間中持続する。さらに、これらの PD 反応はインヒビターの有無及び血友病 A 又は B の型にかかわらず一貫していた。これらの情報は、本一変申請の M2.5 及び M2.7.2 に要約している。

1.5.2.2. バイアス低減のための対策

マルスタシマブの作用機序（抗 TFPI）は外因系凝固経路への作用であり、血友病型及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 又は血友病 B、インヒビター保有又は非保有）を単一のマスタープロトコルを用いて効率的に組み入れることができる。また、oneway 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及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。

非盲検のデザインは、現在承認されている多くの薬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[23,24,25]。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、治験中に以下の対策を実施した。

- 治験参加者及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。

- 治験責任医師は出血の治療方針の決定に日常的に関与した。

- ほとんどの治験実施医療機関において、HJHS は独立した理学療法士が評価した。

B7841005 試験で認められた以下の結果は、試験デザインがバイアス低減に有効であったことを示唆している。

- B7841005 試験のインヒビター保有患者は、他の試験と同様に重度の出血表現型を有しており、試験開始時点で 70.0%の患者が 1 カ所以上の標的関節を有していた。

- B7841005 試験のインヒビター保有患者の治験薬投与期間の治療法の遵守率は 80%以上であり、バイアスがないことが示唆された。

- B7841005 試験を完了した 97.9%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。このことは、有効性に対する認識にバイアスがないことと整合する。

B7841005 試験の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。

B7841005 試験では、前述の通り成人及び青年の血友病患者を 3 つのコホートへ組み入れた。各コホートの治験参加者にはマルスタシマブを 12 カ月間、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 種の過誤率を制御し、各コホートで独立に有効性を評価した。インヒビター保有患者に対するマルスタシマブの有効性は、バイパス製剤による出血時補充療法との優越性を検証する主要な仮説に基づき評価された。

本一変申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験を Table 1 に示す。B7841005 試験及び B7841007 試験を評価資料とし、B7841008 試験を参考資料とした。B7841008 試験については、安全性の結果のみ M2.7.4 に提示した。また、本一変申請資料で 6 歳以上 12 歳未満のデータは CTD Module 2 には示さない。評価項目などその他の情報については各試験の治験総括報告書に記載した。

すべての試験は、ヘルシンキ宣言に由来する倫理原則に則り、ICH による「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」に準拠して実施された。各治験実施医療機関は、医療機関内倫理審査委員会又は独立倫理委員会から承認を取得した。すべての試験参加者は、試験参加前に文書によるインフォームドコンセントを提供した。加えて、すべての地域における規制要件は遵守された。

B7841005 試験は 2020 年 3 月 9 日に開始され、2025 年 4 月 29 日に完了した。本試験は、世界的な COVID-19 パンデミック下において、20 カ国 64 医療機関で実施した。治験参加者の登録は、参加国・治験実施医療機関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。本試験は安全に実施され、インヒビター保有コホートにおける主要解析の目的は達成された。試験全体に対する COVID-19 の影響は最小限であった。

Table 1.　本一変申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験	概要	対象集団	マルスタシマブの投与例数（全体／日本人）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	進行状況	評価／参考
B7841005 試験	第 3 相検証的試験	重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B 患者	167/5 インヒビター非保有コホート：116/4 インヒビター保有コホート：51/1	初回 300 mg 投与後 150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	12 カ月	12 歳以上 75 歳未満	完了	評価（インヒビター保有コホート、12 歳以上）
B7841007 試験	第 3 相 OLE 試験（親試験：B7841005 試験及び B7841008 試験）	重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B 患者	データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日 合計：207/9 B7841005 試験から移行 インヒビター非保有コホート：107/4 インヒビター保有コホート：47/1 B7841008 試験から移行 インヒビター非保有コホート：32/1 インヒビター保有コホート：21/3	6 歳以上 12 歳未満：初回 150 mg 投与後 75 mg/週 1 回皮下投与 [b] 12 歳以上：初回 300 mg 投与後 150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	データカットオフ時点で最長約 43 カ月（親試験での 12 カ月投与に加えて）	6 歳以上 75 歳未満	実施中；データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日	評価（B7841005 試験のインヒビター保有コホートから移行した 12 歳以上の治験参加者に関するすべての利用可能なデータ、B7841005 試験のインヒビター非保有コホートから移行した 12 歳以上の治験参加者に関するすべての利用可能なデータ、及び B7841008 試験のインヒビター非保有及び保有コホートから移行した 6 歳以上 18 歳未満の治験参

Table 1.　本一変申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験

試験	概要	対象集団	マルスタシマブの投与例数（全体／日本人）	用量／投与頻度	投与期間	年齢	進行状況	評価／参考
								加者に関する安全性データ）
B7841008 試験	第 3 相、小児試験	重症血友病 A 及び中等度重症から重症の血友病 B 患者	関連する安全性のデータカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日 合計 92/5 6 歳以上 12 歳未満：68/4 インヒビター非保有コホート：52/0 インヒビター保有コホート：16/4 12 歳以上 18 歳未満：24/1 インヒビター非保有コホート：15/1 インヒビター保有コホート：9/0	6 歳未満：未定 6 歳以上 12 歳未満：初回 150 mg 投与後 75 mg/週 1 回皮下投与 [b] 12 歳以上 18 歳未満：初回 300 mg 投与後 150 mg/週 1 回皮下投与 [a]	最長 12 カ月	1 歳以上 18 歳未満	実施中； 安全性データのカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日	参考（インヒビター非保有及び保有コホートの 6 歳以上 18 歳未満の治験参加者に関する安全性データ）

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.　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。

インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者の疫学的背景や出血傾向の病態（1.1 項）、治療コンセプト（1.2 項）等は、国内外で同様である。また、インヒビター保有患者に対するマルスタシマブの有効性及び安全性は部分集団（年齢、血友病型、人種、民族、地理的地域）間で一貫していた。B7841005 試験の結果において、インヒビター非保有患者における PK 及び PD は日本人と外国人で大きな違いは認められず（初回承認申請資料 M2.7.2）、インヒビター保有患者における PK 及び PD はインヒビター非保有患者と臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.2）。以上から、外因性及び内因性民族的要因によるマルスタシマブの有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられ、マルスタシマブに関する臨床試験の成績は青年及び成人の日本人のインヒビター保有血友病患者に一般化可能であり、日本で前述の効能又は効果（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。用法及び用量（案）の設定根拠については、M2.7.3.4 に記載した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

臨床開発中に使用したマルスタシマブの製剤（例えば、バイアル、PFS、PFP）は、M2.7.1、Table 2 に要約した。PFS を第 3 相臨床試験である B7841005 試験で使用した。PFS 及び PFP は、非盲検継続投与の第 3 相臨床試験である B7841007 試験、及び小児を対象とした第 3 相臨床試験である B7841008 試験で使用した。PFS 及び PFP 間の生物学的同等性については、B7841009 試験で検討され、生物学的に同等であることが示された（M2.7.1 参照）。

生体試料分析法の詳細は初回承認申請資料の M2.7.1.1.2 及び M2.7.1 に記載した。追加の ADA 及び NAb 分析法に関する詳細を M5.3.5.3 Supplemental ISI に記載した。個々の分析法のバリデーション報告書の改訂及び補遺を M5.3.1.4 に添付した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. 臨床薬理に関する結論

個々の臨床試験及び複数試験の統合解析から得られた PK、PD、母集団 PK 及び免疫原性を含む臨床薬理学データの評価において、体重により PK の差が説明可能であることを除き、インヒビター保有及び非保有の患者、並びに青年及び成人患者との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの結果、並びに第 3 相試験の有効性（M2.7.3）及び安全性（M2.7.4）の結果は、12 歳以上のインヒビター保有の患者集団においても、インヒビター非保有の患者に対する承認用量と同様の推奨用量が適切であることを支持するものである。

特段の記載がない限り、以下に示す PK 及び PD の値は、インヒビター保有及び非保有の両患者集団に基づいている。

なお、成人及び青年患者における PK 及び PD の比較に関してはインヒビター非保有血友病患者に対する承認申請時に説明済みであることから、M2.5.3 における PK 及び PD の比較については、基本インヒビター保有及び非保有患者間の比較を指している。

3.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者

- マルスタシマブは、インヒビター保有及び非保有の治験参加者において、抗 TFPI 作用機序に対応して、総 TFPI、最大トロンビン生成量、D-ダイマー及び PF 1+2 の一貫した増加並びに dPT の短縮を引き起こすが、過剰な薬理作用は示唆されていない。マルスタシマブは、PT 及び aPTT に対して臨床的に重要な影響を及ぼさない。

- 12 歳以上の血友病治験参加者（成人及び青年の集団）において、インヒビター保有及び非保有治験参加者の間で、マルスタシマブを週 1 回皮下投与したときの PK 及び PD に臨床的に意味のある差は認められていない。

- 血友病患者集団におけるマルスタシマブの PK は、血友病型、人種、ADA 又は NAb の有無、軽度の腎機能障害又は軽度の肝機能障害により臨床的に重要な影響を受けない。

- マルスタシマブの PK の差は体重によって説明可能である。マルスタシマブの定常状態における曝露量は、成人と比較して青年において 2.6～3.2 倍高いが、これらの差の大部分は体重によって説明される。この成人と青年で認められた PK の差は、下流の PD マーカーである最大トロンビン生成量のレベルに臨床的に意味のある差をもたらすものではなく、インヒビターの有無にかかわらず、12 歳以上の治験参加者において体重に基づく用量調整は不要である。

- 最大トロンビン生成量を除き、インヒビター保有コホートの治験参加者とインヒビター非保有コホートの治験参加者との間で、PD 評価項目のベースライン値に臨床的に重要な差は認められていない。成人と青年との間でも、PD 評価項目のベースライン値に臨床的に意味のある差は認められていない。

- マルスタシマブの週 1 回の皮下投与後、生理学的範囲を超える範囲で PD バイオマーカーの散発的又は一過性の上昇が認められるが、大多数の治験参加者において、その値は通常の範囲又は個々の定常状態値に戻り、安全性上の懸念は認められておらず、インヒビターの有無にかかわらず、臨床的介入は不要である。

- マルスタシマブの PKPD モデリングの結果は、インヒビターの有無にかかわらず、12 歳以上の成人及び青年の治験参加者に対して、初回負荷投与として 300 mg 皮下投与を行い、その後 150 mg を週 1 回皮下投与する用法・用量を裏付けている。また、PKPD モデルから、300 mg の週 1 回皮下投与という高用量への増量についてもインヒビター保有及び非保有患者において支持している。

- マルスタシマブの消失半減期（薬物の 50%が消失するまでの期間：約 6～12 日）、$t_{½\,eff}$（約 18～30 日）及び 7 日間にわたり観察された PD マーカーの持続的な変化は、いずれもマルスタシマブの週 1 回の投与を支持している。

- インヒビター保有及び非保有血友病の成人及び青年の治験参加者に対して、少なくとも 12 カ月間マルスタシマブを週 1 回皮下投与した結果、ADA の発現率は全体で 23.4%であった。ADA の発現率は、成人で 25.2%、12 歳以上 18 歳未満の青年で 15.6%、インヒビター保有コホートの治験参加者で 23.5%、インヒビター非保有コホートの治験参加者で 23.3%であった。ADA 陽性例における NAb の発現率は 20.5%であり、成人で 20.6%、12 歳以上 18 歳未満の青年で 20%、インヒビター保有コホートの治験参加者で 17%、インヒビター非保有コホートの治験参加者で 22.2%であった。ADA 及び NAb の大部分（ADA：66%超、NAb：87%超）は、一過性であった。

- 一般に、マルスタシマブの免疫原性は、発現割合が低く、抗体価も低く、比較的早期に発現し、ほとんどが一過性である。インヒビターの有無にかかわらず、成人及び青年の治験参加者間で臨床的に重要な差は認められておらず、有効性、安全性、PK 又は PD に対する意味のある影響も認められていない。

3.2. 薬物動態

3.2.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者

成人及び青年血友病患者集団におけるマルスタシマブの PK は、インヒビター非保有治験参加者（初回承認申請資料、M2.7.2 参照）とインヒビター保有及び非保有治験参加者（M2.7.2）との間で臨床的に意味のある差はなかった。

12 歳以上（すなわち、18 歳以上の成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青年）のインヒビター保有及び非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者において、マルスタシマブは以下の PK 特性を示す：

- マルスタシマブの単回及び反復皮下投与後の T_{max}（中央値）は、それぞれ 70～73 時間及び 23～59 時間であった。
- マルスタシマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）は、150～450 mg の用量範囲で皮下投与した場合、用量比をわずかに上回って増加することが認められた。
- マルスタシマブの皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F）は約 72%と推定され、上腕、大腿部及び腹部の投与部位間で差は認められなかった。
- マルスタシマブの C_{max} 及び AUC の結果に基づき、PFS と PFP は生物学的同等性を示した。
- マルスタシマブの V_{ss} 及び線形 CL はそれぞれ、6.2 L 及び 0.0159 L/hr と推定される。
- 初回負荷投与としてマルスタシマブ 300 mg を皮下投与後、血漿中マルスタシマブ濃度は 7 日目までに定常状態に近づき、約 60 日後（すなわち、週 1 回皮下投与の 8 回目又は 9 回目、約 3 半減期に相当）には定常状態に達する。マルスタシマブの $t_{½\ eff}$ は約 18～30 日である。
- マルスタシマブの週 1 回投与における累積係数は 4～5 の範囲である。定常状態時の平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）は、150 mg 週 1 回皮下投与において、18 歳以上の成人では 16,900 ng/mL（インヒビター保有コホート：18,800 ng/mL、インヒビター非保有コホート：16,300 ng/mL）、12 歳以上 18 歳未満の青年では 36,700 ng/mL（インヒビター保有コホート：39,600 ng/mL、インヒビター非保有コホート：34,600 ng/mL）であった。
- 母集団 PK 解析から求めた薬物消失時間の結果、最終投与後 1 カ月以内にマルスタシマブの 90%が消失すると予測される（薬物の 50%が消失する時間の中央値は 6～12 日である）。
- 血友病治験参加者集団におけるマルスタシマブの PK は、血友病型、人種、ADA 又は NAb の有無、軽度の腎機能障害又は軽度の肝機能障害により、臨床的に重要な影響を受けなかった。なお、65 歳以上の血友病治験参加者数が不十分であったため、高齢の影響については検討されていない［2 例、年齢の中央値（範囲）：27 歳（12～74 歳）］。
- マルスタシマブの PK において、インヒビター保有及び非保有の血友病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。母集団 PK に基づく CL の幾何平均値は、インヒビター保有の治験参加者において、インヒビター非保有の治験参加者より 10.0%高値であった［相対標準誤差（RSE）：117%］。

- 体重はマルスタシマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量であり、マルスタシマブの PK に観察された差を説明することが可能である。青年における定常状態でのマルスタシマブの曝露量は、成人と比較して 2.5～3.4 倍高かったが、これらの差の大部分は体重によって説明される。この成人と青年で認められた PK の差は、下流の PD マーカーである最大トロンビン生成量のレベルに臨床的に意味のある差をもたらすものではなく、インヒビター保有及び非保有にかかわらず、治験参加者において体重に基づく用量調節は不要である。

3.3. 薬力学

3.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者

成人及び青年血友病患者集団におけるマルスタシマブの PD は、インヒビター非保有治験参加者（初回承認申請資料、M2.7.2 参照）とインヒビター保有及び非保有治験参加者（M2.7.2）との間に臨床的に意味のある差はなかった。

- インヒビター保有及びインヒビター非保有コホートの治験参加者において、TFPI 阻害機序は共通している。
    - マルスタシマブの標的への結合は TFPI の消失を遅延させ、その結果として総 TFPI の一貫した増加をもたらす。
    - マルスタシマブの投与により、最大トロンビン生成量、D-ダイマー及び PF 1+2 を含むトロンビン生成の下流バイオマーカーの増加並びに dPT の短縮を引き起こす（dPT：第 2 相試験データのみ）。これら PD の変化が過剰な薬理作用を反映していることを示唆する臨床所見は認められなかった。
- インヒビター保有の治験参加者における最大トロンビン生成量のベースライン値は、インヒビター非保有の治験参加者と比較して低値であった（M2.7.2、Appendix 2）。母集団 PKPD モデルからの推定では、インヒビター非保有の治験参加者（中央値 =18.7 nM）と比較して、インヒビター保有の治験参加者の最大トロンビン生成量のベースライン値は約 42%低値を示した（中央値=10.8 nM）。その他の PD 評価項目におけるベースライン値については、インヒビター保有及び非保有の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。
- マルスタシマブ投与後の PD マーカー（最大トロンビン生成量、PF 1+2、D-ダイマー及び総 TFPI）の値に関して、インヒビター保有及び非保有、成人及び青年、血友病 A 及び B の治験参加者間、並びに ADA（又は NAb）陽性及び ADA（又は NAb）陰性の治験参加者間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。
- マルスタシマブの週 1 回皮下投与後、PD バイオマーカーの生理的範囲を超える値への散発的又は一過性の上昇が認められたが、大多数の治験参加者において、その値は通常の範囲又は当該治験参加者の定常状態値に戻った。これらの変化に関連する安全性上の懸念は認められず、インヒビター保有及び非保有の治験参加者において臨床的処置は不要であった。
- マルスタシマブの単回皮下投与後、PD マーカーの変化が 7 日間持続し、50%の薬物が消失する時間（中央値）が 6～12 日、$t_{½\ eff}$ が約 18～30 日であり、これらの結果はマルスタシマブの週 1 回の用法・用量を支持している。

3.4. 薬物相互作用

- マルスタシマブはモノクローナル抗体であるため、PK 上の DDI を検討する臨床試験は実施していない。

- ヒト全血を用いたマルスタシマブの in vitro サイトカイン放出試験（初回承認申請資料、M2.6.6）において、マルスタシマブは 3 種類のヒト炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-6 又は IFN-γ）の放出を誘発しなかった。したがって、サイトカインが CYP 酵素又はトランスポーターに影響を及ぼすことによる DDI が生じる可能性は想定されない。また、マルスタシマブの主要な消失経路は、標的（TFPI）に結合した後の受容体介在性エンドサイトーシス及び通常の IgG 異化経路であることから、CYP 酵素はマルスタシマブの CL に影響を及ぼさないと考えられる（初回承認申請資料、M2.6.4）。したがって、マルスタシマブに DDI のリスクはないと考えられる。

- マルスタシマブの標的はサイトカインの分類には属さない。マルスタシマブは、ヒト TFPI の K2 ドメインに低親和性（低 nM）で結合するが、ヒト TFPI の K1 ドメインには結合しない（初回承認申請資料、M2.4.2）。したがって、サイトカインと結合してその濃度が調節されることは想定されないため、サイトカイン依存性の CYP 酵素発現の変化も想定されない。

- ラットを用いた探索的 PD 試験において、マルスタシマブを単独又はノボセブン（遺伝子組み換え）、ファイバ若しくはバイクロットとの併用で反復投与した場合、すべての用量群において平均全身曝露量（AUC）は同程度であった（初回承認申請資料、M2.6.4）。これらのデータは、非臨床 PK において併用投与による DDI は認められなかったことを示唆している（初回承認申請資料、M2.6.4）。

- 標準的な臨床検査による凝固検査（PT/aPTT）の評価において、臨床的に意味のある阻害作用は認められなかった。

3.5. 免疫原性

臨床免疫原性データの詳細な要約を M5.3.5.3 Supplemental ISI に示す。

- **全体的な ADA 及び NAb の発現割合：**インヒビター保有及び非保有の血友病の成人及び青年（12 歳以上）の治験参加者に対して週 1 回皮下投与されたマルスタシマブにおいて、免疫原性プロファイルは、発現割合が低く、抗体価も低く、大多数の治験参加者において一過性であり、PK、PD、安全性及び有効性に対する意味のある影響は認められず、インヒビター保有及び非保有の治験参加者間での差も認められなかった（各年齢群における ADA 及び NAb の発現割合については後述を参照）。

- **安全性への全体的な影響：**インヒビター保有及び非保有の 12 歳以上の治験参加者において、ADA 陽性は重篤な有害事象、有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合や重症度に影響を及ぼさなかった。ADA 陽性の治験参加者における有害事象の発現割合について、ADA 陰性の治験参加者と比較して顕著な傾向は認められなかった。ADA 陽性の治験参加者における有害事象は大部分が軽度から中等度（グレード 1 又はグレード 2）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は ADA 陽性及び陰性の治験参加者間で同程度であった。死亡例は報告されていない。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。

- 有効性への全体的な影響：ADA/NAb が主要な有効性評価項目（すなわち、治療を要した出血の ABR）に及ぼす影響に関する解析の結果、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、ADA 又は NAb 陽性がマルスタシマブ定期投与時の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことは認められなかった（マルスタシマブの一般的な有効性データの概要については M2.7.3 を参照）。

  - B7841005/B7841007 試験において、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における治療を要した出血のモデルに基づく ABR の平均値（95% CI）は、マルスタシマブ投与中のいずれかの時点で ADA 陽性であった治験参加者では 1.35（0.57, 3.17）であったのに対して、試験期間を通じて ADA 陰性であった治験参加者では 1.20（0.71, 2.02）であった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Table 7）。

  - B7841005/B7841007 試験において NAb 陽性と判定された 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 2 例の ABR は 0 であった。

全体として、ADA 又は NAb はマルスタシマブの安全性又は有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。有害事象の報告又は治験の中止に関して、抗体産生に関連する臨床的な影響は認められていない。

免疫原性データは Table 3 に示したグループから取得したものである。

3.5.1. グループ別の ADA 及び NAb の発現割合及び安全性への影響

3.5.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有治験参加者（グループ 1 及びグループ 4 の併合、B7841005 試験及び B7841007 試験）

下記に示すグループの分類は Table 3 に示す。

B7841005/B7841007 試験の併合データにおける、12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者（B7841007 試験のデータカットオフ時点）：

- 第 3 相試験（B7841005/B7841007 試験）の併合解析において、インヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者（12 歳以上）に対し、週 1 回皮下投与によりマルスタシマブを少なくとも 1 年間投与した後の、全体の ADA 発現割合は 23.4%（167 例中 ADA 陽性 39 例）であった。ADA の発現割合は、成人で 25.2%、青年で 15.6%、インヒビター保有のコホートで 23.5%、インヒビター非保有のコホートで 23.3%であった。NAb の発現割合（ADA 陽性者を基準とした場合）は 20.5%（ADA 陽性 39 例中 NAb 陽性 8 例）であり、ADA 評価可能例を基準とした場合の NAb 発現割合は 4.8%であった。NAb の発現割合（ADA 陽性者を基準とした場合）は、成人で 20.6%、青年で 20%、インヒビター保有のコホートで 16.7%、インヒビター非保有のコホートで 22.2%であった。データカットオフ時点で、ADA 陽性であった青年の治験参加者は 1 例、NAb 陽性の治験参加者は認められなかった。

- すべての部分集団で、ADA 及び NAb の抗体価は低く、治験参加者の大部分で一過性であり、治験参加者のすべて又は大部分でデータカットオフ時点までに回復した。PK、PD、安全性及び有効性に対する ADA 又は NAb の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 12 歳以上の治験参加者対象の B7841005/B7841007 試験の併合データでは、12 歳以上 18 歳未満の青年の治験参加者に比べて成人で ADA 発現割合がやや高かった。ADA 発現割

合に関して、インヒビター保有コホートとインヒビター非保有コホート治験参加者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。NAb 発現割合は 2 つの年齢群間で同程度であったが、インヒビター非保有コホート治験参加者の方がインヒビター保有コホート治験参加者よりもわずかに高かった。

- B7841005/B7841007 試験の併合データにおいて、12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者では、ADA 陽性は重篤な有害事象、有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合及び重症度に影響を及ぼさなかった。マルスタシマブ投与後の ADA 陽性については、治験薬と関連の可能性があると判断された有害事象の発現割合に対して全体的な影響は認められなかった。

- Sampson 基準に合致した治験参加者はいなかった。

B7841005/B7841007 試験において 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者における免疫原性の結果の概要は M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示す。

3.5.1.2. 12 歳以上 18 歳未満インヒビター保有及び非保有治験参加者（グループ 3、B7841008 試験及び B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者（B7841007 試験のデータカットオフ時点）：

- 第 3 相試験（B7841008/B7841007 試験）の併合データにおいて、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者にマルスタシマブを 1 年間以上週 1 回皮下投与したときの全体の ADA の発現割合は 16.7%（ADA 評価可能 24 例中 4 例に ADA 陽性）であった。ADA 発現割合は、インヒビター保有コホートの治験参加者で 33.3%、インヒビター非保有コホートの治験参加者で 6.7%であった。NAb 発現割合（ADA 陽性治験参加者を基準とした場合）は 25%であった（インヒビター保有コホートの治験参加者では ADA 陽性 4 例中 1 例が NAb 陽性、ADA 評価可能例を基準とした NAb 発現割合は 4.2%）。データカットオフ時点で、ADA 陽性であったのはインヒビター保有コホートの青年治験参加者 1 例であり、NAb 陽性であった治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1）。

- インヒビター保有及び非保有のいずれのコホートでも、ADA 及び NAb の抗体価は低く、治験参加者の大部分で ADA 及び NAb の発現は一過性であり（ADA は一過性で、NAb の 1 例は持続した）、データカットオフ時点までに治験参加者のすべて又は大部分で回復した。PK、PD、安全性及び有効性に対する ADA 又は NAb の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験の併合データにおいて、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の ADA 発現割合はインヒビター非保有コホートの治験参加者に比べてインヒビター保有コホートの治験参加者で高かったが、データカットオフ時点での、ADA 評価可能な治験参加者は少ないため、信頼性の高い意味のある解釈は困難であった。

- B7841008/B7841007 試験の併合データにおいて、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者では、ADA 陽性は重篤な有害事象、有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合や重症度に影響を及ぼさなかった。マルスタシマブに対する ADA 陽性であることは、治験薬と関連の可能性があると判断された有害事象の発現割合に全体として影響を及ぼさなかった。

- Sampson 基準に合致した治験参加者はいなかった。

B7841008/B7841007 試験において、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者における免疫原性の結果の概要は、M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示す。

3.5.1.3. 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者（グループ 6、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験）

B7841005/B7841008/B7841007 試験の併合データにおける、12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者（データカットオフ時点）:

- 第 3 相試験（B7841005/B7841008/B7841007 試験）の併合データにおいて、12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の血友病治験参加者にマルスタシマブを 1 年間以上週 1 回皮下投与したときの全体の ADA の発現割合は 22.5%（ADA 評価可能例 191 例中 43 例がに ADA 陽性）であった。ADA 発現割合は、成人で 25.2%、青年で 16.1%、インヒビター保有コホート治験参加者で 25%、及びインヒビター非保有コホート治験参加者で 21.4%であった。NAb 発現割合（ADA 陽性治験参加者を基準とした場合）は 20.9%（ADA 陽性 43 例中 NAb 陽性 9 例、ADA 評価可能な治験参加者に基づく NAb 発現割合=4.7%）であった。ADA 陽性治験参加者に基づく NAb 発現割合の内訳は、成人が 20.6%、青年が 22.2%、インヒビター保有コホート治験参加者が 20%、インヒビター非保有コホート治験参加者が 21.4%であった。データカットオフ時点で、ADA 陽性であった青年治験参加者は 1 例で NAb 陽性であった治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1）。

- すべての部分集団で、ADA 及び NAb の抗体価は低く、治験参加者の大部分で一過性であり、治験参加者のすべて又は大部分でデータカットオフ時点までに回復した。PK、PD、安全性及び有効性に対する ADA 又は NAb の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 全体として、B7841005/B7841008/B7841007 試験の併合データから、12 歳以上の治験参加者において、ADA 発現割合は青年に比べて成人で高く、インヒビター保有及び非保有コホートの間に重要な差は認められなかった。NAb 発現割合に関して、年齢群間及びインヒビター保有及び非保有のコホートの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。

- B7841005/B7841008/B7841007 試験の併合データから、12 歳以上の治験参加者において、ADA 陽性は重篤な有害事象、有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合又は重症度に影響を及ぼさなかった。マルスタシマブ投与後の ADA 陽性については、治験薬と関連の可能性があると判断された有害事象の発現割合に対する全体的な影響は認められなかった。

- Sampson 基準に合致した治験参加者はいなかった。

B7841005/B7841008/B7841007 試験において 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者における免疫原性の結果を M5.3.5.3 Supplemental ISI Section 5.1 に示す。

3.6. PKPD、曝露–反応（E-R）及び用法・用量の設定根拠

- **母集団 PK、PKPD 及び曝露-反応（E-R）**

- インヒビター保有及び非保有の治験参加者におけるマルスタシマブの母集団 PK を記述するため、一次吸収と線形及び非線形 CL を含むセミメカニスティック TMDD モデルを使用した。TMDD モデルを用いて、主要バイオマーカーである最大トロンビン生成量に関連する遊離 TFPI を算出した。最大トロンビン生成量は血友病の有効性評価項目である ABR と最も高い相関が知られており、この解析には E_{max} 型の PKPD モデルを適用した（M2.7.2.2.7.2.1）。

- 全体として、ベースラインの最大トロンビン生成量を除き、インヒビター非保有の治験参加者のみを対象とした初回承認申請時に報告した母集団 PK 及び PKPD パラメータ推定値（初回承認申請資料：M2.7.2 及び PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Amendment）と、インヒビター保有及び非保有の治験参加者を対象とした解析からの推定値（M2.7.2.4.3.3.1 及び M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan-Amendment）との間に、臨床的に重要な差は認められなかった。

- マルスタシマブ血漿中濃度と臨床評価項目である ABR との曝露－反応関係は、準ポアソン回帰モデルを用いて特徴付けられた。当該モデルは、マルスタシマブ曝露と ABR との間に負の関係の傾向をわずかに示した（$p > 0.05$、傾きの 95% CI は 0 を含む）。治療域内の濃度範囲（用量群及び年齢群間の中央値 C_{avg} 範囲：13,000～60,000 ng/mL）において、モデルにより予測された ABR は、インヒビター非保有の治験参加者で 3.8～2.9、インヒビター保有の治験参加者で 1.4～1.1 の範囲であった（マルスタシマブ投与前の ABR は、B7841005 試験において、出血時補充療法を受けていたインヒビター非保有のコホートで約 40、インヒビター保有のコホートで約 20 であった）（M2.7.2.4.3.3.1）。

- **用法・用量の設定根拠：**

  インヒビター保有及び非保有の血友病患者におけるマルスタシマブの用法・用量の設定根拠は、インヒビター非保有の血友病治験参加者対象の初回承認申請資料（M2.7.2）に示されている設定根拠と同じである。

  インヒビター保有の成人及び青年血友病患者に対する推奨用法・用量は、体重下限を除きインヒビター非保有の成人及び青年の血友病患者に対する既承認の用法・用量と同一である。本一変申請において体重下限を 35 kg から 25 kg に設定する根拠は M2.7.3.4 に示す。

  - 初回負荷用量 300 mg を皮下投与後、150 mg を週 1 回皮下投与する。

  - 増量基準を満たす 12 歳以上の患者には、300 mg の週 1 回皮下投与への増量が可能である（M5.3.5.2 B7841005 治験実施計画書改訂第 7 版、6.6 項）。

    - 12 歳以上のインヒビター保有患者に対する適応追加（案）でのマルスタシマブの用法・用量、すなわち負荷用量として 300 mg の皮下投与後、維持用量として 150 mg の週 1 回皮下投与という用法・用量は、良好な安全性及び有効性の結果に基づいており、第 3 相試験（B7841005 試験）のインヒビター保有患者における PK 及び PD の結果からも支持された。高維持用量である 300 mg 週 1 回皮下投与についても、第 3 相試験（B7841005 試験）の有効性及び安全性データに基づいており、PKPD モデリングの結果によっても支持されている。

- PD マーカーの変化が単回皮下投与後 7 日間持続しており、また 50%の薬剤が消失する期間（中央値）が 6～12 日、$t_{½\,eff}$（中央値）が約 18～30 日間であったという結果は、マルスタシマブの週 1 回投与を支持している。

- マルスタシマブの曝露量のばらつきは、母集団 PK 解析により特徴づけることが可能であり、インヒビター保有及び非保有の血友病 A 及び血友病 B の治験参加者を対象とした試験の人口統計学的特性の範囲を支持するものである。

- インヒビター保有の青年の治験参加者に対し、インヒビター非保有の治験参加者と同一の用法・用量を用いることの適切性は、B7841005 試験の有効性、安全性、PK 及び PD の結果（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR）、並びに母集団 PK 及び PD モデル解析やシミュレーションの結果（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B784a-DP3-1331-Supplement2-Japan-Amendment）により確認された。第 3 相試験（B7841005 試験）のデータから、概して成人及び青年における最大トロンビン生成量の値が重なっており、インヒビター保有及び非保有コホート間で臨床的に重要な差は認められないことが示され、これによりインヒビター保有の成人及び青年の血友病治験参加者に対してインヒビター非保有の治験参加者と同一の用法・用量を用いることが適切であることが確認された（M2.7.2.4.3.4）。

4. 有効性の概括評価

4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人（B7841005/B7841007 試験）

本一変申請の適応追加を支持する、12 歳以上の血友病 A 又は血友病 B に対するインヒビター保有の青年及び成人における有効性について、M2.7.3 で用いた臨床試験の併合解析の結果を本項に示した（B7841005 試験及び B7841007 試験）。

有効性の併合解析は、個々の試験内で実施される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。併合解析では、マルスタシマブのベネフィット・リスク評価を裏付けるため、有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の重要な健康関連 QoL 評価項目について推定した（4.1.2.1.2.1 項）。

第 3 相検証的試験である B7841005 試験では、主要評価項目である治療を要した出血の ABR、重要な副次評価項目、その他の重要な健康関連 QoL 評価項目について、バイパス製剤による出血時補充療法と比較した場合のマルスタシマブ定期投与の有効性が示された。

第 3 相非盲検長期継続投与試験である B7841007 試験では、マルスタシマブの定期投与の有効性（治療を要した出血の ABR、出血関連の重要な副次評価項目、健康関連 QoL）の維持が示された。B7841007 試験でのマルスタシマブの投与期間は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]であった。

B7841005 試験は、12 歳以上で、インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者、インヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者を対象とした。両集団において主要目的は達成された。全体の有効性及び安全性の結果において、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間に顕著な差は認められなかった。

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

なお、日本人の治験参加者は、B7841005 試験でインヒビター保有の 2 例（2 例中 1 例は観察期間中に中止したため、マルスタシマブの投与を受けていない）が組み入れられ、B7841005 試験から B7841007 試験にインヒビター保有 1 例及びインヒビター非保有 4 例が移行した。また、B7841007 試験のデータカットオフ時点（2025 年 5 月 [redacted] 日）で、B7841008 試験から B7841007 試験に移行した日本人の治験参加者は計 4 例（インヒビター保有の 3 例及びインヒビター非保有の 1 例）であった。これらの日本人治験参加者の結果は M2.7.6 に示した（B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有の 4 例については初回承認申請資料参照）。

4.1.1. 有効性の結果の要約（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験では、インヒビター保有の 12 歳以上 75 歳未満の重症の血友病 A 又は中等度重症から重症の血友病 B の治験参加者での治療を要した出血の ABR の評価において、前治療としての出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示され、主要目的は達成された（M2.7.3.3.1）。

B7841005 試験の治療を要した出血の ABR（mITT 集団：48 例）から、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の優越性が検証された（両側 p 値<0.0001）。モデルに基づく平均 ABR は、投与期のマルスタシマブの定期投与で 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、観察期の出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）であり、出血時補充療法に対するマルスタシマブ定期投与の ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118）、ABR 低下率は 93%であった（M2.7.3.1.2.1）。

6 カ月間の観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、1 例（2.1%）は観察期に治療を要した出血が認められなかった。観察期（出血時補充療法）を完了し、投与期に移行した 48 例のうち、45 例が 12 カ月間の投与期を完了し、26 例[a]（54.2%）は投与期に治療を要した出血が認められなかった。重要な副次評価項目について、あらかじめ規定した多重性制御下の階層的な検定手順に基づき、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度の低下から、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの優越性が検証された。

B7841005 試験の Haem-A-QoL の身体的健康ドメインスコアの 6 カ月時点のベースラインからの変化量から、出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。総スコアについては第 1 種の過誤率が制御される階層的な検定手順に含めていなかったが、総スコアで認められた改善は、身体的健康ドメインスコアで認められた改善を支持する結果であった。

B7841005 試験での用法・用量は、6 カ月間以上のマルスタシマブ定期投与（150 mg 週 1 回皮下投与）後に、治験実施計画書に規定した用量増量基準に従ってマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与への増量が可能であった（M2.7.3.2.2.1.1.4）。効果不十分のためのマルスタシマブ 300 mg への用量増量は、B7841005 試験で 4 例に行い、概して ABR 低下に有効であった（4.3 項）。

B7841005 試験の投与期を完了したインヒビター保有の治験参加者 48 例（観察期に出血時補充療法を受けた 45 例及び観察期に定期補充療法を受けた 3 例）のうち、B7841007 試験の適格性

[a] 投与期を完了した治験参加者（45 例）で出血が認められなかった治験参加者が 26 例認められたことを示す（投与期に中止した治験参加者で中止までの間に出血が認められなかった治験参加者を含まない）。

基準に該当した 47 例（97.9%）が B7841007 試験に移行した。B7841007 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR（1.19：用量増量した 8 例を含む）の結果は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1240 日（約 41 カ月）［中央値：616.0 日（20.5 カ月）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタシマブの定期投与の有効性の維持を示すとともに ABR の持続的な低下を示している。

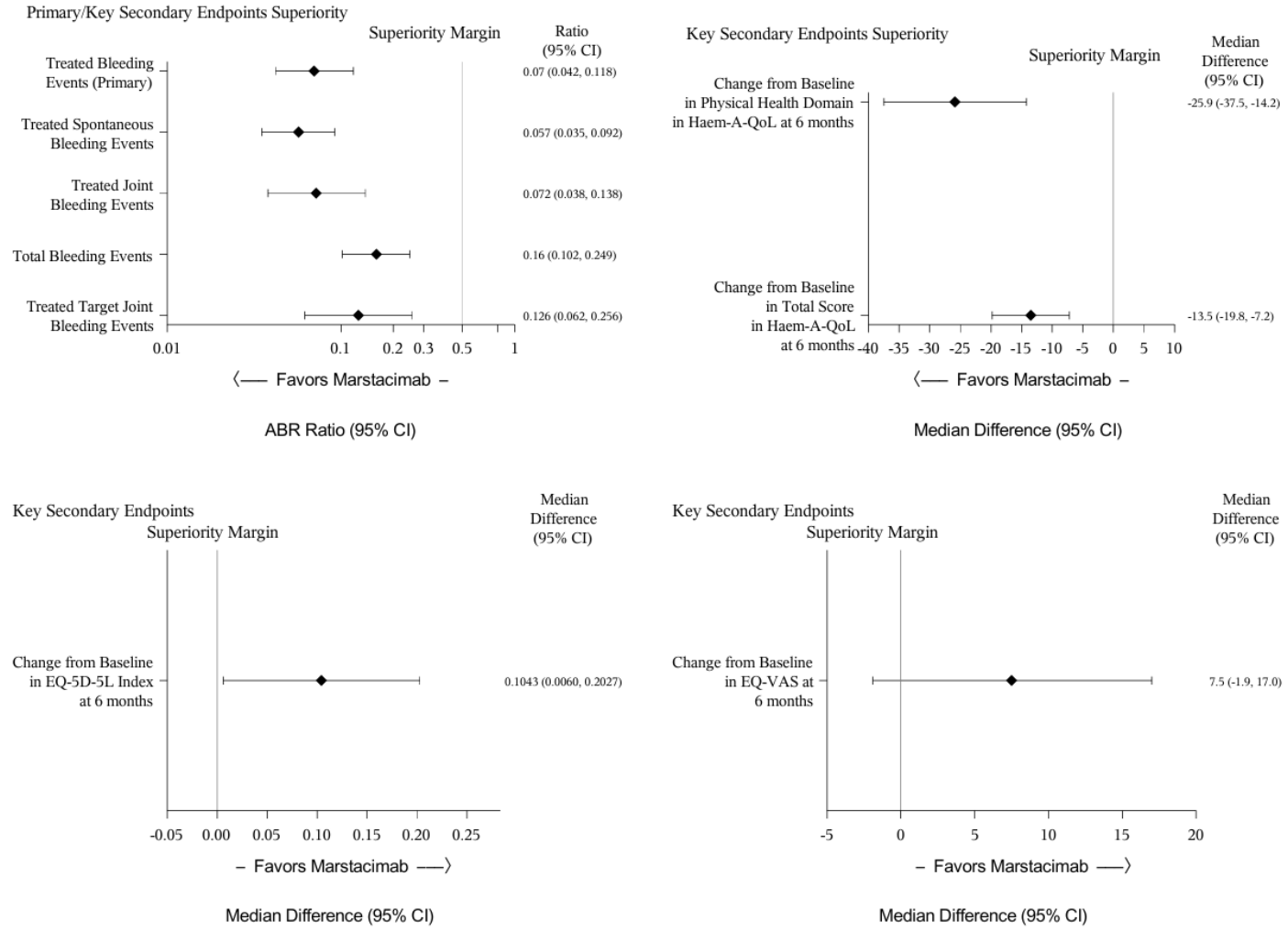
マルスタシマブ定期投与期間中の出血コントロールは、部分集団間（血友病型、年齢、人種、地理的地域など）で一貫して認められ、これらの部分集団間で認められたマルスタシマブの治療効果は主要解析の結果と一致していた。マルスタシマブは、観察期間中の ABR の範囲及びベースラインの標的関節数によらず、一貫して低下した ABR を示した。すべての部分集団を通して、B7841007 試験で長期継続投与に伴う ABR の低下傾向が認められた。

全体として、マルスタシマブの定期投与により、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者における重大な出血の転帰の改善が認められ、この結果は初回承認申請時に 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者に対して認められたマルスタシマブの有効性の結果とも整合していた。

観察期に出血時補充療法を受けたインヒビター保有コホート（12 歳以上の治験参加者）における主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約を Figure 1 に示した。これらの評価項目を通して治療のベネフィットが概して認められた。

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

Figure 1. Benefit of Marstacimab for Inhibitor Cohort with On-Demand at OP



Reference: Table 14.2.1.5.1i.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2025 (16:54) Source Data: adabr Table Generation: 11MAY2026 (09:12)
(Data cutoff date : 29APR2025 Database snapshot date : 03JUN2025) Output File: ./nda1_cdisc/B78401005_IN_TJ_ERRATA/adhe_f1009

4.1.2. 有効性の評価計画（B7841005/B7841007 試験）

4.1.2.1. 有効性評価項目及び統計解析

4.1.2.1.1. 有効性評価項目

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者を対象とした有効性評価では、出血に関連した 5 つの評価項目［治療を要した出血、自然出血、関節出血、標的関節出血、総出血（治療の要否を問わない）：B7841005 試験のすべての主要又は重要な副次評価項目］及び重要な健康関連 QoL 評価項目（Haem-A-QoL／Haemo-QoL 総スコア及び身体的健康ドメインスコア、EQ-5D-5L）の結果に着目した。健康関連 QoL 評価項目のうち、Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコアは、重要な副次評価項目であった（M2.7.3.3.1.1.1）。

初回承認申請資料に示したように、マルスタシマブ定期投与の有効性は、血友病領域で広く受け入れられている治療の有効性評価項目及びバリデートされた健康関連 QoL 質問票を用いて評価した。PRO 質問票の評価特性及び概念的な妥当性に関する追加情報については、初回承認申請資料（M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier）に示した。B7841005 試験では、マルスタシマブの定期投与を受けた 12 カ月間の投与期と、前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 6 カ月間の観察期を比較することにより、これらの評価項目を評価した。

B7841005 試験で評価した主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の詳細は治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR, Appendix 16.1.1 Protocol Section 3）。

マルスタシマブの有効性に関する補足的なエビデンスは、B7841007 試験から得られている。B7841007 試験では、B7841005 試験と同じ一連の評価項目をすべて副次評価項目とし、マルスタシマブの 12 カ月間を超える投与期間での長期的な有効性を評価した。マルスタシマブの有効性に関する補足的なエビデンスは、初回承認申請資料に示した第 1b/2 相 B7841002 試験及び第 2 相非盲検長期継続投与試験である B7841003 試験からも得られている。

4.1.2.1.2. 統計解析方法

各試験の統計解析方法は B7841005 試験及び B7841007 試験の各治験総括報告書及び統計解析計画書に示した。

4.1.2.1.2.1. 併合解析

ベネフィット・リスク評価をさらに裏付けるため、B7841005 試験及び B7841007 試験を通じて有効性の併合解析を実施した。併合解析は、個々の試験で実施される解析を補足するものであり、併合解析に関連する統計的仮説は適用しなかった。併合解析により、有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の重要な健康関連 QoL 評価項目について推定した（M2.7.3.3.1.1.2）。

B7841005 試験のインヒビター保有の治験参加者から得られたマルスタシマブの有効性データと観察期に受けた出血時補充療法の有効性データを比較した。観察期に定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者では、正式な比較は実施せず、記述的な要約のみを示した。さらに、マルスタシマブ定期投与の全体的評価のため、観察期に受けた前治療（出血時補充療法又は定期補充療法）を問わず、マルスタシマブの有効性の併合データを示した。B7841007 試験

は B7841005 試験の非盲検長期継続投与試験であるが、投与期間（年）ごとに有効性データを比較できるよう、B7841005 試験と B7841007 試験のデータを並べて示した。

4.1.2.1.2.2. 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 及び B）、年齢（12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 75 歳未満）、血友病型及び年齢の部分集団（12 歳以上 18 歳未満の血友病 A の治験参加者など）、人種、民族及び地理的地域を対象に実施した。また、その他の出血事象に関する副次評価項目［関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（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（M2.7.3.3.1.1.3）。

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基づく平均 ABR 及びその両側 95% CI を示した。

4.1.2.1.3. 治験参加者の内訳

全体として、B7841005 試験で 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 107 例がスクリーニングされ、このうち 47 例が治験を中止した（スクリーニング脱落 44 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全 60 例が観察期に組み入れられた。B7841005 試験に組み入れられ、観察期にバイパス製剤による出血時補充療法を受けた 57 例中 50 例（87.7%）が 6 カ月間の観察期を完了し、12 カ月間のマルスタシマブの投与期に移行した 48 例中 45 例が投与期を完了した。B7841005 試験に組み入れられ、観察期にバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の全 3 例（100%）は、6 カ月間の観察期を完了し、12 カ月間のマルスタシマブの投与期に移行後、投与期を完了した（M2.7.3.3.1.2.1）。

B7841005 試験を完了後、インヒビター保有の 47 例は B7841007 試験に移行し、マルスタシマブの継続投与を受けた。

4.1.2.1.4. 治験参加者背景及びベースライン特性

B7841005 試験は 12 歳以上の青年及び成人を対象とした試験であり、インヒビター保有コホートでは投与期には主にアジア人［28 例（54.9%）］及び白人［15 例（29.4%）］の治験参加者が含まれた。M2.7.3 に示した、B7841005 試験及び実施中の B7841007 試験の有効性の併合解析にはインヒビター保有の治験参加者のみを含めた（M2.7.3.3.1.2.2）。

全体として、臨床有効性データセットに含まれた治験参加者の大部分は、アジア（52.9%）又は欧州（15.7%）からの参加であった。B7841005 試験及び B7841007 試験を通してマルスタシマブの投与を受けた青年及び成人の治験参加者背景を以下に示した。

- 血友病 A は 40 例（78.4%）、血友病 B は 11 例（21.6%）であった。
- 成人（18 歳以上 75 歳未満）は 38 例（74.5%）［B7841005 試験で 75 歳として集計された 1 例（実際は 74 歳）を含む］、青年（12 歳以上 18 歳未満）は 13 例（25.5%）であった。
- ベースライン時に 1 カ所以上の標的関節を有する治験参加者は 36 例（70.6%）であった。

12 歳以上のインヒビター保有の青年及び成人の併合解析対象集団の治験参加者背景及びベースライン特性をそれぞれ M5.3.5.3 SCE Appendix 1 Integrated Table 14.1.2.1b 及び Table 14.1.2.2b に示した。

B7841007 試験でマルスタシマブの投与を継続した治験参加者の年齢は、親試験（B7841005 試験）への参加に対する同意取得時の年齢を用いた。

4.1.3. 12 歳以上の青年及び成人でインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者の有効性の結果の比較（B7841005/B7841007 試験）

本項ではインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者への適応追加を支持する B7841005 試験及び B7841007 試験の有効性の併合解析の結果を示した。

4.1.3.1. 主要評価項目：治療を要した出血の ABR（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験で治療を要した出血の ABR の評価から、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。モデルに基づく平均 ABR（48 例）はマルスタシマブ定期投与で 1.39（95% CI: 0.85, 2.29）、バイパス製剤による出血時補充療法で 19.78（95% CI: 16.12, 24.27）であり、ABR 比は 0.070（95% CI: 0.042, 0.118；両側 p 値<0.0001）であった。治療を要した出血の ABR の観察期からの低下率は 93%であり、統計的に有意に低下した。インヒビター保有の全 51 例（観察期にバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた者）のモデルに基づく平均 ABR は、1.40（95% CI: 0.86, 2.29）であった。B7841005 試験で治療を要した出血が認められなかった治験参加者は 26/48 例（54.2%）であった（M2.7.3.3.1.3.1）。

B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタシマブの投与により、マルスタシマブの長期有効性（主要評価項目である治療を要した出血の ABR、重要な副次評価項目、健康関連 QoL 評価項目）の維持が示され、治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR（47 例）は 1.19（95% CI: 0.72, 1.95）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9, M2.7.3 Table 5）。B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での約 1～41 カ月間［平均値：583.2 日間（約 19.4 カ月間）］[a] のマルスタシマブの投与期間中に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 24 例（51.1%）であった（M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 11）。

治療を要した出血の ABR の解析結果は試験ごとに M2.7.3 Table 5 に要約した。

4.1.3.1.1. 治療を要した出血の ABR に及ぼす用量増量の影響

効果不十分のためマルスタシマブ 300 mg 週 1 回皮下投与に用量増量したインヒビター保有コホートの治験参加者は、B7841005 試験で 4/51 例、B7841007 試験で 5/47 例であり、用量増量は概して ABR 低下に有効であった。注意すべき点として、以下に記載したように、B7841005 試験で一時的に用量増量した 1 例は、投与中断／再開後に用量減量し、B7841007 試験で再び用量

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

増量した。B7841007 試験で 300 mg を投与中の治験参加者は計 8 例であった（M2.7.3 Table 6）。

B7841005 試験で用量増量した 4 例中 1 例は、観察期に出血時補充療法コホートに組み入れられた血友病 A の成人で、300 mg の投与を 2 回受け、グレード 1 の非重篤な腹痛（Day 189～206）により投与を中断した。本事象は 17 日後に消失し、マルスタシマブ投与は、負荷投与量として 300 mg 皮下投与から再開した。その後は、本治験参加者は B7841005 試験の残りの期間を減量した用量であるマルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与で継続した。本治験参加者では、用量増量前の投与期の ABR は 4.10、1 回目の 300 mg への用量増量後の ABR は 9.87、投与期全体の ABR は 7.04 であった。本治験参加者が主としてマルスタシマブ 150 mg 投与を受けていたことを考慮し、本治験参加者を用量増量後の集計に含めなかった（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Table 12）。用量増量前（4 例）の 150 mg の投与期間の中央値は 240.0 日間、用量増量後（3 例）の 300 mg の投与期間の中央値は 134.0 日間であり、治療を要した出血の平均 ABR（記述統計量）は用量増量前（4 例）で 5.89 及び用量増量後（3 例）で 3.71 であった。効果不十分のため B7841005 試験で用量増量した 3 例の詳細は治験総括報告書に示した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.1.1.1.2）。

B7841005 試験から移行したインヒビター保有の 5 例は、B7841007 試験で用量増量し、B7841007 試験を通して 300 mg を継続した（B7841005 試験で一時的に用量増量し、B7841007 試験で再び用量増量した 1 例を含む）。B7841007 試験で用量増量した 5 例について、用量増量前の 150 mg の投与期間の中央値は 125.0 日間、用量増量後の 300 mg の投与期間の中央値は 568.0 日間、治療を要した出血の平均 ABR（記述統計量）は用量増量前で 4.19 及び用量増量後で 2.09 であった（M2.7.3 Table 6）。

B7841007 試験でインヒビター保有の 8 例が 300 mg 投与を受けており、その投与期間の中央値は 559.0 日間、用量増量後の治療を要した出血の平均 ABR（記述統計量）は 2.30 であった。

4.1.3.2. 副次評価項目（B7841005/B7841007 試験）

4.1.3.2.1. 出血関連の重要な副次評価項目（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験の重要な副次評価項目は、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度であった。主な結果を Table 2 に要約した。

関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度において、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度について、バイパス製剤による出血時補充療法と比べてマルスタシマブの定期投与での発現頻度の低下率は、84.0%～94.3%であった（M2.7.3.3.1.3.2）。

B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験での最長約 1240 日間（約 41 カ月間）［中央値：616.0 日間（20.5 カ月間）、範囲：34～1240 日間（1.1～41.3 カ月間）］[a]のマルスタ

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

シマブ投与の結果、時間の経過とともに関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）で評価された ABR の持続的な低下を示した。

Table 2. Summary of Treatment Comparison (Marstacimab vs Reference Treatment) in Study B7841005 OD for Incidence of Joint Bleeds, Spontaneous Bleeds, Target Joint Bleeds, and Total Bleeds

	Incidence of Joint Bleeds	Incidence of Spontaneous Bleeds	Incidence of Target Joint Bleeds	Incidence of Total Bleeds
Treatment Comparison Estimate	0.072	0.057	0.126	0.160
95% CI	(0.038, 0.138)	(0.035, 0.092)	(0.062, 0.256)	(0.102, 0.249)
p-value	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001

Source: M2.7.3 Table 8, Table 9, Table 10, Table 11.

4.1.3.2.2. 健康関連 QoL アウトカム（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験及び B7841007 試験では、血友病 A 及び血友病 B の患者集団を対象に、治療のベネフィットに対する患者の視点を示すために副次評価項目として患者報告アウトカム（PRO）を含めた。PRO 質問票の評価特性及び概念的な妥当性に関する追加情報については、初回承認申請資料（M5.3.5.3 PRO Evidence Dossier）に示した。

4.1.3.2.2.1. Haem-A-QoL（17 歳以上）の身体的健康ドメインスコア及び総スコア

B7841005 試験の Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者対象）の身体的健康ドメインスコアの 6 カ月時点のベースラインからの変化量から、出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。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は大きいことが示された（M2.7.3.2.2.1.2.1.2.6.1）。

Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者対象）の身体的健康ドメインスコアにおけるマルスタシマブ定期投与の治療効果は、B7841005 試験での投与期の 12 カ月間を超えて B7841007 試験での長期継続投与でも維持された（M2.7.3.3.1.3.3.1）。

B7841005 試験の Haem-A-QoL（17 歳以上の治験参加者対象）の総スコアについて、6 カ月時点でのベースラインからの変化量から、総スコアで認められた臨床的に意味のある改善は、身体的健康ドメインスコアで認められた改善を支持する結果であった。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定期投与の効果は中程度であることが示された（M2.7.3.2.2.1.2.1.2.6.1）。

4.1.3.2.2.2. EQ-5D-5L

B7841005 試験から、マルスタシマブ定期投与は、EQ-5D-5L Index スコア及び EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量で改善が認められ、患者の健康状態が維持されていることが示された。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は小程度であることが示された（M2.7.3.2.2.1.2.1.2.6.2）。

EQ-5D-5L Index スコア及び EQ-VAS スコアにおけるマルスタシマブ定期投与の治療効果は、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて B7841007 試験での長期継続投与でも維持された（M2.7.3.3.1.3.3.2）。

4.1.3.3. 部分集団における結果の比較（B7841005/B7841007 試験）

部分集団解析は治療を要した出血の ABR 及び出血関連の評価項目について実施した（4.1.2.1.2.2 項）。

抗 TFPI 作用機序を考慮すると、マルスタシマブは血友病 A 及び血友病 B の両集団において、インヒビター保有の有無によらず、青年及び成人の部分集団で同様に作用することが予測される。

部分集団のサンプルサイズが小さいものの、部分集団解析の有効性の結果はおおむね一貫していた（M2.7.3.2.2.1.2.1.1.1）。

B7841005 試験で、インヒビター保有の治験参加者（前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかを受けた治験参加者）に対する 12 カ月間のマルスタシマブ定期投与の有効性は、主要評価項目である治療を要した出血の ABR から、すべての部分集団間（年齢、血友病型、人種、地理的地域を含む）でおおむね一貫していた。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、血友病 A の部分集団（40 例）で 1.06、血友病 B の部分集団（11 例）で 2.68 であった。B7841007 試験での長期継続投与により、ABR は血友病 B の部分集団で 2.68 から 1.80 に低下し、血友病 A の部分集団では安定（1.06）していた。出血関連の重要な副次評価項目（関節出血、自然出血、標的関節出血、総出血）の ABR は血友病型の部分集団で一貫した結果であり、B7841007 試験での長期継続投与により、各 ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 SCE Integrated Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者（13 例）で 0.76、18 歳以上の治験参加者（38 例）で 1.62 であった。出血関連の重要な副次評価項目のモデルに基づく ABR は、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者と 18 歳以上の治験参加者でそれぞれ 0.76 及び 1.19（関節出血）、0.68 及び 0.95（自然出血）、0.61 及び 0.82（標的関節出血）、1.77 及び 5.12（総出血）であり、B7841007 試験での長期継続投与により、両年齢グループで治療を要した出血及び出血関連の重要な副次評価項目の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 SCE Integrated Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、黒人又はアフリカ系アメリカ人（8 例）で 0.50、アジア人（28 例）で 1.55、白人（15 例）で 1.65 であった。B7841007 試験での長期継続投与により、治療を要した出血の ABR は人種別の部分集団のいずれにおいてもおおむね類似しており、人種別のすべての部分集団で、治療を要した出血の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 SCE Integrated Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

- B7841005 試験で治療を要した出血のモデルに基づく平均 ABR は、中東地域（5 例）で 0.21、南アフリカ（7 例）で 0.58、欧州（8 例）で 1.03、アジア（27 例）で 1.61 であった。北米（4 例）では、平均 ABR（記述統計量）が 3.98 であった（モデルに基づく平均 ABR が

得られなかった）。地理的地域別の部分集団間で、B7841007 試験での長期継続投与により、治療を要した出血の ABR 低値が維持された（M5.3.5.3 SCE Integrated Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.2a）。

4.2. 長期継続投与データ：12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者（B7841007 試験：B7841005 試験からの移行例）

初回承認申請後、B7841005 試験から B7841007 試験に移行したインヒビター非保有の治験参加者（107 例）では、B7841005 試験での 12 カ月間を超えて、B7841007 試験で最長 1295 日間（43 カ月間）［平均値：926.9 日間（31 カ月間）、中央値：959.0 日間（32 カ月間）、範囲：36～1295 日間（1～43 カ月間）］[a]のマルスタシマブの定期投与を受け、治療を要した出血の ABR［2.95（95% CI: 2.21, 3.94）］、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度、並びに健康関連 QoL の評価から、マルスタシマブの有効性の維持が示された（M2.7.3.3.2, M5.3.5.2 B7841007 Interim CSR Table 9）。

4.3. 用量増量

4.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者（B7841005/B7841007 試験）

B7841005 試験で、効果不十分のためマルスタシマブの用量を 150 mg から 300 mg に増量した治験参加者は、インヒビター非保有の治験参加者で 14/116 例（12.1%）、インヒビター保有の治験参加者で 4/51 例（7.8%）であり、B7851005 試験全体では 10.1%であった。インヒビター保有の 4 例のうち 1 例は一時的に用量増量した（M2.7.3.2.2.1.1.4）。全体として、用量増量はインヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方に対して治療を要した出血の ABR の低下に有効であった（M2.7.3.3.3）。

- インヒビター非保有で、観察期に出血時補充療法を受けた用量増量例（3 例）の平均 ABR は、用量増量前で 3.57、用量増量後で 2.98 であった。
- インヒビター非保有で、観察期に定期補充療法を受けた用量増量例（11 例）の平均 ABR は、用量増量前で 14.03、用量増量後で 3.42 であった。
- インヒビター保有で、観察期に出血時補充療法を受けた用量増量例（4 例）の平均 ABR は、用量増量前（4 例）で 5.89、用量増量後（3 例）で 3.71 であった。

B7841007 試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）で、投与期間の中央値（範囲）は 903.0 日間（34～1295 日間）であり、B7841005 試験から移行した 154 例のうち 26 例（16.9%）が新たに用量増量した。このうち、インヒビター非保有の治験参加者は 21/107 例（19.6%）、インヒビター保有の治験参加者は 5/47 例（10.6 %）であった。用量増量したインヒビター保有の 5 例中 1 例は B7841005 試験で一時的に用量増量した 1 例であった（B7841007 試験で再び用量増量した）。用量増量したインヒビター保有又は非保有の治験参加者の割合の違いは、主にインヒビター非保有の治験参加者の投与期間がより長いことに起因する［投与期間の中央値：616.0 日間（インヒビター保有）、959.0 日間（インヒビター非保有）］。全体として、用量増

[a] 期間（月）は 1 カ月間を 30 日間として換算した値を示す。

量は B7841007 試験で用量を増量した治験参加者にも有用であり、インヒビター保有又は非保有の治験参加者の両方に、治療を要した出血の ABR の低下が認められた。

- 用量増量したインヒビター非保有の治験参加者（21 例）の平均 ABR は、用量増量前で 7.34 及び用量増量後で 5.98 であった。
- 用量増量したインヒビター保有の治験参加者（5 例）の平均 ABR は、用量増量前で 4.19 及び用量増量後で 2.09 であった。

B7841005 試験で用量増量した治験参加者は、B7841007 試験でも 300 mg 週 1 回投与を継続し、出血コントロールを維持した。用量増量後の治療を要した出血の平均 ABR はインヒビター保有コホート（3 例）で 2.63、インヒビター非保有コホート（13 例）で 4.47 であった（M2.7.3 Table 6）。

B7841005 試験及び B7841007 試験を通して、インヒビター非保有の治験参加者では 35/116 例（30.2%）及びインヒビター保有の治験参加者では 8/51 例（15.7%）が用量増量した（一時的な用量増量を含む）。

用量増量した状態で B7841007 試験に組み入れられた治験参加者と B7841007 試験で新たに用量増量した治験参加者の両方を含めると、インヒビター非保有コホートで計 34 例（B7841005 試験で用量増量したインヒビター非保有の 14 例のうち 1 例は B7841007 試験に移行しなかった）、インヒビター保有コホートで計 8 例であり、用量増量後の治療を要した出血の ABR の平均値／中央値は、インヒビター非保有コホートで 5.41／2.51、インヒビター保有コホートで 2.30／1.46 であった。

全体として、B7841007 試験で用量増量した治験参加者の割合は、親試験である B7841005 試験よりもやや高かった。この増加は、追跡調査期間の延長に加え、B7841005 試験のインヒビター非保有コホートの解析結果に基づき、治験実施計画書改訂第 4 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）により用量増量の基準が拡大されたこと、及び用量増量した治験参加者における治療を要した出血の ABR の改善が要因である。用量増量の基準は、当初は自然出血のみを対象としていたが、自然出血及び外傷性出血の両方を対象とするように拡大され、評価期間も当初の 6 カ月間から 3 カ月間に短縮された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性の結論

本一変申請の適応追加を支持する、12 歳以上の血友病 A 又は血友病 B に対するインヒビター保有の青年及び成人における安全性について、M2.7.4 で用いた臨床試験の併合解析の結果を本項に示した。併合解析データは以下のグループ別に収集した。

Table 3. Overall Strategy for the Safety Data Evaluation

併合グループ	併合解析データ
グループ1	B7841005試験の投与期及びB7841007試験（B7841005試験から組み入れ）における12歳以上のインヒビター保有の治験参加者。
グループ2	B7841008/B7841007試験（B7841008試験から組み入れ）における6歳以上12歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ3	B7841008/B7841007試験（B7841008試験から組み入れ）における12歳以上18歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ4	B7841005/B7841007試験（B7841005試験から組み入れ）における12歳以上のインヒビター非保有の治験参加者。
グループ5	B7841005試験、B7841008試験及びB7841007試験におけるグループ1～4の6歳以上で重複を除いた治験参加者[a]を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。
グループ6	B7841005試験、B7841008試験及びB7841007試験のグループ1、3及び4の12歳以上で重複を除いた治験参加者[a]を、インヒビター保有又は非保有別に提示する。

a 複数試験にわたるデータ解析では、同じ治験参加者が複数試験（例：親試験及び非盲検長期継続投与試験）に参加した場合に1例として集計した。
注）グループ2及び5は、本一変申請における適応追加の対象外のためM5に結果を提示する。

グループ 1 及び 3 の包括的なデータは M2.7.4 に示す。

グループ 6 における因果関係を問わない有害事象、治験薬と関連のある有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡、注目すべき有害事象、臨床検査及びバイタルサインは、部分集団解析を実施せずに結果を提示する（M2.7.4.2.1.5.4.1, M2.7.4.3.1.13.1, M2.7.4.4.1.5.1）。

マルスタシマブは、年齢グループ及びインヒビターの有無にかかわらず、全般に安全で忍容性は良好であった。

因果関係を問わない有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間で全般に同程度であった（Table：Summary of TEAEs, SAEs and AESIs Across Age Groups and Inhibitor Status を参照）。

臨床開発プログラム全体及びマルスタシマブの投与を受けた 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病治験参加者（B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験）（191 例）において、長期継続投与試験である B7841007 試験のインヒビター非保有コホートに組み入れられた血友病 A の成人治験参加者で、マルスタシマブ投与開始から約 3 年後に血栓事象（鎖骨下静脈血栓症）が 1 例に認められた［B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験でマルスタシマブが投与された 12 歳以上の治験参加者 191 例中 1 例（0.5%）］。

Summary of TEAEs, SAEs and AESIs Across Age Groups and Inhibitor Status

	Age ≥12 Years, Group 1 B7841005/ B7841007 Inhibitors N=51	Age ≥12 to <18 Years, Group 3 B7841008/B7841007		Age ≥12 Years, Group 4 B7841005/ B7841007 Non-Inhibitors N=116
		Inhibitors N=9	Non-Inhibitors N=15	
TEAEs (all-causality)	42 (82.4%)	7 (77.8%)	8 (53.3%)	99 (85.5%)
Grade 3 events	4 (7.8%)	0	1 (6.7%)	-
TEAEs (treatment related)	16 (31.4%)	3 (33.3%)	2 (13.3%)	30 (25.9%)
SAEs	2 (3.9%)	0	0	24 (20.7%)
AESIs	29 (56.9%)	3 (33.3%)	3 (20.0%)	62 (53.4%)
ISRs	4 (7.8%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	11 (9.5%)
Thromboembolic events	0	0	0	1 (0.9%)

Participants are only counted once per treatment per event.

なお、B7841005 試験のインヒビター保有コホートに組み入れられた日本人治験参加者は 2 例で、このうち 1 例（前治療として定期補充療法を受けた治験参加者）は治験完了し、他の 1 例（前治療としての出血時補充療法を受けた治験参加者）は観察期に治験中止（重篤な有害事象である冠動脈疾患により中止）したため治験薬の投与は受けなかった。B7841005 試験から 5 例（インヒビター保有：1 例、インヒビター非保有：4 例）が B7841007 試験に移行した。このうち 1 例（インヒビター非保有）は、同意撤回により Day 377 にマルスタシマブの投与を中止した。また、B7841007 試験のデータカットオフ時点（2025 年 5 月 [redacted] 日）で、B7841008 試験から B7841007 試験に移行した日本人の治験参加者は計 4 例（インヒビター保有：3 例、インヒビター非保有：1 例）であった。

日本人治験参加者に認められた安全性の結果を M2.7.6 の 1.4 項（B7841005 試験）及び 2.4 項（B7841007 試験）に示した（B7841005 試験に組み入れられたインヒビター非保有の 4 例については初回承認申請資料参照）。

B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）後に、インヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例に脳梗塞（治験薬と関連あり）が認められ、その後、致死的な脳出血（治験薬と関連なし）が認められた。詳細は 5.4.4 項に示した。

マルスタシマブの安全性の結果の概要を以下に示す。

5.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）（51 例）

マルスタシマブは、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対し、出血事象の予防のための定期投与として、初回負荷投与で 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与したとき、おおむね安全で忍容性も良好であった。B7841005 試験では 12 カ月間以上の投与及び追跡調査を行い、B7841005/B7841007 試験の併合解析ではマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月であった。効果不十分であった治験参加者に対して 300 mg 週 1 回皮下投与へ用量増量した場合においても、安全性は維持された。

- マルスタシマブの臨床試験において、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者の死亡は認められなかった。

- 初回承認申請時のインヒビター非保有の治験参加者のデータと比較して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。本一変申請におけるマルスタシマブの安全性プロファイルは、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における初回承認申請データとおおむね同様であった。

- インヒビター保有の治験参加者では、第 3 相 B7841005 試験のマルスタシマブ投与期間中及び長期継続投与試験の B7841007 試験において、血栓塞栓症は認められなかった。B7841005/B7841007 試験全体で、治験薬と関連のある重篤な有害事象（グレード 3 の発疹、B7841005 試験）による治験中止が 1 例に認められた。

- 効果不十分であったために用量増量した 8 例中 1 例に腹痛が認められ（増量後）、マルスタシマブを投与中断し、B7841005 試験期間中に 150 mg に減量した。その後 B7841007 試験期間中に再度 300 mg に増量した。

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者で特定された ADR を以下に示す。

    - 注射部位反応［4 例（7.8%）］：注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位血腫、注射部位硬結、注射部位出血及び注射部位浮腫を含む。これらの ADR は一過性で、重症度は軽度又は中等度であった。

    - 頭痛：頭痛及び片頭痛［5 例（9.8%）］を含む。

    - 皮膚反応：発疹［2 例（3.9%）］及びそう痒症［1 例（2.0%）］を含む。1 例が重篤な有害事象［発疹の ADR（皮膚反応）1 件］により治験を中止した（B7841005 試験）。また、発疹の非重篤な有害事象が注射部位反応として報告された。

    - 高血圧［2 例（3.9%）］

- 注目すべき有害事象

    - インヒビター保有の治験参加者では、血栓塞栓症は認められなかった。

    - B7841005 試験又は B7841007 試験におけるマルスタシマブ投与後、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、血栓性微小血管症、播種性血管内凝固／消費性凝固障害、重度又は全身性の過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった。

    - 注射部位反応は 4 例（7.8%）に認められた。

    - 心機能、肝機能及び消化管機能を評価するために選定した SMQ に基づくその他の注目すべき有害事象を評価した結果、安全性シグナルは認められなかった。特に、心機能への影響は認められなかった（トロポニン I の臨床検査値及び心電図への影響はみられなかった）。

- 上述の注射部位反応の他に、主な注目すべき有害事象（発現割合 5%以上）は COVID- 19 で、11 例（21.6%）に認められた。

- 臨床検査パラメータの結果より、B7841005/B7841007 試験のインヒビター保有コホートにおける検査値に、臨床的に意味のある所見はみられなかった。

  - プロトロンビンフラグメント 1・2 増加が 3 例（5.9%）、フィブリン D ダイマー増加が 5 例（9.8%）に認められた。いずれも臨床症状はみられなかった。

- ADA 及び NAb の発現割合は、グループ 1 及び 4 を併合して示した（B7841005/B7841007 試験のインヒビター保有又は非保有の治験参加者）。B7841005/B7841007 試験では、評価可能例 167 例中 39 例（23.4%）がマルスタシマブに対して ADA 陽性であった。ADA 陽性の 39 例中 8 例（20.5%）は NAb 陽性であった。ADA 及び NAb はマルスタシマブの安全性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

- 血友病型、人種、民族又は地理的地域別に解析した結果、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差はみられなかった。12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者を対象としたマルスタシマブ投与は、既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）（インヒビター保有：16 例、インヒビター非保有：52 例）

マルスタシマブの投与期間は、B7841008 試験では最長約 12 カ月間、長期継続投与試験である B7841007 試験では、インヒビター保有の治験参加者で最長約 9.8 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 6.53 カ月であった。6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対し、出血事象の予防のための定期投与として、初回負荷投与として 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与したとき、マルスタシマブはおおむね安全で忍容性も良好であった。

詳細は M2.7.4 Appendix 2: Safety Tables and Figures for Group 2 に示す。

5.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）（インヒビター保有：9 例、インヒビター非保有：15 例）

マルスタシマブは、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の血友病 A 又は血友病 B の治験参加者に対し、出血事象の予防のための定期投与として、初回負荷投与として 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与したとき、おおむね安全で忍容性も良好であった。B7841008/B7841007 試験の併合解析では、マルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。

- マルスタシマブの臨床試験において、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の死亡は認められなかった。

- 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者におけるマルスタシマブの安全性プロファイルは、B7841008/B7841007 試験（グループ 1）の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者とおおむね同様であった。

- B7841008 試験の 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者に対するマルスタシマブ投与期間中又は長期継続投与試験である B7841007 試験で血栓塞栓症は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験では、有害事象による治験中止は認められなかった。

- マルスタシマブの臨床試験において、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に重篤な有害事象は認められなかった。

- 4 例が効果不十分だったために用量増量したが、増量後に臨床的に意味のある有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。

- 注目すべき有害事象

    - 主な注目すべき有害事象（発現割合 5%以上の SMQ）は、「注射部位反応」、「出血」及び「消化管の非特異的炎症および機能障害」であった［それぞれ 2 例（8.3%）、2 例以上に認められた注目すべき有害事象（PT）はなかった］。

    - 血栓塞栓症は認められなかった。

    - B7841008 試験又は B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、マルスタシマブ投与後に、血栓性微小血管症、播種性血管内凝固／消費性凝固障害、重度又は全身性の過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった。

- B7841008/B7841007 試験において、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の臨床検査パラメータの評価では、臨床検査値に臨床的に重要な所見はみられなかった。

- B7841008/B7841007 試験において、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の評価可能例 24 例中 4 例（16.7%）がマルスタシマブに対する ADA 陽性であった。ADA 陽性の 4 例中 1 例（25.0%）は NAb 陽性であった。ADA 及び NAb はマルスタシマブの安全性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

- B7841008/B7841007 試験において、血友病型、人種、民族又は地理的地域別に解析した結果、部分集団の治験参加者数は少数ではあるが、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合は、全般に同程度であった。マルスタシマブを投与したとき、既知の安全性プロファイルと比較して、予期しないリスクは認められなかった。

5.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）（116 例）

B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の安全性データは、初回承認申請に含めた。本項では、完了した B7841005 試験及び長期継続投与試験である

B7841007 試験を併合した結果を提示した。B7841005 試験では 12 カ月間以上投与し、B7841005/B7841007 試験では最長約 55.3 カ月投与した。

- マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった。
- 冠動脈狭窄、出血性関節症、髄膜腫、自殺企図、鎖骨下静脈血栓症及び大動脈瘤［各 1 例（0.9%）］により 6 例（5.2%）が治験中止した。
- 重篤な有害事象は 116 例中 24 例（20.7%）に認められた。主な重篤な有害事象は出血性関節症で 3 例（2.6%）に認められた。その他の重篤な有害事象はそれぞれ 1 例（0.9%）に認められた。鎖骨下静脈血栓症、リンパ管奇形、末梢腫脹、挫傷及び出血性関節症は各 1 例（0.9%）に認められ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。
- 主な注目すべき有害事象（SMQ）（発現割合が 5%を超える PT）は、COVID-19［COVID-19、22 例（19.0%）］、出血［挫傷、8 例（6.9%）］、高血圧［高血圧、11 例（9.5%）］であった。その他の注目すべき有害事象はすべて 5%未満であった。「血栓塞栓性事象」は、鎖骨下静脈血栓症が 1 例（0.9%）に認められた。

5.1.5. 試験全体の安全性データ：グループ 6（インヒビター保有：60 例、インヒビター非保有：131 例）

親試験及び長期継続投与試験の併合解析データに基づき、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験（グループ 6：12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者 191 例）における全体的な安全性データを示した。

- マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった。
- 有害事象（冠動脈狭窄、出血性関節症、髄膜腫、自殺企図、発疹、大動脈瘤及び鎖骨下静脈血栓症）により計 7 例（3.7%）が治験中止した。
- 重篤な有害事象は 191 例中 26 例（13.6%）に認められた。3 例（1.6%）に認められた出血性関節症を除き、他の重篤な有害事象は各 1 例（0.5%）に認められた。リンパ管奇形、末梢腫脹、挫傷、出血性関節症、発疹及び鎖骨下静脈血栓症は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 12 歳以上のインヒビター保有及び非保有の治験参加者 191 例中 97 例（50.8%）に注目すべき有害事象が認められた。主な注目すべき有害事象（SMQ）（発現割合 5%以上の PT）は、COVID-19［COVID-19：33 例（17.3%）］及び高血圧［高血圧：13 例（6.8%）］であった。血栓塞栓性事象では、鎖骨下静脈血栓症が 1 例（0.5%）に認められた。
- インヒビター保有又は非保有の治験参加者（191 例）における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［33 例（17.3%）］、上気道感染［26 例（13.6%）］、上咽頭炎［17 例（8.9%）］、関節痛［16 例（8.4%）］、高血圧［13 例（6.8%）］、頭痛［15 例（7.9%）］、齲歯［13 例（6.8%）］、発熱［12 例（6.3%）］、インフルエンザ［11 例（5.8%）］及びフィブリン D ダイマー増加［10 例（5.2%）］であった。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の 12 歳以上の治験参加者である評価可能例 191 例中 43 例（発現割合 22.5%）はマルスタシマブに対し ADA 陽性であった。ADA 陽性の治験参加者 43 例中 9 例（20.9%）は NAb 陽性であった。ADA 又は NAb はマルスタシマブの安全性に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。

5.1.6. Adverse Drug Reactions (ADR)

インヒビター保有の治験参加者における安全性プロファイルは、インヒビター非保有の治験参加者と同様であり、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者の安全性プロファイルは、成人の治験参加者と同様であった。したがって、新たな ADR は追加されていない。

詳細は M2.7.4 Appendix 4 ADR Table 2b_2 に示す。

5.2. 安全性評価の計画

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
- 注目すべき有害事象
- 免疫原性
- 臨床検査／バイタルサイン

5.2.2. 安全性の解析対象集団及び併合解析データ

併合解析データは M2.7.4 に示す。各試験の安全性データは個々の治験総括報告書に記載した（M5.3.5.2 B7841005 Final CSR Section 5.2.1, B7841007 Interim CSR Section 5.2.1）。

5.2.2.1. 併合データ

併合解析対象集団

以下の試験の併合安全性データを M2.7.4 に提示する。

- B7841005 試験：完了した成人及び青年治験参加者対象の第 3 相試験（データカットオフ日：2025 年 4 月 29 日）
- B7841008 試験：実施中の小児治験参加者対象の第 3 相試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）
- B7841007 試験：実施中の第 3 相非盲検長期継続投与試験（データカットオフ日：2025 年 5 月 [redacted] 日）

安全性データは、以下のとおり、マルスタシマブの投与を 1 回以上受けた治験参加者を対象として示す。

年齢及び試験番号	インヒビター保有の治験参加者	インヒビター非保有の治験参加者	合計
≥18 years			
B7841005	38	97	135
B7841007	34	89	123
≥12 to <18 years			
B7841005	13	19	32
B7841007	13	18	31
B7841008	9	15	24
B7841007	9	12	21
≥6 to <12 years			
B7841008	16	52	68
B7841007	12	20	32
≥12 years			
B7841005	51	116	167
B7841007	47	107	154
B7841008	9	15	24
B7841007	9	12	21

5.2.2.2. 安全性の部分集団解析

部分集団解析は、血友病型（血友病 A、血友病 B）別、地理的地域（北米、欧州、アジア、中東及び南アフリカ）別、人種別及び民族別に実施した。

本概要では以下について要約した。

- SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び重症度
- 治験薬との因果関係、SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合及び重症度
- SOC 及び PT 別の治験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
- 注目すべき有害事象及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

部分集団における併合解析データの治験参加者の内訳は M2.7.4.1.2.1 及び M2.7.4.1.2.2 に示す。

各試験における治験参加者の内訳は、個々の治験総括報告書に記載した。

5.2.2.4. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

B7841005/B7841007 試験の併合解析データの人口統計学的特性及びその他の特性は 4.1.2.1.4 項に示した。

各安全性解析グループの治験対象集団に関する人口統計学的特性の詳細は M2.7.4.1.3.1（B7841005 試験、B7841008 試験、B7841007 試験）に示す。

5.3. 用量及び曝露状況

5.3.1. マルスタシマブへの曝露状況

インヒビター保有の治験参加者におけるマルスタシマブへの曝露状況を、投与期間、曝露期間、総曝露年数、週あたりの平均投与量、投与忘れ日数及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、一部のみ注射された場合の投与量は 75 mg（予定総投与量の 50%）とみなした。

5.3.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 51 例における投与期間の中央値は 931.0 日（範囲：259.0～1605 日）、総曝露期間は 125.1 人年であった。

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 8 例において、効果不十分であったためマルスタシマブの投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 573.0 日（範囲：469.0～1235 日）、総曝露期間は 14.2 人年であった。

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における曝露状況の詳細な要約は M2.7.4.1.2.3.1.1 に示す。

5.3.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験において、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者の平均投与期間は M2.7.4 Appendix 2 Table 14.4.1b に示し、150 mg に用量増量した治験参加者については M2.7.4 Appendix 2 Table 14.4.1.1b に示す。

5.3.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者 24 例における投与期間の中央値は 650.5 日（範囲は 49.0～866.0 日）、総曝露期間は 40.0 人年であった。

- B7841008/B7841007 試験では、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 4 例において、効果不十分であったためマルスタシマブ投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 458.5 日（範囲は 84.0～462.0 日）、総曝露期間は 4.0 人年であった。

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における曝露状況の詳細な要約は M2.7.4.1.2.3.1.3 に示す。

5.3.1.4. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者の補助的曝露データ：グループ 4

- B7841005/B7841007 試験のインヒビター非保有コホートの更新データに基づき、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 116 例の投与期間の中央値は 1307.0 日（範囲：28.0～1659.0 日）、総曝露期間は 383.8 人年であった（M2.7.4 Appendix 1 Table 14.4.1d）。

- B7841005/B7841007 試験では、12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者 35 例において、効果不十分であったためにマルスタシマブ投与量を 150 mg から 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 785.0 日（範囲：49.0～1385 日）、総曝露期間は 63.5 人年であった（M2.7.4 Appendix 1 Table 14.4.1.1d）。

5.3.1.5. 試験全体の曝露データ：グループ 6

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体では、12 歳以上の治験参加者 191 例の投与期間の中央値は 1178.0 日（範囲：28.0～1659.0 日）、総曝露期間は 548.8 人年であった（M2.7.4 Appendix 1 Table 14.4.1f）。

- B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験全体では、12 歳以上の治験参加者 47 例において、効果不十分であったためにマルスタシマブの投与量を 300 mg に増量し、300 mg での投与期間の中央値は 593.0 日（範囲：21.0～1357 日）、総曝露期間は 79.9 人年であった（M2.7.4 Appendix 1 Table 14.4.1.1f）。

5.3.2. 凝固因子補充療法／バイパス療法の曝露

各安全性解析グループ（インヒビター保有又は非保有の治験参加者で、年齢が 12 歳以上、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）における凝固因子補充療法／バイパス療法への曝露に関するデータは M2.7.4.1.2.3.2 に示す。

5.4. 安全性の結果

5.4.1. 全体的な有害事象の発現割合及び重症度

5.4.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験における併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.5 カ月間で、51 例中 42 例（82.4%）に有害事象（197 件）が認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度は 4 例（7.8%）であった。重篤な有害事象は 2 例（3.9%）（発疹及び血友病性関節症が各 1 例）に認められた。重篤な有害事象のうち発疹のみが治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。1 例（2.0%）が有害事象により治験を中止した。

B7841005/B7841007 試験で、12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における有害事象の併合解析の要約は M2.7.4.2.1.1.1.1 に示す。

5.4.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における因果関係を問わない有害事象の併合解析の要約は M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.1.1b に示す。

5.4.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間はインヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。有害事象は、インヒビター保有の治験参加者 9 例中 7 例（77.8%）（29 件）、インヒビター非保有の治験参加者 15 例中 8 例（53.3%）（60 件）、全体では 24 例中 15 例（62.5%）（89 件）に認められた。全体として、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度はインヒビター保有の治験参加者では認められず、インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）、全体では 1 例（4.2%）に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。マルスタシマブ投与期間中に有害事象による治験中止は認められなかった。

B7841008/B7841007 試験で、12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において併合解析した有害事象の要約は M2.7.4.2.1.1.1.3 に示す。

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

5.4.2.1.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験（51 例）の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月間であった。因果関係を問わない主な有害事象（発現割合 10%以上）は、COVID-19 及び上気道感染［各 11 例（21.6%）］、並びにフィブリン D ダイマー増加［6 例（11.8%）］であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度（グレード 1：33.3%、グレード 2：41.2%）であった。グレード 3 は 4 例（7.8%）に認められ、内訳は発熱、上気道感染、血友病性関節症及び発疹［各 1 例（2.0%）］であった。

5.4.2.1.1.1. 用量増量した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に認められた有害事象の発現割合：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

用量増量については、増量以降に認められた有害事象のみを含めた。

B7841005/B7841007 試験で、効果不十分であったためにマルスタシマブ 300 mg 週 1 回投与に用量増量した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者 8 例中 7 例（87.5%）に因果関係を問わない有害事象が認められた。有害事象の PT はいずれも治験参加者各 1 例に認められた。

5.4.2.1.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、B7841008/B7841007 試験の併合解析により認められた有害事象の要約はそれぞ

れ M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.2.1.1b、Table 14.3.1.3.1b、Table 14.3.1.2.1b 及び Table 14.3.1.2.2b に示す。

5.4.2.1.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有の治験参加者（9 例）において、発現割合が 10%以上であった因果関係を問わない有害事象は、転倒及び上気道感染［2 例（22.2%）］、関節損傷、喘息、フィブリン D ダイマー増加、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加、転位歯、医療機器機能不良、発熱、カテーテル留置部位疼痛、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、関節腫脹、白血球減少症、下気道感染、四肢痛、嘔吐、トロポニン I 増加、上咽頭炎、扁桃炎及びウイルス感染［各 1 例（11.1%）］であった。インヒビター非保有の治験参加者（15 例）で認められた発現割合が 10%以上であった因果関係を問わない有害事象は、上気道感染［3 例（20.0%）］、咳嗽［2 例（13.3%）］であった。全体（24 例）で認められた発現割合が 10%以上の因果関係を問わない有害事象は、上気道感染［5 例（20.8%）］であった。全体として、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、インヒビター保有の治験参加者 4 例（44.4%）及びインヒビター非保有の治験参加者 6 例（40.0%）でグレード 1、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）でグレード 2 の有害事象が認められた。グレード 3 の有害事象は、インヒビター保有の治験参加者には認められず、インヒビター非保有の治験参加者 1 例（6.7%）に処置による出血が認められた。

5.4.2.1.3.1. 用量増量した 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に認められた有害事象の発現割合：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

用量増量については、増量以降に認められた有害事象のみを含めた。

B7841008/B7841007 試験で、効果不十分であったためにマルスタシマブ 150 mg 週 1 回投与から 300 mg 週 1 回投与に用量増量した 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者 4 例（インヒビター保有の治験参加者：1 例、インヒビター非保有の治験参加者：3 例）中 2 例（50.0%）において、用量増量後に因果関係を問わない有害事象が 2 件認められ、内訳は上気道感染及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例であった。

5.4.3. 治験薬と関連のある有害事象

5.4.3.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月間であった。治験薬と関連のある主な有害事象（発現割合 5%以上）は、フィブリン D ダイマー増加［5 例（9.8%）］及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加［3 例（5.9%）］であった。治験薬と関連のある有害事象の重症度はほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は発疹 1 例（2.0%）のみであった。

5.4.3.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における治験薬と関連のある有害事象を SOC 及び PT 別に M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.2.4b 及び Table 14.3.1.3.2b に示す。

5.4.3.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月間、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月間であった。治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）は、インヒビター保有の治験参加者（9 例）では、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例（11.1%）に認められた。インヒビター非保有の治験参加者（15 例）及び全体では、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象の重症度はいずれも軽度であり、インヒビター保有の治験参加者 3 例（33.3%）及びインヒビター非保有の治験参加者 2 例（13.3%）にグレード 1 の有害事象が認められた。インヒビター保有又は非保有の治験参加者では、グレード 2 又は 3 の有害事象は認められなかった。

5.4.4. 死亡及びその他の重篤な有害事象

本一変申請に含む各試験の完了又はデータカットオフ時点で、マルスタシマブの臨床試験では死亡は認められなかった。

B7841007 試験のデータカットオフ後、インヒビター保有の血友病 A の成人治験参加者 1 例が死亡した。当該治験参加者は、重篤な有害事象が 2 件（脳梗塞及び脳出血）認められ、脳梗塞は、麻酔下で実施された尿道鏡下外科手術後に発現した。脳梗塞の発現から約 2 週間後に 2 件目の重篤な有害事象である致死的な脳出血を発現した。治験責任医師及び治験依頼者は、脳梗塞は治験薬と関連あり、脳出血は治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師は、死因を「消化管出血及び尿路出血を伴う脳出血」と報告した。剖検は実施されなかった。脳出血は、当該治験参加者の基礎疾患であるインヒビター保有の血友病と関連する可能性が最も高いと考えられた。詳細は M2.7.4.2.1.2 を参照のこと。

5.4.4.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月間であり、重篤な有害事象が 51 例中 2 例（3.9%）に認められた。血友病性関節症及び発疹が各 1 例（2.0%）に認められ、発疹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

5.4.4.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の重篤な有害事象の併合解析の要約は M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.2.1b に示す。

5.4.4.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験における 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者において重篤な有害事象は認められなかった。

5.4.5. 用量変更又は中止に至った有害事象

5.4.5.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

B7841005/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は最長約 53.50 カ月で、有害事象による用量減量又は投与中断は 12 例（23.5%）に認められ、内訳は COVID-19［7 例（13.7%）］並びに腹痛、ウイルス性上気道感染、発疹、上気道感染及び血友病性関節症［各 1 例（2.0%）］であった。このうち発疹は治験薬と関連ありと判断された。

1 例（2.0%）が発疹により治験中止し、治験薬と関連ありと判断された。

5.4.5.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析における 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者で、因果関係を問わない有害事象による用量減量又は投与中断の要約をそれぞれ M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.1.1b に示す。

マルスタシマブの臨床開発における関連試験全体で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における中止に至った有害事象の併合解析の要約は M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.4.1b に示す。

5.4.5.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

B7841008/B7841007 試験の併合解析では、規定用量でのマルスタシマブの全投与期間は、インヒビター保有の治験参加者で最長約 28.87 カ月、インヒビター非保有の治験参加者で最長約 26.37 カ月であった。12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者で有害事象による用量減量又は投与中断は認められなかった。

インヒビター保有又は非保有の治験参加者で中止に至った有害事象は認められなかった。

5.4.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象には、「血栓事象」、「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」、「出血」、「重度の過敏症及びアナフィラキシー反応」、

「高血圧／血圧障害」、「潜在的な Hy's law」、「COVID-19/SARS-CoV-2 感染症」、及び「消化管の非特異的炎症および機能障害」[a]を含めた。

B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験の治験実施計画書では、注目すべき有害事象には注射部位反応及び血栓事象が含まれ、これはマルスタシマブの作用機序、製剤又は投与方法に関連する潜在的な安全性の懸念に基づくものである。また、継続的なモニタリング（追加の臨床検査等）又は治療の変更（治験薬投与の延期又は中止等）を必要とする有害事象も含む。なお、COVID-19 は、血栓事象のリスクを増加させる可能性があることから注目すべき有害事象とした。治験期間中に認められた注目すべき有害事象は M2.7.4.2.1.5.1 に示し、過敏症、心機能、肝機能及び消化管機能に対する潜在的な影響並びに他の同種同効薬の開発プログラムで観察されたリスクも検討するため、関連する SMQ を選定した。血友病と関連のない出血及び電子日誌に報告されていない可能性のある出血も含めた。

因果関係を問わない注目すべき有害事象の発現割合及び重症度は、インヒビター保有又は非保有の治験参加者間でおおむね同程度であった。

発現割合が 5%以上の因果関係を問わない注目すべき有害事象（SMQ）は、「COVID-19」、「出血」、「注射部位反応」、「肝障害」、「過敏症」、「消化管の非特異的炎症および機能障害」及び「高血圧」であった。Sampson 基準を満たした治験参加者は認められなかった。B7841005 試験の投与期、及び B7841007/B7841008 試験に組み入れられた多くの治験参加者で、2022 年初めに COVID-19 感染率が上昇した。治験実施計画書に基づき、B7841005 試験、B7841008 試験及び B7841007 試験では、症候性 COVID-19 感染が推定又は確定された治験参加者は、血栓塞栓性事象のリスク上昇の可能性があるためマルスタシマブ投与を中断することとした。

5.4.6.1. 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者：グループ 1（B7841005/B7841007 試験）

12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、最初の 12 カ月間の曝露期間である投与期に、因果関係を問わない注目すべき有害事象は 29 例（56.9%）に認められた。因果関係を問わない主な注目すべき有害事象（SMQ）は COVID-19［COVID-19（PT）、11 例（21.6%）］であった。その他、発現割合 5%以上（PT）の注目すべき有害事象は、肝障害（SMQ）［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、3 例（5.9%）］であった。マルスタシマブを投与した 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者に、血栓塞栓性事象は認められなかった。

B7841005 試験及び B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者における注目すべき有害事象は M2.7.4.2.1.5.1.1 に示す。

[a] 有害事象名の和訳には MedDRA/ J 28.0 版を用いたが、SMQ の和訳には各試験のデータベースリリース時の MedDRA version を用いた。

5.4.6.2. 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 2（B7841008/B7841007 試験）

B7841008 試験及び B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注目すべき有害事象の併合解析の要約は M2.7.4 Appendix 2 Table 14.3.1.5.1b に示す。

5.4.6.3. 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者：グループ 3（B7841008/B7841007 試験）

12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者において、因果関係を問わない注目すべき有害事象は 6 例（25.0%）に認められた。2 例以上に認められた注目すべき有害事象はなかった。因果関係を問わない主な注目すべき有害事象（SMQ）は、「注射部位反応」、「消化管の非特異的炎症および機能障害」及び「出血」であった［各 2 例（8.3%）］。マルスタシマブを投与した 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者に、血栓塞栓性事象は認められなかった。

B7841008 試験及び B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有又は非保有の治験参加者における注目すべき有害事象は M2.7.4.2.1.5.1.3 に示す。

5.4.7. 免疫原性評価

免疫原性に関するデータは 3.5 項及び M5.3.5.3 Supplemental 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、身体的検査所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.4.8.1.1. バイタルサイン

バイタルサインは、コホート間及び年齢グループ間でおおむね同様であった。2025 年 5 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有の治験参加者 1 例において、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）に臨床的に意味のある変化がみられた。この事象は有害事象（PT：低血圧、グレード 1）として認められたが、治験責任医師によりマルスタシマブと関連なしと判断され、水分摂取不足に起因するものと診断された。

各安全性解析グループのバイタルサインに関する詳細は M2.7.4.4.1 に示す。

5.4.8.1.2. 心電図

インヒビター保有コホートにおいて、6 歳以上 12 歳未満の治験参加者 1 例（出血時補充療法による前治療）に、Day 22 に心筋トロポニン I 値異常（増加）が認められ、有害事象（グレード 3）として報告された（同日に回復及び消失）。約 5 週間後の規定外の来院時に実施された心電図は、治験責任医師により正常と判断された。インヒビター保有コホートにおいて、12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 1 例（定期補充療法による前治療）に、Day 365 に心筋トロポニン I 値異常（増加）が認められ、有害事象（グレード 1）として報告された（Day 398 に回復及び消失）。心電図検査は実施されなかった。インヒビター保有又は非保有の治験参加者を対象とした安全性併合解析データセットにおいて、心電図に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

心電図に関する詳細は M2.7.4.4.2 に示す。

5.4.8.1.3. 身体的検査所見

インヒビター保有又は非保有の治験参加者を対象とした安全性併合解析データセットにおいて、身体的検査所見に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

身体的検査所見に関する詳細は M2.7.4.4.3 に示す。

5.4.8.2. 臨床検査値

血液生化学検査、血液学的検査及びその他の臨床検査項目におけるベースラインからの変化について検討し、以下のとおり示された。

- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上のインヒビター保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。
- B7841008/B7841007 試験の 6 歳以上 12 歳未満のインヒビター保有及び非保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。
- B7841005/B7841007 試験の 12 歳以上 18 歳未満のインヒビター保有及び非インヒビター保有の治験参加者において、臨床検査値に臨床的に意味のある所見はみられなかった。

血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、血清学的検査及び免疫原性に関する全般的な検査項目の要約は個々の治験総括報告書（M5.3.5.2）を参照のこと。選択した臨床検査項目に関する検査値の推移及びベースラインからの変化は M2.7.4.3.1 に示す。さらに、免疫原性に関連する所見は M5.3.5.3 Supplemental ISI に示す。

5.4.9. 12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における補助的な安全性データ：グループ 4（B7841005/B7841007 試験）

グループ 4 におけるマルスタシマブの安全性プロファイルは、グループ 1～3 に対する結果とおおむね同様であった。

12 歳以上のインヒビター非保有の治験参加者における本一変申請のマルスタシマブの安全性プロファイルは、初回承認申請時の安全性プロファイルと概して同様であった。

グループ 4 から得られた補助的な安全性及び臨床検査値データの要約は M2.7.4.2.1.5.3 及び M2.7.4.3.1.12 に示す。

5.4.10. 試験全体の安全性データ：グループ 6

マルスタシマブのグループ 6（12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の治験参加者）における安全性プロファイルは、グループ 1～4 で示した上述の結果とおおむね一致した。

グループ 6 から得られた試験全体の安全性及び臨床検査値データの要約は M2.7.4.2.1.5.4 及び M2.7.4.3.1.13 に示す。

12 歳以上 18 歳未満の青年の治験参加者では、18 歳以上の成人の治験参加者と比較して上咽頭炎及び上気道感染の発現割合が高かった。18 歳未満の治験参加者は、成人の治験参加者よりもウイルス感染への曝露が多い傾向が示された。

5.5. 部分集団解析の要約

安全性は、各部分集団（血友病型、年齢、人種、民族及び地理的地域）間で一貫していた。

また、インヒビターの有無による安全性の解析では、インヒビター保有及び非保有の治験参加者間で一貫していた。

安全性の部分集団解析の詳細は M2.7.4.5 に示す。

5.6. 過量投与

マルスタシマブの過量投与の臨床経験は限定的である。

- 12 歳以上の治験参加者に対するマルスタシマブの推奨用量は、初回負荷投与として 300 mg 皮下投与後に 150 mg 週 1 回皮下投与する。体重 50 kg 以上の患者には、300 mg 週 1 回皮下投与まで用量増量することができる。臨床試験において投与されたマルスタシマブの最大用量は、体重 50 kg を超える成人患者に対して 450 mg 週 1 回皮下投与により最長 3 カ月間投与した。しかしながら少人数でのデータであるため、長期にわたる高用量投与の影響は不明である。体重 50 kg 未満の 12 歳以上の青年及び成人に対して、週あたり 150 mg を超える用量は検討されていない。

- 6 歳以上 12 歳未満の治験参加者に対するマルスタシマブの推奨用量は、初回負荷投与として 150 mg 皮下投与後に 75 mg 週 1 回皮下投与する。体重 25 kg 以上の患者には、150 mg 週 1 回皮下投与まで用量増量することができる。臨床試験において投与されたマルスタシマブの最大用量は、体重 50 kg を超える成人患者に対して 450 mg 週 1 回皮下投与により最長 3 カ月間投与した。しかしながら少人数でのデータであるため、長期にわたる高用量投与の影響は不明である。体重 50 kg 未満の 12 歳以上の小児に対して週あたり 150 mg を超える用量は検討されておらず、また、体重 25 kg 未満の 6 歳以上 12 歳未満の小児に対して、週あたり 75 mg を超える用量は検討されていない。

5.7. 薬物乱用

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

5.8. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状と関連する有害事象は認められなかった。

5.9. 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。マルスタシマブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行性は不明である。

妊婦

マルスタシマブの妊婦への使用に関する臨床試験は実施されていない。妊娠中及び分娩後には血栓症のリスクが増加すること、また妊娠合併症のいくつかは播種性血管内凝固のリスク増加と関連していることを考慮し、マルスタシマブの妊婦への使用は母体に対する潜在的な利益が胎児へのリスクを上回る場合にのみに制限すること。胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期に、ラットでは最大 180 mg/kg/回、ウサギでは最大用量 125 mg/kg/回で、マルスタシマブを週 1 回静脈内投与した。ラットでは、180 mg/kg/回（AUC に基づく推奨用量における全身曝露量の 17 倍）において、母動物毒性を伴わない条件下で、着床後胚損失（胚・胎児致死）並びに胎児骨格奇形及び変異が認められた。ウサギでは、125 mg/kg/回までの用量（AUC に基づく推奨用量における全身曝露量の 32 倍）において、母動物毒性又は胎児に対する発生毒性は認められなかった。

授乳婦

マルスタシマブのヒト乳汁中への移行性は不明である。乳汁産生に対するマルスタシマブの影響又は母乳中のマルスタシマブの有無を評価する試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及び女性への治療の利益を考慮し、授乳又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。

生殖能を有する者

<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は、マルスタシマブの投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 カ月間は有効な避妊法を使用する必要がある。

<u>受胎能</u>

雄ラットに投与した場合、マルスタシマブは受胎能及び着床までの初期胚発生に影響を及ぼさなかった。ラット及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（初回承認申請資料参照）。

5.9.1. 特別な集団

腎機能障害

マルスタシマブの PK に対する腎機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

母集団 PK 解析に用いたデータでは、血友病 A 及び血友病 B 患者はすべて正常な腎機能の患者（198 例、eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）又は軽度腎機能障害を有する患者（25 例、eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）であった。母集団 PK 解析の結果、軽度腎機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさなかった。したがって、軽度腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度又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

マルスタシマブの PK に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

臨床試験では、血友病 A 及び血友病 B 患者はすべて正常な肝機能の患者（204 例、総ビリルビン及び AST≤ULN）又は軽度肝機能障害を有する患者（20 例、総ビリルビン>ULN 及び AST>ULN）であった。母集団 PK 解析の結果、軽度肝機能障害はマルスタシマブの PK に影響を及ぼさなかった。したがって、軽度肝機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。

中等度又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していない。

高齢者

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

5.10. 市販後データ

マルスタシマブにおいて、現在本邦で承認が得られている効能又は効果は、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」であり、用法及び用量は「通常、12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の患者には、マルスタシマブ（遺伝子組換え）として初回に 300 mg を皮下投与し、以降は 1 週間隔で 1 回 150 mg を皮下投与する。なお、体重 50 kg 以上で効果不十分な場合には、1 週間隔で 1 回 300 mg に増量して承認され皮下投与できる。」である。

インヒビター非保有の血友病 A 患者において、市販後に血栓症（下肢）が 1 例報告された。当該事象は報告時点で回復傾向であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、マルスタシマブは 43 カ国で承認されており、11 カ国で販売されている。市販後では、インヒビターを非保有の患者に新たな ADR は認められていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本一変申請資料に示した B7841005 試験の臨床成績から、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者において、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの優越性が示された。B7841005 試験及び B7841007 試験の成績は、12 歳以上の FVIII に対するインヒビターを有する血友病 A 患者又は FIX に対するインヒビターを有する血友病 B 患者に対するマルスタシマブ定期投与の適応追加を支持するものである。

マルスタシマブは、週 1 回固定用量の皮下投与により、臨床的に意義のある出血予防効果を示し、主要評価項目である治療を要した出血の ABR を指標として、観察期のバイパス製剤による出血時補充療法に対する優越性を示した。12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者において、すべての出血の種類及び部分集団（血友病型別、年齢別、人種別、地理的地域別など）で一貫した出血の抑制効果が認められた。長期にわたるマルスタシマブ投与により出血事象の低減が確認されており、マルスタシマブの持続的な有効性が示されている。増量基準を満たした治験参加者において、マルスタシマブの用量増量により出血コントロールの改善

が認められた。複数の質問票及び評価尺度により評価された QoL においても、マルスタシマブ投与により有意な改善が示された。また、B7841005 試験には観察期に前治療としてバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者 3 例が組み入れられた。これら 3 例の投与期の治療を要した出血の ABR は、観察期に前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者の投与期の治療を要した出血の ABR と同様であり、観察期（バイパス製剤による定期補充療法）の治療を要した出血の ABR より低下した。全体として、バイパス製剤の使用量も観察期と比べて投与期で減少していることとも整合していた。

12 歳以上のインヒビター保有患者に対する週 1 回のマルスタシマブによる定期投与は、おおむね良好な忍容性を示し、特筆すべき安全性上の懸念は認められず、観察期の治療と同等の安全性プロファイルを有していた。また、インヒビター非保有の患者と比較しても、特筆すべき安全性シグナルは認められなかった。

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。自己投与が可能で、現行の標準治療よりも投与頻度が低く、体重に基づく用量の換算が不要である。静脈内投与と比較して、マルスタシマブの皮下投与の利便性は高い。さらに、マルスタシマブは PK 又は PD のモニタリングや用量調節を必要としない。したがって、現在利用可能な治療法に加えて、より簡便でかつ有効で安全な治療として、治療選択肢を広げる可能性がある。

インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者の疫学的背景や出血傾向の病態（1.1 項）、治療コンセプト（1.2 項）等は、国内外で同様である。また、インヒビター保有患者に対するマルスタシマブの有効性及び安全性は部分集団（年齢、血友病型、人種、民族、地理的地域）間で一貫していた。B7841005 試験の結果において、インヒビター非保有患者における PK 及び PD は日本人と外国人で大きな違いは認められず（初回承認申請資料 M2.7.2）インヒビター保有患者における PK 及び PD はインヒビター非保有患者と臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.2）。以上から、外因性及び内因性民族的要因によるマルスタシマブの有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられ、マルスタシマブに関する臨床試験の成績は青年及び成人の日本人のインヒビター保有血友病患者に一般化可能と考える。

以上より、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、本一変申請は可能であると考える。

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患又は症状

血友病 A 及び血友病 B は、FVIII 又は FIX の欠乏により起こる出血性障害である。血友病 A 又は血友病 B の治療は主に凝固因子製剤の出血時の投与や予防的な定期投与によって、欠乏している FVIII 又は FIX を補充することにより行われる。しかしながら、重症血友病 A 患者の最大 32%及び重症血友病 B 患者の最大 5%が、投与された凝固因子製剤に対してインヒビターを発現する。インヒビターの発現は出血エピソードの重症化や頻度の増加につながり、管理を困難にする。詳細は 1.1 項に記載した。

6.1.2. 現行の治療

インヒビター保有の患者は、インヒビターを除去するための免疫寛容導入療法や、FVIII 又は FIX を介さずトロンビン産生を促進するバイパス製剤等の代替的な製剤で止血治療等を行う。バイパス製剤には、rFVIIa、aPCC、FVIIa/FX があるが、いずれも静脈内投与製剤である。aPCC 製剤と FVIIa/FX 製剤は予防的な定期投与が可能であるが、aPCC 製剤は 1 日おき、FVIIa/FX 製剤は 1～2 日おきの投与が必要である。昨今、新規の非凝固因子療法としてエミシズマブやコンシズマブもインヒビター保有患者に対して使用可能であるが、エミシズマブは血友病 B には適応を有していない。また、いずれも体重に基づく用量の換算を必要とし、コンシズマブでは血中濃度モニタリングや用量調節が必要でかつ 1 日 1 回投与が必要であるなど、必ずしも利便性が高いとは言えない。詳細は 1.2 項に記載した。

6.2. ベネフィット

マルスタシマブは TFPI を阻害する外因系凝固経路を利用した非凝固因子製剤であり、インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対する治療として、高い付加的治療価値を提供する。

B7841005 試験において、マルスタシマブは 12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対して優れた出血コントロール及び QoL の改善を示した。

- 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、バイパス製剤による出血時補充療法に対して優越性を示した（4 項）。
- 重要な副次評価項目について、あらかじめ規定され、多重性を制御した階層的な検定手順に基づき、関節出血、自然出血、標的関節出血及び総出血（治療の要否を問わない）の発現頻度の低下から、バイパス製剤による出血時補充療法に対するマルスタシマブの定期投与の優越性が示された。
- マルスタシマブ定期投与中の出血コントロールは、部分集団間（血友病型、年齢、人種、地理的地域など）で一貫して認められ、これらの部分集団間で認められたマルスタシマブの治療効果は主要解析の結果と一致していた。
- 効果不十分な治験参加者に対するマルスタシマブの用量増量は、治療を要した出血の ABR 低下に有効であった。
- マルスタシマブの長期投与により、治療を要した出血及び出血関連の重要な副次評価項目において、低い ABR が維持された。すべての部分集団を通して、B7841007 試験で長期継続投与に伴う低い ABR の維持傾向が認められた。
- マルスタシマブによる定期投与は、6 カ月時点の Haem-A-QoL 身体的健康ドメインスコア及び総合スコア、EQ-5D-5L Index スコアなど、EQ-VAS スコアを除くすべての副次的な PRO 評価項目において優越性を示した。EQ-VAS スコアでは、統計学的有意差は認められなかったが、EQ-VAS スコアの点推定値はマルスタシマブで良好な結果であった。
- B7841005 試験には観察期に前治療としてバイパス製剤による定期補充療法を受けたインヒビター保有の治験参加者 3 例が組み入れられた。これら 3 例の投与期の治療を要した出血の ABR は、観察期に前治療としてバイパス製剤による出血時補充療法を受けたインヒビター

保有の治験参加者の投与期の治療を要した出血の ABR と同様であり、観察期（バイパス製剤による定期補充療法）の治療を要した出血の ABR より低下した。全体として、バイパス製剤の使用量も観察期と比べて投与期で減少していることとも整合していた。

また、マルスタシマブは PFP を用いた週 1 回の自己投与可能な固定用量の皮下投与製剤で、体重に基づく用量の換算や調節が不要である。マルスタシマブは定期的なモニタリングの一環又は用量調節のための PK 又は PD のモニタリングを必要としない。さらに、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。

したがって、インヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者における治療負担を軽減し、効果的な予防療法の選択肢となり、アドヒアランスの向上及び最終的な臨床アウトカムの改善ができる可能性がある。

6.3. リスク

マルスタシマブの週 1 回の定期投与は、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 及び血友病 B 患者においておおむね良好な忍容性を示し、特筆すべき安全性上の懸念は認められず、観察期での治療と同等の安全性プロファイルを有していた。また、マルスタシマブのインヒビター非保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対する既知の安全性プロファイル、並びにインヒビター保有の血友病患者に対する既存治療（バイパス製剤及び非凝固因子療法）と比較して、予期できないリスクは認められなかった。年齢グループによっても、特筆すべき安全性シグナルは認められなかった。

マルスタシマブの臨床試験でモニタリングした注目すべき有害事象には、「注射部位反応」及び「血栓事象」が含まれ、これはマルスタシマブの作用機序、製剤又は投与方法で生じた懸念される安全性関連事象に基づくものである。COVID-19 は、血栓事象のリスクを増加させる可能性があることから、注目すべき有害事象の 1 つとして指定した。過敏症、心機能、肝機能及び消化管機能に対する潜在的な影響並びに同じクラスの他薬剤の開発プログラムで認められたリスクも検討するため、関連する SMQ が含まれている。血友病と関連のない、及び電子日誌に報告されていない可能性のある出血も含めた。

- 本一変申請に含む各試験の完了又はデータカットオフ時点で、マルスタシマブを投与したすべての臨床試験で死亡は認められなかった。しかしながら、B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）後に、B7841007 試験のインヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例の死亡が報告された。詳細は 5.4.4 項に示した。

- 有害事象による治験中止の頻度は低かった。報告された主な有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、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、血友病型、人種、民族、地理的地域の部分集団間で一貫していた。

- マルスタシマブの既知の ADR として、注射部位反応、頭痛（片頭痛を含む）、皮膚反応（発疹及びそう痒症を含む）及び高血圧が認められた。注射部位反応の発現は一過性で、重

症度は軽度又は中等度を示す傾向が認められた。主な注射部位反応は、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹であり、その他、注射部位内出血、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位浮腫及び注射部位疼痛が含まれた。添付文書に、投与ごとに投与部位を変えることが望ましい旨記載している。

- マルスタシマブの作用機序（抗 TFPI）に基づくと血栓塞栓症が発現する可能性がある。以下に示すように、臨床試験で血栓事象（鎖骨下静脈血栓症）が報告されていること、血栓塞栓症の既往又は危険因子を有する患者では、マルスタシマブ投与により血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性があることから、血栓塞栓症は重要な特定されたリスクである。血栓塞栓性事象については、添付文書の警告、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用、その他の注意に記載して注意喚起している。

  - 臨床開発プログラム全体及びマルスタシマブの投与を受けた 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病治験参加者（B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験）（191 例）において、B7841007 試験のインヒビター非保有コホートに組み入れられた血友病 A の成人治験参加者 1 例に、マルスタシマブ投与開始から約 3 年後に血栓事象（鎖骨下静脈血栓症）が認められた［B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験でマルスタシマブが投与された 12 歳以上の治験参加者 191 例中 1 例（0.5%）］。当該治験参加者には、第 V 因子ライデン変異（ヘテロ接合体）や喫煙、飲酒、長期の不動等の生活スタイルのリスク、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、高血圧の家族歴などの複数の血栓形成のリスク因子が認められていた。

  - インヒビター保有の治験参加者では、B7841005 試験のマルスタシマブの投与期間及び B7841007 試験期間中（データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日）に血栓塞栓性事象は認められなかった。マルスタシマブの止血効果は凝固のリバランスを通じて達成されており、インヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者における血栓塞栓性事象のリスクを低減させる可能性がある。また、マルスタシマブの結合親和性がヒト TFPI に対して nM レベルであること、止血機能が正常な動物を用いた毒性試験で毒性と考えられる血栓・塞栓は認められなかったこと、その PKPD プロファイルからトロンビン産生に対する過剰な薬理作用がないと考えられることから、血栓塞栓性事象の発生リスクが比較的低い可能性がある。

  - B7841005 試験、B7841007 試験（データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日）及び B7841008 試験（データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日）の 12 歳以上のインヒビターコホートの治験参加者では、出血の治療のためにマルスタシマブとバイパス製剤を併用した場合でも、血栓塞栓性事象は認められなかった。マルスタシマブと凝固因子製剤又はバイパス製剤の併用により、トロンビン産生の増加を介して血栓塞栓性事象の発現割合が上昇する可能性がある。止血機能が正常なラットを用いた試験において、マルスタシマブと高用量のノボセブンの併用投与した結果、肺及び投与部位での血栓・塞栓の発現頻度及び重症度が増加した（初回承認申請資料、M2.6.2）。マルスタシマブの添付文書において、凝固因子製剤又はバイパス製剤との併用投与は可能であるが、各製剤の電子添文や最新のガイドラインに従って投与し、投与量は、承認されている最低用量を目安として出血部位や程度に応じて判断する旨記載している。

- B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）後に、インヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例に脳梗塞（動脈血栓症）が認められた。詳細は 5.4.4 項に示した。

- B7841005 試験において、インヒビター保有の治験参加者 1 例が治験薬に関連する重篤な有害事象と判断された発疹（皮膚反応、後遺症なし）によりマルスタシマブの投与を中止した。インヒビター非保有の一部の治験参加者でも、薬剤過敏症の可能性がある発疹及びそう痒症などの皮膚反応が認められた。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。ショック・アナフィラキシーについては、添付文書の重大な副作用に記載して注意喚起している。

- マルスタシマブの免疫原性は、成人及び青年患者において低頻度、低力価であり、比較的早期に発現した。ほとんどが一過性であり、インヒビターの有無にかかわらず有効性や安全性、PK、PD への臨床的に意味のある影響は認められなかった。有害事象の発現又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、マルスタシマブに対する 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、マルスタシマブの臨床経験からの情報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。免疫原性については、添付文書のその他の注意に記載して注意喚起している。

- PD 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、インヒビターの有無にかかわらず、重症血友病 A 及び血友病 B を有する治験参加者において、トロンビン産生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及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。

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は、インヒビターの有無、年齢、人種及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理的地域による影響もないと考える。

6.4. ベネフィット・リスク評価

マルスタシマブは 12 歳以上のインヒビター非保有の血友病 A 又は血友病 B 患者において、出血時補充療法に対して優越性を示し、定期補充療法に対して非劣性を示したことから、2024 年 12 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しない先天性血友病患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として承認された [20]。

本一変申請資料に示した B7841005 試験及び B7841007 試験のデータは、12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者において、マルスタシマブがバイパス製剤による出血時補充療法に対して優越性を示す臨床的根拠を示すものである。

マルスタシマブは、バイパス製剤による治療と比較しても、安全で忍容性は良好である。また、インヒビター保有患者において、インヒビター非保有の患者と比較して、特筆すべき安全

性シグナルは認められなかった。マルスタシマブの ADR である注射部位反応は、他の抗 TFPI モノクローナル抗体の皮下投与で既知の有害事象であり、十分に管理可能である。また、インヒビターの有無によらない血友病 A 又は血友病 B 患者における重要な特定されたリスクとして血栓塞栓症が挙げられるが、B7841005 試験及び B7841007 試験（データカットオフ：2025 年 5 月 [redacted] 日）の 12 歳以上のインヒビター保有の血友病 A 又は血友病 B 患者では血栓塞栓性事象は認められていない。臨床開発プログラム全体及びマルスタシマブの投与を受けた 12 歳以上のインヒビター保有又は非保有の血友病治験参加者（B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験）（191 例）において、B7841007 試験のインヒビター非保有コホートに組み入れられた血友病 A の成人治験参加者 1 例に、マルスタシマブ投与開始から約 3 年後に血栓事象（鎖骨下静脈血栓症）が認められた［B7841005 試験、B7841007 試験及び B7841008 試験でマルスタシマブが投与された 12 歳以上の治験参加者 191 例中 1 例（0.5%）］。当該治験参加者には複数の血栓症リスク因子が認められていた。B7841007 試験のデータカットオフ（2025 年 5 月 [redacted] 日）後に、インヒビター保有コホートの血友病 A の成人治験参加者 1 例に脳梗塞（動脈血栓症）が認められた。詳細は 5.4.4 項に示した。

また、マルスタシマブの定期投与は現在の標準治療と比較して投与頻度が少なく、皮下投与が可能であり、頻回の静脈内投与を回避できることから、予防を目的とするバイパス製剤の定期投与の治療負担を軽減する。既存の非凝固因子治療で必要な体重に基づいた投与量の設定や調製、適切な出血コントロールのための投与調節やモニタリングも、マルスタシマブでは必要ない。

マルスタシマブの有効性、安全性、PK 及び PD は、12 歳以上のインヒビターの有無によらない血友病 A 及び血友病 B の患者で確認されている。マルスタシマブはインヒビター保有又は非保有の血友病 A 及び血友病 B 患者に対する安全かつ有効な定期投与の非凝固因子製剤として、予防を目的とした既存の定期補充療法での治療の負担及び障害を低減する。また、凝固因子製剤やバイパス製剤を投与するための静脈内留置カテーテルの必要性を低減することができる。以上から、12 歳以上の血友病 A 又は血友病 B 患者において、インヒビターの有無にかかわらず、出血予防又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。既存の非凝固因子製剤を含む定期投与療法に代わる、利便性、安全性及び有効性を兼ね備えた治療選択肢となりうる。

7. 参考文献

1 Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. Pediatr Rev. 2013;34(7):289-95.

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

3 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.

4 Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood. 2005;105(2):518-25.

5 血液凝固異常症全国調査 令和 6 年度報告書. 東京: エイズ予防財団: 2024.

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

7 Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M; INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 2013;122(11):1954-62.

8 Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS; INSIGHT Study Group. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1217-25.

9 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.

10 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.

11 ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用 2 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用 5 mg シリンジ 添付文書. 2024 年 9 月改訂（第 2 版）. ノボノルディスクファーマ株式会社.

12 ファイバ静注用 1000 添付文書. 2024 年 7 月改訂（第 2 版）. 武田薬品工業株式会社.

13 バイクロット配合静注用 添付文書. 2022 年 8 月改訂（第 4 版）. KM バイオロジクス株式会社.

14 Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. Blood. 2015;126(2):153-9.

[15] ヘムライブラ皮下注 12 mg／ヘムライブラ皮下注 30 mg／ヘムライブラ皮下注 60 mg／ヘムライブラ皮下注 90 mg／ヘムライブラ皮下注 105 mg／ヘムライブラ皮下注 150 mg 添付文書. 2024 年 11 月改訂（第 4 版）. 中外製薬株式会社.

[16] Nougier C, Jeanpierre E, Ternisien C et al. Emicizumab treatment: impact on coagulation tests and biological monitoring of haemostasis according to clinical situations (BIMHO group proposals). Eur J Haematol. 2020;105:675–81.

[17] 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.

[18] アレモ皮下注 15 mg／アレモ皮下注 60 mg／アレモ皮下注 150 mg／アレモ皮下注 300 mg 添付文書. 2025 年 5 月改訂（第 3 版）. ノボノルディスクファーマ株式会社.

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

[20] ヒムペブジ皮下注 150 mg ペン 添付文書. 2024 年 12 月作成（第 1 版）. ファイザー株式会社.

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

[22] FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. Draft Guidance for Industry. Dec 2019.

[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（2018 年 2 月）

[24] Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-94.

[25] von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):310-18.