TABLE OF CONTENTS

本項で使用する用語・略語 2
緒言 3
参考文献 4

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
aPPC	activated prothrombin complex concentrate：活性化プロトロンビン複合体製剤
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
FXIII	factor VIII：血液凝固第 VIII 因子
rFVIIa	recombinant factor VII activated：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター

緒言

血友病 A および血友病 B は，それぞれ内因系の血漿タンパク質である FVIII および FIX の欠損または機能不全に起因する X 染色体連鎖性を示す疾患である。これらの疾患の標準治療は，不足した血液凝固因子の静脈内投与による補充療法である。凝固因子補充療法には，出血時に必要に応じて処置する出血時補充療法と，凝固因子活性を正常範囲内に維持することにより出血を予防する定期補充療法がある[1,2]。これらの遺伝子変異を有する患者の多くで，投与した凝固因子が免疫系により異種タンパク質と認識され，中和抗体（インヒビター）が発生している[3]。これらの患者の外因系経路は障害されていないため，FVIIa（rFVIIa，エプタコグアルファ，ノボセブン®）や aPCC の血漿分画製剤である乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）などの代替治療により外因系経路を増強することで，凝固因子補充療法が不要となる可能性がある。その他の手法として，外因系凝固経路を強力に阻害する TFPI を標的とし，TFPI を不活化するモノクローナル抗体の開発により外因系凝固カスケードを増強することで薬理学的な止血効果が得られる可能性がある。

マルスタシマブは血液凝固因子の内因性阻害物質である TFPI と結合することで TFPI を阻害するヒトモノクローナル抗体である。マルスタシマブは「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」を適応症として 2024 年 12 月に承認を取得しており，マルスタシマブの非臨床プロファイルは初回申請承認資料に詳述された一連の薬理試験，薬物動態試験および毒性試験によって広範に評価されている。

今回の「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の適応追加に関する一部変更承認申請にあたり，初回申請以降に追加された非臨床試験成績を提出する。

マルスタシマブの効能・効果および用法・用量は添付文書（案）（1.8.1 項）に記載した。

参考文献

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

2 Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013;11(6):1119-27.

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.

TABLE OF CONTENTS

本項で使用する用語・略語 2
1. まとめ 3
2. 効力を裏付ける試験 4
2.1. トロンビン生成試験においてヘムライブラ®と併用したときのヒト血友病血漿に対するマルスタシマブの活性評価 4
3. 副次的薬理試験 5
4. 安全性薬理試験 5
5. 薬力学的薬物相互作用試験 5
6. 考察及び結論 6
7. 図表 7
8. 参考文献 7

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
aPCC	activated prothrombin complex concentrate：活性化プロトロンビン複合体製剤
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
rFVIIa	recombinant factor VII activated：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
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

1. まとめ

血友病 A および血友病 B は，それぞれ内因系の血漿タンパク質である FVIII および FIX の欠損または機能不全に起因する X 染色体連鎖性を示す疾患である。これらの疾患の標準治療は，不足した血液凝固因子の静脈内投与による補充療法である。凝固因子補充療法には，出血時に必要に応じて処置する出血時補充療法と，凝固因子活性を正常範囲内に維持することにより出血を予防する定期補充療法がある[1,2]。これらの遺伝子変異を有する患者の多くで，投与した凝固因子が免疫系により異種タンパク質と認識され，中和抗体（インヒビター）が発生している[3]。これらの患者の外因系経路は障害されていないため，FVIIa（rFVIIa，エプタコグアルファ，ノボセブン®）や aPCC の血漿分画製剤である乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）などの代替治療により外因系経路を増強することで，凝固因子補充療法が不要となる可能性がある。その他の手法として，外因系凝固経路を強力に阻害する組織因子経路インヒビター（TFPI）を標的とし，TFPI を不活化するモノクローナル抗体の開発により外因系凝固カスケードを増強することで薬理学的な止血効果が得られる可能性がある。

マルスタシマブは血液凝固因子の内因性阻害物質である TFPI と結合することで TFPI を阻害するヒトモノクローナル抗体である。マルスタシマブは「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」を適応症として 2024 年 12 月に承認を取得しており，マルスタシマブの非臨床プロファイルは初回申請承認資料に詳述された一連の薬理試験，薬物動態試験および毒性試験によって広範に評価されている。

今回の「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制」の適応追加に関する一部変更承認申請にあたり，初回申請以降に追加された薬理試験成績を提出する。本項ではその概要について記述する。

インヒビター保有を含む血友病 A 血漿にマルスタシマブとエミシズマブ（ヘムライブラ®）を併用添加した際のトロンビン生成量は，マルスタシマブ単独と比較して増加した。しかし，その最大トロンビン生成量は非血友病血漿にマルスタシマブを単独添加時の生成量を超えず，非血友病血漿を用いた試験で報告されている結果の範囲内であった[4,5]。この in vitro 試験結果は，血友病 A 患者におけるヘムライブラ®とマルスタシマブの治療切り替えにおける逐次投与を支持するものと考えられる。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. トロンビン生成試験においてヘムライブラ®と併用したときのヒト血友病血漿に対するマルスタシマブの活性評価

報告書番号：PF-06741086_[redacted]_042724，概要表：2.6.3.2

エミシズマブ（ヘムライブラ®）による治療を受けている血友病 A 患者がマルスタシマブによる治療へ切り替える状況を想定し，インヒビター保有患者由来を含む血友病 A 患者から採取された血漿を用いて，マルスタシマブとヘムライブラ®を併用添加したときの相加作用をトロンビン生成試験（TGA）により評価した。ヘムライブラ®の濃度（25，50 または 100 µg/mL）は，6 mg/kg のヘムライブラ®を月 1 回投与したときの定常状態における血漿中濃度に基づき設定した。マルスタシマブ濃度（4，16 または 80 µg/mL）は，第 1 相，第 2 相および第 3 相の各臨床試験におけるマルスタシマブの定常状態における血漿中濃度に基づき設定した。すべての血漿において，マルスタシマブまたはエミシズマブの単独添加によりトロンビン生成量の増加が認められた。また十分な凝固因子活性を有する非血友病血漿にマルスタシマブを単独添加した結果，最大トロンビン生成量の増加および生成開始までの時間の短縮が認められたのに対して，過剰なトロンビン生成は認められず[4]，これはマルスタシマブの TFPI 阻害に基づく薬理作用と整合するものであった。

血友病 A 血漿にマルスタシマブとヘムライブラ®を併用添加した結果，マルスタシマブ単独添加と比較してトロンビン生成量の増加が認められた。しかし，この併用添加における最大トロンビン生成量は非血友病血漿にマルスタシマブを単独添加した際のトロンビン生成量を超えず，また非血友病血漿を用いた試験で報告されている結果の範囲内であった[5]。

以上の in vitro 試験結果は，血友病 A 患者におけるヘムライブラ®とマルスタシマブの治療切り替えにおける逐次投与を支持するものと考えられる。

3. 副次的薬理試験

本申請における提出データなし。

4. 安全性薬理試験

本申請における提出データなし。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

本申請における提出データなし。

6. 考察及び結論

インヒビター保有を含む血友病 A 血漿にマルスタシマブとエミシズマブ（ヘムライブラ®）を併用添加した際のトロンビン生成量は，マルスタシマブ単独添加と比較して増加した。しかし，その最大トロンビン生成量は非血友病血漿にマルスタシマブを単独添加した値を超えず，非血友病血漿を用いた試験で報告されている結果の範囲内であった [4,5]。

以上の in vitro 試験結果は，血友病 A 患者におけるヘムライブラ®とマルスタシマブの治療切り替えにおける逐次投与を支持するものと考えられる。

7. 図表

表を 2.6.3 項（薬理試験概要表）に記載した。

8. 参考文献

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

2 Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013;11(6):1119-27.

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 Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, et al. Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in hemophilia plasmas and a mouse bleeding model. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12679.

5 Dargaud Y, Beguin S, Lienhart A, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. Thromb Haemost. 2005;93(3):475-80.

TABLE OF CONTENTS

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW 2
2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS 3

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: PF-06741086

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
In vitro characterization of PF-06741086 activity in human hemophilia plasma in combination with emicizumab (HEMLIBRA®) in a TGA assay	human hemophilia A plasma; non-hemophilic plasma	PF-06741086 (up to 80 µg/mL) emicizumab (HEMLIBRA®) (up to 100 µg/mL) aPCC (FEIBA®) 1 U/mL rFVIIa 2 µg/mL	PWRDM	PF-06741086_[redacted]_042724

aPCC = activated prothrombin complex concentrate; FEIBA® = factor eight inhibitor bypassing activity; rFVIIa = recombinant factor VII activated (eptacog alfa); TGA = thrombin generation assay; PWRDM = pfizer worldwide research, development and medicinal; U = units

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: PF-06741086

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	PF-06741086 Batch/Lot; Dose	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Report Number
Characterization of PF-06741086 activity in human hemophilia plasma in combination with emicizumab in a TGA assay	Human hemophilia A plasma; non-hemophilic plasma	In vitro	**Emicizumab** 25, 50 or 100 µg/mL **PF-06741086** 4, 16 or 80 µg/mL **aPCC (FEIBA®)** 1 U/mL **rFVIIa** 2 µg/mL **Hemophilia A plasma lots:** 7491 (0 BU) 6100 (1 BU) 7451 (2.4 BU) 3725 (128 BU) 6091 (88 BU)		**Treatment alone compared to untreated hemophilia plasma:** Marstacimab ● increased thrombin generation in all the plasmas, including higher peak thrombin concentration shortened the lag time Emicizumab ● improved thrombin generation in all the plasmas ● small effect on the lag time **Combination of marstacimab and emicizumab:** ● increased thrombin generation compared to that of marstacimab treatment alone ● achieved peak thrombin concentration within the range reported in studies for normal non-hemophilic plasma ● supports sequential administration of emicizumab and marstacimab in hemophilia A patients switching between therapies. **Combination of emicizumab and aPCC** ● synergistic increase in thrombin generation parameters ● addition of emicizumab (100 µg/mL) and 1 U/mL of aPCC increased the peak thrombin of ~10-fold compared to emicizumab alone	No	PF-06741086_[redacted]_042724

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: PF-06741086

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	PF-06741086 Batch/Lot; Dose	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Report Number
					Combination of marstacimab, emicizumab and rFVIIa ● dose dependent increase in thrombin generation vs marstacimab combined with emicizumab shortened lag time with rFVIIa alone		

aPCC = activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®); FEIBA® = factor eight inhibitor bypassing activity; FVIIa = factor VII activated; GLP = good laboratory practice; rFVIIa = recombinant factor VII activated (eptacog alfa); TGA = thrombin generation assay; U = units