

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジビイ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用
2000、同静注用3000
[一 般 名] ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名] ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 17 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] ダモクトコグ アルファ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体 (分子量: 約 234,000) であり、タンパク質部分は、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～754 番目及び 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する。ダモクトコグ アルファ ペゴルは、754 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成され、Cys に置換された L 鎖の 156 番目のアミノ酸残基に、ポリエチレングリコール鎖 (平均分子量: 約 60,000) がリンカーを介して結合している。糖タンパク質部分は、1438 個のアミノ酸残基からなり、ベビーハムスター腎細胞から産生される。

Damoctocog Alfa Pegol is a recombinant human blood coagulation factor VIII analogue (molecular weight: ca. 234,000) whose protein moiety corresponds to amino acids 1 - 754 and 1649 - 2332 of human blood coagulation factor VIII. Damoctocog Alfa Pegol is composed of an H chain consisting of 754 amino acid residues and an L chain consisting of 684 amino acid residues, and a polyethylene glycol polymer (average molecular weight: ca. 60,000) is attached to amino acid residue of the L chain at position 156 which was substituted by Cys via linker. The glycoprotein is composed of 1438 amino acid residues and produced in Baby hamster kidney cells.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKKTLL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAHEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDV LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMYEDTLLT FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPPVLK
RHQR

L鎖

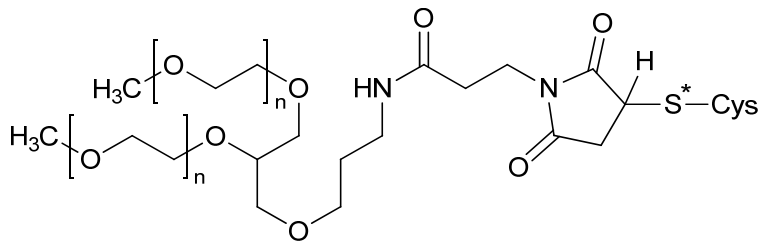
EITRRTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRCNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPHTYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

H鎖 N41、N239 ; L鎖 N162、N470 : 糖鎖結合

H鎖 Y346、Y718、Y719、Y723 ; L鎖 Y16、Y32 : 硫酸化

H鎖 Y395 : 部分的硫酸化

L鎖 C156 : 主な PEG 化部位



* Cys残基のチオール基

分子式：C₇₄₄₅H₁₁₃₁₈N₁₉₈₄O₂₁₈₄S₆₉ (タンパク質部分、2本鎖)

分子量：約 234,000

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における安全性及び有効性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

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

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年6月12日

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

申請品目

- [販売名] ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
- [一般名] ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
- [申請者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 平成29年10月17日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法・用量]

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

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

定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 45~60 国際単位を 5 日に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、投与量及び投与間隔を体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 1 回、又は体重 1 kg 当たり 30~40 国際単位を週 2 回の範囲で適宜調節する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、FVIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII 製剤を投与することである。現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。

本薬は、FVIII に分子量約 60kDa の PEG を結合させた遺伝子組換え FVIII である。本薬は、PEG 化することにより、非修飾型の FVIII より血漿中消失半減期を延長させ、投与頻度を減らすことを目的として開発が行われた。

本薬の開発においては、2012 年 4 月から実施された本邦を含む 20 カ国が参加する 12 歳以上 65 歳以下の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（試験 13024）等の成績に基づき、今般、製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、米国では 2017 年 8 月に、欧州では 2017 年 9 月に申請され、いずれも 2018 年 6 月時点で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基剤の調製及び管理

本薬のタンパク質部分である BDD-rFVIII の遺伝子は、ヒト [] ライブラリー及び FVIII をコードする [] から完全長の FVIII 遺伝子を得たのち、FVIII の B ドメイン遺伝子の除去及び PEG 結合部位導入のための部位特異的遺伝子変異を行ったものである。当該遺伝子を発現ベクターに挿入し、得られた遺伝子発現構成体を BHK-21 細胞に導入して、最適なクローン細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が順次調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認された。実施された試験項目の範囲で、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に外来性ウイルス及び非ウイルス性感染物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は適切な保存条件が定められている。MCB 及び WCB のいずれも更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞増殖、拡大培養（ [] L バイオリアクター）、生産培養（ [] L バイオリアクター）、ハーベスト、 [] クロマトグラフィー [] による単離、 [] 処理によるウイルス不活化、原薬中間体の凍結・保管、原薬中間体の解凍・ろ過及び希釈、イムノアフィニティクロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー [] による [] 及びウイルス除去ろ過、 [] 及び PEG 化、 [] クロマトグラフィー、最終処方化、規格試験、充てん、凍結工程からなる。得られた原薬は [] 製 [] を用いて [] °C [] で保存される。

重要工程は、 [] 処理によるウイルス不活化、 [] クロマトグラフィー [] による [] 及びウイルス除去ろ過とされている。

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が PEG 化前の [REDACTED] クロマトグラフィー溶出液、原薬又は製剤を用いて実施された。

表 2：特性解析の概略

項目	
構造	<ul style="list-style-type: none"> ・一次構造、ジスルフィド結合、遊離システイン残基 ・PEG 化部位 ・アミノ酸修飾（チロシン硫酸化、メチオニン酸化、アスパラギン脱アミド化、リシン糖化） ・糖鎖修飾（N 結合型糖鎖、O 結合型糖鎖） ・ドメイン構造、二次構造、高次構造
物理化学的性質	<ul style="list-style-type: none"> ・分子量 ・遠紫外円偏光二色性スペクトル ・示差走査熱量測定（融解温度） ・固有蛍光
生物学的性質	<ul style="list-style-type: none"> ・FVIII 活性（合成基質法、凝固一段法） ・トロンビンによる構造の変化 ・FX の活性化 ・FXa による構造の変化 ・vWF に対する結合能 ・FX 活性化複合体の形成（活性化に伴う FIXa に対する結合能） ・APC による活性化した本薬の構造変化

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

特性解析結果等により、[REDACTED] が目的物質関連物質とされた。また、凝集体、不純物A* 及び [REDACTED] 不純物B*、[REDACTED] 不純物C*、（[REDACTED] [REDACTED]）、SDS-PAGE で約 [REDACTED] kDa の位置に検出される分子種、[REDACTED] [REDACTED]（不純物D*、不純物E*、不純物F*）、酸化体（メチオニン酸化体）が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、マウス IgG、不純物G*、不純物H*、[REDACTED]（不純物I*、不純物J*、不純物K*、不純物L*、不純物M*、不純物N*、不純物O* 及び不純物P*）、不純物Q*、不純物R*、不純物S*、不純物T*、不純物U* 及び [REDACTED] 不純物V* が製造工程由来不純物とされた。HCP、不純物G*、不純物I* 及び不純物J* 以外の製造工程由来不純物は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、不純物G*、不純物I* 及び不純物J* については残存量について安全性評価がなされている。なお、HCP、宿主細胞由来 DNA 及びマウス IgG は工程内管理試験により管理される。また、不純物V* は原薬の規格及び試験方法により管理され、エンドトキシン及び微生物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（[REDACTED]、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]、不純物V*）、エンドトキシン、微生物限度、定量法（比活性（合成基質法））が設定されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		● ± ● °C	● カ月 ^a	● 製 ●
加速試験		5 ± °C	● 週間	
苛酷試験（温度）		25 ± °C、● ± %RH	● 週間	

a：● カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。

加速試験では、● の低下、● の変化（● における ● の規格の逸脱及び ● の増加）が認められ、不安定であった。苛酷試験では、● の低下、● の低下（● ）、● の変化（● における ● の規格の逸脱及び ● の増加）が認められ、不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、● 製 ● を用いて、● °C ● で保存するとき、● カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたり、有効成分を 250、500、1000、2000 及び 3000 IU 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、グリシン、精製白糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、ポリソルベート 80 及び氷酢酸が添加される。一次容器はガラスバイアル（容量 10 mL）及び ● ゴム栓、二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラス製シリンジ（容量 3 又は 5 mL）に充てんされた 2.5 mL の日局注射用水（容器入り）が添付され、コンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、キャッピング、保管工程からなる。重要工程は、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

添付溶解液の製造工程は、一次ろ過、無菌ろ過・充てん、最終滅菌、保管・試験工程からなる。重要工程は、無菌ろ過・充てん及び最終滅菌工程とされている。それぞれの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、● 及び ● の変更、並びに ● 及び ● の ● 工程の ● （● 工程での実施から、● 工程での実施に変更）が行われ、製剤の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

第 I 相試験では変更前の製造方法で製造された製剤が使用されている。第 II / III 相及び第 III 相試験では変更後の製造方法で製造された製剤が使用されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、澄明性、溶解時間、確認試験（● ）、浸透圧、

pH、純度試験 ()、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性及び定量法 (力価 (合成基質法)) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

250、500、1000、2000 及び 3000 IU 製剤は、製剤処方中の各添加剤の含量が同一で、有効成分の含量違いの製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された 250 及び 3000 IU 製剤を安定性の面から両端とするブラケットリング法を適用して、安定性試験が実施された。

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	250 IU : 3 ロット 3000 IU : 3 ロット	5±3℃	18 カ月 ^a	ゴム栓 ガラスバイアル
加速試験	250 IU : ロット 3000 IU : ロット	30±℃ ±%RH	6 カ月	
苛酷試験 (温度)	250 IU : ロット 3000 IU : ロット	40±℃ ±%RH	6 カ月	
苛酷試験 (光)	250 IU : ロット 3000 IU : ロット		総照度 120 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²	ゴム栓 ガラスバイアル (紙箱有又は無)
溶解後の安定性試験	250 IU : ロット 3000 IU : ロット	室温	4 時間	ゴム栓 ガラスバイアル

a : カ月まで継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。苛酷試験 (温度) では、 の変化 (における の増加) 及び の低下が認められ、不安定であった。また、苛酷試験 (光) では、 の低下、 の変化 (における の増加) が認められ、不安定であった。溶解後の安定性試験では、溶解後 4 時間まで力価が安定であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2~8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬の開発には QbD の手法が利用され、品質の管理戦略が構築されている。目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物を含む原薬の品質特性から、以下の CQA が特定された。プロセスバリデーション、各工程の恒常性の評価及び複数ロットの特性解析により、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法が設定され、原薬の品質特性は管理されている。

原薬の CQA : 力価、タンパク質濃度、純度 (凝集体、 、不純物V*)、糖鎖変化体、酸化、宿主細胞由来 DNA、HCP、製造工程由来不純物、外来性感染性物質

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（ウサギ、イヌ及びヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験、血友病 A のモデル動物である FVIII KO マウス及び血友病 A イヌを用いた *in vivo* 試験等）、並びにラット及びウサギを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 血漿の凝固に及ぼす影響（CTD 4.2.1.1.1）

本薬の血液凝固活性を評価することを目的として、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に本薬又は比較対照のコージネイト FS を 0.078~10 IU/ml の濃度となるように添加し、aPTT を測定したところ、いずれの血漿についても本薬又はコージネイト FS の添加量が多いほど、aPTT が短縮する傾向が観察された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 FVIII KO マウスにおける投与後 FVIII 活性の評価（CTD 4.2.1.1.2）

FVIII KO マウスに本薬又はコージネイト FS をそれぞれ 200 IU/kg の用量で単回静脈内投与し、投与後 5 分から 48 時間の計 8 時点で血漿中 FVIII 活性を合成基質法により測定した（雄 4 匹/測定時点/群）。測定結果を用いて薬物動態解析を行い、投与後の血漿中 FVIII 活性が 10 mIU/mL（正常の 1%）に低下するまでの時間を比較したところ、本薬投与群（117 時間）ではコージネイト FS 群（68 時間）と比較して長い傾向が観察された。

3.1.2.2 FVIII KO マウスの尾切断出血モデルによる評価（CTD 4.2.1.1.3）

本薬の止血効果を評価することを目的として、FVIII KO マウスに本薬又はコージネイト FS をそれぞれ 10、20、40、100 及び 200 IU/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 5 分後に尾端を切断し（雄 15 匹/群）、尾端切断後 40 分間の失血量を測定した。測定値から 50% の血友病 A マウスで失血量の正常化（正常マウス（雄 15 匹）の失血量の平均値 + 標準偏差 × 3（352 μ L）未満から定義）が認められる用量を算出したところ、本薬及びコージネイト FS でそれぞれ約 39.0 及び約 30.3 IU/kg であり、当該結果から、本薬とコージネイト FS の止血効果は同程度であったと申請者は考察している。

3.1.2.3 FVIII KO マウスの尾静脈切断出血モデルによる評価（CTD 4.2.1.1.4）

本薬の出血予防効果を評価することを目的として、FVIII KO マウスに本薬又はコージネイト FS をそれぞれ 4、12、24、40 及び 60 IU/kg の用量で単回静脈内投与した。本薬群は投与 48 時間後、コージネイト FS 群は投与 24 時間後に尾静脈を切断し（雄 20 匹/群）、その後 24 時間における生存率を評価した。生存率 50% に相当する用量は、本薬及びコージネイト FS でそれぞれ 13.9 及び 15.2 IU/kg であり、当該結果から、本薬の出血予防効果はコージネイト FS に比べて持続すると申請者は考察している。

3.1.2.4 血友病 A イヌにおける評価（CTD 4.2.1.1.6）

血友病 A イヌに本薬又はコージネイト FS を 50 IU/kg の用量で単回静脈内投与した（雌又は雄 2 匹/群）。投与後 15 分から 96 時間の計 11 時点で血漿中 FVIII 活性を合成基質法により測定し、 $t_{1/2}$ （平均値）を算出したところ、本薬群（17.1 時間）ではコージネイト FS 群（3.4 時間）と比較して長い傾向が観察された。本薬の止血効果を評価することを目的として、各被験薬投与前及び投与後 30 分において爪切断を行

い、その後 15 分間の失血量を測定したところ、いずれの群においても投与前に比べ投与後に失血量が低下する傾向が観察された。また、本薬又はコージネイト FS 投与前並びに投与後 0.5、24、48、72 及び 96 時間における WBCT 及び TEG を測定したところ、いずれの群においても投与後の血液凝固能の改善が認められ、本薬群でコージネイト FS 群に比べてより持続する傾向が観察された。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系、並びに腎機能に及ぼす影響は表 5 のとおりであり、いずれも反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。

表 5：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット（雄 10 匹/群）	一般状態、神経行動学的機能	2250 IU/kg 隔日投与 (計 7 回)	静脈内	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.2.1
心血管系	ラット（雄 10 匹/群）	病理組織学的検査			本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.3.2.1
	ラット（雌 10 匹/群）				4.2.3.2.2	
	ウサギ（雄 6 匹/群）				4.2.3.2.3	
呼吸系	ラット（雄 10 匹/群）	一般状態、病理組織学的検査			本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.3.2.1
	ラット（雌 10 匹/群）		4.2.3.2.2			
腎機能	ラット（雄 10 匹/群）	腎機能検査	本薬の投与に関連する腎機能への影響なし	4.2.3.2.1		

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は FVIII としての活性を有し、生体における止血効果が期待できるものとする。また、提出された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、ラット及びウサギを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FVIII 活性は合成基質法により測定された。また、本薬の PEG 部分のマレイミドリンカー部分末端にシステインを結合させた PEG-60-Mal-Cys (¹⁴C 標識) を投与したときの組織中の放射能が、定量的及び定性的全身オートラジオグラフィー又は液体シンチレーション法により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

本薬の単回投与時の薬物動態に関して、ラット及びウサギを用いた以下の試験成績が提出された。申請者は、これらの試験結果から、本薬の薬物動態には線形性が認められたと説明している。

4.1.1.1 ラット単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1)

ラット（雄 4～13 匹/測定時点/群）に本薬が 60、250 又は 800 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。投与後 5 分から 32 時間の計 9 時点で、血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：ラットにおける薬物動態パラメータ（幾何平均値）^a

測定時点当たりの動物数（匹）	投与量（IU/kg）	AUC（IU・h/L）	C _{max} （IU/L）	CL（mL/h/kg）	t _{1/2} （h）	V _{ss} （L/kg）
4～8	60	13200 ^b	1930	4.56 ^b	8.03 ^b	0.0519 ^b
4～13	250	58200	6190	4.30	8.55	0.0531
4～13	800	174000	17100	4.59	8.15	0.0524

- a：血漿検体中の FVIII 活性は、動物の内因性の FVIII の影響を除くため、抗ヒト FVIII 抗体により本薬を捕捉した後、合成基質法により測定された。薬物動態パラメータは、各測定時点の FVIII 活性の幾何平均に基づき算出された。
b：推定値（AUC の外挿部分（最終測定可能時点から無限大まで）が 20%超）

4.1.1.2 ウサギ単回投与試験（CTD 4.2.2.2.3）

ウサギ（雄 9 匹/群）に本薬が 25、100 又は 400 IU/kg の用量で単回静脈内投与された。投与前及び投与後 4 分から 56 時間の計 13 測定時点で、血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：ウサギにおける薬物動態パラメータ（幾何平均値（幾何標準偏差））^a

動物数（匹）	投与量（IU/kg）	AUC（IU・h/L）	C _{max} （IU/L）	CL（L/h/kg）	t _{1/2} （h）	V _{ss} （L/kg）
8 ^b	25	7950 ^c (1.45)	494 (1.11)	0.00315 ^c (1.44)	12.6 ^c (1.48)	0.0570 ^c (1.13)
8 ^b	100	29300 ^d (1.19)	2000 (1.15)	0.00341 ^d (1.19)	12.6 ^c (1.21)	0.0618 ^d (1.08)
8 ^b	400	122000 (1.14)	8220 (1.13)	0.00329 (1.14)	11.2 (1.12)	0.0535 (1.16)

- a：血漿検体中の FVIII 活性は、動物の内因性の FVIII の影響を除くため、抗ヒト FVIII 抗体により本薬を捕捉した後、合成基質法により測定された。
b：外れ値を示した 1 匹を除外した。
c：推定値（全ての動物で AUC の外挿部分（最終測定可能時点から無限大まで）が 20%超）
d：推定値（8 匹中 3 匹で AUC の外挿部分（最終測定可能時点から無限大まで）が 20%超）
e：推定値（8 匹中 3 匹で、t_{1/2} 算出に用いた測定期間が t_{1/2} の 2 倍未満）

4.2 分布

本薬は静脈内投与される遺伝子組換え FVIII であり、内因性の FVIII と同様に主に血管内に分布すると考えられることから、本薬の分布に関する試験は実施されていない。申請者は、ラット又はウサギを用いた単回投与試験（4.1.1 参照）において、V_{ss} はいずれの動物種でも小さく、本薬はほぼ血管内に分布することが示唆されたと説明している。なお、本薬の PEG 部分の分布については、その他の薬物動態試験として評価された（4.5.1 参照）。

4.3 代謝

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ICH S6（R1）を踏まえ、本薬の代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ICH S6（R1）を踏まえ、本薬の排泄に関する試験は実施されていない。なお、本薬の PEG 部分の排泄については、その他の薬物動態試験として評価された（4.5.2 参照）。

4.5 その他の薬物動態試験

4.5.1 PEG-60-Mal-Cys の分布 (CTD 4.2.2.7.12)

ラット (雄 1 匹/測定時点) に ^{14}C 標識した PEG-60-Mal-Cys を 11 mg/kg (本薬をヒトに生涯にわたって投与したときの、PEG-60 としてのおよその総投与量) の用量で単回静脈内投与し、投与 2 時間後から 168 日後までの計 6 時点における放射能の臓器・組織への分布を検討した。いずれの臓器・組織中の放射能も、 C_{\max} に達した後、臓器・組織中への分布傾向はほぼ変わることなく、投与 168 日後まで緩徐にかつ持続的に減少した。投与後 168 日におけるラット体内の残存放射能は投与量の 4.16% であり、主に褐色脂肪細胞 (投与量の 0.91%)、皮膚 (投与量の 0.75%) 及び精巣 (投与量の 0.73%) に放射能の分布が認められ、血液、脳及び骨格筋における放射能は検出下限値未満であった。以上の結果から、放射能の血液-脳関門通過性は非常に低いことが示唆されたと申請者は説明している。

4.5.2 PEG-60-Mal-Cys の排泄 (CTD 4.2.2.7.11)

ラット (雄 3 匹/測定時点) に ^{14}C 標識した PEG-60-Mal-Cys を 11 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の排泄が、投与後 168 日まで (尿は投与後 231 日まで) 検討された。放射能の総回収率は 88.6% であり、尿から投与量の 68.4%、糞から投与量の 13.8%、ラット体内 (消化管を除く) から投与量の 5.75%、消化管から投与量の 0.245% が回収された。また、尿試料を HPLC により検討した結果、尿中放射能の大部分 (74%) は未変化体 (PEG-60-Mal-Cys) であった。一般的に、PEG 化タンパク質から放出された PEG 部分の生体内運命は、PEG のみの単独投与時と類似し、分子量の大きい PEG はほとんど代謝されないと考えられており (Drug Discov Today 2014; 19: 1623-31、Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16)、以上の結果から、本薬から放出された PEG (分子量: 60 kDa) も大部分は代謝されずに排泄されると申請者は考察している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態評価について特段の問題はないものと考ええる。また、本薬はほぼ血管内に分布することが示唆されたこと、本薬のタンパク質部分はペプチド及び各アミノ酸に代謝され、PEG 部分は代謝されずに排出されると考えられたことから、ICH S6 (R1) を踏まえ、本薬の分布、代謝、排泄に関する検討を実施しなかったことは受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、800、4000、コージネイト FS (比較対照) 4000	本薬及びコージネイト FS のいずれも毒性所見なし	>4000	4.2.3.1.1
雄ウサギ (NZW)	静脈内	0 ^a 、400、4000、コージネイト FS (比較対照) 4000	本薬及びコージネイト FS のいずれも毒性所見なし	>4000	4.2.3.1.2

a: 溶媒

5.2 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	無毒性量 (IU/kg/回)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	静脈内	2週間 (1回/2日) + 休薬4週	0 ^a , 75, 750, 2250, コージネイト FS (比較対照) 2250	本薬及びコージネイト FS のいずれも毒性所見なし	2250	4.2.3.2.1
雌ラット (SD)	静脈内	2週間 (1回/2日) + 休薬4週	0 ^b , 75, 750, 2250	毒性所見なし	2250	4.2.3.2.2
雄ウサギ (NZW)	静脈内	2週間 (1回/2日) + 休薬4週	0 ^a , 75, 750, 2250, コージネイト FS (比較対照) 2250	本薬及びコージネイト FS のいずれも rFVIII 分子に対する異種免疫反応に起因する所見 (aPTT 延長等) 以外に毒性所見なし	2250	4.2.3.2.3

a : 溶媒

b : 生理食塩液

5.3 遺伝毒性試験

rFVIII 分子について遺伝毒性学的懸念はないと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬の成分である rFVIII 及び PEG についてはがん原性を示唆する知見はなく、中和抗体の産生により、本薬の長期反復投与はできないことから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

既存の rFVIII 製剤において、生殖発生に対する有害事象を示唆する報告はなく、本薬のラット及びウサギにおける毒性試験において、雌雄生殖器への影響を示唆する所見は認められていないことから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性評価は単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の一部として検討され、単回静脈内投与では 4000 IU/kg まで、反復静脈内投与では 2250 IU/kg まで、良好な局所忍容性が認められている。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 幼若ラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	無毒性量 (IU/kg/回)	添付資料 CTD
幼若雄ラット (Wistar) 17 又は 32 日齢	静脈内	16 日間 (2 回/週)	0 ^a , 200, 1000	毒性所見なし	1000	4.2.3.5.4.1

a : 溶媒

5.7.2 血友病 A マウスにおける免疫原性

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	添付資料 CTD
雄 FVIII KO マウス	静脈内	5 週間 (1 回/週)	13、52、200、コージネイト FS (比較対照) 52、200	結合抗体及び中和抗体の産生はコージネイト FS に比べて本薬で少ないことが示された	4.2.3.7.2.1

5.7.3 ヒト血清における *in vitro* 補体活性化

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 補体活性化試験	健康男性の血清試料に 3 又は 30 IU/mL の本薬を 37°C で 60 分間曝露し、活性化補体 C3a 及び sC5b-9 の形成を ELISA 法で測定 比較対照として本薬の添加剤、PEG-60-Mal-Cys、及び分子量の異なる 2 種の PEG (12 kDa 及び 108 kDa) を用いた試験も実施	いずれの被験物質でも活性化補体量の増加は認められず、 <i>in vitro</i> 条件下では補体の活性化を引き起こさないものと判断された	4.2.3.7.2.2

5.7.4 *in vitro* 組織交差反応性

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 組織交差反応性	本薬及びコージネイト FS とヒト正常組織 (大脳、心臓、腎臓、肝臓、肺及び脾臓) との結合特異性を免疫組織学的に検討	本薬及びコージネイト FS のいずれにおいても心臓、腎臓及び肺の内皮細胞に特異的な結合が同程度に観察され、本薬と既存の rFVIII 製剤の組織交差反応性に差はないものと判断された	4.2.3.7.2.3

5.7.5 PEG-60-Mal-Cys の毒性試験

本薬の PEG 及びリンカー成分の安全性評価として PEG-60-Mal-Cys を用いた単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験が実施された。

5.7.5.1 PEG-60-Mal-Cys : 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、23、70、210	毒性所見なし	>210	4.2.3.7.7.1
雄 ウサギ (NZW)	静脈内	0 ^a 、2、20	毒性所見なし	>20	4.2.3.7.7.2

a : 生理食塩液

5.7.5.2 PEG-60-Mal-Cys : 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 回/2 日) + 休薬 4 週	0 ^a 、0 ^b 、0.045、0.7、11	毒性所見なし	11	4.2.3.7.7.3
雄 ウサギ (NZW)	静脈内	4 週間 (2 回/週) + 休薬 13 週	0 ^a 、0.02、0.2、2	毒性所見なし	2	4.2.3.7.7.4

a : 生理食塩液

b : 溶媒

5.7.5.3 PEG-60-Mal-Cys : 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化	適用量/濃度	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9 -/+	0、100、250、500、1000、2500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.7.5
	ほ乳類培養細胞を用いる前進突然変異試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	S9 - (3 及び 24 時間) S9 + (3 時間)	0、150、500、1500、5000 µg/mL	陰性 陰性	4.2.3.7.7.6
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット(SD)末梢血		0 ^a 、0 ^b 、0.045、0.7、11 mg/kg (静脈内投与、4 週間)	陰性	4.2.3.7.7.3

a : 生理食塩液

b : 溶媒

5.7.5.4 PEG-60-Mal-Cys : 幼若ラット反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
幼若雄ラット (Wistar) 17 日齢	静脈内	30 日間 (2 回/週)	0 ^a 、0.4、2.0	毒性所見なし	2.0	4.2.3.7.7.7

a : 生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬に含まれる PEG の安全性について、以下のように説明している。

PEG を含有する医薬品の投与においては、尿細管上皮や脈絡叢上皮等の空胞化が生じる可能性が示唆されているが、当該所見の発現には PEG の分子量、投与期間、総投与量等の条件が寄与するとされている (Toxicol Pathol. 2015; 43: 959-83 等)。本薬の使用にあたっては、60 kDa と比較的分子量の大きい PEG が長期にわたって投与される点でリスク要因があるものの、投与量自体が少ない点 (本薬 60 IU/kg (PEG としては約 4 µg/kg) を週 2 回投与した場合、PEG としての投与量は約 32 µg/kg/月) を考慮すると PEG 蓄積による組織の空胞化やそれに起因する毒性変化が生じる可能性は低いものと判断している。

また、PEG-60-Mal-Cys を用いた試験の他に、XXXXXXXXXXとの協議を行い、追加の検討として、本薬投与における PEG の分布・蓄積プロファイルについて明らかにすることを目的に、免疫不全ラットを用いた本薬の 26 週間投与毒性試験を実施中である。当該試験では、免疫不全の雄 Rowett nude ラットに本薬 0、40、400、1200 IU/kg/回が、週 2 回静脈内投与され、投与期間は、13 週間投与 (10 例/群)、26 週間投与 (20 例/群)、26 週間投与及びその後 26 週間休薬 (15 例/群) とされた。26 週間投与終了時点までの結果について、投与量に比例した PEG の曝露が認められたが、1200 IU/kg/回投与群において、脳 (脈絡叢を含む)、腎臓、脾臓等に PEG の蓄積を示唆する所見は認められず、免疫組織学的染色によっても PEG の存在は確認されなかった。無毒性量は 1200 IU/kg/回と判断された。

機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能であり、本薬の投与における PEG の蓄積リスクが生じる可能性は低いものと判断した。なお、本薬の臨床試験 (試験 13024 及び試験 15912) において、本薬投与後の血漿中 PEG 濃度は定量下限 (0.1 mg/L) 未満であり、本薬を長期投与した場合にも PEG の蓄積が疑われる結果は得られていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の FVIII 活性は、合成基質法により測定された。なお、試験 13401 及び試験 13024 では凝固一段法による測定も行われ、合成基質法と同様の結果が得られている。また、本薬の臨床薬理試験では、凝固一段法により本薬投与後の血漿中 FVIII 活性が適切に測定できることが確認されているが、市販されている測定試薬 (aPTT 試薬) について検討を行った結果、一部の aPTT 試薬では、測定値が低値又は高値を示すことが確認された。申請者は、本薬投与後に血漿中 FVIII 活性を測定する場合には、適切な試薬を選択する必要がある旨を添付文書等で情報提供すると説明している。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 試験 13401)、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 試験 13024) 及び海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5: 試験 15912) の結果が提出された。また、これらの試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 試験 13401、実施期間: 2010 年 10 月～2011 年 10 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) 14 例 (各群 7 例) で薬物動態の検討が行われた。コージネイト FS 25 IU/kg (低用量群) 又は 50 IU/kg (高用量群) が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 15 分から 48 時間までの計 9 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。その後、3 日以上以上の休薬期間をおいて本薬 25 IU/kg (低用量群) 又は 60 IU/kg (高用量群) が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 15 分から 168 時間までの計 12 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。コージネイト FS 及び本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。申請者は、本薬の $t_{1/2}$ はコージネイト FS と比較して長く、本薬の AUC 及び C_{max} は、25～60 IU/kg の用量範囲では概ね用量に比例して増加したと説明している。

表 8: コージネイト FS 及び本薬の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) ^a

	低用量群 (7 例)		高用量群 (7 例)	
	コージネイト FS 25 IU/kg ^b	本薬 25 IU/kg	コージネイト FS 50 IU/kg	本薬 60 IU/kg
AUC (IU·h/dL)	1210±553	1640±550	2650±1080	4550±1810
C_{max} (IU/dL)	71.8±17.6	64.3±9.2	238±76	177±45
$t_{1/2}$ (h)	13.4±3.8	18.6±4.6	13.2±2.1	18.7±2.9
MRT (h)	19.2±5.4	26.7±6.6	18.0±3.3	27.7±4.5
CL (dL/h/kg)	0.0247±0.0116	0.0168±0.0039	0.0210±0.0065	0.0144±0.0037
V_{ss} (dL/kg)	0.433±0.134	0.428±0.050	0.365±0.090	0.386±0.066

a: 血漿中の FVIII 活性は合成基質法により測定。

b: C_{max} 以外のパラメータについては測定時点数の不足により適切に評価できないと判断された 1 例を除く。

本薬の単回投与終了 168 時間後、低用量群では本薬 25 IU/kg が週 2 回 8 週間反復投与 (本薬を計 16 回投与)、高用量群では本薬 60 IU/kg が週 1 回 8 週間反復投与 (本薬を計 9 回投与) された。最終投与の投与前及び投与後 15 分から 168 時間までの計 12 時点の血漿中の FVIII 活性が測定され、薬物動態を検討したところ、本薬の反復投与による薬物動態特性の変化は認められなかった。

6.2.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験 13024、実施期間 : 2012 年 4 月～2013 年 12 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) 22 例 (日本人被験者 4 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。本薬 60 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 15 分から 96 時間までの少なくとも 10 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

申請者は、薬物動態パラメータについて、12 歳以上 18 歳未満の被験者と 18 歳以上の被験者との比較において明らかな差は認められず、18 歳以上の日本人被験者と日本人以外の被験者との比較においても明らかな差は認められなかったと説明している。

表 9 : 本薬 60 IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) ^a

	12～17 歳	18～65 歳		
		日本人被験者	日本人以外の被験者	全体
	3 例 ^b	4 例	15 例	19 例
AUC (IU·h/dL)	4010±1090	3250±565	4050±1440	3880±1330
C _{max} (IU/dL)	165±29	157±28	167±23	164±24
t _{1/2} (h)	17.9±1.7	16.5±3.3	17.8±4.9	17.6±4.6
MRT (h)	25.3±0.7	23.6±5.7	25.7±7.0	25.2±6.7
CL (dL/h/kg)	0.0157±0.0040	0.0185±0.0030	0.0166±0.0064	0.0170±0.0058
V _{ss} (dL/kg)	0.399±0.107	0.425±0.035	0.388±0.062	0.396±0.058

a : 血漿中の FVIII 活性は合成基質法により測定。

b : いずれも日本人以外の被験者

また、本薬単回投与時の薬物動態の検討を行った 22 例中 16 例 (日本人被験者は含まない) において、本薬を 3 カ月以上反復投与した後、本薬 60 IU/kg 投与後の薬物動態を単回投与時と同様に検討したところ、本薬の反復投与による薬物動態特性の変化は認められなかった。

6.2.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : 試験 15912、実施期間 : 2013 年 5 月～2015 年 3 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える)、インヒビターを保有しない 12 歳未満の血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) 34 例 (6 歳未満 : 16 例、6 歳以上 12 歳未満 : 18 例) で薬物動態の検討が行われた。本薬 60 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 20～30 分から 72 時間までの少なくとも 4 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

申請者は、6 歳以上 12 歳未満の被験者と比較して、6 歳未満の被験者では CL が高く、AUC が低い傾向であったと説明している。また、本試験における 12 歳未満の被験者は、試験 13401 及び試験 13024 における 12 歳以上の被験者と比較して、CL は高く、AUC は低い傾向であった (表 8 及び表 9 参照)。

表 10 : 12 歳未満における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) ^a

	6 歳未満 (14 例 ^b)	6～12 歳未満 (13 例 ^c)
AUC (IU·h/dL)	2210±735	2880±525
C _{max} (IU/dL)	119±21	129±24 ^d
t _{1/2} (h)	15.0±4.1	16.0±3.5 ^e
MRT (h)	20.5±5.5	24.0±5.7
CL (dL/h/kg)	0.0314±0.0141	0.0214±0.0042
V _{ss} (dL/kg)	0.595±0.164	0.501±0.095

a : 血漿中の FVIII 活性は合成基質法により測定。

b : 投与量の逸脱が認められた 1 例、曝露量が低く、外れ値と判断された 1 例を除く。

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

d : 評価可能とされたパラメータが C_{max} のみであった被験者が 2 例を含む。

e : 評価可能とされたパラメータが t_{1/2} のみであった被験者が 2 例を含む。

6.2.1.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

海外第 I 相試験 (試験 13401)、国際共同第 II/III 相試験 (試験 13024) 及び海外第 III 相試験 (試験 15912) で得られた計 2,224 点の血漿中 FVIII 活性測定データ (合成基質法による) を用いて、NONMEM (version 7.2) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析の基本モデルは 1-コンパートメントモデルであり、共変量として、ベースライン時の年齢、身長、体重、体格指数、除脂肪体重及び vWF、並びに人種が評価された。その結果、最終的なモデルとして、CL 及び V_c に対する除脂肪体重、並びに CL に対する vWF を共変量とした 1-コンパートメントモデルが選択された。当該モデルを用いたシミュレーションにおいて、12 歳以上の血友病 A 患者に本薬 60 IU/kg を単回投与した場合に血漿中 FVIII 活性値 1 IU/dL 以上が維持される時間の中央値は 127.2 時間 (95%パーセンタイル値: 192.3 時間) であった。したがって、約 50%の患者では 5 日以上、一部の患者では 7 日以上、血漿中 FVIII 活性値を 1 IU/dL 以上に維持できることが示唆されたと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理に関する資料から、本薬は既存の非修飾型の FVIII 製剤と比べて半減期が長いことが示されていると考える。なお、定期的な投与の用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や有効性の結果も含めて議論が必要であるため、7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 試験 13401)、国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 試験 13024)、及び海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5: 試験 15912) の結果が提出された。臨床試験の一覧を表 11 に示す。

表 11: 臨床試験一覧^a

実施地域	試験番号	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	13401	I	治療歴のある重症血友病 A 患者 (18 歳以上 65 歳以下)	14 例 (各群 7 例)	低用量群: コージネイト FS 25 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て本薬 25 IU/kg 単回投与。その後、本薬 25 IU/kg を週 2 回 8 週間反復投与。 高用量群: コージネイト FS 50 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て本薬 60 IU/kg 単回投与。その後、本薬 60 IU/kg を週 2 回 8 週間反復投与。	安全性 薬物動態
国際共同	13024	II/ III	治療歴のある重症血友病 A 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	パート A: 134 例 ・出血時投与群: 20 例 ・定期的投与群: 114 例	出血時投与群: 出血部位、重症度に応じた用量 (最大 60 IU/kg/回) を 36 週間投与。 定期的投与群: (10 週目まで) 本薬 25 IU/kg を週 2 回投与。 (10~36 週目) ・10 週目までの破綻出血 (関節/筋肉内) が 2 回以上の被験者: 30~40 IU/kg を週 2 回投与。 ・10 週目までの破綻出血が 2 回未満の被験者: 5 日ごと投与 (開始用量 45 IU/kg、最大 60 IU/kg) 又は 7 日ごと投与 (60 IU/kg) に無作為割付け。	安全性 有効性 薬物動態
				パート B: 16 例	手術に必要な用法・用量を最大 3 週間投与。	安全性 有効性
海外	15912	III	治療歴のある重症血友病 A 患者 (0 歳以上 12 歳未満)	61 例 (6 歳未満: 32 例、6 歳以上 12 歳未満: 29 例)	治験担当医師の裁量で本薬 25~60 IU/kg を週 2 回、45~60 IU/kg を 5 日ごと、又は 60 IU/kg を 7 日ごとに 50 曝露日以上かつ 6 カ月以上投与。	安全性 有効性 薬物動態

a: 試験 13024 及び試験 15912 については、主試験の情報を示す。

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 試験 13401、実施期間 : 2010 年 10 月～2011 年 10 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標被験者数 : 12～16 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした試験が米国の 4 施設で実施された。

本試験は、低用量群及び高用量群の 2 群から構成され、用法・用量は以下のとおりとされた。

低用量群 : コージネイト FS 25 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て、本薬 25 IU/kg が単回投与された。本薬の初回投与 7 日後から本薬 25 IU/kg が週 2 回、8 週間反復投与された (本薬を計 16 回投与)。

高用量群 : コージネイト FS 50 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て、本薬 60 IU/kg が単回投与された。本薬の初回投与 7 日後から本薬 60 IU/kg が週 1 回、8 週間反復投与された (本薬を計 9 回投与)。

本試験に組み入れられた 15 例のうち、治験薬が投与された 14 例 (各群 7 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本薬の最終投与 30 日後までの間に、28.6% (4/14 例) に 8 件 (低用量群 : 下痢、悪心、嘔吐、関節痛、四肢痛、頭痛、骨盤内出血各 1 件、高用量群 : 歯痛 1 件) の有害事象が認められ、転帰はいずれも回復であった。このうち、低用量群で認められた 1 例 1 件 (四肢痛) はコージネイト FS 投与後から本薬投与開始までの期間に認められた。重篤な有害事象は、低用量群の 1 例に 1 件 (骨盤内出血) 認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。

試験期間中、副作用、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 II/III 相試験

7.2.1 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験 13024 (主試験)、実施期間 : 2012 年 4 月～2014 年 6 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標被験者数 : パート A は 120～140 例 (出血時投与群 20 例、定期的投与群 100～120 例)、パート B は 10 例以上) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 20 カ国 60 施設で実施された。本試験は、本薬の出血時投与及び定期的投与における安全性、有効性及び薬物動態を検討するパート A 及び本薬の周術期 (大手術) の投与における安全性及び有効性を検討するパート B から構成され、試験デザインはそれぞれ以下のとおりとされた。

パート A : 被験者は、本人の希望に基づき、出血時投与群又は定期的投与群に割り付けられた。出血時投与群では、出血時に止血を目的として本薬を投与することとされ、投与期間は 36 週間とされた。一方、定期的投与群では、本薬 25 IU/kg を週 2 回 10 週間投与し (導入期)、当該期間中の破綻出血回数に基づき、表 12 に示す用法・用量で本薬を 26 週間投与することとされた。なお、定期的投与群の導入期における破綻出血回数が 2 回未満の被験者は、5 日毎投与群と 7 日毎投与群に各群 40 例となるまで無作為に割り付けられ、それ以降は週 2 回 Forced 群に

組み入れることとされた。定期的投与群においても出血時の止血を目的とした本薬の投与は可能とされた。出血に対する本薬の投与量は、出血の種類、部位及び重症度に応じて、個々の被験者の過去の治療経験、治療担当医師の推奨及び WFH 等のガイドラインの推奨に基づいて決定するが、1回の最大投与量は 60 IU/kg とされた。

表 12：定期的投与の各群の用法・用量

10 週間の破綻出血回数	群	用法・用量
2 回以上	週 2 回 Failed 群	30~40 IU/kg を週 2 回投与
2 回未満	5 日毎投与群 ^a	45~60 IU/kg を 5 日ごとに投与
	7 日毎投与群 ^a	60 IU/kg を 7 日ごとに投与
	週 2 回 Forced 群	30~40 IU/kg を週 2 回投与

a：5 日毎投与群又は 7 日毎投与群に割り付けられた被験者において、許容できない出血頻度の増加が認められた場合には、投与頻度を 1 回だけ変更することが可とされた。投与頻度の変更以降のデータは、各投与群のデータとしては取り扱わない(レスキュー群とする)こととされた。

パート B：開始用量として、手術開始前 60 分以内に本薬 50 IU/kg 又は個々の被験者の薬物動態データから決定した用量を投与し、以降は、本薬 15~50 IU/kg を必要に応じ反復投与することとされた。手術前の薬物動態評価、外科手術及び術後退院するまでの間、本薬の投与期間は 3 週間を超えないこととされた。

パート A について、試験に組み入れられ、本薬を 1 回以上投与された 134 例（出血時投与群 20 例（うち日本人被験者 1 例）、定期的投与群 114 例（うち日本人被験者 10 例））全例が安全性解析対象集団とされた。本薬の 1 回投与後に有害事象の発現又は同意撤回により治験中止となったため評価可能な有効性データがない定期的投与群の 2 例を除いた 132 例（出血時投与群 20 例、定期的投与群 112 例）が ITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、定期的投与群 112 例のうち、導入期に治験を中止した 2 例を除く 110 例が、週 2 回 Failed 群、5 日毎投与群、7 日毎投与群、週 2 回 Forced 群にそれぞれ 13 例、43 例、43 例、11 例（うち日本人被験者 0 例、4 例、5 例、1 例）組み入れられた。

パート B について、試験に組み入れられ、本薬を 1 回以上投与された 16 例（うち日本人被験者 0 例）（手術前の薬物動態評価のために本薬が 1 回投与された後、手術を受けることなく試験から脱落し、再スクリーニングを受けて再度組み入れられた 1 例については 2 例として集計）全例が安全性解析対象集団とされた。外科手術が実施されなかった 2 例を除く 14 例が ITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

パート A の ITT について、被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、出血時投与群で 32.4±19.3 [範囲：9, 75] 日、定期的投与群で 60.4±14.0 [範囲：4, 99] 日であった。

主要評価項目は、レスポンド（本薬の投与頻度の増加又は試験の中止がなく、ABR が 9 回/年未満であった被験者）の割合とされ、出血時投与群及び定期的投与群の結果は表 13 のとおりであった。日本人被験者におけるレスポンドの割合は、出血時投与群（1 例）及び定期的投与群（10 例）でそれぞれ 0%（0/1 例）及び 80.0%（8/10 例）であった。

表 13：定期的投与群と出血時投与群におけるレスポンドの割合 (ITT)

	出血時投与群	定期的投与群
被験者数 (例)	20	112
レスポンド数 (%)	1 (5.0)	85 (75.9)
群間差 [両側 95%信頼区間]	70.89 [48.78, 88.11]	
p 値 ^a	<0.0001	

a：Fisher の直接確率法（有意水準：片側 0.025）

また、出血時投与群及び定期的投与群の ABR は表 14 のとおりであった。日本人被験者の ABR の中央値 [範囲] は、出血時投与群 (1 例) 及び定期的投与群 (10 例) でそれぞれ 37.27 回/年及び 2.85 [0.0, 7.4] 回/年であった。

表 14 : 0~36 週の ABR (回/年) (ITT)

		出血時投与群 (20 例)	定期的投与群 (112 例)
治療を要した出血が生じた被験者数 (例)		20	75
治療を実施した出血回数 (回)		386	316
ABR (回/年)	平均値±標準偏差	28.60±17.97	4.10±4.73
	中央値 [範囲]	23.42 [7.3, 83.2]	2.82 [0.0, 23.4]

また、定期的投与について、投与群別の ABR は表 15 のとおりであった。10~36 週における日本人被験者の ABR の中央値 [範囲] は、5 日毎投与群 (4 例)、7 日毎投与群 (5 例) 及び週 2 回 Forced 群 (1 例) でそれぞれ 6.01 [2.1, 10.4] 回/年、6.33 [0, 25.7] 回/年及び 0.00 回/年であった。

表 15 : 定期的投与群における ABR (回/年) (ITT)

		週 2 回 Failed 群 (13 例)	5 日毎投与群 (43 例)	7 日毎投与群 (43 例)	週 2 回 Forced 群 (11 例)
0~10 週	平均値±標準偏差	19.01±6.84	1.48±2.73	2.42±3.63	2.71±3.49
	中央値 [範囲]	17.40 [9.9, 30.0]	0.00 [0.0, 10.0]	0.00 [0.0, 15.7]	0.00 [0.0, 10.4]
10~36 週	平均値±標準偏差	7.24±7.50	3.30±4.26	6.43±10.04	2.21±2.72
	中央値 [範囲]	4.11 [0.0, 26.1]	1.93 [0.0, 16.1]	3.85 [0.0, 53.1]	1.93 [0.0, 7.7]

出血時投与については、出血事象に対する本薬の止血効果が表 16 及び表 17 に基づき評価された。止血効果が「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合は 72.4% (508/702 回) であり、日本人被験者における当該割合は 38.0% (19/50 回) であった。なお、止血効果の評価が行われなかった 9 回の出血事象を除いた割合は 73.3% (508/693 回) であった。

表 16 : 出血事象に対する被験者による本薬の止血効果に係る評価基準

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

表 17 : 大出血治療における治験担当医師による本薬の止血効果に係る評価基準

評価	基準
非常に良好	他の FVIII 製剤と同等又はそれ以上に良好
良好	他の FVIII 製剤と概ね同等
中程度	このタイプの出血に対して最適ではないが、治療レジメンの変更は不要
不十分	治療効果が不十分のため、治療レジメンの変更が必要

手術時投与について、パート A で実施された小手術及びパート B の大手術の術中、術後の止血効果が表 18 の 4 段階の評価基準に基づき評価された。

表 18：術中及び術後の有効性評価の基準^a

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

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

パート B において大手術が 14 例 17 件（膝関節形成 5 件、歯科手術、滑膜切除各 2 件、足関節形成、血腫除去、ヘルニア修復、股関節形成、四肢手術、陰茎プロステーシス挿入、肩回旋筋腱板修復、抜歯各 1 件）、パート A において小手術が 10 例 14 件（抜歯 3 件、人工歯冠処置、歯牙清掃各 2 件、白内障手術、結腸内視鏡検査、診断的吸引、外科手術、歯修復、精管切除、智歯抜歯各 1 件）実施され、「非常に良好」又は「良好」と判定された手術の割合は、大手術の術中では 100%（17/17 件）、大手術の術後では、76.5%（13/17 件）、小手術の術中では 92.9%（13/14 件）、小手術の術後では 71.4%（10/14 件）であった。

安全性について、本薬の初回投与から最終投与後 7 日までに、パート A では 74.6%（100/134 例）に 381 件、パート B では 75.0%（12/16 例）に 39 件の有害事象が認められた。パート A で 5 例以上に発現した有害事象は表 19 のとおりである。

表 19：パート A で 5 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	出血時投与群（20 例）		定期的投与群（114 例）	
	例数（%）	件数（件）	例数（%）	件数（件）
鼻咽頭炎	2（10.0）	3	22（19.3）	31
頭痛	1（5.0）	1	15（13.2）	27
関節痛	1（5.0）	1	9（7.9）	11
背部痛	0	0	8（7.0）	10
咳嗽	2（10.0）	3	6（5.3）	8
鼻出血	0	0	8（7.0）	10
悪心	1（5.0）	1	4（3.5）	5
インフルエンザ	0	0	5（4.4）	9
靱帯捻挫	1（5.0）	1	4（3.5）	6

パート B で 2 例以上に認められた有害事象は、処置による出血 3 例 3 件、処置による疼痛 3 例 4 件、ヘモグロビン減少 3 例 3 件、抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例 2 件、発熱 2 例 2 件、血腫 2 例 3 件であった。

副作用は、パート A では 12 例に 23 件（頭痛 4 件、そう痒症 3 件、動悸 2 件、腹痛、口内乾燥、血管穿刺部位そう痒感、薬物過敏症、過敏症、過量投与、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、筋骨格不快感、浮動性めまい、感覚障害、不眠症、思考異常、呼吸困難各 1 件）、パート B では 3 例に 8 件（抗第 VIII 因子抗体陽性、血腫各 2 件、頻脈、薬物過敏症、ヘモグロビン減少、皮下出血各 1 件）認められた。転帰は、パート A の思考異常、関節痛、パート B の抗第 VIII 因子抗体陽性の 1 件が未回復とされた以外は、いずれも回復とされた。試験期間中、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、パート A の出血時投与群では 4 例 6 件（アルコール中毒、肺炎、医療機器関連感染、結腸内視鏡検査、膝関節形成、急性膵炎各 1 件）、定期的投与群では 9 例 10 件（薬物過敏症、腱断裂、医療機器機械不良、胆管結石、出血性関節症、胃腸炎、損傷、関節障害、過量投与、血友病性関節症各 1 件）、パート B では、2 例 3 件（抗第 VIII 因子抗体陽性 2 件、血腫 1 件）認められた。パート A の 2 件（薬物過敏症、過量投与）、パート B の 3 件（抗第 VIII 因子抗体陽性 2 件、血腫 1 件）は本薬との因果関係が否定されなかった。パート B の抗第 VIII 因子抗体陽性の 1 件が未回復とされた以外は、転帰はいずれも回復とされた。治験中止に至った有害事象はパート A では 2 例 2 件（過敏症、薬物過敏症）、パー

ト B では 1 例 2 件（抗第Ⅷ因子抗体陽性、血腫）認められた。

日本人被験者の安全性について、54.5%（6/11 例）に 21 件の有害事象が認められた。副作用は、1 例に動悸 2 件が認められ、転帰は回復であった。重篤な有害事象は、定期的投与群において 2 例に 2 件（胆管結石、出血性関節症）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復とされた。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.5：試験 15912（主試験）、実施期間：2013 年 5 月～2015 年 3 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日を超える）、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）（目標被験者数：50 例（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満各 25 例））を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非対照試験が海外 13 개국 31 施設で実施された。

用法・用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて、本薬 25～60 IU/kg を週 2 回、45～60 IU/kg を 5 日ごと、又は 60 IU/kg を 7 日ごとのいずれかで定期的に投与することとされた。連続した 3 か月間に 2 回以上の破綻出血が生じた場合には、投与頻度の変更が可とされた。投与期間は 6 カ月かつ 50 曝露日数以上とされた。出血時には、出血の種類、部位及び重症度に応じ、1 回 60 IU/kg を超えない範囲で本薬を投与することとされた。小手術が実施される場合には、術前、必要に応じて術前投与後 24 時間から 48 時間に追加投与を行うが、その後も被験者の状態に応じて追加投与を検討することとされた。

本試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 61 例（6 歳未満：32 例、6 歳以上 12 歳未満：29 例）全例が安全性解析対象集団とされた。本薬の 1 回目投与後に認められた有害事象（過敏症）により治験中止となり評価可能な有効性データがない 1 例を除く 60 例（6 歳未満：32 例、6 歳以上 12 歳未満：28 例）が ITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

ITT における被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、50.0±17.0 日〔範囲：3, 68〕であった。また、50 曝露日数以上の投与を完了した被験者は、53 例（6 歳未満：25 例、6 歳以上 12 歳未満：28 例）であった。

主要評価項目として、ABR 及び表 16 に基づく出血時の止血効果が評価された。ABR の中央値〔範囲〕は、2.87〔0.0, 74.6〕回／年であった。また、止血効果が「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合は 85.7%（120/140 回）であった。

安全性について、本薬の初回投与から最終投与後 7 日までに、82.0%（50/61 例）に 285 件の有害事象が認められた。5 例以上に発現した有害事象は表 20 のとおりである。

表 20 : 5 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団 : 61 例)

有害事象名	例数 (%)	件数 (件)
発熱	9 (14.8)	13
挫傷	8 (13.1)	8
頭痛	8 (13.1)	11
上気道感染	7 (11.5)	7
鼻出血	7 (11.5)	14
下痢	6 (9.8)	6
鼻咽頭炎	6 (9.8)	9
四肢痛	6 (9.8)	7
咳嗽	6 (9.8)	6
口腔咽頭痛	6 (9.8)	6
嘔吐	5 (8.2)	5
胃腸炎	5 (8.2)	6

副作用は、9 例に 16 件 (薬物特異性抗体陽性 5 件、過敏症、特発性血腫各 2 件、特発性出血、薬物過敏症、挫傷、皮下血腫、抗第Ⅷ因子抗体陽性、味覚異常、鼻出血各 1 件) 認められた。転帰は、味覚異常を除き、いずれも回復とされた。

重篤な有害事象は、11 例に 22 件 (薬物特異性抗体陽性 5 件、皮下血腫、過敏症各 2 件、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性、中心静脈カテーテル留置、ブドウ球菌感染、カテーテル留置部位腫脹、カテーテル管理、医療機器接続不具合、頭蓋内出血、悪心、羞明、頭痛、CSF 赤血球陽性、胃腸炎各 1 件) 認められ、薬物特異性抗体陽性 5 件、過敏症 2 件、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性各 1 件の計 9 件は本薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復とされた。投与中止に至った有害事象は 7 例に 12 件 (薬物特異性抗体陽性 5 件、過敏症 2 件、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性、挫傷、特発性血腫、特発性出血各 1 件) 認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。試験期間中、死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

7.R.1.1 有効性及び安全性の評価について

血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、本薬の有効性について、国際共同試験である試験 13024 を主要な試験とし、12 歳未満の小児を対象とした試験 15912 を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果、並びに出血時及び手術時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、試験 13024 及び試験 15912 の主試験に加え、これらの試験の継続投与期間についても、有害事象の発現状況やインヒビター発生の有無等を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 出血時の投与の有効性について

試験 13024 (12 歳以上 65 歳以下を対象) において、止血効果が「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合は 72.4% (508/702 回) であり、本薬 2 回以下の投与で止血が達成された出血事象の割合は 90.6% (636/702 回) であった。試験 15912 (12 歳未満を対象) においては、「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合、本薬 2 回以下の投与で止血が達成された出血事象の割合はそれ

ぞれ 85.7% (120/140 回) 及び 92.1% (129/140 回) であり、12 歳以上と同様の有効性が示されている。

機構は、いずれの臨床試験においても、本薬による高い止血効果が得られていることから、小児も含め、出血時の投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 手術時投与の有効性について

試験 13024 のパート B における大手術、パート A における小手術について、事前に設定された 4 段階の評価基準に基づき評価された。術中及び術後の止血効果は表 21 のとおりであった。

表 21 : 試験 13024 における大手術及び小手術の止血効果 (ITT)

評価	大手術 (17 件)		小手術 (14 件)	
	術中	術後	術中	術後
非常に良好又は良好	17	13	13	10
中等度	0	3	0	0
不十分	0	0	0	0
不明	0	1	1	4

止血効果の評価が行われた手術 (判定が「不明」以外の手術) のうち、術後の止血効果が「中等度」と判定された大手術 3 件を除き、止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。なお、術後の止血効果が「中等度」と判定された 3 件のうち 2 件については、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象として抗第Ⅷ因子抗体陽性 (インヒビター発生) が認められ、試験中止又は他の FVIII 製剤への変更が行われた (7.R.3.1 参照)。

試験 15912 では、1 例 1 件の小手術が実施され、止血効果は「非常に良好」と治験責任医師により評価された。

機構は、FVIII 欠乏患者の手術時には FVIII の補充が必須であること、また、臨床試験において本薬による止血効果が確認されていることから、手術時投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 定期的な投与の有効性について

本薬の定期的な投与の有効性に係る評価項目について、申請者は以下のように説明している。

試験 13024 の主要評価項目とした「レスポンドアの割合」について、レスポンドアの基準とした「ABR が 9 回/年未満」は、コージネイト FS 及び既存の他の FVIII 製剤の臨床試験等において試験計画立案当時得られていたデータに基づき、定期的な投与を受けている患者で認められる ABR の上限と考えられる値を設定した。コージネイト FS を週 3 回投与した臨床試験では、被験者の 72.1% で ABR が 9 回/年未満であったこと (Thromb Haemost 2012; 108: 913-22)、Refacto (国内未承認の FVIII 製剤) の海外における製造販売後調査では、定期的投与時の ABR の中央値が 4.4 回/年であり、約 75% の被験者で ABR が 9 回/年未満であったこと (Haemophilia 2007; 13: 131-43) 等から、ABR が 9 回/年未満であった被験者を有効例 (レスポンドア) とみなすという評価指標は、臨床的に意義のある指標であると考えられる。なお、ABR は臨床的に重要な指標ではあるが、患者背景により大きくばらつくことが予想されるため、レスポンドア割合の方が外れ値の影響を受けにくい評価指標と考える。

機構は、以下のように考える。

定期的な投与の目的は、出血頻度を減らし、血友病性関節症の発症を防ぐことであり（血栓止血誌 2013; 24: 619-39）、定期的な投与が普及した現在では、長期間の観察研究において、治療目標である出血回数 0（ABR が 0 回／年）を達成している患者も報告されている（Haemophilia 2017; 23: 105-14、Thromb Res 2017; 151: 17-22）。したがって、試験 13024 でレスポnderの基準とされた「ABR が 9 回／年未満」について、定期的な投与の有効性を評価する上で最適な基準とは言えない。一方で、試験 13024 開始当時（2012 年）には定期的投与時の ABR に関する情報が限られていたことを考慮すると、コージネイト FS 等の情報に基づき基準を設定したことはやむを得なかったと考える。

試験 13024 において、レスポnderの割合が、出血時投与群と比較して定期的投与群で高かったこと（表 13）に加え、本薬の定期的投与群の ABR（中央値 [範囲] : 2.82 [0.0, 23.4] 回／年）は、既存の FVIII 製剤で報告されている成績（中央値 : 1.0~3.7 回／年、Blood 2014; 123: 317-25、Haemophilia 2016; 22: 706-12 等）と遜色ない結果が得られている（表 14）。また、試験 13024 では投与頻度（週 2 回、5 日ごと、7 日ごと）によらず低い ABR が得られており（表 15）、試験 15912 においても同様に低い ABR（中央値 [範囲] : 2.87 [0.0, 74.6] 回／年）が得られていることから、小児も含め、本薬の定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4 全集団と日本人被験者集団における成績の一貫性について

試験 13024 において得られた全集団及び日本人被験者集団における有効性評価結果は表 22 のとおりである。

表 22 : 日本人被験者集団及び全集団における有効性評価結果 (ITT)

		日本人被験者集団		全集団	
		被験者数		被験者数	
「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合		11	38.0% (19/50 回)	132	72.4% (508/702 回)
2 回以下の投与で止血した出血事象の割合		11	68.0% (34/50 回)	132	90.6% (636/702 回)
0~36 週の ABR 中央値 [範囲]	定期的投与群	10	2.85 [0.0, 7.4]	112	2.82 [0.0, 23.4]
	出血時投与群	1	37.27	20	23.42 [7.3, 83.2]

機構は、全集団と日本人被験者集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

試験 13024 に組み入れられた日本人被験者数は非常に限られているものの、定期的投与群における ABR については全集団と日本人被験者集団で同様の結果が得られている。一方、日本人被験者集団において、「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合及び 2 回以下の投与で止血した出血事象の割合が全集団と比較して低い傾向が認められた。当該結果は、日本人被験者 11 例のうち、出血時投与群の 1 例において 25 回の出血事象が発現し、「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合及び 2 回以下の投与で止血した出血事象の割合が低かった（それぞれ 4.0% (1/25 回) 及び 48.0% (12/25 回)）ことによるものと考えられる。当該被験者は、8 カ所の標的関節を有し、治験開始前 12 カ月間の出血時投与下での出血回数は 64 回（うち、関節出血が 62 回）であり、出血しやすく、かつ止血が得られにくい患者背景を有していた可能性がある。なお、当該被験者の ABR は 37.27 回／年であり、治験開始前 12 カ月間と比べて本薬投与開始後に出血回数の増加傾向は認められていない。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること（7.R.1 参照）、本薬の臨床薬理試験において全集団と日本人被験者集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないこと（6.2 参照）も踏まえ、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

重篤な有害事象は、試験 13401 では 1 例 1 件、試験 13024 パート A では 13 例 16 件、試験 13024 パート B では 2 例 3 件、試験 15912 では 11 例 22 件認められた。これらの有害事象のうち、試験 13024 パート A の 2 件（薬物過敏症、過量投与）、試験 13024 パート B の 3 件（抗第Ⅷ因子抗体陽性 2 件、血腫 1 件）、試験 15912 の 9 件（薬物特異性抗体陽性 5 件、過敏症 2 件、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性各 1 件）では本薬との因果関係が否定されなかったが、未回復とされた試験 13024 パート B の抗第Ⅷ因子抗体陽性 1 件を除き、いずれも転帰は回復とされた。また、投与中止に至った有害事象は、試験 13024 パート A では 2 例 2 件（過敏症、薬物過敏症）、試験 13024 パート B では 1 例 2 件（抗第Ⅷ因子抗体陽性、血腫）、試験 15912 では 7 例 12 件（薬物特異性抗体陽性 5 件、過敏症 2 件、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性、挫傷、特発性血腫、特発性出血各 1 件）認められた。また、試験 15912 のパート 2 として、6 歳未満の小児 12 例が新たに試験に組み入れられ、本薬 25~60 IU/kg が週 2 回の投与頻度で 12 週間投与された。そのうち、重篤な有害事象は 2 例 2 件（過敏症、薬効欠如）認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 4 例 4 件（薬効欠如 3 件、過敏症 1 件）認められた。

本薬の臨床試験で発現が認められた抗第Ⅷ因子抗体陽性（インヒビター発生）及びインヒビター以外の本薬に対する抗体（抗 PEG 抗体）の産生について、以下の検討を行った。

7.R.3.1 インヒビター発生について

本薬の臨床試験において認められたインヒビター発生について、申請者は以下のように説明している。

本薬の臨床試験（試験 13401、試験 13024 及び試験 15912）において、インヒビター発生は 2 例に認められた。これらのインヒビター発生は、いずれも試験 13024 のパート B において、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象（MedDRA/J 基本語：抗第Ⅷ因子抗体陽性）として報告された。これらの 2 例（症例 1、2）は、いずれも大手術時の投与を目的としたパート B から組み入れられ、本薬の投与歴はなかった。各症例の経過は以下のとおりである。

- 症例 1：試験組入れ前より FVIII の生体内回収率の低下及び消失半減期の短縮が認められ、スクリーニング中に低力価（0.5 BU/mL）のインヒビターが検出された。本薬の初回投与前の検査でも、0.5 BU/mL のインヒビターが確認されたが、治験の組入れ除外基準（0.6 BU/mL 以上）には抵触しなかったため、本薬を投与し、予定されていた手術を受け、術中の止血効果は「良好」と評価された。術後に左大腿部に血腫（重篤な有害事象として報告）が発現し、本薬を投与し、2 回目の手術（血腫除去）を実施した。2 回目の手術では、術中の止血効果は「良好」と評価されたが、術後の評価は「中等度」とされた。2 回目の手術後、より適切な止血管理を行うために、治験参加前に使用していた FVIII 製剤による治療に切り替えられた。初回の手術直前及び 2 回目手術後に採取した血液検体において、低力価のインヒビター（0.6 BU/mL 及び 0.7 BU/mL）が検出された。当該被験者は初回の術中及び術後に本薬の投与を計 29 回受け、他の FVIII 製剤に変更して 7 週間後のインヒビター力価は 2.7 BU/mL まで上昇したが、状態は良好であると報告されている。
- 症例 2：インヒビターの既往歴があった。術前の薬物動態評価のために本薬が 1 回投与された際に、消失半減期の短縮と軽度の潮紅（過敏症）が報告された。インヒビター力価は 1.7 BU/mL であったが、ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤を併用し、手術を実施した。術中の止血効果は「良好」と評価されたが、術後の評価は「中等度」とされ、治験参加前に使用していた FVIII 製剤に

よる治療に切り替えられた。術後 2 週間時点の検査では、インヒビターは検出されなかった。本被験者も他の FVIII 製剤に変更後は、良好な状態にあると報告されている。

症例 1 は試験組入れ前から低力価のインヒビターを保有しており、症例 2 のインヒビター陽性は一過性のものと考えられた。

試験 15912 では、インヒビター発生は認められなかった。なお、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象として抗第Ⅷ因子抗体陽性が 1 例報告されたが、当該事象発現の 5 日後、3 週間後及び 9 週間後の検査では、いずれの時点でもインヒビターは陰性と判定された。

機構は、以下のように考える。

試験 13024 パート B においてインヒビターの発生が認められた 2 例は、本薬投与前から低力価インヒビターを保有していた、又はインヒビター発生の既往歴を有していた患者であり、臨床試験の結果から、本薬のインヒビター発生リスクについて結論づけることは困難である。しかしながら、既存の FVIII 製剤と同様に、インヒビターによる中和作用が本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は極めて重要である。したがって、製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.2 抗 PEG 抗体の産生について

本薬の臨床試験において、抗 PEG 抗体（本薬の PEG 部分を認識する抗体（FVIII に対する中和抗体であるインヒビターとは異なる））の産生が認められている。抗 PEG 抗体の産生と、臨床試験において認められた有効性の欠如（有害事象「薬効欠如」として報告されたものだけでなく、出血事象の発現状況や FVIII 活性の低下等から有効性の欠如と臨床的に判断されたものも含む）及び過敏症反応との関連性について、申請者は以下のように説明している。

試験 15912 の主試験では 61 例中 7 例に、試験 15912 パート 2 では 12 例中 4 例に有効性の欠如が認められた。表 23 に、有効性の欠如及び過敏症反応の発現状況、並びにこれらの事象と抗 PEG 抗体との関連が疑われる症例の発現状況を年齢別に示した。なお、注目すべき有害事象として「有効性の欠如」を定義していなかった試験 13401 及び試験 13024 については、認められた重篤な破綻出血が有効性の欠如に起因するか事後的に検討したが、有効性の欠如に起因すると考えられる重篤な破綻出血は認められなかった。有効性の欠如が認められた被験者は、いずれも 6 歳未満であった。多くの被験者では、本薬の 4 曝露日以内に抗 PEG 抗体を産生しており、これにより本薬投与後の生体内回収率や FVIII 活性が低下し、有効性の欠如が認められたと考えられた。

表 23：治験中止に至った有効性の欠如・過敏症反応の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）

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

a：うち 3 例において、過敏症反応の発現も認められた。

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

また、本薬投与前（ベースライン）における抗 PEG 抗体の有無と、本薬の有効性の欠如及び過敏症反応の関連について検討したところ、抗 PEG 抗体陽性であった被験者の割合は、6 歳未満で最も高く、年齢が上がるにつれて低下したが（表 24）、本薬投与前に抗 PEG 抗体が陽性であっても臨床症状を認めなかった被験者もあり、抗 PEG 抗体の有無により、有効性の欠如及び過敏症反応の発現を予測することは困難と考えられた。

表 24：本薬投与前（ベースライン）における抗 PEG 抗体陽性例（安全性解析対象集団）

	試験 15912 (主試験及びパート 2)		試験 13024 (主試験及び継続投与前期間)
	6 歳未満 (44 例)	6 歳以上 12 歳未満 (29 例)	12 歳以上 (134 例)
本薬投与前（ベースライン）の抗 PEG 抗体陽性例 ^a	12/44 例 (27.3%)	3/29 例 (10.3%)	3/114 例 (2.6%)
うち PEG に対する免疫反応による臨床症状が認められた症例	6/12 例	0/3 例	1/3 例

a：IgG 抗体に対して最も高感度で、IgM、IgE 及び IgA 抗体も検出可能な測定系、又は IgM 抗体に対して高感度な測定系のいずれかで陽性となった被験者

以上の検討より、6 歳未満の患者集団では、抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が 6 歳以上と比べて多く認められ、良好なリスク・ベネフィットのプロファイルを確立することができなかった。また、6 歳以上 12 歳未満の患者集団では、12 歳以上の患者集団と同程度の安全性プロファイルが示されたものの、PEG に対する免疫反応のリスクが十分に低減される又はリスクがなくなる年齢が明確でないと考える。したがって、12 歳未満の小児は本薬の投与前対象から除外することとした。

12 歳以上を対象とした試験 13401 及び試験 13024 で本薬が投与前された 148 例のうち、試験期間中のいずれかの時点で抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者は 8 例であった。そのうち、抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症反応が認められたのは 1 例のみであった。臨床試験において有効性の欠如が認められた被験者の多くで、本薬の投与前開始から 4 曝露日以内に抗 PEG 抗体の産生が認められたことから、投与前開始初期には慎重に観察を行うことが重要と考える。なお、抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症反応の診断は容易であり、持続時間は短く、投与前中止後に回復していた。以上より、製造販売後には、抗 PEG 抗体のモニタリングは必須ではないと考える。

12 歳以上においては、有効性の欠如が認められる可能性は低いと考えるが、本薬の治療中に予想した止血効果が得られない場合（出血又は内出血の増加、止血効果の減弱、本薬投与前後の生体内回収率の低下等を認めた場合）の対応として、以下のような手順をとることを添付文書等で情報提供する予定である。

- ① インヒビターの発生又は抗 PEG 抗体の発生を疑い、本薬投与前後の生体内回収率の測定及びインヒビターの検査を行う。
- ② 生体内回収率が低下し、かつインヒビター陽性の場合、インヒビターの確定診断を行い、インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドラインに従って治療を行う。
- ③ 生体内回収率が低下し、かつインヒビター陰性の場合、抗 PEG 抗体の発生が疑われる。抗 PEG 抗体は非修飾型 FVIII 製剤と交差反応しないことから、本薬の投与前を中止し、過去に有効であった FVIII 製剤への切替えを行う。なお、本薬の臨床試験において、被験者が治験参加前に使用していた FVIII 製剤に切り替えた際に、生体内回収率及び有効性に関する問題は認められていない。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満を対象とした試験 15912 で認められた有効性の欠如のリスクを考慮し、12 歳未満を本薬の投与対象から除外することは受入れ可能である。12 歳以上を対象とした試験 13401 及び試験 13024 では、有効性の欠如は認められていない。しかしながら、臨床試験において検討された例数は限られていること、12 歳以上においても抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症反応が 1 例認められていることから、抗 PEG 抗体との関連が疑われる有害事象及びその対応について添付文書等で情報提供することが必要と考える。有効性の欠如及び過敏症反応については、製造販売後調査等において引き続き情報収集を行うことが必要である。

7.R.4 効能・効果について

本薬の効能・効果について、申請者は、以下のように説明している。

12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした試験 13024 において、出血時の投与、手術時投与及び定期的な投与に関する有効性が示され、安全性プロファイルは良好であった。以上より、本薬の効能・効果を「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」と設定した。なお、12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした試験 15912 の結果、抗 PEG 抗体との関連が疑われる有害事象の発現状況を踏まえると良好なリスク・ベネフィットのプロファイルは得られていないと考えることから、12 歳未満の小児は本薬の投与対象から除外することとした（7.R.3 参照）。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、12 歳以上の患者において、本薬の臨床的位置付けは、既存の FVIII 製剤と同様と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 出血時投与に関する用法・用量の設定について

出血時投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

出血時の投与量は、12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした試験 13024 では、出血の種類、重症度及び部位に応じて、個々の被験者の過去の治療歴、WFH 等のガイドラインの推奨に従って治験責任医師によって投与量及び反復投与の場合の投与間隔が決定された。出血時の 1 回投与量の中央値 [範囲] は、試験 13024 主試験で 31.7 [14, 62] IU/kg であった。

以上の臨床試験における投与状況に加え、出血時には出血の種類、重症度及び部位に応じて投与量を決定する必要があること、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤における用法・用量の記載も考慮して、出血時投与に関する用法・用量は「通常、1 回体重 1 kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意において、出血時及び手術時の投与量及び投与間隔の目安を情報提供することとした。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.5.2 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

定期的な投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

試験 13024 において、投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適さない出血傾向が高い被験者を同定するために、試験開始から 10 週間の導入期は低用量（25 IU/kg）の週 2 回投与が行われた後、本薬 30~40 IU/kg の週 2 回、45~60 IU/kg の 5 日ごと、又は 60 IU/kg の 7 日ごとの投与が行われた。その結果、

投与頻度によらず同様の成績が得られた。出血回数が著しく増加した場合は、同一投与頻度での用量増加又は投与頻度の高い投与群への変更が可能であり、5日毎投与群の16.3%（7/43例）が投与量を増量し、7日毎投与群の25.6%（11/43例）が投与頻度を変更したが、ほとんどの被験者は投与頻度の変更や投与量の増量を必要としなかった。

5日毎投与群では投与頻度の変更を必要とした被験者は認められず、安定した投与方法と考えられたことから、申請用法・用量を「定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与するが、患者の状態に応じて、投与量及び投与間隔を、体重1kg当たり60国際単位を週1回、又は体重1kg当たり30～40国際単位を週2回の範囲で適宜調節する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

試験13024では、週2回投与を行う10週間の導入期における出血頻度に応じて用法・用量が選択され、定期的な投与の有効性及び安全性が確認されていることから、臨床試験における設定を考慮し、用法・用量は「通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる」とすることが適切である。また、試験13024の導入期における用法・用量（25IU/kgの週2回投与）は、低用量の本薬を投与することにより出血傾向の高い被験者を同定する目的で設定されていたことから、用法・用量に含める必要はないが、本薬を定期的に投与する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して用法・用量を選択する旨を情報提供する必要がある。

以上の7.R.5.1及び7.R.5.2における検討の結果に加え、機構は、本薬の用法・用量において、投与対象が12歳以上である旨を記載し、以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

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

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

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】（定期的な投与に関する記載のみ抜粋）

定期的な投与の用法・用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。〔「臨床成績」の項参照〕

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、FVIII製剤による治療歴のある12歳以上のFVIII欠乏患者（目標症例数：60例、観察期間：2年間）を対象とした使用成績調査の実施を計画している。目標被験者数は、本邦における市場調査等から想定される使用患者数を基に、

実施可能性を考慮して設定した。なお、調査期間は5年6カ月と計画している。当該調査では、インヒビター発生、ショック、アナフィラキシーを含む有害事象の発現状況を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における製造販売後調査を実施することは必要である。本薬の臨床試験において、6歳未満で認められた有効性の欠如の症例は抗 PEG 抗体の産生を伴っており、6歳以上でも本薬投与後に抗 PEG 抗体陽性の被験者が認められていることを踏まえると、引き続き抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如及び過敏症反応の発現状況について注視していくことが必要である。製造販売後の調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本品目は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の1つとして、臨床的意義があると考ええる。

機構は、有効性、安全性及び製造販売後調査等について、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 31 日

申請品目

[販 売 名] ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名] ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 定期的な投与として 60 IU/kg を 5 日又は 7 日に 1 回投与した場合に、すべての被験者で血漿中 FVIII 活性値を 1%以上に維持できるわけではないことから(審査報告 (1) 6.2.1.4 参照)、週 2 回投与を基本とし、5 日又は 7 日に 1 回の投与も可能とすることでよいと考える。また、本薬を定期的に投与する際には、血漿中 FVIII 活性のトラフ値を確認することが重要である。

機構は、用法・用量を以下のように記載整備するよう申請者に指示した。

[用法・用量]

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

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

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

たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 本薬の臨床試験において認められたインヒビターの発生については、その詳細な情報（手術の種類、本薬の投与量・投与間隔、被験者の経過等）を必要に応じて医療現場に提供すべきである。また、製造販売後においても引き続きインヒビターの発生に関する情報の収集が必要である。
- 本薬は PEG 化タンパク質であり、臨床試験においては抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如・過敏症反応が認められていることから、抗 PEG 抗体の産生に関する製造販売後における情報収集や安全性に関する検討は重要である。また、生体内への PEG の蓄積の可能性についても留意が必要である。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項を設定すること、表 26 及び表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。申請者は、当該医薬品リスク管理計画（案）について、適切に対応する旨回答した。

表 25：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ インヒビターの発生 ・ 抗 PEG 抗体の産生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ FVIII 活性の測定法に起因する用量過誤 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 26：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 医療関係者向け資材の作成と提供

表 27：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下（長期使用を含む）における本薬の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	12 歳以上の治療歴のある FVIII 欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	60 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況（定期的投与、出血時投与、手術時投与）、併用薬・併用療法、臨床検査（FVIII 活性測定、インヒビター測定、薬物動態の評価等）、有害事象、有効性

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.3、CTD 5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

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

[効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

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

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized number of bleeds	年間出血回数
APC	Activated protein C	活性化プロテイン C
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the curve	濃度－時間曲線下面積
BDD-rFVIII	B domain deleted-recombinant human coagulation factor VIII	B ドメイン欠失型血液凝固第Ⅷ因子
BHK-21 細胞	Baby Hamster Kidney 21 Cell	ベビーハムスター腎 21 細胞
BMI	Body mass index	体格指数
BU	Betherda unit	ベセスダ単位
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養した細胞
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FIXa	Activated coagulation factor IX	活性化型血液凝固第Ⅸ因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第Ⅷ因子
FVIII KO マウス	－	血液凝固第Ⅷ因子欠損マウス
FX	Coagulation factor X	血液凝固第Ⅹ因子
FXa	Activated coagulation factor X	活性化型血液凝固第Ⅹ因子
HCP	Host cell protein	宿主由来タンパク質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	
IU	International units	国際単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMV	Mouse minute virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
NZW	New Zealand White	－
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG-60-Mal-Cys	－	マレイミドリンカーの末端にシステインを結合させた分子量約 60 kDa の PEG
PPV	Porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Reo 3	Retrovirus type 3	レオウイルス 3 型
rFVIII	Recombinant FVIII	遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子

t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
■	■	■
TEG	thromboelastography	トロンボエラストグラフィ
SD	Sprague Dawley	—
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
■	■	■
V _c	Volume of distribution central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
vWF	von Willebrand Factor	フォン・ヴィレブランド因子
WBCT	whole blood clotting time	全血凝固時間
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
インヒビター	—	血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コージネイト FS	—	コージネイト®FS バイオセット注
本薬	—	ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)