

審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イロクテイト静注用250、同静注用500、同静注用750、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000、同静注用3000
[一 般 名] エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 28 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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

[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 26 年 11 月 10 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]	イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 750 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 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して用いる注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	エフラロクトコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 VIII 因子（FVIII）融合糖タンパク質（分子量：約 225,000）であり、754 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、911 個のアミノ酸残基からなる B 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる C 鎖で構成される。A 鎖は FVIII の 1～743 番目及び 1638～1648 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 1～684 番目のアミノ酸は FVIII の 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 685～911 番目のアミノ酸及び C 鎖は、ヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する。エフラロクトコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。Efralocotocog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor VIII (FVIII) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 225,000) composed of an A-chain consisting of 754 amino acid residues, a B-chain consisting of 911 amino acid residues, and a C-chain consisting of 227 amino acid residues. The A-chain and amino acids at positions 1 – 684 of the B-chain correspond to amino acids at positions 1 – 743 and 1638 – 1648, and amino acids at positions 1649 – 2332 of FVIII, respectively. Amino acids at positions 685 – 911 of the B-chain and the C-chain correspond to Fc domain of human IgG1. Efralocotocog Alfa is produced in human embryonic kidney cells.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし

[審査担当部]

ワクチン等審査部

[アミノ酸配列]

A 鎖

ATRRYYLGA V ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL
 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
 VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
 KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
 TDSEMDVVR F DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
 APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTR E AIQHESGILG
 PLLYGEVGDT LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
 VFFSGYT FKH KVMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
 GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPPVLK
 RHQR

B 鎖

EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
 FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
 RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
 GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
 SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
 CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
 SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
 ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKQQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
 KLARLHYS GS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI
 SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
 IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
 MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
 KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
 PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLYDKHTC PPCPAPELLG
 GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
 AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI
 SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
 PENNYKTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
 TQKSLSLSPG K

C 鎖

DKHTCPCP APPELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED
 PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK
 CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：B 鎖 Cys⁶⁹⁰–C 鎖 Cys⁶、B 鎖 Cys⁶⁹³–C 鎖 Cys⁹

A 鎖

硫酸化：Tyr³⁴⁶、Tyr⁷¹⁸、Tyr⁷¹⁹、Tyr⁷²³

糖鎖結合：Asn⁴¹

部分的糖鎖結合：Asn²³⁹、Ser⁷⁴¹、Ser⁷⁴³

B 鎖

硫酸化：Tyr¹⁶、Tyr³²

糖鎖結合：Asn⁴⁷⁰、Asn⁷⁶¹

部分的糖鎖結合：Asn¹⁶²

プロセシング：Lys⁹¹¹

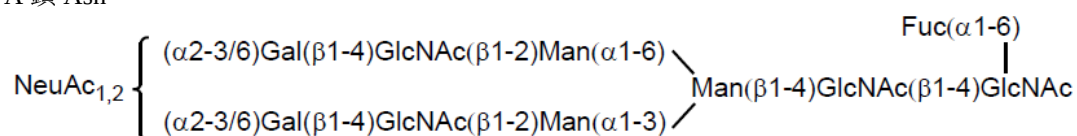
C 鎖

糖鎖結合：Asn⁷⁷

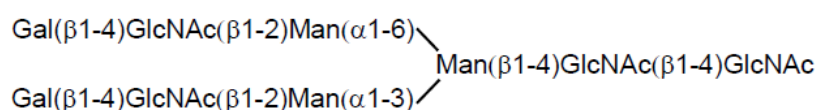
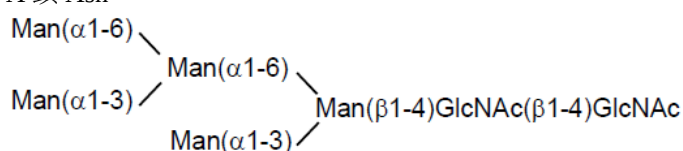
プロセシング：Lys²²⁷

主な糖鎖の推定構造：

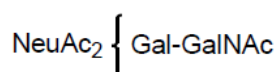
A 鎖 Asn⁴¹



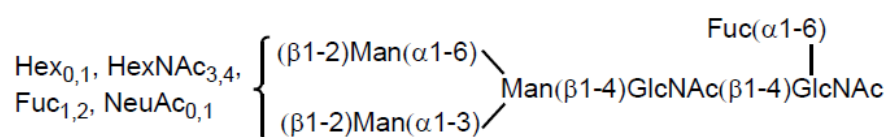
A 鎖 Asn²³⁹



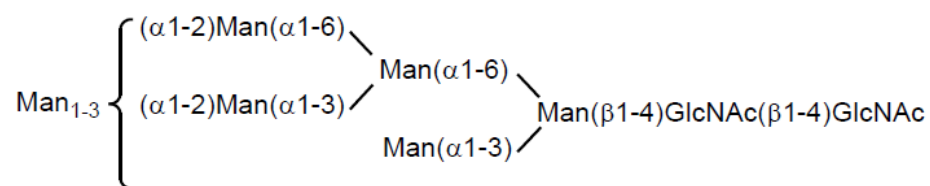
A 鎖 Ser⁷⁴¹、Ser⁷⁴³



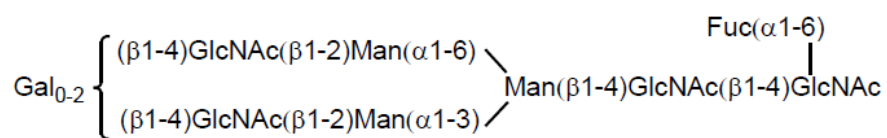
B 鎖 Asn¹⁶²



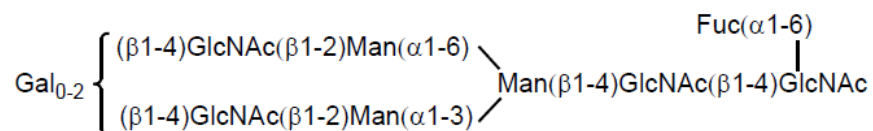
B 鎖 Asn⁴⁷⁰



B 鎖 Asn⁷⁶¹



C 鎖 Asn⁷⁷



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース、Hex : ヘキソース、HexNAc : *N*-アセチルヘキソサミン

分子式 : C₉₇₃₆H₁₄₈₆₃N₂₅₉₁O₂₈₅₅S₇₈ (タンパク質部分)

分子量 : 約 225,000

審査結果

平成 26 年 11 月 10 日

[販 売 名] イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000

[一 般 名] エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 1 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の血液凝固第 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。なお、使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、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、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。

[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 26 年 9 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 750 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 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して用いる注射剤
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

1. 定期補充療法

個別化定期補充療法として、通常、初回用量及び投与間隔は 1 回 50 国際単位/kg を 3-5 日毎とするが、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できる。用量範囲は 25-65 国際単位/kg で適宜増減できる。また、投与間隔を 1 週間にする場合、通常、1 回 65 国際単位/kg の投与が推奨される。

2. 急性出血の補充療法

通常、軽度～中等度の急性出血に対する初回用量は 20～30 国際単位/kg、重度の急性出血に対する初回用量は 40～50 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

3. 周術期の補充療法

通常、小手術に対する初回用量は 25～40 国際単位/kg、大手術に対する初回用量は 40～60 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、血液凝固第 VIII 因子（以下、「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 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（クロスエイト M®静注用、クロスエイト MC 静注用、コンコエイト®-HT（以上、一般社団法人日本血液製剤機構）及びコンファクト®F 注射用（一般財団法人化学及血清療法研究所））、培養工程でヒト血漿タンパク溶液を使用している遺伝子組換え全長型 FVIII 製剤（コージネイト®FS バイオセット注（バイエル薬品株式会社））、無血清製造工程による遺伝子組換え全長型 FVIII 製剤（アドベイト注射用（バクスター株式会社））、無血清製造工程による遺伝子組換え B ドメイン除去型 FVIII 製剤（ノボエイト®静注用（ノボ ノルディスク ファーマ株式会社））が承認されている。

FVIII は、H 鎖（A1、A2 及び B ドメイン）並びに L 鎖（A3、C1 及び C2 ドメイン）からなるタンパク質である。エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Syntonix 社（現 米国 Biogen Idec 社）が開発した、遺伝子組換え B ドメイン除去型 FVIII とヒト免疫グロブリン G（以下、「IgG」）の Fc 領域の融合タンパク質である。IgG の Fc 領域は、新生児型 Fc 受容体（FcRn）と結合することにより、IgG をリソソームによるタンパク質分解から保護し、循環血液中での IgG の消失半減期を延長させる働きを担っている。本薬は、既存の FVIII 製剤よりも血漿中消失半減期を延長させ、投与回数を減少させることを目的として開発が行われた。

本薬の開発は、海外において 年 月 から血友病 A 患者を対象とした第 I/II 相試験（998HA101 試験）が実施され、 年 月 から本邦を含む 19 か国が参加する血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（997HA301 試験）が実施された。

米国では 2013 年 3 月、オーストラリアでは 2013 年 6 月、カナダでは 2013 年 7 月、 年 月 には承認申請が行われており、2014 年 8 月現在、米国において承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、有効成分であるエフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）に L-ヒスチジン、塩化カルシウム、塩化ナトリウム及びポリソルベート 20 を添加し調製される。本薬は、B ドメインの大部分を除去した血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）とヒト免疫グロブリン G（以下、「IgG」）の Fc 領域の融合タンパク質であり、FVIII-Fc 鎖と Fc 鎖で構成される。

1) 細胞基材の調製及び管理

① MCB 及び WCB の調製

FVIII 遺伝子がヒト肝細胞 mRNA から RT-PCR により調製され、[REDACTED] のうち N 末端側 [REDACTED] アミノ酸残基と C 末端側 [REDACTED] アミノ酸残基（合わせて [REDACTED] アミノ酸残基）を残してその他の [REDACTED] 遺伝子断片が作製された。また、IgG の Fc 領域の遺伝子断片が [REDACTED] から PCR により調製された。① B ドメイン配列を除去した FVIII 遺伝子と Fc 領域遺伝子が連結した配列と、② Fc 領域遺伝子の配列を両方含む遺伝子発現構成体が構築された。得られた遺伝子発現構成体がヒト胎児由来腎細胞（以下、「HEK293H 細胞」）に導入され、エフラロクトコグ アルファを高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、研究用セルバンク、プレマスターセルバンク、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が順次、調製された。

② MCB 及び WCB 等の管理

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の規定上限まで培養された細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（アイソザイム解析、mRNA 配列、サザンブロット解析及びコピー数解析）が実施され、セルバンクシステムとしての遺伝的安定性が確認されている。また、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性、ヒトウイルス否定試験（アデノ随伴ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、7 型及び 8 型、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型及び 2 型、ヒトパルボウイルス B19、サイトメガロウイルス、並びにエプスタイン・バーウイルス）、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、ウシ外来性ウイルス否定試験及びブタ外来性ウイルス否定試験が実施され、内在性ウイルス、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB について、安定性試験に基づき保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新されるが、MCB の更新予定はない。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、表 2-1 のとおりである。

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、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-1：原薬の製造工程

工程	中間体／原薬	工程内管理試験
播種用細胞の調製		
・ WCB の接種 ・ フラスコ培養		細胞生存率、生存細胞密度、微生物混入否定試験
シード培養		
・ バイオリクターでの細胞増殖		生存細胞密度
生産培養		
・ [REDACTED] ・ [REDACTED]	[REDACTED] ハーベスト [REDACTED] ハーベスト	[REDACTED]、[REDACTED]、微生物混入否定試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験
ハーベスト／清澄化		
・ [REDACTED] の調製 ・ [REDACTED] の清澄化 ・ [REDACTED] ろ過 ・ [REDACTED] ろ過 (孔径 [REDACTED] μm) ・ [REDACTED] と [REDACTED] の混合 ・ ウイルスの不活化 ([REDACTED])	クロマトグラフィー用溶液	[REDACTED]、[REDACTED]、微生物限度試験
クロマトグラフィー工程／ろ過工程／原薬の調製		
・ [REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED])	溶出液	[REDACTED]、カラム完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]
・ [REDACTED] イオン交換クロマトグラフィー ([REDACTED])	溶出液	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、カラム完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]
・ [REDACTED] イオン交換膜 ([REDACTED]) ／ウイルスろ過 ([REDACTED])	ウイルスろ過液	フィルター完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]
・ [REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED] カラム)	[REDACTED]	カラム完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]
・ 限外ろ過／透析ろ過、原薬の調製、最終ろ過及び保存	限外ろ過／透析ろ過後の濃縮液 原薬 ([REDACTED] ± [REDACTED] °C で保存)	フィルター完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

重要工程は網かけで示す。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用されているヒト又は動物由来原材料は、宿主細胞である HEK293H 細胞である。

HEK293H 細胞は、生物由来原料基準に適合し、MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「(1) 原薬 1) 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、細胞培養液（未加工／未精製バルク）について、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイ

ルス否定試験（*in vitro* 試験）が実施され、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。

製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 2-2：ウイルスクリアランス試験結果¹

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	X-MLV	PRV	Reo-3	MMV
ウイルスの不活化 ()	≧	≧	N/A	N/A
クロマトグラフィー (カラム)				≧
イオン交換クロマトグラフィー (カラム)		N/A	N/A	
ウイルスろ過 ()	≧	≧	≧	≧
総ウイルスクリアランス指数	≧15.1	≧11.5	≧8.3	≧11.9

X-MLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、Reo-3：レオウイルス 3 型、MMV：マウス微小ウイルス

N/A：評価せず

1：独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。

- ・ 製法 A から製法 B：生産培養工程のスケールの変更、ウイルスろ過工程の追加
- ・ 製法 B から製法 C：播種用細胞の調製及びシード培養工程の細胞密度の変更、培養時間の延長
- ・ 製法 C から製法 D：クロマトグラフィー工程のカラムサイズの変更、ハーベスト／清澄化工程のハーベスト調整液の組成変更
- ・ 製法 D から製法 E（申請製法）：生産培養工程の培地のの変更、クロマトグラフィー工程のカラムの洗浄方法の変更

以上の製法変更に伴い、各製法変更前後の原薬の品質特性が同等／同質であることが確認されている。

5) 特性

① 構造・組成

i) 一次構造

- ・ Lys-C エンドペプチダーゼによるペプチドマップ（以下、「Lys-C ペプチドマップ」）、Arg-C エンドペプチダーゼによるペプチドマップ（以下、「Arg-C ペプチドマップ」）、及び部分的に脱グリコシル化した試料に対する Lys-C ペプチドマップの結果、DNA 配列から予測された理論配列と一致することが確認された。

FVIII 領域の 4 つのアスパラギン残基 (Asn41、Asn239、Asn916 及び Asn1224) 及び Fc 領域の 1 つのアスパラギン残基 (Asn1515) に N 結合型糖鎖が確認された。主要な糖鎖構造は高マンノース型、及びフコシル化 2 分岐型であった。

- ・ O 結合型糖鎖
Ser741 又は Ser743 のどちらか一方に O 結合型糖鎖 (主要な構造は HexNAc-Hex-2Sialic acids) が結合していることが示唆された。

② 物理的・化学的性質

i) 分子量

- ・ 非還元条件下でのドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) により、約 90kDa、約 130kDa 及び約 170kDa の 3 本の主要なバンドが確認された。約 90kDa のバンドは HC、約 130kDa のバンドは FVIII の L 鎖-Fc (以下、「LC-Fc」) と Fc 鎖がジスルフィド結合した複合体 (以下、「LC-Fc/Fc」) であり、約 170kDa のバンドは、Arg754 における細胞内プロセッシングを受けていない一本鎖 FVIII-Fc と Fc 鎖がジスルフィド結合した複合体 (以下、「非プロセッシングイソフォーム」) であることが確認された。

ii) 液体クロマトグラフィー

- ・ イオン交換クロマトグラフィーにより電荷プロファイルを検討した結果、目的物質、非プロセッシングイソフォーム及びプロセッシング後イソフォームが含まれる主要なピークに加え、遊離した LC-Fc/Fc のピークも認められた。また、EDTA で処理後にイオン交換クロマトグラフィーを行った結果、目的物質は HC と LC-Fc/Fc に分離したことから、HC と LC が金属イオンにより結合していることが確認された。
- ・ 逆相高速液体クロマトグラフィーの結果、HC、LC-Fc/Fc 及び非プロセッシングイソフォームの 3 つの主要なピークが確認された。
- ・ サイズ排除クロマトグラフィーの結果、FVIII-Fc/Fc から構成される主ピークに加え、FVIII-Fc/Fc が 2 つ結合した二量体から構成されるピークも認められた。

③ 生物学的性質

- ・ 活性化部分トロンボプラスチン時間法 (以下、「aPTT 法」) 及び発色合成基質法により凝固活性が測定された。Arg754 におけるプロセッシングを受けた FVIII-Fc/Fc (目的物質、以下、「プロセッシングフォーム」) と非プロセッシングイソフォームをそれぞれ単離して比活性を比較した結果、発色合成基質法では同等であったが、aPTT 法では非プロセッシングイソフォームで約 60%低かった。非プロセッシングイソフォームの von Willebrand 因子からの解離速度がプロセッシングフォームと比較して遅いこと (「3.

非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）が原因として考察されている。

- ・ 競合的結合アッセイにより新生児型 Fc 受容体（以下、「FcRn」）との結合力価が定量され、本薬と FcRn の結合が確認された。

④ 目的物質関連物質

非プロセッシングイソフォーム及びプロセッシング後イソフォームが目的物質関連物質とされた。

⑤ 不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（消泡剤、XXXXXXXXXX、デキストラン硫酸）及び精製工程由来不純物（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程のリガンド（酵母で産生される遺伝子組換えタンパク質））が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX については、原薬で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

ii) 目的物質由来不純物

高分子量不純物（FVIII-Fc/Fc の二量体）、低分子量不純物（LC-Fc/Fc、HC、LC-Fc、Fc の二量体（Fc-Fc）、Fc、並びに HC、LC 及び Fc の断片）、酸化体（メチオニンの酸化）及び脱アミド体（アスパラギンの脱アミド化）が目的物質由来不純物とされた。XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX は原薬及び製剤の規格及び試験方法「サイズ排除クロマトグラフィー」、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX は原薬及び製剤の規格及び試験方法「非還元型 SDS-PAGE」によって管理されている。

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（非還元型 SDS-PAGE、凝固活性）、ペプチドマップ、XXXXXXXXXX、酸性イソフォーム／等電点イソフォーム、N-グリカン、pH、純度試験（XXXXXXXXXX、非還元型 SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、バイオバーデン、FcRn 結合、凝固活性及びタンパク質濃度が設定されている。審査の過程でペプチドマップ、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が設定された。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3：原薬の主要な安定性試験の概略¹

	保存条件	ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	-70±10℃	1	ポリプロピレン製キャップ付き ポリカーボネート製容器	24 か月
中間的試験	-20±5℃	1		2 か月
加速試験	5±3℃	1		3 か月

1：いずれも申請製法（製法 E）。

長期保存試験では、保存期間中、全ての試験項目で経時的な変化は認められず、規格に適合した。中間的試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける凝集体の増加、凝固活性の低下及び非還元型 SDS-PAGE における純度の低下が認められた。加速試験では、サイズ排除クロマトグラフィーにおける凝集体の増加及び凝固活性の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製キャップ付きのポリカーボネート製容器を用いて-70±10℃で保存するとき、24 か月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（10mL）当たり、有効成分を 250、500、750、1000、1500、2000 及び 3000 国際単位（以下、「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、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、精製白糖、ポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。

また、添付溶解液として、ガラスシリンジに充てんされた日局注射用水（3mL）が添付される。二次包装はプラスチック製トレイである。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液 1 の調製、緩衝液 2 の調製、緩衝液 1 及び 2 のバイオバーデン低減ろ過、原薬の解凍、原薬のプール、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、バイアル充てん／半打栓、凍結乾燥、打栓／巻締め、及びバイアル検査／バルク包装／保管の各工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、XXXXXXXXXX／XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの各工程とされている。製剤の製造工程は、実生産スケールでの製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである。

- ・ 製法 A から製法 B：凍結液剤から凍結乾燥製剤への変更、製剤の組成変更、製造所の変更
- ・ 製法 B から製法 C（申請製法）：製造スケールの変更、製造所の変更

以上の製法変更に伴い、各製法変更前後の製剤の品質特性が同等／同質であることが確認されている。

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、確認試験（凝固活性、非還元型 SDS-PAGE）、ペプチドマップ、浸透圧、pH、XXXXXXXXXX、ポリソルベート 20、純度試験（非還元型 SDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー、Fc 完全性）、水分、再溶解時間、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、タンパク質濃度及び凝固活性が設定されている。審査の過程でペプチドマップ及びタンパク質濃度が設定された。

5) 製剤の安定性

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したブラケットティング法の考え方を適用して、製剤の安定性が評価された。製剤の主要な安定性試験の概略は、表 2-4 のとおりである。

表 2-4：製剤の主要な安定性試験の概略¹

	保存条件	ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	5±3℃	250、3000 IU：各 3 ロット 500、750、1000 ² 、1500 ² 、 2000 ² IU：各 1 ロット	ガラスバイアル	24 か月
中間的試験	30±2℃／75±5% RH	250、3000 IU：各 XXXX ロット 500、750、1000 ² 、1500 ² 、 2000 ² IU：各 XXXX ロット		24 か月
加速試験	40±2℃／75±5% RH	250、3000 IU：各 XXXX ロット 500、750、1000 ² 、1500 ² 、 2000 ² IU：各 XXXX ロット		6 か月
溶解後安定性試験	30±2℃／ 75±5%RH	250、3000 IU：各 XXXX ロット	ガラスバイアル、 ガラスシリンジ及び ポリプロピレンシリンジ	溶解後 6 時間
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外 放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	250、3000 IU：各 XXXX ロット	ガラスバイアル及び ガラスバイアル ＋二次包装	—

1：製剤の製法はいずれも申請製法（製法 C）。原薬の製法は、2 を除き申請製法（製法 E）。

2：原薬の製法は製法 C。

長期保存試験では、保存期間中、全ての試験項目で経時的な変化は認められず、実施期間を通じて規格に適合した。中間的試験では、水分の増加及びタンパク質濃度の低下が認められた。加速試験では、水分の顕著な増加、並びにタンパク質濃度及び凝固活性の低下が認められた。溶解後安定性試験は添付溶解液で再溶解後に実施され、ガラスバイアル、ガラスシリンジ又はポリプロピレンシリンジで保存した場合、6 時間安定であることが確認されている。

る。光安定性試験では、二次包装により遮光された製剤に比べ、二次包装なしの製剤では、凝集体の増加、並びに純度及び凝固活性の低下が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及び二次包装で遮光して 2～8℃で保存するとき、24 か月と設定された。

(3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬ロットから調製され、 $\blacksquare \pm \blacksquare ^\circ\text{C}$ で保存される。標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。

<審査の概略>

機構は、現時点までに提出された資料から、非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと考える。審査の過程で原薬及び製剤の規格及び試験方法として追加設定された項目（ペプチドマップ）に関してロット分析結果の提出を求め、申請者は、当該データを取得中である。機構は、当該データを確認し、審査結果を審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の効力を裏付ける試験として、*in vitro* での機能的性質の評価に係る成績、並びにマウス及びイヌを用いた *in vivo* での凝固活性、止血効果及び出血予防効果の評価に係る成績が提出された。提出された資料において本薬の比較対象とされた類薬は、遺伝子組換え型の血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）製剤 2 種（アドベイト（Baxter 社）、Xyntha/ReFacto®（Wyeth 社）。供給元名は試験当時のもの）であった。なお、本薬には、産生細胞内で完全なプロセッシングを受けた FVIII-Fc（以下、「プロセッシングフォーム」）に加えて、プロセッシングを受けていない一本鎖のイソフォーム（以下、「非プロセッシングイソフォーム」）が 20～30%程度含まれることから、一部の試験では、精製したプロセッシングフォーム又は非プロセッシングイソフォームと本薬との比較検討が行われた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro* の試験として以下の試験成績が提出された。

① FVIII 活性 (4.2.1.1.1)

WHO 標準品 FVIII を基準として、本薬、プロセッシングフォーム及び非プロセッシングイソフォームの FVIII 活性を、von Willebrand 因子（以下、「VWF」）の非存在下又は存在下で、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「aPTT」）測定及び発色合成基質法を用いて評価した。その結果、VWF 非存在下の aPTT 測定、並びに VWF 非存在下及び存在下の発色合成基質法では、本薬、プロセッシングフォーム及び非プロセッシングイソフォームの FVIII 活性は同程度であった。一方、VWF 存在下の aPTT 測定では、本薬の FVIII 活性はプロセッシングフォームと比べて約 10% 低く、また非プロセッシングイソフォームの FVIII 活性はプロセッシングフォームと比べて約 60% 低かった。

また、本薬、プロセッシングフォーム及び非プロセッシングイソフォームを FVIII 欠損血漿に添加し、トロンビン生成を評価した。その結果、本薬及びプロセッシングフォームによるトロンビン生成は WHO 標準品 FVIII と同程度であったが、非プロセッシングイソフォームによるトロンビン生成は、WHO 標準品 FVIII の約 50% であった。

以上の結果から申請者は、aPTT 測定及び FVIII 欠損血漿を用いたトロンビン生成では、VWF の影響を受けて非プロセッシングフォームは本薬よりも低い値を示すが、発色合成基質法では VWF の影響を受けないと考えられると考察している。

② トロンビンによる切断 (4.2.1.1.2)

本薬、非プロセッシングイソフォーム及び Xyntha/ReFacto® はいずれもトロンビン処理により切断されることがドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド電気泳動法（以下、「SDS-PAGE」）を用いて確認された。なお、プロセッシングフォーム及び非プロセッシングイソフォームは、いずれも内在性 FVIII におけるトロンビン切断部位と同じ部位で切断されていることが N 末端アミノ酸配列分析により確認された。以上から申請者は、トロンビンによりプロセッシングフォーム及び非プロセッシングイソフォームが切断され、活性化 FVIII（以下、「FVIIIa」）を構成するサブユニットを生成したと説明している。

③ APC による不活化 (4.2.1.1.3)

非プロセッシングイソフォーム及び Xyntha/ReFacto® をトロンビン処理によって生成した FVIIIa は、いずれも活性化プロテイン C（以下、「APC」）により切断されることが SDS-PAGE 及びウエスタンブロット法を用いて確認された。また、FVIIIa が活性化血液凝固第 IX 因子（以下、「FIXa」）とテンナーゼ複合体を形成し、血液凝固第 X 因子（以下、「FX」）から活性化 FX（以下、「FXa」）を生成する量を定量する試験系（以下、「テンナーゼ複合体形成試験系」）において、APC 処理により FXa 生成量が低下することが示された。以上から申請者は、APC により FVIIIa が切断され、不活化されることが示されたと説明している。

④ テンナーゼ複合体形成 (4.2.1.1.4)

テンナーゼ複合体形成試験系を用いて、本薬、非プロセッシングイソフォーム及び Xyntha/ReFacto®をそれぞれ由来とする FVIIIa の FIXa に対する解離定数（以下、「Kd」）及び最大反応速度（以下、「Vmax」）を FIXa の生成を基に算出した。また、FX に対する親和性を、FX の濃度変化と FIXa の生成速度によるミカエリス・メンテン定数（以下、「Km」）及び Vmax として算出した。その結果、リン脂質小胞存在下での Kd、Vmax 及び Km は、FVIIIa の由来によらず同程度の結果が得られた。

⑤ VWF との結合及び解離 (4.2.1.1.5 及び 4.2.1.1.6)

本薬、非プロセッシングイソフォーム及び Xyntha/ReFacto®の VWF に対する結合親和性を、表面プラズモン共鳴測定装置（以下、「SPR」）により評価した。平衡解離定数 (K_D 値、平均値±標準誤差) は、それぞれ 0.34 ± 0.01 、 0.31 ± 0.01 及び $0.26 \pm 0.01 \text{ nmol/L}$ であり、同程度であった。

また、本薬、非プロセッシングイソフォーム及び Xyntha/ReFacto®について、トロンビン依存性の VWF からの解離速度を、SPR により評価した。最大解離速度の 50% に相当するトロンビン濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 3.9 ± 0.3 、 12 ± 1 、及び $3.3 \pm 0.3 \text{ U/mL}$ であった。

申請者は、非プロセッシングイソフォームの VWF からの解離速度が本薬に比べ低いことが、VWF 存在下の aPTT 測定において、本薬及びプロセッシングフォームに比べ、非プロセッシングイソフォームが低い FVIII 活性を示した（「①FVIII 活性 (4.2.1.1.1)」の項参照）原因として考えられると説明している。

2) *in vivo* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* の試験としてマウス及びイヌを用いた 9 試験の成績が提出された。申請者はこれらの試験成績より、本薬及び非プロセッシングイソフォームの止血及び出血予防効果はアドベイト及び Xyntha/ReFacto®と同程度であり、投与後の凝固活性はアドベイト及び Xyntha/ReFacto®より持続したと説明している。

① 血友病 A マウスを用いた凝固活性試験 (4.2.1.1.8 及び 4.2.2.2.2)

選択的遺伝子ターゲティングにより FVIII を選択的に欠損させたマウス（以下、「血友病 A マウス」）に対し、本薬又は Xyntha/ReFacto®50 IU/kg を静脈内投与後し、投与前と投与後 0.25 から 120 時間の間の 5 測定時点で凝固活性として全血凝固時間（以下、「WBCT」）を測定した（雄 2 匹及び雌 1 匹/群）。本薬及び Xyntha/ReFacto®はいずれも投与 0.25 時間後に WBCT を短縮させた。WBCT の短縮は、本薬群では投与 48 時間後まで、Xyntha/ReFacto®群では投与 24 時間後まで全動物で維持された。

また、血友病 A マウス（雌雄混合 6 匹）に非プロセッシングイソフォーム 50 IU/kg を静脈内投与 0.25、94、115 及び 120 時間後の WBCT を測定したところ、投与 94 時間後まで全動物で WBCT の短縮が維持された。

② 血友病 A イヌを用いた凝固活性試験（4.2.2.2.3）

i) 単回投与試験

Chapel Hill コロニーの血友病 A イヌ 2 匹（雌雄各 1 匹）に対し、本薬 125 IU/kg を静脈内投与し、投与前と投与後 5 分から 168 時間の間の 13 測定時点について WBCT が測定された。投与 5 分後には WBCT が 20 分未満まで短縮し、投与 96 時間後まで維持された。

ii) クロスオーバー試験

Chapel Hill コロニーの血友病 A イヌ 2 匹（雌）に Xyntha/ReFacto®をそれぞれ 114 又は 120 IU/kg で静脈内投与し、投与前と投与 5 分から 72 時間の間の 10 測定時点について WBCT を測定した。また Xyntha/ReFacto®投与 72 時間後に WBCT が 20 分以上となったことを確認した上で、本薬 125 IU/kg を静脈内投与し、投与前と投与後 5 分から 168 時間の間の 14 測定時点について WBCT を測定した。WBCT の 20 分未満までの短縮は、Xyntha/ReFacto®では 2 匹とも投与 48 時間後まで、本薬では投与 72 及び 102 時間後まで維持された。

③ 血友病 A マウス出血モデルでの効果

本薬による出血コントロール及び出血防止の効果を評価する目的で、血友病 A の出血モデルとして広く用いられている以下の 2 モデルを用いた評価を行った。

i) 尾切断出血モデルに対する止血効果（4.2.1.1.9）

血友病 A マウスの尾切断出血モデルを用いて、本薬（24、72 及び 216 IU/kg）、アドベイト（24、72 及び 216 IU/kg）又は溶媒を単回静脈内投与した 5 分後からの 30 分間失血量について、正常 C57BL/6 マウス（雄 16 匹）の平均失血量にその標準偏差を加算することで求めた基準値未満であった個体の割合（以下、「出血予防率」）を各群で算出した（雄 16～20 匹/群）。出血予防率は、本薬 24、72 及び 216 IU/kg でそれぞれ 40%、70%及び 75%、アドベイト 24、72 及び 216 IU/kg でそれぞれ 40%、40%及び 69%であり、溶媒群（0%）との比較で、全ての本薬群及びアドベイト群で出血予防率が高く、本薬はアドベイトと同程度であった。

ii) 尾静脈切断モデルに対する出血予防効果

血友病 A マウスの尾静脈切断（以下、「TVT」）モデルを用いて以下の評価を行った。

(a) 本薬とアドベイトの比較（4.2.1.1.10）

血友病 A マウスに対し、本薬（12 IU/kg）、アドベイト（12 IU/kg）又は溶媒を単回静脈内投与し、投与 24 又は 48 時間後に TVT を行い（投与 48 時間後の TVT は本薬のみ）、生

存した個体の割合（以下、「生存率」）及び再出血しなかった個体の割合（以下、「再出血予防率」）を TVT24 時間後まで評価した（本薬及びアドベイト：雄 19～20 匹/群、溶媒：10 匹/群）。

生存率及び再出血予防率は、投与 24 時間後に TVT を行った本薬群では 100%及び 58%、投与 48 時間後に TVT を行った本薬群では 55%及び 10%、投与 24 時間後に TVT を行ったアドベイト群では 50%及び 5%であり、溶媒群（5%及び 0%）との比較では、アドベイト群の再出血予防率を除き、いずれも高い値であった。投与 24 時間後の TVT では、生存率及び再出血予防率は本薬群がアドベイト群より高かったが、投与 48 時間後の本薬群と 24 時間後のアドベイト群で差は認められなかった。

また、血友病 A マウスに本薬（4、12 及び 36 IU/kg）又はアドベイト（4、12 及び 36 IU/kg）を単回静脈内投与し、本薬群は 48 時間後に、アドベイト群は 24 時間後にそれぞれ TVT を行い、生存率及び再出血予防率を TVT24 時間後まで評価した（雄 19～20 匹/群）。本薬 4、12 及び 36 IU/kg 群における生存率は、それぞれ 50%、60%及び 85%であり、再出血予防率はそれぞれ 10%、15%及び 60%であった。また、アドベイト 4、12 及び 36 IU/kg 群における生存率はそれぞれ 37%、50%及び 75%であり、再出血予防率は 5%、20%及び 35%であった。生存率及び再出血予防率について、同用量の本薬群とアドベイト群の間に差は認められなかった。

以上から申請者は、TVT の 48 時間前に投与した本薬と、TVT の 24 時間前に投与したアドベイトの出血予防効果が同程度であったことから、本薬の出血予防効果はアドベイトの 2 倍程度持続すると考えられると説明している。

(b) 本薬と非プロセッシングイソフォームの比較 (4.2.1.1.11)

血友病 A マウスに対し、本薬又は非プロセッシングイソフォーム（0.46、1.38 又は 4.6µg/kg、本薬では 4.39、13.2 及び 43.9 IU/kg に相当）を単回静脈内投与し、投与 48 時間後に TVT を行い、生存率及び再出血率を TVT24 時間後まで評価した（雄 15～22 匹/群）。生存率及び再出血率について、同用量の本薬群と非プロセッシングイソフォーム群との間に差は認められなかった。TVT24 時間後の生存率と用量の反応性から 50%生存率に必要な本薬及び非プロセッシングイソフォームの用量を算出したところ、それぞれ 1.23 及び 1.17µg/kg であり、同程度であった。

以上から申請者は、血友病 A マウスを用いた *in vivo* 試験で、非プロセッシングイソフォームと本薬は同程度の出血予防効果を示したことから、本薬に含まれる非プロセッシングイソフォームは、VWF 存在下の aPTT 測定では FVIII 活性に差異が認められたものの（「1）*in vitro* 試験 ①FVIII 活性（4.2.1.1.1）」の項参照）、*in vivo* では活性には影響を与えないと考えられる旨を説明している。

④ 製剤間の凝固活性比較 (4.2.1.1.12、4.2.1.1.13 及び 4.2.1.1.14)

本薬の開発における製造方法の変更が凝固活性へ与える影響を評価する目的で、血友病 A マウスへの製造方法変更前後の本薬投与による評価を行った（変更の経緯は「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（1）原薬 4）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）、及び（2）製剤 3）製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。申請者は、全血凝固線溶分析装置（以下、「ROTEM」）による凍結液剤と凍結乾燥剤との比較において同様の凝固活性が示され、ROTEM 及び尾切断モデルによる凍結乾燥剤の製造工程変更前後の比較において同様の凝固活性及び止血効果が示されたと説明している。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理はサル 4 週間反復投与毒性試験（試験番号 CN53056 及び N110486）の中で評価された（「(iii) 毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）。申請者は、中枢神経系及び呼吸器系への作用を示唆する一般状態の変化は認められず、心電図への影響も観察されなかったと説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は既存の FVIII 製剤と比較してより高い凝固活性の持続性を有し、既存の FVIII 製剤と同様の凝固活性を示したことから、生体における止血効果が期待できるものと考える。血友病マウスを用いた検討で、非プロセッシングイソフォームについても本薬と同程度の出血予防効果が示されたことから、本薬に非プロセッシングイソフォームが 20～30%程度含まれていることについて、少なくとも効果の減弱に関与するものではないと考える。

また、提示された安全性薬理試験の検討結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FVIII 濃度が ELISA 法により測定され、血漿検体中の FVIII 活性が発色合成基質法により測定された。さらに、ラット及びカニクイザルの血漿検体中の FVIII に対する抗体量が ELISA によって測定された。分布を検討した試験では、ボルトンハンター法により ^{125}I 標識した本薬（以下、「 ^{125}I -rFVIII Fc 」）をマウスに投与したときの組織中の放射能が、定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

(1) 吸収

1) 単回投与試験

① マウス単回投与試験

i) 血友病 A マウスにおける検討 (4.2.1.1.8 : R-FR8-014 試験)

血友病 A マウス (雌雄合計 4 匹/時点) に本薬、アドベイト又は Xyntha/ReFacto[®] が 50 IU/kg 単回静脈内投与され、各被験薬の投与後 0.25 から 72 時間の間の 5 測定時点で血漿中の FVIII 活性が測定された (計 3 群 60 匹)。PK パラメータは表 3-1 のとおりであり、本薬の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は他の被験薬の 1.6~2.2 倍程度長かった。

表 3-1 : 血友病 A マウスにおける FVIII 活性に基づく PK パラメータ

被験薬	投与量 (IU/kg)	C _{max} (IU/mL)	AUC _∞ (IU*h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
本薬	50	1.56	22.61	11.1	33.4	2.1	13.6
アドベイト	50	0.47	3.90	7.1	130.3	12.8	8.1
Xyntha/ReFacto [®]	50	0.67	6.94	5.0	52.1	7.2	6.1

測定時点当たりの動物数は 4 匹。動物ごとに 1 時点での採血であり、個体別の血漿中濃度推移データがないため、標準偏差等のばらつきに関するパラメータは算出できず、点推定値のみを示した。

C_{max} : 最高血漿中活性、AUC_∞ : 0 時間から無限大時間までの血漿中活性-時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期、V_z : 分布容積、CL : クリアランス、MRT : 平均滞留時間

また、血友病 A マウス (雌雄合計 4 匹/時点) に本薬が 50 IU/kg、250 IU/kg 又は 1000 IU/kg 単回静脈内投与され、投与後 0.25 から 120 時間の間の 7 測定時点 (投与後 96 時間は 250 及び 1000 IU/kg 群のみ、投与後 120 時間は 1000 IU/kg 群のみ) で血漿中の FVIII 活性が測定された (計 3 群 72 匹)。PK パラメータは表 3-2 のとおりであった。申請者は、投与量に依存して曝露量が増加し、t_{1/2} はいずれの投与量でも同程度の値を示したと考察している。

表 3-2 : 血友病 A マウスにおける FVIII 活性に基づく PK パラメータ

被験薬	投与量 (IU/kg)	C _{max} (IU/mL)	AUC _∞ (IU*h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
本薬	50	0.91	12.8	12.6	78.0	4.3	14.1
	250	2.83	61.0	14.5	94.6	4.5	19.3
	1000	10.30	114.5	12.3	170.1	9.6	14.3

測定時点当たりの動物数は 4 匹。動物ごとに 1 時点での採血であり、個体別の血漿中濃度推移データがないため、標準偏差等のばらつきに関するパラメータは算出できず、点推定値のみを示した。

C_{max} : 最高血漿中活性、AUC_∞ : 0 時間から無限大時間までの血漿中活性-時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期、V_z : 分布容積、CL : クリアランス、MRT : 平均滞留時間

ii) 各種マウスにおける検討 (4.2.2.2.1 : R-FR8-018 試験)

正常マウス (雄 2 匹/時点及び雌 1 匹/時点)、血友病 A マウス (雌 4 匹/時点)、FcRn 欠損マウス (雌雄各 2 匹/時点) 及びヒト FcRn 導入マウス (雄 2 匹及び雌 1 匹/時点) に本薬又は Xyntha/ReFacto[®] が 125 IU/kg 単回静脈内投与された。FcRn 欠損マウスでは投与後 5 分から 40 時間の 8 測定時点、正常マウス及びヒト FcRn 導入マウスでは投与後 5 分から 68 時

間（本薬）又は 48 時間（Xyntha/ReFacto®）の間の 9 測定時点、血友病 A マウスでは投与後 5 分から 72 時間（本薬）又は 48 時間（Xyntha/ReFacto®）の間の 9 測定時点で血漿中 FVIII 活性が測定された（計 8 群 124 匹）。PK パラメータは表 3-3 のとおりであった。正常マウス及び血友病 A マウスにおける本薬の $t_{1/2}$ は、それぞれ Xyntha/ReFacto® の 1.96 倍及び 1.63 倍であった。また、FcRn 欠損マウスにおける本薬と Xyntha/ReFacto® の $t_{1/2}$ が類似していたのに対し、ヒト FcRn 導入マウスにおいて本薬の $t_{1/2}$ が Xyntha/ReFacto® に比べて 2.44 倍に延長していた。これらの結果から、申請者は本薬の $t_{1/2}$ 延長は、ヒト FcRn に結合することによるものと考えられると考察している。

表 3-3：各種マウスにおける PK パラメータ

	被験薬	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{∞} (IU*h/mL)	CL (mL/h/kg)
正常マウス	本薬	125	8.51	2.36	18.0	8.6
	Xyntha/ReFacto®	125	4.34	2.00	13.4	9.29
血友病 A マウス	本薬	125	12.34	2.61	35.2	3.55
	Xyntha/ReFacto®	125	7.58	2.71	28.0	4.46
FcRn 欠損 マウス	本薬	125	5.81	2.73	16.0	8.75
	Xyntha/ReFacto®	125	6.63	2.46	20.5	5.58
ヒト FcRn 導入 マウス	本薬	125	10.65	3.14	32.0	4.82
	Xyntha/ReFacto®	125	4.36	3.14	17.6	8.29

測定時点当たりの動物数は 3~4 匹。動物ごとに 1 時点での採血であり、個体別の血漿中濃度推移データがないため、標準偏差等のばらつきに関するパラメータは算出できず、点推定値のみを示した。

$t_{1/2}$ ：消失半減期、 C_{max} ：最高血漿中活性、 AUC_{∞} ：0 時間から無限大時間までの血漿中活性-時間曲線下面積、CL：クリアランス

iii) 非プロセッシングイソフォームの薬物動態（4.2.2.2.2：R-FR8-016 試験）

血友病 A マウス（雌雄各 2 匹/時点）に非プロセッシングイソフォームが 250 IU/kg 単回静脈内投与され、投与後 0.25 から 96 時間の間の 6 測定時点で FVIII 活性が測定された（計 24 匹）。FVIII 活性値より算出された非プロセッシングイソフォームの PK パラメータは C_{max} が 3.4 IU/mL、 AUC_{∞} が 59.9 IU*h/mL、 $t_{1/2}$ が 13.8 時間、クリアランスが 4.17 mL/h/kg であった。以上の結果から申請者は、非プロセッシングイソフォームの PK プロファイルは、血友病 A マウスを用いた他の試験において認められた本薬の PK プロファイルと同様であると考察している。

② ラット単回投与試験（4.2.3.2.1：N-FR8-004 試験）

ラット（雌雄各 5 匹）に本薬 1000 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.25 から 120 時間の間の 9 測定時点で血漿中の FVIII 濃度が測定された。その結果、本薬のラットにおける $t_{1/2}$ は 8.0 時間であった。この結果について申請者は既存の遺伝子組換え FVIII 製剤であるコージネイトの公表文献（*Toxicol Appl Pharmacol* 136: 75-78, 1996）における値（5.5 時間）に比べて長かったと考察している。

③ 血友病 A イヌ単回投与試験 (4.2.2.2.3 : N-FR8-003 試験)

血友病 A イヌ (雌雄各 1 匹) に本薬 125 IU/kg を単回静脈内投与し、投与前と投与後 5 分から 96 時間の間の 15 測定時点で血漿中の FVIII 濃度及び FVIII 活性が測定された。その結果、FVIII 濃度の $t_{1/2}$ は 17.0 時間、FVIII 活性の $t_{1/2}$ は 15.4 時間であった。申請者は FVIII 濃度と FVIII 活性の $t_{1/2}$ は類似していたと考察している。

また、血友病 A イヌ (雌 2 匹) に Xyntha/ReFacto® 114 又は 120 IU/kg が単回静脈内投与され、3 日間のウォッシュアウト期間において本薬 125 IU/kg が単回静脈内投与された。本薬については、投与前と投与後 5 分から 96 時間の間の 15 測定時点で、並びに Xyntha/ReFacto® については投与前と投与後 5 分から 48 時間までの 13 測定時点で血漿中の FVIII 濃度及び FVIII 活性が測定された (計 2 匹)。PK パラメータは表 3-4 のとおりであり、本薬の $t_{1/2}$ は Xyntha/ReFacto® の約 2 倍であった。

表 3-4 : 血友病 A イヌにおける PK パラメータ (平均値)

被験薬	FVIII 濃度			FVIII 活性		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} (IU/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (IU $\cdot$ h/mL)
本薬	0.235	14.5	3.15	1.90	15.5	26.4
Xyntha/ReFacto®	0.211	6.9	1.54	2.05	7.4	18.2

動物数が 2 匹のため、平均値のみを示した。

C_{max} : 最高血漿中濃度又は活性、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度又は活性-時間曲線下面積

④ サル単回投与試験 (4.2.2.2.4 : N-FR8-006 試験)

カニクイザル (雌雄各 3 匹) に本薬及び Xyntha/ReFacto® 125 IU/kg が単回静脈内投与され、各被験薬の投与前と投与後 0.25 から 48 時間の間の 6 測定時点 (本薬群では投与後 72 時間が追加) で血漿中の FVIII 活性及び FVIII 濃度が測定された (計 6 匹)。本試験はクロスオーバー法により実施され、3 匹は本薬投与 4 日後に Xyntha/ReFacto® が、残りの 3 匹は Xyntha/ReFacto® 投与 3 日後に本薬が投与された。PK パラメータは表 3-5 のとおりであり、他の動物種と異なり、本薬及び Xyntha/ReFacto® の $t_{1/2}$ は同程度であった。

当該結果について申請者は、カニクイザルにおいて本薬の $t_{1/2}$ の延長が認められなかった原因の詳細は現時点で明らかではないが、FVIII 製剤である本薬の消失には、FcRn との相互作用のみならず、FVIII 分子の安定化分子である VWF との結合親和性、FcRn との相互作用が生じる前の細胞内取込み等も影響していることが要因として考えられると説明している。

表 3-5 : カニクイザルにおける PK パラメータ (平均値±標準偏差)

被験薬	FVIII 濃度			FVIII 活性		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} (IU/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (IU $\cdot$ h/mL)
本薬	0.37±0.03	11.9±1.7	5.16±0.68	3.93±0.30	16.1±6.9	79.7±15.2
Xyntha/ReFacto®	0.21±0.06	12.7±4.4	5.24±0.74	4.77±0.64	12.5±1.7	86.7±14.0

動物数はいずれの被験薬も 6 匹。

C_{max} : 最高血漿中濃度又は活性、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{∞} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度又は活性-時間曲線下面積

2) 反復投与

① ラット 4 週間反復投与試験 (4.2.3.2.3 : CN53610 試験)

ラット (雌雄各 3 匹/時点) に、本薬が 0 (溶媒)、50、250 又は 1000 IU/kg の用量で 1 日おきに 4 週間静脈内投与された。投与開始 1 日目及び 27 日目の本薬の投与前と投与後 0.25 から 96 時間の間の 10 測定時点で血漿中の FVIII 濃度が測定された (計 4 群 120 匹)。PK 解析の結果、投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC_{∞} は、より高い用量群で高い値を示した。 $t_{1/2}$ は用量の違いによる影響は認められなかった。投与開始 27 日目においては、ほとんどの血漿検体で定量限界 (3.2 ng/mL) 未満であった。本薬に対する抗体の産生は、50、250 及び 1000 IU/kg 群でそれぞれ 22/24 匹、20/24 匹及び 22/24 匹に認められた。以上の結果について申請者は、反復投与に伴う血漿中濃度の低下は、本薬に対する抗体の産生と関連しているものと考えられると考察している。

② カニクイザル 4 週間反復投与試験 (4.2.3.2.4 : CN53056 試験、4.2.3.2.5 : N110486 試験)

カニクイザルに本薬 (凍結液剤) が 0 (溶媒)、50、250 又は 1000 IU/kg の用量で 1 日おきに 4 週間静脈内投与された (溶媒及び 1000 IU/kg 群 : 雌雄各 5 匹/群、50 及び 250 IU/kg 群 : 雌雄各 3 匹/群、計 32 匹)。投与開始 1 日目と 27 日目の本薬投与前と投与後 0.25 から 48 時間の間の 6 測定時点で血漿中の FVIII 濃度が測定された。PK 解析の結果、投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC_{∞} に性差は認められず、ほぼ用量に比例して増加し、また $t_{1/2}$ は用量による差は認められなかった。投与開始 27 日目においては、 C_{max} 及び AUC_{∞} は、50 IU/kg 投与群では初回投与時と同程度であったが、250 及び 1000 IU/kg 群では低下していた。また、250 及び 1000 IU/kg 群では、血漿中濃度が定量限界 (8.0 ng/mL) 未満となった個体が認められた。本薬に対する抗体の産生は、投与開始 27 日目までに 250 及び 1000 IU/kg 群でそれぞれ 2/6 匹及び 9/10 匹に認められた。

カニクイザルに本薬の凍結乾燥製剤を用いて前述と同一の検討が行われた。血漿中の FVIII 濃度の測定結果から、凍結液剤を用いた試験と同様に、反復投与後には 250 及び 1000 IU/kg 群で血漿中濃度が定量限界 (8.0 ng/mL) 未満となった個体が認められ、本薬に対する抗体の産生が 50、200 及び 1000 IU/kg 群でそれぞれ 1/6 匹、4/6 匹及び 8/10 匹に認められた。

以上から申請者は、反復投与に伴う C_{max} 及び AUC_{∞} の減少は、本薬に対する抗体の産生と関連しているものと考えられると考察している。

(2) 分布 (4.2.2.3.1 : R-FR8-027 試験)

血友病 A マウス (雄 5 匹)、並びに FVIII 及び VWF の二重欠損 (DKO) マウス (雄 5 匹) に ^{125}I -rFVIIIIFc が 250 IU/kg (0.85 μg /匹) の用量で単回静脈内投与され、血友病 A マウスで

は投与後 5 分から 32 時間の間の 5 測定時点で、DKO マウスでは投与後 5 分から 6 時間の間の 5 測定時点における分布が定量的全身オートラジオグラフィーにより評価された（計 2 群 10 匹）。その結果、いずれのマウスにおいても、血液、肝臓、筋肉、骨、腎臓に高い放射能の分布が認められた。肝臓では、血友病 A マウスに比べて DKO マウスで分布割合がより高く、また肝臓／血液中濃度比は、血友病 A マウスではいずれの測定時点でも 1 より低い値（0.20～0.44）であったのに対し、DKO マウスでは血友病 A マウスの 2～7 倍の値（0.90～1.58）で推移していた。以上の結果から申請者は、本薬の主な消失器官は肝臓であると考えられ、血友病 A マウスと DKO マウスでの結果の相違から、VWF が存在すると本薬は血液中に留まり、存在しない場合には本薬は肝臓へ取り込まれると考察している。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提示された薬物動態試験成績から、本薬は本邦既承認の遺伝子組換え FVIII であるアドベイトより消失半減期は長い性質を有する FVIII であると考ええる。

本薬で検討されていない胎盤通過性、代謝及び排泄について、申請者は以下のように説明している。

本薬の分布に関する検討として胎盤通過性に関する試験成績は得られていないが、本薬には Fc 領域が融合しているため、妊婦への投与においては、FcRn を介した胎盤通過性により胎児へ移行する可能性があり（*Nat Rev Immunol.* 7: 715-725, 2007）、妊婦又は妊娠の可能性のある女性への投与に関する注意喚起を添付文書に記載する予定である。また、本薬の代謝及び排泄については、本薬がタンパク質であること、¹²⁵I-rFVIIIIFc を用いた本薬の分布に関する検討において放射能が胆汁及び糞中（盲腸及び大腸内容物）に検出されていることから、内在性 FVIII と同様にペプチド及びアミノ酸に代謝された後に排泄されると考える。

機構は、以上の申請者の説明及び「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号）（以下、「ICH-S6 (R1)」）を踏まえ、本薬の胎盤通過性、代謝及び排泄に関して、動物を用いた新たな検討を実施する意義は低く、適切な注意喚起を行うことが妥当と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する評価資料として反復投与毒性試験成績が提出された。また、参考資料としてカニクイザル単回投与毒性試験、ラット及びカニクイザル反復投与毒性試験の予備試験等の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性は、ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験の初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、当該試験において、本薬に起因した死亡例は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.3 : CN53610 試験)

ラット (溶媒及び 1000 IU/kg 群 : 雌雄各 15 匹/群、50 及び 250 IU/kg 群 : 雌雄各 10 匹/群) に、本薬 0 (溶媒)、50、250 及び 1000 IU/kg が、隔日投与で 4 週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡はなく、本薬投与の影響は認められなかった。無毒性量は、1000 IU/kg と考えられた。

2) カニクイザル 4 週間静脈内投与試験 (凍結液剤) (4.2.3.2.4 : CN53056 試験)

カニクイザル (溶媒及び 1000 IU/kg 群 : 雌雄各 5 匹/群、50 及び 250 IU/kg 群 : 雌雄各 3 匹/群) に、本薬 (凍結液剤) 0 (溶媒)、50、250 及び 1000 IU/kg が、隔日投与で 4 週間静脈内投与された。1000 IU/kg 群では、最終投与後に、一般状態の悪化のため雄 3 匹が切迫屠殺された。当該動物では本薬に対する抗体の産生、aPTT 値の延長、並びに赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下が認められた。1000 IU/kg 群及び 250 IU/kg 群では、皮下出血及び四肢の腫脹、並びに赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下が認められた。切迫屠殺された動物で認められた一般状態の悪化、及び 250 と 1000 IU/kg の投与群で認められた所見は、本薬に対する抗体が内因性 FVIII へ交差反応を示したことにより、後天性血友病に類似した間接的な所見が生じたものと考えられた。その他に本薬投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は 1000 IU/kg と考えられた。

3) カニクイザル 4 週間静脈内投与試験 (凍結乾燥製剤) (4.2.3.2.5 : N110486 試験)

カニクイザル (溶媒及び 1000 IU/kg 群 : 雌雄各 5 匹/群、50 及び 250 IU/kg 群 : 雌雄各 3 匹/群) に、本薬 (凍結乾燥製剤) 0 (溶媒群)、50、250 及び 1000 IU/kg が、隔日投与で 4 週間静脈内投与された。250 と 1000 IU/kg 群では、皮下出血及び四肢の腫脹、並びに赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下が認められた。当該動物では本薬に対する抗体産生が認められた。250 と 1000 IU/kg 群で認められた所見は、本薬に対する抗体が内因性

FVIII へ交差反応を示したことによる後天性血友病に類似した間接的な所見が生じたものと考えられた。その他に本薬投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は 1000 IU/kg と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、リンカー等を介在しないヒト免疫グロブリン G の Fc 領域と B ドメインが除去された FVIII の融合タンパク質であることから、生体構成物質以上の遺伝毒性への懸念は想定されないとして、ICH-S6 (R1) を踏まえ、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は、リンカー等を介在しないヒト免疫グロブリン G の Fc 領域と B ドメインが除去された FVIII の融合タンパク質であり、本薬の構造及び既存の FVIII 製剤での使用状況から、がん原性への懸念は想定されないとして、ICH-S6 (R1) を踏まえ本薬のがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、ラット及びカニクイザルの 4 週間静脈内投与試験 (CN53610 試験、CN53056 試験及び N110486 試験) において、雄性生殖器 (精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢) 及び雌性生殖器 (卵巣、子宮及び膣) に、本薬投与に関連した異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、ラット及びカニクイザルの 4 週間静脈投与毒性試験 (CN53610 試験、CN53056 試験及び N110486 試験) において評価された。いずれの試験でも、投与部位の肉眼的検査及び病理組織学的検査所見に、本薬投与に起因した影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、実施された毒性試験において観察された所見については、全身毒性及び局所刺激性の観点ともに特段の問題はないと判断した。遺伝毒性及びがん原性試験が実施されていないことについては、申請者の説明は受入れ可能と判断した。また、以下の検討を行った。

1) 反復投与毒性試験の投与期間について

ICH-S6 (R1) では、慢性疾患に対する適応が検討されているバイオテクノロジー応用医薬品の反復投与毒性試験の投与期間は通常 6 か月が適当とされている。ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の投与期間を 4 週間としたことについて、申請者は以下のように説明した。

ラットでは、4週間静脈内投与試験（CN53610試験）において、試験終了時（投与開始27日目）までに本薬に対する抗体産生が認められた。投与開始27日目の血漿中FVIII濃度は、50 IU/kg群の14/24匹、250 IU/kg群の16/24匹、1000 IU/kg群の19/24匹で定量限界（8.0 ng/mL）を下回った。残りの動物では、投与開始27日目に血漿中FVIIIが検出されたものの、投与開始1日目と比較して低値であった。以上より、更なる反復投与毒性試験を実施しても、抗体産生による曝露量の低下により、本薬に起因した毒性を評価できる可能性は低いと判断した。

また、サルでは、4週間静脈内投与試験（CN53056試験及びN110486試験）において、試験終了時（投与開始27日目）までに本薬に対する抗体産生が認められた。試験終了時の血漿中FVIII濃度の曝露量（AUC_{last}）が、臨床曝露量（3.9 h*µg/mL）を超えた動物は、各試験でそれぞれ2/22匹及び3/22匹のみであった。また、本薬に対する抗体産生による後天性血友病に類似した所見が観察され、数匹で一般状態の悪化が認められた。以上より、更なる反復投与毒性試験を実施しても、本薬に起因した毒性を評価できる可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。

本薬はFVIII欠乏患者に対して長期にわたり投与することを目的とした製剤であるものの、本薬を投与した動物種において、本薬に対する抗体産生による曝露量の低下、及び後天性血友病に類似した所見の発現が認められていることから、4週間以上の反復投与毒性試験を省略した申請者の見解は、受入れ可能と判断した。

2) 生殖発生毒性試験の省略について

生殖発生毒性試験を実施していないことについて、申請者は以下のように説明した。

血液凝固亢進状態は、子宮胎盤循環における血栓形成の原因となり、胎児の不育症のリスク要因となることが知られている。したがって、正常動物に血液凝固因子を投与した場合、生殖発生毒性試験の評価に影響する可能性がある。さらに動物モデルに異種タンパク質を過量投与する本薬の生殖発生毒性試験では、妊婦に本薬を投与した時の血栓形成と関連した生殖発生毒性が発現するリスクを予測することはできないと考える。正常動物を用いた生殖発生毒性試験は必要ないと考えるが、添付文書においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

抗リン脂質抗体症候群の流産発症原因の一つとして、血栓形成が推定されており（*Nat Rev Rheumatol* 7: 330-339, 2011）、また、血液凝固第XII因子（*Obstetrics & Gynecology* 109: 1146-1155, 2007）の低下による血栓形成が不育症のリスク要因となることが知られている。したがって、本薬の正常動物への過量投与による凝固亢進により個体発生に関係する毒性が発現するリスクは想定可能とする申請者の説明は理解できる。本薬は治療上の有益性が

危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである旨の注意喚起を適切に行う必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血漿中の血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）活性は、活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく凝固一段法により測定され、定量下限値は 0.005 IU/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

エフラロクトグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の臨床薬理試験に関する評価資料として、血友病 A 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（5.3.3.2.1 : 998HA101 試験）及び国際共同第 III 相試験（5.3.5.2.1 : 997HA301 試験）の成績、及びこれらの試験成績で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1）の結果が提出された。また、参考資料として、血友病 A の小児患者を対象とした海外第 III 相試験で得られた薬物動態データの間間解析結果（5.3.5.2.4 : 8HA02PED 試験）が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

(3) 患者における検討

1) 海外第 I / II 相試験（5.3.3.2.1 : 998HA101 試験<■年■月～■年■月>）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 100 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症型（FVIII 活性値 1%未満）血友病 A 患者 16 例を対象に、アドベイト 25 IU/kg（6 例）又は 65 IU/kg（10 例）が単回静脈内投与された。投与後 3 日又は 4 日に同一用量の本薬が単回静脈内投与された。アドベイトの投与前と投与後 10 分から 96 時間の間の 10 測定時点（投与後 96 時間は 65 IU/kg のみ）で、及び本薬の投与前と投与後 10 分から 240 時間の間の 15 測定時点（投与後 192、216 及び 240 時間は 65 IU/kg のみ）で血漿中 FVIII 活性が測定された。

PK 検体採取に不備のあった 1 例を除く 15 例について、本薬及びアドベイトの単回投与後の FVIII 活性値（凝固一段法）に基づく 1-コンパートメントモデルによる PK 解析の結果、最高血漿中活性（以下、「C_{max}」）及び時間 0 から無限大までの血漿中活性－時間曲線下面

積（以下、「AUC_{inf}」）に用量に依存した上昇が認められた（表 4-1）。本薬の消失半減期（以下、「t_{1/2}」）は、25 及び 65 IU/kg 投与でそれぞれアドベイトの 1.54 倍及び 1.70 倍であった。また、FVIII 活性がベースラインを 1%上回るレベルが維持される時間の予測値（以下、「Time 1%」）は、本薬 25 及び 65IU/kg 投与でそれぞれアドベイトの 1.53 倍及び 1.68 倍であった。クリアランス（以下「CL」）、分布容積（以下、「V」）及び平均滞留時間（以下、「MRT」）に用量に依存した変化は本薬及びアドベイトのいずれにおいても認められなかった。

表 4-1：本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく PK パラメータ
（幾何平均値 [95%信頼区間]、1-コンパートメントモデル）

	25 IU/kg 投与群 (N=6)			65 IU/kg 投与群 (N=9)		
	本薬	アドベイト	幾何平均比 (本薬/アドベイト)	本薬	アドベイト	幾何平均比 (本薬/アドベイト)
C _{max} (IU/dL)	60.5 [53.1, 69.0]	63.6 [59.1, 68.3]	0.95 [0.82, 1.11]	119 [103, 136]	133 [105, 168]	0.90 [0.80, 1.01]
AUC _{inf} (h*IU/dL)	1480 [1160, 1880]	994 [723, 1370]	1.48 [1.26, 1.76]	2800 [1980, 3970]	1800 [1350, 2400]	1.56 [1.33, 1.83] *
t _{1/2} (h)	18.8 [14.8, 23.8]	12.2 [9.14, 16.3]	1.54 [1.40, 1.69] *	18.8 [14.3, 24.5]	11.0 [8.76, 13.9]	1.70 [1.54, 1.89] *
MRT (h)	27.0 [21.3, 34.2]	17.5 [13.1, 23.4]	1.54 [1.40, 1.69] *	27.0 [20.6, 35.3]	15.8 [12.6, 19.9]	1.71 [1.54, 1.89] *
CL (mL/h/kg)	1.68 [1.31, 2.15]	2.49 [1.80, 3.45]	0.67 [0.57, 0.80]	2.32 [1.64, 3.29]	3.61 [2.71, 4.83]	0.64 [0.55, 0.75] *
V (mL/kg)	45.4 [39.3, 52.5]	43.9 [39.3, 49.0]	1.04 [0.95, 1.13]	62.8 [55.2, 71.5]	57.4 [48.3, 68.3]	1.09 [0.98, 1.22]
FVIII 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	2.44 [2.12, 2.81]	2.56 [2.36, 2.78]	0.95 [0.82, 1.11]	1.83 [1.59, 2.10]	2.04 [1.61, 2.59]	0.89 [0.80, 1.01]
Time 1% (日)	4.44 [3.55, 5.56]	2.91 [2.18, 3.88]	1.53 [1.36, 1.71] *	5.16 [3.90, 6.83]	3.08 [2.44, 3.89]	1.68 [1.49, 1.88] *
Time 3% (日)	3.24 [2.57, 4.08]	2.13 [1.57, 2.89]	1.52 [1.33, 1.73] *	3.91 [2.92, 5.23]	2.37 [1.87, 3.00]	1.65 [1.46, 1.86] *

N：被験者数、C_{max}：最高血漿中活性、AUC_{inf}：0 から無限大時間までの血漿中活性－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス、V：分布容積、Time1/3%：FVIII 活性がベースラインを 1（1 IU/dL）又は 3%（3 IU/dL）上回るレベルが維持される時間の予測値

*：分散分析モデルによる p 値<0.001

2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1：997HA301 試験< 年 月～ 年 月>）

本試験の Arm1 で、アドベイトと本薬の両方が投与された被験者（以下、「逐次的 PK サブグループ」）を対象に、両被験薬の PK パラメータが比較検討された。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 歳以上の重症型（FVIII 活性値 1%未満、又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する）血友病 A 患者 30 例（日本人 1 例を含む）を対象に、アドベイト 50 IU/kg が単回静脈内投与された後、96 時間以上のウォッシュアウト期間において本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与された。アドベイトの投与前と投与後 30 分から 72 時間の間の 6 測定時点で、及び本薬の投与前と投与後 30 分から 120 時間の間の 7 測定時点で FVIII 活性が測定された。

評価可能な PK データが得られた 29 例のうち、本薬とアドベイト両方の PK データが得られた 28 例（日本人 1 例を含む）における PK パラメータは表 4-2 のとおりであった。FVIII

活性値に基づき算出された本薬の用量正規化血漿中活性-時間曲線下面積(以下、「DNAUC」)、CL、 $t_{1/2}$ 及び MRT は、それぞれアドベイトの 1.56 倍、0.64 倍、1.53 倍及び 1.49 倍であった。Time 1%は、本薬でアドベイトの 1.49 倍であった。投与開始後 14 週時の PK データが得られた 27 例について、初回投与時の PK データとの比較を行ったところ、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。

表 4-2：本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく PK パラメータ
(幾何平均値 [95%信頼区間]、コンパートメントモデル¹⁾)

	本薬 (N=28)	アドベイト (N=28)	個体内比 (本薬/アドベイト)
C_{max} (IU/dL)	107.71 [101.24, 114.60]	119.57 [111.48, 128.25]	0.90 [0.86, 0.95]
DNAUC (h*IU/dL)	51.24 [44.97, 58.38]	32.88 [29.31, 36.88]	1.56 [1.46, 1.67]
CL (mL/h/kg)	1.95 [1.71, 2.22]	3.04 [2.71, 3.41]	0.64 [0.60, 0.69]
$t_{1/2}$ (h)	18.97 [17.03, 21.12]	12.43 [11.14, 13.86]	1.53 [1.36, 1.71]
MRT (h)	25.15 [22.65, 27.91]	16.84 [15.22, 18.63]	1.49 [1.41, 1.58]
V_{ss} (mL/kg)	49.1 [46.6, 51.7]	51.2 [47.2, 55.5]	0.96 [0.90, 1.02]
生体内回収率 (%)	91.09 [85.66, 96.86]	95.77 [90.33, 101.54]	0.95 [0.91, 0.99]
FVIII 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	2.24 [2.11, 2.38]	2.35 [2.21, 2.50]	0.95 [0.91, 0.99]
Time 1% (日)	4.92 [4.43, 5.46]	3.30 [2.99, 3.65]	1.49 [1.41, 1.57]
Time 3% (日)	3.71 [3.33, 4.13]	2.48 [2.24, 2.74]	1.50 [1.42, 1.58]

N：被験者数、 C_{max} ：最高血漿中活性、DNAUC：用量正規化血漿中活性-時間曲線下面積、CL：クリアランス、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、MRT：平均滞留時間、 V_{ss} ：定常状態の分布容積、Time 1/3%：FVIII 活性がベースラインを 1% (1 IU/dL) 又は 3% (3 IU/dL) 上回るレベルが維持される時間の予測値
1：1 及び 2-コンパートメントモデルを用いて解析し、被験者ごとに最適な解析モデルが選択された。

本試験には、日本人被験者 14 例 (Arm 1：10 例 (逐次的 PK サブグループ 1 例)、Arm 2：3 例、Arm 3：1 例) が登録され、Arm 1 及び Arm 3 では本薬 50 IU/kg が、Arm 2 では 65 IU/kg が単回静脈内投与された。評価可能な PK データが得られた日本人被験者 13 例 (Arm 1：9 例 (逐次的 PK サブグループ 1 例)、Arm 2：3 例、Arm 3：1 例) における PK パラメータについて、Arm 1 の逐次的 PK サブグループで評価可能な本薬の PK データが得られた 29 例から日本人被験者 1 例を除く外国人被験者 28 例との比較を行った結果、FVIII 上昇値は日本人被験者で低かったが、その他の PK パラメータは同程度の値であった (表 4-3)。

表 4-3：本薬の FVIII 活性に基づく日本人被験者及び外国人被験者の PK パラメータ
(幾何平均値 [95%信頼区間]、ノンコンパートメントモデル)

	日本人被験者 (N=13)	外国人被験者 (N=28)
DNAUC (h*IU/dL)	42.00 [33.99, 51.88]	48.42 [42.12, 55.65]
CL (mL/h/kg)	2.38 [1.93, 2.94]	2.07 [1.80, 2.37]
$t_{1/2}$ (h)	19.04 [15.70, 23.09]	18.24 [16.31, 20.40]
MRT (h)	26.99 [22.14, 32.91]	24.90 [22.41, 27.66]
V_{ss} (mL/kg)	64.27 [61.54, 67.13]	51.42 [48.36, 54.67]
FVIII 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	1.68 [1.54, 1.84]	2.22 [2.08, 2.36]

N：被験者数、DNAUC：用量正規化血漿中活性-時間曲線下面積、CL：クリアランス、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、MRT：平均滞留時間、 V_{ss} ：定常状態の分布容積

日本人被験者の FVIII 上昇値の幾何平均値 (1.68) が外国人被験者 (2.22) に比べて低値を示した原因について、申請者は以下のように説明している。

997HA301 試験で得られた PK パラメータと、体重との関連性を検討したところ、体重 1kg 当たりの分布容積と体重との相関性が認められ、体重の低い被験者では体重 1kg 当たりの分布容積がより高かった。13 例の日本人被験者の体重及び BMI の平均値(56.9kg 及び 19.8) は 28 例の外国人被験者の平均値 (78.2kg 及び 25.5) に比べて低かったことが、FVIII 上昇値の差異の原因と考えられる。なお、当該結果は日本人特有のものではなく、他の FVIII 製剤においても同様に、痩せた被験者では FVIII 上昇値が低いことが報告されている (*J Thromb Haemost* 9: 1784-1790, 2011、*Haematologica* 98: 1481-1486, 2013)。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.4 : 8HA02PED 試験< 年 月 日 >) (参考資料)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 50 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症型 (FVIII 活性値 1%未満、又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する) 血友病 A 患者 37 例 (6 歳以上 12 歳未満 : 27 例、6 歳未満 : 10 例) を対象に、50 IU/kg の前治療 FVIII 製剤 (本邦未承認の製剤も含む) が単回静脈内投与され、投与前と投与後 0.5 から 48 時間の間の 4 測定時点で FVIII 活性が測定された。また、本薬投与開始 1 日目に本薬 50 IU/kg の投与前と投与後 0.5 から 72 時間の間の 5 測定時点で FVIII 活性が測定された。ノンコンパートメントモデルによる本薬の PK 解析結果は表 4-4 のとおりであった。また、本薬と前治療 FVIII 製剤の両方の PK パラメータが得られた 30 例 (6 歳以上 12 歳未満 : 22 例、6 歳未満 : 8 例) について、個々の症例で PK パラメータの比 (本薬/前治療 FVIII 製剤) が算出され、 $t_{1/2}$ の比の範囲は 0.87~3.12、CL の比の範囲は 0.29~1.13 であったことから、申請者は、年齢によらず $t_{1/2}$ が延長し、CL が減少する傾向が認められたと説明している。

表 4-4 : FVIII 活性に基づく年齢層別の PK パラメータ
(幾何平均値 [95%信頼区間]、ノンコンパートメントモデル)

	6 歳以上 12 歳未満 (N=27)	6 歳未満 (N=10)
DNAUC (h*IU/dL)	39.93 [33.94, 46.97]	27.06 [21.49, 34.07]
CL (mL/h/kg)	2.50 [2.13, 2.95]	3.70 [2.94, 4.65]
$t_{1/2}$ (h)	13.22 [11.13, 15.71]	11.54 [9.41, 14.15]
MRT (h)	19.22 [16.23, 22.77]	15.81 [12.94, 19.31]
V_{ss} (mL/kg)	48.1 [43.2, 53.7]	58.4 [54.7, 62.4]
FVIII 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	2.29 [2.00, 2.61]	1.88 [1.75, 2.02]

N : 被験者数、DNAUC : 用量正規化血漿中活性-時間曲線下面積、CL : クリアランス、 $t_{1/2}$: 消失半減期、MRT : 平均滞留時間、 V_{ss} : 定常状態の分布容積

(4) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

海外第 I / II 相試験 (998HA101 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (997HA301 試験)、それぞれ 16 例及び 164 例から得られた FVIII 活性測定データを用いて、NONMEM (Ver.7.1 及び 7.2) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 2-コンパートメントモデルで検討され、本薬の PK プロファイルに対する共変量として、試験、体重、身長、年齢、人種、

血液型、ヘマトクリット値、VWF 濃度、免疫グロブリン G₁ 濃度、アルブミン、抗体の有無、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルス感染の有無について評価された。その結果、最終的なモデルとして、VWF 濃度を CL の共変量とし、体重及びヘマトクリット値を中央コンパートメントの分布容積（以下、「V₁」）の共変量とした 2-コンパートメントモデルが選択された。FVIII 活性に対して最も影響の強い共変量は、CL に対する VWF 濃度であった。FVIII は血漿中で VWF と複合体を形成し、タンパク質分解及び受容体を介した血中クリアランスから保護されるとの報告があることから（*Thromb Res* 122: S2-8, 2008）、VWF を共変量とすることはメカニズムの面からも妥当であると考えられた。

母集団薬物動態解析による CL、V₁、及び末梢コンパートメント分布容積（V₂）の推定値（体重を 73 kg として算出）は、それぞれ 1.65 dL/h、37.5 dL 及び 6.92 dL であり、2-コンパートメントモデルによる解析結果と類似していた。

（5）薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

＜審査の概略＞

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、本薬はアドベイトよりも長い消失半減期を有することが示されており、既存の FVIII 製剤と比較して、状況によっては投与回数の低減が期待できるものと考ええる。12 歳未満を対象とした 8HA02PED 試験では、CL をはじめとした PK パラメータは、年齢に伴って変化する傾向が認められているものの、本薬の用量及び投与間隔は、主に出血の部位やその程度、患者の状態に応じて、実臨床では個々に決定されることから、小児及び成人のいずれにおいても調節が必要と考える。小児の PK に関する情報は限定的であり、参考的な情報であるため、当該情報が確定された場合は速やかに情報提供すべきと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の中間解析結果が提出された。臨床試験の一覧を表 4-5 に示す。

表 4-5：有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

地域	試験名	相	対象	本薬投与被験者数	用法・用量の概略
評価資料					
海外	998HA101	I / II	重症血友病 A 患者 (12 歳以上)	16 例 25 IU/kg 群：6 例 65 IU/kg 群：10 例	本薬及びアドベイト 25 又は 65 IU/kg を単回投与。
国際共同	997HA301 (A-LONG)	III	重症血友病 A 患者 (12 歳以上)	164 例 Arm 1：117 例 Arm 2：24 例 Arm 3：23 例	Arm 1：1 日目に本薬 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg の週 2 日投与から開始。以降の投与量及び投与間隔は、血漿中の目標 FVIII 活性トラフ値が 1～3% となるよう調節。 Arm 2：本薬 65 IU/kg を週 1 回投与。 Arm 3：急性出血時に重症度に応じ本薬 10～50 IU/kg を投与。
参考資料					
海外	8HA02PED	III	重症血友病 A 患者 (12 歳未満)	52 例（データカットオフ：■■■年■月■日）	定期的な投与：1 日目に本薬 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg の週 2 日投与から開始。以降の投与量及び投与間隔は、血漿中の目標 FVIII 活性トラフ値が 1% 以上となるよう調節。 急性出血時投与：臨床症状等に応じて決定した用量を投与。
国際共同	8HA01EXT	III	997HA301 試験、8HA02PED 試験を完了した血友病 A 患者	150 例（データカットオフ：■■■年■月■日）	定期的な投与：①本薬 25～65 IU/kg を 3～5 日毎に投与、②1 日目に 20～65 IU/kg、4 日目に 40～65 IU/kg の週 2 回投与、又は③65 IU/kg を週 1 回投与。 急性出血時投与：臨床症状等に応じて決定した用量を投与。

評価資料の概略を以下に示す。

(1) 海外第 I / II 相試験（5.3.3.2.1：998HA101 試験＜■■■年■月～■■■年■月＞）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 100 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症型（FVIII 活性値が 1% 未満）血友病 A 患者（目標症例数：10 例（より詳細な PK データを収集するため、試験実施中に 16 例に変更された））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非無作為化非盲検用量漸増試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、アドベイト 25 又は 65 IU/kg を単回投与した後、同一用量の本薬を単回投与することとされた。

本試験に組み入れられて治験薬が投与された 16 例（25 IU/kg 群：6 例、65 IU/kg 群：10 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は、アドベイト投与後から本薬投与前まででは 31.3%（5/16 例）、本薬投与後では 68.8%（11/16 例）であった。治験期間中に、因果関係が「関連なし」以外とされた有害事象（以下、「副作用」）は、アドベイト投与後から本薬投与前までに 1 例 1 件（65 IU/kg 群：浮動性めまい）、本薬投与後に 2 例 23 件（いずれも 65 IU/kg 群：筋肉痛及び頭痛各 2 例 2 件、リンパ節症、頻脈、耳の障害、羞明、疲労、倦怠感、血中カリウム減少、関節痛、背部痛、筋緊張、筋骨格系胸

痛、浮動性めまい、味覚異常、反射亢進、錯感覚、失見当識、不眠症、潮紅、高血圧各 1 例 1 件) に認められた。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : 997HA301 (A-LONG) 試験< 年 月～ 年 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 歳以上の重症型 (FVIII 活性値が 1%未満、又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する) 血友病 A 患者 (目標症例数 : 106 例 (Arm 1 : 66 例、Arm 2 : 20 例、Arm 3 : 20 例) (本薬の曝露日数が 50 日以上となる被験者を十分に確保するため、試験実施中に 144 例 (Arm 1 : 104 例、Arm 2 : 20 例、Arm 3 : 20 例) に変更された)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした部分的無作為化非盲検試験が、日本を含む 19 か国 (60 施設) で実施された。

本試験は、用法・用量の異なる Arm 1、Arm 2、Arm 3 の 3 投与群から構成された。

用法・用量については、以下のとおりとされた。

Arm 1 : PK 評価のため、逐次的 PK サブグループの被験者には、アドベイト 50 IU/kg を単回投与した後、本薬 50 IU/kg を単回投与、それ以外の被験者には本薬 50 IU/kg を単回投与された。その後、出血の予防を目的として、本薬を 1 日目に 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg の週 2 回投与から開始し、曝露日数が 50 日以上になるまで、又は 28～52 週間投与することとされた。投与量及び投与間隔は、PK 評価の結果及び治験中に発現した出血エピソードの重症度に基づき、血漿中 FVIII 活性トラフ値が 1～3% (必要に応じて、最大 5%) となるよう、投与量は 25～65 IU/kg、投与間隔は 3～5 日間の範囲で調節された。

Arm 2 : PK 評価のために本薬 65 IU/kg を単回投与した後、出血の予防を目的として、本薬 65 IU/kg を週 1 回、28～52 週間投与することとされた。

Arm 3 : PK 評価のために本薬 50 IU/kg を単回投与した後、急性出血時の止血を目的として、出血エピソードの重症度に応じて 10～50 IU/kg を投与することとされた。Arm 3 においても年間出血エピソード回数に関する情報を得るため、投与期間は 28～52 週間とされた。

治験開始前に、FVIII 製剤の定期的な投与を行っていた被験者は Arm 1 に組み入れることとされた。治験開始前に FVIII 製剤の出血時のみの投与を行っていた被験者は、Arm 1 への組入れ、又は、Arm 2 若しくは Arm 3 への無作為割付けのいずれかを選択することとされた。

治験期間中の大手術時の情報は、手術時サブグループとして各 Arm とは別に収集することとされた。Arm1、Arm2 及び Arm3 の被験者のうち、治験期間中に大手術を受ける予定のある被験者は、本薬の曝露日数が 12 日以上であり、手術前 4 週間以内かつ本薬の曝露日数

が12日以上時点に実施したインヒビター検査が陰性の場合、手術時サブグループへの登録が検討された。手術時には、必要に応じて本薬10～50 IU/kgを投与することとされた。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

本試験には165例（Arm 1：118例、Arm 2：24例、Arm 3：23例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与されなかったArm 1の1例を除く164例がFAS（Full Analysis Set）とされた。手術時サブグループには、9例（Arm 1：8例、Arm 2：1例、Arm 3：0例）が登録された。

日本人被験者は、Arm 1に10例、Arm 2に3例、Arm 3に1例組み入れられた。手術時サブグループに登録された日本人被験者はいなかった。

被験者当たりの治験薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、55.9±24.9日（範囲：1～123日）であった。

有効性の主要評価項目は、Arm 1とArm 3の年間出血エピソード回数を比較することとされ、無作為化されたArm 2とArm 3の比較は副次評価項目とされた。各投与群の年間出血エピソード回数は表4-6のとおりであり、Arm 1において、Arm 3と比較して統計学的に有意に低い年間出血エピソード回数が観察された。

表 4-6：年間出血エピソード回数（回／人・年）の群間比較（FAS）

	Arm 1 (N=117)	Arm 2 (N=24 ¹)	Arm 3 (N=23)
出血エピソード発現例数	64	19	23
出血エピソード回数	209	92	456
年間出血エピソード回数（平均値±標準偏差）	2.91±3.93	8.81±13.69	37.23±20.21
群間比（減少率） ²	0.08（92%）	0.24（76%）	-
[95%信頼区間] ²	[0.05, 0.13]	[0.12, 0.46]	-
p 値 ²	<0.001	<0.001	-

N：被験者数

1：FASの24例中1例はPK評価後に治験を中止したため、有効性評価が行われなかった。

2：投与群を説明変数とした負の二項回帰モデル

また、年間出血エピソード回数（出血エピソード回数／評価期間の日数×365.25）の中央値（最小値、最大値）は、Arm 1、Arm 2及びArm 3でそれぞれ1.6（0.0, 18.2）、3.6（0.0, 58.0）及び33.6（9.8, 82.6）回／人・年であった。

日本人集団では、Arm 1（10例）、Arm 2（3例）及びArm 3（1例）でそれぞれ3.6（0.0, 12.6）、4.3（2.0, 4.8）及び25.1（25.1, 25.1）回／人・年であった。

有効性の副次評価項目として、Arm 1、Arm 2及びArm 3の出血時の止血を目的とした投与の有効性が、表4-7の4段階の評価基準を用いて、被験者自身により評価された。評価は本薬の初回投与8～12時間後、かつ次の投与の前に実施された。

表 4-7：出血時の止血を目的とした投与の有効性の評価基準

Excellent	初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が急激に軽減、及び／又は出血症状が急激に改善した。
Good	初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が明らかに軽減、及び／又は出血症状が明らかに改善したが、完全な回復には 24～48 時間後に 2 回以上の投与が必要になる可能性があった。
Moderate	初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が軽減、又は出血症状が改善する効果がおそらく又はわずかに得られたが、2 回以上の投与を必要とした。
No Response	初回投与から約 8 時間以内に、改善がなかった、又は症状の悪化を認める。

また、手術時サブグループにおいては、手術中及び術後 24 時間の本薬の止血効果が、表 4-8 の 4 段階の評価基準を用いて、治験担当医師及び外科医により評価された。

表 4-8：手術時の止血を目的とした投与の有効性の評価基準

Excellent	術中出血量が非血友病患者において予想される失血量と同等で（または少なく）、本薬の追加投与が不要で、かつ、血液成分輸血の必要量が非血友病患者と同等である。
Good	術中出血量が非血友病患者において予想される失血量より 250mL を超えず、かつ、本薬の追加投与を必要としない、かつ、血液成分輸血の必要量が非血友病患者と同等である。
Fair	術中失血量が非血友病患者において予想される失血量より 250～500mL 多い、又は、本薬の追加投与が必要である、又は、血液成分輸血の増量が必要である。
Poor/None	術中の失血量が非血友病患者において予想される失血量より 500mL を超える、又は、予想できない低血圧又は出血のために集中治療室への予想外の転棟、又は、血液成分輸血の増量がかなり必要である。

有効性評価期間中に、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 において計 757 回の出血エピソードが生じ、745 回の出血エピソードについて本薬の初回投与に対する反応が評価された。本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、78.1% (582/745 回) であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、87.3% (661/757 回) であった。

日本人集団では、治験期間中に Arm 1 (10 例)、Arm 2 (3 例) 及び Arm 3 (1 例) において計 38 回の出血エピソードが生じ、37 回の出血エピソードについて本薬の初回投与に対する反応が評価された。本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、83.8% (31/37 回) であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、89.5% (34/38 回) であった。

手術時サブグループにおいて、9 例 9 件の大手術（人工膝関節全置換 5 件、腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復 2 件、関節鏡検査、虫垂切除各 1 件）が行われ、手術時投与の有効性は、100% (9/9 件) が「Excellent」又は「Good」であった。

安全性について、治験期間中、本薬投与後に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は 65.9% (108/164 例) であった。Arm 1 (117 例)、Arm 2 (24 例) 及び Arm 3 (23 例) について、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 4-9 のとおりである。手術時サブグループで発現した有害事象は別途集計された。

表 4-9：いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象
(安全性解析対象集団、手術時サブグループにおける有害事象を除く)

	Arm 1 (N=117) n (%)	Arm 2 (N=24) n (%)	Arm 3 (N=23) n (%)
鼻咽頭炎	16 (13.7)	1 (4.2)	3 (13.0)
関節痛	10 (8.5)	2 (8.3)	1 (4.3)
上気道感染症	6 (5.1)	0 (0.0)	3 (13.0)
頭痛	5 (4.3)	6 (25.0)	2 (8.7)
インフルエンザ	5 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (2.6)	1 (4.2)	1 (4.3)
齲歯	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.3)
関節腫脹	3 (2.6)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (2.6)	1 (4.2)	0 (0.0)
鼻閉	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.3)
口腔咽頭痛	3 (2.6)	1 (4.2)	0 (0.0)
高血圧	3 (2.6)	1 (4.2)	0 (0.0)
腹痛	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (1.7)	1 (4.2)	0 (0.0)
嘔吐	2 (1.7)	1 (4.2)	0 (0.0)
転倒	2 (1.7)	1 (4.2)	0 (0.0)
咳嗽	2 (1.7)	1 (4.2)	0 (0.0)
歯痛	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節損傷	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：被験者数、n：発現例数

治験期間中に、副作用は、Arm 1 では 4 例 8 件（熱感、処置による低血圧、徐脈、頭痛、関節腫脹、倦怠感、味覚異常、浮動性めまい各 1 例 1 件）、Arm 2 では、3 例 11 件（関節痛 2 例 3 件、発疹、下腹部痛、倦怠感、胸痛、咳嗽、筋肉痛、血管障害、高血圧各 1 件）、Arm 3 では 2 例 2 件（冷感、上腹部痛各 1 例 1 件）認められた。

治験期間中に 1 例の被験者が重篤な有害事象（過量投与及び自殺既遂）により死亡した。当該被験者は、動悸、うつ病、薬物嗜好及び過量投与の病歴があり、死因は多物質の過量投

与による自殺とされ、治験薬との因果関係は否定された。治験期間中に、重篤な有害事象は、Arm 1 では 10 例 15 件（頻脈 1 例 2 件、呼吸窮迫、鼠径ヘルニア、歯の障害、顔面損傷、下肢静止不能症候群、腰部脊柱管狭窄症、失神、背部痛、出血性関節症、筋肉痛、過量投与、自殺既遂、高血圧緊急症、各 1 例 1 件）、Arm 2 では 2 例 2 件（腎結石症、大腿骨骨折各 1 例 1 件）認められ、Arm 3 では重篤な有害事象は認められなかった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は、死亡に至った 1 例を除き回復であった。死亡例を除き、治験中止に至った有害事象は 3 例 3 件（関節痛、発疹、大腿骨骨折各 1 例 1 件）認められた。

日本人集団（安全性解析対象症例 14 例）の安全性について、14 例中 9 例（Arm 1：6 例、Arm 2：3 例、Arm 3：0 例）に 32 件の有害事象が認められた。副作用は Arm 1 の 1 例（徐脈 1 件）、Arm 2 の 1 例（下腹部痛、倦怠感、胸痛、咳嗽、関節痛、筋肉痛、血管障害、高血圧各 1 件）に認められた。Arm 2 で副作用を 8 件発現した日本人症例は、同意を撤回し治験を中止したが、有害事象が同意撤回の一因となったかは不明とされた。日本人被験者で報告された有害事象のうち、最も頻度が高かったのは鼻咽頭炎 3 例（Arm 1：3 例 6 件）であった。日本人被験者で報告された重篤な有害事象は Arm 1 の歯の障害 1 例 1 件であった。

また、手術時サブグループ（9 例）では有害事象が 4 例 7 件（鼠径ヘルニア、静脈血栓症、便秘、発熱、ヘモグロビン減少、背部痛、虫垂炎各 1 件）認められ、このうち鼠径ヘルニア、虫垂炎は重篤な有害事象とされた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中に、FVIII インヒビターの発現（0.6 BU/mL 以上であり、2～4 週間以内の再検査においても確認されたものと定義）が認められた被験者はいなかった。

<審査の概略>

（1）審査方針について

1) 有効性及び安全性の評価について

FVIII 欠乏症は、内因性 FVIII の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、FVIII 製剤について、出血時の止血を目的とした補足的な投与と、出血の予防を目的とした定期的な投与が実施されている（*血栓止血誌* 24: 619-639, 2013、血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書）。血友病 A 患者の症例数は本邦で 4761 人（血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書）と極めて少ないことから、国内だけで無作為化比較試験を実施することの困難性については理解できる。また、本薬は内因性 FVIII と同様、トロンビンによる活性化を受けて活性化 FVIII となること、並びに、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、止血及び出血傾向の抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考えられる。したがって、当該状況を考慮し、国際共同治験において、既に有効性が確立されている既存の FVIII 製剤と本薬との間で、薬理活性及び薬物動態を比較することにより、有効性の評価を行うことは可能と考えた。また、本薬の有効性について、本薬を出血時に投与した際の止血効果、及び定期

的に投与した際の出血傾向の抑制効果（年間出血エピソード回数の低減）について評価を行い、並びに、安全性について、有害事象の発現状況及びインヒビター発現の有無を中心に評価を行うこととした。

（2）有効性について

1) 既存の FVIII 製剤との比較について

997HA301 試験では、FVIII 活性に基づく薬物動態パラメータについて、本邦既承認であるアドベイトとの比較が行われた（「(ii) 臨床薬理試験の概要＜資料の概略＞ (3) 患者における検討 2) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。機構は、当該結果から、本薬はアドベイトと比較して、血漿中濃度の維持、及び FVIII 活性の持続性が認められ、止血効果が期待できるものとする。

2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

申請者は、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、以下のように説明している。

997HA301 試験では、4 段階の評価判定基準（表 4-7）を事前に設定し、当該基準を用いて評価を行った。その結果、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、78.1%（582/745 回）であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、87.3%（661/757 回）と高い値が得られている。

機構は、997HA301 試験において本薬による高い止血成功率が得られていることから、出血時の止血を目的とした本薬の有効性は期待できると判断した。また、997HA301 試験において本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合（78.1%）、及び初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合（87.3%）は、アドベイトを含む他の FVIII 製剤で報告されている成績（それぞれ 70.6～93.8%及び 64.7～81%、*Thromb Haemost* 83: 811-816, 2000、*Haemophilia* 10: 428-437, 2004、*J Thromb Haemost* 6: 1319-1326, 2008、*Haemophilia* 15: 869-880, 2009、*J Thromb Haemost* 10: 359-367, 2012）と同程度であった。文献情報との比較であり評価に限界はあるものの、本薬による止血効果はアドベイトを含む既存の FVIII 製剤と同程度と考える。

3) 手術時投与の有効性について

申請者は、手術時の止血を目的とした投与の有効性について、以下のように説明している。

手術時における本薬の投与は 997HA301 試験の手術時サブグループ（9 例）において実施し、手術時における本薬投与の有効性は、4 段階の評価基準（表 4-8）を用いて評価した。手術中の止血管理のために、9 例全例で術前に本薬の単回投与が行われ、投与量の中央値は 51.4 IU/kg（範囲：50～77 IU/kg）であった。手術当日に 9 例中 8 例で 2 回目の投与が行われ、手術当日の総投与量の中央値は 80.6 IU/kg（範囲：65.8～115.4 IU/kg）であった。投与量

は、手術の種類、同様の手術に使用される FVIII 製剤の標準用量、及び被験者の臨床症状を考慮して治験担当医師及び外科医の判断により決定された。血友病 A 患者においては、手術時には FVIII の補充が必須であること、及び、止血効果の評価は大手術 9 件全てで「Excellent」又は「Good」であったことから、手術時投与における本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

997HA301 試験においては、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群として、週の 1 日目に本薬 25 IU/kg、4 日目に本薬 50IU/kg の週 2 回投与から開始し、被験者毎に投与量及び投与間隔を調節する群 (Arm 1) と、本薬 65 IU/kg を週 1 回投与する群 (Arm 2) の 2 群が設定され、Arm 1 及び Arm 2 と急性出血時に本薬を投与する群 (Arm 3) について、年間出血エピソード回数の比較が行われている。

申請者は、997HA301 試験を部分的無作為化試験であったことを踏まえ、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群 (Arm 1 及び Arm 2) と出血時に本薬を投与する群 (Arm 3) を比較することの適切性について、以下のように説明している。

997HA301 試験では、本試験への登録前に前治療として既存の FVIII 製剤の定期的な投与を実施していた被験者は Arm 1 に組み入れた。前治療として出血時の投与を実施していた被験者は、Arm 1 への割付け、又は、Arm 2 若しくは Arm 3 への無作為割付けのいずれかを選択できるものとし、治療目標がそれぞれの被験者の前治療と同じか、又は、それを上回る治療となるように被験者を割り付けた。また、選択・除外基準により、ベースライン時の疾患の重症度が一定の範囲内の被験者が組み入れられるようにすることに加え、前治療として出血時の投与を実施していた被験者については、過去 12 か月以内に 12 回以上の出血を認めたことを選択基準とした。

997HA301 試験の結果、Arm 1 及び Arm 2 のいずれも Arm 3 と比較して年間出血エピソード回数が減少した (表 4-6)。減少率はそれぞれ 92%及び 76%であり、臨床的な意義のある減少率として事前に設定した 50%を上回った。重症血友病 A 患者でこれまでに報告されている年間出血エピソード回数は 17~44 回程度であり (*J Thromb Haemost* 10: 359-367, 2012、*J Thromb Haemost* 6: 1319-1326, 2008、*N Engl J Med* 357: 535-544, 2007、*Thromb Haemost* 83: 811-816, 2000)、50%の減少は臨床的に意義のあるものと考ええる。

また、投与群間で差異が認められた背景因子である、前治療及び標的関節数について検討を行った。試験開始前 12 か月間の出血エピソード回数の中央値 (表 4-10) と比較して、治験中の年間出血エピソード回数の中央値 (表 4-11) は、Arm 1 及び Arm 2 では前治療によらず低い値であった。標的関節数については、症例数が少ない部分集団では慎重な解釈が必要であるものの、いずれの部分集団においても Arm 1 及び Arm 2 における年間出血エピソード

ド回数は Arm 3 と比較して低い値であった（表 4-11）。よって、これら背景因子の差異は有効性の結論に影響しないものとする。

表 4-10：997HA301 試験開始前 12 か月における出血エピソード回数（FAS）

		Arm 1（N=117）		Arm 2（N=24）		Arm 3（N=23）	
		N	中央値 （最小値、最大値）	N	中央値 （最小値、最大値）	N	中央値 （最小値、最大値）
前治療	定期的な投与	86	6.0（0.0, 105.0）	0	-	0	-
	出血時投与	31	27.0（12.0, 120.0）	24	29.5（12.0, 59.0）	23	24.0（12.0, 100.0）

N：被験者数

表 4-11：997HA301 試験における年間出血エピソード回数（回／人・年）の部分集団解析結果（FAS）

		Arm 1（N=117）		Arm 2（N=24）		Arm 3（N=23）	
		N	中央値 （最小値、最大値）	N	中央値 （最小値、最大値）	N	中央値 （最小値、最大値）
前治療	定期的な投与	85	2.3（0.0, 18.2）	0	-	0	-
	出血時投与	31	0.0（0.0, 8.9）	23	3.6（0.0, 58.0）	23	33.6（9.8, 82.6）
標的関節数	0	45	0.0（0.0, 18.2）	2	20.3（8.4, 32.3）	5	28.5（9.8, 39.0）
	≤2	44	1.5（0.0, 16.5）	14	3.6（0.0, 58.0）	11	45.4（12.3, 82.6）
	>2	28	3.7（0.0, 14.5）	7	2.0（0.0, 11.1）	7	32.0（13.6, 81.5）

N：被験者数

機構は、以下のように考える。

血友病 A は重篤な出血リスクを有する疾患であることから、個々の被験者の治験参加前の治療と同じか、又は、それを上回る治療となるように被験者を割り付けたという申請者の考えは受入れ可能と考える。

997HA301 試験の結果、投与群間で差異がみられた背景因子があったものの、試験全体としては Arm 3 と比較して、Arm 1 では 92%、Arm 2 では 76%の年間出血エピソード回数の減少が示されている。Arm 1 及び Arm 2 の年間出血エピソード回数の中央値（1.6 及び 3.6）は、試験開始前 12 か月間における出血エピソード回数の中央値（Arm 1：6.0（前治療が定期的な投与）及び 27.0（前治療が出血時投与）、Arm 2：29.5（前治療が出血時投与））と比べても低い値であった。部分集団解析結果についても、症例数が少ないため評価に限界はあるものの、全体集団での結果と矛盾はなかった。以上のことから、Arm 1 及び Arm 2 のいずれの投与法についても、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できるものと判断した。

5) 日本人集団と全集団における一貫性について

申請者は、997HA301 試験で得られた結果から、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように説明している。

本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、いずれも全集団と日本人集団で同程度であったことから、全集団と日本人集団で、本薬の止血効果に大きな差異はないもの

のと考える。また、年間出血エピソード回数については、日本人被験者数は限られているものの、Arm 1（10 例）及び Arm 2（3 例）のいずれも Arm 3（1 例）と比べて低い値となっており、定期的な投与による年間出血エピソード回数の低減効果についても全集団と日本人集団の結果に矛盾はないと考える（表 4-12）。

表 4-12：997HA301 試験における有効性評価結果（FAS）

有効性評価項目		日本人集団		全集団	
		N		N	
初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合 ¹		14	83.8%（31/37 回）	164	78.1%（582/745 回）
初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合		14	89.5%（34/38 回）	164	87.3%（661/757 回）
年間出血エピソード回数の中央値（最小値、最大値）	Arm 1	10	3.6 回／人・年 （0.0, 12.6）	117	1.6 回／人・年 （0.0, 18.2）
	Arm 2	3	4.3 回／人・年 （2.0, 4.8）	24	3.6 回／人・年 （0.0, 58.0）
	Arm 3	1	25.1 回／人・年 （25.1, 25.1）	23	33.6 回／人・年 （9.8, 82.6）

N：被験者数

1：反応評価の報告がない出血エピソードを除いた割合

機構は、申請者の説明を了承し、本薬の日本人での有効性も期待できると判断した。

（3）安全性について

1）既存の FVIII 製剤において報告されている有害事象について

997HA301 試験において、重篤な有害事象は Arm 1 では 10 例 15 件、Arm 2 では 2 例 2 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1 例の死亡が報告されたが、死因は多物質の過量投与による自殺とされ、治験薬との因果関係は否定された。その他、特に臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

機構は、本薬の安全性については、忍容可能と考えるが、既存の FVIII 製剤において、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシーが報告されていることから、これらの事象の発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

997HA301 試験において、本薬が 1 回以上投与された被験者 164 例中 111 例（Arm 1：108 例、Arm 2：1 例、Arm 3：2 例）が 50 曝露日数以上投与を受けた。本試験において、FVIII インヒビターの発現は認められなかった。また、ショック・アナフィラキシーについては認められなかった。なお、治験中止に至った有害事象として発疹が 1 例に認められた。重症度は軽度であり、発熱、頻脈、低血圧及び好酸球の増多等アレルギーやショックの徴候は認められず、無治療で回復した。また、ベースライン時と治験終了時（Day54）のインヒビター及び本薬に対する抗体は陰性であった。

また、12 歳未満を対象とした 8HA02PED 試験は試験終了時点、及び、997HA301 試験及び 8HA02PED 試験を完了とした被験者を対象とした継続投与試験（8HA01EXT 試験）につ

いては■■■年■■月時点で、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシーは報告されていない。

これらの事象については本薬の臨床試験においては認められていないものの、既存の FVIII 製剤と同様に発現リスクは否定できないことから、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシーについて、添付文書等において注意喚起することは適切と考える。血友病 B と比較して頻度は少ないものの、血友病 A 患者においても、既存の FVIII 製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併することがあること（*Blood Coagul Fibrinolysis* 20: 225-229, 2009）、並びに、インヒビターによる中和作用のために本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発現に関する情報は極めて重要であると考え。したがって、申請者が実施中の臨床試験、及び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と考える。

2) 小児における安全性について

申請者は、本薬の小児血友病 A 患者に対する安全性について、以下のように説明している。

997HA301 試験において、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、12 歳以上 18 歳未満で 69.2%（9/13 例）、18 歳以上で 65.6%（99/151 例）であり、同程度であった。また、参考資料である 12 歳未満を対象とした 8HA02PED 試験では、試験終了時までに、本薬の投与を受けた 69 例中 5 例に 7 件の重篤な有害事象（頭部外傷 2 例 2 件、転倒、バチルス感染、大腸菌感染、感染性クループ、メタニューモウイルス感染各 1 例 1 件）が報告されているが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復であった。有害事象による中止は認められておらず、成人と小児で安全性プロファイルは同様と考える。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、小児と成人との間に安全性プロファイルの差異は認められないものと考え。しかしながら、現時点で得られている 12 歳未満の小児の安全性の情報は限定的であることから、実施中の臨床試験や製造販売後において引き続き情報を収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、重症型血友病 A 患者を対象とした、出血時の止血を目的とした投与、手術時の止血を目的とした投与、及び出血の予防を目的とした定期的な投与に関する臨床試験成績から、有効性は示されており、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。

したがって、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

(5) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

出血時の止血を目的とした投与及び手術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。

997HA301 試験において、出血時の投与量は、出血の部位や程度により、10～50 IU/kg を投与することと規定していた。出血時の 1 回当たりの投与量の中央値は 27.4 IU/kg（範囲：2.7～69.8 IU/kg）、1 回の出血エピソードのために必要とした総投与量の中央値は 28.2 IU/kg（範囲：2.7～223.1 IU/kg）であり、1 回当たりの投与量として約 30 IU/kg が有効であるとの結果が得られた。

また、997HA301 試験では、手術時には 10～50 IU/kg を必要に応じて投与することと規定していた。術前単回投与における投与量の中央値は 51.4 IU/kg（範囲：50～77 IU/kg）、手術当日の総投与量の中央値は 80.6 IU/kg（範囲：65.8～115.4 IU/kg）であった。

以上の試験結果に加え、世界血友病連盟の血友病治療ガイドライン（以下、「WFH ガイドライン」）（*Haemophilia* 19: e1-47, 2013）の記載も考慮して、軽度から中等度の急性出血に対する初回用量は 20～30 IU/kg、重度の急性出血に対する初回用量は 40～50 IU/kg、小手術に対する初回用量は 25～40 IU/kg、大手術に対する初回用量は 40～60 IU/kg と設定し、患者の状態に応じて適宜調節できること、また、2 回目以降の用量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節できることとした。

機構は、以下のように考える。

用法・用量について、臨床試験において 1 回当たりの投与量の中央値が約 30 IU/kg であったこと、及び既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤（コージネイト、アドベイト及びノボエイト）における用法・用量の記載も考慮して、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 IU を投与する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験での出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 2.7～69.8 IU/kg であり、出血の部位や程度により投与量を調節することとされていたことを考慮すると、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することが適切と考える。申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量、及び手術別の投与量の目安は、添付文書の用法用量に関連する使用上の注意の項や資材により情報提供を行うことで差し支えないと考える。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

出血の予防を目的とした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。

998HA101 試験において得られた PK データから、本薬 25 IU/kg の投与後、88%の被験者

で FVIII 活性のトラフ値が 1%以上に 3 日間維持され、50 IU/kg の投与後、83%の被験者で FVIII 活性のトラフ値が 1%以上に 4 日間維持されると推定されたことから、997HA301 試験の Arm 1 の開始用量を、1 日目に 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg の週 2 回の投与から開始し、以降は個々の被験者により、投与量は 25～65 IU/kg の範囲で、投与間隔は 3～5 日間の範囲で調節可能とした。Arm 2 については、65 IU/kg の投与後、FVIII 活性のトラフ値が 1%以上に 7 日間維持される被験者の割合は 26.4%と推定されたが、頻回の静脈内投与が困難な患者も存在することから、週 1 回投与時のデータを得ることは重要と考え、用法・用量を 65 IU/kg の週 1 回投与とした。その結果、Arm 1 及び Arm 2 のいずれの定期的に投与する群においても Arm 3（出血時に投与する群）と比較して年間出血エピソード回数の減少が認められた。Arm 1 の 1 週当たりの投与量の中央値は 77.9 IU/kg（範囲：54.0～141.5 IU/kg）、投与間隔の中央値は 3.5 日（範囲：2.9～5.0 日）であった。

また、母集団薬物動態解析の結果、FVIII 活性のトラフ値が 1%以上に維持される被験者の割合は、50 IU/kg の 3 日間隔投与で 92.8%、50 IU/kg の 5 日間隔投与で 53.4%、65 IU/kg の週 1 回投与で 26.7%であった。当該解析結果と、定期的な投与においては固定用量とした方が簡便であることを考慮し、週 2 回投与の場合は、50 IU/kg の 3～5 日間隔から開始することが可能と考えた。

以上より、開始時の用法・用量を 50 IU/kg を 3～5 日毎投与とし、患者の状態及び臨床効果に合わせて、投与量は 25～65 IU/kg の範囲で適宜増減できることと設定した。また、投与間隔を 1 週間にする場合、通常 1 回 65 IU/kg の投与を推奨することと設定した。

機構は、以下のように考える。

出血の予防を目的とした FVIII 製剤の定期的な投与については、国際的な血友病ガイドライン（WFH ガイドライン、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（NHF MASAC document #179、<http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac179.pdf>）、英国血友病センター医師会（*Br J Haematol* 149: 498-507, 2010））、及び国内の血友病ガイドライン（*血栓止血誌* 24: 619-639, 2013）において推奨する記載がなされている。また、厚生労働省の委託調査によると、血友病 A 患者における、週 1 回以上の定期的な投与の実施状況は、あり：1316 例、なし：1103 例、不明：59 例と報告されており（血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書）、本邦でも定期的な投与が実施されている実態がある。本薬について、日本人を含む 997HA301 試験において、111 例に対し 50 曝露日数以上の定期的な投与が安全に行われており（「(3) 安全性について」の項参照）、臨床試験で設定した、1 日目に 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg の週 2 回の投与から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 25～65 IU/kg の範囲で、投与間隔は 3～5 日間の範囲で調節する旨を規定することが適切と考える。また、65 IU/kg の週 1 回投与については、1%以上の FVIII 活性トラフ値を維持できる症例も存在すると考えられること、また、997HA301 試

験において、出血時の投与と比較して、年間出血エピソード回数の低減効果が期待できる結果が得られていることから、用法・用量として設定することは受入れ可能と考える。

3) 注射速度について

注射速度に関する用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明した。

997HA301 試験では、「被験者の快適性によって決定された注入速度で数分間かけて本薬を注射する」と規定し、投与速度の上限等は規定しなかった。当該規定で実施した臨床試験の結果、いずれの投与量においても、本薬を数分間かけて投与した場合に安全性上のリスクは認められなかったことから、用法・用量において、「数分かけて緩徐に静脈内に注射する」と規定した。

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、「数分かけて」投与する旨を記載することは受入れ可能と考える。ただし、WFH ガイドラインでは「FVIII 製剤は成人では 3mL/分を超えない速度で、幼少小児では 100 IU/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する」ことが推奨されていることも考慮し、投与速度が速すぎることに起因する有害事象（注射部位疼痛等）が発現する可能性について資材等により情報提供することが適切と考える。

以上の、1) ～3) の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を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、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、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、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位の週 2 回投与から開始する。以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位の範囲で、投与間隔は 3～5 日間の範囲で適宜調節する。また、体重 1kg 当たり 65 国際単位を週 1 回投与することもできる。

(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。

本薬の長期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患者（以下、「既治療例」）（目標症例数：100 例、観察期間：1 年間）及び治療歴のない患者（以下、「未治療例」）（目標症例数：20 例、観察期間：2 年間）を対象に、重点調査項目を中和抗体（FVIII インヒビター）の発生、ショック・アナフィラキシーとする使用成績調査の実施を計画している。目標症例数は、本邦における市場調査で

見積もった予測使用患者数を基に、実施可能性を考慮して設定した。なお、既治療例 100 例の登録は本薬の上市後 1 年程度で可能と見積もっている。未治療例 20 例については、症例数が非常に限られており、登録数の推定が困難であるため、上市後 2 年程度での登録を目標としている。観察期間については、本薬の投与頻度は週 2 回程度が見込まれるため、100 曝露日を観察するために十分な期間として既治療例では 1 年間と設定した。未治療例については投与頻度のデータがないため、長期の安全性を確認するために 2 年間と設定した。

本調査で目標症例数の情報が集積された時点で、臨床試験結果との比較も含めた安全性の評価を行い、更なる情報収集の必要性について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症例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、製造販売後の調査で得られた安全性情報について、臨床試験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計画は適切であると考ええる。

Ⅲ. 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

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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の血液凝固第 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期待され、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、本薬は、既存の製剤と比較して長い消失半減期を有することから、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。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000
〔一 般 名〕	エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
〔申 請 者 名〕	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 1 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与の有効性について

機構は、997HA301 試験では、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、事前に設定された評価基準に基づいて止血効果が評価され、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、78.1% (582/745 回) であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、87.3% (661/757 回) と高い値が得られていることから、本薬の有効性は期待できると判断した。また、手術時投与の有効性についても、997HA301 試験の手術時サブグループ (9 例) の結果から、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

997HA301 試験において、年間出血エピソード回数は急性出血時に本薬を投与する群 (Arm 3) と比較して、週の 1 日目に本薬 25 IU/kg、及び 4 日目に本薬 50IU/kg の週 2 回投与から開始し、被験者毎に投与量及び投与間隔を調節する群 (Arm 1) では 92% の、本薬 65 IU/kg を週 1 回投与する群 (Arm 2) では 76% の減少が示された (表 4-6)。また、Arm 1 及び Arm 2 の年間出血エピソード回数の中央値 (Arm 1 : 0.0 / 人・年、Arm 2 : 3.6 回 / 人・年) は、試験開始前 12 か月間における出血エピソード回数の中央値 (Arm 1 : 6.0 回 (前治療が定期

的な投与)と 27.0 回(前治療が出血時投与)、Arm 2 : 29.5 回(前治療が出血時投与))と比べても低い値であった。部分集団解析結果は、症例数が極めて少ないため評価に限界はあるが、全体集団での結果と矛盾はなかった。以上の結果より、機構は、Arm 1 及び Arm 2 のいずれの投与法についても、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された情報から、本薬は忍容可能と判断した。また、インヒビターの発現及びショック・アナフィラキシーについては、既存の血液凝固第 VIII 因子(以下、「FVIII」)製剤と同様に、添付文書等において注意喚起することが適切と考えた。特に、インヒビター発現に関する情報は極めて重要なものであると考えることから、申請者が現在実施中の臨床試験や製造販売後において得られた情報を、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験の成績から、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

機構は、997HA301 試験では、出血時の投与量を出血の部位や程度により 10~50 IU/kg と規定しており、1 回当たりの投与量の中央値が約 30 IU/kg であったこと、及び既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤(コージネイト、アドベイト及びノボエイト)における用法・用量の記載を考慮し、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 IU を投与する」ことを設定することが適切と判断した。また、997HA301 試験での出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 2.7~69.8 IU/kg であり、出血の部位や程度により投与量を調整することとされていたことから、「患者の状態に応じて適宜増減する」ことを設定することが適切と判断した。なお、申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量、及び手術別の投与量の目安は、添付文書の用法用量に関連する使用上の注意の項や資材により情報提供を行うことで差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

機構は、本剤の定期的な投与の用法・用量は、997HA301 試験の Arm 1 で設定された、「1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で調節する」ことを規定することが適切と考えた。また、997HA301 試験の Arm 2 で設定された 65 IU/kg の週 1 回投与についても、1%以上の FVIII 活性トラフ値を維持できる症例も存在すると考えられること、また、997HA301 試験において、出血時の投与と比較して、年間出血エピソード回数の低減効果が期待できる結果が得られていることから、用法・用量として設定することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- Arm 2 は、Arm 1 と比べて低い有効性を示していることから、基本的には週 2 回又は 3～5 日間隔の投与が適切と考える。ただし、患者によっては必ずしも週 2 回又は 3～5 日間隔の投与ができない場合も想定されるため、週 1 回投与についても用法・用量として設定することによりよいと考える。
- 臨床試験で得られた週 2 回又は 3～5 日間隔の投与における有効性、及び週 1 回投与における有効性に関する情報は、患者に対する用法・用量の選択において参考となる情報であることから、添付文書等において提供することが必要と考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、以上の点については、添付文書の用法・用量に関連する注意において、定期的に投与する場合、3～5 日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週 1 回の投与を行うこともできる旨及び有効性に関する情報は「臨床成績」の項を参照する旨を追記するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

3) 注射速度について

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、「数分かけて」投与する旨を記載することは受入れ可能と判断した。ただし、WFH ガイドラインでは「FVIII 製剤は成人では 3mL/分を超えない速度で、幼少小児では 100 IU/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する」ことが推奨されていることも考慮し、投与速度が速すぎることに起因する有害事象（注射部位疼痛等）が発現する可能性について情報提供することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上 1) ～3) の専門協議における議論を踏まえ、機構は、用法・用量等の記載を以下のように変更するよう申請者に指示した。

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、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、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。

〔用法及び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）

定期的に投与する場合、3～5 日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週 1 回の投与を行うこともできる。（「臨床成績」の項参照）

（5）医薬品リスク管理計画書（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ.4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬が定期的に投与される場合の長期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た使用成績調査については、調査で得られた安全性情報を、臨床試験における安全性情報と比較し、使用実態下における安全性を評価する必要があると判断した。また、当該評価を適切な時期に実施し、更なる情報収集の必要性について検討することも必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 997HA301 試験の手術時サブグループには日本人は含まれていないことから、製造販売後に手術時投与に関する情報の中には有効性、投与量、併用薬等の情報も可能な限り収集することが必要と考える。
- ・ 本薬は既存の FVIII とは異なり、Fc との融合タンパク質であることから、既存の FVIII 製剤とは異なる副作用が発現する可能性が否定できないこと、また、半減期の延長により副作用が持続する可能性があることについても留意が必要であり、製造販売後の安全性情報の収集は重要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、使用成績調査において、手術時投与に関する安全性のみならず、有効性、患者背景、本薬の投与量・回数及び併用薬を含め可能な限り多くの情報を収集するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画（案）については、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 2 及び表 3 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。

表 1：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
該当なし	・中和抗体（インヒビター）の発生 ・ショック、アナフィラキシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2：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
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験¹	・市販直後調査

1：本薬の承認取得後に 8HA01EXT 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本薬が使用可能となるまで実施。

表 3：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療（長期使用も含む）における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	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者
観察期間	既治療例 1 年間 未治療例 2 年間
予定症例数	既治療例 100 例 未治療例 20 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）、併用薬・併用療法、臨床検査、有害事象、有効性

（6）品質について

機構は、原薬及び製剤の規格及び試験方法について、追加設定された試験項目（ペプチドマップ）のロット分析データを確認した結果、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。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・被験者からの治験参加継続の再同意取得にかかる業務を行っていた治験協力者が、治験責任医師より当該業務について委任されていない状況であった
- ・治験実施計画書からの逸脱（周術期の補充療法サブグループにおける手術前評価の未実施）

IV. 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、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。また、本薬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又は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、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。 通常、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、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。
[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。