

平成 12 年 1 月 31 日

審査報告書

- [審査品目]：販売名 注射用ノボセブン 1.2mg、同 2.4mg、同 4.8mg
一般名 エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
- [申請年月日]：平成 11 年 5 月 21 日 (輸入承認申請)
- [申請者]：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [審査担当部]：国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査第三部
- [担当調査会]：血液製剤調査会
- [特記事項]：希少疾病用医薬品

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び血液製剤調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、指導事項については、以下の通り。

[効能・効果]：血液凝固第Ⅶ又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血液凝固第Ⅶ因子欠乏症 (血友病 A) 患者又は第Ⅸ因子欠乏症 (血友病 B) 患者の出血抑制

[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、2～5 分かけて静脈内に注射する。初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

[指導事項]

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を 1 年ごとに当局に行った上、5 年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

審査概要書 (その 1)

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

[販売名]: 注射用ノボセブン 1.2mg、同 2.4mg、同 4.8mg

[一般名]: エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)

[申請年月日]: 平成 11 年 5 月 21 日 (輸入承認申請)

[申請者]: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[剤型・含量]: 1 バイアル中、活性型血液凝固第Ⅶ因子 (遺伝子組換え) 1.32mg、同 2.58mg または同 5.10mg を含有する用時溶解して用いる注射剤

[効能・効果]: 血液凝固第Ⅶ又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血液凝固第Ⅶ因子欠乏症 (血友病 A) 患者又は第Ⅸ因子欠乏症 (血友病 B) 患者の出血抑制

[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、2~5 分かけて静脈内に注射する。1 回 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) から投与を開始し、出血の種類および程度あるいは実施される手術に応じて 60~120 μ g/kg (3~6KIU/kg) の範囲で適宜増減する。初期は、2~3 時間ごとに、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

[特記事項]: 希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略および審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯および外国における使用状況等に関する資料

血液凝固第Ⅶ因子 (FⅦ) は、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子およびプロトロンビンと同様に肝臓で生成されるビタミン K 依存性凝固因子に属する。FⅦは 406 個のアミノ酸残基からなる一本鎖の糖たん白質であり、外因性の凝固機序の活性化により、152 位のアルギニンの部位が開裂し、ジスルフィド結合を介した二本鎖分子の活性型第Ⅶ因子 (第Ⅶa 因子) へと変化する。その止血の機序としては、局所の損傷部位において第Ⅶa 因子がカルシウムイオンおよびリン脂質の存在下で組織因子と複合体を形成し、この複合体が第Ⅹ因子から第Ⅹa 因子への活性化を促進することによるものであると考えられている。

血友病患者に対しては、その急性期の止血管理において、第Ⅶ因子または第Ⅸ因子製剤による補充療法が用いられるが、本療法の反復実施により、これらの凝固因子に対するインヒビターが患者の約 5~25% に発生することが知られている。インヒビター力価が比較的低い low responder 症例 (5~10 ベセスダ単位 (BU)/mL 以下) には、インヒビターを中和する目的で通常投与量の 2~4 倍の第Ⅶ因子または第Ⅸ因子製剤の投与が行われるが、10BU/mL を超える high responder 症例では既往免疫反応により治療継続が不可能となる。

これらの症例については、血漿交換による一時的なインヒビター除去後の第Ⅷ因子または第Ⅸ因子製剤の大量投与ならびに免疫寛容療法の適用が考えられるが、前者に関してはインヒビター除去のための設備が必要であり、後者については本療法が必ずしも成功するとは限らないこと、また、仮に免疫寛容が成立したとしても成立までに一年は必要となり、その間患者は高力価のインヒビターを保有する状態にある等、いずれも患者への大きな負担等となり、日常の止血管理には適さないと考えられている。一方、インヒビターを迂回して止血する目的でプロトロンビン複合体製剤（PCC）または活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）を用いるバイパス療法が広く施行されている。しかしながら、これらの製剤は活性型または非活性型の第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロトロンビン等の各種凝固因子を含有するため、全身性の凝固亢進を惹起する可能性があり、これらの製剤の使用により播種性血管内凝固症候群（DIC）または血栓性合併症が発現するという報告もなされている。また、確実な止血が必要とされる重篤な出血あるいは外科的手術時の止血においては、これらの複合体製剤ではその止血管理に困難を極める場合があるとの報告もある。

そこで、血液循環中は不活性であるが、損傷部位に到達後、局所的に組織因子と複合体を形成することで活性を発現し、かつ第Ⅷ因子または第Ⅸ因子に対するインヒビターの存在に関係なく止血血栓を形成する第Ⅶa因子の適用が期待されるに至った。第Ⅶa因子製剤については、本因子の血漿中の濃度が低いため、ヒト血漿からの抽出・精製では安定供給を確保することが難しいと考えられたこと、および感染性物質の混入の可能性が否定できないという血漿由来製剤共通の安全性上の問題が考慮され、本剤、すなわちエプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）（rFⅦa）製剤の開発が行われた。

現在、我が国において血液凝固第Ⅷ因子または第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血友病患者は、血友病AおよびB患者を含めて約200人と推定されており、本剤は平成6年7月1日付でこれらの患者を対象として、希少疾病用医薬品に指定された。この指定と前後しながら、インヒビターを保有する血友病A患者（2例）を対象とした本剤の単回投与における安全性と薬物動態の検討を目的とした第Ⅰ相試験、ならびにインヒビターを保有する血友病AおよびB患者を対象とした薬物動態（13例）および長期投与における安全性と止血効果（17例）の検討を目的とした第Ⅲ相試験が実施され、これらの成績をもって平成8年2月に承認申請が行われた。しかしながら、これらの試験はいずれもGCP不適合であることが指摘され

翌年3月に、当該申請が取り下げられた。その後、追加試験として、国内にて第Ⅰ/Ⅱ相試験、すなわち、インヒビターを保有する血友病患者を対象とした本剤の単回投与における薬物動態試験および長期投与試験が実施され、今般、これらの成績をもって本申請がなされたものである。なお、本申請においては、国内で行われた長期投与試験成績を有効性・安全性の主要評価資料と位置付け、同様の出血を対象とした海外での在宅投与試験成績と比較することにより、薬理作用（止血効果）における人種差について検討し、外国で実施された臨床試験成績を日本人に外挿するための根拠資料としている。すなわち、海外で実施された在宅投与試験は国内での長期投与試験とのブリッジングおよび軽度～中等度の出血に対する有効性・安全性の主要試験として、

また、海外で実施された手術時の治療試験および緊急使用の試験は国内で実施されなかった種類の出血に対する有効性・安全性を評価するための主要試験として位置付けられている。

なお、平成 11 年 8 月現在において、本剤は、米国、欧州連合 (EU) 諸国、スイス等 42 箇国で承認を受けている。

ロ. 物理的・化学的性質ならびに規格および試験方法等に関する資料

第 VIIa 因子は、152 個のアミノ酸から構成される L 鎖と 254 個のアミノ酸から構成される H 鎖がジスルフィド結合した 406 個のアミノ酸からなる分子量約 50,000 の糖たん白質である。

本薬は遺伝子組換えによって得られた第 VIIa 因子であり、以下に示す方法によって製造されている。すなわち、ヒト肝細胞由来の cDNA ライブラリーから単離したヒト第 VII 因子 cDNA を発現ベクターに組み込み、宿主細胞 (仔ハムスター腎細胞: BHK 細胞) に導入する。得られた種細胞株よりマスターセルバンク (MCB) および製造用細胞セルバンク (MWCB) を調製し、MWCB を培養することにより、宿主細胞内で産生された第 VII 因子 (遺伝子組換え) (rFVII) が培養液中に分泌される。これらの工程に関連して、MCB および MWCB の調製方法、保存方法および管理方法が、ならびにこれらバンクの更新方法が設定されている。

培養液中に分泌された rFVII は、

クロマトグラフィーにより精製される。この精製工程の各段階において、rFVII は、自己触媒作用によってペプチド鎖が切断され、活性化体である rFVIIa になり、最終工程では、ほぼ完全に rFVIIa に変換される。本精製工程での、培養液に添加された および BHK 細胞由来 DNA の総除去率は、それぞれ 3.6×10^{15} および 1×10^{18} と評価されている。また、5 種のウイルスを用いたスパイク試験の結果、ウイルス除去率は $4.6 \times 10^9 \sim 6 \times 10^{28}$ と評価されている。精製 rFVIIa を含む溶液について、pH、濃度および rFVIIa 濃度を一定条件に調整し、 でろ過した後、これを rFVIIa 原液として凍結保存する。

rFVIIa とヒト血漿由来第 VIIa 因子 (pFVIIa) との構造に関する同一性を確認するためアミノ酸組成、アミノ酸配列、ペプチドマップ、翻訳後修飾 (糖鎖構造、糖鎖結合位置) およびジスルフィド結合の位置に関して検討がなされ、両者はほぼ同等であると判断された。また、物理的・化学的性質に関しても、分光学的性質、電気泳動パターン、液体クロマトグラムおよび CD スペクトルに関して検討がなされ、両者はほぼ同等であると判断され、生物学的性質 (の結果および

から求められた比活性) についても同等であった。

開発初期の製造工程では、ウシ 由来の を含む が培養液に添加されていたが、平成 11 年以降、ウシ海綿状脳症 (BSE) 病原体混入の懸念から、非含有培養液を使用する方法に変更された。なお、 非含有培養液使用で調製された rFVIIa ((-)rFVIIa) 原液およびその製剤については、物理的・化学的性質および規格実測値、ならびに安定性試験 (長期安定性試験は現在

継続中)の結果が提出されているが、その他の非臨床試験および臨床試験は、

を含む培養液を用いて製造された rFVIIa ((+)rFVIIa) 原液およびその製剤で実施されている。

製造工程の変更に伴って、(+)rFVIIa および(-)rFVIIa につき、両者の構造 (アミノ酸組成、N 末端アミノ酸配列、ペプチドマップ、糖鎖)、物理的・化学的性質 (分子量、高速液体クロマトグラム、CD スペクトル)、免疫学的性質および生物学的性質 (比活性、ラットでの生物学的同等性) が比較検討され、両者は同等であるとされた。以上の結果から、

非含有培養液への変更は、本薬の有効性・安全性に関連する規格上のパラメーターに影響を与えないことが明らかにされた。

原薬および製剤の規格は、(-) rFVIIa 原液およびその製剤の実測値に基づき設定されている。原薬に関しては、性状、確認試験

pH、 純度試験

、微生物限度試験、エン

ドトキシンおよび定量値が設定されている。また、製剤に関しては、性状、確認試験

、比活性、浸透圧、pH、 純度試験

、水

分、不溶性異物、不溶性微粒子、重量偏差、無菌試験、エンドトキシンおよび定量値が設定されている。

医薬品医療機器審査センター (審査センター) では、世界的な市場への供給に関して、(+)rFVIIa 製剤から(-)rFVIIa 製剤への移行のスケジュールについて説明を求め、(+)rFVIIa 製剤は、平成 11 年末までには出荷が終了するとの回答を得たので、概要中に本スケジュールを明記させた。さらに、(-)rFVIIa および(+)rFVIIa の生物学的同等性について詳細な説明を求め、適切な回答がなされたので、これを了承するとともに、概要中に記載させた。

本原薬の製造にウシ血清が用いられていることから、審査センターでは、当該ウシの生産国、または、ウシ血清の安全性を担保するための規定を申請書に記載することを求めた。その結果、申請者から BSE の発症が報告されていない生産国に限定する旨、およびウイルス試験に適合した健康なウシ胎仔由来血清を使用する旨を申請書および概要中に記載するとの回答を得たことから、これを了承した。

MCB および MWCB 更新時に実施する試験項目および判定基準が概要中に記載されていなかったため、これらを記載するよう指示し、併せて判定基準の妥当性について説明を求めたところ、一部の項目では、更新したセルバンクのロット数が少なく、実測値に基づいた判定基準が設定できないとされたことから、その旨を含めて、概要に記載させた。

原薬の規格値に関して、含量および比活性の規格値設定根拠が明確でなかったため、設定根拠の妥当性について詳しく説明するよう指示したところ、(-)rFVIIa 原液での実測ロット数が僅かであることから、(+)rFVIIa 原液での実測値も踏まえて、規格値を設定したとの回答が得られたことから、これを了承した。

また、rFVIIa 2 次標準品の確立の経緯が不明確であったため、概要中で詳しく説明させ

るとともに、必要に応じて、試験方法の整備および規格値の見直しを指示したところ、
の規格が、原液よりも2次標準品で緩いものとなっている点を除けば、適切な規格および試験方法が設定されていると考えられたことから、審査センターでは、
の規格以外の点については、これを了承した。

その他、申請書および概要に関して、記載の不備を整備させた。

ハ. 安定性に関する資料

製剤の安定性試験は(+) $rFVIIa$ 原液 から製造された製剤を用いて実施されている。

製剤の長期保存試験(8℃、遮光36箇月)の結果、1.2mg製剤では が増加し、30箇月時点ではその含量は %であるものの、36箇月後には %を超えた。それに対して、2.4mgおよび4.8mg製剤では36箇月後の はそれぞれ および %であった。これらの結果から有効期間は1.2mg製剤では30箇月、2.4および4.8mg製剤では36箇月と設定された。

(+)および(-) $rFVIIa$ 製剤に関する安定性の点における同等性を確認するために、相対比較試験(25℃・遮光・6箇月)の結果が提出された。この結果から、(-) $rFVIIa$ 製剤は(+) $rFVIIa$ 製剤と同等の安定性を有することが確認された。

審査センターでは、単なる容量違いの注射剤にもかかわらず有効期間が異なることが医療の場に混乱を来す可能性がないかを尋ねた。これに対し、申請者は使用期限が明示されており、医療現場では使用期限で管理するので特に混乱をきたすことはないと回答し、審査センターはこれを妥当と判断した。

ニ. 毒性に関する資料

単回静脈内投与毒性試験は雌雄マウスおよび雌雄ラットを用いて実施されており、概略の致死量はマウスで15.6mg/kg、ラットで15.6mg/kg以上であると推察されている。

イヌを用いた最大耐用量(MTD)試験が静脈内投与(0.3mg/kg/日から1.3mg/kg/日)で実施されたが、8日目または9日目にアナフィラキシーショックが発生したため、サルを用いたMTD試験が実施された。雌雄サルを用いた本試験では、3.9mg/kg/日を7日間静脈内投与後、7.8mg/kg/日を7日間静脈内投与した際にはアナフィラキシーショックは認められなかった。15.6mg/kg/日投与中の18日目で血管硬化により投与が困難となり試験を中止した。

反復投与毒性試験は静脈内投与により雌雄ラットおよび雌雄サルを用いて4週間および13週間で実施されており、無毒性量はラット4週間投与試験で0.86mg/kg/日、13週間投与試験で0.33mg/kg/日、サル13週間投与試験で3.0mg/kg/日と推定されている。サル4週間投与試験は試験終了時点において被験物質の失活が確認されたため、試験中の活性が保証されなかった。ラットの4週間静脈内投与試験では、高用量群(4.30mg/kg/日)において

死亡例（雄 2/16、雌 4/16）がみられ、これらの死亡例では心臓と肺循環系に血栓および塞栓が、また、生存例においても心臓に血栓、肺に血栓および塞栓が認められた。rFVIIa に対する抗体産生は約 31 %のラットに認められた。ラットの 13 週間静脈内投与試験では、高用量群（3.0mg/kg/日）に死亡例（雄2例、雌3例）がみられ、中用量群（1.0mg/kg/日）および高用量群では、投与部位に静脈血栓症、静脈閉塞、静脈周囲出血が、肺に血管内血栓/塞栓が認められた。rFVIIa に対する抗体産生は低用量群の 63 %、高用量群の 96 %に認められた。サルでは、いずれの試験においても投与部位における軽度な変化が認められたのみであった。rFVIIa に対する抗体は 4 週間または 13 週間投与したすべてのサルに認められたが、製剤に混入する可能性のあるマウス IgG および BHK 細胞たん白質に対する抗体の産生は認められなかった。

生殖・発生毒性試験は静脈内投与によりラットを用いて Seg. I（妊娠前および妊娠初期投与試験）のみ実施されている。その結果、雌では投与による変化は認められず、雄で投与部位の損傷の増悪が認められ、胎児については本剤投与による影響は認められなかった。

抗原性試験は、第 VIIa 因子は種特異性が高いことから、従来の抗原性試験を実施することは困難であり、かつ意義の乏しいものであると考えられた。したがって、サル 4 週間静脈内投与試験において FVII 抗体が認められたサルの中から高い抗体価を示したものおよび低い抗体価を示したものから得た血漿について、FVII 抗体と各種濃度の rFVIIa および pFVIIa の固相化 rFVIIa に対する競合的阻害作用が検討された。その結果、固相化 rFVIIa と FVII 抗体との結合は、同濃度の rFVIIa および pFVIIa の存在下においてそれぞれ同程度に阻害された。したがって、サルにおいて rFVIIa で産生された抗体は pFVIIa に対しても同様に反応すると考えられる。

変異原性試験は、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験およびマウス小核試験が実施されており、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

局所刺激性試験は、ウサギを用いた筋肉内投与試験が実施され、rFVIIa（0.75mg/mL）の局所刺激性は生理食塩水とほぼ等しく、0.75 %酢酸溶液より軽度であった。

発熱性試験は、ウサギを用いて実施され、rFVIIa 原薬および製剤を 0.3mg/kg 静脈投与後の各ウサギの体温上昇は 0.4℃またはそれ以下であり、かつ体温上昇の合計は 0.5℃であったことから、ヨーロッパ薬局方および米国薬局方に準じた発熱性物質試験に適合していた。

がん原性試験、依存性試験は実施されていない。

審査センターでは、本剤は、無毒性量と臨床用量との比較、その他の試験の結果から考えて特段問題となる所見が得られていないことから、今回の毒性に関する申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

rFVIIa の *in vitro* における血液凝固活性はヒト血漿を用いて検討され、rFVIIa（最終濃度：0.25～4.0μg/mL）は、正常血漿、化学的に処理して調製された凍結乾燥第 VII 因子欠乏血漿および凍結乾燥第 IX 因子欠乏血漿において、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

ならびに希釈プロトロンビン時間 (DPT) を濃度依存的に短縮することが確認された。

rFVIIaの第Ⅷ因子インヒビター迂回活性および第Ⅷ因子補正活性は、それぞれ第Ⅷ因子インヒビター含有血漿および第Ⅷ因子欠乏血漿を用い、活性型プロトロンビン複合体製剤等と比較測定された。その結果、rFVIIaの第Ⅷ因子インヒビター迂回活性は乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (FEIBA) と同程度の50.4U/mg、第Ⅷ因子補正活性はFEIBAと活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤 (Autoplex-T) の中間の16.2U/mgであることが確認された。さらに、非活性化部分トロンボプラスチン時間 (NAPTT) が600秒以上を示す第Ⅷ因子インヒビター含有血漿 (インヒビター値: 8~64BU/mL) および第Ⅸ因子インヒビター含有血漿 (インヒビター値: 7BU/mL) にrFVIIa (最終濃度: 50 μ g/mL) を添加することにより、NAPTTは28~33秒に短縮することが確認された (rFVIIa非添加正常血漿のNAPTT: 175秒)。また、rFVIIa (最終濃度: 1、10および100 μ g/mL) を第Ⅷ因子インヒビター含有血漿に添加し、NAPTTおよびAPTTを測定したところ、添加直後と同程度のNAPTTおよびAPTTの短縮が添加30分後においても認められた。一方、添加直後において、rFVIIaと同様にNAPTTおよびAPTTを短縮したFEIBA (1:20)、Autoplex-T (1:40) またはプロトロンビン複合体製剤 (Proplex-ST) (1:20) では、添加30分後において、NAPTTおよびAPTTは添加直後よりわずかに延長した。

rFVIIaの止血効果はウサギおよびイヌにおいて検討された。抗第Ⅷ因子抗体 (1,000BU/kg) 単回静脈内投与により、ウサギ血友病Aモデル (第Ⅷ因子活性: 0.005U/mL以下) を作製した。本モデルにおいて、rFVIIa (600および1200 μ g/kg) の静脈内投与により、前肢爪床先端からの出血が止血するまでの時間は有意に短縮することが示された。また、rFVIIa (300、600および1200 μ g/kg) 投与により、抗第Ⅷ因子抗体投与で延長したAPPTおよびDPTは有意に短縮することが示された。血友病Aイヌ (2匹) および血友病Bイヌ (2匹) において、足先の切傷後に形成された止血血栓を剥離した際の二次出血が止血するまでの時間 (二次出血時間) の測定を合計で8回実施したところ、投与前は全て15分以上であったが、rFVIIa (46.9~155.5 μ g/kg) の静脈内投与15分後および6時間後からの二次出血時間はそれぞれ1.5~3.0分および2~15分以上であった。また、二次出血開始3分後にrFVIIa (46.9~153.1 μ g/kg) を投与した3回の試験において、止血までの時間は1.5~4.0分であった。von Willebrand因子の量的減少または質的異常をきたし、出血時間の延長を伴う常染色体遺伝性疾患である von Willebrand病のイヌの耳介出血に対しては、rFVIIa (200.8および430.5 μ g/kg) の静脈内投与の影響は認められなかった。なお、血友病Aイヌおよび血友病Bイヌにおける血漿中FⅧ抗原量の消失半減期は158 \pm 14分と推定された。

rFVIIaの血栓形成能はウサギ鬱血モデルで検討された。対照とした生理食塩液投与群では、30分間の鬱血後に顔面静脈に血栓は認められなかったが、rFVIIa (100、300および1000 μ g/kg) の静脈内投与により、陽性対照のFEIBA (50および100U/kg) 投与群と同様、30分間の鬱血で顔面静脈に血栓が認められた。被験物質投与3時間後、rFVIIa投与群においては、FEIBA投与群で認められた血小板数およびフィブリノゲンの低下ならびにAPTT延長は認められなかった。

感染症等によるエンドトキシン血症の患者に本剤が投与された場合のDIC発現の可能性を検索する目的で、エンドトキシン投与ウサギに及ぼすrFVIIaの影響が検討された。エン

ドトキシンを24時間間隔で2回投与した場合（1回目：10 μ g/kg、2回目：0～50 μ g/kg）、血小板数減少、フィブリノゲン上昇傾向、アンチトロンビンⅢ低下、APTT延長及びトロンビン時間短縮が、ならびにエンドトキシンを1回目10 μ g/kg、2回目50 μ g/kg投与した際のみ、フィブリン腎沈着が認められた。各エンドトキシンの投与2時間後、rFVIIaを217.8 μ g/kgあるいは2,178 μ g/kg投与した場合、エンドトキシンの1回目10 μ g/kg、2回目5 μ g/kgを投与した本薬高用量群においてのみ、血小板数減少およびフィブリン腎沈着の増強が認められたことから、本剤は臨床用量（60～120 μ g/kg）ではエンドトキシンの血症患者に対してDICを発症させる可能性は少ないことが示唆された。

rFVIIaの一般薬理試験に関しては、齧歯類における本薬の一般症状および行動（マウス）、中枢神経系（マウス、但し抗痙攣作用はラット）、消化器系（マウス）、自律神経系（瞳孔径）（マウス）ならびに水および電解質代謝（ラット）に対する作用は、マウスにおいては6.0mg/kg静脈内投与まで、また、ラットにおいては2.0mg/kg静脈内投与まで認められなかった。呼吸・循環器系に対して、rFVIIaは720 μ gの3回静脈内投与（ラットおよびブタ）または2.0mg/kg静脈内持続投与（ネコ）で影響は認められなかった。自律神経系および平滑筋に及ぼすrFVIIaの影響をモルモット摘出回腸で検討したところ、120 μ g/mLまでは単独の作用は認められなかったが、ヒスタミンおよびアセチルコリンによる収縮に関しては、60 μ g/mL以上の濃度で軽度抑制が認められた。ヒト血漿において、10 μ g/mLのrFVIIaは血小板凝集に影響せず、またコラーゲン、ADPおよびリストセチンによる血小板凝集にも影響しなかった。

審査センターは、試験方法を詳細に記載するよう指示する等、資料概要の記載を適切に整備させた。

提出された資料から、本剤は血管障害部位に存在する組織因子に依存した経路を介して、第VII因子または第IX因子に対するインヒビターの存在にかかわらず、止血機構を進行させる得るとする申請者の主張は妥当であると、審査センターは判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の薬物動態に関しては、ラットを対象とした¹²⁵I標識rFVIIa（¹²⁵I-rFVIIa）を用いた試験、サルを対象としたrFVIIaを用いた試験、ならびにヒトを対象とした本剤の臨床試験が実施されている。なお、血漿中rFVIIaの定量として、酵素結合免疫測定法による第VII因子抗原（FVII:Ag）濃度の測定および凝固一段法による第VII因子凝固活性（FVII:C）の測定が行われた。また、日本人の血友病患者の血漿におけるFVII:Cは、発色性プロトロンビン時間（発色性PT）法を用いて測定された。

雌雄ラットに¹²⁵I-rFVIIa 0.5mg/kgを単回静脈内投与した場合、血漿中のFVII:Ag濃度の推移は一次吸収を伴わない2-コンパートメントモデルに適合し、雄および雌においてそれぞれ半減期（ $t_{1/2}$ ）36分および48分でFVII:Agは消失した。血漿中FVII:Cの推移は1-コンパートメントモデルに適合し、雄および雌におけるFVII:Cの $t_{1/2}$ は44分および47分であった。カンクイザルにrFVIIa 0.5mg/kgを単回静脈内投与したところ、FVII:Agは投与後 0.14 ± 0.07 時間で最高血漿中濃度（ $13.97 \pm 3.01 \mu$ g/mL）を示し、その後、2指数項式に従って低下し（ $t_{1/2}$ ：

2.5±0.2時間)、投与後24時間には基線量と同じになった。FVII:Cに関しては、投与後0.28±0.18時間で最高活性(312±65U/mL)を示し、その後は2指数項式に従って推移し($t_{1/2}$: 1.9±0.1時間)、投与後24時間には基線量と同じになった。全身クリアランスは0.20±0.03mL/min/kg (FVII:Ag) および0.22±0.04mL/min/kg (FVII:C) であった。FVII:AgとFVII:Cの見かけの分布容積および定常状態における見かけの分布容積は約40mL/kgで、カンクイザルの血漿量と同程度であった。

ラットに ^{125}I -rFVIIa 0.1mg/kgを単回静脈内投与し、トリクロロ酢酸により沈殿した高分子量画分の放射能(TCA沈殿性放射能)の組織内分布(骨組織は除く)を検討したところ、投与後0.5時間において、投与部位を除く全ての組織中の放射能濃度は血漿中濃度より低かった。投与後24時間において、甲状腺でTCA沈殿性放射能の蓄積が認められたが、甲状腺ホルモンの生合成経路に遊離 ^{125}I が取り込まれたためと考えられた。甲状腺以外の組織中のTCA沈殿性放射能は投与後24時間までに急速に消失した。また、ラットに対する ^{125}I -rFVIIaの反復静脈内投与試験でも特に蓄積性を示す組織は認められなかった。

^{125}I -rFVIIa 0.1mg/kgをラットに単回静脈内投与したところ、放射能は投与後120時間までに投与量の69.2%が尿中に、また8.4%が糞中に排泄された。TCA沈殿性放射能に関しては、投与後120時間までに投与量の約0.9%が尿中排泄され、約3.9%が糞中排泄されたことから、尿糞中に排泄された放射能の大半は遊離の ^{125}I または低分子量構造に起因している ^{125}I と考えられた。妊娠ラットに ^{125}I -rFVIIa 0.09mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与後0.5および6時間において、胎児の全身に放射能が認められたが、胎児の胃および甲状腺を除いてその濃度は母動物の胎盤より極めて低かった。胎児の放射能は、甲状腺を除いて、投与後24時間でほとんど検出されなかった。

インヒビターを保有する日本人の血友病患者8例を対象として、非出血時における本剤の120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与の薬物動態試験が実施された。本試験においては、発色性PT法により測定された標準血漿(約50名の健常人の血漿プール)のFVII:Cを100%と定義し、検体血漿中のFVII:Cが測定された。その結果、本剤投与後の最高FVII:C活性は777±89%、またFVII:Cの $t_{1/2}$ は2.5~5.0時間(調和平均:3.5時間)であることが示された。

欧米人の血友病患者15例を対象として、本薬(17.5、35、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の漸増投与)の薬物動態が検討された。本試験においては、凝固一段法により測定された標準血漿(約20~40名の健常人の血漿プール)のFVII:Cを1U/mLと定義し、検体血漿中のFVII:C活性が測定された。その結果、非出血時において、本剤投与後の血漿中最高FVII:C活性は投与量に依存して増加し、回帰分析において直線性からの逸脱は認められなかった。また、血漿中FVII:CおよびFVII:Agの $t_{1/2}$ は、それぞれ1.86~3.89時間(中央値:2.89時間)および2.0~5.4時間(中央値:3.6時間)であった。出血時において、血漿中FVII:Cの $t_{1/2}$ は1.72~2.68時間(中央値:2.30時間)であり、非出血時より消失速度は速い傾向であった。

欧米人と日本人の薬物動態を比較することを目的に、上述した日本人血友病患者より得られた検体を分取し、FVII:Agが測定された。本検体は採血後に凍結・融解が2回繰り返されており、この操作によるFVII:Ag量の低下を補正するため、日本人の検体の実測値に1.133を乗じた値が用いられた。また、欧米の健常人において、本薬は20~320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量範囲で薬物動態の線形性が確認されている(後述)ことから、欧米人(投与量:17.5、35およ

び70 μ g/kg)と日本人(投与量:120 μ g/kg)の血漿中FVII:Ag濃度を用量1 μ g/kgあたりに標準化することにより比較が行われた。その結果、日本人と欧米人の用量1 μ g/kgあたりの最高血漿中FVII:Ag濃度に差は認められなかった(日本人:7.55 \pm 0.91ng/mL、欧米人:9.0 \pm 2.6ng/mL)。用量1 μ g/kgあたりの血漿中濃度推移曲線下面積に関しても日本人と欧米人に差は認められなかった(日本人:32.66 \pm 5.64ng \cdot h/mL、欧米人:40.13 \pm 11.00ng \cdot h/mL)。また、日本人患者におけるFVII:Agの $t_{1/2}$ は2.9~4.0時間(調和平均:3.3時間)であり、上述の欧米人患者の値(2.0~5.4時間(調和平均:3.6時間))と差は認められなかったことから、rFVIIaの薬物動態に関しては日本人と欧米人で大きな違いはないと推察された。さらに、FVII:Cについても、日本人の血友病患者より得られた検体を用い、凝固一段法による測定が試みられたが、血漿中FVII:C活性は室温保存により低下することが明らかにされたことから、融解状態で一定時間放置された日本人血漿検体を用いてFVII:C活性を測定することは困難であった。なお、FVII:C活性の絶対値に依存しないと考えられる $t_{1/2}$ に関しては、日本人(調和平均:2.8時間)と欧米人(調和平均:2.70時間)ではほぼ同程度であった。

アセノクマリンを前処置した欧米の健常人を対象とした用量漸増オープン試験(5~320 μ g/kg)および無作為割付プラセボ対照二重盲検試験(5~80 μ g/kg)において、ポピュレーションファーマコキネティクスを用いた検討が行われた。その結果、投与後10分のFVII:Cが最高値を示すと仮定して線形性を解析したところ、20~320 μ g/kgの範囲で本薬の薬物動態は線形であることが示唆された。また、20 μ g/kgより高用量の本剤を投与した場合、FVII:Cの薬物動態は2-コンパートメントモデルに適合し、 $t_{1/2\beta}$ は2.20~3.41時間(中央値:2.40時間)であった。プロトロンビン時間の延長が認められる欧米人の肝疾患患者に本剤(5、20および80 μ g/kg)を漸増投与した場合、最高血漿中FVII:C値は線形的に上昇することが確認された。

なお、パイロットスケール(500L)で製造された本剤と実生産スケール(5,000L)で製造された本剤の同等性試験が欧米人の血友病A患者12例を対象に行われ、血漿中のFVII:Cの最高値および $t_{1/2}$ は同等であることが確認された。

申請者は、当初、欧米人および日本人における本剤の薬物動態試験成績の比較のみから、海外臨床試験成績の日本人への外挿は妥当であるとしていた。審査センターでは、FVII:Agの体内動態に関して日本人と欧米人で大きく異ならないとする申請者の主張は了承したが、本剤が日本人と欧米人において薬力学的に差のないことが確認できないことから、提出された薬物動態試験の成績のみで、本剤の海外臨床試験成績を日本人に外挿することは妥当でないと判断した。その後、国内で実施された第I/II相臨床試験成績が提出され、これに基づき、海外臨床試験成績の外挿が別途検討されている(ト項参照)。また、FVII:C等の定量方法、検出限界を詳細に記載するよう指示する等、資料概要の記載を適切に整備させた。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本剤の第I相試験は、第VIII因子に対するインヒビターを保有する血友病A患者の2例を対象として、2用量(35、70 μ g/kg)の単回投与における安全性と薬物動態の検討を目的

として平成2年6月より平成3年3月まで実施された。次いで、薬物動態および長期投与における安全性と止血効果の検討を目的とした第Ⅲ相試験がオープン試験にて、平成3年6月より平成5年3月にかけて17例で実施された。この試験では、インヒビターを保有する血友病AおよびB患者を対象として、70 μ g/kgの単回投与における安全性および薬物動態の検討、ならびに長期投与での出血に対する治療における有効性・安全性の検討が行われた。その後、平成6年7月「希少疾病用医薬品」に指定され、これら臨床試験結果で平成8年2月14日承認申請が行われた。しかしながら、国内で実施されたこれらの臨床試験はいずれもGCP不適合であることが指摘され

平成9年3月5日、本剤の申請が取り下げられた。その後、国内にて第Ⅰ/Ⅱ相試験として再試験を実施するとともに、海外臨床試験データを使用して、今回再申請されたものである。

海外では、1988年（昭和63年）より計16の臨床試験が実施され、患者520例および健常人32例を対象として2,455回の出血に対して本剤が投与された。これら臨床試験の成績から、本剤はインヒビターを保有する血友病AおよびB患者において、出血治療および手術時の治療に有効で安全な薬剤であることが示された。検証的試験とされる主要3試験のうち、米国で実施された手術時の治療試験（海外試験01）では、手術施行患者に35または90 μ g/kgのいずれかの用量を無作為に割り付け、二重盲験下で手術直前および術後に投与して、手術時における本剤の有効性・安全性を評価した。米国で実施された在宅投与試験（海外試験02）では、関節内および筋肉内出血に対し、在宅にて90 μ g/kgの自己注射が行われた。また、同じく米国で実施された緊急使用試験（海外試験03）においては、生命または四肢に危険を及ぼす重篤な出血に対し初回用量を90 μ g/kgとし、120 μ g/kgまで増量できる規定により治験が行われた。いずれの試験においても止血効果は良好であり、安全性に問題が認められることはなかった。

国内再試験である第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験は、平成9年12月より開始され、平成11年1月までの治験期間で国内試験1および2として実施された。国内試験1（8例）において、120 μ g/kgの単回投与における薬物動態および安全性を検討した結果、120 μ g/kgの用量における安全性が確認され、また、日本人における本剤の薬物動態は欧米人と違いがないと考えられた（へ項参照）。したがって、申請当時は当該国内試験をもって、薬物動態および内因性・外因性民族的要因の検討から外国臨床試験成績の日本人への外挿が可能と判断され、申請資料が作成された。その後、国内試験2の解析および報告書作成が完了し、海外臨床試験成績の日本人への外挿に用いるため、評価資料として本資料が追加提出されている。なお、先に国内で実施した2つのGCP不適合試験成績は参考資料として添付されている。

今回の申請の中心的評価資料である国内試験2では、インヒビターを保有する日本人血友病患者10例（試験1に参加した7例に新たに3例を加えた10例）の24週間の出血治療における本剤60～120 μ g/kgの安全性および有効性が検討されている。治療開始初回出血時の投与量は原則として90 μ g/kgとし、その後は出血部位、出血の程度、症状などにより60～120 μ g/kgの範囲で投与する規定であった。計171回の出血に対し、一回の平均投与量は97.0 μ g/kg、平均投与回数は6.4回（範囲：1～85回）であり、有効性解析対象の

157回の出血に対する有効性は58%であった。これらの投与は担当医の指導の下、在宅でも実施されていた。一回投与量、出血部位、投与回数と止血効果の間には一定の傾向は認められなかったが、初回投与から12時間までの投与間隔が3時間の場合の有効率は90%と高く、治療初期は3時間以内の投与間隔で投与を行うことが望ましいとされている。本試験で確認された止血効果は、海外の在宅治療試験（海外試験02）で同様の出血（関節内、筋肉内、皮膚粘膜出血など）に対して同様の用量（90 μ g/kg）で治療を行ったときの止血効果の成績と矛盾せず、本剤の止血効果が人種により異なる可能性は示唆されなかった。また、本剤との関連性が疑われる有害事象は発現せず、日本人における有害事象の発現頻度が海外と比較して高いことはなかった。

以上より、海外における有効性・安全性データは日本人に外挿可能と考えられ、海外で実施された手術時の治療試験（海外試験01）および緊急使用試験（海外試験03）の試験成績に基づき、国内試験2では検討されなかった手術時の出血および生命または四肢に危険を及ぼす重篤な出血に対しても本剤は有効で安全な薬剤であるとしている。

審査センターでは、本剤の用法・用量の設定根拠となっている国内試験2の投与量（90 μ g/kg）が、当初の国内試験（GCP不適合試験）での投与量（70 μ g/kg）から増量されていることから、その経緯について説明を求めた。これに対し、申請者より、①EUで承認となった投与量は90 μ g/kgを基本としていること、②この投与量は海外で実施された臨床試験の結果より、有効性および安全性の面から特に問題は認められなかったこと、③今回の第I/II相試験は薬物動態試験により120 μ g/kgまでの安全性が確認された後に実施したことから、海外と同じ投与量（90 μ g/kgを基本とし、60~120 μ g/kgの範囲で調節する）を用いたことを妥当と考えている旨の回答を得、これを了承した。

また、本剤の用法・用量について、治療対象となる出血の種類により異なる可能性があるのではないかと尋ねた。申請者より以下の回答を得た。すなわち、本剤の臨床開発の初期には軽度出血には低用量、重度出血には高用量で治療する考え方であったが、高用量での本剤の安全性が確認された開発後期には、出血の重症度にかかわらず確実な止血効果の期待される十分な用量を用いるべきと考えられるようになった。また、出血の種類および重症度は、1回当たりの投与量（最高血中濃度）よりも、むしろ投与間隔および総投与回数（血中濃度の持続時間）の設定に際して考慮されるべきとされ、初回投与量が固定され、投与間隔および総投与回数は適宜調整されるようになった。さらに、本剤の血中半減期も考慮し、臨床試験結果から2~3時間間隔の投与を採用した。審査センターはこれらの回答を了承した。

次に、本剤の有効性評価において、在宅治療での評価および出血治療ごとに行われていることの妥当性について尋ねた。これに対し、申請者より、在宅治療における止血効果評価は、被験者が記入した「在宅治療投与記録」と問診により、担当医が止血効果判定基準に準じ評価することで、治療歴の長い被験者の判断と専門医の経験により可能であるとの回答を得た。また、出血治療毎の有効性評価に関しては、以下の回答を得た。対象患者の出血治療回数は一回のみから数十回まで様々であり、多数回の出血治療を受けた特定の患者における止血効果が、全体の止血効果の評価に大きく寄与する可能性があることは否め

ないが、同じ患者の同じ部位の出血でも、その止血効果は、出血の重症度、出血の開始から治療までの経過時間により様々であり、患者ごとに有効性を評価することは困難である。海外では、重症度の異なる出血ごとに試験が実施されたが、各々の試験において同様の有効率が得られ、本剤の止血効果が出血の重症度により大きく異なることはないと考えられる。また、出血の重症度を客観的な基準を用いて判定することは困難であり、さらに、出血ごとに本剤の総投与回数および投与頻度が異なるため、重症度別の止血効果を厳密に比較することは困難であると考えられる。なお、血友病患者の出血治療では、可能な限り早期に治療を開始することが止血を得る上で最も重要とされており、出血を生じてから治療を開始するまでに経過した時間が短いほど治療は容易であり、このような症例では止血効果が高く評価される可能性があると考えられる。以上のとおり、全く同じ条件で患者の止血効果を比較することができないという血友病における出血治療の特性を考慮すれば、出血治療ごとに有効性を評価することは妥当と考えられたという回答を得、審査センターはこれらの回答を了承した。

安全性に関しては、本剤が血栓症やDIC誘発の可能性を持つことから、前述の海外の主要試験に、フランス、イタリア、オランダおよび米国で行われた用量設定試験（海外試験04）を加えた4試験での死亡例11例の詳細および海外での市販後の重篤な有害事象についての最新の情報を概要に記載させた。なお、得られた最新の情報からは4例の心筋梗塞が報告されているのみでDICの報告はなされていない。また、国内試験1における本剤投与に伴うrFVIIaに対する抗体価および海外試験04における本剤投与に伴うrFVIIa、BHK細胞たん白質、マウスIgGおよびウシ血清たん白質に対する抗体価のデータを提出するよう求めた。申請者より、rFVIIaに対する抗体価は、国内試験10例では24週後でも全例カットオフ値以下、海外試験04の複数回投与41例を含む76例での検討においても全例で抗体産生は認められなかったとの回答を得た。また、BHK細胞たん白質に対する抗体価は本剤投与後の全例でカットオフ値以下であったものの、マウスIgGおよびウシ血清たん白質に対する抗体価が本剤投与前よりカットオフ値以上であり、本剤投与後においてもその値が持続する患者が数例認められたが、本剤投与に起因すると思われる抗体価の上昇は認められなかったことから、これらの抗体が本剤投与により新たに産生された可能性は示唆されないとの回答を得、これを了承するとともに、これらの結果を概要に記載させた。

さらに、審査センターは海外データとのブリッジングに関する妥当性について説明を求めた。申請者は、国内試験1と海外試験07から薬物動態の比較を行い、海外のデータと国内のデータの間で薬物動態が大きく異なることはない判断し、さらに、止血効果に関して国内試験2と海外試験02の成績が同様であり、かつ安全性の点でも海外と比較して有害事象の発現頻度が高いわけではないという判断から、日本では臨床試験が行われていない領域である手術時の治療および緊急使用においても、海外の臨床試験（海外試験01、03）の結果が日本人に外挿可能であるとしている。審査センターは薬物動態の比較は必ずしも十分であるとはいえないが、提出されている止血効果および安全性の比較により本剤の海外臨床試験成績の外挿は十分可能であると判断したが、この判断の妥当性については調査会における検討が必要であると考えた。

審査センターは、海外で承認されている効能・効果に関して、EUではインヒビター力

価の記載があるため、本邦においても、この規定を効能・効果欄に記載する必要性について尋ねた。これについては、インヒビター値が10BU/mLを超える high responder が第Ⅷ因子または第Ⅸ因子を含有しない製剤で治療を受けることでインヒビター値が減少し、10BU/mL未滿に低下することがあることから、このような本来 high responder であるが、場合によってはインヒビターが低値を示す症例は、本剤の適応対象であり、インヒビターを一定値以上保有する患者に本剤の投与を限定することは適切ではないとの回答を得た。審査センターは、本剤が血友病患者の止血管理に広く使用されるものではなく、インヒビターが発生した血友病患者のみに限定されると判断し、この回答を了承した。

また、国内試験2においては、併用禁止薬（非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド製剤および抗線溶剤）の投与を理由に、14出血が解析除外とされているため、本来、本剤無効例と扱うべき症例を有用性の解析から除外している可能性があるとして判断し、症例取扱いの妥当性を検討させた。申請者より、止血効果への影響が不明であるため、14出血を除外して解析したとの回答を得たが、これらの出血を含めた全出血を対象として止血効果に関する解析を行わせるとともに、この結果を概要に記載させた。さらに、概要中のプロトコルの概略として、投与間隔、併用禁止薬、在宅治療および症例取扱いの基準を追記させた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果および審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱）があったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果適合とされ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、当該申請に係る効能・効果全てにおいて、日本人における本剤の有効性および安全性が厳密に確認されているとはいえないまでも、広範な海外臨床試験成績およびこれらのブリッジングを可能とする国内臨床試験成績の内容から、日本人に対しても本剤の有用性は十分に期待できること、および第Ⅷ因子または第Ⅸ因子に対するインヒビターを有する血友病患者にとっては、本剤を用いたバイパス療法の適用が可能となることにより、既存の治療法（血漿交換後の第Ⅷ因子または第Ⅸ因子製剤の投与あるいは免疫寛容療法）に比べて負担が緩和されることから、特に下記①および②について調査会における審議により、その妥当性が確認されるならば、一定の条件を付したうえで可及的速やかに本剤を承認することが望ましいと判断した。その他、下記③についても調査会において特に議論される必要があると考えた。

- ① 国内試験 1 と海外試験 07 による薬物動態の比較、ならびに国内試験 2 と海外試験 02 による止血効果および安全性の比較から、海外臨床試験成績の日本人への外挿が十分可能であるとした審査センターの判断が妥当であるかどうか。
- ② 海外臨床試験成績の外挿が可能である場合、本剤の適用のうち、「重篤な出血」および「手術時」に関しては、本邦での臨床経験がなく、また、「軽度から中等度の出血」についても限られた経験しか得られていないことから、本剤の承認後において、十分な市販後調査の実施を義務付け、その結果を踏まえて、必要に応じて、用法・用量等の承認事項の見直しを行わせる必要があると考えられるが、この判断が妥当かどうか（具体的には、全数調査を実施し、早い時期にその結果を当局に報告させる等）。
- ③ 本剤の対象患者について、インヒビター値での制限を設定していないが、仮に本剤が承認された場合、本剤が血友病患者の止血管理の第一選択薬とはなり得ず、また、本剤の対象については、インヒビター値を一定以上保有する患者に特に限定しなくても、医療の場で適正に使用されると考えた審査センターの判断が妥当であるかどうか。

調査会における審議概要

血液製剤調査会

1. 審議経過

〔調査会開催日〕：平成 11 年 9 月 28 日（1 回目）

平成 11 年 10 月 26 日（2 回目）

〔調査会の結論〕：提出された資料よりみて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。

製剤は毒薬及び劇薬に該当しない。

2. 調査会報告書

本薬の物理的・化学的性質に関して、主要な *N*-グリコシド結合型糖鎖の構造解析の結果があれば、それを示した上で、糖鎖の末端シアル酸量が血中クリアランスに影響する可能性があることから、本薬の末端シアル酸量を規格化する必要性について、調査会は申請者に説明を求めた。それに対して、申請者から、本薬の主要な *N*-グリコシド結合型糖鎖の構造解析の結果が提出されたが、糖鎖末端シアル酸量の規格化に関しては、トリプシン処理した本薬の逆相液体クロマトグラム上の、グリコシル化された 位の を含むグリコペプチドの 4 ピーク（それぞれ ～ 個のシアル酸残基を含むグリコペプチドのピークと考えられる）のうち、 個のシアル酸残基を含むグリコペプチドのピークについて、そのピーク面積を ロットの原薬間で比較したところ、ロット間の変動が小さかったことから、糖鎖の末端シアル酸量を規格化する意義は乏しいものと判断したとの回答がなされ、調査会はこれを了承した。

原薬及び製剤の規格及び試験方法に関して、調査会では、確認試験として設定されている試験方法 が、別の規格試験項目である比活性の試験方法と同一であったことから、他の試験法への変更を検討するよう指摘した。それに対して、原薬の確認試験として が、製剤の確認試験として が新たに設定され、また、それに伴って、原薬の確認試験の 1 項目とされていた が、示性値に変更され、調査会はこれらの変更を了承した。

また、調査会では、原薬及び製剤の定量法として、本薬の生物活性を直接反映した試験法ではなく、理化学的試験法である 液体クロマトグラフ法を採用した妥当性について説明を求めた。当該分離条件では、本薬の溶出する位置に、本薬と

が重なって溶出する可能性があるが、これら のうち、

については、

純

度試験によって規定していることから、今回設定した 液体クロマトグラフ法は、定量法として十分意義があると考えたとの回答が提出されたため、調査会はこれを了承した。

その他、主培養工程で用いられる 及びウシ血清の安全性、セル・バンク更新時の管理試験判定基準の妥当性、実測値を踏まえた上での規格値設定根拠の妥当性、規格試験項目である比活性の試験方法の妥当性等について、申請者に説明を求めたところ、いずれに対しても、適切な説明及び対応がなされたので、調査会はこれらを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、調査会では、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は、適正になされており、また、原薬及び製剤の規格及び試験方法も、品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

本剤の臨床試験成績に関して、調査会では、本剤の海外臨床試験成績の日本人への外挿（ブリッジング）について、国内で実施された第 I/II 相試験のプロトコールが、試験 1（薬物動態及び安全性確認のための試験）及び試験 2（止血効果及び安全性確認のための試験）ともに、投与量等、いくつかの重要な点において、海外試験のプロトコールと異なっていたことから、提出された資料からは、薬物動態及び臨床効果のいずれにおいても、ブリッジングが成立していると認めることは困難であると結論した。これを踏まえて、国内試験 1 及び試験 2 に関する資料のみを添付資料とし、その他の臨床試験成績（全ての海外臨床試験成績及び GCP 不適合国内臨床試験成績）については、全て参考資料とするよう申請者に指示した上で、本剤の審議は、これらの国内試験成績に基づいて、継続することとした。また、海外において承認されている出血の種類及び程度に応じた用法・用量は、当初、「用法・用量に関連する使用上の注意」に目安として記載されていたが、これらの根拠となるデータが参考資料に変更されたことから、用法・用量の記載と混同しないよう「重要な基本的注意」に記載することとさせた。

本剤の手術時の止血効果に関して、国内臨床試験では検討されておらず、さらに海外臨床試験において検討された症例については、いずれも血中に大量の組織因子が流入する危険性のある手術ではないと考えられることから、調査会では、手術の種類及び程度に関して、本剤の適用に制限を設ける必要はないか申請者に尋ねた。それに対して、申請者からは、手術の種類及び程度の定義が困難なこと、並びに血栓症発現の危険性が出血多量の危険性を上回るかどうかを一律に判断することが困難なことから、手術の種類及び程度に関して、一定の基準を設けて本剤の使用を制限することは現実的ではないと考える。しかし、大手術時には、組織因子が正常とされる範囲を超えて発現して、本剤投与による血栓形成や播種性血管内凝固症候群（DIC）発症の可能性が否定できないことから、進行性アテローム硬化症及び挫滅創と同様に、大手術における本剤の使用についても、「重要な基本的注意」で「注意深く観察を行い、過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと」との注意喚起を行うとの回答が提出された。調査会では、このような状況下での処置方法が、具体的に記載されていなかったことから、大手術時等、組織因子が正常とされる範囲を超えて発現すると予測される際に備え、具体的な処置方法を記載するよう、また、それが記載できない場合には、これらの適用を「原則禁忌」とすることを検討するよう指摘した。申請者は、今までに得られているデータを更に精査したところ、海外の申請に用いられた臨床試験成績の中から 2 例の DIC 発症症例が認められたが、いずれも本剤の単独使用によるものではなく、因果関係についても 1 例は評価不能であると最終評価され、もう 1 例も関連ありとされたものの本剤投与後、第 IX 因子製剤等

を投与することにより、状態が安定した事例であった旨回答するとともに、組織因子が正常とされる範囲を超えて発現されると予想される患者においては、過剰な凝固活性化または血栓を示す徴候・症状の出現に対して、注意深く観察を行うよう十分に注意喚起する必要があるものの、まず本剤等の投与によって止血を得ることが重要であると考えられることから、投与しないことを原則とする「原則禁忌」ではなく、「慎重投与」とする方が適切であると考え、「慎重投与」に変更するとの回答が提出された。さらに、申請者から、仮に本剤が承認された場合には、再審査期間中に本剤を投与した全患者を対象に市販後調査を実施して情報収集に努めるとともに、それを臨床の場に迅速にフィードバックすることによって、一層の安全対策を図るとの回答が提出されたことから、調査会は回答を了承した。

国内臨床試験において、本剤大量投与の経験が少ないと思われたことから、この点についても、申請者の見解を求めたところ、試験2において、1出血あたり最大85回の投与が行われていること、及び仮に承認された場合には、使用成績調査において、本剤投与全例を対象として十分な調査を実施する予定であることが説明されたことから、調査会はこれを了承した。さらに、調査会は、海外での臨床試験の結果も踏まえると、1出血に対して100回以上の投与例もあることから、総投与量の上限の規定、または本剤投与を無効と判断するための判断基準を設定する必要があるか、申請者の見解を求めた。申請者より、多種多様な出血に対して、投与回数の上限を設定すること及び一律に無効の判断基準を設定することは極めて困難であり、あくまで血友病治療の専門医である主治医の臨床的判断によるべきものと考えられる旨の回答を得、調査会はこれを了承した。

重度のグラム陰性菌感染症等によるエンドトキシン血症の患者での、本剤投与によるDIC発症の可能性に関して、エンドトキシンを投与したウサギに本薬を投与した薬理試験の結果から、DIC発症の可能性は少ないと考えられると、当初、申請者は主張していた。しかし、①実際の患者においては感染症の程度が様々であるにもかかわらず、当該薬理試験において投与されたエンドトキシン量は最高でも計60 μ g/kgに過ぎないこと、並びに②ウサギとヒトの凝固線溶系の異同、及び本薬を含む血液凝固関連因子の濃度の測定に用いた抗体の種特異性について適切な考察がなされていないこと等の理由から根拠が薄弱であると、調査会は判断し、感染症、特にグラム陰性桿菌感染症が強く疑われる患者に対する本剤投与の安全性について、使用上の注意において十分な注意喚起を行う必要はないか検討するよう申請者に指示した。これに対して、申請者は、凝固線溶系に種差があることを考慮すると、ウサギDICモデルを用いた当該薬理試験の結果のみでは、動物試験での結果をヒトに外挿するには不十分であると考えられると回答した。今後、サルにおけるエンドトキシン誘発DICモデルを用いて、本薬とエンドトキシンの相互作用についての追加検討を行うこととし、その成績が得られるまでは、敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者を「原則禁忌」とするとの申請者からの回答が得られたため、調査会はこれを了承した。

調査会では、本剤に関して、国内臨床試験での症例数が少ないこと及び適用対象が限られていたことから、仮に本剤が承認された場合における市販後調査の概略(案)を提出するよう申請者に指示した。申請者から、登録期間内に本剤を使用した全症例を収集対象とし、調査期間を5年間、及び1症例あたりの標準的な観察期間（使用期間）を2年間とした使用成績調査実施計画概要(案)が提出された。これに対して、調査会は、市販後調査計画(案)

は、本剤の有効性及び安全性を綿密に検討し得るように作成するよう指摘した。具体的には、①本申請時の国内臨床試験と比較して、同等以上の情報を収集できるような計画(案)とすること、②使用成績調査は全例調査とし、その調査期間は再審査期間の終了時までとすること、③使用成績調査においては、各症例について本剤投与後最低半年間の追跡調査を実施し得るよう努めること、④特に、手術時、感染症併発時等、これまで国内における使用経験がなく、組織因子が流入してDICを引き起こす可能性のある症例に対しては、より長期かつ詳細な観察を行うこと、⑤本剤に対する抗体の産生状況、並びに抗体が産生した場合における本剤の有効性及び安全性について十分に検討すること等を、申請者に指摘した。さらに、調査会は、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出するよう指導した。これらを受けて、申請者から、再審査期間終了時までを調査期間とし、登録期間内(再審査期間終了半年前まで)に本剤を使用した全例について調査する方式で、①投与開始後2年間は、国内臨床試験と同一の基準を用いての有効性の判定及び安全性についての詳細な観察、それ以後は、安全性の観察を中心とした(投与中止の場合は、中止から半年後まで)使用成績調査計画(案)(DIC、血栓症等、過度の全身性凝固亢進発現及び凝固系異常の発現の可能性、並びに本薬に対する抗体の産生の可能性は重点調査項目とされている)、②手術時における使用について、1症例あたりの観察期間を6カ月に設定した特別調査計画(案)、並びに③本薬に対する抗体価を測定した全症例を対象とした特別調査計画(案)が提出された。再審査期間中は、1年ごとに当該期間中に収集した全症例について、有効性及び安全性に関する症例報告を行い、承認後5年以内に中間解析を実施し、当該解析結果を報告するとされたことから、調査会はこれらを了承した。

以上のような審議の結果、以下の承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないとの結論に達した。なお、指導事項については、以下の通り。

本申請は新有効成分含有医薬品としての申請であることから、特別部会に上程することとした。また、本剤は毒薬及び劇薬に該当しないと判断した。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

[指導事項]

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに当局に行った上、5年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

平成 12 年 1 月 31 日

審査概要書 (その 2)

医薬品医療機器審査センター

医薬品医療機器審査センターは、平成 11 年 10 月 26 日の血液製剤調査会での審議以降、申請者に対して調査会から指摘のあった規格等の整備を行わせた。本剤に係る最終的な医薬品医療機器審査センターの判断は以下の通りである。

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び血液製剤調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、指導事項については、以下の通り。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

[指導事項]

本剤の市販後調査に関しては、有効性及び安全性に関する症例報告を 1 年ごとに当局に行った上、5 年以内に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として当該解析結果を当局に提出すること。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)の第1の2(1)ア(ア)に該当する医薬品(希少疾病用医薬品)(平成12年3月10日承認)]

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
注射用ノボセズン1. 2mg 注射用ノボセズン2. 4mg 注射用ノボセズン4. 8mg	ノボノルデイスク ファーマ(株)	ヒト肝癌細胞(Hep G2細胞株)のmRNAに由来するヒト第Ⅷ因子cDNAの発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される406個のアミノ酸残基(C ₁₉₆₂ H ₁₀₆₂ N ₁₆₀ O ₆₁₈ S ₂₈ ; 分子量: 45, 513. 22)からなる糖たん白質(分子量: 約50, 000; 二本鎖型99%以上) glycoprotein. (molecular weight: ca. 50, 000; two-chain form >99% consisting of 406 amino acid residues (C ₁₉₆₂ H ₁₀₆₂ N ₁₆₀ O ₆₁₈ S ₂₈ ; molecular weight: 45, 513. 22) produced in syrian hamster kidney cells by expression of human Factor VII-cDNA derived from mRNA of human hepatocellular carcinoma (Hep G2 cell line) (一般的名称: エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え) eptacog alfa (activated) (genetical recombination)) 1バイアル中、エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)を1. 32mg、2. 58mg、又は5. 10mg含有する注射剤 効能・効果は別紙1 (血液製剤類: 634)	10年 規制区分 劇薬(原体) 指定医薬品 要指示医薬品	(注2) 承認条件は「今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関する十分な市販後調査を実施すること。」

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

別紙 1

注射用ノボセズン1, 2mg
注射用ノボセズン2, 4mg
注射用ノボセズン4, 8mg

<ノボ ノルディスク ファーマ(株)>

<効能・効果>

「血液凝固第Ⅷ又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血液凝固第Ⅷ因子欠乏症(血友病A)患者又は第Ⅸ因子欠乏症(血友病B)患者の出血抑制」