

## 審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日  
医薬食品局審査管理課

- [ 販 売 名 ] rHSA 原液、アルビースト注 25%、同 5%  
rHSA 原液 - バイファ、アルブレック注 25%、同 5%
- [ 一 般 名 ] 人血清アルブミン ( 遺伝子組換え )
- [ 申 請 者 ] 三菱ウェルファーマ株式会社、株式会社バイファ
- [ 申請年月日 ] 平成 9 年 10 月 29 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 19 年 7 月 25 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上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

医療事故防止の観点から、販売名を変更することとした。

## 審査報告書

平成 19 年 7 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 ] rHSA 原液、アルビースト注 25%、同 5%<sup>1)</sup>  
rHSA 原液 - バイファ、アルブレック注 25%、同 5%<sup>2)</sup>
- [ 一 般 名 ] 人血清アルブミン ( 遺伝子組換え )
- [ 申 請 者 ] 株式会社ミドリ十字 ( 現・三菱ウェルファーマ株式会社 )<sup>1)</sup>  
株式会社バイファ<sup>2)</sup>
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 9 年 10 月 29 日
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] 25% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) を 12.5g/50mL  
含有する注射剤  
5% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) を 12.5g/250mL  
含有する注射剤
- [ 申 請 区 分 ] 医療用医薬品 ( 1 ) 新有効成分含有医薬品

### [ 化学構造 ]

アミノ酸配列 :

1 Asp-Ala-His-Lys-Ser-Glu-Val-Ala-His-Arg-Phe-Lys-Asp-Leu-Gly-Glu-Glu-Asn-Phe-Lys-  
21 Ala-Leu-Val-Leu-Ile-Ala-Phe-Ala-Gln-Tyr-Leu-Gln-Gln-Cys-Pro-Phe-Glu-Asp-His-Val-  
41 Lys-Leu-Val-Asn-Glu-Val-Thr-Glu-Phe-Ala-Lys-Thr-Cys-Val-Ala-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-  
61 Asn-Cys-Asp-Lys-Ser-Leu-His-Thr-Leu-Phe-Gly-Asp-Lys-Leu-Cys-Thr-Val-Ala-Thr-Leu-  
81 Arg-Glu-Thr-Tyr-Gly-Glu-Met-Ala-Asp-Cys-Cys-Ala-Lys-Gln-Glu-Pro-Glu-Arg-Asn-Glu-  
101 Cys-Phe-Leu-Gln-His-Lys-Asp-Asp-Asn-Pro-Asn-Leu-Pro-Arg-Leu-Val-Arg-Pro-Glu-Val-  
121 Asp-Val-Met-Cys-Thr-Ala-Phe-His-Asp-Asn-Glu-Glu-Thr-Phe-Leu-Lys-Lys-Tyr-Leu-Tyr-  
141 Glu-Ile-Ala-Arg-Arg-His-Pro-Tyr-Phe-Tyr-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Phe-Phe-Ala-Lys-Arg-  
161 Tyr-Lys-Ala-Ala-Phe-Thr-Glu-Cys-Cys-Gln-Ala-Ala-Asp-Lys-Ala-Ala-Cys-Leu-Leu-Pro-  
181 Lys-Leu-Asp-Glu-Leu-Arg-Asp-Glu-Gly-Lys-Ala-Ser-Ser-Ala-Lys-Gln-Arg-Leu-Lys-Cys-  
201 Ala-Ser-Leu-Gln-Lys-Phe-Gly-Glu-Arg-Ala-Phe-Lys-Ala-Trp-Ala-Val-Ala-Arg-Leu-Ser-  
221 Gln-Arg-Phe-Pro-Lys-Ala-Glu-Phe-Ala-Glu-Val-Ser-Lys-Leu-Val-Thr-Asp-Leu-Thr-Lys-  
241 Val-His-Thr-Glu-Cys-Cys-His-Gly-Asp-Leu-Leu-Glu-Cys-Ala-Asp-Asp-Arg-Ala-Asp-Leu-  
261 Ala-Lys-Tyr-Ile-Cys-Glu-Asn-Gln-Asp-Ser-Ile-Ser-Ser-Lys-Leu-Lys-Glu-Cys-Cys-Glu-  
281 Lys-Pro-Leu-Leu-Glu-Lys-Ser-His-Cys-Ile-Ala-Glu-Val-Glu-Asn-Asp-Glu-Met-Pro-Ala-  
301 Asp-Leu-Pro-Ser-Leu-Ala-Ala-Asp-Phe-Val-Glu-Ser-Lys-Asp-Val-Cys-Lys-Asn-Tyr-Ala-  
321 Glu-Ala-Lys-Asp-Val-Phe-Leu-Gly-Met-Phe-Leu-Tyr-Glu-Tyr-Ala-Arg-Arg-His-Pro-Asp-

( 次ページに続く )

341 Tyr-Ser-Val-Val-Leu-Leu-Leu-Arg-Leu-Ala-Lys-Thr-Tyr-Glu-Thr-Thr-Leu-Glu-Lys-Cys-  
 361 Cys-Ala-Ala-Ala-Asp-Pro-His-Glu-Cys-Tyr-Ala-Lys-Val-Phe-Asp-Glu-Phe-Lys-Pro-Leu-  
 381 Val-Glu-Glu-Pro-Gln-Asn-Leu-Ile-Lys-Gln-Asn-Cys-Glu-Leu-Phe-Glu-Gln-Leu-Gly-Glu-  
 401 Tyr-Lys-Phe-Gln-Asn-Ala-Leu-Leu-Val-Arg-Tyr-Thr-Lys-Lys-Val-Pro-Gln-Val-Ser-Thr-  
 421 Pro-Thr-Leu-Val-Glu-Val-Ser-Arg-Asn-Leu-Gly-Lys-Val-Gly-Ser-Lys-Cys-Cys-Lys-His-  
 441 Pro-Glu-Ala-Lys-Arg-Met-Pro-Cys-Ala-Glu-Asp-Tyr-Leu-Ser-Val-Val-Leu-Asn-Gln-Leu-  
 461 Cys-Val-Leu-His-Glu-Lys-Thr-Pro-Val-Ser-Asp-Arg-Val-Thr-Lys-Cys-Cys-Thr-Glu-Ser-  
 481 Leu-Val-Asn-Arg-Arg-Pro-Cys-Phe-Ser-Ala-Leu-Glu-Val-Asp-Glu-Thr-Tyr-Val-Pro-Lys-  
 501 Glu-Phe-Asn-Ala-Glu-Thr-Phe-Thr-Phe-His-Ala-Asp-Ile-Cys-Thr-Leu-Ser-Glu-Lys-Glu-  
 521 Arg-Gln-Ile-Lys-Lys-Gln-Thr-Ala-Leu-Val-Glu-Leu-Val-Lys-His-Lys-Pro-Lys-Ala-Thr-  
 541 Lys-Glu-Gln-Leu-Lys-Ala-Val-Met-Asp-Asp-Phe-Ala-Ala-Phe-Val-Glu-Lys-Cys-Cys-Lys-  
 561 Ala-Asp-Asp-Lys-Glu-Thr-Cys-Phe-Ala-Glu-Glu-Gly-Lys-Lys-Leu-Val-Ala-Ala-Ser-Gln-  
 581 Ala-Ala-Leu-Gly-Leu

- :ジスルフィド結合

分 子 式 :  $C_{2936}H_{4590}N_{786}O_{889}S_{41}$

分 子 量 : 66,438.21

本 質 :

(日本名) ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト血清アルブミン cDNA の発現により組換え体で産生される 585 個のアミノ酸残基 ( $C_{2936}H_{4590}N_{786}O_{889}S_{41}$ ; 分子量: 66,438.21) からなるたん白質

(英名) protein consisting of 585 amino acid residues ( $C_{2936}H_{4590}N_{786}O_{889}S_{41}$ ; molecular weight: 66,438.21), produced in a recombinant cell by expression of a human serum albumin-cDNA derived from human liver-mRNA

[ 特記事項 ] なし

[ 審査担当部 ] 生物系審査部

## 審査結果

平成 19 年 7 月 10 日

- [ 販 売 名 ] rHSA 原液、アルビースト注 25%、同 5%<sup>1)</sup>  
rHSA 原液 - バイファ、アルブレック注 25%、同 5%<sup>2)</sup>
- [ 一 般 名 ] 人血清アルブミン ( 遺伝子組換え )
- [ 申 請 者 ] 株式会社ミドリ十字 ( 現・三菱ウェルファーマ株式会社 )<sup>1)</sup>  
株式会社バイファ<sup>2)</sup>
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 9 年 10 月 29 日
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] 25% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) を 12.5g/50mL  
含有する注射剤  
5% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) を 12.5g/250mL  
含有する注射剤

### [ 審 査 結 果 ]

提出された資料から、本剤は「アルブミンの喪失 ( 熱傷、ネフローゼ症候群など ) 及びアルブミン合成低下 ( 肝硬変症など ) による低アルブミン血症、出血性ショック」の効能又は効果に対する有効性及び安全性が認められると判断する。

有効性については、人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) と血漿由来人血清アルブミンの物理的・化学的性質、非臨床試験成績、臨床試験成績から両者に違いが認められず、血漿由来人血清アルブミン製剤と同様に膠質浸透圧の改善及び循環血漿量の是正に効果を示すものと判断する。

安全性については、宿主であるピキア酵母由来不純物に起因するアレルギー様症状発現の懸念を除き、臨床的に問題となるような重篤な副作用は認められず、忍容可能であると判断する。しかしながら、特異的 IgE 抗体陽性例への投与経験が極めて少ないことから、酵母由来不純物に対するアレルギー様症状発現について、製造販売後に調査を行う必要があると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果、用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [ 効 能 又 は 効 果 ]

アルブミンの喪失 ( 熱傷、ネフローゼ症候群など ) 及びアルブミン合成低下 ( 肝硬変症など ) による低アルブミン血症、出血性ショック

### [ 用 法 及 び 用 量 ]

25% 製剤： 通常成人 1 回 50mL [ 人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) として 12.5g ] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

5% 製剤： 通常成人 1 回 250mL [ 人血清アルブミン ( 遺伝子組換え ) として 12.5g ] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

平成 11 年 8 月 13 日

## 審査概要書（その 1）

医薬品医療機器審査センター

### ・品目の概要

- [ 販売名 ] : rHSA 原液、アルビースト 25%、同 5%  
rHSA 原液 - バイファ、アルブレック 25%、同 5%
- [ 一般名 ] : 人血清アルブミン（遺伝子組換え）
- [ 申請年月日 ] : 平成 9 年 10 月 29 日（製造承認申請）
- [ 申請者 ] : ミドリ十字株式会社（現・吉富製薬株式会社）、株式会社バイファ
- [ 剤型・含量 ] : 25% 製剤 = 1 バイアル中 50mL [ 人血清アルブミン（遺伝子組換え）として 12.5g ] を含有する注射剤  
5% 製剤 = 1 バイアル中 250mL [ 人血清アルブミン（遺伝子組換え）として 12.5g ] を含有する注射剤
- [ 効能・効果 ] : アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック
- [ 用法・用量 ] : 25% 製剤 = 通常成人 1 回 50mL [ 人血清アルブミン（遺伝子組換え）として 12.5g ] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。  
なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。  
5% 製剤 = 通常成人 1 回 250mL [ 人血清アルブミン（遺伝子組換え）として 12.5g ] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。  
なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。
- [ 特記事項 ] : なし

### ・提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

#### イ．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

人血清アルブミン（HSA）は、主に肝臓において合成される 585 個のアミノ酸からなる分子量約 66.5kDa の糖鎖を持たないたん白質であり、生体内においては、種々の物質と結合し、それらを運搬する輸送たん白質として機能するとともに、その膠質浸透圧により血管内外の水分のバランス及び血液循環動態を維持している。現在、我が国においては、血漿由来人血清アルブミン（nHSA）製剤が、膠質浸透圧の改善が必要とされる場合及び膠質浸透圧を維持することによる循環血漿量の確保が必要とされる場合、すなわち「アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック」を効能・効果として広く使用されている。

しかしながら、nHSA 製剤については、国内献血による自給化が容易でないこと（平成 9 年時点における nHSA 製剤の国内自給率は 26%）、及び人に対する感染性物質の混入の可能性が完全には否定し得ないとの血液製剤に共通する安全性面での問題が残ることから、本剤、すなわち人血清アルブミン（遺伝子組換え）（rHSA）製剤の開発が行われた。

本剤は平成 11 年 8 月現在、外国において承認申請を行っておらず、また、臨床使用経験もない。

なお、「血液行政の在り方に関する懇談会」の報告書（平成 9 年 12 月 12 日）において、アルブミン製剤については、安全な遺伝子組換え製剤の開発が進められるべき旨の提言がなされてい

る。

#### ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

人血清アルブミン (HSA) は、585 アミノ酸残基より構成される分子量約 66.5kDa の単純たん白質で、分子内に 17 のジスルフィド結合を持っており、球状の 3 次構造をとる。

本薬、すなわち人血清アルブミン (遺伝子組換え) (rHSA) の製造方法に関して、HSA の構造遺伝子は、人肝臓組織由来の cDNA ライブラリーから完全長の HSA cDNA をクローニングすることにより得られ、それを含む発現ベクターを導入した宿主 (酵母 *P. pastoris*) の培養を行うことにより、宿主内で産生された rHSA 前駆体のプレ及びプロペプチドが、宿主のたん白質分泌機構によって切断され、成熟型たん白質として rHSA が培養液中に分泌される。培養には、血清を含まない培養液を用いることとされている。rHSA の開発時には、 $1\text{ m}^3$  規模培養及び  $10\text{ m}^3$  規模での培養が実施され、 $1\text{ m}^3$  規模の培養では 10 世代まで、 $10\text{ m}^3$  規模の培養では 10 世代までの培養において、組換え体 (当該発現ベクターを導入した酵母) の特性が安定に保持されることが確認されている。また、本薬の製造工程において、組換え体のセルバンクの管理試験が設定されている。

主培養の際に培養液中に分泌された rHSA は、培養液から菌体を分離した後、 $0.45\ \mu\text{m}$  クロマトグラフィー、 $0.45\ \mu\text{m}$  クロマトグラフィー、 $0.45\ \mu\text{m}$  処理、 $0.45\ \mu\text{m}$  処理等を組み合わせて精製される。原液中に存在する可能性のある酵母由来の DNA、酵母成分 ( $0.45\ \mu\text{m}$ ) が導入された酵母の培養液 ( $0.45\ \mu\text{m}$  及び  $0.45\ \mu\text{m}$ ) (酵母内成分) を含む) を rHSA の精製法に従って精製した画分) 及びマンナン (酵母の抗原の 1 つと考えられている細胞壁の主要構成多糖) 並びにエンドトキシンの全精製工程を通じての総除去率は、それぞれ  $0.45\ \mu\text{m}$ 、 $0.45\ \mu\text{m}$ 、 $0.45\ \mu\text{m}$  及び  $0.45\ \mu\text{m}$  と見積もられている。

精製後、溶媒組成及び HSA 濃度を調整した rHSA 原液 (以下、原液と省略) に、注射用水、安定化剤としてアセチルトリプトファン及びカプリル酸ナトリウム、並びに塩化ナトリウムを添加し、さらに、pH を調整した後、除菌ろ過及び充填密封して、バイアルごとに  $0.45\ \mu\text{m}$  (  $0.45\ \mu\text{m}$  分) を行うことにより、本剤は製剤化される。

本薬の構造決定、物理化学的性質及び免疫学的性質に関して、nHSA との同一性を確認するため、N 末端アミノ酸配列分析、C 末端アミノ酸分析、ペプチドマッピング、マススペクトロメトリー分析、X 線結晶構造解析、SDS-PAGE 及びウエスタンブロットティング、等電点電気泳動、HPLC、免疫学的分析等が実施されており、いずれの試験においても、本薬と nHSA との間に特段の差は認められなかった。また、膠質浸透圧、粘度及び多分子結合能に関しても検討されており、本薬と nHSA との間には、HSA 濃度  $0.45\ \mu\text{m}$  % までにおいて膠質浸透圧に差がないこと、並びにパルミチン酸、ビリルビン、ジアゼパム、サリチル酸及びワルファリンとの結合定数に大きな差がないことが示された。

原液及び製剤の規格及び試験方法は、日本薬局方 (日局) に基づいて設定されている。原液の試験項目としては、性状、確認試験 (免疫電気泳動法)、ペプチドマッピング、純度試験 (重金属、ヒ素、rHSA 重合体 (ゲルろ過 HPLC)、他のたん白質 (SDS-PAGE)) 及び酵母成分 (酵素免疫測定法)、塩化ナトリウム含量及び rHSA 含量 (たん白質窒素定量法) が、また、製剤の試験項目としては、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験 (rHSA 重合体)、塩素含量、ナトリウム含量、実容量試験及び rHSA 含量以外に、不溶性異物検査 (5% 製剤については、不溶性微粒子試験も)、無菌試験、エンドトキシン試験 (比濁法) 及び異常毒性否定試験が設定された。また、rHSA 参照品を含む各種標準物質についても規定されている。

なお、原液中に存在する可能性のある酵母由来の不純物としては、酵母成分、酵母由来 DNA 及びマンナンがあるが、原液の純度分析を行った結果、全て検出限界以下であった。また、このうち、原液への混入について規格として規定されているものは酵母成分のみであり、酵母由来 DNA 及びマンナンに関しては、[ ] [ ] 等とともに、工程管理試験として設定された。これら試験方法の概略は以下の通りである。

- ・ 酵母成分：ビオチン化抗酵母成分抗体を用いた酵素免疫測定法により、原液（rHSA として [ ] g 相当）中の酵母成分を測定（検出限界 [ ] ng/g rHSA、実測値及び規格値 [ ] ng 以下/g rHSA）
- ・ 酵母由来 DNA：[ ] mL の原液（[ ] mg/mL）から DNA を抽出して定量（検出限界 [ ] pg/g rHSA、実測値 [ ] pg/g rHSA 以下）
- ・ マンナン：原液から [ ] した後、[ ] によって試料中の遊離マンナンを [ ] の [ ] に分解し、[ ] クロマトグラフィーで分離、[ ] に検出して定量（検出限界 [ ] μg/g rHSA、実測値及び社内規格値 [ ] μg/g rHSA 以下）

なお、原液の純度試験として、重合体及び他のたん白質の混入量も規定されている。重合体の規格値は、ゲルろ過 HPLC によって得られるクロマトグラムにおいて、主ピークより保持時間の小さい全てのピークのピーク面積の総和が、主ピークのピーク面積の [ ] % 以下と設定されている。また、他のたん白質の混入量に関しては、SDS-PAGE による方法が設定され、一般的に用いられる分析用 SDS-PAGE ゲル 1 レーンに、rHSA [ ] μg 相当量をアプライし、標準溶液（[ ] [ ] [ ]）と並べて泳動後、銀染色を行った時、主バンド以外のバンドが、「[ ] [ ] [ ]」との規格が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（審査センター）では、rHSA が nHSA と同一の物理的・化学的性質を持ち、品質の面から、臨床的にも同等と見なせるたん白質であるか（特に、膠質浸透圧及び多分子結合能）及び本薬の精製工程では除去されずに混入する可能性のある酵母由来の不純物に関して、医薬品としての品質及び臨床的安全性を確保する上で、規格及び試験方法が適切に設定されているかの 2 点を重視しながら、製造方法、構造決定、物理的・化学的性質、並びに規格及び試験方法の審査を行った。以下に審査センターでの審査の概略を記載する。

に関して、rHSA と nHSA とのたん白質としての機能の同等性を確認するためには、HSA の物理的・化学的性質のうち、膠質浸透圧及び多分子結合能を指標として重視する必要があると審査センターは考えた。既にこれらのデータは申請者から提出されており、そのデータの範囲内では、rHSA と nHSA との同等性は示されていると判断した。しかしながら、この点については、臨床の場において HSA 製剤と併用される可能性の高い薬剤との結合能等、詳細な追加データが必要と考え、試験の実施を指示したところである（平成 [ ] 年 [ ] 月末報告書提出予定）。

また、rHSA 及び nHSA の等電点電気泳動結果、製剤の色調及び製剤中のカプリル酸含量に関して、審査センターでは申請者に考察を求め、提出された回答を了承した。

さらに、本剤は遺伝子組換え製剤であることから、最終製品の品質の恒常性を担保するために、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの管理方法だけでなく、製造方法及び工程管理試験に関しても、より詳細に記載する必要があると考え、資料概要中へ反映させた。また、精製工程でのウイルスバリデーションに関する検討結果が、資料中に示されていなかったことから、審査センターでは、ウイルスバリデーションに関する申請者の見解を求めているところである（初回調査会時に回答提出予定）。

原液及び製剤の規格及び試験方法に関しては、当初、規格試験項目のいくつかにおいて、規格設定根拠として、nHSA 製剤の生物学的製剤基準での規格値が用いられていたことから、審査センターでは、仮に rHSA が、品質における全ての面で nHSA と完全に同一であるとしても、nHSA

とは原材料及び製造方法が大きく異なるため、rHSA の規格においては、rHSA(原液または製剤)の実測値に基づいて規格値を設定し直すよう指導した。その結果、原液及び製剤の規格及び試験方法は日局に準じ、また、規格値は実測値から設定するとの申請者の回答を得たため、これを了承した。さらに、原液のペプチドマッピングの規格に関して、試験結果に再現性が乏しかったことから、審査センターでは、毎回、標準品(rHSA 参照品)を対照として試験を実施することとさせた。また、各規格試験法について、必要に応じて、規格値設定根拠の資料概要への詳細な記載及び規格値の見直し、並びに rHSA 参照品を含む各種標準物質の規定の見直しを指示し、いずれも適切な対応がなされたので、これらを了承した。なお、nHSA 製剤の規格試験項目にある熱安定性試験が、本剤において規格として設定されていないことから、その理由を尋ねたところ、本剤においては、HPLC 法による純度試験(重合体)が、別途、規格試験項目として設定されている等の理由から、試験項目として設定せず、さらに、年 1 回の法定定期点検等で一時的に製造設備を運休する場合、社内試験として、熱安定性試験を実施する予定であるとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

に関して、本剤は、標準臨床用量が 1 回あたり rHSA として 12.5g であり、さらに、臨床試験においては、1 日 125g が投与された症例もあること(ト項参照)から、酵母を宿主とした他の遺伝子組換え製剤に比べて、製剤中への酵母由来の不純物の混入については、特に注意を払うべきであり、不純物の混入限度の規格(工程管理試験における社内規格も含む)も、より厳しく設定すべきであると審査センターは考えた。そこで、申請者に対して、原液における酵母由来不純物の混入限度に関して、特に、臨床的な安全性を担保する観点から、各成分について規格設定の必要性、並びに規格として設定されている成分については、試験方法及び規格値の妥当性について、詳しく説明するよう求めた。それに対する申請者の回答の概略は、以下(1)~(3)の通りである。

- (1) 原液の規格中、純度試験(酵母成分)によって含量が規定されている酵母成分に関しては、本試験に用いる抗酵母成分抗体は、多様な分子量を有する酵母成分中の抗原に対して反応性を有すること、抗原性の低い酵母成分を特異的かつ高感度に測定し得る分析法が現時点では開発されていないこと、及び本法での検出限界は  $\blacksquare$  ng/mL ( $\blacksquare$  ng/g rHSA) と高感度であることから、酵母成分の微量定量法として本法は適切であると考えられる。さらに、サルを用いた安全性試験(7 日間反復静脈内投与、酵母成分の投与量 1.0  $\mu$ g/kg/日以下)において、酵母成分投与による特異的な変化は認められなかったこと(二項参照)から、仮に検出限界量の酵母成分が本剤中に含まれていた場合においても、本剤の安全性は確保されていると考える。酵母成分については、原液における規格試験項目に設定された。
- (2) 酵母由来 DNA に関しては、採用した試験法における検出限界は  $\blacksquare$  pg/ $\blacksquare$  g rHSA ( $\blacksquare$  pg/g rHSA) であり、参考までに、動物株化細胞から生産される医薬品に関して、非経口剤中の宿主由来 DNA 残存量について、WHO が発がんリスクを無視できるレベルとして現在推奨している「製剤 1 投与量あたり 10ng 以下」との値("WHO Requirements for the Use of Animal Cells as in Vitro Substrates for the Production of Biologicals". In: Brown F, Griffiths E, Horaud F, Petricciani JC eds., *Safety of Biological Products Prepared from Mammalian Cell Culture (Dev. Biol. Stand. 93)*, p. 141, Karger, Basel, 1998)と比較しても、本検出限界値は、その  $\blacksquare$  であること、及び各精製工程における DNA 除去率から算出した精製 rHSA 溶液中の DNA 量は  $\blacksquare$  pg/ $\blacksquare$  g rHSA と推定されることから、本剤中の DNA は、特に問題となるレベルでないと考えられる。
- (3) マンナンに関しては、採用した試験法における検出限界( $\blacksquare$   $\mu$ g/ $\blacksquare$  g rHSA) は、現在の技術的限界に近い水準である。各精製工程における *S.cerevisiae* 由来マンナン

除去率から算出した精製 rHSA 溶液中のマンナン量は  $\blacksquare$   $\mu\text{g}$   $\blacksquare$   $\text{g rHSA}$  以下 (通常臨床用量において、体重 60kg の人では 1 回  $\blacksquare$   $\mu\text{g/kg}$  以下) と推定されるが、酵母成分または酵母内成分のモルモットにおける抗原性試験 (能動的全身性アナフィラキシー反応) において、生理食塩液感作群に酵母成分 または酵母内成分 1mg (マンナン含量は  $\blacksquare$  ~  $\blacksquare$   $\mu\text{g/kg}$ ) を静脈内投与したところ、非特異的アナフィラキシー反応が誘発されたこと (二項参照) を踏まえ、仮に検出限界量のマンナンが本剤中に含まれていた場合、臨床使用において、マンナンによる非特異的アナフィラキシー反応が誘発される可能性は否定し得ない。そこで、追加試験として、本剤をモルモットに投与可能な最大量 (人に換算して 60 バイアル相当) まで投与したところ、アナフィラキシー反応が観察されなかったこと (二項参照) から、本剤中のマンナンの混入は、実質的には、本検出限界よりも極めて低いレベルであると推察される。

以上の回答に加えて、酵母由来 DNA 及びマンナンに関して、工程管理の中間段階で、工程管理試験として測定することとし、さらに、マンナンについては、管理試験時の社内規格を検出限界以下とするとの回答が提出されたことから、審査センターは、これらを了承するとともに、資料概要中に記載させた。また、製剤について、異常毒性否定試験を追加設定させた。さらに、審査センターでは、原液の純度試験 (他のたん白質) に関して、SDS-PAGE ゲルにアプライする試料量を、現在の設定量より増やすことによって、検出感度を上げることが可能でないか尋ねたところ、本設定量以外での試験は実施しておらず、また、仮に設定量以上にアプライした場合には、主バンドの染色像が膨らみ、主バンド付近の領域に存在するかもしれないマイナーバンドの検出が妨げられるおそれがある等の理由から、現在の設定量で問題がないと考えるとの回答を得た。しかしながら、審査センターでは、例えば、現在設定されている量の試料とともに、それ以上の量の試料を同時に泳動して染色する等、相対的に本試験の検出感度を向上させる余地は残っているのではないかと考える。なお、審査センターは、本剤の安全性に関する補足情報として、口項に「臨床における nHSA と rHSA の安全性の比較」との節を新たに設けて、関連する毒性試験成績、臨床試験成績及び考察を記載させた。

以上、審査センターでは、規格及び試験方法の面から、本質的には、本剤と nHSA 製剤との同等性が確保されていると判断したが、この判断の妥当性について、調査会において確認が必要と考える。さらに、原液の純度試験 (酵母成分、重合体及び他のたん白質) における規格値及び試験方法の妥当性、並びに 酵母由来 DNA 及びマンナン含量を原液の規格項目に設定しないことの妥当性については、本剤の臨床上の安全性に直に反映されると考えられることから、調査会において十分な確認が必要と考えている。

## 八．安定性に関する資料

原液の安定性に関して、ステンレス容器 (密封) 中での長期保存試験 ( $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$  箇月) の結果、重合体の経時的な増加が認められる (測定開始時  $\blacksquare$  %、 $\blacksquare$  箇月目  $\blacksquare$  % : なお、重合体の安全性に関しては、二項参照) もの、 $\blacksquare$  箇月目において、いずれの測定項目も規格範囲内であったことから、原液の有効期間は  $\blacksquare$  箇月 ( $\blacksquare$  以下) と設定された。また、25 及び 5% 製剤の安定性に関して、無色ガラスバイアルに充填密封し、紙箱に入れた状態で長期保存試験 ( $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$  箇月) が実施され、原液と同様に、重合体の経時的な増加が認められる (測定開始時  $\blacksquare$  %、 $\blacksquare$  箇月目  $\blacksquare$  %) もの、 $\blacksquare$  箇月目において、いずれの測定項目も規格範囲内であったことから、製剤の有効期間は 2 年 (凍結を避け  $\blacksquare$  以下) とされた。

## 二．毒性に関する資料

単回静脈内投与毒性試験は、nHSA 製剤を比較対照として、雌雄ラット及び雄性サルを用いて実施されており、いずれの動物種においても、本剤及び nHSA 製剤の概略の致死量は、いずれも 12.5g/kg/日以上であると推察されている。また、反復静脈内投与毒性試験は、nHSA 製剤を比較対照として、雌雄ラットを用いて 1 箇月間及び 3 箇月間、並びに雌雄サルを用いて 7 日間で実施され、無毒性量はラット 1 箇月間投与試験で、0.1g/kg/日未満、3 箇月間投与試験で 0.1g/kg/日、サル 7 日間投与試験で 0.1g/kg/日と推定されている。これらの試験において、ラット及びサルにみられた本剤投与群での主な変化は、nHSA 製剤投与群でも同様に認められ、大量の異種たん白投与に対する反応に基づくものであった。

生殖・発生毒性試験は、静脈内投与によりラット及びウサギ（ウサギは Seg. のみ）を用いて実施されている。その結果、生理食塩液のみを対照とした Seg.（妊娠前及び妊娠初期投与試験）において、本剤の 2g/kg/日投与では、親動物の生殖機能及び胎児 F<sub>1</sub> に影響は認められなかった。nHSA 製剤を比較対照とした Seg.（周産期及び授乳期投与試験）での本剤投与群及び nHSA 製剤投与群では、2g/kg/日の投与において、親動物及び出生児 F<sub>1</sub> の生殖機能並びに胎児 F<sub>2</sub> に影響は認められなかった。また、nHSA 製剤を比較対照とした Seg.（胎児の期間形成期投与試験）では、ラットの母動物において、本剤 0.6g/kg/日以上投与群で四肢腫脹等が、及び本剤 2g/kg/日投与群で摂餌量の減少が認められたが、本剤 2g/kg/日の投与において、生殖機能に影響は認められなかった。胎児 F<sub>1</sub> には、2g/kg/日投与群で骨化進行度の軽度な遅延が認められたが、出生児 F<sub>1</sub> 及び胎児 F<sub>2</sub> に影響は認められなかった。ウサギの母動物においては、2g/kg/日投与群で摂餌量の減少、脾臓腫大等が認められたが、本剤 2g/kg/日の投与において、母動物の生殖機能及び胎児 F<sub>1</sub> に影響は認められなかった。なお、ラット、ウサギとも、比較対照の nHSA 投与群（2g/kg/日）において、本剤投与群と同様の変化が認められた。

抗原性試験は、nHSA 製剤を比較対照として、皮下及び筋肉内投与により、ウサギを用いて実施され、免疫原性に差は認められなかった。また、オクタクロニー法、免疫電気泳動法及び吸収操作によって抗原性の異同が確認された結果、本剤と nHSA 製剤の抗原性は同一であり、本剤にアルブミン以外の抗原性はないものと判断された。

変異原性試験は、チャイニーズハムスター肺（CHL）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施され、直接法、代謝活性化法とも変異原性は認められなかった。

局所刺激性試験は、nHSA 製剤を比較対照として、ウサギを用いた血管刺激性試験及び溶血性試験が実施された。血管刺激性試験において、両剤ともに、免疫反応に由来する軽度な炎症性変化を誘発するが、血管そのものに対する刺激性はないものと判断された。また、溶血性試験では、人とウサギの全血及び赤血球浮遊液に対して、両剤とも溶血性を示さなかった。

発熱性試験は、nHSA 製剤を比較対照として、ラット及びウサギを用いて外因性発熱性物質作用が、ラット及びウサギ末梢血液並びに人単核球を用いて内因性発熱性物質誘導作用が検討された。その結果、両剤とも、いずれの作用も認められず、また、陽性対照のリボ多糖でみられた人単核球からの各種サイトカインの明らかな誘導作用は、両剤とも認められなかった。

不純物の毒性試験として、酵母成分を用いて、サルにおける 7 日間反復静脈内投与毒性試験が実施された。さらに、酵母成分及び酵母内成分の抗原性、並びに本剤におけるこれら成分の混在の有無の検討を目的として、酵母成分、酵母内成分及び本剤について、モルモット及びマウスを用いた抗原性試験が実施された。サルにおける酵母成分反復投与毒性試験においては、本成分投与による特異的な変化は認められず、酵母成分の無毒性量は 1 µg/kg/日と推定された。また、モルモット及びマウスを用いた抗原性試験において、酵母成分、酵母内成分ともにモルモット及びマウスに対して抗原性を示し、両成分は同一の抗原性を多く有するが、本剤には両成分の混入の

可能性はないことが示唆される結果が得られた。なお、モルモット能動的全身性アナフィラキシー反応の本剤感作群及び生理食塩液感作群において、酵母成分または酵母内成分によって、軽微～中等度のアナフィラキシー反応を示す例がみられている。

本剤の強制劣化品（          、   箇月間保存品、           含量        %）について、非劣化 rHSA 製剤を比較対照として、ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験及び 1 箇月間反復静脈内投与毒性試験、並びにウサギを用いた抗原性試験が実施されている。その結果、劣化処理による新たな毒性発現は認められず、非劣化 rHSA 製剤と異なる新たな抗原性は認められなかった。

高度着色物（本薬の          において、本来、                              として調製したもの）について、本剤を比較対照として、ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験及び 1 箇月間反復静脈内投与毒性試験が実施されている。その結果、着色成分に由来する特異的毒性は認められなかった。

なお、がん原性試験は、上記毒性試験において本剤と nHSA 製剤との間に毒性所見に大きな違いがなかったこと、及び発がん性を示唆する毒性所見が認められなかったことから、実施されていない。また、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び一般薬理試験において、本剤に中枢作用が認められなかったことから、依存性試験は実施されていない。

審査センターでは、モルモットにおける不純物の抗原性試験（能動的全身性アナフィラキシー反応）に関して、非特異的アナフィラキシー反応を示す例がみられたことから、酵母マンナンが、alternative pathway を介する補体の活性化作用により非特異的アナフィラキシー反応を誘発すると考えられていること（Kind LS, *et al.*, *Infect. Immun.* 5: 180, 1972）を踏まえて、当該試験成績と酵母成分及び酵母内成分中のマンナン含量との関連について申請者に説明を求めた。それに対して、試験成績とマンナン含量の関連が整理して示され、さらに、仮に検出限界量のマンナンが本剤中に含まれていた場合、臨床使用において、マンナンによる非特異的アナフィラキシー反応が誘発される可能性を否定し得なかったことから、マンナンに対して感受性を示すモルモットを用いて、本剤を投与可能な最大量（12.5g/kg、人に換算して 60 バイアル相当）まで投与する非特異的アナフィラキシー試験（単回静脈内投与）の追加実施を指示し、その結果、アナフィラキシー反応は観察されず、本剤の臨床使用において、マンナンに起因するアナフィラキシー反応発現の可能性は極めて低いものと判断されるとの回答が提出された。審査センターでは、本回答を了承するとともに、その内容を資料概要中に記載させた。

審査センターは、生殖・発生毒性試験（ウサギ Seg. ）における母動物の無毒性量の見直しを検討するよう指示したところ、適切に変更されたので、脾臓腫大例の病理写真を確認した上で、これを了承した。

以上、審査センターでは、面接審査会の経過から、各種の毒性試験において、nHSA 製剤と比較して、特に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資料に特段の問題はないものと判断しているが、本剤の臨床上の安全性については、調査会における検討が必要であると考えている。

#### ホ．薬理作用に関する資料

本剤及び nHSA 製剤の薬理作用について、正常動物における作用、循環血漿量減少時における作用、及び低アルブミン血症モデル動物における作用を中心に検討された。

本剤及び nHSA 製剤の循環動態に及ぼす作用は、麻酔下の正常動物（ラット：5 及び 25% 製剤、イヌ：5% 製剤）で比較検討された。その結果、いずれの動物においても、本剤または nHSA 製

剤 1g/kg の静脈内持続投与により、対照とした生理食塩液に比べて、有意な循環血漿量増加及び膠質浸透圧上昇が確認され、また、本剤と nHSA 製剤の間で有意差は認められなかった。

循環血漿量減少時における本剤及び nHSA 製剤の腎機能変化に及ぼす作用は、イヌ出血性ショックモデル（平均血圧 40～45mmHg）で検討された。総脱血量の 2/3 倍容量（約 2g/kg）の本剤または nHSA 製剤（いずれも 5% 製剤）の静脈内投与により、循環血液量の是正と膠質浸透圧の維持が認められ、また、脱血により減少した尿量、糸球体ろ過及び腎血漿流量がそれぞれ回復し、長時間維持された。これらの効果について、本剤投与群と nHSA 製剤投与群の間に有意差は認められなかった。また、本モデルを用いて、本剤 5% 製剤と 25% 製剤との循環比較試験が行われており、平均血圧、心拍出量等の各種パラメータの推移は、5% 製剤投与群と 25% 製剤及び 4 倍量の乳酸加リンゲル液を同時投与した群（いずれも rHSA 1.5g/kg）との間で、特に差はみられなかった。

本剤と nHSA 製剤の臓器循環に及ぼす作用は、ラット出血性ショックモデル（平均血圧 50 mmHg）で検討され、本剤または nHSA 製剤（いずれも 5% 製剤）1g/kg 静脈内投与により、平均血圧の回復及び心拍出量の増加とともに、脱血により低下した脳、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、消化管及び皮膚の各組織血流量が、対照として用いた生理食塩液投与群より有意に増加し、また、本剤と nHSA 製剤の間に差は認められなかった。また、脱血による心臓の血流量変化は認められなかったが、本剤または nHSA 製剤投与群で心臓の血流量は、生理食塩液投与群より増加した。

外傷等により止血が完全に行えず、大量の補液を必要とする場合を想定して、ラットにおいて、晶質輸液の交換輸注で過半数の動物が死亡する量である 60mL/kg を脱血するとともに、同速度で等容量の本剤または nHSA 製剤 3g/kg（いずれも 5% 製剤）を静脈内に投与した場合、7 日後の生存率は本剤投与群で 90%（9/10）、nHSA 製剤投与群で 70%（7/10）であり、両群の生存率に有意差は認められなかった。

低アルブミン血症における本剤及び nHSA 製剤の作用については、以下の 2 種類のモデルラットにおいて検討された。四塩化炭素及びフェノバルビタール投与により血清アルブミン濃度が低下した肝硬変モデルラットに対して、本剤または nHSA 製剤 1g/kg（いずれも 25% 製剤）の 2 日間反復静脈内投与により、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の上昇とともに、腹囲は縮小し、これらの作用は、本剤と nHSA 製剤で同程度であった。また、血清アルブミン濃度が低下したピューロマイシンアミノヌクレオシド誘発ネフローゼモデルラットに対して、本剤または nHSA 製剤 2g/kg（いずれも 25% 製剤を生理食塩液で希釈）の 3 日間反復静脈内投与（各回、1 時間の持続投与）は、投与後 2 時間までの尿量及び尿中総たん白排泄量を増加させ、かつ最終投与後 21 時間時点での腹水量を減少させた。

その他、以下 ~ のモデル動物を用いて、本剤の薬理作用が検討されており、膠質浸透圧の改善、循環動態の是正等が確認されている； イヌ出血性ショックモデルにおける循環動態に対する作用（測定項目：血圧、心拍出量、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、ヘマトクリット値等）、 イヌ出血性ショックモデルにおける循環動態不安定時（晶質輸液大量投与後）での循環動態に対する作用（測定項目：血圧、心拍数、心拍出量、体血管抵抗、尿量、血漿アルブミン濃度、膠質浸透圧）、 ラット急性膵炎モデルにおける作用（測定項目：循環血漿量、血漿アルブミン濃度）、 ラット熱傷モデルにおける作用（測定項目：尿量、体重変化、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧）、及び ラット肺水腫モデルにおける作用（測定項目：肺重量、うっ血指数、胸水量、尿量、血漿アルブミン濃度、膠質浸透圧）。

本剤の一般薬理試験に関して、マウスにおける本剤の一般症状及び行動、中枢神経系（但し、体温に関しては、ウサギを用いて検討）並びに消化器系に対する作用は、2.5g/kg まで認められなかった。また、自律神経系及び平滑筋に及ぼす本剤の影響を、モルモット摘出回腸で検討したところ、本剤 12.5mg/mL は薬物誘発収縮に影響しなかったが、自発運動に関しては、本剤

12.5mg/mLにおいて、緊張性及び収縮力の低下がみられた。イヌにおける本剤の呼吸・循環器系に対する作用については、本剤あるいは本剤の強制劣化品（ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$  箇月間保存品、 $\blacksquare$  含量  $\blacksquare$  %）2.5g/kgの静脈内投与によって、呼吸数増加、大腿動脈血流量増加、R波の増高並びにP波及びT波の減高が認められた。また、本剤0.25g/kg以上の静脈内投与により、ラットのNa<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄量が増加し、さらに、2.5g/kgで尿量及びK<sup>+</sup>排泄量の増加が認められた。一般薬理試験において認められたこれらの本剤の影響は、同用量のnHSA製剤の投与によっても認められた。

審査センターは、イヌ出血性ショックモデルにおける循環動態測定試験に関して、測定項目が多岐にわたっていたにもかかわらず、全項目のデータが資料概要中に示されていないことから、資料概要中に記載した測定項目の選択の理由を明らかにするよう求めたところ、出血性ショックに関連する重要な臨床的指標と考えられる測定項目を選択したとの回答が得られ、併せて、資料概要中に記載される測定項目も適切に見直されたことから、これを了承した。

さらに、各試験の目的を資料概要中に明記させ、また、試験結果に対する考察は、試験結果に基づいた科学的なものとするよう指導する等、資料概要の記載を適切に整備させた。

以上、提出された資料から、本剤の循環血漿量及び膠質浸透圧に及ぼす作用は、nHSA製剤と特に差はなく、本剤とnHSA製剤は同程度の薬理作用を示す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、ラット及びイヌを対象とし<sup>125</sup>I標識rHSA（<sup>125</sup>I-rHSA）及び<sup>125</sup>I標識nHSA（<sup>125</sup>I-nHSA）を用いた試験、並びに健常人及び患者を対象としたrHSA及びnHSAを用いた臨床試験が実施されている。血漿中HSA濃度は、免疫抗体法により測定したHSA抗原濃度とした。なお、試験に用いた抗HSA抗体は、ラット及びイヌ血漿と交差反応しないことが確認されている。

ラット及びイヌに<sup>125</sup>I-rHSAまたは<sup>125</sup>I-nHSA 0.25g/kgを単回静脈内投与した際の、血漿中HSA濃度は、それぞれ半減期（ $T_{1/2\beta}$ ）17（ラット）及び60時間（イヌ）で消失した。ラット及びイヌを用いた<sup>125</sup>I-rHSAまたは<sup>125</sup>I-nHSA単回静脈内投与試験（ラットでの投与量：0.25及び2.0g/kg、イヌでの投与量：0.25g/kg）において、ラット及びイヌの各投与量群ごとに、rHSAとnHSAの血中濃度推移を比較したところ、全ての投与量群において、半減期及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、rHSAとnHSAで特に差は認められず、両者は同等の血中動態を示すものと判断された。

ラットに<sup>125</sup>I-rHSAまたは<sup>125</sup>I-nHSA 0.21～0.26g/kgを単回静脈内投与し、投与168時間後までの組織内分布を検討したところ、甲状腺及び投与168時間後の皮膚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。甲状腺中の放射能濃度は、遊離<sup>125</sup>Iの取込みによるものと推測されている。また、ラットに対する<sup>125</sup>I-rHSAの5日間反復静脈内投与試験においても、特に蓄積性を示す組織は認められなかった。

ラット及びイヌに単回静脈内投与された<sup>125</sup>I-rHSAまたは<sup>125</sup>I-nHSAは、血漿中では、72（ラット）または336（イヌ）時間後までに、いずれもその大部分が未変化体として安定に存在することが、免疫抗体法及びゲルろ過クロマトグラフ法を使用した実験結果から示された。また、<sup>125</sup>I-rHSAをラットに単回静脈内投与すると、その放射能の殆どが尿中に排泄されるが、その大半は遊離<sup>125</sup>Iに起因していた。

以上、動物の血中濃度、組織分布及び排泄試験において、<sup>125</sup>I-nHSAは<sup>125</sup>I-rHSAと同様の挙動を示したことから、rHSAはnHSAと同一の体内動態を示すものと考えられた。

なお、ラット出血性ショックモデルに rHSA 1.5g/kg を単回静脈内投与した場合の血漿中 HSA 濃度は、正常ラットに同様に投与した場合に比して高く、かつ AUC は有意に大きかった（約 1.5 倍）。この理由として、出血性ショックモデルは正常ラットに比べて HSA の血管外への移行が少ないためと推測されている。

人を対象とした臨床試験では、投与された rHSA を、生体内で合成された nHSA と区別して定量できないことから、血清アルブミン濃度の上昇値を血清 rHSA 濃度と推定している。

第 相試験として、健常成人各 5 例に本剤（25%製剤）25.0g を単回静脈内投与、または 12.5g/日を 3 日間反復静脈内投与したところ、投与前値に比して投与後 24 時間で、それぞれ 0.3～0.5g/dL の有意なアルブミン濃度の上昇が認められた（ト項参照）。

第 相試験及び一般臨床試験において、肝硬変による腹水患者（30 例）、出血性ショック患者（26 例）、浮腫を伴うネフローゼ症候群患者（24 例）及び熱傷受傷患者（15 例）を対象に、本剤反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。その結果、肝硬変による腹水患者及び浮腫を伴うネフローゼ症候群患者に対する 10 日間反復投与では、投与終了 1 日後における血清アルブミンの上昇に、投与量依存性が認められたが、出血性ショック患者及び熱傷受傷患者では、血清アルブミン濃度の上昇が用量に相関しなかった。用量に相関がみられなかった原因として、これらの症例では、投与中の出血量（血中アルブミンの漏出）が、血清アルブミン濃度に大きく影響するためと考察されている（ト項参照）。

第 比較試験において、本剤及び nHSA 製剤を 1 日 1 回 12.5 または 25.0g を最長 10 日間反復投与した際の血清アルブミン濃度の上昇値について、肝硬変による腹水患者 112 例における本剤と nHSA 製剤との同等性を検証したところ、投与終了後 1 日目において、血清アルブミン値は本剤投与群（n=57）で  $1.28 \pm 0.44$ g/dL 及び nHSA 製剤投与群（n=55）で  $1.30 \pm 0.50$ g/dL 上昇し、両群の同等性が検証された（ト項参照）。

審査センターでは、ラットに対する用量反応性試験が 2 用量でしか実施されていなかったことから、3 用量での試験の実施を求めた。これに対し、申請者から、新たに中間の投与量を設定し、非標識体を用いての追加試験を実施したところ、本用量においても、rHSA と nHSA の間で、半減期及び AUC に特段の差は認められず、また、本用量を含む 3 用量において、本薬の投与量に比例して AUC が増大することが確認されたとの回答が提出された。審査センターは、この回答を妥当と判断した。

審査センターでは、当初提出された資料中、人での体内動態に関する記載が不十分であったので、新たに項を起こして詳しく説明させるとともに、資料概要の記載を整備させた。

以上より、審査センターは、提出された資料からみて、rHSA は nHSA と同等の薬物動態を示すと判断した。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験は、構造・組成、物理的・化学的性質、毒性、薬理及び薬物動態に関する試験成績から、rHSA と nHSA が医薬品有効成分本体として同一であると判断されたことから、本剤が nHSA 製剤の代替製剤として、同じ効能・効果及び用法・用量を取得することを目的として、昭和 61 年 8 月 7 日薬発第 659 号薬務局長通知「血液製剤の使用適正化について」の別添である血液事業検討委員会第二次中間報告「アルブミン製剤の使用基準」を参考にして実施された。また、本薬は酵母を用いた遺伝子組換え医薬品であることから、本剤（GB-1057）の臨床試験においては、抗 GB-1057 抗体、抗酵母成分抗体価、ビール酵母等に対する特異的 IgE（IgE RAST）及び非特異的 IgE（IgE RIST）等が適宜測定された。

#### [ 第 相試験 ]

第 相試験は、安全性の検討を目的として、健常成人男子を対象に 25%製剤を用いて実施された。

単回静脈内投与試験では、nHSA 製剤の承認用法・用量及び一般的使用方法に基づき、投与速度は 50mL/h( 12.5g/h ) 各群の用量は、通常 1 回臨床用量の 1/10 である 1.25g を最小に、6.25g、12.5g 及び 25.0g ( 各群 5 例 ) として実施された。その結果、投与終了 24 時間後における血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の有意な上昇は、25.0g 投与群でのみ認められた ( 血清アルブミン濃度上昇 : 0.3g/dL、膠質浸透圧上昇 : 1.1mmHg )。本剤の安全性に関しては、自・他覚所見について、12.5g 投与群 1 例に本剤投与開始 15 分後より軽度の咽頭癢痒感、咳嗽及び呼吸困難感、並びに聴診上重度の前胸部狭窄音を認め、投与を中止したところ、咽頭癢痒感以外の症状は投与中止 1 時間後までに消失したが、24 時間後においても咽頭部痛を訴えた。本症例については、投与前日から軽度の咽頭不快を有していたことが事後に判明したこともあり、既に上気道炎を起こしていた可能性が否定できないと考えられ、本剤との因果関係は「関連不明」とされた。また、6.25g 投与群 1 例において、投与終了 24 時間後に眼底鋸状縁付近での網膜剥離が認められた。本所見については、萎縮性円孔が原因の裂孔原性網膜剥離であり、24 時間程度では起こり得ないことから、本剤との因果関係はないものと判定された。さらに、1.25g 投与群 1 例で認められた投与開始 2 分後の体温上昇 ( 37.1 ) については、生理的変動と考えられ、本剤との因果関係はなしと判定された。臨床検査値の異常変動は 7 例 9 件に認め、上述した上気道炎の可能性のある 12.5g 投与群 1 例 1 件 ( 好酸球増多、判定 : 関連不明 ) 以外に、6.25g 投与群 1 例で空腹時血糖の上昇 ( 判定 : 関連なし )、25.0g 投与群全例で、A/G 上昇 ( 2 例 2 件 ) やアルブミン分画上昇 ( 5 例 5 件 ) が認められた。25.0g 投与群での臨床検査値異常については、本剤との因果関係は「関連はないともいえない」と判定されたが、これは本剤の薬効であることから、安全性上、問題はないと考えられた。

反復静脈内投与試験では、単回投与試験での最大投与量の半量にあたる 12.5g が 1 日 1 回 3 日間投与された ( 対象 5 例 )。血清アルブミン濃度は、投与前と比較して、2 日目投与前以降、有意な上昇を認め ( 0.3 ~ 0.5g/dL )、また、膠質浸透圧は、2 日目投与前と 3 日目投与終了 24 時間後に有意な上昇がみられた ( それぞれ 0.9 及び 1.5mmHg )。安全性に関して、自・他覚所見については、眼底検査を含め、臨床上問題となる所見は認められず、また、4 例 9 件で認められた臨床検査値の異常変動のうち、A/G 上昇またはアルブミン分画上昇の 4 件は、本剤との因果関係が「多分関連あり」とされ、血漿レニン活性上昇、アルドステロン上昇等の残り 5 件については「関連なし」と判定されている。

抗体検査については、抗 GB-1057 抗体及び抗酵母成分抗体が測定項目とされ、抗 GB-1057 抗体に関しては、nHSA の生体内半減期が約 17 ~ 23 日であること、及び抗酵母成分抗体に関しては、本剤中に酵母成分が混入していて、それにより既得抗体の産生系が刺激を受けた場合、ブースター効果によって抗体価が数十倍に上昇し、その抗体が血中から消失するには数箇月を要すると考えられたことから、測定期間は投与終了 3 箇月後までとされた。単回投与試験及び反復投与試験の全症例において、投与終了後 3 箇月までの測定の結果、抗 GB-1057 抗体の産生はみられず、また、抗酵母成分抗体価の有意な変動も認められなかった。

以上の成績より、第 相試験における本剤の安全性は確認し得たとされた。

#### [ 第 相試験 ]

第 相試験は肝硬変による腹水患者及び出血性ショック患者を対象に実施された。

原則として血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 未満の肝硬変による腹水患者 42 例に対し、1 日 1 回 12.5 または 25.0g を 50mL/h ( 12.5g/h ) の速度で静脈内に原則 10 日間、本剤 ( 25%製剤 ) が投

与された。本剤投与期間中に肝癌破裂による腹腔内出血が判明した1例、投与が1日で中止された2例等、6例を除き、1日12.5g投与群(n=16)及び25.0g投与群(n=20:但し、膠質浸透圧の測定症例数は17)において、観察期最終日に比べて最終投与1日後では、血清アルブミン濃度の上昇(それぞれ0.8及び1.3g/dL)及びそれに伴う膠質浸透圧の上昇(それぞれ3.4及び4.2mmHg)が認められた。腹囲及び体重の改善率は、1日12.5g投与群では、それぞれ68.8%(11/16)及び56.3%(9/16)並びに1日25.0g投与群では、それぞれ65.0%(13/20)及び65.0%(13/20)であった。これらの改善率は、血清アルブミン濃度の上昇に伴って上昇する傾向が認められた。また、腹囲改善度、体重改善度、血清アルブミン濃度の推移、尿量の推移、臨床症状の推移等を総合した全般改善度評価における「改善」以上の改善率は、1日12.5g投与群では75.0%(12/16)及び1日25.0g投与群では70.0%(14/20)であった。

出血性ショックに対しては、5%製剤を用い、44例の患者を対象に実施された。本試験は、晶質輸液との併用下で本剤1回12.5または25.0g、1日最大125gを循環動態が安定するまで投与し、ショック出現後24時間以内に投与を終了するプロトコルで実施された。血清アルブミン濃度は、本剤投与前に比べて投与終了時では、有意な上昇が認められたが(0.4g/dL, n=26) 膠質浸透圧については、上昇傾向は示されたものの(1.5mmHg, n=30) 有意差は認められなかった。血圧、脈拍数、中心静脈圧等の循環動態の推移より判定した有効率は95.1%(39/41)であり、尿量の改善率は90.0%(36/40)であった。また、循環系の有効性、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の推移を総合した全般改善度評価において、「改善」以上の改善率は92.5%(37/40)であった。なお、本剤投与中に、止血コントロールが困難で大量出血により早期に死亡した2例については、「判定不能」とされた。

第 相試験の安全性に関しては、肝硬変による腹水患者39例中2例で、本剤との関連が疑われる副作用として、軽度の頭重感1例、並びに中等度の癢痒感、発赤、熱感及び皮疹(薬疹)1例が認められたが、出血性ショック患者44例で副作用は認められなかった。このうち、中等度の薬疹を認めた1例については、リンパ球幼若化試験を実施した結果、本剤は陰性、併用薬の小柴胡湯が陽性であった。また、死亡例は、肝硬変で6例及び出血性ショックで9例認められたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定されている。臨床検査値異常変動は、肝硬変患者において6例18件、及び出血性ショック患者において11例45件で認められたが、いずれも原疾患、循環血漿量の増加に伴う血液希釈、受傷時の組織の挫滅によるものであり、本剤との因果関係は「関連なし」とされた。免疫血清学的検査は、肝硬変患者37例において投与終了3箇月後まで実施された。IgE RISTの推移では、観察期が高値の症例もみられたが、これらの症例では、本剤投与に伴う上昇は認められなかった。また、一般的に、酵母アレルギー患者には、ビール酵母並びにカンジダ及びアスペルギルススの真菌に対する陽性例が多いことから、ビール酵母並びにカンジダ及びアスペルギルススに対するIgE RASTの測定が実施された。IgE RASTの推移では、観察期に検出限界以下であり、投与終了後に検出された症例が認められたが、これらの症例では、IgE RISTの上昇はみられず、臨床上問題となる異常所見も認められなかった。さらに、抗体検査については、肝硬変患者37例及び出血性ショック患者12例を対象とした投与終了後3箇月までの検査において、全症例で抗GB-1057抗体の産生は認められず、また、抗酵母成分抗体価が投与前値の2倍を超えた(仮陽性)症例9例を含めて、抗体価が変動した症例において、臨床的に問題となる症状は認められなかった。なお、抗酵母成分抗体価に関して仮陽性とされた症例について、酵母成分及び本剤による吸収試験を行った結果、抗酵母成分抗体価の変動は、本剤投与に起因するものではないことが示唆されている。

以上の成績より、本剤のアルブミン補充効果及び安全性が確認されたと判断している。

[肝硬変による腹水を対象としたnHSA製剤との第 相比較試験]

アルブミン補充療法における本剤と nHSA 製剤との同等性を検証することを目的に、病態が安定し、比較試験が実施可能と考えられる血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 未満の肝硬変による腹水患者 122 例（本剤投与群 62 例、nHSA 製剤投与群 60 例）を対象に、プライマリーエンドポイントを血清アルブミン濃度の上昇とした第 Ⅲ 相比較試験（電話法による中央登録方式の多施設群間オープン比較試験）が実施された。本剤及び nHSA 製剤の用法・用量は、第 Ⅲ 相試験（肝硬変による腹水）における本剤の用法・用量と同じとされ、目標症例数は、血清アルブミン濃度の上昇期待値から各群 60 例と設定された。投与終了 1 日後の血清アルブミン濃度は、投与前と比較して両群とも有意に上昇し（本剤投与群：1.28g/dL、n=57、nHSA 製剤投与群：1.30g/dL、n=55）、両群間での上昇値の差の 90%信頼区間は -0.170 ~ 0.125g/dL で、 $\pm 0.2$ g/dL の許容範囲内であり、同等であることが検証された。有効性評価の指標のうち、腹囲改善度、体重改善度及び膠質浸透圧上昇については、両群とも、投与前と比較して投与終了 1 日後に有意差が認められ、かつ両群間では有意な差は認められなかった。また、腹囲改善度、体重改善度、尿量の推移及び臨床症状の推移等を総合して判定する全般改善率（「改善」以上）は、本剤投与群 70.9%（39/55）及び nHSA 製剤投与群 69.8%（37/53）であり、両群間に有意な差は認められなかった。

臨床検査値異常変動を含む有害事象は、本剤投与群 62 例中 12 例 34 件及び nHSA 製剤投与群 60 例中 9 例 21 件に認められ、そのうち副作用（臨床検査値異常変動を含む）として判定されたものは、それぞれ 3 例（4.8%）6 件及び 3 例（5.0%）3 件であった。本剤投与群の副作用は、軽度の皮疹、軽度の発疹及び痒痒感、並びに中等度の全身性発疹及び軽度の白血球・好酸球増多の各 1 例であった。nHSA 投与群の副作用は、軽度の蕁麻疹、軽度の PT 延長及び軽度の狭心発作各 1 例であり、副作用発現率は両群間で有意差を認めなかった。投与終了 3 箇月後までの死亡症例は、本剤投与群 62 例中に 7 例及び nHSA 投与群 60 例中に 8 例あり、いずれも死因は原疾患の悪化または肝癌、食道静脈瘤等の合併症であり、薬剤投与との因果関係は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、本剤投与群 10 例（16.1%）28 件、nHSA 製剤投与群 7 例（11.7%）17 件に認められたが、そのうち副作用と判定されたものは、前述の通りである。

以上の成績より、肝硬変の腹水患者に対するアルブミン補充に関して、本剤は血清アルブミン濃度の上昇における nHSA 製剤との同等性が検証され、また、臨床的有効性及び安全性の面でも同等であることが示唆されるとの結果が得られた。

#### 〔一般臨床試験〕

本剤の一般臨床試験は、「アルブミン製剤の使用基準」において nHSA 製剤の使用の対象に含まれると考えられるネフローゼ症候群における浮腫、出血性ショック、熱傷、腸閉塞・急性膵炎等の急性腹症、侵襲の大きな手術後、手術前のプアリスクな状況及び開心術後の低アルブミン患者を対象に実施された。

血清アルブミン濃度 3.0g/dL 未満の浮腫を伴うネフローゼ症候群患者 44 例に、利尿薬との併用で、25%製剤を、1 日 1 回 12.5 または 25.0g を 50mL/h（12.5g/h）の速度で静脈内に 10 日間投与したところ、投与前に比し、投与終了 1 日後において、血清アルブミン濃度上昇（0.8g/dL、n=32）及び膠質浸透圧上昇（3.8mmHg、n=40）、並びに浮腫改善（改善率 59.5%（25/42））、尿量増加（改善率 59.5%（25/42））及び体重減少（改善率 66.7%（28/42））の有意な変化が認められた。観察期または治療期に腹水が認められた 22 症例において、投与前に比べて、投与終了 1 日後で腹囲は有意に減少し、腹囲改善度は 40.9%（9/22）であった。浮腫改善度を中心に判定された全般改善度において、「改善」以上の改善率は 59.5%（25/42）であった。臨床検査値異常変動を含む副作用は、44 例中 2 例（4.5%）4 件に認められ、その内訳は、中等度の「カユミ発疹」の 1 例 1 件（投薬処置を行った結果、消失）並びに軽度の GOT、GPT 及び  $\gamma$ -GTP 上昇の 1 例 3 件（投与終了約 10 箇月後の追跡調査において、 $\gamma$ -GTP のみ回復していない）であった。また、本剤が投

与された全例で免疫血清学的検査が実施され、測定し得た投与終了3箇月後までの検査において、IgE RISTの推移では、投与前が高値の症例も含めて、本剤の投与に伴う上昇は認められなかった。IgE RASTの推移では、ビール酵母及びカンジダに対する反応が投与前は検出限界以下であったが、投与終了1箇月後以降に検出可能となった症例が各1例認められたが、これらの症例では、IgE RISTの上昇はみられず、臨床上問題となる症状も認められなかった。

出血性ショック患者38例に、第1相試験(出血性ショック)と同様の用法・用量で本剤が投与された。その結果、投与前に比べて、投与終了時において有意な血清アルブミン濃度の上昇(0.9g/dL、n=34)及び膠質浸透圧の上昇(4.0mmHg、n=33)が認められるとともに、収縮期血圧、脈圧、中心静脈圧及び尿量も有意に上昇した。しかし、脈拍数には有意な差は認められなかった。循環系の有効性、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の推移を総合した全般改善度評価において、「改善」以上の改善率は97.2%(35/36)であった。本試験においては、臨床検査値異常変動を含む副作用は認められなかった。

中等度広範囲の熱傷患者18例に対し、5または25%製剤が1日1~2回、1回12.5または25.0gが、受傷後2~3日より3日間投与された。その結果、投与前に比べて、投与終了1日後において有意な血清アルブミン濃度の上昇(0.6g/dL、n=16)及び膠質浸透圧の上昇(4.1mmHg、n=16)が認められるとともに、呼吸指数の有意な低下、pHの有意な上昇、体重の有意な減少がみられたが、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び心胸廓比には有意な差は認められなかった。呼吸指数あるいはPaO<sub>2</sub>の推移を中心に、循環動態、心胸廓比、体重、尿量、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の推移を総合した全般改善度評価において、「改善」以上の改善率は93.8%(15/16)であった。臨床検査値異常変動を含む副作用は、18例中2例(11.1%)5件に認められ、その内訳は、軽度のGOT及びCPK上昇の1例2件並びに軽度のGOT、GPT及びγ-GTP上昇の1例3件であり、いずれの症例も無処置で軽快した。

腸閉塞・急性膵炎等の急性腹症患者10例、侵襲の大きな手術後患者18例、手術前のプアリスクな状況の患者7例及び開心術後の低アルブミン血症患者10例を対象として、5%製剤または25%製剤を静脈内に1日1~2回、1回12.5または25.0gを投与速度12.5g/h以下で、原則として7日間投与する4試験が実施された。その結果、投与前に比べた投与終了1日後の血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧に関して、急性腹症患者及び侵襲の大きな手術後患者においては、有意な血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の上昇が、手術前のプアリスクな状況の患者及び開心術後の低アルブミン患者においては、膠質浸透圧の上昇は有意ではなかったが、有意な血清アルブミン濃度の上昇が認められた。循環動態、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧等の推移を総合して判定された全般改善度において、「改善」以上の改善率は、それぞれ80.0%(8/10)、87.5%(14/16)、71.4%(5/7)及び77.8%(7/9)であった。臨床検査値異常変動を含む副作用は、侵襲の大きな手術後患者18例中2例(11.1%)4件、及び手術前のプアリスクな状況の患者7例中1例(14.3%)1件に認められた。侵襲の大きな手術後患者に認められた副作用は、中等度の肝機能異常(GOT及びGPT上昇、本剤投与との因果関係：不明)1例及び高度の肝機能異常(GOT及びGPT上昇、本剤投与との因果関係：たぶん関連あり)1例であり、中等度の症例については、肝庇護剤を併用し、本剤の投与を継続したが、高度の症例については、直ちに投与を中止した。いずれの症例も、治験薬の投与終了・中止後、約1箇月後には回復した。また、手術前のプアリスクな状況の患者に認められた副作用は、高度の頭重感1例(本剤投与との因果関係：たぶん関連あり)であり、以前より自律神経失調症で軽度頭重感を認めており、その治療薬を服用していたところ、術後は当該治療薬の服用を中止したため、増悪したものと推察されている。本症例については、本剤の投与中止及びその後の治療薬の服用の再開によって、頭重感が軽快した。

各一般臨床試験(ネフローゼ症候群46例、出血性ショック38例、熱傷18例、急性腹症7例、

侵襲の大きな手術後 18 例、手術前のプアリスクな状況 6 例及び開心術後 8 例)において、抗体検査が実施されたが、いずれの試験においても、測定し得た投与終了 3 箇月後までの検査において、抗 GB-1057 抗体の産生した症例は認められなかったが、抗酵母成分抗体価が仮陽性の症例が存在した(ネフローゼ症候群 1 例、出血性ショック 14 例及び熱傷 8 例)ものの、これらの症例における当該抗体価の変動は、吸収試験の結果、本剤投与に起因するものではないことが示唆されている。なお、これらの症例を含む抗酵母成分抗体価の変動した症例において、臨床的に問題となる症状は認められなかった。

[ 第 相一般臨床試験(繰返し投与試験) ]

本剤投与を一度受けた症例に本剤を再投与する繰返し投与試験は、第 相試験において本剤の投与を受け、初回投与から 4~13 箇月が経過した肝硬変による腹水患者 6 例、及び一般臨床試験において本剤の投与を受け、初回投与時から 5~12 箇月が経過したネフローゼ症候群による浮腫患者 4 例を対象にして、用法・用量は前回投与時と同様に、本剤を再度投与する 2 試験が実施された(各症例における再投与時の用法・用量は、前回投与時と異なっても可)。両試験の全例において、再投与時においても初回投与時と同様に、血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の上昇が認められた。肝硬変による腹水症例の全般改善率(「改善」以上)は初回投与時 100%、再投与時 50.0%(3/6)であり、また、ネフローゼ症候群による浮腫症例における全般改善度評価は、初回投与時の改善率が 75.0%であったのに対して、やや改善 3 例、悪化 1 例であった。臨床検査値の異常変動を含む副作用は、両群とも認められていない。さらに、全症例に抗体検査が実施されたが、測定し得た投与終了後 3 箇月までの検査で、抗 GB-1057 抗体の産生は認められず、また、抗酵母抗体価においては、変動する症例が認められたものの、投与前値の 2 倍を超える症例はなく、臨床的に問題となる症状も認められなかった。全例を対象にした免疫血清学的検査では、投与終了 3 箇月後まで IgE RIST 及び IgE RAST(ビール酵母、カンジダ、及びアスペルギルス)が測定され、さらに、これら 2 項目に加えて、仮に本剤投与により抗原抗体反応が生じた際には、生成された免疫複合体(IC)により補体活性化 classical pathway が活性化され、C3a、C4a、C5a 等のアナフィラトキシンが、また、抗体産生に先立って補体活性化 alternative pathway が活性化された際には、C3a 及び C5a が増加すると考えられることから、投与前、1 日目投与終了時及び 10 日目投与終了時に、アナフィラトキシン(C3a、C4a 及び C5a)、及び IC(C1q 固相法、及び C3d 抗体法)も測定項目とされた。IgE RIST 及び IgE RAST に関しては、いずれの症例においても、初回投与時と同様、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、投与前に比して、10 日目投与終了時にアナフィラトキシンが上昇した症例が、両試験で計 4 例認められたが、いずれも IC と連動した変動ではなく、本剤投与による抗原抗体反応は生じていないものと判断された。

以下に審査センターでの審査の概略を記載する。

[ 比較試験の妥当性について ]

審査センターは、本剤と nHSA との第 相比較試験を、肝硬変のみで実施し、他の領域で実施しなかった理由及びその妥当性について尋ねた。申請者より、当初、nHSA 製剤との同等性検証を目的として、nHSA 製剤の適切な使用対象とされる疾患のうち、膠質浸透圧の改善を目的とする疾患として肝硬変による腹水を、及び循環血漿量の是正を目的とする疾患として出血性ショックを選択し、比較試験を実施する予定であったが、出血性ショックの第 相試験の結果より、総出血量のバラツキが大きかったこと(平均 2280±1670mL)、治験薬投与前の輸液量の予測が困難であったこと、及び治療の緊急性を要するために治験薬の割付けが困難であったことから、出血性ショックでの比較試験の実施は困難であると判断したとの回答を得た。また、膠質浸透圧の改

善及び循環血漿量の是正に対する効果は、いずれもアルブミンの水分保持能を期待して投与されるものであるため、代表疾患を1つ選択して比較試験を実施し、nHSA製剤との同等性を検証することは妥当であり、また、比較試験を実施しなかった疾患については、効果を確認するための一般臨床試験を実施したとの回答を得た。審査センターは、出血性ショックに対する比較試験が実施困難であったことについては了承した。

また、第 相比較試験において、本剤とnHSA製剤との同等性をプライマリーエンドポイントである血清アルブミン濃度上昇で検証し、臨床症状では検証しないこととした根拠を、審査センターが尋ねたところ、肝硬変における腹水の第 相試験において、血清アルブミン濃度の上昇と膠質浸透圧の上昇には正の相関が認められたこと ( $r=0.56472$ ,  $p=0.0006$ )、並びに腹水に対する効果を定量的に評価できる腹囲及び体重を評価したところ、血清アルブミン濃度上昇の増加に伴い改善率が高くなったことから、血清アルブミン上昇を、臨床症状改善度の代替エンドポイントとしたとの回答を得た。また、比較試験の事後に行った血清アルブミン濃度の上昇と腹囲及び体重の改善度に関する解析で、血清アルブミン濃度の上昇値の増加に伴い、各改善率は有意に上昇したとの結果が得られ、このことから、血清アルブミン濃度上昇における同等性をプライマリーエンドポイントとしたことが妥当であると判断したとの回答を得た。審査センターでは、本剤とnHSA製剤との比較試験において、血清アルブミン濃度の上昇に関する同等性は認められていると判断するが、血清アルブミン濃度と膠質浸透圧の相関は必ずしも高くないこと、並びに被験者数が血清アルブミン濃度の上昇を評価するために設定されており、腹囲改善率の差の90%信頼区間は-6.64~24.48%、体重改善率の比較においては-19.17~10.46%、及び全般改善度では-13.36~15.55%となっており、臨床症状の改善度を評価するためには十分な精度が得られていないことから、肝硬変による腹水患者に対する本剤とnHSA製剤との臨床的効果の同等性が検証されているとはいえないと考へた。しかしながら、非臨床試験成績から、本薬とnHSAが医薬品有効成分として同一であることが十分に確保されるものであれば、肝硬変による腹水患者における血清アルブミン濃度の上昇をプライマリーエンドポイントとした比較臨床試験で、両剤の同等性の評価が可能であると審査センターは考へた。この判断が妥当であるか否かについて調査会における検討が必要であると考へる。

#### [ 臨床試験全般について ]

審査センターは、第 相試験及び一般臨床試験において、プライマリーエンドポイントとして用いている全般改善度の評価方法について尋ねた。その結果、申請者から、各試験ごとの臨床症状に関する評価項目を総合して評価したものであるとの説明が得られ、また、全般改善度の評価方法の詳細及び事後的な重回帰分析の結果が示された。審査センターは、全般改善度の評価方法が事前に明確にされておらず、また、重回帰分析の結果はあくまでも後付け解析によるものであり、各項目と全般改善度との相関が明らかでない試験や被験者数が少ないため十分な解析を行うことができない試験等があり、必ずしも十分な説明を得たとはいえないと考へた。また、各試験における有効性の評価項目には客観的な指標も含まれているが、一般臨床試験成績を評価するにあたり、本薬とnHSAが医薬品有効成分本体として同一であることが担保され、さらに比較試験で示された血清アルブミン濃度の上昇の同等性から肝硬変による腹水患者に対する有効性が担保された場合に限り、参考として評価が可能と考へた。

審査センターは、本剤の臨床試験における症例数が、本剤の有効性及び安全性の検討を行うのに妥当であるか尋ねた。申請者より、本剤は肝硬変における腹水を対象とした比較試験でnHSA製剤との同等性が確認されており、第 相試験及び一般臨床試験の結果より、本剤の膠質浸透圧の改善及び循環血漿量の是正に基づく臨床的有效性が確認され、また、本剤の安全性評価は303例、並びに抗体検査は初回投与200例及び繰返し投与10例について検討されており、繰返し投

与症例数が少ないことが否めないが、本剤投与による二次反応の特異性を考慮すると、抗原性に関する評価は可能であり、安全性は評価し得たと判断したとの回答を得た。審査センターでは、各試験における症例数設定根拠について明確な回答が得られず、調査会における検討が必要であると考える。

本剤の肝硬変及びネフローゼ症候群に対する臨床試験では、血清アルブミン値 3.0g/dL 以上を症例の除外条件としているが、「アルブミン製剤の使用基準」では、慢性の病態において、血清アルブミンを 2.5g/dL 以上に維持することを一応の目安としており、本剤の臨床試験と異なることについて、審査センターが尋ねたところ、申請者より、一般に肝硬変では、血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 以下になった場合に、腹水が出現しやすいとされている（荒牧琢己，臨床消化器内科 8：1957，1993）ため、本剤の臨床試験では、腹水や浮腫が認められ、その成因が低アルブミン血症と考えられ、かつ血清アルブミン濃度 3.0g/dL 未満の患者を対象とした旨の回答を得た。また、肝硬変における腹水の第 相比較試験の事後解析では、投与前の血清アルブミン濃度が 2.5g/dL 以上の群は、2.5g/dL 以下群と比較して、本剤または nHSA 製剤投与による血清アルブミン濃度上昇値は劣っていたが、全般改善度では 63.6%（35/55）に改善が認められた。これらの理由により、本剤の臨床試験において、血清アルブミン濃度の除外基準を 3.0g/dL に設定したことは妥当であったとの回答を得て、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、本剤の臨床試験において、プロトコールにおける規定から逸脱した症例の採用例が多いことについて、プロトコール作成時の検討内容を含めて、その理由を尋ねた。申請者より、第 相試験を除く 12 試験について、プロトコール作成時の検討内容、症例検討会での討議内容及び申請者の考え方等を含む試験別の取扱い理由、並びにプロトコールにおける規定から逸脱した症例及びその内容についての試験別施設別一覧表が提出され、審査センターはこれらの内容を検討した上で、特に問題となった症例はなかったと判断した。なお、当該一覧表については、別途、「実施計画書から逸脱した症例とその取り扱い」として審査資料に添付されている。

#### [ 安全性について ]

本剤の臨床試験では、薬剤投与開始後 3 箇月以内の死亡例が 328 例中 37 例、うち投与終了 1 日後以内の死亡が 6 例と多く、かつ死亡例は全て原疾患の悪化、合併症等によるもので本剤との因果関係はなしとされていることから、審査センターでは死亡例の詳細について尋ねたところ、死亡症例の臨床経過詳細が提示された。審査センターでは、本剤の臨床試験における死亡例について、本剤投与との関連性はないとの申請者の判断が妥当であるとして了解した。

いくつかの臨床試験において、免疫学的検査（抗 GB-1057 抗体、抗酵母成分抗体、IgE RIST 及び IgE RAST（ビール酵母、カンジダ及びアスペルギルス））を実施しなかった理由、及びプロトコールで検査が必須であると定められていた試験において、免疫学的検査がなされなかった症例について、その理由を尋ねた。免疫学的検査の全てを実施しなかった第 相比較試験では、対照薬である nHSA 群での抗体検査の必要がなく、本剤投与群との患者負担を同一とするため、免疫学的検査を実施しなかった。また、出血性ショック、熱傷、急性腹症、大侵襲の手術後、術前のプアリスクな状況、及び開心術後に対する第 相試験及び一般臨床試験において、免疫血清学的（IgE）検査を実施しなかったのは、これらの疾患が侵襲下にある急性の病態であるため、検査実施の可能性を考慮して、検査を実施しないこととしたとの回答を得た。また、免疫学的検査を必須としていたにもかかわらず、1 時点でも検査が実施されなかった症例一覧が提示され、これを資料概要に記載するとの回答が得られたことから、審査センターはこれらを了承した。

審査センターでは、第 相試験以後の臨床試験において、本剤投与により皮疹（発疹）が発現した症例が、安全性解析対象例 303 例中、薬疹の既往歴のある 1 例を含む計 5 例（1.7%）に認められたことから、皮疹等のアレルギー様症状の発現頻度に関して、nHSA 製剤と比較して説明す

るように指示した。第 相比較試験において、本剤投与群と nHSA 製剤投与群のアレルギー様症状の発現率は、それぞれ 4.8% 及び 1.7% であり、有意差は認められず、本剤が nHSA 製剤と比較して、アレルギー様症状の発現頻度が特に高いとはいえないとの回答を得た。また、本剤投与により認められた皮疹等の副作用について、他の酵母を宿主とした遺伝子組換え製剤の副作用との相違について尋ねたところ、本剤以外の酵母を宿主とした遺伝子組換え製剤には、人インスリン、グルカゴン、組換え沈降 B 型肝炎ワクチンがあり、このうち、文献的に副作用が報告されているのは、B 型肝炎ワクチンの発疹 29 件及び痒痒感 4 件であるが、この製剤の投与量は、たん白として、本剤における rHSA の 1/10000 以下であることより、本剤と単純に比較することが不可能であるとの回答を得て、審査センターはこれを了承した。

審査センターでは、本剤が酵母を宿主として製造される遺伝子組換え製剤であり、疾患によっては 100g 以上投与される場合があることから、酵母アレルギーを回避する方策としての臨床適用の場における皮内テストの必要性について、申請者の見解を明らかにするよう求めた。申請者から、本剤の投与により皮疹が出現し、免疫学的検査を施行した症例の検討では、抗酵母成分抗体価の有意な変動は認められず、また、本剤投与後のブリックテストも全例陰性であったことを踏まえ、投与前の皮内テスト等の実施の意義は薄いと判断した旨の回答が示された。さらに、投与終了 3 箇月後まで IgE RAST 及び IgE RIST の両方を測定し得た 28 例では、IgE RAST、IgE RIST とともに本剤投与による抗体価の有意な上昇は認められず、また、投与前の IgE 抗体価が高い症例については、本剤投与によって临床上問題となる有害事象は発生しなかったこと、本剤投与後の抗酵母成分抗体価の推移において、仮陽性の症例が計 32 例認められ（うち 30 例は急性の病態に分類される疾患）、その抗体上昇率は最大 8.2 倍であり、また、本剤の最大の総投与量は慢性の病態で 250g、急性の病態で 500g であったが、投与後の抗体上昇と総投与量に相関は認めなかったこと、及び本剤投与前の抗酵母成分抗体価が高い症例においても、ブースター効果的に抗体価が上昇した症例はなく、本剤投与前と投与後の抗体価上昇の程度には相関が認められなかったことから、本剤の抗原性に関する安全性は問題ないことが示唆されたと申請者は回答した。審査センターでは、抗原抗体反応によらなくても補体活性化の alternative pathway によりアナフィラキシー様反応が惹起され得ることから、酵母成分による補体の活性化が alternative pathway を介して惹起される可能性に対する説明を求めた。それに対して、申請者から、本剤投与で皮疹等が発現した症例においては、投与直後にみられる蕁麻疹型の反応でなかったことから、その可能性は低いとの説明がなされ、さらに、使用上の注意（案）に「過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うこと」を重要な基本的注意として追記し、また、「薬物過敏症の既往歴のある患者」及び「アレルギー素因のある患者」に対しては慎重投与とするとの回答が示された。審査センターでは、これらの回答について、調査会における検討が必要であると考えた。

本剤が遺伝子組換え製剤であることによる抗原性等の観点から、安全性を検討する上で、本剤の大量投与、繰返し投与及び長期投与における症例数は十分といえるかどうか審査センターは尋ねた。これに対して、大量投与については、抗酵母成分抗体が本剤投与後に上昇した症例と本剤の 1 日投与量及び総投与量には相関が認められなかったこと、繰返し投与については、抗酵母成分抗体が本剤投与後に上昇した症例の投与期間は 1 及び 3 日間であり、投与期間に依存しなかったこと、さらに繰返し投与と試験については、全 10 症例で抗 GB-1057 抗体の産生及び抗酵母成分抗体の上昇が認められなかったとの回答を得た。また、本剤は対症療法的に使用され、長期間にわたって投与されるものではないので、今回の臨床試験の結果から、本剤は大量投与及び繰返し投与において安全であると判断されたとの回答を得た。しかしながら、審査センターは、肝硬変等の慢性疾患では長期にわたって nHSA 製剤の繰返し投与が行われている状況から、本剤も長期

及び繰返し投与される可能性があると考え、一方、本剤の臨床試験では、繰返し投与試験での総投与回数は2回に過ぎず、今回の臨床試験での検討は、この点について不十分であると考えた。また、反復及び長期投与による本剤に対する抗原性獲得の可能性についても、検討が不十分と判断した。従って、審査センターは、本剤について、繰返し使用に関する追加臨床試験を実施し、その成績を申請資料として提出すべきであると考え。さらに、その対象は、症例の集積性及び長期投与とフォローアップの現実性を考慮し、肝硬変の患者とすることが適当であると思料する。この点について、調査会における検討が必要であると考え。

第 相比較試験において、本剤投与群に肝機能異常が多くみられたこと、及び「安全性に問題あり」と判定された症例が本剤投与群のみに2例認められたことについて、審査センターは尋ねた。それに対して、当該試験において、薬剤投与前に肝機能異常を認めず、投与後に変動した症例は、本剤投与群で6例及びnHSA製剤投与群で6例あり、これらの中で薬剤との関連ありと判断された症例は、本剤投与群の3例であったこと、及び申請者によるnHSA製剤の市販後調査では、3例の肝機能の異常変動の報告があり、このうちnHSA製剤との関連があると判断された症例は1例であったことから、当該試験において認められた本剤投与に伴う肝機能異常は、本剤に特異的でないとは判断されたとの回答を得た。審査センターでは、当該比較試験以外にも、本剤との関連性が否定できない肝機能異常が認められており、本剤で行われた臨床試験の症例数からは、投与に際して認められた肝機能異常が本剤に特異的なものではないとは断定できないことから、仮に本剤が承認された場合には、本剤の市販後調査において、肝機能異常を含む副作用に関する更なる調査及び検討を行う必要があると考えた。この判断の妥当性について調査会における検討が必要と考える。

[用法・用量、使用上の注意(案)の妥当性について]

既承認のnHSA製剤の用法・用量が1回nHSAとして5~12.5gを緩徐に静注、適宜増減であり、また、本剤がnHSA製剤の代替製剤として、同じ効能・効果及び用法・用量を取得することを目的として臨床試験を計画したにもかかわらず、本剤の臨床試験での用法・用量を、肝硬変及びネフローゼ症候群では1回12.5または25.0gを最長10日間、また、出血性ショックでは1日最大125gまでと規定した理由と妥当性について、審査センターは尋ねた。これに対して、医療の場では、肝硬変による腹水患者に対して、nHSA製剤の使用量は「アルブミン製剤の使用基準」に沿って求めるのが原則であるが、主治医は、患者の状態(血清アルブミン濃度、腹水の程度、合併症の有無、食道静脈瘤の有無、体重等)も参考として、1日投与量を決定すると考えられ、また、投与期間については、アルブミン1日12.5~25.0gを3日間連続投与した後、血清アルブミン濃度及び臨床効果の推移から、投与継続の必要性を判断し、10日間継続投与しても効果が望めない場合は、他療法に切り替えるとの本治験研究会の世話人の意見を参考にして、本剤の肝硬変による腹水の臨床試験における用法・用量を設定したとの回答が示された。また、出血性ショックに対しては、出血量に応じたアルブミンの喪失量を計算することによって、総投与量を求め得るが、実際の医療現場では、患者搬入までの出血の確認が困難であること、または緊急処置として止血及びアルブミン投与が平行して施行されること等の理由から、最初に1回投与量12.5または25.0gを投与し、循環動態を観察しながら、追加投与の必要性が判断されており、人の血管内プールとしてのアルブミン量約125gを最大量と規定したとの回答を得た。しかしながら、医療の場で実際に施行されているアルブミンの投与量を踏まえた設定根拠が曖昧であり、審査センターでは、本剤がnHSA製剤の代替品であるならば、1回投与量12.5gで臨床試験を行うことが望ましかったと考える。

さらに、審査センターは、本剤の申請された用法・用量(通常用量1回12.5g)が、本剤の臨床試験における用法・用量(1回12.5または25.0g)とも異なる理由及びその妥当性について尋

ねた。これに対して、申請者より、本剤の臨床試験では、nHSA 製剤との同等性の検証を目的として、nHSA 製剤の承認用法・用量及び使用実態を踏まえ、nHSA 製剤の承認用法・用量にある「適宜増減」を考慮し、1回 12.5～25.0g に用法・用量を設定したこと、臨床試験において、本剤の投与により血清アルブミンの補充効果が認められ、臨床的な有用性が確認されたこと、及び臨床試験における副作用は、nHSA 製剤でも認められるものであり、安全性に問題はないと考えられることから、本剤の1回 12.5～25.0g 投与による有効性・安全性が確認できたと考えられたが、nHSA 製剤の承認用法・用量は1回 5.0～12.5g 投与であることから、本剤の通常用量としては、本剤の臨床試験の用法・用量との接点である1回 12.5g 投与を設定した旨の回答を得た。なお、本剤1回 25.0g 投与については、臨床試験において有効性・安全性が確認されており、臨床の場においての必要性から、適宜増減の「増」として、また、本剤1回 12.5g 未満の投与については、倫理的配慮から臨床試験では検討していないものの、低体重の患者及び小児等に対して臨床の場で必要とされる場合があること、並びに低用量であるため安全性には問題がないと考えられることから、適宜増減の「減」として設定され得るとの回答を得た。これに対して、審査センターは、本剤の用法・用量はnHSA 製剤と同一とすべきであり、さらに、現在、申請されている本剤1バイアルの容量が、25%製剤では50mL及び5%製剤では250mLであることから、仮に本剤が承認された場合には、現在、nHSA 製剤の小用量製剤（25%製剤：20mL、5%製剤：100mL）も臨床の場で使用されており、今後もその必要性があると考えられること、適宜増減の「減」による使用の場合、本剤の一部が無駄に廃棄されてしまうこと、逆に、小用量製剤がないことによって、過剰分を廃棄せず、安易に低体重の患者等に適正量を超えた投与が行われる可能性があること等の理由により、本剤についても、既存のnHSA 製剤と同様の小用量製剤を製造することを承認の条件とする必要があると考えている。以上、小容量製剤の開発の必要性を含む本剤の用法・用量に関する審査センターの判断の妥当性、及び本剤の適切な用法・用量について、調査会において検討される必要があると考える。

審査センターでは、仮に本剤が承認された場合、本剤が遺伝子組換え製剤であることから、平成11年6月10日医薬発第715号医薬安全局長通知「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」の対象とはされずに、臨床の場で安易に使用される可能性があることを勘案して、本剤の対象として適切と考えられる患者層及び本剤の適切な使用法に関して、添付文書等、医療現場への情報提供方法を具体的に説明するよう指示したところ、同通知に基づいて、現在、nHSA 製剤の使用上の注意の改訂作業が進められていることから、この改訂案に準じて、本剤の使用上の注意（案）を整備したとの回答が得られた。審査センターはこれを了承したが、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と考える。

## ・医薬品機構による資料適合性調査結果及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、承認申請資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）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。

### ・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、医薬品有効成分としての本質において、本剤は nHSA 製剤との同等性が確保されており、また、毒性、薬理及び薬物代謝試験の成績からも、本剤は nHSA 製剤と同等であると考えてよいと判断した。しかし、本剤の臨床試験成績から、本剤と nHSA 製剤の血中アルブミン濃度における同等性は認められるものの、臨床効果における同等性及び安全性については、十分に確認されているとはいえないと判断した。

しかしながら、審査センターは、人血漿由来製剤における感染性疾患伝播のリスク回避の必要性、及び「血液行政の在り方に関する懇談会」からの提言等を考慮して、調査会において、特に、下記の ~ の点について議論された上で、これらが解決されれば、本剤の承認は可能であると考えられる。

本剤及び nHSA 製剤に関して、構造・組成、物理的・化学的性質、毒性、薬理及び薬物動態に関する試験成績から、rHSA と nHSA が医薬品有効成分本体として同一であり、本剤と nHSA 製剤は同等であると考えた審査センターの判断は妥当であるか。また、rHSA 原液の純度試験（酵母成分、重合体及び他のたんぱく質）における規格値及び試験方法、並びに酵母由来 DNA 及びマンナン含量を原液の規格項目に設定しないことは適切であるか。提出された資料から、本剤の大量投与時、繰返し投与時及び長期投与時における安全性が十分に確認されているといえるかどうか。特に、繰返し使用に関する臨床試験の追加実施を求める必要はないか。申請された用法・用量が妥当といえるか。また、医療の場における小規格製剤の使用の必要性は存在しないと判断されるか。

・品目の概要

- [ 販 売 名 ] : rHSA 原液、アルビースト 25%、同 5%<sup>1)</sup>  
 rHSA 原液 - バイファ、アルプレック 25%、同 5%<sup>2)</sup>
- [ 一 般 名 ] : 人血清アルブミン(遺伝子組換え)
- [ 申 請 者 ] : 株式会社ミドリ十字(現・三菱ウェルファーマ株式会社)<sup>1)</sup>  
 株式会社バイファ<sup>2)</sup>
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 9 年 10 月 29 日
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] : 25% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン(遺伝子組換え)を 12.5g/50mL  
 含有する注射剤  
 5% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン(遺伝子組換え)を 12.5g/250mL  
 含有する注射剤

・審査内容

当時の医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)による審査概要書(その1)<sup>1)</sup>作成後、中央薬事審議会血液製剤特別部会血液製剤調査会(以下、血液製剤調査会、平成 年 月 日開催)における審議内容を踏まえ、追加臨床試験等の実施が検討された。当該試験の骨子(案)等について専門協議で議論がなされ、その内容が中央薬事審議会医薬品第二特別部会(以下、医薬品第二特別部会、平成 年 月 日開催)に報告された。医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、今回、主に、これらの審議内容・専門協議での議論を踏まえ追加実施された試験結果を含む追加提出資料に対する審査を行った。

イ．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

アルビースト 25%、同 5% 及びアルプレック 25%、同 5% (以下、本剤)は、人肝臓組織由来 mRNA に由来する人血清アルブミン(以下、HSA) cDNA を遺伝子導入したピキア酵母(*Pichia pastoris*)で産生される 585 アミノ酸残基からなる人血清アルブミン(遺伝子組換え)(以下、rHSA)を有効成分とし、アルブミン製剤の国内自給の達成及び感染性因子に対する安全性の観点から重要な役割を果たすと考えられ開発がなされたものである。rHSA の一次構造、二次構造、物理的・化学的性質等が血漿由来の人血清アルブミン(以下、nHSA)と同一であると考えられ、非臨床試験の成績も nHSA と同程度であったことから、nHSA 製剤と同じ「効能又は効果」及び「用法及び用量」を取得する目的で臨床試験が実施され、これらの結果をもって平成 9 年 10 月 29 日に株式会社ミドリ十字(現・三菱ウェルファーマ株式会社)と株式会社バイファより、製造承認申請がなされた。

審査の過程で、平成 年 月 日に開催された血液製剤調査会において、申請時に提出された資料では、

- 1) 腹水を伴う肝硬変患者に対する第 相ランダム化試験において、除外基準違反が多くバイアスがかかっていることが否定できない上、投与終了後の血清アルブミン濃度の推移すら示されていない。

<sup>1)</sup> 審査概要書(その1)は、現在の審査報告(1)に相当するものである。





験（長期反復投与試験及び追加 BE 試験）を実施するに先立ち、モルモットを用いた酵母由来不純物に対する抗原性試験の予備試験が実施された（審査報告（2）二項参照）。その結果、抗酵母成分ウサギ抗血清で受動感作したモルモットに対する全身性アナフィラキシー反応誘発試験（モルモット PSA 試験、表口 - 2）において、誘発原性が認められた。その原因を究明する際に、使用器材劣化の検討、精製工程の樹脂量や処理回数の検討、精製工程の追加、XXXXXXXXXX処理条件の検討等が行われ、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXX処理工程の処理温度をXXXXからXXXXへと低下させることで誘発原性が低下することが明らかになった（口 - 追 10、毒性試験結果については、審査報告（2）二項参照）。なお、製造規模拡大に伴い種培養工程（XXXXL スケール）が追加された。

これらの製造方法変更の際し、変更前後の原薬及び製剤の同等性/同質性を評価する目的で、千歳工場で新製法により製造された原薬及び製剤、オサダノ工場で新旧製法により製造された原薬及び製剤を用いて、表口 - 1 に示す一連の試験が実施された。

表口 - 1 同等性/同質性評価試験（A 法 B 法）

項目		試験内容
構造	一次構造	N-末端アミノ酸配列分析、C-末端アミノ酸分析、ペプチドマップ法（還元）、全アミノ酸配列
	高次構造	ペプチドマップ法（非還元）、円二色性スペクトル、紫外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル
物理的・化学的性質		等電点電気泳動、SDS-PAGE、ウエスタンブロット法、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、イムノアッセイ、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
純度分析	純度	SDS-PAGE、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー
	工程由来残留試薬	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
酵母由来不純物関連	<i>In vivo</i> 試験（抗酵母成分抗血清）	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 試験、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 試験、ラット PCA 試験
	<i>In vitro</i> 試験	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ELISA 法（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ）、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ELISA 法（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ） Native PAGE（銀染色、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ）
	酵母由来不純物の除去（工程検査）	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> （ELISA）、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> （ELISA）、エンドトキシン、マンナン、DNA
安全性		急性毒性（単回投与）、抗原性試験、異常毒性否定試験

検討の結果、アレルギー様反応誘発原性が低減したこと以外に、変更前後の製品間に特段の相違は認められなかった。上記の酵母由来不純物関連の検討のうち、*in vitro* 試験として実施されたXXXXXXXXXX ELISA 法（粗抽出物）は、既に設定されていたXXXXXXXXXX ELISA 法（酵母成分）に加えて、原薬の規格試験として追加され、*in vivo* 試験として実施されたラット PCA 試験は製剤の規格試験として追加された。そして、これらの酵母由来不純物に関する試験に陰性のロットのみが追加臨床試験に供されることとされた。なお、XXXXXXXXXX試験は採用されなかったが、その理由はラット PCA 試験に比べて感度が優れなかったためである。

審査報告（2）に記載される酵母由来不純物に対する抗原性試験関連の一覧を表口 - 2 及び表口 - 3 にまとめた。

表口 - 2 動物を用いた抗原性試験

検討内容	試験名	方法	誘発原 (感作原)	
能動的全身性アナフィラキシー反応	モルモット ASA 試験	モルモットに抗原を感作し、同一個体に誘発原を静脈内投与する。	A 法	本剤 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 酵母成分 (本剤、酵母成分) 酵母内成分 (本剤、酵母内成分) 誘発原量 1mg/body
同種感作抗血清による受動的皮膚アナフィラキシー反応	Homo-PCA 試験	抗感作原モルモット抗血清を、非感作モルモットに皮内投与し、さらに誘発原を皮内投与する。	A 法	本剤 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 酵母成分 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 酵母内成分 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 誘発原量 1mg/body
異種感作抗血清による受動的アナフィラキシー反応	モルモット PSA 試験	抗感作原ウサギ抗血清を、非感作モルモットに腹腔内投与し、誘発原を静脈内投与する。	B 法	本剤 (本剤、酵母成分) 誘発原量 500mg/kg
	モルモット PCA 試験	抗感作原ウサギ抗血清を、非感作モルモットに皮内投与し、さらに誘発原を皮内投与する。	B 法	本剤 (本剤、酵母成分) 誘発原量 500mg/kg
	ラット PCA 試験 <sup>2</sup>	抗感作原マウス抗血清を、非感作ラットに皮内投与し、さらに誘発原を皮内投与する。	A 法	本剤 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 酵母成分 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 酵母内成分 (本剤、酵母成分、酵母内成分) 誘発原量 1mg/body
			B 法	本剤 (本剤、酵母成分) 誘発原量 500mg/kg
C 法	本剤 (本剤、酵母成分) nHSA 製剤 (本剤、酵母成分) 誘発原量 2,000mg/kg			

表口 - 3 酵母由来不純物抗原

名称	作製方法
酵母成分 <sup>3</sup>	██████████ 酵母を、██████████ 酵母株と同様の条件で培養し、██████████ で██████████ を██████████ (██████████ 処理) した██████████ なお、██████████ 試験に用いる酵母成分とは ██████████ における██████████ 処理を行ったものである。
酵母内成分	██████████ 酵母を、██████████ 酵母株と同様の条件で培養した██████████ を██████████ で██████████ し、██████████ と同様に██████████ 処理した██████████
粗抽出物 <sup>4</sup>	██████████ 酵母を、██████████ 酵母株と同様の条件で培養した██████████ を██████████ で██████████ した██████████
未精製培養浮遊液	██████████ 酵母を、██████████ 酵母株と同様の条件で培養した██████████

その後、長期反復投与試験実施中に、米国で本薬を安定化剤として開発するために実施された Challenge Study において、本剤が投与された 4 例の抗ピキア酵母 IgE 抗体陽性被験者のうち 2 例で重篤なアレルギー様反応が発現したことから、その原因究明がなされ、その結果を踏まえ 2 回目の製造方法の変更、すなわち追加臨床試験開始前に変更された製造方法 (B 法) から、Challenge Study の中断を踏まえ変更された製造方法 (C 法) への変更が行われた。具体的な経緯は以下のとおりであった。

- 1) まず、米国治験に用いられたロット (5% 及び 25% 製剤各 3 ロット) を入手し品質の評価が行われた。その結果、米国からの返送品のうち、5% 製剤 3 ロットともに不溶性異物が検出されたが、他の試験項目については問題は認められなかった。
- 2) 1) を踏まえて、ラット PCA 試験の高感度化による誘発原性のロット間差の検討、██████████

<sup>2</sup> C 法製剤で行う場合、誘発原量を増加していることから、高感度 PCA 試験と呼ぶ場合がある。

<sup>3</sup> 資料概要 (平成██████ 年██████ 月██████ 日版) では、他に二項で精製酵母成分と記載。ELISA 試験については、特に酵母成分標準原液と記載。

<sup>4</sup> 資料概要 (平成██████ 年██████ 月██████ 日版) では、他に口項で粗抽出物標準原液と記載。

法の高感度化によるロット間差の検討並びに出現した不溶性異物の分析及びモルモット気道収縮反応に及ぼす影響についての検討が行われた。その結果、米国の Challenge Study で用いられたすべてのロットは他のロットに比べて誘発原性が高かった。また、不溶性異物の本体は rHSA であることが示唆されたが、不溶性異物が出現したことが誘発原性に影響を及ぼしたという示唆は得られなかった。

- 3) 次に、当該ロットの特殊性を探索するために、治験薬製造元ですべてのロットについて製造記録(原材料、製造条件、処理のタイミング等)が精査された。その結果、米国の Challenge Study で用いられたロットは他ロットに比べ 処理後の 液を貯蔵タンクに移送する工程において、配管及びタンクを蒸気滅菌した後の放置時間が短いことが判明した。このことから 液が冷却不十分な設備において熱負荷に曝されたことが理由である可能性が示唆された。
- 4) さらに、実際の製造設備において熱負荷をかけて製剤の製造が行われた。その結果、蒸気滅菌直後に 液を移送したロットでは、アレルギー様反応誘発原性が強いことが観察されたことから、 液移送時の熱負荷が原因であったことが示唆された。
- 5) これを踏まえ、移送配管の温度管理及び受け入れタンクの冷却確認に関する工程管理項目を設定するとともに、外部からの による 方法も見直し、 による 方法を採用する等の変更を行い、工程全体の温度管理を厳密に行うこととされた。併せて、バイオバーデン管理のためにメンブランフィルターの追加等がなされた。

このように、2 回目の製造方法の変更 (B 法から C 法へ) については、温度管理を厳密にするための製造ラインの見直しと 変更等が主な変更点である。製造方法変更前後で、原薬及び製剤の規格の実測値に影響が認められないことが確認された(口 - 追 11、毒性試験結果については、審査報告(2)二項参照)。ラット PCA 試験の高感度化については、誘発原量に比例して感度上昇が認められたことから、誘発原量の適正化が行われ、B 法製剤で陽性、C 法製剤で陰性となるように当初の mg/kg から mg/kg に誘発原量に変更された。この高感度化されたラット PCA 試験は規格及び試験方法として規定され、当該試験に陰性のロットのみが、再開後の長期反復投与試験に供されることとされた。

なお、最終的に C 法によって製造された本剤が上市予定製剤の製造方法とされている。

血液製剤調査会において、nHSA と本薬の品質面の同等性評価について、本薬と nHSA に含まれる遊離脂肪酸含量が大きく異なっていることから、これらの遊離脂肪酸含量の差がアルブミンの薬物結合能等に影響を及ぼす可能性について説明をする必要があると指摘された。これを受け、本薬と nHSA 原薬を用いた薬物結合能に関する検討結果(口 - 追 3 及び追 4)が提出された。本剤の臨床試験において併用された薬物のうち、血清タンパク質結合率の高い 5 種(セフメタゾール、フロセミド、プレドニゾロン、ジピリダモール及びプラノプロフェン)が選択され、各薬物の通常臨床用量での血中濃度をもとに設定された 濃度(低濃度とその 倍濃度(高濃度))で本薬と nHSA に対する結合能を比較する試験が行われた。その結果、nHSA に対する rHSA の結合能比は、 ~ となった。

また、加熱又は酸による本薬の変性が膠質浸透圧に及ぼす影響についての検討結果(口 - 追 2)が追加提出された。25%製剤を 、 日間加熱し重合体含量を強制的に増加させ、流通している nHSA 既承認製剤(25%又は 20%製剤)で重合体含量が ~ %の範囲で認められたことから、4 濃度の重合体含量検体( 、 、 及び %:規格値 %以下)を用いて検討した結果、いずれの重合体含量においても膠質浸透圧に差は認められなかった。さらに、 処理により変性させた沈殿物を再溶解した検体(沈殿前 HSA 濃度換算: 、 及び

■%)の膠質浸透圧を測定した結果、膠質浸透圧は失われ、同様に変性させた nHSA との間で違いは認められなかった。

血液製剤調査会の指摘を受け、原薬及び製剤の規格及び試験方法の一部が変更された。

原薬の規格及び試験方法については、酵母成分粗抽出物に関する ELISA 試験と DNA 含量試験が規格及び試験方法として追加された。酵母成分粗抽出物は、A 法から B 法へと製造方法が変更される段階で新たに規格及び試験方法として設定された。また、DNA 含量試験は、当初、工程管理試験（スレッシュホールド法）として設定されていたが、追加臨床試験中に、より高感度なドットハイブリダイゼーション法へ試験方法を変更し、原薬の規格試験へと変更されたものである。

以上より、市販製剤における原薬の規格及び試験方法は、性状、確認試験（免疫電気泳動法）ペプチドマップ法（還元）純度試験（重金属、ヒ素、重合体（ゲルろ過クロマトグラフィー）他タンパク質（SDS-PAGE）ELISA（酵母成分、粗抽出物）DNA）塩化ナトリウム含量、定量（タンパク質窒素定量法）とされた。

また、製剤の規格及び試験方法については、注射剤の不溶性微粒子試験（25%製剤）の追加、ラット PCA 試験の追加、異常毒性否定試験の削除、実測値に基づいた含量規格の見直し（25%製剤、表示量の■~■%）重合体含量の規格値の見直し（25%製剤：■%以下、5%製剤：■%以下）等が行われた。なお、ラット PCA 試験（規格値：■）については、上述したように申請時には規格及び試験方法に設定されておらず、A 法から B 法への製造方法の変更時に測定する項目として設定され、米国 Challenge Study における有害事象発現を受けて B 法から C 法へ製造方法が変更された際に、■への本剤の■を増加することによって高感度化が図られ、規格及び試験方法とされたものである。

以上より、市販製剤（25%製剤及び 5%製剤）の規格及び試験方法は、性状、確認試験（免疫電気泳動法）浸透圧比、pH、重合体（ゲルろ過クロマトグラフィー）塩素含量、ナトリウム含量、不溶性異物、不溶性微粒子、実容量、定量（タンパク質窒素定量法）無菌試験（メンブランフィルター法）、エンドトキシン試験（比濁法）ラット PCA 試験とされた。

また、酵母由来不純物の一つであるマンナン（酵母細胞壁の主要構成多糖）について、各製造工程におけるマンナンの総除去率は<■となり、特に■処理工程で検出限界以下（■ $\mu\text{g}/\text{mg}$  rHSA）となったことから、原薬の規格ではなく、■処理工程における工程管理試験として、設定することとされた。なお、酵母成分によるモルモット ASA 試験において、陰性対照動物（生理食塩液感作動物）を酵母成分で誘発したところアナフィラキシー反応が観察され、これら成分にマンナンが含まれている可能性が示唆されたため、投与されたマンナン量を算出したところ 56.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となった。仮に検出限界量（■ $\mu\text{g}/\text{mg}$  rHSA）が本剤中に含まれていたとすると ■ $\mu\text{g}/\text{バイアル}$  となり、標準的な臨床投与量（12.5g/60kg）としては、37.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となることから、マンナンによる非特異的アナフィラキシー反応誘発の可能性を考慮し、ヒトでの投与量に換算して 60 バイアル分の本剤をモルモットに投与したが、アナフィラキシー反応は観察されなかった。また、工程評価においてマンナンの除去率から求めた原薬中のマンナン濃度は、7.6ng/mg rHSA であり、臨床投与量は 1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以下と推定され、これはモルモットでアナフィラキシー反応が観察された 56.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の 1/35 以下である。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、A 法と B 法で製造された原薬及び製剤について実施された特性解析結果や規格試験結果、B 法から C 法への変更の内容と規格試験結果等から、A 法、B 法及び C 法において、酵母由

来不純物によるアレルギー様反応誘発原性を除き、品質の同等性/同質性が認められるとする申請者の判断は妥当であると判断した（5%製剤の安定性を除く。審査報告（2）八項参照）。また、機構は、本薬と nHSA の特性解析結果において、両者で検討した項目に相違点が認められなかったことから、酵母由来不純物によるアレルギー様反応誘発原性の可能性を除き、本薬と nHSA は品質面で同等性/同質性を有するものと判断した。

機構は、アレルギー様反応誘発原性に影響を及ぼすと考えられる酵母由来成分含量については、i) 申請時に設定されていた酵母成分に関する試験（ELISA）に加え、B 法への変更を踏まえ酵母成分粗抽出物に関する試験（ELISA）が原薬の規格試験として新たに設定されたこと、ii) C 法への変更を踏まえ、[ ] への [ ] が B 法製剤で陽性、C 法製剤で陰性となるよう、高感度ラット PCA 試験が製剤の規格試験として新たに設定されたことから、原薬及び製剤における酵母由来成分に対して、品質管理の観点から現時点で可能な対応は取られていると判断した。さらに、機構は、酵母由来不純物の低減を諮るために、iii) 各精製工程において酵母由来成分除去に関する工程評価が行われていること、iv) rHSA 産生量が低調な場合、単位 rHSA あたりの酵母由来不純物含量が増加する可能性が否定できないため、培養終了時点における rHSA 産生能を工程管理し、低生産の培養液は製造に用いないとされていることから、規格及び試験方法のみならず、工程管理の観点からも、酵母由来不純物の混入を低減するように対策が講じられていると判断した。

以上より、機構は、品質面において、本薬は酵母由来不純物によるアレルギーの懸念が完全に払拭できないものの（後述）それ以外については nHSA と同等性/同質性を有するものであり、酵母由来不純物を中心とした不純物含量低減の精製工程及び本剤中の不純物含量測定方法についても、現時点において、可能な対策が取られているものと判断した。

健常人の血中には *Saccharomyces cerevisiae* に対する抗体が存在し、*Candida albicans* に対する抗体と交差反応性を示すことが確認されている（薬誌 108:339-344, 1988、*Diabetes Res. Clin. Prac.* 19:133-138, 1993、*Infect. Immun.* 48:806-812, 1985、*JAMA* 251:2812-2815, 1984）。また、本剤の宿主細胞である *Pichia pastoris* には *C. albicans* と共通抗原となりうる構造を有するマンナンが存在することが知られている（*Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 85:130-132, 1988、*J. Immunol. Methods* 153:167-172, 1992、*Microbiol. Immunol.* 26:387-402, 1982、*Int. Arch. Allergy Immunol.* 106:118-123, 1995）。

機構は、酵母由来不純物の一つであるマンナン量を、本薬の規格及び試験方法ではなく工程管理試験に設定することの妥当性（審査概要書（その 1）口項参照）及びマンナン濃度の工程管理方法の妥当性に関して、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

精製工程中の処理液のマンナン濃度を測定した時に検出限界以下となる工程（[ ] 処理工程）が存在し、その後の工程においてもマンナンが除去されると仮定すると、精製工程中の工程管理試験において検出限界以下であることを確認する方が、精製終了後にマンナン濃度を測定することに比べ、より高度に検出限界以下であることが保証できると考えられる。不純物除去工程では、[ ] 処理を [ ] 回連続して行っており、1 回の処理におけるマンナンの除去率が [ ] %であったことから、不純物除去工程における残存率を [ ] の [ ] 乗（= [ ]）と推測した。不純物除去工程以外の一連の精製工程における残存率と併せて、総残存率は [ ] になると考え、精製工程直前の試料溶液中のマンナン濃度が [ ]  $\mu\text{g}/\text{mg}$  rHSA であったことから、原薬中のマンナン濃度は、7.6ng/mg rHSA 以下と算出された。これより、ヒト（60kg）に本剤 1 バイアル（12.5g）投与した時のマンナン量は 1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と推定され、モルモ



RH、暗所で液状保存した場合、■ か月間その品質を確保できることが確認され、室温保存（凍結を避けること）で有効期間 2 年と設定されている。一方、C 法により製造した 5% 製剤を、25% 製剤と同じ保存条件で保存した時、■ か月目に 3 ロットすべてにおいて不溶性異物が検出されたが、■ か月間は安定であることが確認されていることから、室温保存（凍結を避けること）で有効期間 1 年と設定されている（八 - 追 6）。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、製造方法変更後の 5% 製剤において出現した不溶性異物が何であるか、5% 製剤において不溶性異物が発生する理由及び nHSA の 5% 製剤との差異がある理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

出現した不溶性異物については、不溶性異物をフィルターによって捕捉し、SDS-PAGE 及びウエスタンブロット法により分析した結果から、rHSA が変性して不溶化したものであると考えている。5% 製剤における不溶性異物の発生機序としては、■、■及び■の三者の■が不溶性異物の発生に関与しているものと推測しており、5% 製剤と 25% 製剤は容器材質が同一であるものの、形状、容量が異なっていることによる■の違いが原因と考えられ、また、rHSA 濃度の違いによる粘度等の差も理由と考えられる。さらに、nHSA 5% 製剤との間で安定性に違いが認められることについては、起原が異なる夾雑タンパク質の影響又は純度の差に起因している可能性があると考えられるが、詳細は不明である。

機構は、5% 製剤の安定性に■が関与しているとの申請者の見解に関して、本剤を運搬、保管する際に、容器に与えられる振動条件によって問題が生じることはないか、また、5% 製剤の安定性向上の検討がなされているか申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

運搬、保管時における振動が本剤の安定性に与える影響を検討するため、輸送試験及び振とう試験を行い、その結果、苛酷な振とう条件（振幅 ■ mm、■ 回/分のストロークでの振とう）において、25% 製剤では ■ 時間まで不溶性異物の発生は認められなかった。5% 製剤では ■ 時間で不溶性異物の発生が認められたものの、■ 時間まで安定であることが確認された。また、通常の輸送条件（■）で■と■を ■ 往復したところ、5% 製剤でも不溶性異物が発生せず安定であったことから、通常の輸送条件では不溶性異物の出現の可能性は低いと考えている。5% 製剤における不溶性異物の発生抑制、安定性向上の検討については、添加剤として■等を網羅的に探索し、候補物質（■ ppm 又は ■ ppm）を見出した。平成 ■ 年の中頃より長期保存試験を開始しており、当該試験結果から安定性向上が確認できた場合には、処方変更のための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う予定である。

これらの回答を踏まえ、機構は、本剤の処方変更や添加剤の最適量に関する検討により、安定性向上が確認されるまでには、なお時間を要すること、現在得られている科学的根拠に基づき、本剤 5% 製剤について、現行処方 ■ か月の安定性は確認されていることから、nHSA 5% 製剤と異なるものの、有効期間を 1 年とすることは現時点において致し方ないと判断した。なお、25% 製剤については、■ か月までの安定性が確認されていることから、nHSA 製剤と同一の 2 年間とすることが妥当であると判断した。

## 二．毒性に関する資料

### <追加提出された資料の概略>

酵母由来不純物に対する毒性試験として抗原性試験（モルモット及びマウス）が実施され（二 - 14）、Homo-PCA 試験において、酵母成分及び酵母内成分とも感作抗原に対してアナフィラキシー反応誘発原性を示したこと、また、モルモット ASA 試験において、本剤感作群及び生理食塩液感作群いずれにおいても酵母成分又は酵母内成分により軽微～中等度のアナフィラキシー反応が誘発されたことから、血液製剤調査会より、本剤を過免疫することにより酵母成分に対する特異的 IgE 抗体産生が惹起されるかを検討する必要がある旨の指示事項が出されたことも踏まえ、本剤の臨床用量を考慮して、誘発原量を増加した抗原性試験及び臨床現場における繰り返し投与を踏まえた反復静脈内投与によるモルモット ASA 試験を追加実施することとした。なお、抗原性試験及び酵母由来不純物については、表口 - 2 及び表口 - 3 参照のこと。

なお、本追加試験を実施するにあたり、予備的な抗原性試験として、本剤の誘発原量を臨床用量を考慮した 500mg/kg に増量し、モルモット PSA 試験を実施したところ、アナフィラキシー反応が認められた。これを受けて、追加抗原性試験実施前に、モルモット PCA 試験及びラット PCA 試験を指標に、製造方法の見直しが行われ、より誘発原性が低下したと考えられる製法（B 法）へと変更された。さらに、長期反復投与試験中に、米国で実施中の臨床試験（Challenge Study）において、重篤なアレルギー様症状が認められたことから、誘発原量を 2,000mg/kg へと増量したラット PCA 試験により、さらにアナフィラキシー反応の誘発原性を低下した製法（C 法）へと 2 回の製造方法の変更が行われた（審査報告（2）口頭参照）。これら B 法又は C 法製剤を用いて、混入の可能性のある酵母由来不純物による誘発原性についての検討が追加実施され、その試験成績が提出されている。

B 法及び C 法における誘発原性試験は、モルモット PSA 試験（A 法製剤）において、酵母由来不純物（酵母成分、粗抽出物及び未精製培養浮遊液）のうち酵母成分が最も強い PSA 反応を示したことから、これを用いて検討が行われた。B 法製剤では、臨床用量を考慮したモルモット PSA 試験（二 - 追 1）、モルモット PCA 試験（二 - 追 2）及びラット PCA 試験（二 - 追 3）が実施され、C 法製剤では、より高用量投与により高感度化したラット PCA 試験（参二 - 追 4）が実施された。いずれの製法においても抗酵母成分血清に対する本剤の誘発原性は陰性の結果であった。

モルモットを用いた反復静脈内投与（二 - 追 4）は、B 法製剤（500mg/kg）、酵母成分（0.04  $\mu$ g/kg 及び 4  $\mu$ g/kg）及び粗抽出物（0.04  $\mu$ g/kg 及び 4  $\mu$ g/kg）に対する酵母由来不純物の能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応が検討されている。本剤感作動物を本剤で誘発した場合や高濃度（4  $\mu$ g/kg）の酵母成分で感作し酵母成分で誘発した場合には ASA 反応が認められたが、それ以外の結果は陰性であり、B 法製剤は酵母由来不純物の混入で抗原性を示す可能性は低いとされている。

カニクイザルを用いた反復投与試験では、粗抽出物 1、2、4  $\mu$ g/kg が 7 日間反復静脈内投与され、死亡例や一般所見及び病理組織学的検査の異常は認められず、粗抽出物の無毒性量は 4  $\mu$ g/kg と推定されている。本試験での高用量（4  $\mu$ g/kg）は、粗抽出物が 25% 製剤中に 20ng/mL（ロット分析結果に相当する量）含まれていると仮定した時の、臨床使用量（2mL/kg）における 100 倍量に相当する。

### <機構における審査の概略>

今回追加提出された新製法製剤（B/C 法製剤）で製造された rHSA における試験成績から、一般毒性や抗原性を含む各種毒性に関して、旧製法製剤（A 法製剤）で製造された rHSA を上回る

毒性が発現する可能性は低いと考えられた。しかし、臨床上の安全性については十分な注意が必要と考える。

#### ホ．薬理作用に関する資料

審査概要書（その1）作成以降、新たな資料は提出されていない。

#### ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### <追加提出された資料の概略>

申請後の審査の過程で、血液製剤調査会により、腹水を伴う肝硬変患者に対する一般臨床試験（繰り返し投与）において、繰り返し投与試験の症例数が少なく、繰り返し回数（クール数）も2回までであったこと等から、本剤の安全性の評価を行う上で試験成績が不十分であるとの指摘がなされた。それを踏まえ、腹水又は浮腫を伴う肝硬変患者を対象とした繰り返し投与試験（長期反復投与試験）が追加実施された。また、血液製剤調査会から、第 相ランダム化試験において、投与終了後の血清アルブミン濃度の推移すら示されていないとの指示事項が出されたことについて、専門協議を踏まえ審査センターから、本剤の体内動態が nHSA 製剤と同等であることを確認するための追加臨床試験の実施を検討するよう求められたことから、腹水及び浮腫が認められない肝硬変患者を対象とした生物学的同等性試験（追加 BE 試験）が実施された。

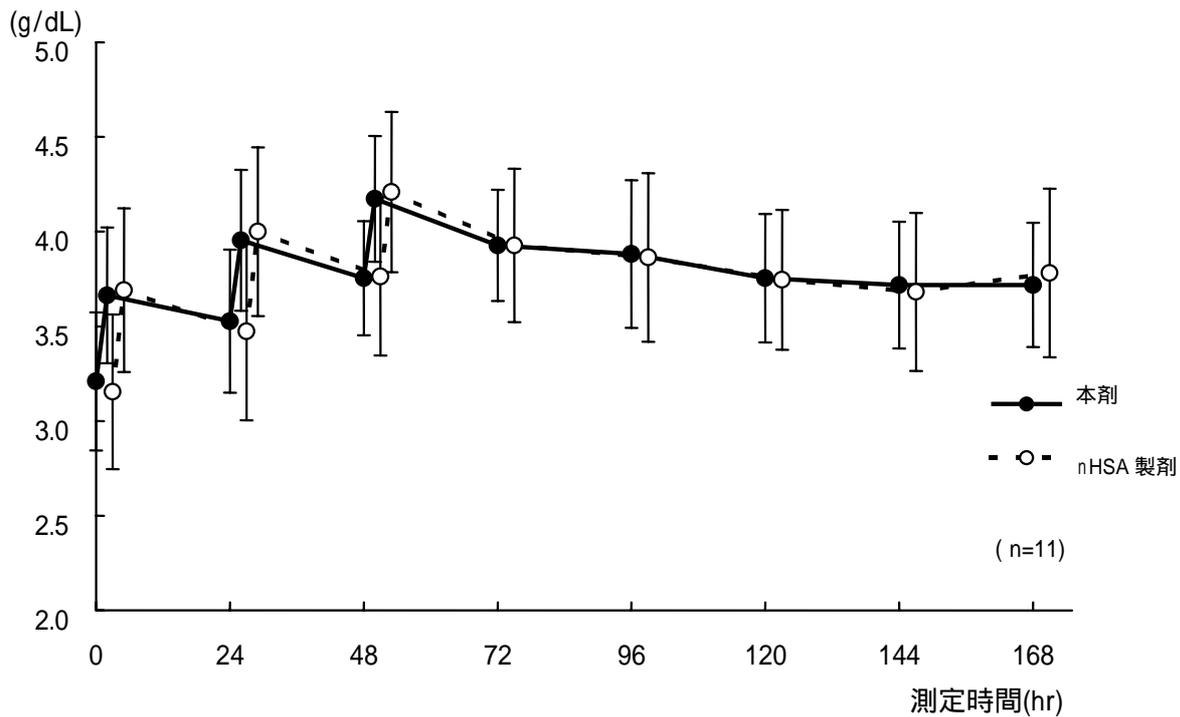
##### 1) 腹水又は浮腫を伴う肝硬変患者における繰り返し投与試験（長期反復投与試験）

腹水又は浮腫を伴う肝硬変患者で、血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 未満の症例に、本剤 1 日 1 回 25g/日の 3 日間反復静脈内投与を 1 クールとし、原則 3 クール、最大 5 クール投与した。血清アルブミン濃度は第 1 クール 423 例において、投与開始前に比し投与終了翌日に 0.7g/dL の有意な上昇を認めた。第 2 クール以降も投与開始前に比し、投与終了翌日に有意な上昇を認めた。

##### 2) 肝硬変患者における生物学的同等性試験（追加 BE 試験）

腹水及び浮腫が認められない肝硬変患者を対象とし、本剤（11 例）もしくは nHSA 製剤（11 例）を 25g/日、3 日間反復静脈内投与した時の血清アルブミン濃度を並行群間比較法により比較検討する生物学的同等性試験が実施された。生物学的同等性判定の薬物動態パラメータとしては、血清アルブミン濃度の  $AUC_{0-168}$  が用いられた。主要評価項目として設定した  $AUC_{0-168}$  の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は -0.0321 ~ 0.0337 と算出され、同等性の判定基準として設定した  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲内であることより、本剤と nHSA 製剤は生物学的に同等と判定した。また、図へ - 1 に示すとおり、血清アルブミン濃度の上昇及び低下の挙動は同程度であると考えられた。

図へ - 1 追加 BE 試験における血清アルブミン濃度の平均値の推移



#### < 機構における審査の概略 >

機構は、今回提出された追加 BE 試験において、

1)  $AUC_{0-168}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が、同等性の判定基準である  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲内であったこと。

2) 本剤と nHSA 製剤の血清アルブミン濃度平均値の推移は、ほぼ同等であったこと(図へ - 1)。から、既に提出された資料において

- ・ ラット及びイヌにおける rHSA と nHSA の単回投与時の血中濃度推移を比較した結果、半減期及び AUC に有意差は認められなかったこと。
- ・ ラットにおける放射能の各組織への分布、減衰割合に rHSA と nHSA 間で著しい違いは認められず、ラット及びイヌにおける尿糞中累積排泄率においても有意な差は認められなかったこと。
- ・ 腹水を伴う肝硬変患者に対する第 相比較試験 (表ト - 7 参照) において、本剤群と nHSA 製剤群の血清アルブミン濃度の上昇値の差の推定値は  $-0.023\text{g/dL}$  で、90% 信頼区間は予め設定した  $\pm 0.2\text{g/dL}$  の許容範囲内であったこと。

も踏まえ、血中濃度推移、血清アルブミン濃度上昇値等において、両者に有意差はなく、同等の体内動態を示すと判断した。

#### ト．臨床試験に関する資料

##### < 追加提出された資料の概略 >

血液製剤調査会により、臨床試験の繰り返し投与試験の症例数が少なく、繰り返し回数 (クール数) も 2 回であったため、安全上の評価を行う上で試験成績が不十分であるとの指示事項が出された。これを踏まえ、追加実施された国内臨床試験である一般臨床試験 1 試験、生物学的同等

性試験 1 試験が、有効性及び安全性の追加評価資料として提出された。また、米国におけるピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価が高値の健常人を対象とした安全性確認試験 1 試験が参考資料として提出された。

## 1) 一般臨床試験(資料ト - 追 1、公表論文なし、治験実施期間平成■■年■■月~平成■■年■■月) 概要

肝硬変による腹水又は浮腫を伴う患者を対象に、3クール以上の繰り返し投与による安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験(目標症例数 150 例)が国内 87 施設で実施された(以下、長期反復投与試験)。

当初、対象は 20 歳以上 75 歳以下の肝硬変による腹水又は浮腫が認められる血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 未満の患者とされた。

用法及び用量は、プリックテストで陰性であることを確認後、25%製剤を 1 バイアルあたり 1 時間を目安に、2 バイアル連続して静脈内投与することとされた。1 クールの投与は、3 日間の連日投与とした。治験薬の投与開始 (Day1 投与開始後) から投与終了 1 週間後 (Day10) まだが 1 クールとされ、原則 3 クール、可能な症例は 5 クールまで繰り返すこととされた。2 クール目以後の開始日は、前クールの投与終了日 (Day3) の翌日から 2 週間以上経過後とされた。なお、クール間とは、投与終了 1 週間後の翌日から次クール投与開始までの間を意味する。

米国における安定化剤としての開発にあたって、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価が高値 (0.7UA/mL 以上) の健常人を対象とした安全性確認臨床試験 (Challenge Study、後述) が実施され、4 例中 2 例にアレルギー性の重篤な副作用が発現したことから、試験が中断された。この結果を受けて、被験者の安全性確保の観点から本試験も一時中断された。原因究明の結果、投与された治験薬中に含まれるピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体を介するアレルギー反応によるものであると考えられ、製造条件の至適化により、より抗原性の低い治験薬 (C 法、審査報告 (2) 口頭参照) が調製された。また、安全性確保の観点から平成■■年■■月■■日付けでプロトコールが変更され、被験者を抗ピキア酵母成分 (未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分) に対する特異的 IgE 抗体がいずれも陰性 (0.35UA/mL 未満) である患者に限定し、試験が再開された。

## 結果

本剤が投与された症例は 423 例であり、中止症例は 232 例であった。各クールの投与症例及び中止症例の詳細は、表ト - 1 のとおりである。主な中止理由は有害事象が 117 例、原疾患・合併症が 20 例、被験者による中止の申出が 15 例であった。

表ト - 1 長期反復投与試験における投与症例及び中止症例の内訳

クール	投与症例		中止症例	
	総投与症例 (安全性 FAS 対象)	有効性 FAS 対象	クール内	次クール間
第 1 クール	423	423	34	75
第 2 クール	314	312	13	82
第 3 クール	219	218	11	7
第 4 クール	63	63	4	4
第 5 クール	34	34	2	0
のべクール	1,053	1,050	64	168

### (1) 安全性

本試験の主要評価項目は有害事象 (自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動) とされ、ク

ール数としてのべ 1,053 例（内訳は表ト - 1 参照）が安全性 FAS（full analysis set）解析対象とされた。

総症例 423 例において、有害事象（自覚症状・他覚所見）は 400/423 例（94.6%）に、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 96/423 例（22.7%）に認められた。安全性 FAS 解析対象（クール数としてのべ 1,053 例）における有害事象発現率は 68.1%（717/1,053 例）、副作用の発現率は 11.3%（119/1,053 例）、重篤な有害事象発現率は 19.2%（202/1,053 例）、重篤な副作用発現率は 1.5%（16/1,053 例）であった。

クール毎の有害事象及び副作用の発現率は表ト - 2 のとおりであった。

表ト - 2 各クール別有害事象及び副作用発現率（自覚症状・他覚所見）

	有害事象発現率（例）	副作用発現率（例）
第 1 クール	49.6%（210/423）	12.1%（51/423）
第 1 - 2 クール間	53.2%（225/423）	3.1%（13/423）
第 2 クール	39.2%（123/314）	7.6%（24/314）
第 2 - 3 クール間	54.5%（171/314）	1.6%（5/314）
第 3 クール	36.1%（79/219）	9.1%（20/219）
第 3 - 4 クール間	40.6%（89/219）	1.8%（4/219）
第 4 クール	47.6%（30/63）	7.9%（5/63）
第 4 - 5 クール間	42.9%（27/63）	0.0%（0/63）
第 5 クール	26.5%（9/34）	5.9%（2/34）
第 5 クール終了後	38.2%（13/34）	0.0%（0/34）

総症例 423 例における主な有害事象及び副作用の発現率は表ト - 3 のとおりであった。なお、重篤な副作用は 3.3%（14/423 例）に認められ、表ト - 3 以外には、0.5%未満の発現頻度で譫妄、第 3 脳神経麻痺、脳梗塞、出血性ショック、胸水、胃静脈瘤出血、痔出血、腹水、四肢痛、血小板数減少が認められた。

表ト - 3 主な有害事象及び副作用の発現率（発現頻度順）（FAS 集団（423 例））

有害事象（5%以上）	重篤な有害事象（1%以上）	副作用（1%以上）	重篤な副作用（0.5%以上）
発熱 34.5%（146 例）	肝性脳症 9.2%（39 例）	発熱 6.9%（29 例）	肝性脳症 0.9%（4 例）
肝性脳症 19.9%（84 例）	腹水 8.0%（34 例）	肝性脳症 2.4%（10 例）	肝硬変 NOS 0.5%（2 例）
鼻咽頭炎 15.8%（67 例）	肝の悪性新生物 NOS 5.9%（25 例）	発疹 NOS 1.9%（8 例）	
腹水 15.4%（65 例）	肝不全 2.8%（12 例）	そう痒症 1.7%（7 例）	
下痢 NOS 13.5%（57 例）	食道静脈瘤 NOS 2.6%（11 例）	脱水 1.2%（5 例）	
そう痒症 12.8%（54 例）	胸部痛 2.1%（9 例）		
便秘 10.2%（43 例）	肝硬変 NOS 1.7%（7 例）		
背部痛 9.9%（42 例）	浮腫 NOS 1.7%（7 例）		
頭痛 9.5%（40 例）	肺炎 NOS 1.4%（6 例）		
悪心 8.5%（36 例）	敗血症 NOS 1.2%（5 例）		
嘔吐 NOS 8.3%（35 例）	黄疸 NOS 1.2%（5 例）		
咳嗽 7.3%（31 例）			
発疹 NOS 7.3%（31 例）			
鼻出血 7.1%（30 例）			
不眠症 6.9%（29 例）			
全身性そう痒症 6.1%（26 例）			
肝の悪性新生物 NOS 5.9%（25 例）			
筋痙攣 5.7%（24 例）			

有害事象（5%以上）	重篤な有害事象（1%以上）	副作用（1%以上）	重篤な副作用（0.5%以上）
胸水 5.2%（22例）			

本試験中の死亡例は41例で、因果関係が否定されなかった死亡例は3例（肝硬変 NOS 2例（症例番号 6001、8202）及び痔出血・出血性ショック（症例番号 2004））であった。また、治験期間外において、治験実施医療機関より50例の死亡例が報告（平成 年 月 日時点）されたが、すべて因果関係が否定された死亡例であった。

死亡に至った事象を除く重篤な有害事象のうち、副作用は11例に認められた。その内訳は、「神経系障害」に分類される肝性脳症が4例、第3脳神経麻痺が1例、脳梗塞が1例、「胃腸障害」に分類される胃静脈瘤出血が1例、腹水が1例（「呼吸器、胸郭および縦隔障害」である胸水と併発）、「精神障害」に分類される譫妄が1例、「筋骨格系および結合組織障害」に分類される四肢痛が1例及び「臨床検査」に分類される血小板数減少が1例であった。本剤との因果関係が否定されなかった理由は、本剤の薬理作用による循環血漿量の変動であることや本剤投与との時間的な関係があること、その他関連を否定する根拠が見出せないこと等であった。なお、これらの症例は、いずれも適切な処置により回復又は軽快に至った。

中止に至った有害事象は、FAS 解析対象 423 例中 117 例で、うち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 27 例であった（表ト - 4）。

表ト - 4 長期反復投与試験におけるクール毎の中止例数と中止理由

中止理由	総症例（423例） 例数（%）	第1クール（423例）		第2クール（314例）		第3クール（219例）		第4クール（63例）		第5クール（34例）
		例数（%）		例数（%）		例数（%）		例数（%）		例数（%）
		クール内	次クール間	クール内	次クール間	クール内	次クール間	クール内	次クール間	クール内
有害事象による中止	117 (27.7)	29 (6.9)	30 (7.1)	8 (2.5)	35 (11.1)	5 (2.3)	4 (1.8)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (2.9)
副作用による中止	27 (6.4)	15 (3.5)	4 (0.9)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
皮膚症状	8 (1.9)	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
呼吸器症状	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
発熱	5 (1.2)	3 (0.7)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
治験期間中に特異的IgE抗体陽性が判明（0.35UA/mL）	8 (1.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.6)	0	0
原疾患、合併症の経過から治験の継続が困難	20 (4.7)	2 (0.5)	11 (2.6)	0	4 (1.3)	2 (0.9)	0	0	1 (1.6)	0
治験責任医師又は治験分担医師の判断で継続困難	32 (7.6)	1 (0.2)	12 (2.8)	2 (0.6)	15 (4.8)	1 (0.5)	0	0	0	1 (2.9)
被験者死亡	15 (3.5)	0	5 (1.2)	0	6 (1.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0
被験者より中止の申出、被験者の都合等により中止	20 (4.7)	1 (0.2)	7 (1.7)	3 (1.0)	8 (2.5)	0	0	1 (1.6)	0	0
治験依頼者あるいは治験実施医療機関の長の依頼により中止	18 (4.3)	0	7 (1.7)	0	11 (3.5)	0	0	0	0	0
治験薬によるブリックテスト陽性	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0

治験責任医師等がアレルギー様症状（皮膚症状、呼吸器症状）と判断した有害事象は総症例 423 例中 31 例に認められ、このうち、皮膚症状が 30 例、呼吸器症状が 2 例（過敏症 NOS の 1 例が皮膚症状と呼吸器症状で重複）であった。また、副作用は 14 例であり、皮膚症状が 13 例（発疹 NOS 7 例、薬剤性皮膚炎 2 例、発疹 1 例、ヘノッホ・シェンライン紫斑病 2 例、紫斑 NOS 1 例）であり、呼吸器症状が 1 例（喘鳴 1 例）であった。

本剤の投与によりピキア酵母成分による感作又は免疫反応の誘発があった場合には、何らかの症状が繰り返し発現することが予想されるため、症状の繰り返し発現例について検討がなされている。

治験期間中に何らかの皮膚症状が繰り返し発現した 34 例のうち、同一又は異なるクール中に 2 回以上繰り返し発現した症例は 10 例（症例番号 0301、2406、4402、4403、5104、5304、5502、5704、6502、9001）で、副作用と判断された事象が含まれていた症例は 2 例（症例番号 0301、5502）、いずれも同一クール中において発疹 NOS とそう痒症が発現した。症例番号 0301 はそう痒を伴わない発疹 NOS の発現であり、発疹 NOS とそう痒症は互いに関連がない事象と治験責任医師等により判断された。また、症例番号 5502 は口唇のそう痒症と点滴挿入部付近の液漏れによる発疹 NOS の発現であり、発疹 NOS とそう痒症は互いに関連がない事象と治験責任医師等により判断された。上記 10 例のうち、2 クール以上投与された症例は 7 例（症例番号 0301、2406、5104、5304、5704、6502、9001）であったが、毎クールに同一事象が発現した症例は認められなかった。

治験期間中にいずれかの呼吸器症状が繰り返し発現した 12 例のうち、同一又は異なるクール中に 2 回以上繰り返し発現した症例は 5 例（症例番号 3202、4301、4601、5002、6009）で、副作用と判断された症例は鼻漏の 1 例（症例番号 4601）のみであった。

治験期間中に発熱が繰り返し発現した症例は 40 例で、同一又は異なるクール中に 2 回以上繰り返し発現した症例は 10 例（症例番号 1102、1310、1312、2601、2603、3801、4705、5002、6303、7403）で、副作用と判断された症例は 6 例（症例番号 1102、1310、1312、3801、6303、7403）であった。

皮膚症状又は呼吸器症状、発熱をクールの同日に発現した症例が 3 例（症例番号 3105、4402、5704）に認められた。症例番号 3105 は、第 1 クール 1 日目に咳嗽及び発熱（37.7）を認めた。治験責任医師等は咳嗽については、治験薬との因果関係は「多分関連あり」としたが、アレルギー様症状ではないと判断した。発熱についても、因果関係は否定し得ないものと判断した。症例番号 4402 は第 1 クール 7 日目に紅斑及び発熱（38.0）を認めたが、治験責任医師等は、いずれについても因果関係なしと判断した。症例番号 5704 は第 1 クール 2 日目に喘鳴音、紅斑、皮膚潰瘍、発熱（38.0）を認めたが、いずれについても因果関係なしと判断した。

循環血漿量の変動による有害事象の繰り返し発現の認められた症例は 34 例であったが、同一又は異なるクール中に 2 回以上繰り返し発現が認められた症例は 4 例（症例番号 1305、2002、4406、6007）で、副作用と判断された症例は 3 例（症例番号 2002、4406、6007）であった。

特異的 IgE 抗体事前陽性例 19 例のうち、4 例（症例番号 0105、1902、2104、2409）に投与後に抗体価の上昇が認められた。この内 2 例（症例番号 0105、1902）に、重要な有害事象として、そう痒症、発熱が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、治験責任医師等によって、アレルギー様症状（皮膚症状、呼吸器症状）と判断された事象はなかった。副作用は四肢痛が 1 例（症例番号 0105）に認められたが、重要な有害事象の副作用発現はなかった。

残りの 15 例は本剤投与に伴う抗体価の上昇は認められなかった。この 15 例のうち、9 例（症例番号 0303、1102、2703、2901、3304、3702、4203、4406、8301）に重要な有害事象として、そう痒症、全身性そう痒症、湿疹、咳嗽、発熱が認められ、2 例（症例番号 1102、2703）の発熱は副作用であったが、治験責任医師等によって、アレルギー様症状（皮膚症状、呼吸器症状）と判定された事象はなかった。また、重要な有害事象以外の副作用として、高アンモニア血症が 1 例（症例番号 3204）、肝性脳症が 1 例（症例番号 4406）に認められた。

また、途中で陽性となった 5 例に認められた重要な有害事象は、そう痒症、皮膚潰瘍、貨幣状湿疹、咳嗽、発熱であったが、治験責任医師等によって、アレルギー様症状（皮膚症状、呼吸器症状）と判断された事象はなかった。また、5 例のうち、1 例（症例番号 2302）に副作用としてそう痒症が認められた。

臨床検査値異常変動と判断され、因果関係が否定されなかった項目のうち 1.0%（10 例）以上発現したものは、尿蛋白 2.2%（23 例）、尿潜血 1.3%（14 例）、好酸球 1.2%（13 例）、ヘモグロビン量 1.0%（10 例）、BUN 1.0%（10 例）であった。赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値については、第 1～4 クールにおいて投与終了翌日及び投与終了 1 週後に有意な減少が認められた。また、静脈瘤破裂による出血により、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められていることから、出血に関連した臨床検査値の推移については、臨床所見を考慮し観察を行う必要があると考えられている。

## (2) 有効性

クール数としてのべ 1,050 例（内訳は表ト - 1 参照）が有効性 FAS 解析対象とされ、有効性の評価項目として血清アルブミン濃度、膠質浸透圧、体重が検討された。

血清アルブミン濃度は第 1 クール投与開始前  $2.6 \pm 0.3$ g/dL（平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様）に比し、投与終了翌日  $3.3 \pm 0.4$ g/dL へと上昇した（ $p < 0.0001$ ；paired t test、以下同様）。第 2 クール以降も投与開始前に比し、投与終了翌日において有意な上昇を認めた。

膠質浸透圧は第 1 クール投与開始前  $18.3 \pm 2.7$ mmHg に比し、投与終了翌日  $21.0 \pm 3.2$ mmHg へと上昇した（ $p < 0.0001$ ）。第 2 クール以降も投与開始前に比し、投与終了翌日において有意な上昇を認めた。

体重は第 1 クール投与開始前  $60.9 \pm 11.4$ kg に比し、投与終了翌日  $60.3 \pm 11.3$ kg に減少した（ $p < 0.0001$ ）。第 2、3 クールにおいても投与開始前に比し、投与終了翌日において有意に減少したが、第 4、5 クールにおいては投与開始前に比し、投与終了翌日に減少しているものの、有意差は認められなかった。

血清アルブミン濃度、膠質浸透圧、体重の各クールにおける投与前後の変化量は以下の表ト - 5 のとおりであった。

表ト - 5 血清アルブミン濃度、膠質浸透圧、体重の各クールにおける投与前後の変化量

項目	クール	例数	投与前後の変化量		
			平均値	標準偏差	p 値 (paired t test)
血清アルブミン濃度(g/dL)	1	423	0.7	0.3	<0.0001
	2	310	0.7	0.2	<0.0001
	3	217	0.6	0.3	<0.0001
	4	63	0.6	0.3	<0.0001
	5	34	0.6	0.2	<0.0001
膠質浸透圧(mmHg)	1	423	2.6	2.3	<0.0001
	2	310	2.6	2.4	<0.0001
	3	217	2.4	2.7	<0.0001
	4	63	2.4	2.5	<0.0001
	5	34	2.8	2.1	<0.0001
体重 (kg)	1	423	- 0.7	1.4	<0.0001
	2	311	- 0.4	1.2	<0.0001
	3	217	- 0.6	1.2	<0.0001

項目	クール	例数	投与前後の変化量		
			平均値	標準偏差	p 値 (paired t test)
	4	61	- 0.2	1.1	0.1899
	5	34	- 0.2	1	0.1739

## 2) 生物学的同等性試験 (資料ト - 追 2、公表論文なし、治験実施期間平成 年 月 ~ 平成 年 月)

### 概要

腹水・浮腫が認められない肝硬変患者を対象として、本剤と対照薬 (nHSA 製剤) の体内動態を比較検討する目的で、非盲検ランダム化並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法及び用量は、1 日 1 回本剤あるいは nHSA 製剤いずれか 25g (2 バイアル量) を 12.5g/時間 (50mL/時間) の速度で 3 日間反復静脈内投与することとされた。

23 例の患者から文書同意が得られ、スクリーニング検査までに腹水が認められたために選択基準に合致しなくなった 1 例を除く、22 例が被験者として登録され、登録後に、本剤投与群、nHSA 製剤投与群に各 11 例が割り付けられた。治験実施計画書から逸脱した症例はなく、登録症例全例の 22 例が生物学的同等性及び安全性の解析対象とされた。

### 結果

安全性の解析対象 22 例 (本剤投与群 : 11 例、nHSA 製剤投与群 : 11 例) のうち、自覚症状・他覚所見として、nHSA 製剤投与群の 1 例 (症例番号 : BE021) に「不眠症」が認められたが、治験責任医師により因果関係は「関連なし」と判定された。一方、本剤投与群では有害事象 (自覚症状・他覚所見) は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は、nHSA 製剤投与群の 1 例 (症例番号 : BE012) に 2 件 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇) が認められた。この異常変動は、追跡検査でほぼ投与前値まで回復していることが確認され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。なお、両投与群において尿検査の異常変動は認められなかった。

生理学的検査 (収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数、体温) では、有害事象は認められなかった。

副作用は、nHSA 製剤投与群の 1 例 (症例番号 : BE012) の 2 件 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇) のみであった。

本剤投与開始 8 日目もしくは追跡検査終了までにおける死亡症例は認められなかったものの、治験期間外に死亡に至った 73 歳の症例 (症例番号 : BE004、本剤投与群) における肝腎不全の有害事象が治験責任医師より報告されたが、本症例の死因は、治験薬との因果関係はないと判断された。

本剤と nHSA 製剤の生物学的同等性判定には、AUC を薬物動態パラメータとして解析を実施し、AUC<sub>0-168</sub> の対数値は、それぞれ 2.8042 (本剤 11 例)、2.8034 (nHSA 製剤 11 例) であり、対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は - 0.0321 ~ 0.0337 と算出され、同等性の判定基準として設定した log 0.8 ~ log 1.25 の範囲内であった (詳細は審査報告 (2) へ項参照)。

## 3) 米国での臨床試験 (資料参考ト - 追 1、公表論文なし、治験実施期間 平成 年 月 ~ 平成 年 月)

ピキア酵母成分 (酵母成分 ; PYC° 又は粗抽出物 ; PYC\*) に対する特異的 IgE 抗体保有者 (抗 PYC° IgE 及び/又は抗 PYC\* IgE 抗体陽性者) を選定し、Challenge Study への参加対象者を確保する目的の Seroprevalence Study (スクリーニング試験 ; 本剤未投与、調査のみ) が、米国 5

施設において実施された。1,949 例から同意が取得され、1,935 例の抗体価の測定が実施され、84 例が抗 PYC° IgE 及び/又は抗 PYC\* IgE 抗体陽性で、陽性率は 4.34% (84/1,935 例)であった。

平成 年 月 日よりピキア酵母成分に対する IgE 抗体陰性者における本剤の非特異的(非免疫性)皮膚反応(プリック、皮内、皮下)の誘発の有無を確認(Irritant Test)し、さらに、ピキア酵母成分に対し感受性の高いと考えられる抗 PYC° IgE 及び/又は抗 PYC\* IgE 抗体陽性者(0.7UA/mL以上)に対し、本剤を投与する Challenge Study が米国 1 施設で実施された。本剤投与は全身性アレルギー発現の危険性を考慮し、プリック、皮内から開始し、皮下、筋注、静脈内の順に本剤を増量しながら投与された。静脈内への投与は、総投与量が 10g 以上となるように設定された。

本剤が投与された 4 例の被験者のいずれにおいても局所アレルギー反応に陽性反応は見られなかった(症例一覧は、表ト - 6 参照)。

4 例のすべての被験者において、本試験中に 1 件以上の有害事象が報告され、これら被験者のうち 2 例が重篤な有害事象(投与 3 例目が気管支痙攣、投与 4 例目が全身性蕁麻疹を伴う気管支痙攣)を発現し、いずれも本剤との因果関係は「probable」と判定された。いずれの被験者も重篤な有害事象(気管支痙攣と喘鳴)を発現し、重症度はいずれも中等度であった。投与 4 例目は治験責任医師により、プロトコールで規定した急性アレルギー有害事象(AAAE)と判定された。また、これら 2 例の被験者において本剤との因果関係が「probable」と判定された有害事象である気管支痙攣、鼻漏、喘鳴及び全身性蕁麻疹はすべてアレルギー反応と関連があるとされた。本試験中に死亡例は報告されなかった。

なお、平成 年 月 日に試験を中断し、その後、重篤な有害事象発現例の追加採血を行った後、試験が中止された。

表ト - 6 Challenge Study における症例一覧

投与順	症例番号 年齢、性別、人種	抗 PYC° IgE 抗体価 (UA/mL)	抗 PYC* IgE 抗体価 (UA/mL)	備考
1	F-60107-001 58 歳、男性、黒人	6.25	3.29	試験完了 特記事項なし
2	F-57748-001 45 歳、男性、黒人	0.35 未満	1.23	0.9% 生理食塩液 皮内投与で皮膚反応 本剤はプリック、皮内投与以外は投与せず
3	F-61289-001 37 歳、男性、黒人	5.29	5.56	重篤な有害事象(気管支痙攣) 本剤(5%)2,000mg 静注にて重篤な有害事象発現 局所反応なし 処置後回復 血清トリプターゼ上昇なし
4	F-17919-001 32 歳、男性、白人	0.73	1.93	重篤な有害事象(気管支痙攣、全身性蕁麻疹) 本剤(0.5%)5×10 <sup>-3</sup> g 皮内投与で局所反応 本剤(5%)2,000mg 静注にて重篤な有害事象発現 AAAE 発現例と判定された 処置後回復 血清トリプターゼ上昇なし

#### < 機構における審査の概略 >

##### 1) 今回提出された評価資料について

今回提出された評価資料及び参考資料の概略は以下の表ト - 7 のとおりである。

表ト - 7 提出された臨床試験成績の一覧

試験区分	試験の種類	対象	症例数	使用製剤	用法及び用量	
			実施/目標			
第 相試験	単回投与試験	健常成人男子	20/20	25%	1.25 ~ 25.0g/body	1 日
	反復投与試験	健常成人男子	5/5	25%	12.5g/日	3 日間
第 相試験	オープン	肝硬変	42/40	25%	12.5g/日又は 25.0g/日	10 日間
	オープン	出血性ショック	44/40	5%	12.5 ~ 125g/日	1 日
第 相試験	比較試験	肝硬変	122/120	25%	12.5g/日又は 25.0g/日	10 日間
	一般臨床試験	ネフローゼ症候群	44/40	25%	12.5g/日又は 25.0g/日	10 日間
	一般臨床試験	出血性ショック	38/40	25%	12.5 ~ 125g/日	1 日
	一般臨床試験	熱傷	18/20	25%又は 5%	12.5 ~ 50g/日	3 日間
一般臨床試験 (繰り返し投与)		肝硬変	6/5	25%	12.5g/日又は 25.0g/日	10 日間
		ネフローゼ症候群	4/5	25%	12.5g/日又は 25.0g/日	10 日間
第 相試験	一般臨床試験	急性腹症	10/10	25%又は 5%	12.5 ~ 50g/日	7 日間
	一般臨床試験	侵襲の大きな手術後	18/10	25%又は 5%	12.5 ~ 50g/日	7 日間
	一般臨床試験	手術前のプアリスクな状況	7/10	25%又は 5%	12.5 ~ 50g/日	12 日間
	一般臨床試験	開心術後	10/10	25%又は 5%	12.5 ~ 50g/日	7 日間
追加臨床試験	一般臨床試験* (長期反復投与試験)	肝硬変	219/150	25%	25g/日	3 日間
	生物学的同等性試験* (追加 BE 試験)	肝硬変	22/22	25%	25g/日	3 日間
参考資料	米国での臨床試験 (Challenge Study)	ビキア酵母特異的 IgE 抗体 陽性健康人	4/20	5%又は 25%	50 × 10 <sup>-9</sup> ~ 10g/日	1 日

\*: 審査概要書(その1)の後に実施された追加臨床試験

申請者は、本剤の開発の経緯(臨床試験)について以下のように説明している。

ヒト血清アルブミンはそれ自体特別な生物活性を持たないこと、構造・組成、物理的・化学的性質に関する検討の結果、本薬と nHSA との間に差は認められなかったことから、本質的に有効成分として同一であると考え、本剤の臨床試験は、nHSA 製剤の代替として、同じ「効能又は効果」及び「用法及び用量」を取得することを目的に実施した。

また、i) 審査の過程で、血液製剤調査会より、繰り返し投与試験の症例数が少なく、繰り返し回数(クール数)も2回までであったため、安全性の評価を行う上で試験成績が不十分であるとの指摘を受け、アルブミンが繰り返し投与される頻度が高い疾患である腹水・浮腫を伴う肝硬変患者を対象とし、3クール以上の繰り返し投与を行い、本剤の安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目として検討する臨床試験(以下、長期反復投与試験)を実施した。ii) さらに、肝硬変患者を対象として、本剤と nHSA 製剤の体内動態の比較検討を目的とした生物学的同等性試験(以下、追加 BE 試験)を実施した。

機構は、血清アルブミン濃度に関し、「血液製剤の使用指針」(改定版)(平成17年9月6日付薬食発第0906002号別添、以下「血液製剤の使用指針」)において、「投与後の目標血清アルブミン濃度としては慢性の場合は2.5g/dL以上とする」とされ、「血清アルブミン濃度が2.5g/dL~3g/dLでは、末梢の浮腫等、臨床症状を呈さない場合も多く、血清アルブミン濃度の維持や検査値の是正のみを目的とした投与を行うべきではない」とされているにもかかわらず、長期反復投与試験の選択基準は3.0g/dL未満とされていることを指摘し、当該試験における適正

使用状況について説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

i) 腹水は血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 以下で発現する可能性があり、腹水を伴う 3.0g/dL 未満の肝硬変患者はアルブミン補充の対象( *肝臓病学 Clinical Science* p.84-94, 医学書院, 1998 ) と考えられたこと、ii) 本試験では、遺伝子組換え医薬品である本剤の繰り返し投与による安全性を確認することを主目的としており、低アルブミン血症でかつアルブミン製剤 3 クール以上の繰り返し投与時経過観察が可能と考えられる患者を組入れることを考慮し、3.0g/dL 未満とした。

機構は、長期反復投与試験における組入れ基準は、「血液製剤の使用指針」に準じることよりも、むしろ本剤の安全性を検討するために設定した対象であるとの申請者の回答を了承した。また、製造販売後の医療現場において、本剤は当該指針に基づき使用されるべきものと考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項に、nHSA 製剤と同様に「血液製剤の使用指針」を踏まえた記載を行い、本剤の適正使用に関する注意喚起を行うとする申請者の回答を了承した。

## 2) 有効性について

長期反復投与試験の有効性の評価項目は血清アルブミン濃度、膠質浸透圧及び体重の変化量とされた。機構は、肝硬変による腹水又は浮腫を伴う患者に対する本剤の使用目的、臨床的意義につき説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

非代償性肝硬変の腹水治療は、安静臥床と塩分制限・飲水制限を中心とした食事制限が原則であり、これらの治療で利尿や体重減少が見られない場合には、第二段階として利尿薬の投与が行われる。アルブミン製剤投与の臨床的意義は、i) 高度な低アルブミン血症があり、食事療法や利尿薬等の薬物療法に抵抗性である腹水及び浮腫に対し、血管内の膠質浸透圧を上昇させ、サードスペースに貯留している水分を血管内に引き込んで利尿を促すこと、ii) 腹水穿刺による大量排液の際に循環血漿量を増加し循環機能不全を防止することである。

機構は、申請者の回答は妥当であると判断し、審査概要書(その1)において、審査センターが、血清アルブミン濃度上昇によってnHSA製剤との比較は可能であると判断しているように、有効性の評価項目について異論はない。長期反復投与試験の主要評価項目は繰り返し投与の安全性であるため、本試験で有効性に関して詳細に評価することは困難と考えるものの、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧及び体重に関して、体重の第4及び5クール以外は投与前後に有意差を認めていることから、有効性は示唆されているものと判断する。第1相比較試験において血清アルブミン濃度上昇に関するnHSA製剤との同等性が認められていることは、審査概要書(その1)にて審査センターでも認めており、本剤の有効性は、nHSA製剤の有効性とほぼ同程度と見なすものとする。ただし、血清アルブミン濃度と膠質浸透圧の間には、第1~5クルールのいずれにおいても正の相関が認められたものの、血清アルブミン濃度と体重、膠質浸透圧と体重との間に相関が認められていないことは、本剤の投与によるアルブミン濃度の上昇が、体重の減少には結びつかないことを示唆しており、肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療として、腹水の減少への寄与は不明であることを示しているとする。

また、機構は、利尿薬の併用が本剤の有効性評価に与える影響について説明を求めたところ、膠質浸透圧の前後差に関しては、利尿薬併用の有無の層間比較で第1クール、第5クール以外には有意差は認められなかったと回答した。また、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧に関しては、第2クルールの血清アルブミン濃度を除き、利尿薬併用なしの層が併用ありの層よりも、投与後の上昇幅が大きかった。しかし、利尿薬併用の有無の層間で症例数に不均衡があることや、体重に関しては併用の有無との一定の関係は認められなかったことから、機構は、この理由につき現在

照会中である。

機構は、肝硬変患者を対象とした臨床試験（表ト - 7 参照）における有効性評価項目（血清アルブミン濃度、膠質浸透圧、体重の変化）の投与前後差について肝硬変の病因（B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、アルコール）による差異の有無を検討するよう求めたところ、申請者は、追加 BE 試験を除いた肝硬変患者を対象とした 4 つの臨床試験（表ト - 7 参照）において、肝硬変の病因を要因とした分散分析では、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧についてはいずれの試験においても病因による差は認められず、体重についても、各クールに対して解析を行った長期反復投与試験の第 4 クールを除き差は認められなかったことから、肝硬変の病因によって本剤の有効性に差は生じていないと回答した。

機構は、各試験において病因別の症例数に不均衡があり、試験によっては各病因の症例数も差異の検討に十分とはいえないことから、申請者の回答は、そのまま承するには困難であるものの、各病因別血清アルブミン濃度の前後差（平均値）には大きな差はなく、肝硬変は「原因はさまざまであるが、その最終的な像は同じである」（内科学第 7 版 p.1017-1021, 朝倉書店, 1999）ことから、肝硬変の病因によって本剤の有効性に差はないと考える。

機構は、長期反復投与試験において、複数回投与のクールを繰り返すことが治療効果に与える影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。当該試験で原則とした 3 クール繰り返し投与症例のうち、各有効性評価項目の測定が投与開始前、投与終了翌日ともに実施された症例を対象として検討した。クール毎の検討では、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧及び体重とも、各クールで投与前後で有意な差が認められた。投与前後差に対して GEE（Generalized Estimating Equations；一般化推定方程式）による繰り返し測定データの分散分析を実施したところ、膠質浸透圧についてはクール間で有意差は認められなかったものの、血清アルブミン濃度及び体重については、クール間で有意差が認められたが、分散分析により推定された投与前後差の平均値（最小二乗平均値）のクール間の差はわずかであり、臨床的な差はないと考えた。また、ボックスプロットによる投与前後差の分布の比較では、血清アルブミン濃度、膠質浸透圧及び体重の投与前後差の分布は、第 1、2、3 クールともほぼ同様であった。

機構はこの回答は概ね妥当であると判断したが、さらに、現在得られている試験成績から、5 クールまでの反復投与時の有効性に対する影響について照会し、5 クール繰り返し投与症例においても、複数回投与のクールを繰り返す毎に本剤の治療効果が低減する等の影響はない旨の申請者の回答を確認し、上記回答を了承した。

### 3) 安全性について

臨床試験における有害事象の発現率は、調査方法が異なること等から nHSA 製剤における報告と比較して多いものの、忍容可能と考えられること、また、提出された試験成績において、本剤（ただし、A 法製剤）と nHSA 製剤との副作用発現率が同程度であることから、承認に際して支障はないものとする。ただし、市販予定製剤（C 法製剤）は誘発原性の更なる低減化のために厳密な工程管理がなされているが、抗ピキア酵母成分抗体陽性例に対し投与経験はなく、十分な安全性情報が収集されていないことから、承認に際しては、少なくとも製造販売後に投与前特異的 IgE 抗体価と安全性の関係について情報収集することを前提とすべきと考える。

以下に、議論の詳細を記載する。

### (1) 長期反復試験における安全性について

繰り返し投与時の安全性を検討する目的で実施された長期反復投与試験における有害事象（自覚症状・他覚所見）の発現率について、総症例 423 例で背景因子毎に層間を比較した結果、発現率に有意差が認められた背景因子はなかったものの、クール数としてのべ 1,053 例における同様の検討では、入院・外来の入院、登録時血清アルブミン濃度 2.5g/dL 未満、腹水の理学的所見あり、画像診断での腹水あり及び併用療法ありの集団において、他の集団に比し有害事象（自覚症状・他覚所見）発現率が有意に高かった。

副作用（自覚症状・他覚所見）についても同様に、総症例 423 例で検討した結果、併用療法ありの集団において、副作用（自覚症状・他覚所見）発現率が有意に高く、クール数としてのべ 1,053 例での検討では、登録時血清アルブミン濃度 2.5g/dL 未満、腹水の理学的所見あり、画像診断での腹水あり及び併用療法ありの集団において、他の集団に比し副作用（自覚症状・他覚所見）発現率が有意に高かった。

以上より、登録時血清アルブミン濃度 2.5g/dL 未満、腹水の理学的所見あり及び画像診断での腹水ありの集団において、有害事象・副作用（自覚症状・他覚所見）ともに発現率が有意に高く、有害事象・副作用（自覚症状・他覚所見）の発現は、肝硬変の重症度と関連する可能性が示唆されたが、機構はいずれも臨床的には忍容可能であり、承認に際しては特段の問題はないものと考えた。

なお、3クール投与症例 219 例（クール数としてのべ 657 例）において、クール毎の有害事象・副作用発現率及び重要な有害事象・副作用（皮膚症状、呼吸器症状、発熱、循環血漿量の変動）発現率は、各クールで大きな相違を認めなかった（表ト - 8）。

表ト - 8 3クール投与症例 219 例（657クール）における  
クール毎の有害事象・副作用発現率（申請者作成表一部機構改変）

	有害事象発現例数（発現率）(N=219)							クール数としてのべ症例 (N=657)
	第1クール	第1-2クール間	第2クール	第2-3クール間	第3クール	第3-4クール間	総症例	
有害事象	84 (38.4%)	96 (43.8%)	77 (35.2%)	98 (44.7%)	79 (36.1%)	89 (40.6%)	201 (91.8%)	401 (61.0%)
重篤な有害事象	1 (0.5%)	11 (5.0%)	1 (0.5%)	14 (6.4%)	3 (1.4%)	25 (11.4%)	46 (21.0%)	55 (8.4%)
重要な有害事象	35 (16.0%)	42 (19.2%)	35 (16.0%)	44 (20.1%)	31 (14.2%)	33 (15.1%)	124 (56.6%)	195 (29.7%)
皮膚症状	14 (6.4%)	14 (6.4%)	12 (5.5%)	18 (8.2%)	8 (3.7%)	9 (4.1%)	59 (26.9%)	74 (11.3%)
呼吸器症状	3 (1.4%)	5 (2.3%)	4 (1.8%)	10 (4.6%)	5 (2.3%)	5 (2.3%)	28 (12.8%)	31 (4.7%)
発熱	17 (7.8%)	16 (7.3%)	13 (5.9%)	19 (8.7%)	12 (5.5%)	11 (5.0%)	66 (30.1%)	79 (12.0%)
循環血漿量の変動	8 (3.7%)	19 (8.7%)	9 (4.1%)	13 (5.9%)	8 (3.7%)	12 (5.5%)	51 (23.3%)	65 (9.9%)

	副作用発現例数（発現率）(N=219)							クール数としてのべ症例 (N=657)
	第1クール	第1-2クール間	第2クール	第2-3クール間	第3クール	第3-4クール間	総症例	
副作用	17 (7.8%)	4 (1.8%)	17 (7.8%)	4 (1.8%)	20 (9.1%)	4 (1.8%)	45 (20.5%)	63 (9.6%)
重篤な副作用	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)	6 (0.9%)
重要な副作用	11	3	14	3	14	1	31	44

	(5.0%)	(1.4%)	(6.4%)	(1.4%)	(6.4%)	(0.5%)	(14.2%)	(6.7%)
皮膚症状	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	7 (3.2)	7 (1.1%)
呼吸器症状	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	5 (2.3%)	6 (0.9%)
発熱	5 (2.3%)	0 (0.0%)	5 (2.3%)	0 (0.0%)	5 (2.3%)	0 (0.0%)	10 (4.6%)	15 (2.3%)
循環血漿量の変動	4 (1.8%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	13 (5.9%)	17 (2.6%)

なお、申請者は、重要な有害事象として皮膚症状、呼吸器症状、発熱、循環血漿量の変動による有害事象について検討を行い、i) 皮膚症状及び発熱は、第1クールでの副作用発現率が繰り返し投与した第2~5クルールの発現率より高く、繰り返し投与に伴う副作用発現の増加は認められなかったこと、ii) 呼吸器症状は、事象毎の各クルールの副作用発現率が同程度であったこと、iii) 3クール投与症例において、皮膚症状、呼吸器症状及び発熱で、繰り返し投与に伴い副作用発現率の上昇した事象は認められなかったこと、iv) これらの症状と免疫学的検査との関連性は認められなかったことを説明した。機構は、i) 重篤な有害事象が発現した症例、ii) アレルギー様症状(皮膚症状(皮疹・発疹)、呼吸器症状)の有害事象が発現した症例、iii) 抗ピキア酵母成分抗体(未精製培養浮遊液、粗抽出物、精製酵母成分に対する特異的IgE抗体価)のいずれかが0.35UA/mL以上となった症例は、次クルールの投与に際して除外基準に該当し、投与中止となることから、各クールにおける中止に至った有害事象の確認をせず、各クール投与症例のみをもって繰り返し投与に伴う副作用発現の増加は認めないとする申請者の回答は了承できないと考える。機構は、各クールにおける中止に至った有害事象及び副作用について照会し、クルールの増加に伴って、中止に至った有害事象及び副作用(表ト-9に副作用を記載)が増加する傾向は認められないことを確認し、繰り返し投与に伴う安全性には大きな問題はないものと判断した。

表ト-9 中止に至った副作用クール別一覧(長期反復投与試験、FAS集団)(申請者回答一部改変)

有害事象(PT)	総症例		第1クール~第2クール開始まで		第2クール~第3クール開始まで		第3クール~第4クール開始まで		第4クール~第5クール開始まで		第5クール	
	423		423		314		219		63		34	
	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
譫妄	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
肝性脳症	3	0.7%	2	0.5%	-	-	-	-	1	1.6%	-	-
第3脳神経麻痺	1	0.2%	-	-	1	0.3%	-	-	-	-	-	-
出血性ショック	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
咳嗽	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
喘鳴	1	0.2%	-	-	-	-	1	0.5%	-	-	-	-
胃静脈瘤出血	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
痔出血	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
変色便	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
肝硬変 NOS	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
紫斑 NOS	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
発疹 NOS	4	0.9%	3	0.7%	1	0.3%	-	-	-	-	-	-
薬剤性皮膚炎	2	0.5%	2	0.5%	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	1	1.6%	-	-
発熱	5	1.2%	3	0.7%	2	0.6%	-	-	-	-	-	-
血小板数減少	1	0.2%	-	-	-	-	1	0.5%	-	-	-	-

有害事象 (PT)	総症例		第1クール～第2クール開始まで		第2クール～第3クール開始まで		第3クール～第4クール開始まで		第4クール～第5クール開始まで		第5クール	
	423		423		314		219		63		34	
	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率
血中ビリルビン増加	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-
抱合ビリルビン増加	1	0.2%	1	0.2%	-	-	-	-	-	-	-	-

以上の機構の判断に関して、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

## (2) 旧製法 (A 製法) 及び B/C 製法での安全性の相違について

追加臨床試験前に実施した不純物の抗原性試験において、申請時の製剤 (A 法製剤) がモルモット PSA 試験において誘発原性を示すことが判明したことから、誘発原性を低減化させるために製造方法が変更され、その結果、誘発原性を示さない製剤 (B 法製剤) を製造することが可能となり、この B 法製剤を用いて追加臨床試験が開始された。しかし、米国で実施していたピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価が高値の健常人を対象とした Challenge Study で、アレルギー性の重篤な副作用が認められたことに伴い、誘発原性の更なる低減化のために厳密な工程管理を行い製造した製剤 (C 法製剤) が用いられ、長期反復投与試験が再開された。

機構は、承認申請までに実施した臨床試験 (A 法製剤) と追加臨床試験 (B 法製剤及び C 法製剤) における有害事象・副作用の発現プロファイルの相違について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

有害事象について、追加試験では申請前試験と比較し、発現した事象の種類が多く、発現頻度も高かった (表ト - 10)。追加試験で複数例に認められ、申請前試験で1例も認められなかった器官別大分類 (SOC) は、「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、「代謝および栄養障害」、「精神障害」、「眼障害」、「耳および迷路障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「生殖系および乳房障害」、「傷害、中毒および処置合併症」であった。総症例の集計において追加試験で5%以上発現し、申請前試験で認められなかった有害事象は、肝性脳症、腹水、下痢 NOS、便秘、背部痛、悪心、嘔吐 NOS、咳嗽、鼻出血、不眠症、全身性そう痒症、肝の悪性新生物 NOS、筋痙攣、及び胸水であった。また、副作用として、総症例の集計において追加試験で1%以上発現し、申請前試験で認められなかった事象は、発熱、肝性脳症、及び脱水であった。有害事象としてのアレルギー様症状 (そう痒症、紅斑、発疹 NOS) 及び臨床検査値異常変動については、いずれも発現頻度に大きな違いはなかった。

表ト - 10 申請前試験と追加試験における有害事象・副作用（申請者作成表一部機構改変）

試験	申請前試験（A 法製剤）				追加試験（B/C 法製剤）			
安全性解析対象症例数	293				434			
有害事象・副作用	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC）	例数	発現率（％）	例数	発現率（％）	例数	発現率（％）	例数	発現率（％）
感染症および寄生虫症	4	1.4	0	0.0	72	16.6	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0.0	38	8.8	0	0.0
血液およびリンパ系障害	4	1.4	0	0.0	29	6.7	4	0.9
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	52	12.0	10	2.3
精神障害	0	0.0	0	0.0	37	8.5	2	0.5
神経系障害	4	1.4	2	0.7	146	33.6	18	4.1
眼障害	0	0.0	0	0.0	23	5.3	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	6	1.4	0	0.0
心臓障害	2	0.7	0	0.0	12	2.8	2	0.5
血管障害	1	0.3	0	0.0	16	3.7	2	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	2.0	0	0.0	164	37.8	7	1.6
胃腸障害	4	1.4	0	0.0	226	52.1	13	3.0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	34	7.8	2	0.5
皮膚および皮下組織障害	5	1.7	5	1.7	173	39.9	24	5.5
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	101	23.3	2	0.5
腎および尿路障害	2	0.7	0	0.0	27	6.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	18	4.1	0	0.0
全身障害および投与局所様態	10	3.4	1	0.3	184	42.4	34	7.8
臨床検査	12	4.1	6	2.0	20	4.6	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	62	14.3	0	0.0

また、申請者は、追加試験において申請前試験よりも多くの有害事象・副作用が認められた理由について、以下のように説明した。

申請前試験には様々な疾患を対象とした複数の試験が含まれているのに対し、追加試験は 2 試験とも肝硬変のみを対象としていたため、肝硬変に関連する事象が多く含まれていた。しかし、こうした対象疾患の違いや繰り返し投与による影響よりも、有害事象の調査期間の違い（機構注：申請前試験では、投与終了翌日までを有害事象の調査期間としていたが、長期反復投与試験では、次クール開始までの期間を継続して調査すること、及び最終クールにおいては投与終了 4 週間までの期間を継続して調査することとされていた）や試験実施時期による調査方式の違いが影響した可能性が考えられた。

機構は、申請前試験と追加試験における有害事象の調査期間に違いがあったことに加え、申請前試験はすべて平成 9 年 3 月 27 日付 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、新 GCP 省令）施行以前に実施され、有害事象を「投与中に新たに発現した症状及び投与前に認められた症状が増悪した場合」に加え、「臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動」と規定していたが、追加試験は新 GCP 省令に基づいて行われ、あらゆる好ましくない医療上の出来事をすべて有害事象として取り上げて因果関係の評価を行っているため、安全性情報の収集法に違いがあったとする申請者の回答は妥当と考えた。以上より、提出された

資料からは、安全性の点において、後述するアレルギー反応についての懸念を除き、特段の問題はないものと機構は判断した。

以上の機構の判断に関して、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

### (3) 特異的 IgE 抗体価と安全性について

米国 Challenge Study で認められたアレルギー性の重篤な副作用は、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価が高値 (0.7UA/mL 以上) の健常人を対象としていたこと及びラット PCA 試験において当該試験の使用ロットのみが陽性であったことから、投与された治験薬中に含まれるピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体を介したアレルギー反応であると考えられている。そのため、B 法製剤から、よりアレルギー反応の誘発原性の少ない C 法製剤に切り替え、免疫学的検査項目中の抗ピキア酵母成分抗体 (未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分に対する特異的 IgE 抗体) がいずれも陰性 (0.35UA/mL 未満) の患者を対象に長期反復投与試験が再開された。

機構は、以上のように、申請時に提出された試験はすべて A 法製剤が使用されており、長期反復投与試験では、B 法製剤を使用しプリックテストは陰性だが抗ピキア酵母成分抗体陽性例も含まれる期間と、プリックテスト陰性かつ抗ピキア酵母成分抗体陰性例のみに C 法製剤を使用した期間が併存していることに留意し、安全性の評価を行う必要があると考えた。

機構は、抗ピキア酵母 IgE 抗体価が測定され、特異的 IgE 抗体陽性例にも投与されているのは B 法製剤のみであることから、B 法製剤投与例における特異的 IgE 抗体価と有害事象・副作用との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

特異的 IgE 抗体価のクラスと有害事象・副反応の関係を未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分及び 3 種の抗体別に検討した結果、クラスの上昇に伴って発現率が上昇する傾向は認められず (表ト - 11)、特異的 IgE 抗体価と有害事象・副作用発現率との間に相関はないものと考えられた。

表ト - 11 B 法製剤による有害事象・副作用の発現例数及び発現率

有害事象発現例数 (発現率 (%))					
	クラス 0 ( <0.35UA/mL )	クラス 1 ( 0.35 ~ <0.7UA/mL )	クラス 2 ( 0.7 ~ <3.5UA/mL )	クラス 3 ( 3.5 ~ <17.5UA/mL )	クラス 1~3
未精製培養浮遊液	349/479 ( 72.9 )	7/9 ( 77.8 )	7/7 ( 100.0 )	0	14/16 ( 87.5 )
粗抽出物	348/475 ( 73.3 )	7/12 ( 58.3 )	4/4 ( 100.0 )	4/4 ( 100.0 )	15/20 ( 75.0 )
酵母成分	348/477 ( 73.0 )	5/7 ( 71.4 )	9/9 ( 100.0 )	1/2 ( 50.0 )	15/18 ( 83.3 )
3 種の抗体のいずれか	336/461 ( 72.9 )	14/20 ( 70.0 )	9/9 ( 100.0 )	4/5 ( 80.0 )	27/34 ( 79.4 )
副作用発現例数 (発現率 (%))					
	クラス 0 ( <0.35UA/mL )	クラス 1 ( 0.35 ~ <0.7UA/mL )	クラス 2 ( 0.7 ~ <3.5UA/mL )	クラス 3 ( 3.5 ~ <17.5UA/mL )	クラス 1~3
未精製培養浮遊液	69/479 ( 14.4 )	2/9 ( 22.2 )	1/7 ( 14.3 )	0	3/16 ( 18.8 )
粗抽出物	69/475 ( 14.5 )	1/12 ( 8.3 )	1/4 ( 25.0 )	1/4 ( 25.0 )	3/20 ( 15.0 )
酵母成分	67/477 ( 14.0 )	3/7 ( 42.9 )	1/9 ( 11.1 )	1/2 ( 50.0 )	5/18 ( 27.8 )
3 種の抗体のいずれか	65/461 ( 14.1 )	5/20 ( 25.0 )	1/9 ( 11.1 )	1/5 ( 20.0 )	7/34 ( 20.6 )

また、特異的 IgE 抗体価陽性例、陰性例において、有害事象・副反応に違いがなかったか説

明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

抗ピキア酵母成分抗体価（未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価）のいずれかが 0.35UA/mL 以上であった陽性例 24 例と 0.35UA/mL 未満であった陰性例 399 例における、有害事象、副作用及び重要な有害事象（皮膚症状、呼吸器症状、発熱）の発現率（表ト - 12）に差は認められなかった。また、特異的 IgE 抗体陽性例 24 例中、クラス上昇時に有害事象が認められた症例は 9 例（クール数としてのべ 10 例）で、副作用は 2 例（そう痒症、四肢痛）であるが、特異的 IgE 抗体価のクラス上昇時に発現した有害事象と抗体価上昇との間に明確な関連は認められていない。なお、特異的 IgG 抗体価の上昇時に発現した有害事象と抗体価上昇との間にも明確な関連は認められていない。

表ト - 12 特異的 IgE 抗体価と有害事象・副作用発現率（申請者回答より）

有害事象発現率					
		陽性例（0.35UA/mL 以上）		陰性例（0.35UA/mL 未満）	
		例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
有害事象		24/24	100.0	376/399	94.2
重要な有害事象	皮膚症状	6/24	25.0	135/399	33.8
	呼吸器症状	3/24	12.5	47/399	11.8
	発熱	11/24	45.8	135/399	33.8
副作用発現率					
		陽性例（0.35UA/mL 以上）		陰性例（0.35UA/mL 未満）	
		例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
副作用		6/24	25.0	90/399	22.6
重要な副作用	皮膚症状	1/24	4.2	22/399	5.5
	呼吸器症状	0/24	0.0	6/399	1.5
	発熱	2/24	8.3	27/399	6.8

機構は、C 法製剤はより抗原性が低くアレルギー反応を起こしにくいと期待されるものの、特異的 IgE 抗体陽性例（抗ピキア酵母成分抗体価（未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価）がいずれか 0.35UA/mL 以上）に対する安全性に関する成績がなく、推論しか成立しないと判断し、以下の検討を行った。

機構は、健常人におけるビール酵母の RAST（Radio-Allergo-Sorbent Test）スコアの陽性率が 1.8～2.1%であったとの報告（*アレルギーの臨床* 13:72, 1993）があることから、ピキア酵母以外の酵母成分や真菌成分との交差反応について、申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

抗ピキア酵母成分抗体とピキア酵母以外の酵母成分や真菌成分との交差反応を示す直接の知見はないものの、長期反復投与試験において、第 1 クールの本剤投与開始前に抗ピキア酵母成分抗体陽性例が存在したことから、交差反応を示す可能性はあると考える。

また、抗ピキア酵母成分抗体価（未精製培養浮遊液、粗抽出物、酵母成分に対する特異的 IgE 抗体価）を測定することにより、本剤に極微量に含まれる可能性のある酵母成分によるアレルギー反応を必ずしも予測（回避）できるものではないが、薬剤過敏症の既往がある患者やアレルギー素因のある患者において、病歴を踏まえた患者の安全性を総合的に判断する手段の一つとして、本剤投与前に抗ピキア酵母成分抗体価を測定することは有用であり、望ましいと考える。

機構は、本剤投与前の特異的 IgE 抗体価が 0.35UA/mL 以上の陽性患者に対する安全性を踏まえた上での使用の可否について説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

繰り返し投与による追加臨床試験において特異的 IgE 抗体陽性例 (0.35UA/mL 以上) は 24 例、クール数としてのべ 39 例 (0.7UA/mL 以上: 11 例、クール数としてのべ 18 例) であったが、i) 重篤なアレルギー症状の有害事象は認められなかったこと、ii) これらの症例にアレルギー様症状(皮膚症状、呼吸器症状)と判断された副作用も認められなかったこと、iii) 特異的 IgE 抗体価及び特異的 IgG 抗体価の上昇と有害事象の関連を検討したが、明確な関連は認められなかったことから、特異的 IgE 抗体陽性例に対する本剤の安全性に問題は無いと考える。しかしながら、本剤の投与に際しては、十分な問診を行うとともに、過敏症等が発現した際に適切な処置がとれる体制の下で、緩徐に投与する必要があること、本剤の投与に先立ち抗ピキア酵母成分抗体価を測定することは有用であると考えられることから、以下のように添付文書に反映させる。

【慎重投与】(1) 薬剤過敏症の既往歴又はアレルギー素因のある患者

【重要な基本的注意】

(1) 本剤の投与に際しては、次の措置を取ること。

1) 本剤投与による過敏症等の反応を予測するため、事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、あらかじめ抗ピキア酵母成分抗体価を測定することが望ましい。

2) 投与に際しては、過敏症等の反応に備え、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。

3) 投与開始から投与終了後まで患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

機構は、申請者の、 の説明は概ね了承するものとする。しかしながら、i) B 法製剤では、アレルギー様症状と判断された事象はなかったものの、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体陽性例に発熱の副作用が発現し、途中で陽性となった 1 例には副作用としてそう痒症が認められていること、ii) 事象 (PT) 別副作用の発熱の発現率で酵母成分に対する抗体陽性例と陰性例に差が認められること、iii) 製造方法を B 法から C 法に変更したところ、クール数としてのべ例数で有害事象発現率 (B 法群 336/461 例 (72.9%)、C 法群 351/555 例 (63.2%)) 及び副作用発現率 (B 法群 65/461 例 (14.1%)、C 法群 47/555 例 (8.5%)) に減少が認められ、重要な有害事象発現率 (皮膚症状、呼吸器症状、発熱) にも減少が認められているが、C 法製剤においては特異的 IgE 抗体陽性例に投与経験がないことから、安全性に対する懸念は完全に払拭できないと考える。以上の安全性の議論を踏まえた上での本剤投与時における抗ピキア酵母成分抗体検査の取扱いについては、「5) 効能・効果について」の項で後述する。

#### (4) nHSA 製剤との安全性の比較について

A 法製剤と nHSA 製剤を対照とした第 Ⅰ 相比較試験において、副作用が本剤群で 3 例 (4.8%) (皮疹、発疹・そう痒症、全身性の発疹・白血球数増多・好酸球増多各 1 例) nHSA 製剤群で 3 例 (5.0%) (蕁麻疹、プロトロンビン時間延長、狭心発作各 1 例) に認められている。また、B/C 法製剤を用いて実施された長期反復投与試験においてアレルギー様症状 (皮膚症状・呼吸

器症状)と判断された副作用は14例に認められ、国内において本剤が投与されたクール数としてのべ1,367例(申請前の臨床試験:のべ303例、長期反復投与試験:のべ1,053例、追加BE試験:11例)においては、アレルギー関連事象発現例がのべ59例(4.3%)に認められている。

一方、申請者が販売しているnHSA製剤については、製造販売元(株式会社ベネシス)による有害事象集計において、過去5年間(平成■年~平成■年)にアナフィラキシー反応が1例1件、添付文書でアナフィラキシー様症状と記載している呼吸困難、喘鳴が3例4件、呼吸困難、喘鳴を発現した3例のうち1例に蕁麻疹が1件報告されている。また、申請者は、直接比較することは難しいものの、株式会社ベネシスのnHSA製剤の出荷量と製造販売後の有害事象報告をもとに算出した有害事象の推定頻度(1回の治療に■バイアル使用したと仮定して0.0002%、1回の治療に■バイアル使用したと仮定して0.001%)は、Ring Jらの報告(*Lancet* 1:466-469, 1977、アナフィラキシー様症状発生頻度0.011%)やLaxenaire MCらの報告(*Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 13:301-310, 1994、同0.099%)と大きく異なるものではない旨、説明している。さらに、本邦での過去5年間(平成13年~平成17年)における他社のnHSA製剤のアナフィラキシー様症状に関する公表文献を検索した結果、7報8例の報告があった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績からは、本剤はnHSA製剤の代替として忍容可能であると考えられるものの、アレルギー関連事象の発現頻度はnHSA製剤における報告を大きく上回っている。「3)安全性について(2)旧製法(A製法)及びB/C製法での安全性の相違について」の項同様、安全性情報収集方法の相違が主たる原因であると考えられるものの、「3)安全性について(4)特異的IgE抗体価と安全性について」の項で述べたように、本剤においては残存する可能性のある酵母由来不純物による安全性の懸念は否定できないことから、製造販売後には更なる情報を集積し、本剤の安全性確認を行うとともに、必要に応じて適切かつ迅速にその情報をフィードバックすることが必須であると考えられる。

#### (5) プリックテストについて

病歴からアレルギーが疑われる患者における、薬剤に対する即時型アレルギーの有無を局所の皮膚反応として調べる検査法としては、プリックテストと皮内試験が有用とされている(*アレルギーの臨床* 20:121, 2000)。プリックテストは即時型のアレルギー反応の関与が推測される薬疹の場合に適応とされ、皮内試験よりも安全性が高く、手技も簡単であるが、感度・特異度は劣るとされている。皮内試験が使用薬剤濃度の100~1,000倍希釈溶液を用いるのに対し、プリックテストではさらに10~100倍の希釈液が用いられることが多い。米国Challenge Studyにおいて、重篤な副作用を発現した2例はいずれもプリックテストは陰性であった。このように、プリックテスト結果が陰性であっても、ショック及びアナフィラキシー様症状が発現する可能性があり、また、その有用性は、病歴からアレルギーが疑われる患者に限られるものであって、アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法として、プリックテストを含む皮膚反応試験の有用性は低いと判断される。

申請者も、プリックテストにより本剤投与によるアレルギー反応を必ずしも予測できるものではなく、実施することの意義はないと判断しており、むしろ本剤の投与に際しては、過敏症等の反応を予測するため、i)事前に既往歴等について十分な問診を行い、ii)緩徐に投与し、iii)過敏症等の反応に備え、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できる体制で、iv)投与開始から投与終了後まで患者を安静の状態に保った上で、十分な観察を行い、v)異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うことが重要であると説明し、注意喚起の手段として、添付文書以外にも「新医薬品の『使用上の注意』の解説」及び「インタビューフォ

ーム」を用いて、医師、薬剤師等の医療関係者に対して、添付文書（案）に記載した内容の設定理由等を含めた詳細情報の提供を行う旨回答したため、機構はこれを了承した。

#### (6) 肝性脳症について

肝硬変患者は、水・電解質代謝異常を来しており、腹水中のアンモニア濃度が血清中よりも高く、腹水治療におけるアルブミン製剤の投与により膠質浸透圧が高まることで、腹水とともにアンモニアが血液中に移行する。また、急速な利尿は電解質や酸塩基平衡の異常をもたらす、循環血漿量の低下・血管内脱水により肝性脳症を誘発する危険性があるため、本剤（あるいはアルブミン製剤）と利尿薬の併用にあたっては、十分注意しなくてはならない。

長期反復投与試験において、肝性脳症又は肝性昏睡が発現した症例は 85 例で、うち副作用は 10 例（症例番号 2002、6007 の 2 例は副作用と因果関係が否定された有害事象の両方が発現）であった。機構は、本剤が肝性脳症を増悪させる因子となっていないか確認するよう求めたところ、申請者は、本剤そのものが肝性脳症を増悪させるものではないものの、薬理作用の延長としての肝性脳症の発現に留意すべきと考え、添付文書にて注意喚起を行う旨が回答されたことから、機構はこれを了承した。

#### 4) 臨床的位置付けについて

「血液製剤の使用指針」において、アルブミン製剤の使用目的は、膠質浸透圧の改善と循環血漿量の是正であり、「急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態に対して、アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する」と記載されている。具体的には、i) 出血性ショック等、ii) 人工心肺を使用する心臓手術、iii) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療、iv) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群、v) 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時、vi) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法、vii) 重症熱傷、viii) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合、ix) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎など、が記載されている。

申請者は、アルブミンは単純タンパク質であり、それ自体特別な生物活性を持たず、構造・組成、物理的・化学的性質等に関する検討の結果、本薬と nHSA との間に差は認められず、また臨床試験等の結果から、本剤は nHSA 製剤と同様に、膠質浸透圧の改善及び循環血漿量の是正をもたらすものである、と説明した。本剤の開発意義に関しては、i) 酵母より産生される遺伝子組換え医薬品であり、製造工程中に血清等の動物由来原材料を用いていないことから、ウイルス、プリオン等の感染性因子に対し nHSA 製剤よりも安全であること、ii) 血漿分画製剤の国内自給・安定供給の観点から、遺伝子組換え医薬品である本剤により国内血漿確保の限界を補う等、国内の血液事業に貢献できること、を挙げている。

機構は、本剤の酵母由来不純物によるアレルギー様反応発現の懸念は完全に払拭されておらず、ウイルス、プリオン等の感染性因子に対する安全性の観点のみから、本剤が nHSA 製剤よりも安全であるという申請者の主張は妥当でないと考える。したがって、抗体発現のモニタリングやアレルギー様反応発現に対する十分な安全監視を実施すること等、適切な対策を取る必要があることは言うまでもないが、こうした対策が取られるのであれば、本剤が国内血漿確保の限界を補う等、国内の血液事業に貢献しうるのであるとすることに異論はない。したがって、承認に際しては、現行の nHSA 製剤と比較して、酵母由来不純物によるアレルギー様反応発現に注意を払うとともに、適切な情報収集とそのフィードバックを行うことが必須であると機構は考える。

なお、本剤の適正使用に関しては後述（「8）本剤の適正使用について」の項参照）する。

## 5) 効能又は効果について

nHSA 製剤の効能又は効果は「アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック」である。

前述までの議論において、本剤が nHSA 製剤と同様の臨床的位置付けを担うことに鑑みると、nHSA 製剤と同様の効能又は効果とすることは妥当であると機構は考える。

ただし、「3) 安全性について (3) 特異的 IgE 抗体価と安全性について」の項で記載したように、抗ピキア酵母 IgE 抗体価が高値である症例における安全性上の懸念は払拭できないため、現時点での試験成績を踏まえた上での本剤の投与制限に関しては、機構は以下のように考える。

特異的 IgE 抗体陰性例に対し C 法製剤を使用した場合、臨床試験成績からは、安全性に大きな問題はないものと考えられ、特異的 IgE 抗体陰性例を投与対象とする場合には、特段の支障はないものと考ええる。

本剤投与前に抗酵母 IgE 抗体価が高値である症例に対しては、提出された B 法製剤による試験成績からは特異的 IgE 抗体価の上昇と安全性に明確な相関は認められておらず、C 法製剤において更なる製造工程の改善がなされているが、i) 米国 Challenge Study において、特異的 IgE 抗体陽性例に B 法製剤によって（当該ロットは製造工程において熱付加のかかったものであるが）重篤なアレルギー様反応の副作用が発現していること、ii) その後、長期反復投与試験では、より安全と思われる C 法製剤に変更され、製造工程に考え得る対応がなされたものの、特異的 IgE 抗体陽性例に、C 法製剤を繰り返し投与した経験がないこと、iii) B 法製剤（長期反復投与試験）では、アレルギー様症状と判断された事象はなかったが、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体陽性の 2 例（症例番号 1102、2703）で発熱の副作用が、途中で陽性となった 1 例（症例番号 2302）で副作用としてそう痒症が認められていること、iv) 事象（PT）別副作用の発熱の発現率で酵母成分に対する抗体陽性例と陰性例に有意差が認められていることから、安全性上の懸念は払拭できない。

ブリックテストを含む皮膚反応試験の有用性は低いと判断される以上、「3) 安全性について (3) 特異的 IgE 抗体価と安全性について」の項で前述したように、機構は、繰り返し投与時も含め本剤投与前に抗ピキア酵母成分抗体価を測定することは有用であり、望ましいと考える。また、特異的 IgE 抗体価測定キットでの測定時間は 1 時間以内であり、多量の出血性ショック患者や体表面積 50% 以上の熱傷患者で循環血漿量の確保が必要な緊急の場合以外には、本剤投与の要否の判断を行うことは時間的観点からは可能との申請者の説明を踏まえ、機構は、本剤使用前に特異的 IgE 抗体価を測定し、原則として陽性例における使用を回避すること、陽性例への投与もしくは緊急時等、測定結果が得られる前に使用する際にはリスク・ベネフィットを考慮し、やむを得ない場合に限ること、また、繰り返し投与の際にはより慎重に投与することが望ましく、併せて過敏症が発現した場合に適切な措置が取られる体制下で慎重に投与することが必要と考える。このような方策に加え、特異的 IgE 抗体陽性例に対する情報は限定的であるため、i) 添付文書において十分な注意喚起をすること、ii) 製造販売後に、投与前抗ピキア酵母 IgE 抗体価と抗体価の推移、好酸球数等アレルギーに関与する検査値を含めた安全性に関して厳密な情報収集をするとともに、有害事象・副作用の発現頻度等を把握した上で、これらを必要に応じ、迅速かつ適切に情報提供することが必須であると考ええる。

以上の機構の判断に関して、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

## 6) 用法及び用量の妥当性について

nHSA 製剤における用法及び用量は、通常成人 1 回あたり、人血清アルブミンとして 5~12.5g

で、年齢、症状、体重により適宜増減することとされている。

「血液製剤の使用指針」には、必要投与量 (g) は、期待上昇濃度 (g/dL) × 循環血漿量 (dL) × 2.5 (期待上昇濃度は期待値と実測値の差、循環血漿量は 0.4g/kg) で算出され、通常 2～3 日で分割投与すること、また、投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は 3.0g/dL 以上、慢性の場合は 2.5g/dL 以上とすること、と記載されている。

申請者も、2.5～3.0g/dL を目安にしつつ、腹水、浮腫の程度を勘案して投与がなされるものの、漫然とした投与は避けなければならない、と回答しているとおり、適正使用に対する周知徹底は引き続き必要であると機構は考える。

機構は、本剤の点滴静注速度とアレルギー反応発生頻度の関係について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

出血性ショックを対象とした臨床試験を除く各試験においては、点滴静注速度は 1 バイアルあたり 1 時間を目安に投与することと治験実施計画書で規定されており、全 1,285 例中 19 例に副作用が認められたものの、重篤な症状は認められなかった。一方、出血性ショックを対象とした臨床試験における本剤の投与速度は、中心静脈圧の急激な上昇のない範囲内で担当医師の判断で行うことと治験実施計画書で規定されており、投与症例 82 例においてアレルギー様症状の発現は認められなかった。以上の結果からは、点滴静注速度が速くなることとアレルギー反応の発生頻度の間に関連性を見出すことはできなかった。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、安全性情報の限定されている抗ピキア酵母 IgE 抗体陽性例に投与される場合もあることから、本剤の投与に際しては、過敏症等の兆候を予測するためにも、特に投与開始初期に十分な観察を行うとともに、適切な薬剤治療や適切な処置を直ちに実施できる体制のもとで、従来の血液製剤と同様に「輸血開始時には緩やかに行う」(「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)(平成 17 年 9 月 6 日付 薬食発第 0906002 号 別添)) べきであると考えます。

## 7) 小児への投与について

機構は、小児における nHSA 製剤の有害事象報告及びその発現頻度につき成人と比較検討するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

株式会社ベネシスによる有害事象集計において、過去 10 年間(平成■■年～平成■■年)に報告された有害事象は 79 例 110 件で、その内訳は小児(0～15 歳未満)7 例 11 件(うち副作用は 4 例 7 件)、成人 60 例 87 件、年齢不明 12 例 12 件であった。株式会社ベネシスの出荷数量(平成■■年～平成■■年:■■■■■■■■kg)及び「平成 10 年度血液製剤使用状況調査の疾病別集計」(血液製剤調査機構だより 55:2-7, 2000)のアルブミン製剤使用の年齢別患者数の割合(0～14 歳が 3.7%、15 歳以上が 96.3%)を用いて小児、成人における使用症例数を計算した結果、有害事象の発生頻度は小児が 0.002%(7 例■■■■ バイアル)、成人が 0.0007%(60 例■■■■ バイアル)と推定された。

機構は、小児における本剤と nHSA 製剤の使い分けに関し尋ねたところ、申請者は、本剤は小児を対象とした臨床試験を行っていないが、本剤は nHSA 製剤の代替製剤であることから両者を使い分ける必要はないと考える、と回答した。

機構は、小児においても膠質浸透圧の改善と循環血漿量の維持を目的として、アルブミン製剤は使用される機会があり、本剤が選択される可能性があることは理解するが、審査時点において本剤の小児への投与に関する十分な知見が得られていないことから、使用上の注意(案)には「低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」と記

載し、製造販売後には安全性に関する情報を収集する必要があるものとする。

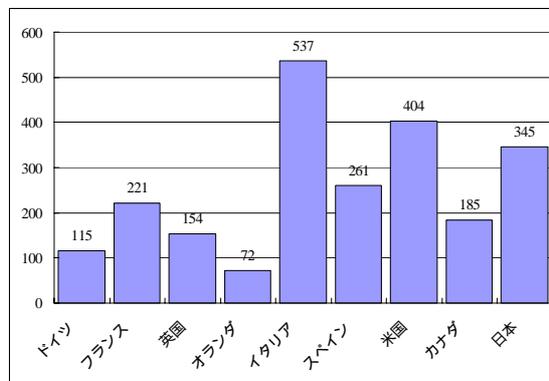
## 8) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用に関する注意喚起の必要性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤を、ウイルス等感染性因子混入の恐れがなく、安定供給可能な nHSA 製剤の代替製剤と位置付けており、医療現場での使用対象及び使用方法は、「血液製剤の使用指針」を踏まえ、nHSA 製剤と同様であるべきと考えている。したがって、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項に、nHSA 製剤と同様に「血液製剤の使用指針」を踏まえた記載を行い、本剤の使用に関する注意喚起を行うこととしている。

機構は以下のように考える。

アルブミン製剤（人血清アルブミン、加熱人血漿タンパク）の本邦における平成 17 年度の自給率（供給ベース）は 53.7%に過ぎず（薬事・食品衛生審議会 平成 18 年度第 1 回血液事業部会需給調査会 平成 17 年度需給計画の実施状況（報告）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/11/dl/s1116-3b.pdf>）また「血液製剤は人体の一部であり、有限で貴重な資源である血液から作られていることから、その取扱いには倫理的観点からの配慮が必要であり、すべての血液製剤について自国内での自給を目指すことが国際的な原則となっている」（「血液製剤の使用指針」とされていることを踏まえると、遺伝子組換え医薬品である本剤は国内血漿確保の限界を補い、血漿分画製剤の国内自給・安定供給を担うものとして意義のあるものとする。しかしながら、本邦における人口 100 万人あたりの使用量は、現状においてイタリアや米国に次いで多く（図ト - 1）、本剤が市場に供給された場合であっても、安易に使用されることは望ましくないとする。



図ト - 1 日米欧主要国における人口 100 万人あたりのアルブミン使用量 (kg) (平成 17 年)  
(「血液製剤調査機構だより 97:11-12, 2007」より機構改変)

以上から、申請者には、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体によるアナフィラキシーを含むアレルギーのリスク等、nHSA 製剤との相違を明記し情報提供を行うとともに、nHSA 製剤を含め、アルブミン製剤の「血液製剤の使用指針」を踏まえた適正使用のより一層の周知徹底を、学会等にも協力を仰ぎ、臨床現場に促す責務があるものとする。

また、本剤を安定化剤として使用するこについて、現時点では適切でないと機構は考える。

## 9) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査の骨子として、本剤使用患者 10,000 例の安全性情報を GPSP に準拠して集積し、本剤の更なる安全性評価を行うと説明していたことから、機構はより詳細な説明

を求めたところ、以下のように回答した。

本剤は遺伝子組換え技術を利用して製造した人血清アルブミン製剤であり、1回の投与量が大量で、疾患によっては繰り返し投与されることがある。臨床試験において14.9%（108/727例）の副作用が観察され、発疹等のアレルギー関連事象は8.1%（59/727例）であり、重篤なアレルギー様症状は観察されなかった。しかしながら、本剤は様々な原疾患や背景を有する患者に投与されることが見込まれるため、本剤の投与時に因果関係の有無にかかわらずアレルギー様反応が発現する可能性があると考えている。そのため、製造販売後においても本剤の安全性を継続して検討する必要があると考え、アレルギー様反応の発現状況の把握を目的に使用成績調査を実施する。アレルギー様反応のうち最も重篤な事象であるアナフィラキシー様症状を検出すること及び実施可能性を考慮して調査予定症例数を10,000例とした。この症例数によって発現率0.03%（95%信頼限界）の事象が検出可能である。また、アレルギー様反応の有無や特異的IgE抗体価の測定が行われた症例では副作用状況を確認するため、重点調査項目を、i)アレルギー様反応の発現状況、ii)特異的IgE抗体価測定の有無と副作用の発現状況と改めた。現時点においては、器官分類別の副作用発現率、主な患者背景別の副作用発現率、特異的IgE抗体の有無別のアレルギー様反応の発現率を<sup>2</sup>検定等で比較する予定である。

なお、有効性に関しては、使用成績調査とは別に、i)肝硬変患者における本剤の使用実態下での有効性及び安全性に関する特定使用成績調査（調査予定症例数：30例）及びii)ネフローゼ症候群患者における本剤の使用実態下での有効性及び安全性に関する調査（調査予定症例数：50例）を実施したい。

申請者は、調査対象患者の登録方法は、GPSPに対応できる医療機関で、中央登録方式で10,000例を収集する予定としているが、機構は、前述のように、本剤は特に特異的IgE抗体陽性例におけるアレルギー様反応の懸念を完全に払拭できないことから、特異的IgE抗体陽性例に対する使用を制限しない以上、正確かつ迅速に情報を集積し、それをフィードバックする必要があり、そのためには、連続調査方式で調査対象に偏りがなく、より適切であると考え。

以上の機構の判断に関して、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

## ・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審査概要書（その1）以後の追加資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された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審査概要書（その1）以後の追加資料に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部被験者に対する臨床検査が未実施であったものの、提出された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機構は判断した。

## ・総合評価

機構は、血液製剤調査会等の指摘を踏まえて、追加提出された資料に加え、申請時資料を含め検討を行った結果、アルブミンは単純タンパク質であり、それ自体特別な生物活性を持たず、構造・組成、物理的・化学的性質等に関して本薬とnHSAとの間に差は認められないこと、臨床試験

の結果から、本剤は nHSA 製剤と同様に膠質浸透圧の改善及び循環血漿量の是正を示すものであると考えられることから、本剤が、血漿分画製剤が潜在的に持つ感染性因子に対するリスク回避、並びにアルブミン製剤の国内自給の達成及び安定化に寄与する点を考慮し、nHSA 製剤と同一の「効能又は効果」、「用法及び用量」で承認することは差し支えないと判断する。

しかしながら、本剤が酵母を宿主として製造される遺伝子組換え医薬品であること、通常のタンパク質医薬品に比べ、投与量が大量かつ繰り返し投与される場合があることから、特異的 IgE 抗体価の上昇と安全性に明確な相関があるとは言えないものの、酵母由来不純物に対するアレルギー様反応誘発原性を中心とした安全性の懸念は、必ずしも払拭しきれないと考える。したがって、機構は、以下の点について、専門協議で議論する必要があると考える。

- 1) 本剤投与患者に対して、ピキア酵母に対する特異的 IgE 抗体価を測定することは必須と考えるが、抗体陽性例の取り扱いについて。
- 2) 特異的 IgE 抗体陽性例におけるアレルギー様反応の懸念については、製造販売後の使用成績調査において、連続調査方式で調査をすることにより、厳密な情報収集や迅速かつ適切な情報のフィードバックが可能になると考えるが、その妥当性について。

#### ・審査概要書（その1）の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
4		ミドリ十字株式会社	株式会社ミドリ十字
6	15	総和が、主ピークのピーク面積の ■■■%以下と設定されている。	総和が、主ピーク及び主ピークより保持時間の小さい全てのピークのピーク面積総和の ■■■%以下と設定されている。
8	39	(測定開始時 ■■■%、■■■ 箇月目 ■■■%)	(25%製剤：測定開始時 ■■■%、■■■ 箇月目 ■■■%、5%製剤：測定開始時 ■■■%、■■■ 箇月目 ■■■%)
11	7	これらの効果について、本剤投与群と nHSA 製剤投与群の間に有意差は認められなかった。	これらの効果について、本剤投与群と nHSA 製剤投与群において、ほぼ同程度であった。
11	15	対照として用いた生理食塩液投与群より有意に増加し、	対照として用いた脱血無処置群より有意に増加し、
11	21	であり、両群の生存率に有意差は認められなかった。	であった。
12	26	それぞれ半減期 (T <sub>1/2β</sub> ) 17 (ラット) 及び 60 時間 (イヌ) で消失した。	それぞれ半減期 (T <sub>1/2β</sub> ) は、ラットで平均約 17 時間、イヌで平均約 160 時間で消失した。
12	38	336 (イヌ) 時間後までに	336 (イヌ) 時間後までに
13	8	それぞれ 0.3~0.5g/dL の有意なアルブミン濃度の上昇が見られた (ト項参照)。	約 0.3g/dL (単回静脈内投与) 約 0.5g/dL (12.5g/日×3回) の有意なアルブミン濃度の上昇が見られた (ト項参照)。
14	21	「関連はないともいえない」	「関連はないともいえない」
16	18	全身性発疹及び軽度の白血球・好酸球増多の各 1 例であった。	全身性の発疹及び軽度の白血球数増多、好酸球増多の各 1 例であった。
16	36	膠質浸透圧上昇 (3.8mmHg、n=40)	膠質浸透圧上昇 (3.8mmHg、n=39)
17	8	膠質浸透圧の上昇 (4.0mmHg、n=33)	膠質浸透圧の上昇 (4.0mmHg、n=32)
17	15	血清アルブミン濃度の上昇 (0.6g/dL、n=16)	血清アルブミン濃度の上昇 (0.6g/dL、n=15)
17	17	心胸廓比には	心胸廓比には
17	43	(ネフローゼ症候群 46 例、出血性ショック 38 例、	(ネフローゼ症候群 36 例、出血性ショック 33 例、
18	18	副作用は、両群とも認められていない	副作用は、両試験とも認められていない
18	19	抗酵母抗体価	抗酵母成分抗体価
21	7	発疹 29 件	発疹・蕁麻疹 29 件
21	13	抗酵母成分抗体価の有意な変動は認められず、また、本剤投与後のブリックテストも	抗酵母成分抗体価の大きな変動は認められず、また、本剤投与前のブリックテストも

頁	行	改訂前	改訂後
21	15	投与終了後 3 箇月後まで IgE RAST 及び IgE RIST の両方を測定し得た 28 例は、	投与終了後 3 箇月まで IgE RAST 及び IgE RIST の両方を測定し得た 64 例は、
21	17	本剤投与による抗体価の有意な上昇は認められず、また、	本剤投与による有意な上昇は認められず、また、
21	37	1 日投与量	1 回投与量
22	36	平行して	並行して
23	16、18、20	小用量製剤	小容量製剤

なお、本訂正後も、審査概要書（その 1）に記載した機構（審査センター）の判断に変更はない。

・ 品目の概要

- [ 販 売 名 ] : rHSA 原液、アルビースト注 25%、同 5%<sup>1)</sup>  
 rHSA 原液 - バイファ、アルブレック注 25%、同 5%<sup>2)</sup>
- [ 一 般 名 ] : 人血清アルブミン (遺伝子組換え)
- [ 申 請 者 ] : 株式会社ミドリ十字 (現・三菱ウェルファーマ株式会社)<sup>1)</sup>  
 株式会社バイファ<sup>2)</sup>
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 9 年 10 月 29 日
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] : 25% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン (遺伝子組換え) を 12.5g/50mL  
 含有する注射剤  
 5% 製剤 = 1 バイアル中、人血清アルブミン (遺伝子組換え) を 12.5g/250mL  
 含有する注射剤

・ 審査の内容

機構は、審査報告(2)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 酵母由来不純物であるマンナン量について

工程管理試験項目とされているマンナン量について、検出限界値 (■  $\mu\text{g}/\text{mg}$  rHSA) から推定した理論的なマンナンの投与量の上限値は  $37.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  (1 バイアル (12.5g) を 60kg のヒトに投与した場合) であり、モルモット ASA 試験の陰性対照動物 (生理食塩感作動物) でアナフィラキシー反応が観察された際のマンナンの投与量は  $56.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  であることに対して、専門委員から、マンナンの投与量の上限値はモルモット ASA 試験でアナフィラキシー反応が観察された量を十分に下回るとは言いきれないのではないかと意見が出された。機構は、精製直前の試料溶液中の平均マンナン濃度が  $5.4 \times 10^2 \mu\text{g}/\text{mg}$  rHSA、一連の精製工程におけるマンナンの除去率が  $1.4 \times 10^{-5}$  と説明されており、これらの値がロット間で一定であれば特段問題はないと考えられることから、申請者に対し、当面は精製直前及び精製工程中におけるマンナン濃度を測定し、マンナンの除去能の恒常性を確認するよう指示した。

申請者は、承認後の生産ロット ■ ロットの培養液加熱処理工程液及びサンプリング可能な精製工程の試料におけるマンナン量を測定し、マンナン除去率の恒常性を確認すると回答し、機構はこれを了承した。

2) 安全性について

(1) 繰り返し投与時の申請時製法製剤 (A 法製剤) と製法変更後製剤 (B/C 法製剤) の安全性について

機構は、本剤の繰り返し投与時の安全性について、クールの増加に伴って、中止に至った有害事象・副作用が増加する傾向は認められず、繰り返し投与に伴う安全性に特段の問題はないものと判断した。また、アレルギー様反応誘発原性を低減するために A 法から B 法、さらに C 法へと製造方法が変更されたにもかかわらず、B/C 法製剤の方が A 法製剤よりも有害事象・副

作用が多く発現していることについて、調査期間や安全性情報の収集方法の違いによるものと判断した。

専門委員から、これらの判断は支持された。また、ピキア酵母成分に対する特異的 IgE 抗体陽性例に市販予定製剤である C 法製剤を投与した経験はないものの、特異的 IgE 抗体陽性例における本剤の安全性は明確ではないため、製造販売後に可能な限り迅速かつ精度の高い情報収集を行うことが必要であるとの意見が出された（「(2) 特異的 IgE 抗体陽性例における安全性について」の項、参照）。

さらに、申請者は、B 法製剤で C 法製剤に比して有害事象発現率が高値であった理由として、B 法製剤投与群で多く発現した事象に「肝の悪性新生物 NOS」、「腹水」等の原疾患に伴うものが多かったこと、及び試験後半の C 法製剤投与時には（試験開始後の）安全性情報が積み重ねられ、3クール投与が可能なより状態の安定した患者が組み入れられたと推察されたことから、製剤の違いよりむしろ原疾患の状態が影響したと考察していたが、専門委員からは、B 法製剤投与群及び C 法製剤投与群における被験者背景の相違等を確認する必要があるとの指摘がなされた。

それに対し、申請者は以下のように回答した。

原疾患の状態に関連すると考えられる背景因子について、両製剤投与群の間の偏りと有害事象発現率への影響を検討した。総症例における検討では明確な関連性は認められなかったが、3クール投与症例における検討では、血清クレアチニン（1.0mg/dL 未満・以上）に群間の偏り及び有害事象発現率への影響が認められ、血清クレアチニン 1.0mg/dL 以上の症例は B 法製剤投与群に多く、かつ有害事象の発現率が高い傾向にあった。なお、各検討の結果、群間に偏りは認められなかったものの有害事象の発現に対する影響が示唆された背景因子として、「総ビリルビン」、「腹水の理学的所見の有無」があげられたことから、製造販売後調査においてこれらを含む「血清クレアチニン」、「総ビリルビン」、「腹水」について、有害事象との関連を調査する。

機構は、C 法製剤の安全性を確認するためにも、製造販売後調査において上記の項目を含めた背景因子と有害事象発現との関係について、可能な限り詳細に情報収集するよう指示し、臨床現場で本剤が投与される集団に対して、広く背景因子に関する情報を収集していくとの申請者の回答を了承した。

## (2) 特異的 IgE 抗体陽性例における安全性について

機構は、本剤の製造には、宿主としてピキア酵母が使用されており、酵母由来不純物を完全に取り除くことが出来ないこと、本剤が大量かつ繰り返し投与されることを考慮すると、酵母由来不純物によるアレルギー様症状が生じる可能性は否定できないと考える。

長期反復投与試験成績では、i) 特異的 IgE 抗体陽性例（0.35UA/mL 以上）と陰性例で、有害事象、副作用及び重要な有害事象の発現率に大きな差は認められていないこと、ii) 特異的 IgE 抗体陽性例にアレルギー様症状の重篤な副作用は認められていないこと、iii) 製造工程に現段階で可能な対応は取られていると考えられることから、本剤の承認に際して特段の問題は認められないと考える。一方、i) 特異的 IgE 抗体陽性例（0.35UA/mL 以上）において、発熱、そう痒症の副作用が認められていること、ii) 事象別副作用の発熱の発現率で抗体陽性例と陰性例で差が認められていること、iii) 米国での Challenge Study（特異的 IgE 抗体陽性例（0.7UA/mL 以上）を対象に B 法製剤を投与）では、工程管理に問題があった製剤が投与されたものの、重篤なアレルギー様症状の副作用が認められていること、iv) C 法製剤では、製造工程に改良が加えられ、酵母由来不純物に対するアナフィラキシー反応誘発原性が一定以下に抑えられているものの、特異的 IgE 抗体陽性例に投与した経験はないことから、特異的 IgE 抗体

陽性例に対する安全性に対する懸念は払拭できないと考えられる。

以上を踏まえ、専門委員より、特異的 IgE 抗体陽性例への投与は極力避けるべきであるが、実際の臨床使用においては、緊急時の使用等、必ずしも特異的 IgE 抗体価の測定結果が得られていない場合も想定されるとの意見も出された。機構は、特異的 IgE 抗体陽性例におけるアレルギー様症状発現の懸念を考慮し、以下の提案を行なったところ、専門委員より支持された。

- 本剤投与前に特異的 IgE 抗体価を測定することとし、原則として陽性例への投与を回避すること、陽性例への投与もしくは緊急時等、測定結果が得られる前に使用する際にはリスク・ベネフィットを比較考量の上、やむを得ない場合に限ること、また、過敏症が発現した場合に適切な措置が取られる体制下で投与することを注意喚起する必要がある。
- 特異的 IgE 抗体価の測定結果が得られる前に本剤を投与する場合であっても、安全性情報を収集するため、事後的であっても投与前特異的 IgE 抗体価の測定を行っておく必要がある。また、本剤のアレルギー様症状に対する十分な安全性情報が得られるまでは、医療関係者への注意喚起や患者に対する説明が必要である（「4）本剤の適正使用について」参照）。
- 米国で重篤なアレルギー症状の副作用が認められたことについて、添付文書で情報提供する必要がある。

機構は、上記の点について申請者に指示したところ、添付文書に以下のように記載する旨が回答されたため、これを了承した。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 抗ピキア酵母成分 IgE 抗体陽性患者において、アレルギーが起こる可能性を否定できないことから、本剤投与の際には抗ピキア酵母成分 IgE 抗体を測定し、原則として陽性患者への投与は避けること。陽性患者へ投与する際もしくは緊急時等で抗ピキア酵母成分 IgE 抗体測定結果が得られる前に投与する際にはリスク・ベネフィットを考慮し、やむを得ない場合に限ること。投与にあたっては、観察を十分に行い、重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応に備え、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できる体制下で行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

#### 8. その他の注意

- 米国において、抗ピキア酵母成分 IgE 抗体陽性の健康な成人男性を対象とした臨床試験で、米国用治験薬の投与によりアレルギー性の重篤な副作用（4 例中 2 例）が認められている。

#### (3) nHSA 製剤との安全性の比較について

本剤（ただし、A 法製剤）と nHSA 製剤の比較試験では、副作用の発現率は同程度であり、アレルギー様症状を含め重篤な副作用は認められていない。一方、本剤の臨床試験におけるアレルギー様症状の副作用は、nHSA 製剤における文献報告や自発報告例と比較して非常に多く認められているが、機構は、安全性情報収集方法の違いが大きな要因と考えられること、重篤ではなく忍容可能な事象であることから、「2）安全性について（2）特異的 IgE 抗体陽性例における安全性について」の項に記載したような対応を取ることによって、本剤は承認可能と判断した。

以上の判断は、専門委員から支持された。また、nHSA 製剤にはウイルス感染等の、rHSA

製剤には酵母由来不純物に対するアレルギー様症状発現等のリスクが各々に存在し、両製剤の安全性は一概には比較出来ないとの意見が出された。

#### (4) 本剤に対するアレルギー様症状予測のための投与前検査の必要性について

プリックテストについて、一般的な病歴からアレルギーが疑われる患者に対する有用性を否定するものではない。しかしながら、長期反復投与試験におけるプリックテスト陰性例423例中31例(7.3%)にアレルギー様症状が認められたこと、(ただし、重篤な副作用とされた事象はない)また、米国のChallenge Studyにおいて重篤な副作用を発現した2例はいずれもプリックテストは陰性であったこと、併せて本剤投与前に特異的IgE抗体価測定を原則として実施することから、本剤に対するアレルギー様症状発現の予測のためにプリックテストを実施する必要はないもとの機構の判断は専門委員より支持された。

### 3) 効能又は効果、用法及び用量について

機構は、有効性及び安全性の評価を踏まえ、本剤が nHSA 製剤と同様の臨床的位置付けを担うことに鑑みると、nHSA 製剤と同様の効能又は効果、用法及び用量とすることが妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

### 4) 本剤の適正使用について

本剤は、遺伝子組換え医薬品として国内血漿確保の限界を補い、血漿分画製剤の国内自給・安定供給を担うものとして意義はあるものと、機構は考えるが、安易に使用されることは決して望ましいことではない。

専門委員からは、以下のような意見が出された。

本剤は特定生物由来製品に該当しないと考えられるが、その場合、nHSA 製剤が特定生物由来製品に指定されているため、投与記録の保管等の義務がないことや同意を取得する必要がないことを理由に、本剤が安易に使用されてしまうことが危惧される。本剤は新有効成分含有医薬品であり、先に述べたとおりピキア酵母に対するアレルギー様症状発現の懸念が完全に払拭されない上、遺伝子組換え医薬品としては従来経験のない量を投与することから、安易な使用を避けると同時に、血液製剤の使用指針に沿った適正使用を推進することが重要である。

以上を踏まえ、機構は、本剤は、nHSA 製剤と同様、適正使用をする必要があること、酵母由来不純物に対する潜在的なアレルギー様症状発現のリスクがあり、米国の Challenge Study において、工程管理に問題があった製剤ではあるものの、ピキア酵母特異的 IgE 抗体陽性例で重篤なアレルギー症状が発現していることから、本剤使用に際しては、患者に対して nHSA 製剤同様に、本剤を使用することの必要性とリスクを説明する必要があると考え、その旨適切に対応するよう指示した。

申請者は、nHSA 製剤と同様に、添付文書に適正使用の注意喚起(用法・用量に関連する使用上の注意及び重要な基本的注意)を行うとともに、患者への説明の必要性について、添付文書に以下のように記載すると回答し、機構はこれらの回答を了承した。

## 2.重要な基本的注意

### ・ 患者への説明

本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し可能な限り不純物を取り除く対策が講じられているが、本剤を産生するピキア酵

母に対するアレルギーの懸念が完全には否定できないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

また、本剤を安定化剤として使用することは、現時点においては適切ではないとの機構の判断は専門委員より支持された。なお、専門委員からは、今後、安全性等の情報を収集することにより、安定化剤としての使用も含め使用可能とする範囲を少しずつ広げていくことが望ましいとの意見が出された。

## 5) 製造販売後調査について

「2) 安全性について (2) 特異的 IgE 抗体陽性例における安全性について」の項で記載したように、ピキア酵母に対する特異的 IgE 抗体陽性例に対する本剤の安全性が明確でないことから、特異的 IgE 抗体価と本剤投与時の安全性については、綿密な情報収集と、迅速かつ適切な情報のフィードバックを可能とするための方策が必要との機構の考えは、専門委員より支持され、加えて、以下のような意見が出された。

使用実態下での安全性に関する情報収集（特に、アナフィラキシー様症状を検出すること）を目的とした使用成績調査を実施し、10,000 例を収集することに加え、肝硬変患者 30 例及びネフローゼ症候群患者 50 例を対象とした特定使用成績調査を実施することに異論はない。使用成績調査に際しては、特異的 IgE 抗体陽性例に対する本剤の安全性を可能な限り正確に把握するために、施設や診療科を限定しても、連続調査方式で症例を収集すべきであり、併せて調査対象集団が臨床現場で本剤が投与される母集団を正しく反映していることを別途確認しておく必要がある。さらに、特異的 IgE 抗体陽性例に対しては、使用例が一定数に達するまで調査を継続する等の方策を取ることによって、十分な症例数を収集すべきであり、併せて本剤未投与例での特異的 IgE 抗体陽性例の頻度の調査も必要である。

これらの意見を踏まえ、機構は製造販売後調査を見直すよう指示したところ、申請者は以下のように回答した。

アルブミン製剤の使用頻度が高い消化器内科、消化器外科、腎臓内科等に加え、救急領域も加えた 200 施設、10,000 例を対象とし、調査期間は発売直後より 3 年間とする。また、別途、電子カルテデータやアンケートによる使用実態の調査を実施し、本剤の使用成績調査の背景を把握するよう努める。さらに、使用成績調査の 10,000 例中、特異的 IgE 抗体陽性例は約 40 例程度と推定し、特異的 IgE 抗体陽性例に対する調査症例数としては十分ではないとの判断から、特異的 IgE 抗体陽性例の安全性情報を逐次検討しながら、100 例を目標に安全性情報を収集する。

機構はこれを了承した。

さらに、専門委員から、C 法製剤（市販予定製剤）の特異的 IgE 抗体陽性例に対する安全性の情報に関しては、可及的速やかに収集、解析、情報提供を行う必要があるとの指摘がなされた。これに対して、申請者より、使用成績調査において、連続調査方式で逐次症例を中央登録する方法を採用し、投与状況を的確に把握するとともに、各症例の標準的な観察期間（投与後 7 日間）経過後、速やかに調査票を回収する、また、安全性定期報告における中間集計結果を医療機関に適切にフィードバックしていくとの回答がなされたことから、機構は、現時点の対応としては、妥当であると判断した。

## 6) その他

以下に、審査報告（2）作成時以降に行った議論について記載する。

機構は、長期反復投与試験における血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧に関して、第2クールの血清アルブミン濃度を除き、「利尿薬併用なし」の層が「併用あり」の層よりも、投与後の上昇幅が大きかった理由について説明を求めた。

申請者は、「利尿薬併用なし」の層が「併用あり」の層よりも、本剤投与後の血清アルブミン濃度及び膠質浸透圧の上昇幅は認められたものの、その変動の差はわずか(血清アルブミン濃度 0.0~0.1g/dL、膠質浸透圧 0.2~2.5mmHg)であり、「利尿薬併用なし」の症例数も少ないことから、原因については本臨床試験からは明確ではないと回答し、機構はこれを了承した。

### ・総合評価

機構は、構造・組成、物理的・化学的性質等に関して本薬と nHSA との間に差が認められず、また、臨床試験結果から、本剤により nHSA 製剤と同様に膠質浸透圧改善及び循環血漿量是正が認められていることに加え、本剤によるピキア酵母に対するアレルギー様反応誘発原性の懸念があるものの、i) 製造工程の見直し、規格及び試験方法の変更・追加により、現時点で可能な対応は取られていること、ii) 特異的 IgE 抗体陽性例に対する投与を原則回避し、特異的 IgE 抗体陽性例への投与や測定結果が得られる前の投与はリスク・ベネフィットを考慮し、やむを得ない場合に限られていること、iii) 本剤を投与することの必要性とアレルギー様症状発現の懸念が完全に否定できないことを、患者に対して説明すること、iv) 製造販売後に特異的 IgE 抗体価と本剤投与時の安全性情報について調査するとともに、迅速かつ適切な情報のフィードバックを行うことから、下記の効能又は効果、用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は8年間、原体及び製剤は劇薬又は毒薬のいずれにも該当しないと判断する。また、本剤は酵母を宿主として産生され、ヒト又は動物由来原材料を製造工程中に使用していないことから、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

#### 【効能又は効果】

アルブミンの喪失(熱傷、ネフローゼ症候群など)及びアルブミン合成低下(肝硬変症など)による低アルブミン血症、出血性ショック

#### 【用法及び用量】

25%製剤： 通常成人 1回 50mL [人血清アルブミン(遺伝子組換え)として 12.5g] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

5%製剤： 通常成人 1回 250mL [人血清アルブミン(遺伝子組換え)として 12.5g] を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

### ・審査報告(2)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
28	37	酵母由来不純物に関する試験に陰性のロット	酵母由来不純物に関する試験に適合のロット
29	表口 - 2	方法 (Homo-PCA 試験、モルモット PCA 試験及びラット PCA 試験): 誘発原を皮内投与する。	方法 (Homo-PCA 試験、モルモット PCA 試験及びラット PCA 試験): 誘発原を静脈内投与する。
29	43	米国治験に用いられた	米国治験用に搬送された
30	3	用いられたすべてのロットは	用いられたすべてのロットは
45	表ト - 7	参考資料 米国での臨床試験 (Challenge	参考資料 米国での臨床試験 (Challenge

頁	行	改訂前	改訂後
		Study): 50 × 10 <sup>-9</sup> ~ 10g/日	Study): 50×10 <sup>-9</sup> ~ 8g (10.7g/日)
46	3	肝臓病学 <i>Clinical Science</i> p.84-94,	肝臓病学 <i>Clinical Science</i> p.363-378,
49	表ト - 8	副作用発現例数 総症例の皮膚症状: 7 (3.2)	副作用発現例数 総症例の皮膚症状: 7 (3.2%)
49	表ト - 9	(申請者回答一部改変)	(申請者回答一部機構改変)
52	23 及び 45	有害事象・副反応	有害事象・副作用
55	19	「3) 安全性について (4) 特異的 IgE 抗体価と安全性について」	「3) 安全性について (3) 特異的 IgE 抗体価と安全性について」
57	16	製造工程において熱付加のかかった	製造工程において熱負荷のかかった
59	31	安定化剤として使用することについて、	安定化剤として使用することについて、
60	24	連続調査方式で調査対象に偏りがなく、より適切であると考ええる。	連続調査方式で調査対象に偏りがなく <u>行うこと</u> が、より適切であると考ええる。

なお、本訂正後も、審査報告(2)に記載した機構の判断に変更はない。