

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] コバールトリイ静注用250、同静注用500、同静注用1000、
同静注用2000、同静注用3000、同静注用キット250、同静注
用キット500、同静注用キット1000、同静注用キット2000、
同静注用キット3000

[一 般 名] オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 27 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 2 月 9 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]	コバルトトリイ 静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 コバルトトリイ 静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
[一 般 名]	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にオクトコグ ベータ（遺伝子組換え）を 250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	オクトコグ ベータは、遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり、ベビーハムスター腎細胞で産生される。オクトコグ ベータは、1648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）である。 Octocog Beta is a recombinant human blood coagulation factor VIII, which is produced in Baby hamster kidney cells. Octocog Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 350,000) consisting of an H-chain consisting of 1648 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

ATTRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSEFPF	NTSVVYKCTL
FVEFTDHLFN	IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMSAD
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL
MDLGQFLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EELQLRMKNN	EAEADYDDDL
TDSEMDVVRF	DDDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIG	RKYKKVRFMA	YTDETFKTR	AIQHESGILG
PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRPLYSRR	LPGVKHLKD
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	RDLASGLIGP
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH	KMVYEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT	IPENDIEKTD	PWFAHRTMP	KIQNVSSSDL	LMLLRQSPTP
HGLSLSDLQE	AKYETFSDDP	SPGAIDSNNS	LSEMTHFRPQ	LHHSGDMVFT
PESGLQLRLN	EKLGTTAATE	LKKLDFKVSS	TSNNLISTIP	SDNLAAGTDN
TSSLGPPSMP	VHYDSQLDTT	LFGKKSSPLT	ESGGPLSLSE	ENNSDKLLES
GLMNSQESSW	GKNVSSTESG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVSIKLLKT
NKTSNNSATN	RKTHIDGPSL	LIENSPSVWQ	NILESDFTEFK	KVTPLIHDRM
LMDKNATALR	LNHMSNKTTT	SKNMEMVQQK	KEGPIPPDAQ	NPDMSFFKML
FLPESARWIQ	RTHGKNSLNS	GQGSPKQLV	SLGPEKSVEG	QNFLSEKNKV
VVGKGEFTKD	VGLKEMVFPS	SRNLFLTND	NLHENNTHNQ	EKKIQEEIEK
KETLIQENVV	LPQIHTVTGT	KNFMKNLFL	STRQNVESY	DGAYAPVLQD
FRSLNDSTNR	TKKHTAHFSK	KGEEENLEGL	GNQTKQIVEK	YACTTRISPN
TSQQNFVTQR	SKRALKQFRL	PLEETELEKR	IIVDDTSTQW	SKNMKHLTPS
TLTQIDYNEK	EKGAITQSPL	SDCLTRSHSI	PQANRSPLPI	AKVSSFPSIR
PIYLTRVLFQ	DNSSHLPAAS	YRKKDSGVQE	SSHFLQGAKK	NNLSLAILTL
EMTGDQREVG	SLGTSATNSV	TYKKVENTVL	PKPDLPKTSG	KVELLPKVHI
YQKDLFPTET	SNGSPGHLDL	VEGSLQGTE	GAIKWNEANR	PGKVPFLRVA
TESSAKTPSK	LLDPLAWDNH	YGTQIPKEEW	KSQEKSPKPT	AFKKKDTILS
LNACESNHAI	AAINEGQNKP	EIEVTWAKQG	RTERLCSQNP	PVLKRHRQR

L 鎖

```

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

糖鎖結合 : H 鎖 N41, N757, N784, N963, N1005, N1055, N1066, N1185, N1255, N1259, N1442 ; L 鎖 N470

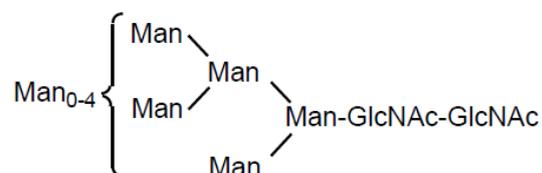
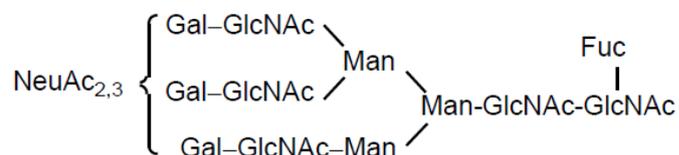
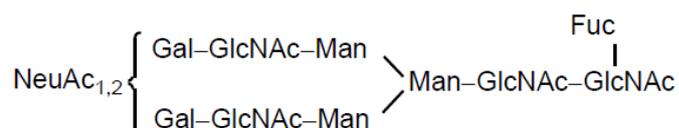
部分的糖鎖結合 : H 鎖 N239, N1282, N1300, N1412 ; L 鎖 N162

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

部分的硫酸化 : H 鎖 Y395

主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖



O 結合型糖鎖 (コア構造)

Gal-GalNAc

分子式 :

C₁₁₇₉₄H₁₈₂₉₄N₃₂₂₀O₃₅₇₂S₈₉ (タンパク質部分, 2 本鎖)

H 鎖 C₈₂₄₁H₁₂₈₉₆N₂₂₆₄O₂₅₄₀S₅₄

L 鎖 C₃₅₅₃H₅₃₉₈N₉₅₆O₁₀₃₂S₃₅

分子量 : 約 350,000

審査結果

平成 28 年 2 月 9 日

[販 売 名] コバールトリイ 静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、
同静注用 3000
コバールトリイ 静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット
1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000

[一 般 名] オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 6 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量] 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	コバールトリイ 静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 コバールトリイ 静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
[一 般 名]	オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にオクトコグ ベータ (遺伝子組換え) を 250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。
[申請時用法・用量]	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII を投与することである。

現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤 3 製品 (クロスエイト MC 静注用、コンコエイト®-HT (以上、一般社団法人日本血液製剤機構) 及びコンファクト®F 注射用 (一般財団法人化学及血清療法研究所))、遺伝子組換え FVIII 製剤 3 製品 (コージネイト®FS バイオセット注/コージネイト®FS 注射用 (以下、「コージネイト FS」、バイエル薬品株式会社))、アドベイト静注用 (バクスター株式会社) 及びノボエイト®静注用 (ノボ ノルディスク ファーマ株式

会社))、並びに遺伝子組換え FVIII-Fc 領域融合タンパク質製剤 1 製品 (イロクテイト®静注用 (バイオジェン・ジャパン株式会社)) が承認されている。

オクトコグ ベータ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、コージネイト FS の [REDACTED] にヒト熱ショックタンパク質 70 (以下、「HSP70」) 遺伝子を導入することにより新たに樹立したセルバンクから産生され、培養工程でヒト血漿タンパク質溶液 (アルブミン及びグロブリンを含有する溶液) を使用しない遺伝子組換え全長型 FVIII 製剤である。HSP70 は、アポトーシスを抑制し、FVIII の発現を向上させることを目的として導入されている。

本薬の開発においては、2009 年 12 月から血友病 A 患者を対象とした海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (12954 試験) が実施され、2011 年 1 月から血友病 A 患者を対象とし、本邦を含む 11 か国が参加した国際共同第 II/III 相試験 (14319 試験) が実施された。また、2011 年 6 月から小児血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相試験 (13400 試験) が実施されている。

本薬は、2014 年 12 月に欧州、米国及び [REDACTED] で、 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月にカナダで、 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] で、それぞれ承認申請されており、2015 年 12 月時点で、いずれの国においても審査中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

①セルバンクの調製

発現細胞株は、本邦既承認であるコージネイト®FS バイオセット注/コージネイト®FS 注射用の [REDACTED] (以下、 [REDACTED]) の細胞に、ヒト [REDACTED] ライブラリーから得たヒト熱ショックタンパク質 70 (以下、「HSP70」) 遺伝子を導入することにより作製された。この細胞株を起源として、マスターセルバンク (以下、「MCB」) 及び WCB が順次、調製された。

②MCB 及び WCB の管理

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (以下、「CAL」) について、特性解析 (アイソザイム解析、発現ベクターのコピー数、発現ベクターの組込み状態及び遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 (以下、「rFVIII」) コード領域の不変性、rFVIII DNA 塩基配列) が実施され、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験、感染性試験、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、外来感染性因子否定試験 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) 及び種特異的外来感染性因子否定試験 (ハムスター抗体産生試験、マウス抗体産生試験、外来性ウシウイルス試験、外来性ブタウイルス試験)) が実施され、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

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

2) 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 解凍・細胞増殖、**■**L バイオリアクターでの培養、**■**L バイオリアクターでの培養、ハーベスト、単離、ウイルス不活化、凍結・保管、解凍・プール・ろ過・希釈、イムノアフィニティクロマトグラフィー、**■**アフィニティクロマトグラフィー、**■**イオン交換クロマトグラフィー、**■**・ウイルス除去ろ過、限外ろ過・透析ろ過、試験、充てん及び凍結工程からなる。原薬は**■**製**■**で、**■**°C以下で保存される。重要工程は、ウイルス不活化及び**■**・ウイルス除去ろ過工程とされている。**■**工程後に得られる中間体については、**■**濃度が管理値として設定され、**■**±**■**°Cで**■**か月保存することが可能である。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞であるベビーハムスター腎細胞（BHK-21）の他、イムノアフィニティクロマトグラフィー工程において、マウスハイブリドーマ細胞により産生される抗ヒトFVIIIモノクローナル抗体が使用されており、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。また、MCB 及び WCB の調製時に用いられた培地の成分には、ヒト血漿タンパク質溶液及びヒトインスリン（遺伝子組換え）が使用されており、いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、レトロウイルス様粒子以外のウイルス性及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。

また、**■**L バイオリアクターでの培養液（未加工／未精製バルク）について、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験及び外来性ウイルス否定試験（*in vitro* 試験）が実施され、非ウイルス性感染性物質及びウイルス性感染物質は検出されていない。

製造工程について、表 2-1 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 2-1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数*1 (log ₁₀)			
	X-MuLV	PRV	PPV	Reo3
単離 (■ イオン交換 ■ クロマトグラフィー*2)	■	ND	ND	ND
ウイルス不活化 (界面活性剤処理)	■	■	ND	ND
イムノアフィニティクロマトグラフィー*3	■	■	■ *	■
■ ■ アフィニティクロマトグラフィー*3	■ *	ND	ND	ND
ウイルス除去ろ過	≥ ■			
総ウイルスクリアランス指数	≥11.44	≥14.64	≥5.99	≥8.70

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、PPV：ブタパルボウイルス、Reo3：レオウイルス 3 型

ND：評価せず *：加算せず

*1：各工程におけるクリアランス指数は、独立した複数回の試験結果のうち、低い値を採用。

*2：クリアランス指数は、■種類の樹脂の未使用時及び再使用時に実施された試験のうち、最も低い値を採用。1 種類の樹脂、又は未使用時と再使用時のどちらか一方のみ実施されている場合は ND とした。

*3：クリアランス指数は、未使用時及び再使用時に実施された試験結果のうち、低い値を採用。未使用時と再使用時のどちらか一方のみ試験が実施されている場合は ND とした。

4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程において、製造方法の変更は行われていない。

5) 特性

①構造

- ・ トロンビンペプチドマップ/質量分析、トリプシンペプチドマップ/質量分析により、一次構造 (アミノ酸配列)、チロシン硫酸化/メチオニン酸化/アスパラギン脱アミド化/リシン糖化部位、及びジスルフィド結合部位が解析された。
- ・ トロンビンペプチドマップにより、ドメイン構造が確認された。
- ・ 遠紫外円偏光二色性スペクトルにより、二次構造 (βシート構造) が解析された。
- ・ オリゴマップ、トロンビンペプチドマップ/質量分析、トリプシンペプチドマップ/質量分析、単糖組成分析、並びに糖鎖末端分析により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造 (糖鎖末端へのシアル酸付加割合を含む) が確認された。

②物理化学的性質

- ・ トロンビンペプチドマップ/質量分析により、重鎖 A1 ドメイン、重鎖 A2 ドメイン及び軽鎖の分子量が確認された。
- ・ サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SEC」) 及び SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) により、凝集体、切断体等のサイズバリエーションが確認された。
- ・ 蛍光光度法により、最大吸収波長 (λ_{max}) が確認された。
- ・ 示差走査熱量測定により、融点 (T_m 値) が確認された。

③生物学的性質

- 生物物理学的相互作用解析 (Biacore 分析) により、von Willebrand 因子との相互作用が確認された。
- トロンビン、リン脂質、活性化血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIXa」) 及びカルシウムイオン存在下での活性化血液凝固第 X 因子 (以下、「FXa」) 生成量の測定により、トロンビンによる活性化が確認された。
- SDS-PAGE により、トロンビンによる活性化に伴う切断体の経時的変化が確認された。
- SDS-PAGE により、リン脂質、FIXa 及びカルシウムイオン存在下での FXa による活性化に伴う切断体の経時的変化が確認された。
- 蛍光標識された FIXa を用いた蛍光異方性の測定により、FIXa との相互作用が確認された。
- 凝固一段法及び合成基質法により、血液凝固活性が確認された。

④目的物質関連物質／目的物質由来不純物

①～③の解析結果等より、凝集体、**■■■■**と**■■■■**の二量体、及び**■■■■**が目的物質由来不純物とされ、**■■■■**の**■■■■**の切断体が目的物質関連物質とされた。凝集体は原薬及び製剤の規格及び試験方法で、並びに、**■■■■**は製剤の規格及び試験方法でそれぞれ管理される。

⑤製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質 (以下、「HCP」)、宿主由来 DNA、HSP70、**■■■■****■■■■** (**■■■■**)、**■■■■** (**■■■■**、**■■■■**、**■■■■**、**■■■■**、**■■■■**)、ヒトインスリン (遺伝子組換え)、**■■■■**、**■■■■**、マウス IgG、**■■■■**及び**■■■■**が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主由来 DNA、マウス IgG 及び**■■■■**については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SDS-PAGE)、**■■■■**ペプチドマップ、**■■■■** (オリゴマップ)、純度試験 (SEC、SDS-PAGE、HCP、宿主由来 DNA、マウス IgG、**■■■■**)、エンドトキシン、微生物限度及び比活性が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-2 のとおりである。

表 2-2：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験①	3	■■■■°C以下	■■ か月	■■■■ 製■■■■
長期保存試験②	3	■■■■±■■°C		
加速試験	3	5±■■°C	■■ 週	
苛酷試験	3	25±■■°C	■■ 週	

■℃以下及び■℃で保存された長期保存試験①及び②では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、いずれの時点も規格に適合した。5℃で保存された加速試験及び25℃で保存された苛酷試験では、力価の低下、凝集体量の増加、切断体の増加及びメチオニン残基の酸化が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■製■を用いて■℃以下で保存するとき、■か月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル当たり、有効成分を250、500、1000、2000又は3000国際単位（以下、「IU」）含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、緩衝剤としてL-ヒスチジン、賦形剤としてグリシン、安定剤として精製白糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物及びポリソルベート80、並びにpH調節剤として■が添加される。一次容器はガラスバイアル（容量10mL）及びプロモブチルゴム栓であり、二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、容れ目によってガラスシリンジに充てんされた2.5mL又は5mLの日局注射用水が添付されている。

なお、コバルトトリイ静注用キット250、同静注用キット500、同静注用キット1000、同静注用キット2000及び同静注用キット3000は、ガラスバイアルに薬液注入コネクタが装着されたコンビネーション製品（キット製品）である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、キャッピング、保管・試験、包装・表示及び二次包装の保管・試験工程からなる。重要工程は、無菌ろ過、充てん及び凍結乾燥工程とされている。製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法A及びB（申請製法）とする）。製法Aから製法Bへの変更時に製造所の変更が行なわれた。

- 製法Aから製法B：■の■、■の■、■及び■の■の変更

以上の製法変更に伴い、製法変更前後の製剤の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、澄明性、溶解時間、確認試験（SDS-PAGE）、浸透圧、pH、■ペプチドマップ、純度試験（SEC、SDS-PAGE）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性及び定量法（力価）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 2-3 のとおりである。なお、500 IU 製剤の安定性は、250 及び 1000 IU 製剤を両端としたブラケット法を考え方を適用して評価された。

表 2-3：製剤の主要な安定性試験の概略^{*1}

	ロット数	保存条件	安定性の評価期間	保存形態
長期保存試験	250 IU：3 ロット 500 IU：■ ロット 1000 IU：3 ロット 2000 IU：3 ロット 3000 IU：3 ロット	5±3℃	250 IU：20 か月 500 IU：20 か月 1000 IU：23 か月 2000 IU：21 か月 3000 IU：21 か月	ゴム栓及び ガラスバイ アル
加速試験	250 IU：■ ロット 500 IU：■ ロット 1000 IU：■ ロット	30±2℃、 75±5%RH	12 か月	
苛酷試験（温度）	2000 IU：■ ロット 3000 IU：■ ロット	40±2℃、 75±5%RH	6 か月	
溶解後安定性試験	250 IU：■ ロット 500 IU：■ ロット 1000 IU：■ ロット 2000 IU：■ ロット 3000 IU：■ ロット	室温	溶解後 4 時間	
光安定性試験	■ IU：1 ロット	総照度：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネ ルギー：200W・ hr/m ² 以上	—	ゴム栓及び ガラスバイ アル (紙箱有又 は無)

*1：製剤の製法はいずれも申請製法（製法 B）

5℃で保存された長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、いずれの時点も規格に適合した。30℃で保存された加速試験及び 40℃で保存された苛酷試験では、力価の低下傾向が認められた。その他の試験項目においては、試験期間を通じて経時的な変化は認められなかった。溶解後安定性試験は、添付溶解液で溶解後に実施され、室温で 4 時間安定であることが確認されている。光安定性試験では、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、250 IU 及び 500 IU 製剤は 20 か月、1000 IU 製剤は 23 か月、2000 IU 及び 3000 IU 製剤は 21 か月とされた。

(3) 標準物質

標準物質及び力価測定用標準物質は、規格に適合する■から調製され、■～■℃で保存される。これらの標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。また、力価測定用標準物質は、WHO 国際標準品を用いて力価を決定している。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）について、効力を裏付ける試験（遺伝子ターゲティング法により血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）遺伝子をノックアウトしたマウス（以下、「血友病 A マウス」）を用いた *in vivo* 試験）、並びにイヌ及びラットを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。本薬の比較対象とされた類薬は、本邦既承認の遺伝子組換え FVIII（以下、「rFVIII」）製剤であるコージネイト FS であった。なお、薬剤の投与は全て静脈内投与で行われた。

(1) 効力を裏付ける試験

in vivo 試験（尾端出血モデル）（4.2.1.1.2：CB-XXXXXXXXXX-05 試験）

出血時の止血を目的とした投与を想定したモデルとして、血友病 A マウス（雄 20 匹/群）に対し、本薬又はコージネイト FS をそれぞれ 12 又は 40 IU/kg 投与し（計 4 群）、投与 5 分後に尾端を切断して 15 分間の失血量を測定した。その結果、本薬 12 IU/kg 投与群、コージネイト FS 12 IU/kg 投与群、本薬 40 IU/kg 投与群及びコージネイト FS 40 IU/kg 投与群の失血量の中央値は、それぞれ 234、321、91 及び 118 μ L であった。

また、出血の予防を目的とした投与を想定したモデルとして、血友病 A マウス（雄 20 匹/群）に対し、本薬又はコージネイト FS をそれぞれ 40 又は 120 IU/kg 投与し（計 4 群）、投与 24 時間後に尾端を切断し、15 分間の失血量を測定した。その結果、本薬 40 IU/kg 投与群、コージネイト FS 40 IU/kg 投与群、本薬 120 IU/kg 投与群及びコージネイト FS 120 IU/kg 投与群の失血量の中央値は、それぞれ 589、582、442 及び 458 μ L であった。

申請者は、以上の結果から、本薬とコージネイト FS の止血効果は同等であると考察している。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は、実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系に対する安全性薬理は、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験（PH-35700 試験及び PH-35701 試験）及び反復投与毒性試験（PH-35733 試験及び PH-35732 試験）において評価された（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。本薬の心血管系及び呼吸器系に対する安全性薬理試験については、イヌを用いた試験（PH-35737 試験）及びラットを用いた試験（A45049 試験）の成績がそれぞれ提出された。申請者は、以下の結果から、中樞神経系、心血管系及び呼吸器系のいずれに対しても、安全性上の懸念となる所見は認められなかったと説明している。

1) 中樞神経系への影響

ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験（PH-35700 試験及び PH-35701 試験。最大の投与量は、いずれも 4000 IU/kg）及び反復投与毒性試験（PH-35733 試験及び PH-35732 試験。最大の投

与量は、いずれも 400 IU/kg) のいずれの投与群においても、一般状態観察及び剖検の結果、中枢神経系への本薬の影響は認められなかった。

2) 心血管系への影響 (4.2.1.3.2 : PH-35737 試験)

麻酔下のイヌ (4 匹/群) に対し、本薬 0 (溶媒)、120 又は 400 IU/kg を単回投与したいずれの群においても、血圧、心拍数、心電図、心収縮力、心拍出量、血液ガス及び血漿中電解質を測定した結果、心血管系への本薬の影響は認められなかった。

3) 呼吸器系への影響 (4.2.1.3.1 : A45049 試験)

ラット (8 匹/群) に対し、本薬 0 (溶媒)、120 又は 400 IU/kg を単回投与し、5 時間までの呼吸数、一回換気量及び分時換気量を測定した。その結果、本薬 400 IU/kg 投与群では、溶媒群に比べ、投与から 0.5 時間時点において呼吸数及び分時換気量が増加した。

申請者は、当該事象について以下のように説明している。

本薬 400 IU/kg 投与群における呼吸数及び分時換気量の増加は、他の観察時点 (投与後 1、1.5、3 及び 5 時間) では認められていない。また、心血管系への本薬の影響を検討した PH-35737 試験において、呼吸器系への影響に関する評価項目である血液ガスを評価したが、400 IU/kg 投与群も含めて本薬の影響は認められておらず、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験 (PH-35700 試験及び PH-35701 試験。最大の投与量は、いずれも 4000 IU/kg) 及び反復投与毒性試験 (PH-35733 試験及び PH-35732 試験。最大の投与量は、いずれも 400 IU/kg) における一般状態観察及び肺の病理組織学的検査において本薬の影響が認められなかった。したがって、当該事象は安全性上懸念すべき所見ではないと考える。なお、コージネイト FS の臨床使用において、呼吸器系への影響を示唆する報告は得られていない。

<審査の概略>

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

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態に関する評価資料として、ラット及びウサギを用いた試験の成績が提出された。ラット及びウサギ血漿検体中の FVIII 濃度は、動物の内因性の FVIII の影響を除くため、抗ヒト FVIII モノクローナル抗体を用いてヒト FVIII を捕捉し、動物の内因性 FVIII を洗浄除去した後に、合成基質法により FVIII 活性として測定された。

(1) 吸収

単回投与試験

1) ラット単回投与試験 (4.2.2.2.1 : A43910 試験)

ラット (雄 20 匹/群) に本薬又はコージネイト FS が 250 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、

投与後 4 分から 24 時間の間の 8 測定時点（4 時間及び 24 時間では 8 匹、並びに他の 6 測定時点では 4 匹）で血漿中 FVIII 濃度が測定された。なお、1 匹あたり 2 測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 3-1 のとおりであった。本薬とコージネイト FS の薬物動態を比較検討したところ、体重当たりの投与量で補正した投与 0 時間から無限大までの AUC（以下、「AUC_{norm}」）及び終末相における消失半減期（以下、「t_{1/2}」）について、本薬とコージネイト FS の比（本薬/コージネイト FS）はそれぞれ 1.39 及び 0.93 であり、いずれのパラメータの比の 90% 信頼区間の下限值（1.26 及び 0.85）も、事前に規定した非劣性の閾値（0.8）を上回った。

表 3-1：ラットにおける薬物動態パラメータ（点推定値 [90%信頼区間]）

被験薬	AUC _{norm} (h·kg/L)	t _{1/2} (h)	CL (L/h·kg)	V _{ss} (L/kg)
本薬	114 [103, 121]	4.28 [4.04, 4.58]	0.0087 [0.0083, 0.0097]	0.0540 [0.0508, 0.0596]
コージネイト FS	82 [77, 86]	4.62 [4.44, 4.89]	0.0121 [0.0116, 0.0130]	0.0806 [0.0757, 0.0899]

CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

2) ウサギ単回投与試験（4.2.2.2.2：A43911 試験）

ウサギ（雄 20 匹/群）に本薬又はコージネイト FS が 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与後 4 分から 48 時間の間の 15 測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 3-2 のとおりであった。本薬とコージネイト FS の薬物動態を比較検討したところ、AUC_{norm} 及び t_{1/2} について、本薬とコージネイト FS の比（本薬/コージネイト）はそれぞれ 1.63 及び 0.99 であり、いずれのパラメータの比率の 90% 信頼区間の下限值（1.49 及び 0.89）も、事前に規定した非劣性の閾値（0.8）を上回った。

表 3-2：ウサギにおける薬物動態パラメータ（幾何平均値 [90%信頼区間]）

被験薬	動物数	AUC _{norm} (h·kg/L)	t _{1/2} (h)	CL (L/h·kg)	V _{ss} (L/kg)
本薬	20	293 [275, 312]	9.52 [9.08, 9.98]	0.0034 [0.0032, 0.0036]	0.0451 [0.0433, 0.0470]
コージネイト FS	18 ^{*1}	180 [168, 193]	9.60 [8.62, 10.69]	0.0056 [0.0052, 0.0060]	0.0702 [0.0661, 0.0746]

CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

*1：コージネイト FS 群で、血漿中 FVIII 濃度データが得られなかった測定時点がある 2 匹は解析から除外された。

(2) 分布

本薬は、静脈内投与される遺伝子組換え型のヒト FVIII であり、内因性の FVIII と同様に主に血液中に分布すると考えられることから、分布に関する試験は実施されていない。

(3) 代謝

本薬は、内因性のヒト FVIII と同様に異化されると考えられることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号）（以下、「ICH-S6 (R1)」）に基づき、代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

本薬は、内因性のヒト FVIII と同様に異化されると考えられることから、ICH-S6 (R1) に基づき、排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提示された本薬の薬物動態試験成績から、本薬は、既承認の rFVIII 製剤であるコージネイト FS と同程度の血漿中 FVIII 濃度が維持できることが示されていると考える。

また、本薬の分布、代謝及び排泄に関する試験を実施しなかったことについて、申請者の考えは受入れ可能と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する評価資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び培地成分の遺伝毒性試験の成績が提出された。また、参考資料として、免疫原性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回静脈内投与試験 (4.2.3.1.1 : PH-35700 試験)

雄性ラット (溶媒群 : 6 匹、400 IU/kg 群 : 12 匹、4000 IU/kg 群 : 12 匹) に、本薬 0 (溶媒)、400 又は 4000 IU/kg (臨床用量の約 80 倍) が静脈内投与され、24 時間後に評価された。また、溶媒群 (4 匹) 及び 4000 IU/kg 群 (8 匹) については、投与 2 週間後に評価された。いずれの群にも死亡はなく、本薬投与の影響は認められなかった。

2) ウサギ単回静脈内投与試験 (4.2.3.1.2 : PH-35701 試験)

雄性ウサギ (溶媒群 : 3 匹、400 IU/kg 群 : 3 匹、4000 IU/kg 群 : 6 匹) に、本薬 0 (溶媒)、400 又は 4000 IU/kg (臨床用量の約 80 倍) が静脈内投与され、24 時間後に評価された。また、溶媒群 (3 匹) 及び 4000 IU/kg 群 (6 匹) については、投与 2 週間後に評価された。いずれの群にも死亡はなく、本薬投与の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 5 日間反復静脈内投与試験 (4.2.3.2.1 : PH-35733 試験)

雄性ラット (10 匹/群) に、本薬 0 (溶媒)、40、120 又は 400 IU/kg (臨床用量の約 8 倍) が、1 日 1 回、5 日間静脈内投与され、最終投与の 24 時間後に評価された。また、溶媒群及び 400 IU/kg 群 (5 匹/群) については、最終投与の 4 週間後に評価された。加えて、サテライト群として、トキシコキネティクス及び抗 FVIII 抗体の検討を目的として、雄性ラット (9 匹/群) に、本薬 0 (溶媒)、40、120 又は 400 IU/kg が 1 日 1 回、5 日間静脈内投与された。サテライト群の 400 IU/kg の 1 匹が投与終了後 17 日目に死亡した。当該動物について剖検は行われておらず、死因は不明であるが、申請者は、頻回の採血に起因したものと推測し、本薬投与には関連しない偶発的な事象と

<審査の概略>

機構は、以下の検討を行った上で、実施された毒性試験の結果について、特段の問題はないものと判断した。

(1) 毒性試験の充足性について

ICH-S6 (R1) では、慢性疾患に対する適応が検討されているバイオテクノロジー応用医薬品の反復投与毒性試験の投与期間は通常 6 か月が適当とされているが、本薬のラット及びウサギを用いた反復投与毒性試験は、5 日間で実施されている。また、本薬は女性患者にも使用される可能性があるが、雌性動物を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。これらについて、申請者は以下のように説明している。

本薬は、既承認のコージネイト FS の [REDACTED] に HSP70 遺伝子を導入して樹立したセルバンクから産生される、コージネイト FS と同じ全長型の rFVIII である。品質、薬理作用及び薬物動態の検討から、コージネイト FS と同等のプロファイルが得られていること、及びコージネイト FS が血友病 A 患者に対する薬剤としてこれまで長期間使用されてきたことを勘案すると、本薬の毒性学的懸念は特にない。既承認のコージネイト FS のマウス、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験、並びにウサギ及びイヌを用いた反復投与毒性試験では雌雄差は認められておらず、rFVIII 製剤の臨床使用において、発生、受胎能又は生殖に対する影響は報告されていない。また、本薬におけるウサギ 5 日間反復静脈内投与試験の 400 IU/kg 群において、試験 12 日目に全動物で抗 FVIII 抗体が認められていることから、長期の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の実施は困難と考えられる。

以上より、雌性動物を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験（長期の試験を含む）、並びに生殖発生毒性試験を実施せずとも、評価は可能と考えている。

機構は、本薬の反復投与毒性試験の期間について、本薬のアミノ酸配列及び添加剤処方ハコージネイト FS と同一であり、新たに検出される不純物は認められていないこと、並びに品質、薬理作用及び薬物動態プロファイルにおいてコージネイト FS と同様であることが確認されていることを含め、提出されている資料から、本薬の長期投与の安全性を評価することは可能と判断した。

雌性動物を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験を実施しなかったことについては、以下のように考える。

血液凝固系の長期亢進状態は不育症のリスク要因となることが知られており (*Obstet Gynecol* 109: 1146-1155, 2007)、正常動物に血液凝固因子を過量投与した場合、血液凝固亢進により個体発生、分化及び発育に対し影響を及ぼすことが想定されることから、本薬も同様の作用を有すると考えられる。したがって、本薬の臨床用量で生殖発生毒性が発現するリスクは、コージネイト FS を含めた既承認の FVIII 製剤と同様と考えられる。以上より、コージネイト FS 及び既承認の FVIII 製剤と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることを注意喚起する必要があると考える。

(2) 反復投与毒性試験における死亡について

機構は、ラット 5 日間反復静脈内投与試験 (PH-35733 試験) 及びウサギ 5 日間反復静脈内投与試験 (PH-35732 試験) の 400 IU/kg 群で休薬期間中に認められた死亡 (各 1 匹) について、以下のように考える。

ラット 5 日間反復静脈内投与試験の死亡について、申請者は頻回の採血に起因すると説明しているが、詳細な死因の検討は行われていない。ウサギ 5 日間反復静脈内投与試験の死亡について、申請者は感染性腸炎であると説明しているが、当該動物から死因と考えられる特定の病原体は分離されていない。したがって、これらの動物の死因は特定されておらず、本薬投与との関連は不明と考える。しかしながら、①当該 2 試験の他の動物、及び他の毒性試験において同様の所見は認められていないこと、並びに②本薬の薬理作用からは本薬投与が死亡の原因となる可能性は低いと考えられることから、本薬投与には関連しない偶発的な事象である可能性は理解できる。また、コージネイト FS の臨床使用の経験も考慮し、本薬の長期投与の安全性に関して特段の問題はないと判断した (「(1) 毒性試験の充足性について」の項参照)。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血漿検体中の血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 濃度は、凝固一段法及び合成基質法により FVIII 活性として測定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

オクトコグ ベータ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の臨床薬理試験に関する評価資料として、血友病 A 患者を対象とした海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1 : 12954 試験)、国際共同第 II/III 相試験 (5.3.5.2.1 : 14319 試験) 及び海外第 III 相試験 (5.3.3.2.1 : 13400 試験) の成績、並びにこれらの試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1) の結果が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

(3) 患者における検討

1) 海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1 : 12954 試験パート A 及び B <2009 年 12 月~2012 年 6 月>)

パート A において、FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値 1%未満) 26 例を対象に、本薬又はコージネイト FS が 50 IU/kg の用量でクロスオーバー法によりそれぞれ単回

静脈内投与され（休薬期間：2日以上）、投与前と、投与後 0.25 から 48 時間の間の 9 測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。

本薬及びコージネイト FS の薬物動態パラメータは表 4-1 のとおりであった。本薬のコージネイト FS に対する薬物動態学的な非劣性を検討したところ、最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び投与 0 時間から無限大までの AUC（以下、「AUC」）について、本薬とコージネイト FS の比（本薬/コージネイト FS）[90%信頼区間]は、凝固一段法では 0.95 [0.88, 1.04] 及び 1.19 [1.13, 1.25]、合成基質法では 0.96 [0.86, 1.06] 及び 1.19 [1.11, 1.28] であった。C_{max} 及び AUC は、いずれの測定法においても、比の 90%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性の閾値（0.8）を上回ったことから、申請者は、本薬のコージネイト FS に対する薬物動態の非劣性が検証されたと説明している。

表 4-1：本薬及びコージネイト FS の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	凝固一段法		合成基質法	
	本薬 (26 例)	コージネイト FS (26 例)	本薬 (26 例)	コージネイト FS (26 例)
AUC (h・IU/dL)	1490±534	1260±466	2000±688	1700±655
C _{max} (IU/dL)	98±18	103±22	133±26	139±29
t _{1/2} (h)	13.8±3.5	12.6±3.0	14.3±3.8	12.4±3.2
MRT (h)	19.1±5.3	16.7±4.3	19.9±4.9	17.1±4.3
V _{ss} (dL/kg)	0.675±0.160	0.713±0.210	0.537±0.203	0.551±0.229
CL (dL/h/kg)	0.0382±0.0144	0.0455±0.0171	0.0281±0.0101	0.0339±0.0129

V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス、t_{1/2}：終末相における消失半減期、MRT：平均滞留時間

また、パート B において、本薬の定期的な投与（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (1) 海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (2) パート B」の項参照）が 6 か月間又は 12 か月間行われた被験者 19 例を対象に、初回投与時と同様に、本薬 50 IU/kg 単回静脈内投与後の薬物動態が検討された。本薬の初回投与時と反復投与後で血漿中 FVIII 濃度の推移は同様であったことから、申請者は、反復投与による蓄積や曝露量の低下等の薬物動態への影響は認められなかったと説明している。

2) 国際共同第 II/III 相試験 (5.3.5.2.1：14319 試験<2011 年 1 月～2012 年 12 月>)

本試験には日本人が組み入れられ、日本人被験者に対して、薬物動態に関する検討が行われた。FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の日本人重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）4 例を対象に、本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与され、本薬の投与前と、投与後 0.25 から 48 時間の間の 9 測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。日本人被験者における薬物動態パラメータは表 4-2 のとおりであった。申請者は、12954 試験で得られた海外被験者における薬物動態パラメータ（表 4-1）と同様であり、明らかな民族差は認められないと説明している。

表 4-2：日本人被験者における本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	凝固一段法（4例）	合成基質法（4例）
AUC (h・IU/dL)	1800±617	1930±643
C _{max} (IU/dL)	134±24	137±17
t _{1/2} (h)	11.9±3.3	13.0±3.1
MRT (h)	16.6±4.1	18.1±4.4
V _{ss} (dL/kg)	0.518±0.068	0.529±0.044
CL (dL/h/kg)	0.0329±0.0096	0.0306±0.0084

V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス、t_{1/2}：終末相における消失半減期、MRT：平均滞留時間

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.3.2.1：13400 試験パート A（継続投与期間を含む）＜2011年6月～継続中＞）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 50 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）15 例（6 歳未満：5 例、6 歳以上 12 歳以下：10 例）を対象に、本薬の定期的な投与期間中に（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）、直前の投与から 48 時間以上の休薬期間をあけて、本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与された。投与前、投与後 20～30 分、投与後 4 時間及び投与後 24 時間の測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。本薬の薬物動態パラメータは表 4-3 のとおりであった。申請者は、6 歳未満と 6 歳以上 12 歳以下とで薬物動態パラメータは同程度であったと説明している。

表 4-3：12 歳以下の小児における本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	合成基質法		
	6 歳未満（5例）	6～12 歳（10例）	全体集団（15例）
AUC (h・IU/dL)	1380±386	1210±395	1260±385
C _{max} (IU/dL)	78.8±29.6	81.6±17.9	80.7±21.4
t _{1/2} (h)	12.1±3.6	12.1±2.1	12.1±2.4
MRT (h)	17.7±4.8	17.8±2.9	17.8±3.3
V _{ss} (dL/kg)	0.65±0.12	0.79±0.23	0.75±0.21
CL (dL/h/kg)	0.038±0.009	0.046±0.016	0.043±0.015

V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス、t_{1/2}：終末相における消失半減期、MRT：平均滞留時間

(4) 母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1）

海外第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（12954 試験）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（14319 試験）、並びに海外第Ⅲ相試験（13400 試験）の計 183 例から得られた血漿中 FVIII 濃度測定データを用いて、NONMEM (version 7.2.0) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析の基本モデルである 2-コンパートメントモデルに組み込む共変量として、年齢、身長、体重、体格指数、除脂肪体重（以下、「LBW」）及び人種が評価された。その結果、最終的なモデルとして、LBW をクリアランス及び分布容積の共変量とした 2-コンパートメントモデルが選択された。分布容積の推定値は約 3.6L とヒトの血漿容積に近く、また LBW によりクリアランスが影響を受けるとの報告もあるため（*Clin Pharmacokinet* 51: 319-330, 2012）、申請者は、選択された最終的なモデルは妥当であると説明している。

(5) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、12954 試験パート A 及び B の結果から、本薬は、本邦既承認の FVIII 製剤であるコージネイト FS と同程度の血漿中 FVIII 濃度が維持できることが示されていると考える。また、13400 試験パート A (継続投与期間を含む) の結果、12 歳以下における AUC 及び C_{max} (表 4-3) は 12 歳以上 (表 4-1 及び表 4-2) と比べ低値を示す傾向があった。このことが明確になるように、添付文書の「薬物動態」の項等で適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (12954 試験)、国際共同第 II/III 相試験 (14319 試験)、並びに海外第 III 相試験 (13400 試験) のパート A (治療歴のある小児を対象とする試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 (13400 試験) のパート B (治療歴のない小児を対象とする試験) 及び継続試験の中間解析結果が提出された。臨床試験の一覧を表 4-1 に示す。12954 試験パート B 及び 14319 試験の中では、合成基質法で測定した力価を表示力価とする本薬の製剤 (以下、「CS/EP 製剤」) と合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した力価に換算した値を表示力価とする本薬の製剤 (以下、「CS/ADJ 製剤」) が用いられている。当該 2 製剤の違いを確認する目的で、クロスオーバー法によりそれぞれ 6 か月間投与され、製剤の違いが有効性及び安全性に与える影響はないと評価されている。申請製剤は CS/EP 製剤であり、その他の臨床試験では、CS/EP 製剤のみが使用された。

表 4-1：有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

	試験番号	パート	相	実施国（施設数）	対象	投与 被験者数	用法・用量の概略
評価資料							
海外	12954	A	I	デンマーク（1）、ドイツ（1）、香港（パート A のみ）（1）、イスラエル（1）、イタリア（4）、スペイン（4）、ポーランド（2）、スウェーデン（1）、南アフリカ（2）、トルコ（3）、英国（1）、米国（5）	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上 65 歳以下）	28 例	本薬又はコージネイト FS 50 IU/kg を単回投与。
		B	II/III			62 例	本薬 20、25、30、35、40 又は 50 IU/kg を週 2～3 回投与。出血時及び手術時（大手術、小手術）には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与。
		C	—	7 例	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上 65 歳以下）で、大手術を予定している患者	7 例	本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与。
		B の継続	—	55 例	12954 試験パート B を完了した患者	55 例	パート B と同じ。
国際共同	14319	—	II/III	中国（5）、チェコ（1）、日本（4）、メキシコ（2）、ルーマニア（4）、セルビア（4）、ロシア（2）、南アフリカ（2）、台湾（1）、トルコ（3）、米国（2）	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上 65 歳以下）	80 例	定期的投与（低用量）群：本薬 20、25 又は 30 IU/kg を週 2 回投与 定期的投与（高用量）群：本薬 30、35 又は 40 IU/kg を週 3 回投与 出血時投与群、定期的投与（低用量）群及び定期的投与（高用量）群の出血時、並びに手術時（大手術、小手術）には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与。
海外	13400	A	III	ブルガリア（2）、カナダ（2）、デンマーク（1）、ハンガリー（3）、アイルランド（1）、イスラエル（1）、イタリア（3）、ラトビア（1）、リトアニア（1）、ポーランド（3）、ルーマニア（3）、米国（4）	治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以下）	51 例	本薬 25～50 IU/kg を週 2 回以上投与。出血時には、本薬を医師の判断に従って投与。手術時（大手術、小手術）には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与。
参考資料							
海外	13400	B	III	—	治療歴のない重症血友病 A 患者（6 歳未満）	—	本薬 15～50 IU/kg を週 1 回以上投与*1。出血時には、本薬を医師の判断に従って投与。手術時には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与*2。
		継続	III	—	13400 試験パート A 又は B を完了した患者	—	パート A、パート B と同じ。

*1：低用量（15～25 IU/kg）の週 1 回投与から開始することが推奨された。

*2：最初の 20 曝露日間は手術及び 4 日間を超える高用量の継続投与は避けることが推奨された。

(1) 海外第 I 相及び第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 : 12954 試験 < 2009 年 12 月 ~ 2013 年 3 月 >)

1) パート A

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値 1%未満) (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬のコージネイト FS に対する薬物動態の非劣性を検証することを目的とした無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。なお、用いたコージネイト FS の製剤は、凝固一段法で測定した力価を表示力価とする既承認のコージネイト FS と異なり、合成基質法で測定した力価を表示力価とする製剤であった。

用法・用量は、本薬又はコージネイト FS 50 IU/kg を、クロスオーバー法によりそれぞれ単回投与することとされた。各投与期の間には 2 日以上の休薬期間が設定された。また、治験薬は 10 分以上かけて投与することとされた。

無作為化された 28 例全例に治験薬が投与され (ただし、1 例では 2 期ともコージネイト FS が投与されたため、本薬の投与例は 27 例)、全例が安全性解析対象集団、薬物動態に関する有効な測定値が得られた 26 例が薬物動態の解析対象集団とされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

安全性について、投与期間中 (投与時から投与 3 日後まで)、本薬群において 11.1% (3/27 例) に 4 件 (単球増加症、動悸、眼痛、尿中結晶陽性各 1 件) の有害事象が認められた。コージネイト FS 群においては 17.9% (5/28 例) に 6 件 (単球増加症、末梢性浮腫、上気道感染、錯感覚、アレルギー性鼻炎、静脈不全各 1 件) の有害事象が認められた。

投与期間中、治験薬との関連が「あり」とされた有害事象 (以下、「副作用」) は、本薬群の 1 例に 1 件 (単球増加症)、コージネイト FS 群の 2 例に 2 件 (単球増加症、錯感覚各 1 件) 認められた。転帰はいずれも回復とされた。

試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はコージネイト FS 投与後、本薬投与前の休薬期間中の 1 例に 2 件 (血尿、肺炎各 1 件) 認められた。いずれも治験薬との関連は「なし」とされ、転帰は回復であった。

2) パート B

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、20、25、30、35、40 又は 50 IU/kg を週 2~3 回で 12 か月間 (CS/EP 製剤及び CS/ADJ 製剤を各 6 か月間) 投与することとされた。出血が生じた場合には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与することとされた。手術が実施される場合には、原則として、本薬又はコージネイト FS (12954 試験及び 14319 試験において、本薬の出血時の止血を目的とした投与 (以下、「出血時の投与」) の評価が計 20 回行われるまでの間はコージネイト FS のみ) を、手術の種類及びコージネイト FS の用法・用量に従って投与することとされた。また、本薬の 1 回量は 1~15 分かけて投与することとされた。

本薬が投与された 62 例が安全性解析対象集団及び Intent-to-treat (以下、「ITT」) とされ、ITT

が有効性の解析対象とされた。

被験者あたりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、 143.2 ± 27.6 日（範囲：25～178 日）であった。

有効性の主要評価項目は、年間出血回数とされ、出血の予防を目的とした定期的な投与（以下、「定期的な投与」）の有効性が評価された。45 例の被験者で計 236 回の出血が報告され、年間出血回数は、 3.79 ± 5.21 回／人・年（平均値±標準偏差）及び 1.03 回／人・年（中央値）（範囲：0.0～26.1 回／人・年）であった。

また、出血時の投与の有効性及び手術時投与の有効性が評価された。

出血時の投与の有効性について、本薬の初回投与から次の投与までの間に、被験者自身により、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。なお、4 段階の各基準の定義はなかった。計 241 回の出血（出血が予想された場合の予備的な投与も「出血」として計数）が生じ、本薬が投与された 237 回のうちの 235 回の出血について、本薬の投与に対する反応が評価された。「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、80.9%（190/235 回）であった。

手術時投与の有効性について、本薬の止血効果が、外科医師又は治験担当医師により、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。なお、4 段階の各基準や評価時期の定義はなかった。小手術 10 例 11 件（抜歯等）が行われ、いずれも止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。

安全性について、投与期間中（初回投与时から最終投与 3 日後まで）、75.8%（47/62 例）に 167 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 21.0%（13/62 例）17 件、インフルエンザ 8.1%（5/62 例）5 件、上気道感染 6.5%（4/62 例）9 件及び咽頭炎 6.5%（4/62 例）6 件であった。

投与期間中、副作用は、4 例に 9 件（潮紅 2 件、悪心、注入部位疼痛、筋肉痛、味覚異常、頭痛、鼻閉、鼻漏各 1 件）認められた。鼻閉及び鼻漏の転帰は未回復、その他の副作用の転帰は回復とされた。

試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、3 例に 3 件（頭血腫、丹毒、胸痛各 1 件）認められた。いずれも本薬との関連は「なし」とされ、転帰は回復とされた。

3) パート B の継続投与

12954 試験パート B を完了した患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性が検討された。

用法・用量は、本薬を、パート B と同じ用法・用量で、パート B と合わせて最大 24 か月間投与することとされた。

パート B を完了した 61 例のうち 55 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の解析対象とされた。

被験者あたりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、 132.8 ± 42.2 日（範囲：10～192 日）であった。

安全性について、投与期間中（最終投与 3 日後まで）、67.3%（37/55 例）に 128 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は、上気道感染 9.1%（5/55 例）5 件、関節痛 5.5%（3/55

例) 8 件、鼻咽頭炎 5.5% (3/55 例) 4 件及び胸痛 5.5% (3/55 例) 3 件であった。

投与期間中、副作用は、3 例に 4 件 (そう痒症 2 件、季節性アレルギー、急性心筋梗塞各 1 件) 認められた。転帰はいずれも回復とされた。

試験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、8 例に 13 件 (自殺念慮 2 件、急性心筋梗塞、胸痛、脊椎痛、損傷、関節痛、コンパートメント症候群、関節可動域低下、てんかん、意識消失、末梢性感覚ニューロパチー、身体表現性障害各 1 件) 認められた。急性心筋梗塞を除き、いずれも本薬との関連は「なし」とされた。転帰はいずれも回復又は軽快とされた。投与中止に至った有害事象は、副作用とされた急性心筋梗塞の 1 件であった。

有効性の主要評価項目は、年間出血回数とされ、定期的な投与の有効性が評価された。37 例の被験者で計 154 回の出血 (出血が予想された場合の予備的な投与も「出血」として計数) が報告され、年間出血回数は 3.71 ± 4.98 回/人・年 (平均値±標準偏差) 及び 1.97 回/人・年 (中央値) (範囲: 0.0~20.1 回/人・年) であった。

また、出血時の投与の有効性及び手術時投与の有効性が評価された。

出血時の投与の有効性について、本薬の初回投与から次の投与までの間に、被験者自身により、4 段階 (非常に良好、良好、中等度、不十分) で評価された。なお、4 段階の各基準の定義はなかった。計 154 回の出血が生じ、本薬が投与された 150 回のうちの 149 回の出血について、本薬の投与に対する反応が評価された。「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、71.8% (107/149 回) であった。

手術時投与の有効性について、本薬の止血効果が、外科医師又は治験担当医師により、4 段階 (非常に良好、良好、中等度、不十分) で評価された。なお、4 段階の各基準や評価時期の定義はなかった。大手術 5 例 5 件 (関節包解離術及び肘関節解離術、コンパートメント症候群に対する筋膜切開術、人工膝関節の埋め込み手術、肘関節尺骨神経剥離術、ビデオ腹腔鏡下胆嚢摘出術及び肝生検各 1 件) 及び小手術 10 例 14 件 (抜歯等) が行われ、評価が得られなかった 1 件を除き、いずれも止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。

4) パート C

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) で、手術時に FVIII 製剤の投与を必要とする大手術を予定している患者 (パート B に組み入れられていない患者) を対象に、本薬の手術時投与における止血効果が検討された。

用法・用量は、本薬を手術時に、コージネイト FS の用法・用量に従って投与することとされた。

本薬が投与された 7 例が安全性解析対象集団及び有効性の解析対象集団とされた。

手術時投与の有効性について、本薬の止血効果が、外科医師又は治験担当医師により、4 段階 (非常に良好、良好、中等度、不十分) で評価された。なお、4 段階の各基準や評価時期の定義はなかった。大手術 7 例 7 件 (偽腫瘍摘出術、全膝関節置換術各 2 件、異物切除、関節鏡下足関節固定、全股関節置換術各 1 件) 及び小手術 1 例 1 件 (中心静脈カテーテル交換) が行われ、いずれも止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。

安全性について、投与期間中 (初回投与時から最終投与 3 日後まで)、71.4% (5/7 例) に 15 件の有害事象が認められた。発現した有害事象は表 4-2 のとおりである。

表 4-2 : 有害事象 (安全性解析対象集団 : N=7)

有害事象名	例数 (%)	件数	有害事象名	例数 (%)	件数
下痢	2 (28.6)	2	消化不良	1 (14.3)	1
発熱	2 (28.6)	2	医療機器関連感染	1 (14.3)	1
悪心	1 (14.3)	2	無尿	1 (14.3)	1
貧血	1 (14.3)	1	胸水	1 (14.3)	1
胸腺障害	1 (14.3)	1	肺動脈拡張	1 (14.3)	1
腹水	1 (14.3)	1	接触性皮膚炎	1 (14.3)	1

N : 被験者数

投与期間中、副作用は認められなかった。

試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、1例に1件(腹水)認められた。本薬との関連は「なし」とされ、転帰は回復とされた。

(2) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : 14319 試験<2011年1月~2012年12月>)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上、ただし、FVIII 製剤の定期的な投与を受けている患者を除く)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標症例数 : 80 例) を対象に、出血時の投与 (定期的な投与は行わない) に対する、定期的な投与の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、表 4-3 のとおりであり、12 か月間 (CS/EP 製剤及び CS/ADJ 製剤を各 6 か月間) 投与することとされた。いずれの群も出血が生じた場合には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与することとされた。手術が実施される場合には、原則として、本薬又はコージネイト FS (12954 試験及び 14319 試験において、本薬の出血時の投与が計 20 回行われるまでの間はコージネイト FS のみ) を、手術の種類及びコージネイト FS の用法・用量に従って投与することとされた。また、本薬の 1 回量は 1~15 分かけて投与することとされた。

表 4-3 : 定期的な投与の用法・用量

投与群		N	定期的な投与の用法・用量
出血時投与群		20	—
定期的投与群	低用量群	30	20、25 又は 30 IU/kg を週 2 回
	高用量群	30	30、35 又は 40 IU/kg を週 3 回

N : 目標症例数

無作為化された 83 例のうち、本薬が投与されなかった 3 例を除く 80 例 (出血時投与群 : 21 例 (うち日本人被験者 3 例)、定期的投与 (低用量) 群 : 28 例 (うち日本人被験者 1 例)、定期的投与 (高用量) 群 : 31 例 (うち日本人被験者 4 例)) が安全性解析対象集団及び ITT とされ、ITT が有効性の解析対象とされた。

被験者あたりの本薬の曝露日数 (平均値±標準偏差) は、出血時投与群で 72.3±33.5 日 (範囲 : 8~120 日)、定期的投与 (低用量) 群で 113.8±11.2 日 (範囲 : 103~141 日)、定期的投与 (高用量) 群で 160.9±8.9 日 (範囲 : 146~187 日) であった。

有効性の主要評価項目は年間出血回数とされ、出血時投与群に対する定期的投与群の優越性を検証し、定期的な投与の有効性を評価することとされた。年間出血回数の結果は表 4-4 のとおり

であり、出血時投与群と定期的投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められ、出血時投与群に対する定期的投与群の優越性が検証された。また、ITT における年間出血回数（中央値）は、出血時投与群で 59.96 回／人・年（範囲：18.2～101.3 回／人・年）、定期的投与群で 1.98 回／人・年（範囲：0.0～33.1 回／人・年）であった。

表 4-4：年間出血回数の群間比較（ITT：N=80）

	出血時投与群 (N=21)	定期的投与群 (N=59)
出血発現例数（例）	21	43
出血回数（回）	1204	293
年間出血回数（平均値±標準偏差） （回／人・年）	57.69±24.56	4.94±6.81
p 値 ^{*1}	<0.0001	

N：被験者数

^{*1}：投与群を要因とした分散分析（ANOVA）モデル

日本人被験者の年間出血回数は、出血時投与群（3 例）で 56.93±18.52 回／人・年（平均値±標準偏差）及び 59.96 回／人・年（中央値）（範囲：37.1～73.7 回／人・年）、定期的投与群（5 例）で 6.10±9.13 回／人・年（平均値±標準偏差）及び 1.97 回／人・年（中央値）（範囲：0.0～21.6 回／人・年）であった。

また、出血時の投与の有効性及び手術時投与の有効性が評価された。

出血時の投与の有効性について、本薬の初回投与から次の投与までの間に、被験者自身により、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。なお、4 段階の各基準の定義はなかった。出血時投与群及び定期的投与群において、計 1497 回の出血が生じ、本薬が投与された 1487 回のうちの 1475 回の出血について、本薬の投与に対する反応が評価された。「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、68.2%（1006/1475 回）であった。日本人被験者では、計 202 回の出血が生じ、「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、34.7%（70/202 回）であった。

手術時投与の有効性について、本薬の止血効果が、外科医師又は治験担当医師により、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。なお、4 段階の各基準や評価時期の定義はなかった。大手術 1 例 1 件（痔核切除術）が行われ、止血効果は「非常に良好」と判定された。また、小手術 14 例 20 件（抜歯等）が行われ、評価が得られなかった 1 件を除き、いずれも止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。

日本人被験者では、小手術 2 例 2 件（抜歯）が行われ、止血効果は「非常に良好」又は「良好」と判定された。

安全性について、投与期間中（初回投与時から最終投与 3 日後まで）、55.0%（44/80 例）に 122 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は、表 4-5 のとおりである。

表 4-5 : 5%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団 : N=80)

有害事象名	例数 (%)	件数
鼻咽頭炎	13 (16.3)	23
上気道感染	6 (7.5)	6
頭痛	5 (6.3)	18
不眠症	4 (5.0)	7
インフルエンザ	4 (5.0)	4

N : 被験者数

投与期間中、副作用は、3例に7件（リンパ節症5件、アレルギー性皮膚炎、注入部位そう痒感各1件）認められた。転帰はいずれも回復又は軽快とされた。

試験期間中、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、2例に2件（喘息、頭部損傷各1件）認められた。いずれも本薬との関連は「なし」とされ、転帰は回復とされた。

日本人被験者の安全性について、87.5% (7/8例) に12件（鼻咽頭炎3件、アフタ性口内炎、便秘、下痢、嘔吐、心電図異常P波、不眠症、喘息、皮脂欠乏症、皮膚びらん各1件）の有害事象が認められ、いずれも本薬との関連は「なし」とされた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.3 : 13400 試験パート A <2011年6月～2013年1月>)

FVIII製剤による治療歴のある（FVIII製剤の曝露日数が50日以上）、インヒビターを保有しない12歳以下の重症血友病A患者（FVIII活性値が1%未満）（目標症例数：50例）を対象に、本薬の小児における安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬を25～50 IU/kgを週2回以上、50曝露日数以上となるまで（約6～8か月間）投与することとされた。出血が生じた場合には、地域の標準的治療法や出血の重症度に従って、治験担当医師の判断で本薬が投与された。手術が実施される場合には、本薬をコージネイトFSの用法・用量に従って投与することとされた。また、本薬の1回量は1～15分かけて静脈内投与することとされた。

本薬が投与された51例が安全性解析対象集団及びITTとされ、ITTが有効性の解析対象とされた。

被験者あたりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、70.9±16.6日（範囲：37～103日）であった。

有効性の主要評価項目は、定期的な投与から48時間以内に発現した出血（出血が予想された場合の予備的な投与も「出血」として計数）の年間出血回数とされ、定期的な投与の有効性が評価された。23例の被験者で計53回の出血が報告され、年間出血回数は2.04±2.91回/人・年（平均値±標準偏差）及び0.00回/人・年（中央値）（範囲：0.0～10.1回/人・年）であった。

また、定期的な投与から48時間を超えた時点で発現した出血（出血が予想された場合の予備的な投与も「出血」として計数）も含めると、28例の被験者で計97回の出血が報告され、年間出血回数は3.75±4.98回/人・年（平均値±標準偏差）及び1.90回/人・年（中央値）（範囲：0.0～18.1回/人・年）であった。

また、出血時の投与の有効性及び手術時投与の有効性が評価された。

出血時の投与の有効性について、本薬の初回投与から次の投与までの間に、被験者又は親等の介護人により、表 4-6 の 4 段階で評価された。

表 4-6：出血時の投与の有効性評価基準

非常に良好	疼痛又は出血の兆候が即座に消えて、追加投与がなかった。
良好	明らかに疼痛又は出血の兆候は改善されたが、完全な消失には更に 1 回以上の投与が必要と思われた。
中等度	わずかに出血の兆候は改善されたが、完全な消失には更に 1 回以上の投与が必要であった。
不十分	疼痛又は出血の兆候の改善はなかった又は悪化した。

定期的な投与から 48 時間を超えた時点で発現した出血も含め、計 97 回の出血が生じ、本薬が投与された 81 回の出血について、本薬の投与に対する反応が評価された。「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、90.1% (73/81 回) であった。

手術時投与の有効性について、本薬の止血効果が、外科医師又は治験担当医師により、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。なお、4 段階の各基準や評価時期の定義はなかった。大手術 1 例 1 件（抜歯）が行われ、止血効果は「良好」と判定された。

安全性について、投与期間中（初回投与時から最終投与 3 日後まで）、68.6% (35/51 例) に 145 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は、表 4-7 のとおりである。

表 4-7：5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：N=51）

有害事象名	例数 (%)	件数	有害事象名	例数 (%)	件数
発熱	7 (13.7%)	12	鼻咽頭炎	4 (7.8%)	5
咳嗽	6 (11.8%)	8	下痢	3 (5.9%)	5
頭痛	6 (11.8%)	7	そう痒症	3 (5.9%)	3
ウイルス感染	5 (9.8%)	6			

N：被験者数

投与期間中、副作用は 1 例に 1 件（そう痒症）認められたが、転帰は回復とされた。

試験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、5 例に 7 件（出血性貧血、細菌感染、胃腸炎、歯膿瘍、ウイルス感染、神経系障害、歯牙清掃各 1 件）認められた。いずれも本薬との関連は「なし」とされた。転帰は、歯膿瘍及び神経系障害は後遺症ありの回復、その他は回復とされた。投与中止に至った有害事象は 1 例に 1 件（医療機器関連感染）認められたが、本薬との関連は「なし」とされ、転帰は回復とされた。

<審査の概略>

(1) 審査方針（有効性及び安全性の評価）について

血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、本薬の有効性については、主に国際共同試験（14319 試験）の成績から、本薬を出血時及び手術時に投与した際の止血効果、並びに定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果（年間出血回数の低減）について評価を行うこととした。また、安全性については、国際共同試験（14319 試験）

のみならず、海外臨床試験（12954 試験、13400 試験パート A）及び参考資料である海外臨床試験（13400 試験パート B）の情報も含め、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無等を評価することとした。

(2) 有効性について

1) 出血時の投与の有効性について

申請者は、出血時の投与の有効性について、以下のように説明している。

本薬の臨床試験では、4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。本薬の臨床試験における「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は、12954 試験パート B で 80.9%（190/235 回）、12954 試験パート B の継続投与期間で 71.8%（107/149 回）、14319 試験で 68.2%（1006/1475 回）、13400 試験パート A で 90.1%（73/81 回）であった。コージネイト FS を含む既存の FVIII 製剤で報告されている成績（80.5～93.8%、*Thromb Haemost* 83: 811-816, 2000、*J Thromb Haemost* 6: 1319-1326, 2008 等）に比べて低い傾向が見られたが、13400 試験を除いて 4 段階評価の各基準を定めていなかったため、被験者間で評価にばらつきが生じたことによる可能性が考えられる。一方、より客観的な指標である 1 回又は 2 回の投与で止血に至った出血の割合は、12954 試験パート B で 86.1%（204/237 回）、12954 試験パート B の継続投与期間で 88.0%（132/150 回）、14319 試験で 95.4%（1419/1487 回）、13400 試験のパート A で 87.7%（71/81 回）であり、既存の FVIII 製剤で報告されている成績（88.7～97.8%、*Haemophilia* 7: 242-249, 2001、*Blood* 123: 317-325, 2014 等）と同程度であった。以上より、出血時の投与の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

12954 試験パート B（継続投与期間を含む）及び 14319 試験における、出血時の投与に対する被験者の評価では、4 段階評価の各基準が定義されていなかったことに加え、評価時期も設定されていなかったことから、統一的な評価ができていない可能性がある。より客観性の高い評価を行うため、評価基準（投与後止血までに要する時間、追加投与の必要性の有無等）や評価時期（投与後の時間等）を治験実施計画書で設定する等の工夫が可能であったと考える。一方で、出血の多くは 1 回又は 2 回の本薬投与で止血に至っていること、FVIII 欠乏患者は FVIII を補充しなければ止血が困難であることを考慮すると、14319 試験において、止血に対して一定の評価は得られており、12954 試験パート B（継続投与期間を含む）及び 13400 試験パート A においても同様と考えられる。また、文献情報との比較であり評価に限界はあるものの、本薬による止血効果はコージネイト FS を含む既存の FVIII 製剤と同程度と考える。したがって、小児を含め、出血時の投与の有効性は期待できると判断した。

2) 手術時投与の有効性について

申請者は、手術時の投与の有効性について、以下のように説明している。

12954 試験（パート B（継続投与期間を含む）、パート C）、14319 試験及び 13400 試験パート A において、外科医師又は治験担当医師により、手術時の止血効果が 4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価され、大手術 14 件及び小手術 43 件の全てにおいて、「非常に良好」又は「良好」と判定されたことから、手術時投与の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験における手術時の投与に対する評価では、4段階評価の各基準は定義されていなかったことに加え、評価時期も設定されていなかったことから、統一的な評価ができていない可能性がある。より客観性の高い評価を行うため、評価基準（手術中の出血量、追加投与又は輸血の必要性等）や評価時期を治験実施計画書で設定する等の工夫が可能であったと考える。一方で、FVIII欠乏患者の手術時にはFVIIIの補充による止血が必須であること、及びいずれの臨床試験においても高い止血効果に関する結果が得られたことから、手術時投与の有効性は期待できると判断した。

3) 定期的な投与の有効性について

申請者は、定期的な投与の有効性について、以下のように説明している。

14319試験において、年間出血回数を指標とした定期的投与群及び出血時投与群の比較において、統計学的に有意な差が認められ、定期的投与群の出血時投与群に対する優越性が検証された（表4-4）。また、定期的投与（低用量）群及び定期的投与（高用量）群の年間出血回数を比較した結果は表4-8のとおりであったが、臨床的に意味のある差は見られなかった。さらに、12954試験パートB（継続投与期間を含む）及び12歳以下を対象とした13400試験パートAのいずれにおいても、定期的な投与期間中の年間出血回数は極めて低い値であった（＜提出された資料の概略＞「(1) 海外第I相及び第II/III相試験」及び「(3) 海外第III相試験」の項参照）。以上より、小児を含め、本薬の定期的な投与の有効性は期待できると考える。

表4-8：定期的投与（低用量）群及び定期的投与（高用量）群における年間出血回数

		定期的投与 (低用量) 群 (N=28)	定期的投与 (高用量) 群 (N=31)
年間出血回数 (回/人・年)	平均値±標準偏差	5.70±7.17	4.26±6.51
	中央値	4.02	1.97
	範囲	0.0～33.1	0.0～25.9

機構は、本薬の定期的な投与の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

4) 全集団と日本人集団における一貫性について

申請者は、14319試験における全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように説明している。

日本人集団の年間出血回数について、定期的投与群では、出血時投与群に比べて低い値となっており（表4-9）、日本人と外国人の間に、定期的な投与の有効性に関する違いは見られなかった。出血時の投与に対する被験者の評価が「非常に良好」又は「良好」と判定された割合は、全集団と比較して日本人集団において低い（表4-9）、日本人被験者が8例と少なかったこと、また、4段階評価は主観的な評価であることにより、このような差異が生じた可能性が考えられる。1回又は2回の投与により止血に至った割合は、全集団と日本人集団で同程度であったことも考慮す

ると、臨床的に意味のある差ではないと考える。

表 4-9 : 14319 試験における有効性評価結果 (ITT)

有効性評価項目		日本人集団		全集団	
		N		N	
「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合		8	34.7% (70/202 回)	80	68.2% (1006/1475 回)
1 回又は 2 回の投与により止血に至った出血の割合		8	91.1% (184/202 回)	80	95.4% (1419/1487 回)
年間出血回数 (回/人・年)	定期的投与群	平均値±標準偏差	6.10±9.13	59	4.94±6.81
		中央値	1.97		1.98
		範囲	0.0~21.6		0.0~33.1
	出血時投与群	平均値±標準偏差	56.93±18.52	21	57.69±24.56
		中央値	59.96		59.96
		範囲	37.1~73.7		18.2~101.3

N : 被験者数

機構は、14319 試験で得られた結果の全集団と日本人集団での有効性の相違について、以下のよう

に考える。
定期的な投与の有効性の評価項目とされた年間出血回数について、全集団と日本人集団の結果に矛盾はないと判断した。

出血時の投与の有効性の評価項目とされた、「非常に良好」又は「良好」と判定された割合は、日本人集団で低かった。日本人集団 (8 例) の結果の内訳について、「不十分」と判定された出血は 3 回のみであり、残りの 129 回は「中等度」と判定されている。「中等度」と判定された 129 回の出血のうち、106 回は 1 回の本薬投与で止血に至っており、残りの 23 回は止血に至るまでに 2 回以上の本薬投与を要したものの、当該 23 回の出血は、特定の 1 例のみでの結果であった。以上の状況から、4 段階評価に比べ比較的客観的な指標である 1 回又は 2 回の投与により止血に至った割合は、全集団と日本人集団で同程度であったことも踏まえると、日本人集団でも一定の止血効果は得られており、全集団と日本人集団における「非常に良好」又は「良好」と判定された割合の差異については、臨床的に意味のある差異ではないと判断した。

(3) 安全性について

1) 本薬の安全性について

申請者は、得られた本薬の情報から、安全性上の懸念は認められなかったと説明している。また、本薬の小児に対する安全性について、以下のように説明している。

12 歳以下を対象とした 13400 試験パート A の成績から、有害事象の発現プロファイルは小児において予想されるものであり、12 歳以上の患者と比べて新たな安全性上の懸念は認められなかった。

なお、参考資料である 6 歳未満の FVIII 製剤による治療歴のない患者 (以下、「未治療例」) を対象とした 13400 試験のパート B では、■■■■年 ■月 ■日までに投与を受けた 13 例中 7 例に 11 件 (抗 FVIII 抗体陽性 5 件、出血性関節症 2 件、顔面痛、血腫、軟部組織出血、ブドウ球菌性胃腸炎各 1 件) の重篤な有害事象が報告されている (抗 FVIII 抗体陽性の詳細については、「2) インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓性事象について」の項にて後述)。抗 FVIII 抗体陽性 5 件を除き、いずれも本薬との関連は「なし」とされている。また、転帰は、抗

FVIII 抗体陽性 3 件を除き、いずれも回復とされている。以上より、未治療例に対しても安全性が期待できると考える。

機構は、臨床試験の結果から、12 歳以下において 12 歳以上よりも、咳嗽（12 歳以下：11.8%（6/51 例）、12 歳以上：4.2%（6/142 例））と発熱（12 歳以下：13.7%（7/51 例）、12 歳以上：0.7%（1/142 例））の発現率が高い傾向があるものの、小児と成人との間に安全性プロファイルの明らかな差異は認められず、小児を含め、本薬は忍容可能と判断した。しかしながら、現時点で得られている 12 歳以下の小児の安全性情報は限定的であることから、実施中の臨床試験や製造販売後において引き続き情報を収集する必要があると考える。

2) インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓性事象について

既存の FVIII 製剤において報告されているインヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーに加え、本薬の臨床試験にて発現した急性心筋梗塞等の血栓塞栓性事象について個別に検討を行った。

インヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーの発現リスクについて、申請者は以下のように説明している。

12954 試験パート B において 61 例、14319 試験において 75 例及び 13400 試験パート A において 50 例が、50 曝露日数以上本薬の投与を受けた。これら FVIII 製剤による治療歴のある患者を対象とした試験において、FVIII に対するインヒビターを発生した被験者は認められていない。一方、未治療例を対象とした、実施中の 13400 試験パート B において、カットオフ日（■■■■年■■月■■日）までに 30.8%（4/13 例）でインヒビターの発生が認められた（表 4-10）。13400 試験パート B におけるインヒビター発生率は、既存の FVIII 製剤の未治療例におけるインヒビター発生率（20～35%、*J Thromb Haemost* 8: 1256-1265, 2010、*Haemophilia* 20: 771-776, 2014 等）の範囲内であり、本薬の未治療例におけるインヒビター発生のリスクは既存の FVIII 製剤と同程度となる可能性が高い。

表 4-10 : インヒビターが発生した 4 例の経過

年齢	インヒビター発生までの本薬の曝露日数	重症度	試験の継続/中止	本薬の総曝露日数	転帰
11 か月	10	軽度	継続	316	回復(132 曝露日後には陰性化)
9 か月	6	重度	中止(他の FVIII 製剤による ITI 治療を実施)	6	未回復
8 か月	11	中等度	継続(本薬による ITI 治療実施のため週 1 回から隔日投与に変更)	18	不明
4 か月	11	重度	継続(本薬による ITI 治療実施)	48	未回復

ITI : Immune Tolerance Induction

ショック・アナフィラキシーについては、12954 試験、14319 試験及び 13400 試験（継続投与期間を含む）のカットオフ日（■■■■年■■月■■日）までに発現は認められなかったが、発現リスクは否定できない。以上より、既存の FVIII 製剤と同様に、インヒビターの発生とショック・アナフ

イラキシールについて、添付文書において注意喚起を行う。

また、12954 試験パート B の継続投与期間中に、本薬との関連が「あり」とされた急性心筋梗塞が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

心血管危険因子又は心血管疾患を有する血友病患者は、本薬投与後の FVIII 濃度上昇により血液凝固が正常化した場合、血友病ではない患者と同程度の心血管イベント（血管閉塞又は心筋梗塞）のリスクを有する状態になる。したがって、本薬の定期的な投与中は心血管イベントに注意する必要があると考える。

機構は、インヒビターによる中和作用が本薬の有効性に影響を与える可能性があること、並びに血友病 B と比較して頻度は少ないものの、血友病 A 患者においても、既存の FVIII 製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併することがあること（*Blood Coagulation and Fibrinolysis* 20: 225-229, 2009）から、インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーに関する情報は重要であり、添付文書等において注意喚起することは適切と考える。また、申請者が実施中の臨床試験及び製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

血栓塞栓性事象については、本薬の臨床試験において急性心筋梗塞が認められたこと、及び本薬の作用機序から惹起される可能性は否定できないことから、適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、重症血友病 A 患者を対象とした、出血時の投与、手術時投与及び定期的な投与に関する臨床試験成績から、有効性は示されており、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。

申請効能・効果は、簡潔な記載となるように整備し、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と判断した。

(5) 用法・用量について

1) 出血時（手術時を含む）の投与に関する用法・用量の設定について

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

12954 試験パート B（継続投与期間を含む）及び 14319 試験において、出血時の投与量は、コージネイト FS の用法・用量に従い、出血の部位及び重症度に応じて投与することと規定していた。13400 試験では、地域の標準的治療法や出血の重症度に従って投与することと規定していた。なお、出血時の 1 回当たりの投与量（申請製剤である CS/EP 製剤の投与量に換算）の中央値は、12954 試験パート B では 34.20 IU/kg（範囲：15.5～68.5 IU/kg）、12954 試験パート B の継続投与期間では 35.37 IU/kg（範囲：15.9～70.7 IU/kg）、14319 試験では 31.17 IU/kg（範囲：12.5～59.6 IU/kg）、13400 試験パート A では 36.94 IU/kg（範囲：20.8～71.6 IU/kg）であった。

また、12954 試験（パート B（継続投与期間を含む）、パート C）、14319 試験及び 13400 試験パート A において、手術時の投与量は、コージネイト FS の用法・用量に従い、手術の種類に応

じて投与することと規定していた。なお、手術当日の投与量（申請製剤である CS/EP 製剤の投与量に換算）は、14319 試験では、大手術の 1 件が 68.83 IU/kg であり、小手術の中央値は 41.47 IU/kg（範囲：28.2～71.9 IU/kg）であった。13400 試験パート A では、大手術の 1 件が 108.7 IU/kg であった。

試験の結果、十分な止血効果が得られたことから、コージネイト FS を含む既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤の用法・用量と同様に、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する」と設定した。

機構は、出血時（手術時を含む）の用法・用量を臨床試験の規定に基づいて設定するとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

①12 歳を超える患者における用法・用量

12 歳を超える患者における定期的な投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

12954 試験パート B において、試験開始時には、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（*CORE SPC FOR HUMAN PLASMA DERIVED AND RECOMBINANT COAGULATION FACTOR VIII PRODUCTS*, EMEA, 2000）に従い、20、25、30、35 又は 40 IU/kg を週 2～3 回投与することが規定されていた。しかし、一部の治験実施施設において日常診療において FVIII 製剤を 50 IU/kg まで投与していた実態があったことから、試験中に、1 回投与量として 50 IU/kg を追加した。当該変更時には既に全ての被験者の登録が終了していたため、実際に 50 IU/kg の用量が選択された被験者はいなかった。

一方、14319 試験では、定期的投与群として、低用量群（20、25 又は 30 IU/kg を週 2 回）、又は高用量群（30、35 又は 40 IU/kg を週 3 回）のいずれかの群に割り付けることとしており、治験実施施設から用量変更の要望がなかったことから、設定した用量で試験を実施した。

いずれの試験結果においても本薬の有効性及び安全性が示されたことから、12954 試験パート B の規定に準じて、「定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

12954 試験パート B の 1 回投与量の上限は、試験中に 40 IU/kg から 50 IU/kg に変更されたが、全ての被験者の登録が終了した後の変更であった。したがって、実質的には、12954 試験パート B 及び 14319 試験のいずれの臨床試験においても、1 回投与量は 20～40 IU/kg との設定で試験が行われたものとする。以上より、臨床試験の設定に基づき、12 歳を超える患者における本薬の用法・用量は、「通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する」とすることが適切と判断した。

②12 歳以下の患者における用法・用量

12 歳以下の患者における定期的な投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のよ

うに説明している。

13400 試験パート A において、25～50 IU/kg を週 2 回以上投与することが規定されていた。試験の結果、本薬の良好な有効性及び安全性が示された。以上より、13400 試験パート A の規定に準じて、「12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する」と設定した。

機構は、12 歳以下の小児における用法・用量を、臨床試験の規定に基づいて設定するとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3) 注射速度について

注射速度に関する用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明している。コージネイト FS の使用経験から、薬物動態を検討した 12954 試験パート A を除く本薬の臨床試験において、「1～15 分かけて 1 回量を投与する」と規定した。当該規定は、0.17～5mL/分に相当すること、当該規定で実施した臨床試験の結果、安全性に特に問題なく投与されたことから、コージネイト FS と同様に、「1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること」と設定した。

機構は、用法・用量において、臨床試験及びコージネイト FS の規定と同様に、1 分間に 5mL を超えない速度で投与する旨を記載することは受入れ可能と判断した。

以上の、1) ～3) の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本薬の臨床試験で検討された日本人症例は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における製造販売後調査が必要と考え、当該調査の実施を求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

本薬の使用実態下における安全性を把握することを目的として、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者（目標症例数：30 例、観察期間：2 年間）を対象とした使用成績調査の実施を計画している。目標症例数は、本邦における市販後の使用見込みから、3 年間において収集可能となる例数として設定した。当該調査では、インヒビター発生を含む、副作用発現状況を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

製造販売後の調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要と考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

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

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

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	コバルトトリイ 静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、 同静注用 3000 コバルトトリイ 静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
[一般名]	オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 29 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与の有効性について

14319 試験では、出血時の止血を目的とした投与（以下、「出血時の投与」）の有効性について、被験者自身により 4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。その結果、「非常に良好」又は「良好」と判定された出血の割合は 68.2%（1006/1475 回）であり、また、1 回又は 2 回の投与で止血に至った出血の割合は 95.4%（1419/1487 回）と高い値が得られた。また、12954 試験パート B（継続投与期間を含む）及び 13400 試験パート A においても同様に高い止血効果が得られたことから、機構は、出血時の投与の有効性は期待できると判断した。

12954 試験（パート B（継続投与期間を含む）、パート C）、14319 試験及び 13400 試験パート A では、手術時投与の有効性について、外科医師又は治験担当医師により 4 段階（非常に良好、良好、中等度、不十分）で評価された。血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）欠乏患者の手術時には FVIII の補充による止血が必須であること、及びいずれの臨床試験においても高い止血効果に関する結果（大手術 14 件及び小手術 43 件の全てにおいて、「非常に良好」又は「良好」と判定）が得られたことから、機構は、手術時投与の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

14319 試験では、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与（20、25 若しくは 30 IU/kg を週 2 回、又は 30、35 若しくは 40 IU/kg を週 3 回投与）する群（以下、「定期的投与群」）が設定され、出血時に本薬を投与する群（以下、「出血時投与群」）との年間出血回数の比較が行われた。その結果、出血時投与群に対する定期的投与群の優越性が検証された（審査報告（1）表 4-4）。また、12954 試験パート B（継続投与期間を含む）及び 13400 試験パート A においても本薬の定期的な投与により、年間出血回数が極めて低い値を示したことから、機構は、出血の予防を目的とした定期的な投与（以下、「定期的な投与」）の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された情報から、本薬は忍容可能と判断した。また、既存の FVIII 製剤と同様にインヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーに関する注意喚起を行うこと、申請者が現在実施中の臨床試験や製造販売後に得られた情報を適切かつ速やかに情報提供すること、並びに本薬の臨床試験において急性心筋梗塞が認められたことを適切に注意喚起することは、必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切であり、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

1) 出血時（手術時を含む）の投与に関する用法・用量の設定について

12954 試験パート B（継続投与期間を含む）、14319 試験及び 13400 試験パート A では、出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 12.5～71.6 IU/kg であり、12954 試験（パート B（継続投与期間を含む）、パート C）、14319 試験及び 13400 試験パート A では、手術当日の投与量の範囲は 28.2～108.7 IU/kg であった。したがって、機構は、出血時（手術時を含む）の投与に関する用法・用量を、出血の部位・重症度又は手術の種類に応じて投与することとされた臨床試験の規定及び既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤の用法・用量も考慮して、「通常、1 回 10～30 IU/kg を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

12歳を超える患者における定期的な投与の用法・用量は、14319試験及び12954試験パートBの規定に基づき、「20～40 IU/kgを週2回又は週3回投与する」と設定することが適切と判断した。また、12歳以下の小児における定期的な投与の用法・用量は、13400試験パートAの規定に基づき、「25～50 IU/kgを週2回、週3回又は隔日投与する」と設定することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 注射速度について

本薬の臨床試験における注射速度の規定（1～15分かけて1回量を投与する）は、0.17～5mL/分の注射速度に相当することから、「1分間に5mLを超える注射速度は避けること」を記載することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

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

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に5mLを超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。

(5) 医薬品リスク管理計画書（案）について

機構は、審査報告(1)の「II.4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 審査の概略 > (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の臨床使用実態下における製造販売後調査の実施は必要と考えた。また、申請者の計画する使用成績調査で得られた安全性情報について、臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 12歳以下の小児の安全性情報は限定的であることから、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。
- ・ インヒビター発生について、FVIII製剤による治療歴のない患者における情報は、極めて限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。

以上を踏まえ、複数の専門委員から、本薬はコージネイト FS からの切り替えを前提とした薬剤であり、製造販売後には多くの患者に使用されることが見込まれることから、使用成績調査の目標症例数（30 例）を再検討する必要があるとの意見が出された。また、得られた安全性情報の評価や症例の集積状況に応じて定期的に調査計画を見直すことは可能との意見が出された。

機構は、これらの意見を踏まえ、調査計画を再検討するよう申請者に求め、申請者は以下のよう
に回答した。

製造販売後 3 年間の使用見込みを再検討し、目標症例数は 200 例（うち 12 歳以下 50 例）とする。得られた安全性情報の評価や症例の登録状況に応じて適切な時期に調査計画の変更（調査症例数の変更、調査の継続等）の必要性について検討する。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画（案）については、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 1：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
インヒビターの発生	ショック、アナフィラキシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査（表 3 参照） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

表 3：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の安全性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	FVIII 欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	200 例（12 歳以下 50 例）
主な調査項目	インヒビター発生等の副作用発現状況

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	18	なお、コバルトトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000 及び同静注用キット 3000 は、ガラスバイアルに薬液注入コネクタが装着されたコンビネーション製品（キット製品）である。	なお、製剤は、ガラスシリンジに充てんされた添付溶解液を組み合わせたコンビネーション製品であり、そのうち、コバルトトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000 及び同静注用キット 3000 は、ガラスバイアルに薬液注入コネクタが装着されたコンビネーション製品（キット製品）である。

IV. 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

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

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

[効能・効果] 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量] 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。