

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アドベイト 注射用 250、同 500、同 1000

[一 般 名] ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] バクスター株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 9 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 8 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報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤とともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 18 年 8 月 8 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

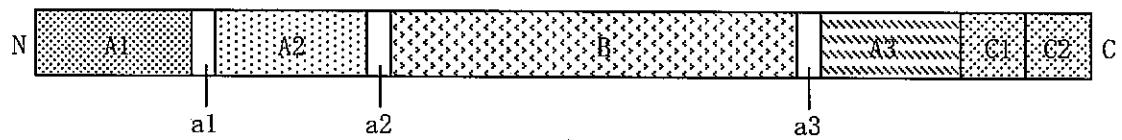
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

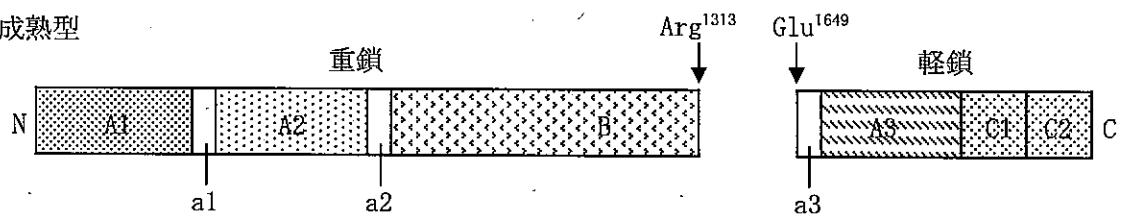
- [販売名] アドベイト 注射用 250、同 500、同 1000
[一般名] ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
[申請者] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 9 月 17 日
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[剤型・含量] 1バイアル中、ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 250 単位、
同 500 単位、同 1,000 単位含有し、添付溶解液で溶解したときに 1mL あ
たりルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 50 単位、同 100 単位、
同 200 単位含む用時溶解注射剤。
- [化学構造]
分子量： 約 310,000
構造式： 2,332 アミノ酸残基からなる前駆体たん白質から、B ドメインが限定分解
された成熟型で、ヘテロダイマー構造(重鎖:200kDa、軽鎖:80kDa)を有す
る(下記、図 1 参照)
化学名： ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
rurioctocog alfa (genetical recombination)
本質：
日本名：ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト第VIII因子 cDNA の発現により、チャイ
ニーズハムスター卵巣細胞で產生される 2,332 個のアミノ酸残基
(C₁₂₂₅₇H₁₇₈₆₃N₃₂₂₀O₃₅₅₂S₈₃; 分子量: 269,812.82) からなる糖たん白質(分子
量: 300,000~350,000)
英名： glycoprotein (molecular weight: 300,000~350,000) consisting of
2,332 amino acid residues (C₁₂₂₅₇H₁₇₈₆₃N₃₂₂₀O₃₅₅₂S₈₃; molecular weight:
269,812.82), produced in Chinese hamster ovary cells by expression
of a human factor VIII-cDNA derived from human liver-mRNA
- [特記事項] なし
[審査担当部] 生物系審査部

図1 ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)の構造模式図

前駆体



成熟型



活性型



審査結果

平成 18 年 8 月 8 日

[販売名] アドベイト 注射用 250、同 500、同 1000

[一般名] ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

[申請者] バクスター株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 9 月 17 日

[審査結果] 提出された資料から本剤の血液凝固第VIII因子欠乏患者に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、本剤は既承認のリコネイトの製造工程及び添加剤からヒト・動物由来成分を除いて製造したものであり、治療歴のある血友病 A 患者を対象とした国内臨床試験(薬物動態及び止血効果)の成績等から、リコネイトとほぼ同程度の有効性を示すものと判断する。

安全性については、臨床的に問題になるような重篤な副作用は認められておらず十分忍容可能と判断する。

しかしながら、臨床試験において検討された症例数が少ないと、小児及び治療歴のない血友病 A 患者での国内投与症例がないことから、製造販売後に一定数を対象とした調査を行い、さらに検討する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・効果、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。

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 18 年 7 月 5 日

I. 品目の概要

- [販売名] アドベイト注射用 250、同 500、同 1000
- [一般名] ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- [申請者] バクスター株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 17 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中、ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 250 単位、同 500 単位、同 1,000 単位含有し、添付溶解液で溶解したときに 1mLあたりルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 50 単位、同 100 単位、同 200 単位含む用時溶解注射剤。
- [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 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。
- [特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起源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

血液凝固第VIII因子(FVIII)は、主に肝臓で産生される分子量 300,000~350,000 の糖たん白質である。分泌の過程で FVIII は部分切断を受け、成熟 FVIII (重鎖と軽鎖からなるヘテロダイマー)となって、血漿中では von Willebrand 因子(vWF)と複合体を形成して存在する。成熟 FVIII は出血部位において、活性化血液凝固第X因子(FXa)又はトロンビンによって、限定分解を受け活性化される。活性化 FVIII(FVIIIa)は、Ca²⁺存在下、リン脂質膜上で活性化血液凝固第IX因子(FIXa)と複合体(Xase)を形成し、これが FX の活性化を促進して、以降の血液凝固系を活性化し、止血が成立する。

FVIII 遺伝子は X 染色体上に存在し、先天性の出血性疾患(血友病 A)患者では FVIII 遺伝子変異により、血漿中 FVIII 活性が欠損又は低下する。血友病 A は X 染色体連鎖劣性遺伝であり、FIX 遺伝子異常による血友病 B も含めた血友病全体では、本邦、海外ともに男子出生

約1万人に1人と言われている(血液・腫瘍科, 38:259-266, 1999、R Hoffman, EJ Benz, Jr, SJ Shattil, editors, HEMATOLOGY Basis Principles and Practice, Churchill Livingstone, 1991)。血友病の患者数は、平成16年度の全国調査では、血友病Aが3,938名、血友病Bが872名とされている(厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査, 平成16年度報告書, 財団法人エイズ予防財団)。また、血友病Aの重症度は、血漿中FVIII活性が正常の1%未満が重症、1~5%が中等症、5%以上が軽症と分類され、本邦における内訳は、平成13年度の同調査では重症52.7%、中等症26.9%、軽症20.4%と報告されている。

血友病では、FVIII又はFIXの異常によって内因性凝固反応が進まなくなるため、関節内出血、筋肉内出血及び頭蓋内出血等の深部出血が多く認められる。特に関節内出血は血友病に最も多い症状で、乳児期の歩行開始と共に現れ、運動が活発になるにつれて膝関節出血が多くなってくる。この時期に出血を繰り返すと関節軟骨が破壊され、関節面が不正となり、関節を支える筋肉も弱くなるため更に出血し易くなるという悪循環に至り、結果として、関節変形、伸展・屈曲障害を来たし、歩行困難となる(内科, 72:1112-1116, 1993)。しかし、近年、血友病の在宅自己注射療法の導入により、出血時の迅速な治療が行なわれるようになり、早期止血、関節内出血等による慢性障害発生の防止が可能となったことから、血友病性関節症の増悪は減少し、その結果、高度の恒久的機能障害は現在では高齢者のみに認められている(福井弘 編 血液科学シリーズ(7)血友病—第VIII, IX因子およびvon Willebrand因子の構造とその異常, 西村書店, 1993)。

血友病Aの治療においては、FVIIIの補充療法が基本である。治療薬としては、古くはヒト血漿由来の非加熱の乾燥人血液凝固第VIII因子製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子製剤が用いられていたが、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎ウイルス等によるヒト血液由来感染症伝播の問題や不純物によるアナフィラキシーの危険性が存在した。これらの問題に対して、加熱処理、有機溶媒/界面活性剤処理、ナノフィルトレーション等のウイルス等感染性因子の除去・不活化工程の導入や精製方法の改良が行われ、危険性は相対的に減少した。しかしながら、ヒト血漿を原料として使用することによる感染症の潜在的なりスクは依然として存在すること、また、安定供給上の制約は払拭しがたいことから、これらを回避するために遺伝子組換えFVIII製剤の開発が行われ、1993年に本邦で初めてコージネイト(一般名:オクトコグアルファ(遺伝子組換え))が承認された。同時期に、バクスター株式会社(申請者)も遺伝子組換えFVIII製剤の開発を進め、1996年にリコネイト(一般名:ルリオクトコグアルファ(遺伝子組換え))が承認を取得し、現在に至るまで販売を行なっている。しかしながら、リコネイトはヒト血清アルブミンを安定剤として含むこと、培養工程やモノクローナル抗体カラムの製造にウシ及びヒト由来たん白質が

使用されていることから、ヒト血液由来感染症や伝達性海綿状脳症伝播の潜在的リスクを排除できないため、細胞培養(セルバンク含む)、精製及び製剤化のいずれにおいてもヒト及び動物由來のたん白質を添加しない、遺伝子組換え FVIII 製剤(本剤)の開発を行った。

アドベイト(以下、本剤)の製造に際し、リコネイトのワーキングセルバンク(WCB)を元にヒト及び動物由來たん白質を含有しない培地に適した製造用細胞株が樹立され、これからヒト及び動物由來たん白質を含有しない培地で生産培養が行われた。また、精製工程にて使用するモノクローナル抗体もヒト及び動物由來たん白質を含有しない原料にて製造された。さらに、これまでの安定剤として用いられてきたヒト血清アルブミンに替えて、トレハロース、トロメタモール、グルタチオン、ポリソルベート 80 等を用いた製剤化の開発が行われた。なお、グルタチオンについては、既承認医薬品の有効成分として使用されているものの、添加剤としての使用前例がないため、新添加物としての承認審査も同時に行われた。

申請者は、品質並びに薬理、薬物動態及び毒性プロファイルに関して本剤とリコネイトの類似性が確認できたと判断し、今般、国内及び海外で実施された臨床試験成績と併せて、本申請がなされたものである。なお、本申請においては、国内臨床試験成績は有効性及び安全性の評価資料とし、海外主要試験(海外第Ⅱ/Ⅲ相試験)は安全性のみ評価資料として審査を行い、他の海外臨床試験成績については、有効性及び安全性の参考資料として位置付けられた。

平成 18 年 5 月現在、本剤は米国、欧州連合(EU)諸国、イス等 30 か国で承認されている。

2. 品質に関する資料

1) 提出された資料の概略

ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)は、ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト血液凝固第VIII因子(ヒト FVIII) cDNA を遺伝子導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞株(CHO 細胞株)で產生される 2,332 個のアミノ酸残基($C_{1225}H_{17863}N_{3220}O_{3552}S_{83}$; 分子量: 269,812.82)からなる糖たん白質(分子量: 300,000~350,000)である。FVIII の前駆体は、N 末端側から順に、A1 ドメイン(336 アミノ酸残基(aa))、a1 ドメイン(36aa)、A2 ドメイン(338aa)、a2 ドメイン(30aa)、B ドメイン(908aa)、a3 ドメイン(41aa)、A3 ドメイン(330aa)、C1 ドメイン(153aa) 及び C2 ドメイン(160aa)から構成されている。前駆体の B ドメインが部分切断されることによって、200kDa の重鎖(H鎖)と 80kDa の軽鎖(L鎖)から構成される成熟型になる。アドベイト原薬(本薬)及び製剤は、この成熟型を主に含む。成熟型は、生体内でトロンビンによ

って切断され、B ドメイン及び a3 ドメインが除外され、H鎖由来の A1-a1-A2-a2 ドメイン及び L鎖由来の A3-C1-C2 ドメインが Ca^{2+} を介して会合するヘテロダイマー(活性化 F^{VIII}(F^{VIII}a))となって、活性を発揮する。

(1) 製造方法

本剤は以下に示す方法で製造された。

① セルバンクシステム

本薬の種細胞株は、既承認のリコネイト製造用のワーキングセルバンク(WCB)から、ヒト及び動物由来たん白質を含まない培地での生育に適した細胞を選択することによって樹立された。従って宿主細胞、遺伝子発現構成体については、リコネイト製造用細胞株と違いはない。

なお、リコネイトのセルバンクは、以下のように作製されている。

ヒト胎児肝細胞由來の cDNA ライプラリーからヒト F^{VIII}をコードする cDNA を取得し、マウスジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)遺伝子を含む pBR322 由來のプラスミドベクターに挿入することにより、F^{VIII}発現用遺伝子発現構成体が作製された。また、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞由來の cDNA ライプラリーから von Willebrand 因子(vWF)をコードする cDNA を取得し、アデノシンデアミナーゼ(ADA)遺伝子を含有する p91023(B)由來のプラスミドベクターに挿入することにより、vWF 発現用遺伝子発現構成体が作製された。さらに、マウス DHFR 遺伝子を pBR322 由來のプラスミドベクターに挿入することにより、エンハンサー欠如 DHFR 遺伝子発現構成体が作製された。これら 3 つの遺伝子発現構成体のうち、まず、F^{VIII}発現用遺伝子発現構成体及びエンハンサー欠如 DHFR 遺伝子発現構成体の 2 つを CHO 細胞由來の宿主 DUKX-B11 細胞に遺伝子導入し、MTX 含有選択培地で細胞を選択した後、さらに vWF 発現用遺伝子発現構成体を遺伝子導入し、ADA 選択培地で細胞が選択された。このようにして得られた種細胞株から、リコネイト製造用のマスターセルバンク(MCB)及び WCB が調製された。

本薬のセルバンクシステムは、MCB 及び WCB からなり、本薬の MCB はリコネイトの WCB から樹立された種細胞株をヒト及び動物由來たん白質を含まない培地で培養して調製されている。WCB は、MCB をヒト及び動物由來たん白質を含まない培地で培養することにより調製されている。

MCB 及び WCB 作製時に、特性解析試験及びウイルス試験等の純度試験が実施されている。MCB の特性解析試験としては、DNA コピー数(サザンプロット法及び PCR 法)、挿入 DNA パターンの解析(サザンプロット法による制限酵素消化パターン解析)、DNA 塩基配列、発現たん白質(F^{VIII}及び vWF)の解析、アイソザイム解析、形態学的特性、細胞倍加時

間、細胞生存率(参考値)が、WCB の特性解析試験としては、発現たん白質(FVIII及びvWF)の解析、アイソザイム解析、形態学的特性、細胞倍加時間が実施され、それぞれ判定基準に適合することが確認されている。また、MCB の純度試験としては、異種微生物混入試験(無菌試験)、マイコプラズマ否定試験、ウイルス試験(電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性、*in vitro*試験、*in vivo*試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験)が、WCB の純度試験としては、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス試験(*in vitro*試験、*in vivo*試験)が実施されており、CHO 細胞で存在の知られた内在性レトロウイルス様粒子を除いて、微生物やウイルスの混入は認められていない。

生産培養は、WCB から起算して ■ 日間、■ 世代培養となることから、これを超えて ■ 世代培養された細胞(CAL)について特性解析試験(DNA コピー数、挿入 DNA パターンの解析、DNA 塩基配列及びアイソザイム解析)が実施され、本細胞は遺伝的に安定であることが示されている。CAL における純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス試験(電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性、*in vitro*試験、*in vivo*試験)が実施され、MCB と同様の結果が得られている。

MCB 及び WCB の管理方法については、MCB は、■ 本調製されており、1 本の MCB から ■ 本の WCB の調製が可能であって(WCB として ■ 万本以上の本数が確保されている計算となる)、安全上 2 か所に分けて液体窒素中で保管している。MCB の安定性は、WCB 更新時に細胞生存率を測定し、確認することとされている。WCB については、当該 WCB の在庫を使い切ることが予想される ■ 年前に MCB より調製(更新)し、特性解析試験として形態学的特性、FVIIIの発現、アイソザイム解析を、純度試験として無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス試験(*in vitro*試験、*in vivo*試験)を実施して適格性を確認する。保存時には ■ 年に ■ 回、細胞生存率、無菌試験、FVIIIの発現を確認することとされている。

② 培養方法

■ 又は ■ アンプルの WCB から出発し、フラスコを用いた静置培養、ローラーボトルを用いた回転培養、バイオリアクターを用いた攪拌培養を順次行いスケールアップし、最終的に生産培養として連続培養装置を用いた攪拌連続培養によって ■ 日あたり ■ L の培地供給量にて ■ 日間の培養を行う。一連の細胞培養工程は重要工程として設定されており、生産培養においては工程内管理試験としてマイコプラズマ否定試験、無菌試験及び *in vitro* ウイルス試験を実施することとされている。生産培養液は重要中間体とされている。その他、各工程において、工程管理のために ■ 、 ■ 、 ■

■又は■、■又は■、■の操作管理項目が設定されている。
生産培養後、生産培養液をろ過、希釀、再ろ過して、以後の精製工程に移行する。

③ 精製方法

ろ液を、抗 FVIII抗体を担体に結合させたイムノアフィニティクロマトグラフィーを用いて精製する。この抗体は、抗 FVIIIマウス IgG 產生ハイブリドーマから產生されたもので、ハイブリドーマ WCB 製造用培地及び抗体生産用培地には、ヒト及び動物由来たん白質は含まれていない。イムノアフィニティクロマトグラフィーの溶出液を、陽イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製する。陽イオン交換クロマトグラフィーの溶出液を ■～■℃に加温しながら攪拌後、ろ過し、有機溶剤/界面活性剤混合液を加えて、さらに攪拌することでウイルス不活化を行う。不活化後、ろ過、緩衝液交換、再ろ過した後、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製する。この溶出液を充填容器に充填したものを原薬とし、使用時まで-80℃以下で凍結保存する。

イムノアフィニティクロマトグラフィー工程、陽イオン交換クロマトグラフィー工程、■処理工程及び陰イオン交換クロマトグラフィー工程は、重要工程として設定されている。また、各クロマトグラフィー溶出液及び■処理工程液は重要中間体とされている。これらの精製工程では工程管理のための工程内管理試験が設定されている他、不純物の除去状況の評価及びウイルスクリアランスの評価(ウイルスクリアランス試験)が実施されている。工程由来不純物の除去状況の評価では、宿主細胞由来たん白質、vWF、マウス IgG、宿主細胞由来 DNA、有機溶剤/界面活性剤処理に用いられるトリ(n-ブチル)リン酸(TNBP)及びトリトン X-100 のそれぞれについて、■ロットでの除去指數及び本薬中の残留量の説明がされている。宿主細胞由来たん白質、vWF、マウス IgG 及び宿主細胞由来 DNA についてはリコネイトと同程度の残留量であり、TNBP 及びトリトン X-100 については毒性試験を踏まえて十分な安全域を持った規格値以下に、恒常的に管理されることが説明されている。

④ 製剤化

アドベイト製剤(アドベイト注射用 250、同 500、同 1000)(本剤)は、本薬を緩衝液で濃度調整し、■ μm のフィルターで無菌ろ過後、無色のガラスバイアルに充填し、凍結乾燥した後、キャッピング、ラベリング及び包装することによって製造される。■工程、■工程、■工程及び■工程が重要工程と位置付けられている。なお、本剤には、添付溶解液として日局注射用水が添付される。

⑤ 製造工程の病原体に対する安全性について

セルバンクに対する試験の他に、製造工程で使用される原材料については、原材料供給業者の試験成績の確認と受け入れ試験が行われ、病原体に関する安全性の確保措置が執られている。

未加工/未精製バルクロットにおいて、ウイルス試験(*in vitro*試験)が実施されており、ウイルス混入を示す結果は得られていない。

精製工程においてウイルスが不活化又は除去されることを検証するために、表2-1に示す5種類のウイルスを用いてクリアランス試験が実施された。

表2-1 ウイルスクリアランスの評価に用いたモデルウイルスと測定方法

モデルウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス(X-MuLV)	ウシ下痢性ウイルス(BVDV)	仮性狂犬病ウイルス(PRV)	レオウイルス3型(REO-3)	マウス微小ウイルス(MMV)
脂質膜	あり			なし	
ゲノム	RNA	DNA	RNA	DNA	
サイズ(nm)	70~100	40~70	120~200	60~80	18~25
測定方法	フォーカス形成法			細胞変性効果観察法	

精製工程のうち、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程、陽イオン交換クロマトグラフィー工程、有機溶剤/界面活性剤処理工程及び陰イオン交換クロマトグラフィー工程の4工程が、原理の異なるウイルス不活化又は除去工程として評価された。

ウイルスクリアランス試験の結果は、表2-2の通りであった。

表2-2 ウイルスクリアランスの工程評価一覧

工 程	モデルウイルス				
	異種指向性マウス白血病ウイルス(X-MuLV)	ウシ下痢性ウイルス(BVDV)	仮性狂犬病ウイルス(PRV)	レオウイルス3型(REO-3)	マウス微小ウイルス(MMV)
イムノアフィニティークロマトグラフィー					
陽イオン交換クロマトグラフィー					
有機溶剤/界面活性剤処理工程					
陰イオン交換クロマトグラフィー					
総クリアランス指數	13.7以上	7.0以上	6.8以上	6.8以上	3.7

()は1に満たないため、総クリアランス指數の計算に換算されていない。

(2) アドベイト原薬

本薬の構造及び特性は、アミノ酸配列が同一であるリコネイト原薬と併せて、物理的化学的性質、免疫化学的性質、生物学的性質等の検討を行うことにより確認されている。即ち、ペプチドマップ(トロンビン処理試料、トロンビン処理試料のフラグメントピークをそれぞれトリプシン処理した試料)、チロシンの硫酸化、糖鎖構造解析、糖組成分析、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)、サイズ排除液体クロマトグラフィー、円偏光二色性スペクトル分析、イムノプロット試験、抗FVIIIモノクローナル抗体に対する親和性、活性化第X因子生成速度、ブタ活性化第IX因子との相互作用(結合定数)の検討がなされている。これらの比較の結果、SDS-PAGE やサイズ排除液体クロマトグラフィーにおいて、バンドの泳動度や濃さに多少の差を認めることを除いて、本薬とリコネイト原薬は類似していることが示されている。

また、目的物質由来不純物(凝集体量)、製造工程由来不純物(CHO 細胞由來たん白質■■■■■、vWF 含量試験(ELISA 法)、マウス IgG 含量(ELISA 法)及び CHO 細胞由来 DNA 含量■■■■■)の測定が行われている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(イムノプロット試験)、オリゴ糖、ペプチドマップ、pH、純度試験(CHO 細胞由來たん白質含量、vWF 含量試験、マウス IgG 含量、CHO 細胞由来 DNA 含量)、エンドトキシン試験、微生物限度試験(生菌数試験)、比活性、力価(参考値)が設定されている。なお、CHO 細胞由来 DNA 含量については、申請時は規格及び試験方法に設定されていなかったが、審査の過程において追加されたものである。

本薬の安定性については、①長期保存試験(-80°C/テフロン製容器/36 か月)、②加速試験(-40°C/テフロン製容器/36 か月)が実施された。オリゴ糖、純度試験(CHO 細胞由來たん白質含量、vWF 含量、マウス IgG 含量)、エンドトキシン試験及び微生物限度試験(生菌数試験)については、保存による影響を受けにくくと判断されて測定されなかった。長期保存試験の結果、いずれの測定項目についても規格(リコネイトを踏まえ暫定的に設定されたもの)の範囲内であり、36 か月安定であった。また、加速試験では比活性が経時的に低下したが、■■か月まで規格の範囲内であった。力価(参考値)については、ロット間のばらつきや測定毎のばらつきが大きいこともあり長期保存試験では明らかな経時的な低下を認めなかつたが、加速試験では経時的に低下した。

以上より、申請者は、原薬の有効期間を、気密容器に入れて-80°Cで保存するとき 24 か月とした。

(3) アドベイト製剤

製剤設計として、既承認薬のリコネイトにおいて添加剤(安定剤)として使用されているヒト血清アルブミンを使用しないことを目的として、本剤の開発が行われた。安定性試験等の検討に基づいて処方が決められ、■■■剤及び■■■剤としてトレハロース及びD-マンニトール、■■■剤としてグルタチオン、■■■剤としてL-ヒスチジン及びトロメタモール、その他に、塩化カルシウム、塩化ナトリウム及びポリソルベート80が使用されている。製剤処方については開発段階で何回かの変更が行われているが、申請処方にて臨床試験が実施されており、品質試験製剤と臨床試験製剤との同等性については問題はない。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(SDS-PAGE)、pH、浸透圧比、純度試験(凝集体量(サイズ排除液体クロマトグラフィー))、水分、再調製時間、エンドトキシン試験、質量偏差試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、無菌試験、比活性、力価試験が設定され、各容れ目製剤について実生産スケールで製造された3ロットの成績が示されている。

本剤の容器及び施栓系の妥当性を示すために、後述の安定性試験の他に、針刺し後のゴム栓からの微粒子の混入及びゴム栓を通しての微生物の混入を否定する試験が行われ、これらの混入は認められなかった。また、臨床現場において使用される容器への適合性を検討する目的で、本剤を溶解液、生理食塩液等に溶解後、シリンジやチューブ等に接した状態で一定時間保存した後の検体について力価又は回収率を測定したところ、吸着の影響は認められなかった。

本剤の安定性については、パイロットスケール(一部、実生産スケール)で製造された製剤(250単位、500単位、1,000単位)を用いて評価がなされた。①長期保存試験($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ /暗所/密封無色ガラスバイアル/30か月)、②加速試験($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /暗所/密封無色ガラスバイアル/30か月及び $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /暗所/密封無色ガラスバイアル/30か月)及び③苛酷試験($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75%RH±5%RH/暗所/密封無色ガラスバイアル/6か月、 $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /暗所/密封無色ガラスバイアル/6か月)が実施され、性状、確認試験(SDS-PAGE)、pH、純度試験(凝集体量)、水分、再調製時間、注射剤の不溶性異物検査、無菌試験、比活性及び定量(力価)について測定がなされた。また、有効成分の含量が低く、安定性に最も影響を受けやすいと考えられる250単位製剤1ロットを用いて、④光に対する苛酷試験(密封無色ガラスバイアル/キセノンランプで120万～180万Lux·hr及び765W/m²)が実施された。⑤溶解後の安定性を評価するために、長期保存試験における開始時及び24か月保存後の検体

を用いて、室温にて溶解後 24 時間までの性状、確認試験(SDS-PAGE)、pH、純度試験(凝集体量)、比活性及び力価の測定がなされた。

試験結果は、以下の通りであった。

- ① 長期保存試験($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$)では、力価及び比活性に経時的な減少が認められ、力価については、試験開始時の対表示量が低いロットで規格(表示量に対して 80~120%)の逸脱が認められた。比活性については、経時的な減少が認められたものの規格の範囲内であった。水分、凝集体量については、規格の範囲内で高値が認められることがあったが、一定の傾向はなかった。それ以外の項目について、保存期間における変化は認められなかった。
- ② 加速試験($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 又は $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)では、力価及び比活性の低下が認められた。力価については、250 単位製剤で 12 か月後には複数ロットで規格(表示量に対して 80 ~120%)を逸脱した他、500 単位製剤、1,000 単位製剤でも保存後期に規格を逸脱するロットが認められた。水分、凝集体量については、規格の範囲内で高値が認められることがあったが、一定の傾向はなかった。それ以外の項目について、保存期間における変化は認められなかった。
- ③ 苛酷試験では、力価及び比活性の低下、凝集体量及び水分の増加が認められた。力価及び比活性については、規格から逸脱するロットが複数出現した。凝集体量については、 $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で保存した場合に 1 ロットで規格からの逸脱を認めたが、その他は規格の範囲内であった。水分は増加を認めたが、規格の範囲内であった。それ以外の項目では、保存期間における変化は認められなかった。
- ④ 光に対する苛酷試験として 250 単位製剤 1 ロットにつき試験した結果、いずれの項目においても対照試料(アルミ箔遮光)と比較して違いは認められなかった。
- ⑤ 溶解後の安定性については、250 単位製剤で溶解から 24 時間後に力価の低下を認めた以外は、いずれの測定項目においても溶解直後と比べて著しい変化は認められなかった。

以上の試験成績を踏まえ、製剤の貯法及び有効期間は、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 24 か月とされた。また、溶解後、24 時間は安定であるとされた。

なお、審査の過程において、実生産スケールで製造された各製剤の長期保存試験($\blacksquare^{\circ}\text{C} \pm \blacksquare^{\circ}\text{C}$ 、24 か月)の成績が追加提出された。製剤の規格及び試験方法の全試験項目に加え、発熱性物質試験及び異常毒性否定試験について測定がなされ、いずれも規格の範囲内であった。同製剤を用いた加速試験($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 、6 か月)も実施されており、同一の試験項目について測定がなされ、いずれも規格の範囲内であった。これら長期保

存試験及び加速試験の成績は、上述のパイロットスケールでの試験成績と比べ特段の違いを認めなかった。

(4) 標準物質

標準物質(自家一次標準物質、自家常用標準物質)は、本薬の製造方法を準用して調製される。また、本薬の規格を準用して標準物質の規格が定められており、それらに適合することを確認した後、小分けされ、-80°Cで保存される。標準物質は■年間の有効性が担保されており、それ以後試験を■年毎に行う予定とされている。なお、自家一次標準物質については申請時には設定されていなかったが、審査の過程において自家常用標準物質の一定性を担保するために規定されたものである。

また、本剤の力価測定用標準品には、国際標準品又は米国の乾燥濃縮血液凝固第VIII因子製剤標準品(FDA公認の市販品：血液凝固第VIII因子の規定量を含む乾燥製剤であり、1管中に表示された国際単位を含む)が用いられている。

2) 機構における審査の概略

(1) アドベイト原薬の規格について

本薬の申請時の規格及び試験方法とリコネイトのそれを比較したところ、表2-3に示すような相違があった(審査上、問題とされた試験項目についてのみ記載)。

表2-3 本薬(申請時)とリコネイト原薬の規格及び試験方法の相違点

試験項目	本薬(アドベイト原薬)	リコネイト原薬	理由
工程由来不純物	CHO細胞由來たん白質含量 規格値: ■ μg/1,000 単位以下	規格値: ■ μg/1,000 単位以下	実測値に基づく見直し
	vWF含量 規格値: ■ μg/1,000 単位以下	規格値: ■ μg/1,000 単位以下	実測値に基づく見直し
	CHO細胞由來DNA含量 規格値: ■ pg/1,000 単位以下	規格値: ■ pg/1,000 単位以下	バリデーション結果からリコネイトの規格値以下に恒常に管理可能であると判断
	マウス IgG含量 規格値: ■ ng/1,000 単位以下	規格値: ■ ng/100 μg たん白質以下	実測値に基づく見直し
糖鎖	■	■	(試験方法の変更)
ペプチドマップ	規格値: ■	規格値: ■	実測値に基づく見直し
部分アミノ酸配列	■	■	特性解析において確認しており、規格設定の必要ないと判断

① 工程由来不純物の規格値について

機構は、リコネイト原薬に比べて本薬の工程由来不純物に関する規格が緩いことから、本剤とリコネイトの臨床試験、製造販売後の成績から有害事象の発現率等を比較し、規格値との関連性を考察するとともに、規格値がリコネイトのそれと異なる試験項目については、安全性を十分担保し得るよう規格値を見直す必要がないか、申請者に検討を求めた。

申請者は、当初、国内外の臨床試験成績及び製造販売後の安全性情報において、本剤とリコネイトの安全性プロファイルに大きな違いがなかったことから、本剤の不純物に関する規格を見直す必要はない回答していた（国内外の臨床試験成績及び製造販売後安全性情報については、「4.-2)-(4)-② 本剤とリコネイトとの有害事象発現頻度の相違について」を参照）。しかしながら、本剤の品質が既承認のリコネイトと同等又は同質であることを前提として、非臨床及び臨床のデータパッケージが構成されていることから、再度、不純物含量の規格を見直すことの必要性を確認したところ、本薬の現在までの製造実績及びリコネイトとの規格の同一性を考慮し、不純物含量の規格値を変更すると回答した（CHO 細胞由來たん白質含量：■ μ g/1,000 単位以下、vWF 含量：■ μ g/1,000 単位以下、CHO 細胞由來 DNA 含量：■pg/1,000 単位以下、マウス IgG 含量：■ng/1,000 単位以下）。

機構は、臨床試験における本剤の副作用発現率はリコネイトと比較し大きな違いがなく、両製剤における規格値の相違及び添加剤の違いに起因するものではないと考えられたこと、工程由来不純物の残留量について最近の製造実績とリコネイトの規格値を踏まえて適切に見直したことから、これを了承した。

機構は、MCB を新たに樹立しており、遺伝子発現構成体に選択マーカーとして組み込まれているジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)遺伝子及びアデノシンデアミナーゼ(ADA)遺伝子の発現がリコネイトの MCB と異なる可能性があることから、今回、これらの発現産物が精製工程において恒常的に除去されていることを評価しているか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

DHFR 及び ADA の量を評価するため、培養上清及び原薬に対してイムノプロット法により試験を実施した。

DHFR については、培養上清中では ■pg/単位以上であったが、原薬 ■ロットでは約 ■pg/単位未満であり、製剤 ■ロットではバンドが検出されなかった。また、実生産スケール原薬 ■ロット中 ■ロットで約 ■pg/単位未満であり、■ロットでは検出感

度(約 ■ pg/単位)未満であった。250 単位製剤 ■ ロット、500 単位製剤 ■ ロット及び 1,000 単位製剤 ■ ロットでは、いずれも DHFR のバンドは検出されなかった。これらを踏まえ、DHFR は精製工程において恒常に除去されていることが担保されていると判断した。

ADA については、実生産スケールの培養上清 ■ ロット、原薬 ■ ロット、製剤 ■ ロットのいずれにおいてもバンドは検出されなかった。このことから、培養上清、原薬及び製剤において恒常に検出感度(約 ■ pg/単位)未満であることが担保されていると判断した。

機構は、これを了承した。

② B ドメインの多様性について

機構は、確認試験(SDS-PAGE)において、長さの異なる B ドメインを有するペプチドが認められたことから、有効性に対する影響も踏まえ、類縁物質として取り扱う必要がないか尋ねた。

申請者は、B ドメインの長さの異なる 3 種類のペプチド(2 種類の B ドメイントランケート H 鎖、1 種類の B ドメイン欠損 H 鎖)が認められるが、生体内ではいずれもトロンビンによって切断され FVIIIa を構成する H 鎖由来 A1-a1-A2-a2 ドメインとなることから、有効性(FVIII の活性)に影響を及ぼさず、類縁物質としての取り扱いをする必要はないと回答した。

機構は、特性解析の SDS-PAGE とサイズ排除液体クロマトグラフィーにおいて、本薬とリコネイト原薬でバンドの泳動度と濃さ、溶出パターンに差異が認められることについて、糖鎖等修飾の違いによる可能性を指摘した。

申請者は、以下のように答えた。

バンドの濃さと溶出パターンの差異については、いずれも B ドメイントランケート体、B ドメイン欠損 H 鎖及び延長 L 鎖の構成比率が異なることが原因であると考える。B ドメイントランケート体、B ドメイン欠損 H 鎖及び延長 L 鎖は、いずれも体内においてトロンビンで切断された後、最終的に FVIIIa を構成する因子になることから、その分解プロファイルに差異がない。また、ペプチドマップにおける各ドメインのプロファイルはリコネイトと一致しており、比活性においても大きな差は認めていない。

泳動度の差異については、糖組成分析の結果から、本薬はリコネイト原薬に比べ、トリ又はテトラシアル化オリゴ糖量の比率が少ない傾向がある。また、総シアル酸量が同等であることから、両原薬の各シアル化オリゴ糖のシアル酸分布、即ち糖鎖修飾に差異がある可能性は否定できない。

しかしながら、力価(比活性)、非臨床及び臨床試験においてもリコネイトとの間に大きな差異は認められないことから、シアル酸分布の違いやBドメインの長さの異なるペプチドの構成比率に違いがあっても、臨床上の有効性や安全性に影響を及ぼすことはないと考える。

機構は、これらを了承した。

③目的物質由来不純物の規格設定の必要性について

機構は、凝集体量については規格に設定されているが、その他の目的物質由来不純物にどのような種類があり、それらはどのような試験によって検出しうるかを尋ねた。

申請者は、i)切断体、ii)脱アミド体、iii)酸化体、iv)3次元構造的な分子変化体の4種類を挙げて説明した。

- i) 切断体については分子量が異なることから、SDS-PAGE 及びサイズ排除液体クロマトグラフィーで検出される。SDS-PAGE は製剤の規格に設定されている。加速試験で 1,000 単位製剤 1 ロットの 1 測定点において L鎖バンドの下部にバンドを認められたが、力価の低下も経時的な傾向も認められていない。
- ii) 脱アミド体については、脱アミド及び転移反応から生じる S-アデノシルホモシステイン量を逆相クロマトグラフィーにより測定することで生成量が確認される。苛酷試験(50°C±2°C、6か月)において評価したが、増加傾向は認められなかった。本薬の精製工程から製剤の凍結乾燥工程に至るまで pH を中性付近に保っており、酸・アルカリ条件に起因する脱アミド体が生成する可能性は低いと推察する。
- iii) 酸化体については、酸化したペプチドの質量変化から、ペプチドマップ、ペプチドマップ/MS、逆相クロマトグラフィー及び等電点電気泳動で検出できる可能性がある。本剤の処方に抗酸化剤であるグルタチオンが添加されており、包装形態は気密容器であり、苛酷試験(50°C±2°C 及び 40°C±2°C/75%RH±5%RH、それぞれ 6か月)で総グルタチオン量及び還元型グルタチオン量に経時的な変化は認められなかったことから、酸化体が生じている可能性は低いと推察する。
- iv) 3次元構造的な分子変化体については、苛酷試験条件(50°C±2°C)で 6か月保存した本薬に対して、各ドメイン選択的なモノクローナル抗体の結合率及び vWF の結合率を調べたところ、保存開始前と比べて大きな変化は認められず、生成の可能性は低いことが推察される。

機構はこれらの分子については、リコネイトにおいても規格設定はなされておらず、安定性試験での検討結果も踏まえ、現時点では規格設定する必要性が低いと判断した。

④ ペプチドマップについて

本薬及びリコネイト原薬で設定されているペプチドマップは、原薬をトロンビンで処理し、生成する ■ フラグメント (B ドメイン、 ■ kDa (活性型 L 鎮)、 ■ kDa (■ ドメイン) 及び ■ kDa (■ ドメイン)) のピークを確認するものであった。①日局参考情報ペプチドマップ法には「ペプチドマップはたん白質を識別するのにじゅうぶんな種類のペプチド断片を得るべきである。」とされていること、②本薬の特性解析試験においては、トロンビン処理試料で生成した各ピークを取得し、これをトリプシンで消化した試料を用いたペプチドマップが実施されており、この試験方法の方がより多くのペプチド断片が確認できることから、機構は、トロンビン処理試料のトリプシン消化ペプチドマップを規格及び試験方法に採用することが適切ではないかと尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

トロンビン処理試料のトリプシン消化ペプチドマップは分析対象としたフラグメントに対しては詳細な情報が得られるが、43kDa、50kDa 及び 73kDa 以外の採取されなかつたペプチド断片については情報を得ることが出来ない。トロンビン処理試料のトリプシン消化ペプチドマップは、特性解析のために確立した方法であつて操作が複雑であるため、規格試験としては採用しなかつた。トロンビン処理ペプチドマップは、リコネイトと同一の方法であり、切断様式が生体内における FVIII 活性化への変化と同一で、主要ドメインを確認できることから試験方法としては適切であると判断している。

機構は、トロンビン処理後にピークを分取しないでトリプシン処理を行うペプチドマップについては、主要ドメインのみの確認で詳細な情報が得られるとはいえないものの、①本分子が 300kDa 以上の高分子であるため生成するペプチドの数が多くなり、十分な分離が困難と考えられること、②B ドメインは糖鎖構造にばらつきがあり、不均一であるために再現性を得ることが困難になると考えられること、③リコネイトにおいてはこれまでトロンビン処理ペプチドマップでその品質を確保してきたことを考え合わせて、本薬の確認試験としてはトロンビン処理試料のペプチドマップで問題ないと判断した。

⑤ 部分アミノ酸配列の規格設定について

機構は、本薬において、N 末端部分アミノ酸配列を規格として設定しないとされていることから、N 末端及び C 末端に多様性が存在するのか、存在するならば、それが有効性や安全性に影響を及ぼすのかどうかについても説明を求めた。

申請者は、本薬 3 ロットにおいて、トロンビン及びトリプシン消化処理した試料を調製し、ESI-MS(エレクトロスプレーイオン化質量分析計)及び UV 検出器を用いて HPLC 法で分析を行い、酵素消化により断片化したペプチドのプロファイルを Isoplot 法により

評価した結果、どのフラグメントにおいても Isoplot 図の相同性は高かったことから、N 末端及び C 末端の多様性が存在する可能性は低く、有効性及び安全性に及ぼす影響は少ないと回答した。

機構は、これを了承した。

⑥ チロシン硫酸化の規格設定について

機構は、チロシンの硫酸化部位は、分子内に 6 か所あり、vWF 結合及びトロンビン活性化に関連する重要な翻訳後修飾であることが説明されていることから、規格設定する必要はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、本薬のチロシン硫酸化と vWF との結合能は力値に強く影響すると考えられるが、原薬及び製剤の規格で設定されている力値試験は、vWF 及び生体内で凝固反応に必要な因子が含有された試験系で測定を実施しており、硫酸化チロシンと vWF との結合能が内包されているため、さらなる規格設定は必要ないと回答した。

機構は、これを了承した。

(2) アドベイト製剤の規格について

製剤の規格及び試験方法については、①確認試験である SDS-PAGE は、トロンビン未処理試料のみで実施するとされていたが、リコネイトでの確認試験を踏まえてトロンビン処理試料と未処理試料の両方で実施することとしたこと、②再調製時間が実測値を踏まえて見直されたことに加えて、日局製剤総則注射剤や平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 571 号 「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定について」に基づき、リコネイトの規格から試験項目の追加や規格値の見直しが行われており、特段の問題はないとの判断した。

(3) 安定性について

機構は、原薬及び製剤の安定性試験において、ロット間での試験成績に大きなばらつきが認められていることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

原薬の長期保存試験結果におけるばらつきを評価するため、比活性及び力値試験の結果からロット間の相対標準偏差を求めた。比活性の各サンプリング時点でのロット間の相対標準偏差は 1.8~9.2% であり、ばらつきが認められた。また、力値試験の各サンプリング時点でのロット間の相対標準偏差は 22.9~41.3% であり、分析法バリデーション

の室内再現精度からみてもばらつきは大きかった。この原因は、原薬の製造毎に濃度調整を行っていないためと考えられる。

製剤の安定性試験においても、比活性及び力価試験でロット間に差を認めた。これらのはらつきの原因は不明であったが、用いられたロットは開発初期のパイロットスケールで製造された製剤であったことから、開発初期における品質のはらつきによるものであることが考えられた。その後、ロット間のはらつきを改善するため濃度調整工程の希釈操作に変更を加えており、その結果、製剤含量は、従前の $91.2 \pm 8.3\%$ (平均値±SD、32 ロットの成績) から $101.1 \pm 6.5\%$ (平均値±SD、33 ロットの成績) に改善されたことを確認している。

機構は、加速試験における本剤の経時的な力価低下の原因について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤における力価低下の原因として、一般にたん白質製剤の力価低下の原因として考えられる①凝集体生成、②酸化体生成、③脱アミド体生成、④切断体生成及び⑤立体変化を候補に挙げた。FVIII製剤の力価低下の原因としては、遊離システイン残基の修飾及びアミノ酸機能部位の修飾が報告されている(Int J Pharm, 259:1-15, 2003)が、これらの修飾も⑤立体変化として評価した。

①凝集体生成については、加速試験の力価低下と凝集体の増減率に関連性は認められず、②酸化体生成、③脱アミド体生成、④切断体及び⑤立体変化については、先に述べたように、生成している可能性は低い(「2.-2)-(1)-③ 目的物質由来不純物の規格設定の必要性について」を参照)。ただし、⑤立体変化には、モノクローナル抗体やvWFとの結合率で評価できない変化も想定されることから、立体変化のすべてを否定することはできない。本薬の特性試験の円偏光二色性スペクトル分析では、加熱に伴い円偏光二色性シグナルが変化する事象を認めており、この変化は分子内の β シートが増加することによるものと推定され、加速試験条件の熱により、立体変化を生じている可能性が示唆される。

機構は、これを了承した。

機構は、従来品のリコネイトから安定剤であるヒト血清アルブミンを除いた処方しているため、安定性については劣る結果となっているものの、貯法温度を室温から2~8°Cに変更することで、2年の有効期間を設定することが可能と考える。なお、リコネイトを含めた同種同効薬の貯法及び有効期間を表2-4に示す。

表 2-4 FVII製剤の貯法及び有効期間

由来	培養細胞由来(遺伝子組換え)		ヒト血漿由来
一般的名称	ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	乾燥濃縮人血液凝固 第VII因子
販売名	本剤	リコネイト	[REDACTED]
会社名	バクスター(株)	[REDACTED]	[REDACTED]
貯法	凍結を避け、2~8°Cで保存すること。	凍結を避け、室温(1~30°C)で保存すること。	凍結を避け、2~8°C(冷蔵庫)で保存すること。 凍結を避けて10°C以下で保存すること。
有効期間	2年	3年	2年 (国家検定合格後)

本剤は、リコネイト製剤と同様に在宅自己注射療法(家庭療法)として、就学又は就業中あるいは外出時に患者自身が薬剤を持ち運ぶ場合が想定されるが、リコネイト製剤の貯蔵方法(室温保存)と異なり、2~8°Cでの保存が必要なため、保冷バッグ等の使用等、薬剤保管における煩雑さが増加すると考えられる。患者のQOLの向上を目的に、室温保存可能な期間を確認することを目的として、本剤の室温保存での安定性が検討され、審査の過程で追加提出された。

実生産スケールで製造された製剤につき、凍結を避けて2~8°Cで[REDACTED]か月間保存した製剤(各[REDACTED]ロット)を用いて、保存条件を25°C±2°C/60%RH±5%RHに変更して、[REDACTED]か月後まで規格項目が測定された。その結果、性状、確認試験、pH、浸透圧比、凝集体量、質量偏差試験、エンドトキシン試験、無菌試験、発熱性物質試験、異常毒性否定試験、注射剤の不溶性異物検査及び注射剤の不溶性微粒子試験については、すべてのロットで規格に適合し、経時的変化の傾向も認められなかった。水分、再調製時間、比活性及び力価試験については、いくつかのロットで経時的な増減傾向が認められたものの、すべてのロットで規格に適合した。

申請者は、保存温度25°C±2°Cで試験が実施されているものの、加速試験(30°C±2°C)の成績も考え合わせると、長期保存後に保存温度を室温(30°C以下)に変えた場合でも3か月間の安定性は見込みると判断していると述べた。

機構は、生物薬品の安定性試験については通知(平成10年1月6日付 医薬審第6号)にあるように実保存温度かつ実保存時間で実施されることが原則であるため、この判断の妥当性については専門協議を踏まえ判断することとした。

(4) ウイルスクリアランスの評価について

機構は、本剤とリコネイトの製造工程が有するウイルスクリアランス能の比較考査を申請者に求めた。

申請者は、本剤とリコネイトの従来の製造工程におけるウイルスクリアランス工程評価の一覧表(表 2-5)を示して、以下のように述べた。

本剤の製造においては、リコネイトの製造方法でウイルスクリアランス能が評価された 3 種類の精製工程(イムノアフィニティークロマトグラフィー工程、陽イオン交換クロマトグラフィー工程及び陰イオン交換クロマトグラフィー工程)に加え、ウイルス不活化工程として有機溶剤／界面活性剤処理工程を追加しており、通知(平成 13 年 11 月 26 日医薬審発第 1552 号)の要件に適合している。また、本剤は、細胞培養工程にヒト及び動物由來たん白質を含まないことから、外来性ウイルスに対する安全性はより高められている。以上から、本剤の製造方法は現在の技術水準に適合しており、そのウイルスクリアランス能は十分であると判断している。

表 2-5 本剤とリコネイトのウイルスクリアランス工程評価一覧

工程	本剤					リコネイト			(\log_{10})
	X-MuLV	BVDV	PRV	REO-3	MMV	X-MuLV	BVDV	MMV	
イムノアフィニティーコロマトグラフィー									
陽イオン交換 クロマトグラフィー									
有機溶剤/界面活性剤処理									
陰イオン交換 クロマトグラフィー									
総クリアランス指数	13.7 以上	7.0 以上	6.8 以上	6.8 以上	3.7	8.6	8.8	3.9	

() は 1 に満たないため、総クリアランス指数の計算に換算されていない。

機構は、工程に追加された有機溶剤/界面活性剤処理はエンベロープを持たないウイルスに対する効果はあまり期待できず、表 2-5 に示されているとおり、今回モデルウイルスとして選択された MMV のようなエンベロープ無しの DNA ウィルスに対して製造工程全体が有するウイルスクリアランス能は本剤とリコネイトで同等であると考える。しかしながら、エンベロープを有するウイルスに対しては有効性が期待でき、ウイルスクリアランス能はリコネイトに比し向上していると判断する。

機構は、ウイルスクリアランス試験において、エンベロープ無しの DNA ウィルスに対する総クリアランス指数が 3.7 と低値であったことから、本剤の製造工程はこの種のウイルスに対して安全性を担保するのに十分と言えるのか、まだ評価されていない工程の再評価を含めて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は、ウイルス安全性について十分に検討された CHO 細胞により製造されること、 MCB 構築時及び原薬製造時の細胞培養工程においてウイルス試験を実施し、 MCB 及び培養上清にウイルスの混入を認めないことを確認していること、原薬製造時の細胞培養工程において外来性ウイルス混入のリスクを伴うヒト及び動物由来たん白質を使用していないことから、ウイルス混入リスクは極めて低く、エンベロープ無しのウイルスについても、十分なウイルス安全性を有すると考え、工程の再評価は必要ないと判断した。

機構は、エンベロープ無しの DNA ウィルスは、熱処理や 15nm や 20nm といった孔径の小さなウイルス除去膜処理が有効であるとの報告はあるが、①熱処理については安定性試験で示されたように本薬及び本剤が熱に対して不安定であること、②ウイルス除去膜処理は本薬のような高分子たん白質に対しては高次構造の変化による活性低下や収率低下等の点から適用することが困難であるケースが知られていることから、新たな工程を追加することは困難であり、また血漿分画製剤においてもこの種のウイルスに対して推奨されるウイルスクリアランスの明確な基準が示されておらず、現段階でウイルス安全性に関し必要とされる対応はとられているものと判断する。

以上より、機構は、本剤の製造工程はウイルス等の感染性因子に対する安全性を十分担保しうると判断した。

(5) 抗ヒト FVIII抗体の品質確保について

本薬の製造工程に用いられるイムノアフィニティーカラム担体の品質確保が本剤の品質確保において重要であると考えられたことから、機構は、抗体製造に用いられる動物由来原材料とそのウイルス安全性を含めた品質確保について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

1987 年にセルバンク化した抗体製造用細胞 (MCB8860) 中の培地には 10% ウシ胎仔血清 (米国又はカナダ産) が使用されていたが、このハイブリドーマをヒト及び動物由来たん白質が含まれていない培地で培養しセルバンク化した (WCB-3)。 MCB8860 及び WCB-3 についてそれぞれ特性解析試験及び純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験、細胞変性試験、ウイルス試験 ([REDACTED] のみ)) を、未精製バルクにおいて純度試験 (無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス試験) を実施して、抗ヒト FVIII マウス IgG の調製に問題のないことを確認した。

WCB-3 からヒト及び動物由来たん白質を含まない培地で培養した未精製バルクから、イムノアフィニティークロマトグラフィー工程、有機溶剤/界面活性剤処理工程、陽イオン交換クロマトグラフィー工程、陰イオン交換クロマトグラフィー工程、限外ろ過/透析処理工程、ろ過滅菌を経て、抗体は精製される。

精製後の抗体の規格については、性状、SDS-PAGE、等電点電気泳動、pH、サイズ排除液体クロマトグラフィー、たん白質濃度、FVIII結合能、エンドトキシン試験、発熱性物質試験、無菌試験、DNA含量試験を行うこととしている。また、抗体を活性化した担体にカップリングして抗体カラムを作製するが、この抗体カラムの規格試験として、性状、pH、エンドトキシン、残量臭素(カップリング時の活性剤として使用)、微生物限度試験、担体1mL当たりのたん白質量、吸着能を実施して、品質の一定性を確保している。

なお、抗体の精製工程について、ウイルスクリアランス工程評価が実施されており、総ウイルスクリアランス指数は、異種指向性マウス白血病ウイルス(X-MuLV)で17.6以上、仮性狂犬病ウイルス(PRV)で4.8、MMVで4.1であった。

機構は、抗体に由来するウイルスリスクについては、①抗体製造に用いられるセルバンクにおけるウイルス安全性の確認及び抗体製造工程においてウイルス不活化/除去工程が設定されていること、②本剤の製造工程においても、その抗体カラムが用いられるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程以降に3種類の原理の異なるウイルス不活化/除去工程が設置されていること、③抗体カラムは繰り返し使用され、洗浄バリデーションが取られていること等から、特段問題がないと判断した。

(6) 新規添加物

本剤には■■■■■剤としてグルタチオンが含有されている。グルタチオンについては有効成分としての使用実績はあるが、添加物としての使用は新規である。

機構は、本添加物が局方収載品であることから、規格・試験方法及び安定性については担保されていると判断した。また、提出された資料から、本添加剤は本剤に使用される量の範囲内では薬理作用を示さず、安全性についても担保できると判断した。以上、機構は本剤における本添加物の使用において特段の問題はないと判断した。

本剤の品質については、提出された資料からみて、①従来のリコネイトと比較して、安定性の面から保存温度に違いがあることを除き、品質特性上の著しい違いは認められないこと、②臨床上の有効性と安全性を最低限担保しうるだけの品質管理がなされていると考えられること、③ヒト又は動物に由来するウイルスやプリオൺ等の感染性因子に関するリスクが低減するというベネフィットがあること等に鑑みて、承認において特段の問題はないと判断する。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

(1) 提出された資料の概略

① 効力を裏付ける薬理試験

血液凝固第VIII因子(FVIII)遺伝子エキソン 16 ノックアウト重症血友病 A モデル(以下、血友病 A モデルマウス)を用いて、本剤とリコネイトの止血効果を比較した。雌雄各 5 匹/群に、本剤又はリコネイト(それぞれ対照群は溶媒のみ)を 150IU/kg 単回静脈内投与し、投与 30 分後に尾部を切断し、4 分毎、経時的に出血量を測定した(トータル 20 分間)。また、採血開始後 12~20 分までの累積出血量から、直線回帰により出血速度を個体毎に推定したところ、出血速度の平方根変換値が正規分布及び等分散を示したため、分散分析により群間比較を行った。本剤群及びリコネイト群の 20 分間の累積出血量は、それぞれ $194 \pm 207 \mu\text{L}$ (平均値±SD、以下同様)及び $202 \pm 133 \mu\text{L}$ と同程度であり、各々の対照群の累積出血量(それぞれ $390 \pm 219 \mu\text{L}$ 及び $363 \pm 189 \mu\text{L}$)と比較して低かった。また、出血速度の平方根変換値は、本剤群 $2.14 \pm 1.95 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ 、リコネイト群 $2.64 \pm 1.18 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ とほぼ同程度であり、対照群(それぞれ $4.61 \pm 1.13 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ 及び $4.62 \pm 1.28 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$)と比べて、有意に低値であった(本剤 $p=0.0003$ 、リコネイト $p=0.0028$; 分散分析)。

本剤の緩衝剤である L-ヒスチジンの代わりに HEPES を用いた開発初期の製剤である本剤^{HEPES}とリコネイトを血友病 A モデルマウスに投与(150IU/kg)し、止血効果及び FVIII 活性を比較した。止血効果の測定方法及び項目は、前述の本剤とリコネイト比較試験と同一であり、FVIII活性は、投与 30 分後に心臓穿刺により採血を行い、血漿中の FVIII活性を chromogenic 法により測定し、国際単位換算で示した。止血効果(雌雄各 5 匹/群)について、本剤^{HEPES}群及びリコネイト群の 20 分間の累積出血量は、それぞれ $205 \pm 180 \mu\text{L}$ 及び $160 \pm 163 \mu\text{L}$ と同程度であり、各々の対照群の累積出血量(それぞれ $499 \pm 242 \mu\text{L}$ 及び $569 \pm 223 \mu\text{L}$)と比較して低出血であった。また、出血速度の平方根変換値は、本剤^{HEPES}群 $2.35 \pm 1.76 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ 、リコネイト群 $2.02 \pm 1.94 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ とほぼ同程度であり、対照群(それぞれ $5.35 \pm 1.36 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$ 及び $5.18 \pm 0.75 (\mu\text{L}/\text{min})^{1/2}$)と比べて、有意(ともに $p<0.0001$)に低値であった。

さらに、FVIII活性(雌雄各 3 匹/群、ただし本剤^{HEPES}の雌は 2 匹)について、本剤^{HEPES}投与の雄($n=3$)では $67 \pm 54.3 \text{ IU/dL}$ 、雌($n=2$)では $156.5 (83.0 \text{ と } 230.0) \text{ IU/dL}$ 、リコネイト投与の雄($n=3$)では $31.7 \pm 1.2 \text{ IU/dL}$ 、雌($n=3$)では $28.7 \pm 13.4 \text{ IU/dL}$ であった。一方、対照群はいずれも 0.0 IU/dL であったことから、本剤^{HEPES}及びリコネイトの投与により、ばらつきは見られるものの FVIII活性は上昇することが確認された。

また、FVIII活性にはばらつきが見られたことから、検体数が少なかったことが原因である可能性を考慮し、エキソン 17 ノックアウト重症血友病 A モデルマウスを用いて、検体数を本剤(雄 9 匹、雌 10 匹)及びリコネイト(雄 10 匹、雌 10 匹)に増やして投与(150IU/kg)し、血漿中 FVIII活性を測定した。FVIII活性の測定方法は、前述の本剤^{HEPES}とリコネイト比較試験と同一である。その結果、本剤投与群では雄 1.99±0.39IU/mL、雌 1.44±0.34IU/mL、両性 1.70±0.45IU/mL となり、リコネイト投与群では雄 1.94±0.38IU/mL、雌 1.35±0.55IU/mL、両性 1.64±0.55IU/mL となり、本剤とリコネイトにおける血漿中 FVIII活性に有意差は認められなかった。

本剤とリコネイトとの物理的化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質の類似性が認められたことから、リコネイトを血友病 A イヌに投与した際の部分活性化プロトロンビン時間(APTT)、プロトロンビン時間(PT)、表皮出血時間、FVIII活性について、リコネイト承認時の資料が参考として提出された。FVIII欠損モデルでは、内因系凝固カスケードへの影響が大きいことから、APTT の延長が見られるが、リコネイト投与により、APTT 短縮及び表皮出血時間の短縮並びに FVIII活性の上昇が認められ、血友病 A イヌにおいてもリコネイトは止血効果及び FVIII活性を有することが示された。

② 副次的薬理試験

本剤での一般薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は行われていない。リコネイトとの物理的化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質の類似性が認められたことから、リコネイト承認時の試験成績が参考資料として提出された。

リコネイトは、一般症状(Wistar ラット、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、自発運動量(ICR マウス、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、電撃痙攣(ICR マウス、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、疼痛(ICR マウス、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、体温(Wistar ラット、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、摘出回腸(Hartley モルモット、0.011、0.11、1.1IU/mL、*in vitro*)、呼吸/循環器系(ビーグル犬、100、250、500IU/kg、静脈内投与)、消化管炭末輸送能(ICR マウス、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、水/電解質代謝(Wistar ラット、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、PT(Wistar ラット、100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)、カルシウム再加時間(Wistar ラット、0.011、0.11、1.1IU/mL、*in vitro*)、赤血球溶血(Wistar ラット、0.011、0.11、1.1IU/mL、*in vitro*)に対して影響を及ぼさなかった。一方、Wistar ラット(100、500、1,000IU/kg、静脈内投与)における APTT の短縮(500IU/kg 以上)を示し、効力と関連する影響が見られた。

また、薬力学的薬物相互作用試験において、リコネイト(ICR マウス、100、500、

1,000IU/kg、静脈内)投与、5分後のチオペンタールナトリウム(45mg/kg、腹腔内)投与による睡眠誘起、又は、ペンチレンテトラゾール(150mg/kg、投与)投与による痙攣誘発のいずれに対しても、増強作用を示さなかった。

(2) 機構における審査の概略

機構は、本剤^{HEPES}とリコネイトの効力を裏付ける試験において、血漿中FVIII活性が雌雄で差が大きく、また、本剤^{IIPES}とリコネイトでも差が大きいことから、本剤とリコネイトの物理的化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質が類似しているにもかかわらず、血漿中FVIII活性が大きくばらつき、両製剤における活性値に相違が認められる点について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

提出した資料ではFVIII活性のばらつきが大きく、両者が同等であるとは言いがたいものの、同試験及び血友病Aモデルマウスで本剤とリコネイトを比較した試験において、止血効果に本剤(本剤^{HEPES})とリコネイトで大きな相違は認められず、また、正常ラット及び血友病A患者での薬物動態試験(ともに「3.-2) 薬物動態試験の概要」参照)においても大きな違いは認められなかった。他の試験に比べ検体数が少數であったことが原因である可能性を考慮し、新たに本剤及びリコネイトについて検体数を増やして、血漿中FVIII活性を測定した。その結果、本剤投与群では 1.70 ± 0.45 IU/mL、リコネイト投与群では 1.64 ± 0.55 IU/mLとなり、本剤とリコネイトにおける血漿中FVIII活性に有意差は認められなかった。また、本剤とリコネイトの血漿中FVIII活性のラット血漿中での半減期は約1.5~1.6時間とヒト(10~13時間)に比較して短く、ばらつきも大きかった。ヒトFVIIIは動物血漿中では不安定であり、個体差が大きくなることが推察され、その結果、血漿中FVIII活性がコネイト投与群で低値に偏る結果になったものと推察する。

機構は、動物血漿中におけるヒトFVIIIが不安定である理由について、説明を求めた。

申請者は、ヒト、マウス及びラット前駆体FVIIIのアミノ酸残基数が、それぞれ2,351残基、2,319残基及び2,258残基と異なること、ヒト-マウス間の相同性が74%、ヒト-ラット間が51%及びラット-マウス間が59%であることから、異種たん白質として認識されたのではないかと回答した(Genomics, 16:374-379, 1993, Thromb Haemost, 91:38-42, 2004)。

以上から、機構は、本剤とリコネイトについて実施された再試験、血友病Aモデルマウスでの止血効果、その他の薬物動態試験等から、本剤とリコネイトの血友病Aモデルマウスにおける血漿中FVIII活性については同等であるとの回答を了承し、本剤がFVIII欠損

モデルにおいて血漿中 FVIII活性を上昇させ、止血機構を進行させ得るとの申請者の主張は妥当であると判断した。

機構は、一般薬理試験については、本剤の物理的化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質がリコネイトと類似していることから、リコネイトの承認審査に用いられた資料を参考資料とすることは妥当であると判断した。

本剤の安全性薬理試験については、ICH/S7A ガイドライン「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)の「2.9 試験が不必要的条件」の項に、「特異的受容体に対し高度に標的化を成し遂げたバイオテクノロジー応用製品に対しては、毒性もしくは薬力学的試験の一部分としての安全性薬理エンドポイントを評価することで十分な場合がしばしばある。」及び「他には例えば薬力学及び薬物動態が類似している新規塩化合物の場合のように安全性薬理試験が不要な追加的除外例がある。」と記載があることから、申請者は本剤を安全性薬理試験の検討を要しないバイオ医薬品と判断し、当該試験を実施しなかったとしている。機構は、一般症状、自発運動量、呼吸/循環器系等、安全性薬理コアバッテリーに相当する試験について、リコネイトの成績を参考資料として提出しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、本剤の安全性薬理試験は実施していないものの、リコネイトの安全性薬理コアバッテリーに該当する試験は、一般薬理試験ガイドライン(平成 3 年 1 月 29 日付 薬審第 4 号 厚生省薬務局新医薬品課長通知)に従って行われており、本剤は安全性薬理の検討を要しないバイオ医薬品であるとの記載を改め、安全性薬理コアバッテリーに該当すると考えられる部分を、「CTD 2.6.2.3 副次的薬理試験」の項に「(1) リコネイトの一般薬理試験」の試験結果の一部として記載すると回答し、機構はこれを了承した。

2) 薬物動態試験の概要

(1) 提出された資料の概略

① 非臨床薬物動態試験

本剤を用いた薬物動態試験は実施されていないが、本剤と開発初期の製剤である本剤 HEPES との違いは緩衝剤が異なるのみで、薬理学的及び毒性学的差異がないとの理由から、薬物動態の検討には、本剤 HEPES 及びリコネイトを用いた試験成績が提出された。また、本剤の有効成分がルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)であることから、リコネイトの承認申請時に提出した ¹²⁵I-標識ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)(以下、標識体)を用いた吸收、分布、代謝、排泄に関する資料が参考資料として提出された。

なお、標識体を用いた各試験では雄性 Wistar ラット(4匹/各時点)に 100IU/kg が静脈内に単回又は 14 日間反復投与された。

i) 吸収

雄性 SD 系ラットに本剤^{HEPES}(15匹)又はリコネイト(17匹)を 400IU/kg 静脈内投与し、投与後 5、15、30、90、180、300 及び 420 分の時点での採血を行い、血漿中 FVIII 活性を測定して薬物動態パラメータ(AUC、 $t_{1/2}$ 、MRT、CL)を求めた。投与後の血漿中 FVIII 活性は、本剤^{HEPES}とリコネイトとともに、投与後 5 分の時点で最高値を示し、30 分までに 2/3 倍に低下し、その後漸減して行った。本剤^{HEPES}の薬物動態パラメータは、AUC 6,748.45 ± 1,653.99mIU·hr/mL(平均値±SD、以下同様)、 $t_{1/2}$ 1.55±0.47hr、MRT 2.44±1.20hr、CL 63.22±18.99mL/hr/kg、リコネイトでは AUC 5,900.11±1,503.31mIU·hr/mL、 $t_{1/2}$ 1.54 ± 0.33hr、MRT 1.85±1.08hr、CL 71.86±17.69mL/hr/kg であった。両剤間で FVIII 活性の経時的推移パターンは類似し AUC は同程度であり、 $t_{1/2}$ 、MRT 及び CL には両剤間で有意差は認められなかった。

また、標識体を単回又は 14 日間反復静脈内投与し、それぞれ投与後 1~72 時間までの薬物動態パラメータ($t_{1/2}$ 及び AUC)を求めた。単回投与後 1~24 時間の測定値に基づき算出した血液中 $t_{1/2}$ は 9.2±0.8hr であり、投与後 24~72 時間では 35.9±4.2hr であった。また、投与後 0~72 時間の血液中 AUC は 4,779±555F·hr であった(F: 放射能濃度=試料中放射能(dpm/mL)/投与放射能(dpm/g 体重)×100)。血漿中の AUC は 6,538±758F·hr であり、血液中と比較し、やや高値であったが、 $t_{1/2}$ は投与後 1~24 時間までは 10.0±0.9hr、投与後 24~72 時間は 37.4±3.9hr であり、血液中の値に類似していた。14 日間反復投与後の薬物動態パラメータは、投与後 1~24 時間までの血液中 $t_{1/2}$ は 9.3±0.6hr、投与後 24~72 時間は 27.9±1.8hr であった。反復投与後 1~24 時間までの $t_{1/2}$ は単回投与時のそれと同程度であった。投与後 0~72 時間までの血液中 AUC は 6,562±385F·hr であり、単回投与時の値と比較しやや高値であった。

ii) 分布

雄性 Wistar 系ラットに標識体を単回静脈内投与したとき、投与後 5 分に最大放射能濃度を示し、主に血液に富む臓器(肝臓、肺、副腎、骨髓、脾臓及び腎臓)で高値となり、投与後 2 時間では胃及び肺臓で上昇したものの、先の臓器については濃度の低下が見られた。また、投与後 8 時間では胃で高値であることを除き、他の臓器では低下が見られ、24 時間後ではすべての臓器で、さらに放射能濃度の低下が認められた。14 日間反復静脈内投与したときは、脾臓で単回投与時に比べて高値を示したものの、他

の臓器については、やや高い程度であり、顕著な蓄積傾向は認められなかった。

なお、甲状腺では標識体のヨウ素(¹²⁵I)の特性を反映し、放射能濃度がいずれの時点でも高値であった。

iii) 代謝

雄性 Wistar 系ラット(4 匹/各試験条件)に標識体を単回静脈内投与し、血漿(投与後 5 分、2 時間、8 時間)、尿(投与後 0~4 時間)、肝臓及び腎臓(投与後 5 分)を採取し、放射性成分を薄層クロマトグラフィー及び SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により分析した結果、血漿(2 時間、8 時間)では、一部の放射能が染色ゲルのアルブミン画分と対応した。また、肝臓では放射能が分子量約 15,000 以下、約 35,000~45,000 及び約 70,000 の画分に、腎臓では約 70,000 の画分に分布した。一方、尿では分子量 15,000 以下の低分子量画分にのみ分布したことから、標識体は肝臓で代謝・分解され、これが血漿中でアルブミンに捕捉され体内循環し、逐次尿中に排泄されることが示唆された。

iv) 排泄

雄性 Wistar 系ラット(4 匹/各試験条件)に標識体を単回及び 14 日間反復静脈内投与後 72 時間以内に、それぞれ約 83%及び約 90%が尿中に、約 7%及び約 5%が糞中に排泄され、反復投与による変化は見られなかった。なお、胆汁中には単回静脈内投与 48 時間以内に約 23%が排泄されたが、糞中排泄率が低かったことから、大部分の放射能は消化管から全身循環へ再吸収されることが示唆された。

② 臨床における薬物動態

10 歳以上の治療歴のある中等又は重症(血漿中 FVII 活性が 2%以下)の血友病 A 患者(以下、PTPs : Previously Treated Patients)を対象とし、本剤の薬物動態並びに安全性及び有効性を検証する試験が実施された。Part I では、本剤及びリコネイトをランダム化 2×2 クロスオーバー法でそれぞれ 50±5IU/kg 単回静脈内投与し、生物学的同等性の検討がなされた。Part II では、Part I を完了した症例を対象として、出血時には 10~50IU/kg、出血が予想される場合には 25~40IU/kg の用量で 6 か月(24~28 週)投与した。Part II 終了時に本剤 50±5IU/kg を単回静脈内投与して薬物動態パラメータを求め、単回投与と長期反復投与における補正回収率(補正回収率 = (C_{max} - 投与前血漿中第VII因子活性)/投与量)の比較がなされた(臨床効果については、4. 臨床の項参照)。

Part I における本剤及びリコネイト投与時の AUC₀₋₄₈(平均値±SD)はそれぞれ 1,408±

497 及び $1,598 \pm 523$ IU·hr/dL であり、 $\ln AUC_{0-48}$ (最小二乗平均±SE)はそれぞれ 7.133 ± 0.015 及び 7.284 ± 0.015 で、平均値の差は -0.1505 (本剤/リコネイトの比: 86.0%、以下同様)、その分散は 0.001219 であった。平均値の差の両側 90%CI は -0.19063 (82.6%) ~ -0.11041 (89.5%) であり、同等性の許容域とした $\ln 0.8$ (-0.223) ~ $\ln 1.25$ (0.223) の範囲内であることから、本剤とリコネイトは生物学的に同等とされた。また、その他の薬物動態パラメータ(C_{max} 、補正回収率、 t_{AUMC} 、 $t_{1/2}$ 、CL、MRT、 V_{ss})についても、本剤とリコネイトとの間に大きな違いは認められなかった(表 3-1)。

なお、本剤原薬の糖鎖中シアル酸については、トリシアル化及びテトラシアル化オリゴ糖割合がリコネイト原薬と比較しわざかに低かったが、非臨床及び臨床試験において本剤の薬物動態はリコネイトと同等であることが確認されたことから、シアル酸割合のわずかな違いは本剤の薬物動態に影響を及ぼさないとされた。

表 3-1 日本人 PTPs における本剤及びリコネイト(50IU/kg)投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤(n=11)		リコネイト(n=11)	
	平均値±SD	範囲	平均値±SD	範囲
AUC_{0-48} (IU·hr/dL)	$1,408 \pm 497$	657~2,336	$1,598 \pm 523$	790~2,554
C_{max} (IU/dL)	111.5 ± 21.9	75~147	133.1 ± 18.6	110~161
補正回収率(IU/dL/IU/kg)	2.24 ± 0.45	1.50~3.02	2.68 ± 0.38	2.17~3.22
t_{AUMC} (IU·hr ² /dL)	$29,018 \pm 23,601$	6,480~85,417	$29,717 \pm 23,536$	6,733~89,783
$t_{1/2}$ (hr)	13.00 ± 3.70	9.26~21.96	11.95 ± 3.24	8.57~19.84
CL(dL/kg·hr)	0.04 ± 0.02	0.02~0.07	0.03 ± 0.01	0.01~0.06
MRT(hr)	16.61 ± 5.91	9.62~30.41	15.35 ± 5.44	8.35~28.32
V_{ss} (dL/kg)	0.56 ± 0.11	0.43~0.77	0.45 ± 0.07	0.34~0.59

Part I 試験における本剤投与後 30 分、1 及び 3 時間における補正回収率(平均値)は、それぞれ 2.09、1.91 及び 1.65IU/dL/IU/kg であった。また、Part II 試験終了時の同一症例集団における補正回収率は、それぞれ 2.31、2.09 及び 1.66IU/dL/IU/kg であり、Part I 試験で得られた補正回収率と同様で、24~28 週間にわたり本剤を投与した後も補正回収率に変化は認められなかった。

海外主要試験(「4.-1)-(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験」参照)において、国内試験と同じく PTPs に対する 50IU/kg 単回投与時の本剤及びリコネイトの薬物動態パラメータが測定されており、国内試験における日本人の薬物動態パラメータと大きな違いは認められなかった。6 歳未満の PTPs を対象とした小児試験(「4.-1)-(4) 海外小児試験」参照)で求めた本剤の薬物動態パラメータについても、10 歳以上の症例との大きな違いは認められなかった。国内試験、海外主要試験及び小児試験における、本剤の薬物動態パラメータに

については表3-2にまとめた。

表3-2 小児試験、国内試験、海外主要試験における本剤(50IU/kg)投与時の
薬物動態パラメータ

パラメータ	小児試験 (n=52)	国内試験 (n=11)	海外主要試験 (n=30)
AUC ₀₋₄₈ (IU·hr/dL)	1,208±391 (615~2,285)	1,408±497 (657~2,336)	1,533±435 (876~2,642)
C _{max} (IU/dL)	95.0±22.4 (56~181)	111.5±21.9 (75~147)	119±26 (77~195)
補正回収率 (IU/dL/IU/kg)	1.88±0.42 (1.19~3.39)	2.24±0.45 (1.50~3.02)	2.40±0.49 (1.54~3.88)
t-AUMC (IU·hr ² /dL)	16,244±8,978 (5,229~47,532)	29,018±23,601 (6,480~85,417)	29,328±25,445 (8,597~112,657)
t _{1/2} (hr)	9.71±1.89 (6.81~15.44)	13.00±3.70 (9.26~21.96)	11.98±4.28 (6.74~24.70)
CL (dL/kg·hr)	0.04±0.01 (0.02~0.08)	0.04±0.02 (0.02~0.07)	0.03±0.01 (0.02~0.06)
MRT (hr)	12.23±3.08 (6.57~21.36)	16.61±5.91 (9.62~30.41)	15.69±6.21 (8.63~34.25)
V _{ss} (dL/kg)	0.51±0.12 (0.27~0.93)	0.56±0.11 (0.43~0.77)	0.47±0.10 (0.29~0.67)

注：測定結果は平均値±SD、()は範囲

(2) 機構における審査の概略

機構は、本剤^{HEPES}及びリコネイトをラットに投与した試験では、投与後0~7時間におけるFVIII活性を用いて半減期を算出しているが、標識体を投与した試験では1~24時間又は24~72時間の測定値から半減期を算出していることから、可能な限り両者の測定時間をそろえて比較し、FVIII活性と放射能濃度を用いた血中濃度推移パラメータの差異について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤^{HEPES}及びリコネイトのFVIII活性の測定時間0~7時間に放射能濃度の測定時間を可能な限りそろえるため、標識体での0~72時間の測定値から0~8時間の値を選択した。これらの測定値に基づき、血漿中濃度推移、AUC_{0-1.5hr}、半減期及びクリアランスを算出し、本剤^{HEPES}及びリコネイトのFVIII活性に基づく各薬物動態パラメータと比較した。FVIII活性は投与後3時間まで直線的に低下し、7時間でほぼ消失したが、放射能は投与後0.17時間まで急激に低下し、その後の低下は緩徐であった。

なお、投与後初期の活性低下にFVIII活性と放射能濃度との間で差異が見られた理由として、放射活性ではFVIIIの構造とは無関係に総放射能の血漿中動態が表されることから、活性を有しない高分子量画分(成熟型等)や低分子量画分(不活性体等)も検出されているこ

とが推測され、初期の血漿中濃度の急激な低下は、成熟型がたん白質分解酵素により限定分解を受け、活性体になる際に遊離した B ドメインが速やかに血中から消失されることを反映していると考える。一方、FVIII活性では、投与後初期の血漿中の活性体を検出しておらず、これは血漿中からの消失が緩徐であり、見かけ上、長時間保持されているよう見えると考える。

機構は、FVIII活性と放射能濃度で薬物動態パラメータの値が異なる理由は測定原理が異なるためであるとの説明は妥当であり、また、本剤とリコネイトの薬物動態パラメータには差が認められず、両者の薬物動態はほぼ同様と判断した。

機構は、尿中では放射能が分子量約 15,000 以下の画分にのみ分布していることから、本剤の代謝及び排泄経路について説明を求めた。

申請者は、ラット薬物動態試験結果より、本剤の代謝及び排泄経路について、以下のように説明した。

FVIIIは血漿中でトロンビン、プラスミン等のたん白質分解酵素により限定分解を受けるとされているが、ラットに静脈内投与した標識ヒト FVIIIの肝臓内放射能は投与後 5 分に最高値を示し、分子量約 15,000 以下、約 35,000～45,000 及び約 70,000 の各画分に分布したことから、ラットでは高濃度のヒト FVIIIが肝臓内に短時間で分布し、主として肝臓で限定分解され、一部が異種たん白質として認識される。その後、食細胞に取り込まれ消化されて低分子量画分となると考えた。血漿中では、放射能は投与後 8 時間まで高値であり、投与後 2～8 時間には主としてアルブミン(分子量約 66,500)画分に対応したことから、肝臓から放出された低分子量画分はアルブミンに捕捉されて体内循環する。腎臓では、主として分子量約 70,000 画分に放射能を認めたことから、体内循環する放射能画分は上記のアルブミンに捕捉された低分子量画分に加え、分子量約 70,000 の限定分解された画分を含むことが示唆されたが、肝臓で認められた分子量約 35,000～45,000 の画分は認められなかった。尿中では、分子量約 15,000 以下の画分のみが存在したことから、アルブミンに捕捉されて体内循環する低分子量画分は、投与後 2 時間を最高値として 8 時間以上にわたり尿中に排泄されると推察した。

機構は、これを了承した

機構は、「胆汁中に排泄された放射能(放射性成分)は消化管から再吸収される」とされていることから、再吸収後の本剤の薬効の有無及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

標識体を用いたラット薬物動態試験では、放射性成分が消化管から再吸収されること

が示されている。しかしながら、消化管内でたん白質は酵素分解を受け、アミノ酸又はオリゴペプチドのような低分子物質の形態で主として吸収されることから、消化管から再吸収された放射性成分は本剤そのものではなく、酵素分解された低分子物質であると推測した。また、この低分子物質が毒性あるいは抗原性を有する可能性も極めて小さいと判断した。

以上から、薬効(止血作用)を有するヒトFVIIIそのものは消化管から吸収されないと考えられ、再吸収される本剤の低分子代謝物は薬効を持たず、安全性に対しても影響を与えるないと判断した。

機構は、以上の薬物動態に関する試験成績より、本剤及びリコネイトの薬物動態に差は無いと判断した。

3) 毒性試験

(1) 提出された資料の概略

① 単回投与毒性試験

本剤及びリコネイトの試験は異なる試験計画書に基づき実施されているが、両剤を比較するために併せて評価がなされている。

本剤及びリコネイトのラットでの比較では、本剤 475、1,900、4,750IU/kg (2.5、10、25mL/kg) 又はリコネイト 946、2,365IU/kg (10、25mL/kg) を単回静脈内投与し、その毒性を比較検討した。両剤共にいずれの用量においても毒性の発現がなく、各々の概略の致死量は最高用量である 4,750IU/kg (ヒト最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)の 158 倍) 及び 2,365IU/kg 以上と推定された。

本剤及びリコネイトのウサギでの比較では、本剤 475、1,900、4,750IU/kg (2.5、10、25mL/kg) 又はリコネイト 946、2,365IU/kg (10、25mL/kg) を単回静脈内投与し、その毒性を比較検討した。両剤共にいずれの用量においても毒性の発現がなく、各々の概略の致死量は最高用量である 4,750 及び 2,365IU/kg 以上と推定された。

なお、本剤のサルにおける毒性を類推するため、リコネイトを用いた幼若サル単回投与毒性試験成績が参考資料として提出された。当該資料より、リコネイト 2,500、5,000IU/kg (24.0、48.1mL/kg) を単回静脈内投与した結果、いずれの用量においても毒性の発現がなく、概略の致死量は 5,000IU/kg 以上と推定された。

② 反復投与毒性試験

本剤を用いた反復投与毒性試験は実施されていないため、本剤のサルでの毒性を類推

する参考資料として、リコネイトを用いたサル反復投与毒性試験成績が提出された。また、本剤に含有される添加剤について、ラット及びウサギにおける反復静脈内投与試験が実施された。

リコネイトを用いたサル 28 日間反復静脈内投与(125、250、500IU/kg/日(1、2、4mL/kg/日))では、いずれの用量においてもリコネイトに関連すると思われる毒性の発現がなく、無毒性量は最高用量である 500IU/kg/日以上と推定された。なお、抗体産生に関しては、投与 2 及び 4 週目、並びに回復期間終了時にリコネイト投与各群で抗 FVIII 中和抗体及び抗ヒト血清アルブミン(HSA)抗体が検出されたが、いずれの群においても抗チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)たん白質抗体、抗ウシ血清アルブミン(BSA)抗体及び抗ヒト von Willebrand 因子(vWF)抗体は検出されなかった。

添加剤のラット 30 日間反復投与毒性試験では、本剤から有効成分を除いた添加剤溶液(以下、添加剤溶液)を 10、25、40mL/kg/日静脈内投与した。全試験期間を通じ死亡例はなく、一般状態等にも添加剤各群と対照群(生理食塩液)との間で差異がなかったことから、無毒性量は最高用量である 40mL/kg/日以上と推定された。添加剤のウサギ 30 日間反復投与毒性試験では、添加剤溶液を 10、25、40mL/kg/日静脈内投与した。死亡例は、25mL/kg/日群の雄 1 例で認められた(投与開始 3 日後)。死因は興奮による脊髄の損傷と推察されたが、明確にし得なかった。結果として、一般状態等において添加剤各群と対照群(生理食塩液)との間で差異がなかったことから、添加剤溶液の無毒性量は最高用量である 40mL/kg/日以上と推定された。なお、添加剤溶液の用量 40mL/kg/日は、ヒト最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)を投与する際に 250、500、1,000IU 製剤を使用した場合、本剤は 1 バイアル中の添加剤の量が一定で有効成分量のみ異なる製剤であることから、各々 67、133、267 倍に相当する。

③ 遺伝毒性試験

FVIIIが DNA 等に直接作用するという報告はないこと等の理由により、実施されなかった。

④ がん原性試験

FVIII 製剤は、作用機序からみてがん原性に対する懸念が考えられず、長年にわたる広範な臨床使用経験から、がん原性と関連した有害事象／副作用は報告されていないこと等の理由により、実施されなかった。

⑤ 生殖発生毒性試験

血友病 A は劣性伴性遺伝する疾患であり、通常男性のみに発症すること、FVIII製剤は長年にわたり広く臨床使用されているが、男性生殖能等と関連した有害事象／副作用は報告されていないこと等の理由により、実施されなかった。

⑥ 局所刺激性試験

本剤及びリコネイトのウサギでの局所刺激性を比較するために、左耳に本剤 190IU/mL 又はリコネイト 94.6IU/mL を 10mL 単回静脈内投与、又は 0.2mL 単回静脈周囲投与した。右耳には対照として生理食塩液を同様に投与した。その結果、本剤及びリコネイトはウサギ耳静脈及び静脈周辺組織に対して局所刺激性を有しなかった。

⑦ その他の毒性試験

製剤中に微量に残存する可能性がある CHO たん白質、ヒト vWF 及びマウス IgG の免疫毒性については、リコネイトのサル反復投与毒性試験において、抗 CHO たん白質抗体、抗 BSA 抗体及び抗ヒト vWF 抗体が検出できなかったことから、これらに対する抗体産生状況についての詳細は、本邦で実施された臨床試験及び海外で実施された臨床試験における測定結果に基づき評価した。血友病 A 患者に本剤を 24~28 週間静脈内投与した本邦での臨床試験において、抗 CHO たん白質抗体値、抗マウス IgG 抗体値及び抗ヒト vWF 抗体値は 15 症例全例で陰性であった。また、本剤の海外臨床試験で投与開始前と治験期間中との比較において、FVIIIインヒビターの発現は 107 症例中 1 症例のみであり、抗 CHO たん白質抗体値は評価対象症例 106 症例中 1 例のみで上昇し、抗マウス IgG 抗体値は 106 症例中 3 例で上昇した。しかしながら、これら抗体値が上昇したいずれの症例においても、これらの上昇に伴うアレルギー反応と考えられる有害事象は発現しなかった。また、抗ヒト vWF 抗体値の上昇は評価対象症例 104 症例中いずれにも認められないと報告されている。ただし、これらは限定された条件下での成績であることから、臨床使用にあたってはアレルギー反応等の副作用の発現に留意すべきであると考える。

また、トリ(n-ブチル)リン酸(TNBP)及びトリトン X-100 の毒性に関して、本剤にはウイルス不活化工程で用いる TNBP 及びトリトン X-100 が不純物として残留するため、これらの製造工程での規格値が各々 [redacted] μg/1,000IU 以下に規定されている。これらの限度値は、本剤のヒト最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時では [redacted] μg/kg/回となる。TNBP の単回静脈内投与毒性については、雌ラットでの試験成績が報告されている。これによると、80mg/kg では運動協調性の消失、軽度な麻酔作用及び消耗が観察されたが、死亡例はなく、100mg/kg では麻酔作用、重度の呼吸困難、呼吸停止及び死亡例が認められて

いる。従って、本剤の最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時の TNBP の限度値(■ μ g/kg/回)は、ラットでの単回静脈内投与による最小致死量 100mg/kg の *約1/70000 倍となる。トリトン X-100 の単回静脈内投与毒性についての報告はないが、腹腔内投与によるマウスでの試験成績が報告されている。これによると、LD₅₀ 値は 153.6±15.5mg/kg と算出され、最高耐用量は 80mg/kg であった。従って、本剤の最高臨床推奨用量(30IU/kg/回)使用時のトリトン X-100 の限度値(■ μ g/kg/回)は、マウスでの単回腹腔内投与による LD₅₀ 値 153.6mg/kg の *約1/100000 倍となる。反復投与毒性については、ウサギに TNBP を 4、40、400 μ g/kg/日の用量で 13 週間静脈内投与した結果、病理学的毒性変化は認められなかつたという報告がある。また、ラット及びイヌに TNBP とトリトン X-100 を 1:5 の割合で 13 週間併用静脈内投与した結果、ラットでは各々 300 μ g/kg/日 + 1,500 μ g/kg/日の用量で 1/50 例が死亡したが、イヌでは各々 500 μ g/kg/日 + 2,500 μ g/kg/日の用量で軽微な血液学的変化のみが認められたという報告がある。以上から、本剤中に不純物として残存する TNBP 及びトリトン X-100 は各種実験動物での単回及び反復投与による毒性発現量に関する文献情報から安全域が大きいと推測され、本剤中に残存する TNBP あるいはトリトン X-100 に関連する安全性は確保されていると判断している。

(2) 機構における審査の概略

機構は、リコネイトの反復投与毒性試験の結果を用いて、本剤の反復投与毒性を類推した妥当性及び本剤が 1 日に複数回投与された場合の安全性について説明を求めるとともに、TNBP 及びトリトン X-100 についても同様の説明をするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤とリコネイトの原薬のアミノ酸配列等について比較した結果、原薬のアミノ酸組成及び配列はリコネイトと同じであり、シアル酸に関してトリシアル化及びテトラシアル化オリゴ糖割合がリコネイト原薬よりもわずかに低いことを除いて、両原薬は物理的化学的性質、免疫化学的性質及び生物学的性質が類似することを確認した。また、本剤は添加剤成分がリコネイトと異なるが、ラット及びウサギの 30 日間反復投与毒性試験により、添加剤は最高用量でも毒性を発現しないことが示されている。これらのことから、リコネイトについての非臨床試験成績は、本剤の毒性を類推する資料として利用可能と判断した。

リコネイトのサル 28 日間反復投与毒性試験では、500IU/kg/日の投与においても毒性を発現しなかつた。また、本剤は症状に応じて 1 日に複数回投与されることがあるが、本剤の各臨床試験成績をみると、1 日の最大投与経験は、国内試験では 110IU/kg (4 回投与)、海外主要試験では 226IU/kg (3 回投与)、海外小児試験では 228IU/kg (2 回投与)、

海外手術時投与試験では 288IU/kg (4 回投与) であり、サル反復投与毒性試験における 500IU/kg/日は、これらの臨床試験で用いられた 1 日最大用量よりも多かった。リコネイトはサル単回投与毒性試験において 5,000IU/kg の大量投与によっても、また、本剤はラット及びウサギでの単回投与毒性試験において 4,750IU/kg の大量投与によっても毒性を発現しなかった。さらに、原薬であるルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)はラットでの薬物動態試験において反復投与による蓄積性は認められておらず、その生体内挙動は単回投与の繰り返しであることが示されている。以上のように、サル反復投与毒性試験の成績に加え、各種動物での単回投与毒性試験及びラットでの薬物動態試験の成績を以って、本剤の大量臨床使用時の安全性を総合評価して担保されているものと判断した。

また、TNBP 及びトリトン X-100 について、これらの限度値は、本剤の用法・用量上の最高臨床用量(30IU/kg/回) 使用時に換算すると各々 [REDACTED] μg/kg/回となる。本剤は症状に応じて、1 日に複数回臨床使用される可能性があるが、前述のごとく、臨床最大用量であった 288IU/kg/日 使用時の TNBP 及びトリトン X-100 の限度値である [REDACTED] μg/kg/日 と比較することにより、これらの安全域を評価した。TNBP について、ラット単回静脈内投与による最小致死量 100mg/kg は、限度値 [REDACTED] μg/kg の *約7000 倍となる。また、トリトン X-100 について、マウス単回腹腔内投与による LD₅₀ 値 153.6mg/kg は、限度値 [REDACTED] μg/kg の *約10000 倍となる。反復投与毒性について、ウサギに TNBP を 13 週間静脈内投与した報告から、その無毒性量 400 μg/kg/日 は、限度値 [REDACTED] μg/kg/日の *約30 倍となる。また、ラット及びイヌに TNBP とトリトン X-100 を 1 : 5 の割合で 13 週間併用静脈内投与した報告から、ラット及びイヌでの TNBP 及びトリトン X-100 の毒性発現量は、限度値 [REDACTED] μg/kg と比較すると十分に大きいといえる。これらのことから、本剤の TNBP あるいはトリトン X-100 と関連する安全性は確保されていると判断した。

機構は、リコネイトを用いたサル 28 日間試験において、APTT の延長が見られたことについて、当該試験で増加した抗 FVIII 中和抗体との関係及びヒトにおけるリスクについて、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

FVIII の cDNA 配列あるいはアミノ酸配列は、マウス、ラット、イヌ、ブタ及びヒトについて解明されており、生物種間で相同部分及び相違部分を有することが示されている。サルについてはこのような報告はないが、リコネイトを投与したサル全例で抗 FVIII 中和抗体が検出されたことから、サル FVIII もヒトとの間で相違部分を有することが推測され、当該抗体は、異種動物に投与した際に一般的に認められるヒトたん白質に対する抗体であ

ると考えられる。一方、本試験において一部のサルに APTT の延長が認められたことから、ヒト FVIIIに対する中和抗体が発現し、これがサル FVIII活性に対して阻害作用を有することも示唆された。

ヒトにおけるリスクについて、血友病 A 患者では、ヒト FVIII製剤を反復使用することにより、一部の患者にインヒビターが產生されることが知られている。サル反復投与毒性試験では、ヒト FVIIIに対する中和抗体が全例で認められたが、サルとヒトでは中和抗体及びインヒビターの発現の様相が異なると考えられるため、サルでの中和抗体の発現に関する試験成績をヒトに当てはめることは困難であると考える。なお、本剤とリコネイトとは物理的化学的性質等の品質プロファイルが類似し、国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後調査等の成績において、本剤とリコネイトのインヒビター発現に違いはないことが示されていることから、本剤のヒトにおける第VIII因子インヒビター発現のリスクは、リコネイトと同程度であると考える。

以上、機構は申請者の回答を了承した。

機構は、本剤の毒性プロファイルはリコネイトと同等であると考える。

4. 臨床試験に関する資料

1) 提出された資料の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験が 4 試験提出され、そのうち主要試験である第 II / III 相試験の安全性のみ評価資料とした。

(1) 国内第 II / III 相臨床試験(試験番号 BLB-200-01、資料 5.3.5.1-1、公表論文：なし、治験実施期間 20■年■月～20■年■月)

概要

10 歳以上の治療歴のある血友病 A 患者(以下、PTPs : Previously Treated Patients)で、血漿中血液凝固第VIII因子(FVIII)活性が 2%以下かつ組み入れ前に既存の FVIII製剤を概算で 150 回以上投与されている患者を対象として、本剤の薬物動態、免疫原性、止血効果及び安全性を評価する目的で、ランダム化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が国内 10 施設で実施された。スクリーニング時に FVIIIインヒビターが陽性と判断された患者及び過去に FVIIIインヒビター価が 1.0BU/mL を超えた患者は除外された。

本試験は 2 つの試験から構成され、Part I 試験では、本剤及びリコネイト(ともに 50

± 5 IU/kg)をランダム化非盲検 2×2 クロスオーバー法で単回投与し生物学的同等性が検討された。Part II試験では、出血時に本剤 10~50IU/kg を静脈内投与し、6か月(24~28週間)における本剤の止血効果、免疫原性及び安全性が非盲検非対照で検討された。また、出血が予測される場合には 25~40IU/kg が静脈内投与された。

薬物動態に関しては、「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項を参照のこと。

結果

本剤とリコネイトの生物学的同等性の検証に必要な例数は 12 例とされ、本試験の目標症例数 15 例に対し、15 例が登録され、全例が Part I 試験及び Part II 試験を完了し安全性解析集団とされた。除外基準に抵触した 2 例(過去に FVIII インヒビター価が 1.0BU/mL を超えたことがあった)を除いた 13 例が有効性解析対象集団とされた。

15 例の患者背景は、性別：男性 15 例(100%)、平均年齢 \pm SD(範囲)：29.5 \pm 14.9 歳(10~72 歳、18 歳以下は 2 例)、平均身長 \pm SD(範囲)：168.1 \pm 9.4cm (144.4~180.4cm)、平均体重 \pm SD(範囲)：63.2 \pm 16.1kg (43.0~111.5kg)、FVIII 活性：1%以下 12 例(80%)、1.1%以上 2%以下 3 例(20.0%)であった。

① 有効性

Part II 試験における有効性評価項目は、各出血に対して十分な止血効果を得るのに要した本剤の投与回数及び総投与量、出血が予測され定期的に投与を行った場合の 1 か月あたりの平均出血回数並びに各出血における止血効果とされた。止血効果は以下の基準に従って判定された。

表 4-1 止血効果判定基準

評価	基準
著効	初回のみの単回投与で約 8 時間以内に痛みの明らかな消失あるいは(及び)出血の客観的徵候(例：腫脹、圧痛、関節内出血の場合は関節可動域の減少)の明らかな改善が得られた。
有効	初回投与後約 8 時間以内に痛みの軽減あるいは(及び)出血の客観的徵候の改善が得られた(明らかな改善を得るために追加投与した、あるいは追加投与が必要であったと判断された)。
やや有効	初回投与後約 8 時間以内に痛みあるいは(及び)出血の客観的徵候のある程度の改善が得られた。
無効	痛みあるいは(及び)出血の客観的徵候の症状の改善が得られなかった、あるいはそれらが悪化した。

Part II 試験中に 13 例 170 件で出血が認められた。出血部位は関節内：12 例 121 件(71.2%)、筋肉内：6 例 30 件(17.6%)、皮下・口腔内等：4 例 6 件(3.5%)、血尿・体腔内等：3 例 3 件(1.8%)、その他：3 例 3 件(1.8%)、2 か所以上：4 例 7 件(4.1%)であった。

170 件中 120 件(70.6%)が「著効」、45 件(26.5%)が「有効」と判定され、有効率(「著効」又は「有効」の割合)は 97.1% (両側 95% 信頼区間(CI) : 93.3~99.0%) であった。108 件の出血(63.5%)では、1 回の投与で止血効果が得られ、40 件(23.5%)では 2 回、11 件(6.5%)では 3 回の投与が行われ、4 回以上の投与を必要としたものは 11 件(6.5%) であった。平均投与回数(範囲)は 1.7 回(1~9 回)で、各出血に対して十分な止血効果を得るのに要した本剤の総投与量(平均値±SD)は、 38.6 ± 30.6 IU/kg(範囲 : 8.5~246.6 IU/kg) であった。出血部位による投与量の違いは認めなかった。

表 4-2 出血部位別の止血効果

出血部位	止 血 効 果 N (%)				合計	有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効		
関節内	85 (70.2)	33 (27.3)	3 (2.5)	0	121	97.5
筋肉内	21 (70.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	0	30	96.7
皮下・口腔内等	6 (100.0)	0	0	0	6	100.0
血尿・体腔内等	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3	100.0
その他	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3	100.0
2か所以上	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	7	85.7
合計	120 (70.6)	45 (26.5)	5 (2.9)	0	170	97.1

出血時に本剤が投与された回数は合計 284 回であった。そのうち、出血 1 回あたりの投与量が 10.0IU/kg 未満であったのは 5 回(1.8%)、10.0~20.0IU/kg が 137 回(48.2%)、20.1~30.0IU/kg が 68 回(23.9%)、30.1~40.0IU/kg が 69 回(24.3%)、40.1~50.0IU/kg が 5 回(1.8%) で、50.0IU/kg を超えたものはなかった。

出血が予測されて本剤を投与した場合の 1 か月あたりの自然出血数(「患者さん用投与記録」から外傷による出血でないと判断できるもの)の集計は、投与頻度が 1 回/週未満の症例と 1 回/週以上の症例に分けて行われ、1 回/週以上の場合に本剤を定期的に投与したとみなされた。定期的に本剤を投与した症例は 6 例で、これらの症例における 1 か月あたりの自然出血の回数(平均値)は 1.7 回(範囲 : 0.2~3.5 回) であった。投与頻度が 1 回/週未満であった 7 例における 1 か月あたりの自然出血の回数(平均値)は 2.9 回(範囲 : 1.5~4.0 回) であった。

② 安全性

安全性の評価項目は FVII インヒビター発現の有無、抗チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体及び抗 von Willebrand 因子(vWF)抗体産生の有無並びに有害事象とされた。

Part II 試験では 15 例中 13 例 59 件、Part I 及び Part II 試験を併せて 13 例(86.7%) 63

件の有害事象が発現した。

2例以上の症例に発現した有害事象は、「上気道の炎症」が4例8件、「鼻咽頭炎」、「頭痛」が各3例3件、「挫傷」、「単球数増加」が各2例3件、「異常感」、「インフルエンザ」、「関節痛」、「関節腫脹」、「筋力低下」、「咽喉頭疼痛」が各2例2件であった。他に、「てんかん」が1例2件、「上腹部痛」、「消化器不調」、「単径ヘルニア」、「歯周病」、「痔出血」、「注射部位出血」、「倦怠感」、「末梢性浮腫」、「疼痛」、「発熱」、「注射部位腫脹」、「中耳炎」、「副鼻腔炎」、「転倒」、「ワクチン接種合併症」、「血中尿素增加」、「好酸球数増加」、「好中球数減少」、「食欲不振」、「脱水」、「背部痛」、「筋痛」、「ストレス症状」、「鼻漏」、「皮下出血」、「発疹」、「蕁麻疹」、「高血圧」、「ほてり」が各1例1件ずつ認められ、いずれも中等度以下(軽度36件、中等度27件)であった。

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3例(20.0%)に計4件認められた。その内訳は「ほてり」が1例、「異常感」及び「頭痛」が1例、「単球数増加」が1例であったが、いずれも軽度であり、「単球数増加」が182日間持続した以外は1日で回復した。

なお、Part I 試験においては、本剤投与後に15例中2例(13.3%)に3件、リコネイト投与後に15例中3例(20.0%)に3件の有害事象が認められ、その内訳は、本剤群が「食欲不振」、「ほてり」、「倦怠感」であり、リコネイト群が「倦怠感」、「筋痛」、「関節痛」であった。いずれも非重篤かつ軽度で、治験薬との因果関係が否定できなかったのは「ほてり」のみであった。

本治験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、Part II 試験において1例(6.7%)に2件認められた。その内訳は、被験者コード：101-01の21歳男性に、本剤が最初に投与されて193日目に「注射部位出血」及び「注射部位腫脹」が認められたが、11日間で回復した。治験薬との因果関係は否定された。

有害事象のために治験を中止した症例はなかった。

臨床検査値は、Part I 試験において、好酸球の有意な減少及び好中球の有意な上昇が認められた。Part II 試験(スクリーニング時、4、12及び24週目(終了時)に測定)においては、血小板数、血糖、血清ナトリウム及び血清クロールの有意な上昇並びに血清クレアチニンの有意な減少が認められた。いずれの臨床検査値の変動も基準値内の変動であった。バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)にも臨床的に意義のある変動は認められなかった。

本治験期間を通じて FVIIIインヒビターの発現は認められず(95%CI : 0.0~20.0%*)、抗 CHO たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体又は抗 vWF 抗体が陽性と判定された症例も認められなかった(各々の発現率 95%CI : 0.0~21.8%)。

(2) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(資料 5.3.5.1-2、試験番号 069901、公表論文：なし、治験実施期間 20■年■月～20■年■月)

概要

10 歳以上で血漿中 FVIII活性が 2%以下の血友病 A の PTPs(既存の FVIII製剤を 150 実投与日以上投与)を対象として、本剤の薬物動態、免疫原性、止血効果及び安全性を評価する目的で、本剤(パイロット製剤)とリコネイトとのランダム化 2×2 クロスオーバー法による生物学的同等性試験(Part 1 試験)、本剤のパイロット製剤の定期補充療法における有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験(Part 2 試験)並びに本剤のパイロット製剤と市販予定製剤とのランダム化二重盲検 2×2 クロスオーバー法による生物学的同等性試験(Part 3 試験)の 3 つの Part から構成される多施設共同試験(以下、海外主要試験)が海外 24 施設で実施された。

症例は Part 1+Part 2 試験又は Part 2+Part 3 試験のいずれかに無作為に割り付けられ、Part 1+Part 2 試験に割り付けられた症例は Part 2 試験終了時、Part 2+Part 3 試験に割り付けられた症例は Part 2 試験開始時に FVIIIの回収率が測定された。

Part 1 試験では、本剤(パイロット製剤)及びリコネイトが 2×2 クロスオーバー法でそれぞれ 50±5IU/kg 単回投与された。Part 2 試験では、全登録症例を対象に、定期補充療法(25~40IU/kg を 3~4 回/週)で 75 実投与日以上の投与期間における止血効果、免疫原性及び安全性が検討された。Part 3 試験では、本剤のパイロット製剤及び市販予定製剤が 2×2 クロスオーバー法でそれぞれ 50±5IU/kg 単回投与された。

薬物動態は「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項を参照のこと。

結果

本剤の免疫原性の評価に必要な例数は、本剤の投与期間が 75 日実投与日以上の例数として 81 例とされ、脱落例を見込んだ本試験の目標症例数 111 例に対し、111 名が登録され、Part 1+Part 2 試験に 56 例、Part 2+Part 3 試験に 55 例が割り付けられた。うち 54 例ずつが治験薬を 1 回以上投与され、9 例(8.1%)が治験を中止した。

Part 1~3 試験のいずれかの試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された 108 例のうち、

* FVIIIインヒビター発現率の信頼区間算出には Poisson 法を用いた。なお、発現数が 0 の場合には rule of three を用いた。

試験期間中に1件以上の出血が認められた84例が、止血効果の評価対象とされた。定期補充療法の効果は、Part 2試験で本剤を少なくとも1回投与された107例のうち75実投与日までに1件以上の出血が認められた75例が評価対象とされた。

安全性及び免疫原性の評価は、本剤が少なくとも1回投与された107例が対象とされた。

本試験に登録された111例の背景は、性別：男性111例(100%)、年齢10～18歳：62例(55.9%)、19歳以上49例(44.1%)、人種：白人103例(92.8%)、黒人7例(6.3%)、アジア人1例(0.9%)、FVIII活性：1.0%以下：107例(96.4%)、1.1～2.0%：4例(3.6%)、平均身長±SD：169.3±13.0cm、平均体重±SD：65.8±16.7kgであった。

出血時の投与例数は83例、定期補充療法の投与例数は107例、実投与日数平均値(範囲)は116.7日(17～200日)、定期補充療法時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は28.7IU/kg(4.6～100.2IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は3,891.3IU/kg(766.7～9,194.9IU/kg)であった。

① 有効性

Part 2試験における有効性評価項目は、出血時における止血効果として、各出血に対して十分な止血効果を得るのに要した本剤の投与回数、国内試験と同様の4段階の止血効果(表4-1)とされ、定期補充療法における有効性として、出血の発現件数、症例あたり及び1か月あたりの出血の発現率、投与0～24時間後又は24～48時間後における出血の発現件数とされた。

試験期間中84例に526件の出血が認められ、そのうち510件に対して本剤が投与された。出血の内訳は自然発生が162件(31.8%)、外傷に続発したものが228件(44.7%)及び不明が120件(23.5%)であった。

出血に対する止血効果は、510件の出血に対して「著効」又は「有効」が439件(86.1%)、「やや有効」が61件(12.0%)、「無効」が1件(0.2%)及び「不明」が9件(1.8%)で、有効率は86.1%であった。

510件の出血に対して、止血に要した投与回数は、411件(80.6%)で1回、62件(12.2%)で2回、15件(2.9%)で3回であり、4回以上の投与を必要としたものは22件(4.3%)であった。1症例あたりの投与回数平均値(範囲)は133回(18～234回)、1出血あたりの総投与量の平均値(範囲)は52.2IU/kg(9.4～831.6IU/kg)であった。

Part 2試験において、75実投与日までに75例に274件の出血が認められ、うち38例74件(27.0%)が自然発生の出血、48例126件(46.0%)が外傷に続発した出血及び35例74件(27.0%)が原因不明の出血であった。

本剤投与後に認められた出血数は、0～24時間で274件中72件(26.3%、37/75例)、

24～48時間後で100件(36.5%、48/75例)であり、48時間以内に認められた出血総数は172件(62.8%)であった。

② 安全性

試験において、107例中99例(92.5%)に848件の有害事象が発現した。

5%以上の症例に認められた有害事象は、下表の通りである。

表4-3 海外主要試験における有害事象一覧

有害事象(MedDRA Ver. 6.1、PT)	発現例数		発現件数
	(N=107)	(%)	
「頭痛」	38	(35.5)	115
「関節損傷」	31	(29.0)	75
「四肢損傷」	25	(23.4)	55
「関節痛」	21	(19.6)	51
「損傷」	21	(19.6)	43
「咳嗽」	16	(15.0)	26
「鼻咽頭炎」	16	(15.0)	23
「転倒」	16	(15.0)	20
「発熱」	15	(14.0)	21
「咽喉頭疼痛」	12	(11.2)	14
「上気道感染」	11	(10.3)	13
「四肢痛」	10	(9.3)	16
「鼻閉」	10	(9.3)	12
「副鼻腔炎」	8	(7.5)	12
「スポーツ損傷」	7	(6.5)	24
「関節腫脹」	7	(6.5)	9
「恶心」	7	(6.5)	8
「浮動性めまい」	7	(6.5)	7
「背部痛」	6	(5.6)	7
「嘔吐」	6	(5.6)	6

107例中7例(6.5%)に19件の副作用が発現した。発現率が1%以上の副作用は「浮動性めまい」(3/107例(2.8%))及び「頭痛」(2/107例(1.9%))であったが、いずれも非重篤で、頭痛の1件(重度)を除きすべて中等度又は軽度で、発現当日又は翌日に回復した。

本治験に死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は107例中6例(5.6%)に10件(被験者コード:07002「心房細動」、被験者コード:11003「カテーテル関連感染」、被験者コード:110011「出血」、被験者コード:190003「尿道拡張(術)」、被験者コード:200005「転倒」、「関節腫脹」、「腫脹」、「損

傷」、「血尿」、被験者コード：31001「転倒」)発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

Part 2 試験における臨床検査値異常が最も多く認められた検査項目はアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)で、次いでアルカリフォスファターゼ(ALP)であったが、異常はともに C 型肝炎ウイルス(HCV)陽性例(12 例)において主に認められた。バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)については臨床的に意義のある変動は認められなかつた。

免疫原性については、FVIIIインヒビターの発現(2.0BU/mL)が 55 歳男性の 1 例(被験者コード：120001)で認められた。本症例は、Part 2 試験の 26 実投与日に実施した検査において、Bethesda 法で測定した FVIIIインヒビター価が 2.0BU/mL であったが、FVIIIインヒビターの発現に関連した臨床症状は認められなかつた。定期補充療法不遵守により医師の判断で試験を中止したが、8 週間後の検査では FVIIIインヒビターは検出されなかつた。5BU/mL を超える FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は 0.0～2.80%、5BU/mL 以下の FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は 0.02～3.45% であった。

抗 CHO たん白質抗体価及び抗マウス IgG 抗体価の有意な上昇が、それぞれ 1/106 例(0.9%)及び 3/106 例(2.8%)で認められたが、これらの抗体価が有意に上昇した症例で、抗体価の上昇に伴つたアレルギー反応と考えられる有害事象は認められなかつた。

(3) 海外第 II/III 相継続投与試験(資料 5.3.5.2-4、試験番号 060102、公表論文：なし、治験実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月、参考資料)

概要

海外主要試験(試験番号 069901)を完了した症例を対象とした、多施設共同継続投与試験が海外 15 施設で実施された。本試験は申請時には中間報告書が提出されていたが、審査期間中に最終報告書が提出された。Part 1 試験では、海外主要試験の Part 1 及び 2 試験に割り付けられた症例を対象として、海外主要試験の Part 1 試験における本剤(パイロット製剤)の薬物動態と、海外主要試験の Part 2 試験においてパイロット製剤を 75 実投与日以上投与した後の本剤(市販予定製剤)の薬物動態が比較された。Part 2 試験では、海外主要試験を完了した全症例を対象に、市販予定製剤の免疫原性、止血効果及び安全性が検討された。

用法用量は、Part 1 試験では海外主要試験の Part 1 試験と同一の用量(50 ± 5 IU/kg)が投与され、Part 2 試験では標準的定期補充療法(25～40IU/kg、週 3～4 回)、医師が決定した用法・用量での定期補充療法、あるいは必要時投与のうち医師が選択した用法・用量に従つて全症例に本剤が投与された。投与期間は Part 2 試験において 50 実投与日

以上とされた。

結果

本試験では薬物動態プロファイルを検討するのに必要な 12 例以上の登録が計画され、Part 1 試験又は Part 2 試験に 82 例(34 例は Part 1 試験、Part 2 試験共に登録、残り 48 例は Part 2 試験のみに登録)が登録されたが、Part 1 試験登録 34 例中 1 例(被験者コード: 030004)は治験実施計画書不適格のため Part 2 試験に移行せず、Part 2 試験では、81 例が登録された。

本試験では、Part 2 試験においてラベルを取り違えて貼付した可能性のある治験薬(2 ロット: MT02403H、MT01203FB)が 7 医療機関、20 例の症例に使用されたため、最終報告書では、Part 2 試験に参加した 81 例について、ラベル貼付ミスの可能性がある治験薬を初めて使用した日から試験終了又は中止日までの有効性に関するすべての記録を除外したデータセット(以下、Censored 有効性データセット)で、有効性を評価した。安全性の解析は、82 例が対象とされた。

登録された 82 例の背景は、性別: 男性 82 例(100%)、年齢: 10~18 歳 41 例(50.0%)、19 歳以上 41 例(50.0%)、人種: 白人 77 例(93.9%)、黒人 4 例(4.9%)、アジア人 1 例(1.2%)、平均身長±SD: 171.2±10.4cm、平均体重±SD: 68.0±16.0kg であった。

82 例中出血時の投与例数は 69 例、定期補充療法の投与例数は 81 例、出血治療における投与回数平均値(範囲)は 19.0 回(1~181 回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は 240.6 回(28~392 回)、出血治療時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 35.4IU/kg(11.5~85.4IU/kg)、定期補充療法時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 30.8IU/kg(5.7~84.7IU/kg)、合計の累積投与量平均値(範囲)は 7,907.1IU/kg(49.7~16,583.2IU/kg) であった。

① 有効性

Part 2 試験において 70 例の症例に合計 822 件の新たな出血が認められ、各症例における投与方法の内訳は標準的定期補充療法が 27 例、医師が決定した用法・用量での補充療法が 23 例、出血時治療のみが 0 例、3 つの療法を組み合わせた治療が 31 例であった。組み合わせて治療を行った 31 例については、それぞれの投与方法ごとに重複して集計した。出血が認められたのは標準的定期補充療法が 28 例 465 件、医師が決定した用法・用量の定期補充療法が 29 例 296 件、出血時治療が 9 例 61 件であった。出血の原因は、自然発生の出血が 226 件(27.5%)、外傷に続発した出血が 375 件(45.6%)及び原因不明の出血が 221 件(26.9%)で、術後出血はなかった。止血効果は本剤の投与が不要であった 2 件を除いた 820 件で評価され、660 件(80.5%)が「著効」又は「有効」、「や

「や有効」が 139 件(17.0%)、「無効」が 1 件(0.1%)、「不明」は 20 件(2.4%)であった。止血を得るのに要した本剤の投与回数は、「著効」又は「有効」と評価された 660 出血中では、1 回のみが 421 件(63.8%)、2 回が 175 件(26.5%)、3 回が 16 件(2.4%)、4 回以上が 48 件(7.3%)であり、「やや有効」と評価された 139 件中では、1 回のみが 90 件(64.7%)、2 回が 27 件(19.4%)、3 回が 4 件(2.9%)、4 回以上が 18 件(12.9%)であった。

② 安全性

安全性は、82 例を対象に評価された。

82 例中 79 例(96.3%)に合計 506 件の有害事象が認められた。発現率が 5%以上であった有害事象は、下表の通りである。

表 4-4 海外継続試験における有害事象一覧

有害事象(MedDRA Ver. 7.0, PT)	発現例数		発現件数
	(N=82)	(%)	
「頭痛」	23	(28.0)	60
「鼻咽頭炎」	17	(20.7)	23
「関節痛」	17	(20.7)	22
「咽喉頭疼痛」	15	(18.3)	24
「咳嗽」	14	(17.1)	18
「発熱」	12	(14.6)	14
「上気道感染」	10	(12.2)	11
「関節捻挫」	9	(11.0)	9
「インフルエンザ」	8	(9.8)	11
「鼻漏」	7	(8.5)	7
「インフルエンザ様疾患」	7	(8.5)	7
「副鼻腔炎」	6	(7.3)	7
「関節損傷」	6	(7.3)	6
「季節性アレルギー」	5	(6.1)	9
「嘔吐」	5	(6.1)	6
「上腹部痛」	5	(6.1)	6
「リンパ節症」	5	(6.1)	5

副作用は 4 例に 4 件認められ、「片頭痛」(1 例 1 件)が中等度、「頭痛」(1 例 1 件)、「味覚異常」(1 例 1 件)及び「臨床検査異常(ALT 上昇)」(1 例 1 件)が軽度であった。

死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は 7 例に 11 件(「上腕腹部痛」、「出血」、「細菌感染」、「虫垂炎」、「胆嚢炎」、「下痢」、「痔出血」、「顔面腫脹」、「頭部損傷」、「関節損傷」及び「吐血」各 1 件)発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定され、すべて回復した。

臨床的に有意な異常変動と認められた臨床検査値は9例23件で、その内訳は、「ALT高値」5件(副作用1件含む)、「ヘモグロビン低値」4件、「ヘマトクリット低値」及び「赤血球数低値」各2件、「白血球数高値」、「白血球数低値」、「単球数高値」、「単球数異常」、「好中球数高値」、「好中球数低値」、「リンパ球数高値」、「血小板数高値」、「血糖低値」及び「血液中尿素窒素高値」各1件で、8例22件は、慢性疾患の貧血、鉄欠乏性貧血、崩壊症候群、上気道感染、肝炎等に起因するものと治験医師に判断され、本剤との関連性は否定された。

FVIIIインヒビターを発現した症例はなかった。

(4) 海外小児試験(資料5.3.5.2-5、試験番号060101、公表論文:J Thromb Haemost, 1:P1642, 2003、Blood 102:172 (Abstr), 2003他、治験実施期間20■年■月～20■年■月、参考資料)

概要

6歳未満の治療歴のある血友病A小児患者を対象に、本剤の薬物動態(Part 1試験)、定期補充療法又は出血時投与における本剤の有効性及び安全性(Part 2試験)の検討を目的として、多施設共同非盲検非対照試験が海外23施設で実施された。本試験は申請時には中間報告書が提出されていたが、審査期間中に最終報告書が提出された。

Part 1試験では本剤50±5IU/kgが単回静脈内投与された。Part 2試験では、1) 25～50IU/kgの3～4回/週投与による標準的定期補充療法、2) 治験医師が決定した用法・用量での定期補充療法、3) 出血時投与のいずれかで本剤が投与された。投与期間は50実投与日以上又は6か月とされた。

薬物動態は「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項参照のこと。

結果

50名以上の登録が計画され、53例が登録された。Part 2試験においてラベルを取り違えて貼付した可能性のある治験薬(2ロット:MT02403H、MT01203FB)が4医療機関、12例の症例に使用されたため、Part 1試験を終了しPart 2試験に参加した53例について、ラベル貼付ミスの可能性がある治験薬を初めて使用した日から、試験終了又は中止日までの有効性に関するすべての記録を除外したデータセット(以下、Censored有効性データセット)で、有効性を評価した。また、試験終了時の補正回収率については、Censored有効性データセットのうち、補正回収率測定時に本剤の投与がラベルを貼り違えた可能性がある治験薬を使用していない46例が評価対象とされた。

本試験に登録された53例の背景は、性別:男性52例(98.1%)、女性1例(1.9%)、平

均年齢±SD:3.1±1.46歳、人種:白人48例(90.6%)、黒人3例(5.7%)、不明2例(3.8%)、平均身長±SD:99.4±12.6cm、平均体重±SD:16.6±4.5kgであった。

出血時の投与例数は45例、定期補充療法の投与例数は52例、出血治療における投与回数平均値(範囲)は12.2回(1~52回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は140.0回(2~248回)、出血治療時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は42.9IU/kg(8.5~161.2IU/kg)、定期補充療法時の1回あたりの投与量の平均値(範囲)は44.2IU/kg(6.2~207.8IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は出血治療時521.0IU/kg(21.2~2,445.4IU/kg)、定期補充療法時6,186.8IU/kg(325.7~19,395.0IU/kg)であった。

① 有効性

Part 2 試験での有効性評価対象53例中44例に409件の出血が認められた。出血は、自然発生の出血が14例73件、外傷に続発した出血が40例198件及び原因不明の出血が27例136件で、術後出血は1例2件に認められた。409件の出血のうち、本剤の投与が不要であった50件及び判定結果が収集されていない5件を除いた354件の出血に対する本剤の投与回数は、1回が277件(78.2%)、2回が42件(11.9%)、3回が19件(5.4%)及び4回以上が16件(4.5%)であった。また、332件(93.8%)が「著効」又は「有効」と評価され、「やや有効」が17件(4.8%)、「無効」が0件(0.0%)であった。

また、外科手術又は侵襲的処置が必要となった場合には、血友病A患者の手術管理に関する各実施医療機関の標準的な方法に従い本剤が投与され、術中及び術後の止血効果が下表の基準に従って4段階で評価された。

表4-5 手術中及び術後の止血効果評価基準

時期 判定	術中	術後
著効	術中の出血が年齢、性別、身長が同様で止血正常な場合にその術式で予測された平均出血量よりも少ないか同等。	術後の止血が他の市販FVIII製剤と同等又はそれ以上である。
有効	術中の出血がその術式で予測された平均出血量よりも多いが、最大出血量が止血正常の場合で予測されたよりも少ないか同等。	術後の止血が他の市販FVIII製剤とほぼ同じである。少なくとも止血管理の質において悪影響はない。
やや有効	術中の出血がその術式から予測された最大出血量より多いが、止血は達成された。	術後の止血が明らかに最適な状態より劣るが、他の治療への変更なしに本剤の投与が継続できる。
無効	止血管理ができず、凝固因子製剤の変更が必要であった。	決定的な出血が起こり、治療の変更が必要である。

外科手術又は侵襲的処置時の止血効果は5例で評価され、術中の止血効果は「著効」又は「有効」が3例、「不明」が2例で、術後の止血効果は「著効」又は「有効」が3例、「不明」が2例であった。外科手術又は侵襲的処置時の予測出血量に対する実出血

量の割合は、平均予測出血量及び最大出血量について中央値(範囲)がそれぞれ 1.0(0.5 ~1.3)及び 0.5(0.3~1.0)であった。

② 安全性

有害事象は安全性解析対象集団 53 例中 52 例(98.1%)に 552 件認められた。発現率が 5%以上であった有害事象は下表のとおりである。

表 4-6 海外小児試験における有害事象一覧

有害事象(MedDRA Ver. 7.1, PT)	発現例数		発現件数
	(N=53)	(%)	
「咳嗽」	31	(58.5)	66
「発熱」	29	(54.7)	73
「鼻咽頭炎」	19	(35.8)	39
「下痢」	14	(26.4)	20
「鼻閉」	12	(22.6)	22
「耳感染」	12	(22.6)	18
「嘔吐」	12	(22.6)	16
「頭痛」	10	(18.9)	25
「耳痛」	9	(17.0)	11
「インフルエンザ」	9	(17.0)	10
「鼻漏」	7	(13.2)	13
「上気道感染」	7	(13.2)	10
「咽喉頭疼痛」	6	(11.3)	9
「外傷性疼痛の増強」	6	(11.3)	6
「水痘」	6	(11.3)	6
「中耳炎」	5	(9.4)	5
「結膜炎」	5	(9.4)	5
「扁桃炎」	4	(7.5)	4
「腹痛」	4	(7.5)	4
「皮膚裂傷」	4	(7.5)	4
「癰瘍」	4	(7.5)	4
「頭部損傷」	3	(5.7)	5
「上腹部痛」	3	(5.7)	4
「カテーテル関連感染」	3	(5.7)	4
「挫傷」	3	(5.7)	4
「肺炎」	3	(5.7)	4
「擦過傷」	3	(5.7)	3
「咽頭炎」	3	(5.7)	3
「レンサ球菌性咽頭炎」	3	(5.7)	3
「喉頭炎」	3	(5.7)	3
「過敏症」	3	(5.7)	3
「顔面損傷」	3	(5.7)	3
「関節損傷」	3	(5.7)	3
「四肢痛」	3	(5.7)	3

軽度が 463 件で、中等度が 75 件及び重度が 14 件であった。

副作用は 2 例(3.8%)、6 件(1.1%)（「眼の炎症」、「喉頭炎」、「インフルエンザ」、「記憶障害」、「振戦」及び「蒼白」各 1 件）に認められたが、軽度～中等症で、投与を中止することなく全例回復した。

重篤な有害事象は 11 例(20.8%)に 15 件（「カテーテル関連感染」3 件、「ロタウイルス胃腸炎」2 件、「菌血症」2 件、「斜頸」、「顔面骨骨折」、「熱性痙攣」、「てんかん」、「喉頭炎」、「嘔吐」、「セラチア感染」及び「喘息」が各 1 件）（軽度 1 件、中等度 8 件、重度 6 件）報告されたが、いずれも本剤との因果関係が否定され、「てんかん」（不変）以外は回復した。

また、FVIIIインヒビターを発現した症例はいなかった。

(5) 海外手術時投与試験(資料 5.3.5.2-6、試験番号 069902、公表論文: J Thromb Haemost, 1:P1643, 2003、Blood, 102:795a-796a, 2003 他、治験実施期間 20■年■月～20■年■月、参考資料)

概要

外科手術、歯科処置又はその他の侵襲的処置を必要とする 5 歳以上の治療歴のある血友病 A 患者（血漿中 FVIII活性が 2%以下）を対象とし、術前、術中及び術後に本剤（パイロット及び市販予定製剤）をボーラス又は持続投与した際の安全性及び止血効果を検討する目的で、国際共同非盲検非対照試験が海外 19 施設で実施された。本試験は申請時には中間報告書が提出されていたが、審査期間中に最終報告書が提出された。

術前の負荷投与量は各症例の血漿中 FVIII活性を 80～120%（歯科処置時は 60～100%でも可とした）まで上昇させるのに必要な量とされ、その後の用法・用量は実施医療機関の標準的治療法に従い、治験医師の判断により決定することとされた。投与期間は 2 週間（整形外科の大手術の場合は手術日から 6 週間まで）とされた。海外主要試験又は継続試験に参加している症例が外科手術又は侵襲的処置を必要とした場合は、手術時投与試験に登録し、手術時投与試験における観察・評価が完了した後に、海外主要試験又は継続試験での投与が再開された。

結果

目標症例数 25 例以上（少なくとも 20%が大手術）に対し、59 例が登録され、そのうち 2 例（同意の撤回 1 例、手術未実施 1 例）が治験を中止した。手術が行われなかつた 1 例を除いた 58 例 65 件の外科手術、歯科処置又は侵襲的処置（大手術 22 例 22 件、小手術 28 例 35 件及び歯科処置 8 例 8 件）が有効性解析対象とされ、59 例が安全性解析対象とされ

た。

① 有効性

術中及び術後における止血効果が、「著効」又は「有効」とされた症例は、それぞれ 61/65 件 (93.8%) 及び 62/65 件 (95.4%) であった。術後のドレーン除去時の止血効果が「著効」又は「有効」とされた症例は、手術ドレーンが設置された 24 件中 20 件 (83.3%) であり、以下、「やや有効」2/24 件 (8.3%)、「不明」1/24 件 (4.2%)、「評価せず」1/24 件 (4.2%) であった。いずれにおいても「無効」は認められなかった。

周術期の止血効果はボーラス投与及び持続投与別では同程度とされた(表 4-7)。ボーラス投与法にて止血管理した 47 件における本剤の体重あたりの投与量(平均値±SD) 及び総投与量(平均値±SD) は、それぞれ 39.8 ± 13.6 IU/kg 及び $33,651.5 \pm 39,281.7$ IU で、持続投与法にて止血管理した 18 件における本剤の体重あたりの投与量(平均値±SD) (総投与量 [平均値±SD]) は、ボーラス投与量が 44.5 ± 13.9 IU/kg ($6,840.3 \pm 5,650.2$ IU) 及び持続投与量が 45.2 ± 25.3 IU/kg ($30,644.2 \pm 34,422.5$ IU) であった。

表 4-7 周術期のボーラス投与と持続投与別止血効果

止血効果	ボーラス投与						持続投与					
	術中		術後		ドレーン除去時		術中		術後		ドレーン除去時	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
著効	23	48.9	37	78.7	6	33.3	7	38.9	12	66.7	2	33.3
有効	21	44.7	7	14.9	9	50.0	10	55.6	6	33.3	3	50.0
やや有効	0	0.0	0	0.0	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無効	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不明	0	0.0	2	4.3	0	0.0	1	5.6	0	0.0	1	16.7
評価せず	3	6.4	1	2.1	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合計	47	100	47	100	18	100	18	100	18	100	6	100

術後期あるいは自宅内における補充療法中に発生した出血及び血腫は 23 件で、その内訳は、出血が 16 件(術後 2 件、その他の出血 14 件) 及び血腫が 7 件であり、出血 16 件のうち本剤が投与された 8 例 12 件に対する止血効果は、「著効」又は「有効」が 9 件 (75.0%) であった。

② 安全性

59 例中 35 例 (59.3%) に 156 件の有害事象が発現した。発現率が 5% 以上であった有害事象は下表の通りである。

表 4-8 海外手術時投与試験における有害事象一覧

有害事象(MedDRA Ver. 7.0, PT)	発現例数		発現件数
	(N=59)	(%)	
「処置後痛」	12	(20.3)	16
「疼痛」	10	(16.9)	11
「恶心」	9	(15.3)	12
「便秘」	8	(13.6)	9
「嘔吐」	6	(10.2)	9
「貧血」	4	(6.8)	4
「発熱」	3	(5.1)	4
「下痢」	3	(5.1)	3
「処置後合併症」	3	(5.1)	3
「処置後局所反応」	3	(5.1)	3

副作用は 6/59 例(10.2%)に 8 件認められ、いずれも非重篤とされた。重症度別では、重度 2 件(「凝固第VIII因子量減少」及び「血腫」各 1 件)、中等度 4 件(「ヘマトクリット減少」、「処置後局所反応」、「処置後出血」及び「処置後合併症」各 1 件)、軽度 2 件(「そう痒症」及び「リンパ管炎」各 1 件)であった。

死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象は 59 例中 5 例 7 件に認められた。内訳は「処置後痛」4 件、「出血性関節症」1 件、「悪性新生物」1 件及び「ブドウ球菌感染」が 1 件であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。

FVIII インヒビターが発現した症例は認められなかった。

(6) 安全性に関する総括的概要 (ISS ; Integrated Summary of Safety) (資料番号 : 5.3.5.3-1、参考資料)

本剤の海外における安全性評価は Integrated Summary of Safety (ISS; 安全性に関する総括的概要) によって収集され、海外主要試験(試験番号 069901) (107 例)、継続試験(試験番号 060102) (82 例)、手術時投与試験(試験番号 069902) (52 例) 及び小児試験(試験番号 060101) (38 例) に組み入れられた被験者から重複例を除いた 175 例を対象として、安全性と免疫原性(FVIII インヒビター、夾雜たん白質に対する抗体)が評価された(継続試験、手術時投与試験及び小児試験については、2004 年 9 月の承認申請資料(中間報告書)に基づいた被験者数)。

登録された被験者 179 例の背景は、年齢(平均値±SD、以下同様) : 20.8±15.6 歳(10 歳未満 : 39 例 [21.8%])、人種 : 白人 163 例(91.1%)、黒人 10 例(5.6%)、アジア人 2 例(1.1%)、不明 4 例(2.2%)、身長 : 155.7±31.4cm、体重 : 57.1±26.8kg であった。

175 例中出血時の投与例数は 112 例、定期補充療法の投与例数は 132 例、出血治療にお

ける投与回数平均値(範囲)は 6.5 回(1~123 回)、定期補充療法における投与回数平均値(範囲)は 182 回(11~398 回)、出血治療時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 39.0IU/kg (9.4~831.6IU/kg)、定期補充療法時の 1 回あたりの投与量の平均値(範囲)は 31.7IU/kg (8.5~207.8IU/kg)、累積投与量平均値(範囲)は出血治療時 249.2IU/kg (28.5 ~5,573.9IU/kg)、定期補充療法時 5,951.5IU/kg (469.1~18,694.4IU/kg) であった。

175 例中 144 例(82.3%)に 1486 件の有害事象が発現した。発現率が 10%以上であった有害事象は下表の通りである。

表 4-9 安全性に関する総括的概要における有害事象一覧

有害事象 (MedDRA Ver. 6.0, PT)	発現例数		発現件数
	(N=175)	(%)	
「頭痛」	49	(28.0)	164
「関節痛」	35	(20.0)	75
「咳嗽」	35	(20.0)	60
「関節損傷」	33	(18.9)	80
「発熱」	30	(17.1)	47
「四肢損傷」	29	(16.6)	60
「鼻咽頭炎」	29	(16.6)	48
「損傷」	27	(15.4)	51
「咽喉頭疼痛」	23	(13.1)	37
「鼻閉」	19	(10.9)	28
「転倒」	18	(10.3)	25

これらの有害事象のうち、25 件(15 例)が重篤とされたが、いずれも本剤との因果関係はなしとされた。

副作用は 175 例中 13 例(7.4%)に 29 件発現した。内訳は「浮動性めまい」(3 例(1.7%)、3 件)、「頭痛」(2 例(1.1%)、2 件)、以下、「上腹部痛」、「下痢」、「恶心」、「胸痛」、「末梢性浮腫」、「発熱」、「悪寒」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固第VIII因子量減少」、「ヘマトクリット減少」、「関節腫脹」、「筋障害」、「味覚異常」、「片頭痛」、「呼吸困難」、「多汗症」、「そう痒症」、「血腫」、「ほてり」がそれぞれ 1 例(0.6%)、1 件に認められ、いずれも非重篤とされた。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

また、2003 年 8 月から 2006 年 1 月までの海外の製造販売後データにおいて、重篤 59 例 79 件、非重篤 58 例 96 件の副作用が報告され、重篤な副作用は、FVIIIインヒビターの発現が 46 例 49 件に認められ、その他の 13 例 30 件認められた。FVIIIインヒビター発現報告については、回復 8 件、軽快 1 件、未回復 31 件、不明 9 件であった。その他の重篤な副作用は、アナフィラキシー反応 3 例 3 件(2 例回復、1 例軽快)、過敏症 4 例 4 件(いず

れも回復)と報告された。また、2003年8月～2005年8月のPSURにおいて、過量投与に伴う有害事象は報告されておらず、また、1回あたりの投与量が国内試験の最高投与量(50IU/kg)の3倍である150IU/kgを超える投与に関する副作用も、2003年8月～2006年1月においては確認できなかった。

2) 機構における審査の概略

(1) 臨床的位置付け

機構は、リコネイトと比し、本剤は感染リスクの低減以外にどのような特長があるか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の使用対象患者には在宅自己注射療法が認められており、患者自身によって本剤が投与される。溶解液量がリコネイトでは10mLであるのに対し、本剤では5mLであり、投与容量が少なければ使用する注射筒も小さいため投与し易く、かつ投与時間が短くなることで患者の負担が軽減され、更に、投与中に血管から薬液が漏出するリスクの低減も期待できる。

機構は、申請者の主張する副次的な長所は了解した。しかし、本剤を使用する目的は、前述のようにFVIIIを補充することによる出血時の治療と予防的投与であって、有効性及び安全性における、リコネイトとの比較なしでは、その位置付けは不明確であると考え、後述のように有効性及び安全性について検討をした。

(2) 今回提出された資料について

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の通りである。

表 4-10 提出された資料の概略

資料区分	試験(試験番号)	試験の目的	試験デザイン	被験薬・投与量 投与経路	評価例数/登録例数	対象	投与期間
評価資料	国内試験 (BLB-200-01)	Part I	本剤及びリコネイトとの生物学的同等性の検証	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	本剤：50±5IU/kg リコネイト：50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態： 11/15例 止血効果： 13/15例	日本人 PTPs 10歳以上 重症又は中等症 (血漿中FVIII活性≤2%)
		Part II	安全性及び止血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 出血時： 10～50IU/kg 出血が予測される場合： 25～40 IU/kg 静脈内投与	安全性： 15/15例	Part I 試験を完了した症例 24～28週

資料区分	試験(試験番号)	試験の目的	試験デザイン	被験薬・投与量 投与経路	評価例数/登録例数	対象	投与期間
安全性のみ評価資料 海外主要試験 (069901)	Part 1 Part 2 Part 3	本剤及びリコネイトとの生物学的同等性の検証	ランダム化 非盲検 2×2 クロスオーバー	本剤 : 50±5IU/kg リコネイト : 50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態: Part 1 30/56例 Part 3 37/55例 止血効果: 84/111例 定期補充療法: 107/111例 安全性: 107/111例	外 国 人 PTPs 10歳以上 重症又は中等症 (血漿中 FVIII活性 ≤ 2%)	単回投与 75実投与日以上
		安全性及び止血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 定期補充療法: 25~40IU/kg, 3~4回/週 静脈内投与			
		市販予定製剤及びハイロット製剤との生物学的同等性の検証	ランダム化 二重盲検 2×2 クロスオーバー	市販予定製剤及びハイロット製剤 : 50±5IU/kg 静脈内投与			単回投与
参考資料 継続試験 (060102)	Part 1 Part 2	75実投与日を超えて本剤を使用した時の薬物動態の検討	非盲検 非対照	本剤 : 50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態: 13/19例		単回投与
		安全性及び止血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 標準的定期補充療法: 25~40IU/kg 3~4回/週 その他の定期補充療法 出血時投与 静脈内投与	止血効果: 13/27例 安全性: 82/82例	海外主要試験を完了した症例	50実投与日以上
	Part 1 Part 2	本剤単回投与時の薬物動態の検討	非盲検 非対照	本剤 : 50±5IU/kg 静脈内投与	薬物動態: 53/53例	外 国 人 PTPs 6歳未満 重症又は中等症 (血漿中 FVIII活性 ≤ 2%)	単回投与 50実投与日以上又は6か月
	手術時投与試験 (069902)	本剤の周術期における安全性及び止血効果の検討	非盲検 非対照	本剤 術前: 目標血漿中 FVIII活性 ; 80~120% (歯科処置時は 60~100%) 術中及び術後 治験医師の判断 静脈内投与	有効性: 41/42例 安全性: 52/52例	手術又は侵襲的処置を受ける外国人 PTPs 5歳以上 (血漿中 FVIII活性 ≤ 2%)	処置内容により2~6週

(3) 有効性について

機構は、リコネイトとの有効性の比較を行うために、本剤の有効性評価において、適切な代替エンドポイントとなりうる薬物動態パラメータについて説明するよう申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

欧州審査庁(EMEA; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)の医薬品委員会(CPMP; Committee for Proprietary Medicinal Products)ガイダンス(The

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products. 2000/10/19) では、FVIII製剤の有効性評価における最も重要な代替エンドポイントとして、回収率、半減期、AUC、MRT 及びクリアランスが挙げられている。これらの中でも臨床現場において FVIII製剤の用法・用量を考慮する際に用いられるパラメータは、回収率(又は最高血中濃度)及び半減期であり、補充療法効果を考慮する際、特にこれらが適切な代替エンドポイントであると考える。

機構は、申請者の回答は妥当であると判断し、国内試験における、本剤とリコネイトの補正回収率(IU/dL/IU/kg)及び半減期(hr)を比較したところ、補正回収率は、本剤 2.24 ± 0.45(平均値±SD、以下同様)、リコネイト 2.68±0.38、半減期は、本剤 13.00±3.70、リコネイト 11.95±3.24 とほぼ同程度であったことから、本剤とリコネイトの有効性はほぼ同程度であると判断してよいと考える。(「3.-2)-(1)-② 臨床における薬物動態」の項参照)

機構は、手術時投与試験(試験番号 069902)において、ボーラス投与、持続投与とともに、体重あたりの平均投与量が大手術よりも小手術で多くなっている事に関して、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

ボーラス投与を用いて小手術が行われた症例 5 例のうち 1 例(被験者コード : 110005)の体重あたりの 1 回投与量平均値(72.32IU/kg)が、他の 4 例(31.95IU/kg [範囲 : 24.08 ~ 35.91IU/kg])よりも高く、また、小手術を受け、持続投与が行われた 13 例のうち 2 例(被験者コード : 030002、140003)の体重あたりの 1 回投与量平均値は 117.35 及び 93.85IU/kg と他の 11 例(平均値 : 35.73IU/kg、範囲 : 15.62~56.45IU/kg)よりも高かった。これら 1 回投与量平均値の高かった症例を除くと、ボーラス投与では大手術を受けた症例(30.07IU/kg)と同程度であり、持続投与では大手術を受けた症例(43.10IU/kg)よりも低かった。また、小手術を受けた症例では院内での術後経過観察期間が大手術を受けた症例よりも短いため、退院後に自宅での術後出血等を予防する目的で、退院前に院内で FVIII製剤が多めに投与される場合があることが原因の一つである。

この点に関し、機構は申請者の回答は妥当と考えた。

機構は、血友病患者において、欠乏している血液凝固因子の補充は必須であり、本剤がリコネイトと同程度の止血効果を有することを確認する必要があることから、リコネ

イト承認申請時の国内試験成績を用いて両者の効果を比較検討した。リコネイトの国内試験は血友病A患者を対象にしており、PTPs及び過去に治療歴のない血友病患者(PUPs: Previously Untreated Patients)の区別がなされていない点、出血の効果判定が異なる点(「著効」:止血が十分認められた、「有効」:投与回数、投与日数を要したが、止血効果が認められた、「やや有効」:十分ではないが止血効果が認められた、「無効」:止血効果は認められなかった、「悪化」:悪化した、「判定不能」の6段階で評価)等、本剤の試験デザインとは異なる点もあるが、有効性の類似性を判断するにあたっては、参考になるものと判断した。本剤は国内10施設15例において、170件の出血エピソードを認め、リコネイトは国内15施設26例において、643件の出血エピソードを認めた。有効率(「著効」又は「有効」の割合)は、本剤は170件中165件(97.1%)、リコネイトは643件中618件(96.1%)で、同程度であった。出血部位別でも、下表のように、ほぼ同程度の有効率が認められた。

表4-11 本剤とリコネイトの出血部位別止血効果

出血部位	本剤(N=170件)					リコネイト(N=643件)					合計 (%)	有効率		
	止血効果				合計 (%)	止血効果								
	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)		著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)					
関節内	85 (70.2)	33 (27.3)	3 (2.5)	0 (0.0)	121	97.5	367 (71.1)	132 (25.6)	17 (3.3)	0 (0.0)	516	96.7		
筋肉内	21 (70.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	30	96.7	26 (53.1)	17 (34.7)	6 (12.2)	0 (0.0)	49	87.8		
皮下・口腔内等	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6	100.0	43 (89.6)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	48	97.9		
血尿・体腔内等	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5	100.0		
その他	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	100.0	6 (85.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	7	85.7		
2か所以上	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	7	85.7	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	18	100.0		
合計	120 (70.6)	45 (26.5)	5 (2.9)	0 (0.0)	170	97.1	458 (71.2)	160 (24.9)	25 (3.9)	0 (0.0)	643	96.1		

以上から機構は有効性において、本剤はリコネイトとほぼ同程度であると判断した。

また、海外試験の結果等も踏まえ、本剤はリコネイトと同様に、小児、手術時、PUPsにおいても有効であると考える(小児、PUPsについてはそれぞれの項参照)。

(4) 安全性の評価

①本剤の臨床試験について（継続試験、手術時投与試験及び小児試験については、申請時中間報告書データ）

国内試験（[試験番号 BLB-200-01] [15例]）を含めたすべての臨床試験（海外主要試験 [試験番号 069901] [107例]、継続試験 [試験番号 060102] [82例]、手術時投与試験 [試験番号 069902] [52例] 及び小児試験 [試験番号 060101] [53例]）での有害事象は 205 例中 167 例(81.5%)に 1,638 件認められた。発現率が 10%以上の症例に発現した有害事象は「頭痛」(26.8%(55例)、173 件)、「発熱」(19.5%(40例)、59 件)、「咳嗽」(19.5%(40例)、71 件)、「鼻咽頭炎」(18.0%(37例)、57 件)、「関節痛」(18.0%(37例)、77 件)、「関節損傷」(16.6%(34例)、81 件)、「四肢損傷」(14.6%(30例)、61 件)、「咽喉頭疼痛」(13.2%(27例)、41 件)、「損傷」(12.7%(26例)、50 件)及び「鼻閉」(10.2%(21例)、31 件)であった。

副作用は 205 例中 16 例(7.8%)に 33 件認められた。1%以上の症例に発現した副作用は、「頭痛」(1.5%(3例)、3 件)、「浮動性めまい」(1.5%(3例)、3 件)及び「ほてり」(1.0%(2例)、3 件)であった。これらはいずれも非重篤であった。ほか、「味覚異常」が 1 例(0.5%)、4 件に認められた以外は、以下の事象が 1 例(0.5%)、1 件に認められた；「上腹部痛」、「下痢」、「恶心」、「胸痛」、「異常感」、「末梢性浮腫」、「発熱」、「悪寒」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固第VII因子量減少」、「ヘマトクリット減少」、「単球数増加」、「関節腫脹」、「筋障害」、「片頭痛」、「呼吸困難」、「多汗症」、「そう痒症」及び「血腫」。

重篤な有害事象は、国内試験で 15 例中 1 例(6.7%)に 2 件、海外主要試験では 107 例中 6 例(5.6%)に 10 件、継続試験では 82 例中 3 例(3.7%)に 4 件、小児試験では 53 例中 4 例(7.7%)に 6 件、手術時投与試験では 52 例中 4 例(7.7%)に 6 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

なお、海外において、2003 年 8 月から 2006 年 1 月までに報告された重篤な副作用は 59 例に 79 件(FVIIIインヒビター発現例 46 例 49 件、それ以外の症例 13 例 30 件)、非重篤な副作用は 58 例に 96 件であった。FVIIIインヒビター以外の症例のうち、アナフィラキシー反応は 3 例に報告され、うち 2 例で回復、1 例で軽快した。その他の過敏症は 4 例に報告され、いずれも回復した。

以上から、国内外ともに、臨床的に問題となる副作用は発現しておらず、顕著な国内外差も認められないことから、補充療法以外には現時点で治療法のない血友病 A に対して、本剤は十分忍容可能と機構は判断した。

② 本剤とリコネイトとの有害事象発現頻度の相違について

本申請は、本剤が既承認のリコネイトとほぼ同等であることを前提とした申請であつたため、機構は、その安全性プロファイルの相違について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の国内試験では、本剤が 830 回投与され、15 例中 3 例 (20.0%) に 4 件の軽度の副作用（「異常感」、「単球数増加」、「頭痛」及び「ほてり」）が認められたが、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例はなかった。副作用が発現した症例は副作用発現後も本剤を継続投与したが、これら副作用の再発はなかった。

一方、リコネイトの国内臨床試験は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験が 19 ■ 年 ■ 月から実施され、1~67 歳の血友病 A 患者 36 例が試験に参加した（第Ⅰ相で 3 例、第Ⅱ相で 7 例及び第Ⅲ相試験で 26 例の計 36 例）。試験期間中、リコネイトが 1,270 回投与されたが副作用は認められなかった。

本剤の海外主要試験は 10~65 歳の PTPs を対象に、12,597 回投与され、107 例中 7 例 (6.5%) に 19 件の副作用が認められた。19 件の副作用の重症度は、軽度 5 件、中等度 12 件及び重度 2 件で、これら副作用はすべて発現日当日又は翌日に回復した。また、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例もなかった。

一方、リコネイトの海外臨床試験は、7~68 歳の PTPs 69 例を対象に 19 ■ 年 ■ 月から実施された。試験期間中、リコネイトが 10,446 回投与され、3/69 例 (4.3%) に 14 件の副作用が認められた。リコネイトの海外臨床試験においては、副作用の重症度は評価していなかったが、重篤な副作用はなく、有害事象の発現により試験を中止した症例もなかった。

申請者は、副作用発現率に差異が生じた要因として、臨床試験が限られた症例数での成績であることに加え、試験毎に安全性に対する収集・評価基準が異なることを挙げた。すなわち、本剤では治験期間中に発現したすべての有害事象を収集し、治験薬との関連性が不明な有害事象も含め、関連性が否定できないすべての有害事象を副作用として評価したが、リコネイトではすべての有害事象を収集せず、副作用のみを収集・評価したため、リコネイトの試験において治験薬との関連性が明らかではない事象等が過小に評価されている可能性も考えられる、と説明した。

機構は、本剤とリコネイトの有害事象プロファイルが異なる原因が規格の相違及び添加剤の違いによる可能性はないか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤とリコネイトの規格の相違点は主に不純物に関する項目であり、原薬中の不純物の規格限度値(CH0 たん白質、マウス IgG 及び vWF)や製剤中の添加剤は同一ではない。

また、製剤中に含まれる不純物又は添加剤に起因する最も考慮すべき有害事象は、アレルギー反応等の免疫原性に関連する事象(「発熱」、「ほてり」、「喘息」、「喘鳴音」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「湿疹」、「皮疹」(癰症及び丘疹等を含む)、「荨麻疹」、「そう痒症」、「紅斑」、「過敏症」、「体温上昇」及び「好酸球数増加」)であり、国内及び海外での臨床試験では、安全性評価対象となった全 205 例に対し、本剤 19 ロットが最長 401 実投与日にわたり投与され、これらのアレルギー反応に関連すると考えられる事象が 79 例(38.5%)に 170 件認められた。ただし、直近に投与された製剤のロットにおいて、これら有害事象の発現と製剤ロットに含まれる不純物の含量との間に特定の関係は認められなかった。また、これら有害事象のうち副作用が 5 例(2.4%)に 6 件(「発熱」1 件、「ほてり」3 件、「呼吸困難」1 件、「そう痒症」1 件)認められたが、いずれも一過性であり、投与継続が可能であった。国内臨床試験における本剤の副作用発現率(20.0%、3/15 例)とリコネイトの副作用発現率(0.0%、0/36 例)に差異が認められたものの、本剤でみられた副作用(3 例 4 件：「異常感」、「単球数増加」、「頭痛」及び「ほてり」各 1 件)はすべて一過性で軽度の事象であり、海外臨床試験における本剤の副作用発現率(6.5%、7/107 例)はリコネイト(4.3%、3/69 例)と比較し大きな違いがなかった。

機構は、リコネイトでは、海外での PTPs を対象とした試験において、抗 CH0 たん白質抗体は 68 例中 3 例(4%)、抗マウス IgG 抗体は 4 例(6%)に認められているが(リコネイト承認申請資料より)、本剤の夾雜たん白質に対する抗体産生(抗 CH0 たん白質抗体：1/106 例、抗マウス IgG 抗体：3/106 例)は、これを上回るものではなかったことを確認した(4.-2)-(6) 夾雜たん白質に対する抗体の項参照)。以上を踏まえ、国内において認められた両製剤における有害事象(又は副作用)プロファイルの違いは規格の相違及び添加剤の違いに起因するものではないと判断できるものの、規格値については、実測値をもとに適切に設定するよう指導した(「2.-2)-(1)-① 工程由来不純物の規格値について」の項参照)。

また、機構は、器官分類別の副作用においては、リコネイトでは 1 例も認められなかった神経系障害が、本剤では 5 例に 8 件(「浮動性めまい」、「味覚異常」及び「頭痛」)認められており、製造販売後調査においても、リコネイトでの神経系障害発現頻度は海外：4.4 件/10⁹IU、国内：4.8 件/10⁹IU であるのに対し、本剤での発現頻度が高い(海外：12 件/10⁹IU)点について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

この原因に関して、情報収集時期によって薬剤の自発報告の数に偏りが生じている可能性(Weber JC. Advances in inflammation research, vol 6. New York : Raven Press, 1-6, 1984)を考え、発売後 15 か月間の神経系障害の報告件数の比較をしたところ、本剤(海外)とリコネイト(海外及び国内)で、その発現頻度に大きな違いはなかった(本剤〔海外〕；3 件〈「頭痛」、「浮動性めまい」及び「痙攣」各 1 件〉：12 件/10⁹IU、リコネイト；2 件〈海外：「浮動性めまい」、国内：「傾眠」〉：9 件/10⁹IU、国内：67 件/10⁹IU)と説明した。

機構は、「頭痛」は、国内試験において、有害事象として 15 例中 3 例に 3 件、副作用として 1 例に 1 件、海外試験(ISS)においては、有害事象として 175 例中 49 例(28.0%)に 164 件、副作用として 2 例(1.1%)に 2 件認められた。本剤による頭痛等の神経系障害発症機序は明らかではなく、申請者の回答のように、情報収集時期によって安全性に対する収集評価基準が異なるものであることは了承できるものの、限定された症例数にもかかわらず、本剤において有害事象及び副作用としての「頭痛」が発現していることは事実である。しかしながら、血友病 A 患者には本剤を含めた FVIII 製剤の補充が必須であり、また、リコネイトとは副作用プロファイルが異なるものの、本剤の臨床試験では両製剤共に重篤な副作用及び試験を中止するような重大な副作用は認められなかったことから、リスク・ベネフィット比を考慮に入れ、十分に忍容性があるものと判断する。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議にて議論したいと考える。

(5) FVIII インヒビターについて

凝固障害がなく、出血に関する既往歴のない非血友病患者において、FVIII に特異的な自己抗体が自然発生することがまれにあり、その推定発生率は 300 万人あたり 1 例とされている(Arch Intern Med, 147:1077-81, 1987)。一方で、血友病 A 患者における FVIII インヒビターの出現頻度は 5~25% (Blood, 71: 344-348, 1988、Thromb Haemost, 67:600-602, 1992、Blood, 81:2180-2186, 1993、Am J Hematol, 24:241-245, 1987、Br J Haematol, 89:908-910, 1995) とされているが、その機序に関しては判然としていない。また、遺伝子組換え FVIII 製剤における FVIII インヒビターの出現頻度は約 20~30% (Haemophilia, 5:145-154, 1999、Thromb Haemost, 77 suppl:162-163, 1997、Thromb Haemost, 77 suppl:162, 1997) とされ、ヒト血漿由来製剤よりもインヒビター出現率は高い懸念も指摘されている(Blood, 107:46-51, 2006、J Thromb Haemost, 2:861, 2004)。しかしながら、これは PUPs におけるレトロスペクティブな研究で、インヒビターの測定頻度、測定方法等に違いがあり、バイアスがあるとの指摘もなされており(Blood, 107:3809-3810, 2006)、世界的

にも現時点での血友病 A 治療法最適化研究における検討課題のひとつとされている。

国内試験 PTPs15 例に本剤が 6か月間(24~28 週)にわたり投与されたが、試験期間を通じて FVIIIインヒビターの発現(FVIIIインヒビターの測定値が 0.6BU/mL 以上)は認められなかつた。FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は 0.0~20.0% と推定された。

海外主要試験(試験番号 069901)で、1 例に 2.0BU/mL の FVIIIインヒビターが 26 実投与日に発現したが、一過性であったと考えられた。ISS の評価対象のうち、本剤の投与期間が 10 実投与日以上である症例 128 例における、本剤(パイロット製剤)に対する FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は、5.0BU/mL 超が 0.0~2.5%、5.0BU/mL 以下が 0.02~4.6% と算出された。また、市販予定製剤では同様に、5.0BU/mL 超が 0.0~3.4%、5.0BU/mL 以下が 0.0~3.4% と算出され、実際の 5.0BU/mL 以下の FVIIIインヒビター発現率は 0.8% であった。小児試験(試験番号 060101)において、登録前に 50 実投与日以上の FVIII製剤の使用経験がある 6 歳未満の小児症例(10 例)では、市販予定製剤に対する FVIIIインヒビター発現率の 95%CI は、0.0~11.5% と算出された。

表 4-12 本剤の全臨床試験におけるインヒビター発現一覧

地域	症例数 (人)	平均実投与日数 (日)(範囲)	平均投与回数 (回)(範囲)	平均累積投与量 (IU/kg)(範囲)	FVIIIインヒビター発現例数 (人)	FVIIIインヒビター発現率 95%信頼区間 (%)
国内試験	15	52.7 (12~102)	55.3 (13~102)	1,342.0 (252.3~3,219.3)	0	0~20.0
海外主要試験	107	116.7 (17~200)	133 (18~234)	3,891.3 (766.7~9,194.9)	1	0~2.80 (5BU/mL を超える) 0.02~3.45 (5BU/mL 以下)
継続試験	82	251.4 (1~446)	254.0 (1~456)	7,907.1 (49.7~16,583.2)	0	0~3.69
小児試験	53	146.9 (14~384)	150.6 (14~384)	6,652.0 (666~19,919)	0	0~5.66
手術時投与試験	59	20.2 (1~57)	33.2 (1~112)	1,080.5 (40.8~2,415.0)	0	0~5.08
全海外試験	193	218.1 (1~598)	224.7 (1~614)	7,670.2 (46.9~ 22,274.12)	1	0~1.55 (5BU/mL を超える) 0.01~1.91 (5BU/mL 以下)
ISS (10 実投与日以上) ^{注1}	168	171.1 (10~401)	177.2 (12~403)	6,197.6 (292.9~ 20,284.2)	1	0~1.79 (5BU/mL を超える) 0.02~2.20 (5BU/mL 以下)

注 1) : 本剤申請時の ISS(継続試験、小児試験及び手術時投与試験に関しては中間成績より算出)

製造販売後調査結果から、本剤及びリコネイトのインヒビター発現頻度は、本剤では 3.8 件/ 10^8 IU であるのに対し、リコネイトでは海外 : 1.3 件/ 10^8 IU、国内 : 1.0 件/ 10^8 IU であり、本剤での発現頻度が比較的高いことに関して、申請者は以下のように説明した。

発売後 15 か月間のインヒビターの報告件数においては、海外で本剤が 10 件(3.8 件/ 10^8 IU)、リコネイトが 13 件(12.0 件/ 10^8 IU)であり、インヒビターの発現頻度は逆にリコネイトの方が高い値を示した。なお、国内ではリコネイト発売後 15 か月間にインヒビターの報告はなかった。以上から、製剤毎のインヒビター発現頻度の違いは、情報収集時期が製剤毎に異なることが要因として考えられた。

インヒビターの発現頻度は、投与量(曝露量)に依存するものと考えられ、日本人血友病 A におけるインヒビター発現年齢中央値(範囲)が 10.7 歳(0.3~75.9 歳; n=133)である(高橋勲 日本臨床 別冊 血液症候群 II、498-501, 1998)ことを考慮しても、発売後 15 か月での発現頻度の比較は、インヒビター発現までの期間としては短期間であると機構は判断する。また、今回提出された試験の対象は、幾度も輸血を受け、安定している PTPs であり、このような対象におけるインヒビター発現頻度はそもそも低いものと推察される。以上より機構は、限られた症例数及び背景の臨床試験成績をもって、製造販売後に多彩な背景を有する患者に投与された際の本剤のインヒビター発現頻度を推測することは困難であり、また、後述のとおり PUPs に対する臨床試験成績は海外も含めて存在しないことから、特に小児に対しては、十分な注意が必要と考える。

機構は、本剤とリコネイトとのインヒビター出現頻度に関しては、情報収集時期が異なることが一因と考えられるものの、製造販売後に調査をする必要があると判断した。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議において検討したい。

なお、海外における 2003 年 8 月から 2006 年 1 月までに報告された製造販売後の FVIII インヒビターは 46 例 49 件に発現した。46 例における治療歴(本剤投与以前の他の FVIII 製剤投与の有無)及び血友病 A の重症度のクロス集計表は、下表の通りである。

表 4-13 製造販売後における FVIII 抑制発現例の治療歴及び血友病 A の重症度

治療歴	症例数 (%)	血友病 A の重症度			
		重症	中等症	軽症	不明
無	20 (43.5)	6	4	0	10
有	11 (23.9)	6	0	2	3
不明	15 (32.6)	7	1	2	5
合計	46 (100.0)	19	5	4	18

(6) 夾雑たん白質に対する抗体

夾雑たん白質に対する抗体(抗 CHO たん白質抗体、抗マウス IgG 抗体及び抗 vWF 抗体)は、国内試験では、抗 CHO たん白質抗体及び抗マウス IgG 抗体の有意な上昇は認められず、抗 vWF 抗体も認められなかった。免疫応答発現率の 95%CI はいずれも 0~21.8% であった。

海外主要試験では、試験期間中の経時的な測定値を用いた回帰分析により、抗 CHO たん白質抗体価の有意な上昇が 1/106 例(被験者コード：100009)に、抗マウス IgG 抗体価の有意な上昇が 3/106 例(被験者コード：130004、130008、170002)に認められたが、抗 vWF 抗体は認められなかった。

安全性の評価対象となった総症例数 205 例(継続試験、手術時投与試験及び小児試験について、申請時中間報告書)に対して、19 ロットの本剤が最長 401 実投与日にわたり投与され、これまで 1638 件の有害事象が報告され、前述のようにアレルギー反応に関連する事象(「発熱」、「ほてり」、「喘息」、「喘鳴音」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「湿疹」、「皮疹」(発疹及び丘疹等を含む)、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「紅斑」、「過敏症」、その他(「体温上昇」、「好酸球数増加」)は、205 例中 79 例(38.5%)に 170 件(10.4%)認められ、そのうち副作用は 5 例(2.4%)に 6 件(0.4%)であった(「ほてり」3 件、「発熱」1 件、「呼吸困難」1 件及び「そう痒症」1 件)。これら事象が認められた 79 例において、本剤 19 ロットが最長 374 実投与日にわたり投与され、これらの事象は 1 ~65(平均 15.6±14.7)歳の症例に、1~305(平均 68.7±61.1)実投与日の間に発現したが、その発現時期、症例年齢及び直近に投与された製剤ロットに含まれる不純物含量との間に特定の関係は認められなかった。

夾雜たん白質に対する抗体価が本剤の投与開始前より、回帰分析において有意ではないものの比較的高い値を示した症例は、国内試験では抗 CHO たん白質抗体が 6/15 例、抗マウス IgG 抗体が 3/15 例(うち 2 例は抗 CHO たん白質抗体価が高値を示した症例と同一)であった。7 例(2 例重複)のうち、1 例(被験者コード：105-03)には該当期間中に有害事象は認められず、他の 6 例において、該当期間に 28 件の有害事象が認められたが、26 件は因果関係が否定された。副作用とされた 2 件は、1 例(被験者コード：109-01)に「異常感」及び「頭痛」が認められ、いずれも非重篤であった。なお、被験者コード：108-01 に認められた有害事象「好酸球数増加」は本症例のアレルギー体质によるものと考えられ、治験医師及び申請者は本剤の投与とは関連性がないと判断した。海外主要試験においては、抗 CHO たん白質抗体が 16/106 例、抗マウス IgG 抗体が 11/106 例(うち 2 例は抗 CHO たん白質抗体価が高値を示した症例と同一)であった。前述の 25 例(2 例重複)のうち、20 例において、該当期間に 118 件の有害事象が認められたが、うち副作用は、3 例(被験者コード：100009、130001、170002)に 7 件(「ほてり」2 件、「頭痛」2 件、「浮動性めまい」2 件、「そう痒症」1 件)認められ、いずれも非重篤であった。

リコネイトでは、海外での PTPs を対象とした試験において、投与前に抗 CHO たん白質抗体が陰性で、治療期間中に 1 回以上陽性反応を認めた症例は 3/68 例(4%)、抗マウス IgG 抗体では、4/68 例(6%)であり(リコネイト承認申請資料より)、これに対し本剤の夾

雑たん白質に対する抗体産生(抗CHOたん白質抗体:1/106例、抗マウスIgG抗体:3/106例)はこれを上回るものではなく、また、抗体産生に伴う副作用も重篤なものはないことから、忍容可能であると機構は判断する。申請者は、本剤の製造実績及びリコネイトとの同一性を考慮し再度検討した結果、本剤の不純物含量の規格を変更・改善することを明言しているが、製造販売後には不純物に由来する可能性が考えられる有害事象を適切に調査することが必要である、と機構は考える。

(7) 過量投与

過量投与に伴う有害事象につき、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。

小児試験の2例(被験者コード:150002、220001)において、1回あたりの投与量が国内試験での最高投与用量(50IU/kg)の3倍である150IU/kgを超えて投与されていた。うち1例(被験者コード:150002)では、定期補充療法時に155.9~207.8IU/kgの範囲で計9回投与されていた。残りの1例(被験者コード:220001)では、薬物動態の検討時に154.0IU/kgが1回、定期補充療法時に150.2~162.0IU/kgの範囲で14回及び出血治療時に161.2IU/kgで1回、計16回の投与がなされ、1回あたりの投与量は150IU/kgを超えていた。

被験者コード:150002においては、150IU/kg超を投与した際に認められた有害事象(「アトピー性皮膚炎」、「水痘」及び「挫傷」各1件)はすべて本剤との関連性が否定され、過量投与に起因した有害事象は認められなかった。また、被験者コード:220001における3件の有害事象は150IU/kg超を投与される前に認められたものであった。

機構は了承した。

機構は、前述のように血友病A患者にはFVIIIの補充が必須であり、疾患の特殊性から承認用量以上に投与されることも想定されるが、過量投与に際して、審査報告(1)作成現時点では限られた症例であるものの、臨床上問題となる有害事象の発現は認められていないことを確認した。

(8) 投与対象について

PUPsにおけるインヒビターの発現は、外来たん白質に対する免疫システムの自然応答として考えられるが、幾度も補充療法や輸血を受けても安定しているPTPsにインヒビターが発現することは、個々のFVIII製剤の特徴に依存している可能性がある。今回申請されたいずれの試験においても、対象集団はFVIIIインヒビターのない、血漿中FVIII活性が2%以下(中等症又は重症)のPTPsとされた。機構は、PTPsとPUPsに対する本剤の有効性及び安全性について、治療対象としての違いはどういう点にあるのかを説明するよ

う申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

血液凝固因子の補充という目的からは、目標とされる血漿中 FVIII活性値が得られれば、PTPs と PUPs に対する本剤の有効性の面からの違いはないと考える。一方、安全性に関し、PUPs では FVIIIインヒビターの発現率が PTPs よりも高く (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products. 2000/10/19))、重症血友病 A 患者(血漿中 FVIII活性が 1%未満)の約 30%に発現すると言われる FVIIIインヒビターの大部分が PUPs で認められており、FVIII製剤による治療経験の有無は FVIIIインヒビターの発現に影響している。PTPs では治療経験の影響による FVIIIインヒビター発現の可能性が低く、FVIII製剤そのものに起因する FVIIIインヒビター発現の評価においては、PTPs が適切な集団であるとしている。

リコネイトでの PUPs を対象とした海外臨床試験において、リコネイトのみで治療された症例では 65 例中 17 例 (26.2%) に、他の製剤も投与された症例では 7 例中 2 例 (28.6%) に FVIIIインヒビターが出現している (リコネイト承認申請資料)。インヒビター出現までの総投与日数は平均 12.6 日 (3~45 日)、インヒビター活性は 12/19 例で 10BU 以下であった。PTPs 67 例を対象とした海外臨床試験ではインヒビターの出現は認められておらず、こうした成績も、PUPs にインヒビター発現率が高いことを示している。

FVIIIインヒビター以外の副作用に関しては、申請者は、リコネイトの PUPs を対象とした国内の臨床成績で、抗ウシ血清アルブミン (BSA) 抗体産生が 1 例 1 件 (日本血栓止血学会誌, 15:522-524, 2004)、海外では、76 例中 9 例に 11 件の副作用 (「発疹・丘疹」 [3 例 3 件]、「血腫」、「発熱」、「悪寒」、「血圧低下」、「咽喉痛」 が各々 1 例 1 件) が認められたが、PUPs で特に留意すべき事象はなかった。

今回の申請資料のいずれの試験においても、対象症例は PTPs であり、本剤の PUPs に対する成績、特に安全性に関する情報は皆無である。PTPs のみを対象としたことに関して、申請者は、EMEA の CPMP ガイダンスの推奨 (PUPs での FVIII製剤の使用に関しては、PTPs で免疫原性を評価した後に使用開始; The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products. 2000/10/19) に基づき、PTPs での国内外の臨床試験を実施した、と説明し、機構は了承した。ただし、血友病 A は先天性疾患であり、現時点で補充療法が唯一の対処方法であり、PUPs における本剤の

使用が十分予想されることから、本剤の PUPs における治療成績(有効性・安全性)の情報が必要と考える。また、PUPs の成績がないことを理由に、効能・効果から除外することは現実的ではなく、PUPs も含めた血友病 A 患者を投与対象とすることはやむを得ないものと判断する。従って、PUPs に対する成績は製造販売後に調査を実施することによって補完されるべきであると機構は考えるが、以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議において検討したい。

(9) 小児について

申請者は「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン」(平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号)を参考に小児を 18 歳以下と規定し、国内試験及びすべての海外試験(海外主要試験、海外小児試験、ISS)の併合解析有害事象を年齢別(18 歳以下、19 歳以上)に集計し、以下のように報告した(小児試験及び ISS については、申請時中間報告書成績)。18 歳以下の小児では 119 例中 97 例(81.5%)に 1,061 件、19 歳以上の成人では 85 例中 70 例(82.4%)に 577 件の有害事象が発現した。18 歳以下の小児で発現率が 19 歳以上の成人より 10% 以上高かった有害事象は、「発熱」(32/119 例 [26.9%]、50 件)、「鼻咽頭炎」(29/119 例 [24.4%]、41 件)及び「咳嗽」(33/119 例 [27.7%]、62 件)であった。同様に、発現件数が 10 件以上多かった有害事象は、10% 以上発現率が高かった有害事象に加え、「嘔吐」16 件(14/119 例 [11.8%])、「耳感染」13 件(11/119 例 [9.2%])、「転倒」21 件(14/119 例 [11.8%])、「損傷」39 件(18/119 例 [15.1%])、「スポーツ損傷」23 件(8/119 例 [6.7%])、「関節損傷」50 件(22/119 例 [18.5%])、「頭痛」106 件(36/119 例 [30.3%])、「鼻閉」25 件(15/119 例 [12.6%])及び「鼻漏」17 件(12/119 例 [10.1%])であった。副作用は 33 件で、副作用発現率は 19 歳以上の症例集団で高かった(18 歳以下: 4/119 例(3.4%)8 件、19 歳以上: 12/85 例(14.1%)25 件)。18 歳以下の小児における 8 件の副作用の内訳は、「浮動性めまい」(3 例 3 件)、「ほてり」(1 例 2 件)、「筋障害」(1 例 1 件)、「頭痛」(1 例 1 件)及び「片頭痛」(1 例 1 件)であった。これは、特殊な状況下で行われた手術時投与試験及び 6 歳未満の小児を対象とした小児試験における副作用発現率が影響していると考えられた。

手術時投与試験に参加した 52 例のうち、18 歳以下の症例は 18 例(34.6%)、19 歳以上の症例は 33 例(63.5%)であったが(1 例: 年齢不明)、当該試験における 5 例(9.6%)7 件の副作用(「末梢性浮腫」、「カテーテル関連感染」、「出血時間延長」、「凝固 FVIII 量減少」、「ヘマトクリット減少」、「関節腫脹」及び「血腫」各 1 件)はいずれも 19 歳以上の症例にみられ、18 歳以下の症例では副作用はなかった。

今回申請された試験において、止血効果の評価対象となる 10 歳未満の小児は、小児試

験(試験番号 060101)の 53 例、手術時投与試験(試験番号 069902)の 1 例をあわせた 54 例である。6 歳未満は、小児試験(試験番号 060101)の 53 例であり、そのうち 52 例(98.1%)に合計 552 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象は「ロタウイルス胃腸炎」及び「カテーテル関連感染」の各 2 件、「喘息」及び「熱性痙攣」の各 1 件で、非重篤の有害事象のうち 6 件(「耳痛」、「カテーテル関連感染」、「ロタウイルス胃腸炎」、「インフルエンザ」、「水痘」及び「喘息」)が重度であった。

機構は、リコネイトと本剤の 10 歳未満の小児に対する有効性及び安全性につき、申請者に尋ねたところ、以下のように回答した。

本邦で実施された PTPs を対象とした使用成績調査では、10 歳未満の小児患者は 129 例中 24 例(18.6%)含まれ、24 例 666 出血に対して、「著効」又は「有効」は 643/666 出血(96.5%) (機構注：10 歳以上：3157/3505 出血 [90.1%])で、副作用は報告されなかつた(機構注：10 歳以上：3/105 例 [2.9%])。PUPs を対象とした特別調査では、10 歳未満の小児患者 19/22 例(18.6%) 364 出血に対して、「著効」又は「有効」は 352/364 出血(96.7%) (機構注：10 歳以上：12/14 出血 [85.7%])で、副作用は 5/19 例(26.3%) 5 件(FVIIIインヒビター產生 4 件、抗 BSA 抗体產生 1 件) (機構注：10 歳以上：0/3 例 [0.0%])であった。また、FVIIIインヒビター発現率(4/19 例[21.1%])は、公表文献(新井盛夫, Annual Review 血液, 215-228, 2002)の発現率(約 30%)と比較して、大きな相違がなかつた。その上で、有効性の代替エンドポイント(薬物動態)において同等性が検証され、安全性においても大きな相違はない、と主張した。

機構は、当該文献のインヒビター発現率は、重症血友病 A に対するものであり、同文献にも中等症や軽症の患者ではインヒビター発現率は比較的少ないと書かれており、血漿由来 FVIII製剤と比較した遺伝子組換え FVIII製剤によるインヒビター発現率が、まだ明確ではない現状であることに鑑みると、本成績をもって、インヒビター発現率の多少を述べるには時期尚早であると判断する。

また、6 歳未満の小児における薬物動態は、海外主要試験(試験番号 069901)で得られた 10 歳以上の症例における薬物動態と同程度であったことから、有効性及び安全性に関しても成人と大きな相違はないものと考える。ただし、国内試験では 10 歳未満の患者に対する試験成績はなく、前述の PUPs と同様、先天性の疾患である以上、小児での使用は確実と予想され、製造販売後に調査すべきであると考える。以上の機構の判断の妥当性に関しては、専門協議で議論したいと考える。

(10) 用法・用量の妥当性について

今回申請された用量は、リコネイトと同様「通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 単位を

投与するが、症状に応じて適宜増減する」とされた。

投与量と安全性の関係を検討するため、投与期間別の曝露状況と有害事象との関係について検討した。全臨床試験で認められた有害事象 205 例 1,638 件を、本剤の投与開始後 6 か月以内又は 6 か月を超えて発現した有害事象別に分類し、投与期間と有害事象の発現の関係について検討した。

6 か月を超えた症例の累積投与量(平均 $7,364.5 \pm 3,729.9$ IU/kg [範囲 : 252.3 ~ 20,284.2 IU/kg])は6か月以内(平均 $2,107.9 \pm 1,218.3$ IU/kg [範囲: 46.6 ~ 9,269.8 IU/kg])の曝露群の 3.5 倍であるにもかかわらず、副作用発現率は、投与開始後 6 か月以内では 205 例中 12 例(5.9%)で、6 か月を超えた場合には 131 例中 5 例(3.8%)であり大きな相違は認められなかった。また、投与開始後 6 か月以内では認められなかつたものの 6 か月を超えて発現した副作用は、同日に同一症例に認められた 5 件(「上腹部痛」、「胸痛」、「呼吸困難」、「多汗症」及び「恶心」の各 1 件)を含む 7 件(上記に加え「単球数增加」及び「片頭痛」)であり、いずれも非重篤、軽度又は中等度であったことから、累積曝露量と副作用には臨床的に問題となるような相関関係はないものと機構は判断した。

また、国内試験、海外主要試験及び全海外試験の本剤投与状況は下表の通りであった。

表 4-14 各試験の本剤投与状況

		国内試験	海外主要試験	全海外試験
投与例数(例)		15	107	193
平均実投与日数(日)(範囲)		52.7 (12~102)	116.7 (17~200)	218.1 (1~598)
平均投与回数(回)(範囲)		55.3 (13~102)	133 (18~234)	224.7 (1~614)
平均投与量 (IU/kg) (範囲)	出血時	22.2 (8.4~44.8)	52.2 (9.4~831.6)	37.3 (6.9~161.2)
	定期補充療法	24.3 (12.8~35.8)	28.7 (4.6~100.2)	33.9 (4.6~207.8)
累積投与量(IU/kg)(範囲)		1,342 (252.3~3,219.3)	3,891.3 (766.7~9,194.9)	7,670.2 (46.9~22,274.1)

海外主要試験での使用製剤はパイロット製剤ではあるが、国内試験で使用された市販製剤と薬物動態パラメータには大きな違いはなく、生物学的同等性が検証されている。しかしながら、投与症例数が少なく、実投与日数、投与回数が少ないことを考慮に入れても、海外試験と比較し、国内試験では 1 回平均投与量が特に出血時において少ないと考えられる。国内試験における出血時 1 回あたりの投与量の分布をみると、10IU/kg 未満が 5/396 回(1.3%)、10~30IU/kg の範囲では 317/396 回(80.1%)、30IU/kg 以上は 74/396 回(18.7%)投与されていた。一方で、下表のように、出血時に止血に要した回数は海外主要試験では平均 1.3 回であったのに対し、国内試験では平均 1.7 回と投与回数は多く

なっている。

表 4-15 出血時に止血効果を得るのに要した投与回数

	止血に要した投与回数					平均投与回数
	1回	2回	3回	4回以上	合計	
国内試験 例数(%)	108 (63.5%)	40 (23.5%)	11 (6.5%)	11 (6.5%)	170	1.7
海外主要試験 例数(%)	411 (80.6%)	62 (12.2%)	15 (2.9%)	22 (4.3%)	510	1.3

国内試験において、止血効果判定で「無効」は認められず、有効率(「著効」又は「有効」の割合)は 97.1%(165/170 件)であったことから考えると、日本では出血時に 1 回投与量が少ないものの、投与回数を増加させることにより補填している傾向があると考えられる。血友病 A 患者の出血治療における FVIII 製剤の用法・用量は、出血の程度、部位、出血から治療までの期間、重症度及び使用する FVIII 製剤の種類により患者ごとに異なり、特に大きな出血や致死性の出血の場合、あるいは手術時の止血管理では、FVIII 製剤が大量に使用されることが想定される、とする申請者の主張は、過量投与による有害事象や、投与量増加に伴う有害事象発現が申請時には認められていないことから((7)過量投与の項参照)も了承できるものと考える。以上から、機構は、平均投与量及び投与量の分布、止血効果から、リコネイトと同様に、1 回投与量を 10~30IU/kg とすること及び出血時に適宜增量することは妥当であると考えるが、この点に関しては、専門協議において検討したい。

(1 1) 製造販売後調査について

機構は、申請者に対して、現時点での製造販売後調査基本計画の計画骨子を、その根拠とともに提示するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

調査方法については、中央登録方式の調査とする。調査の目的は、国内における使用実態下での①未知の副作用、②副作用の発生状況、③安全性又は有効性に影響を及ぼす要因、④FVIII インヒビターの発生状況、⑤本邦において実施されている定期補充療法及び出血時補充療法での本剤の安全性及び有効性の把握とする。

血友病 A 患者における定期補充療法は、関節症の進展予防効果、出血予防効果及び ADL (Activity of daily living) の改善効果とともに、FVIII インヒビターを防止する効果が期待できるとする報告(Br J Haematol, 130:422-427, 2005, Haemophilia, 11:79-83, 2005)があり、本邦において血友病 A 患者の約 20% が定期補充療法を受けている。こうした背

景から、本薬の製造販売後使用成績調査として、出血時補充療法、定期補充療法の別を調査し、治療方法別の本剤の安全性及び有効性を調査する必要があると考えられたことから、これを調査項目に含める。また、PTPsにおけるFVIIIインヒビターの発現率は1~3% (Br J Haematol, 127:379-391, 2004)と報告されているため、FVIIIインヒビターの発現率を1%とした場合、FVIIIインヒビターを95%以上の確率で少なくとも1例検出するために調査予定症例数を300例と設定する。

PUPs 患者の特定使用成績調査は中央登録方式の全例調査とし、①PUPs(小児)におけるFVIIIインヒビターの発生状況、②PUPs(小児)における定期補充療法及び出血時補充療法での本剤の安全性及び有効性の事項の把握を目的とする。本邦における血友病A患者の出生数は、1996年から2000年では年間40例弱(血液凝固因子異常症全国調査2000年度報告書)であり、リコネイト市場占有率が約30%(IMS2003年末値より推定)であることから、年間約10例、3年間の全例調査により約30例が収集できると推定される。また、リコネイト使用成績調査では、6歳未満の血友病A患者数は8.5%(11/129例)であったことから、本剤においても約25例は収集できるものと推定される。

これらを含めた製造販売後調査計画の妥当性に関しては、専門協議で議論したいと考える。

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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験期間中に原疾患に伴う二次的な症状が新規出現又は増悪した場合、有害事象として取扱うか否か不明確であり、今後改善の必要があるとの指摘がなされたものの、提出された承認審査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資料(5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、実施医療機関長が、自ら設置する治験審査委員会委員としての指名を受けていた。ただし、当該治験実施の適否に関する治験審査委員会には出席しておらず、その後の治験審査委員会においては、オブザーバーとして出席することとしていた。また、治験実施計画書の変更(採血量の増加、同意説明文書の追加等)は、委員会開催事項であるにもかかわらず、開催日程の都合により、手順

書に規定のない持ち回り審議とされていた。さらに、事項の被験者口頭確認のみでの症例報告書への直接記載(原資料の記載不備)や、治験薬投与日の不整合があり、一部のモニタリングが適切では無かったものの、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。

IV. 総合評価

機構では、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、有効性については、リコネイトと同様の止血効果が認められていること、安全性については、副作用プロファイルにおいてリコネイトとの若干の相違が認められたものの、重篤な副作用や試験中止にいたる重大な副作用は認められなかったこと、また、本剤は動物由来原料が使用されておらず、理論的な感染性因子のリスク低減が見込まれることから、専門協議において特に問題がない限り、本剤を申請効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。ただし、FVIIIインヒビター発現率や小児における有効性・安全性については、適切な製造販売後調査を計画する必要があると考える。

審査報告 (2)

平成 18 年 8 月 8 日

I. 品目の概要

[販売名]	アドベイト 注射用 250、同 500、同 1000
[一般名]	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
[申請者]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 17 日
[剤型・含量]	1 バイアル中、ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 250 単位、同 500 単位、同 1,000 単位含有し、添付溶解液で溶解したときに 1mLあたりルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)を 50 単位、同 100 単位、同 200 単位含む用時溶解注射剤。

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)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。

1. 室温保存について

室温保存可能な期間を確認するための検討は、2~8°Cで [] か月間保存した製剤を 25 ±2°C/60±5%RH に変更後 [] か月までの測定しかなされておらず、長期保存後に保存温度を 30°Cとした安定性試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、複数試験成績を組み合わせることで、長期保存後に 30°C以下、3 か月間の安定性が見込めるとの見解を示していることから、機構は、米国で「有効期間を超える場合は 30°C以下で 6 か月間の保存が可能」とされた根拠データに関する説明を求めた。

申請者は、根拠となるデータは、i) [] °Cで [] か月間保存した後の検体(250 単位製剤、500 単位製剤、1,000 単位製剤各 [] ロット)を [] °Cの保存温度に変更して [] か月保存した試験成績、ii) [] °Cで [] か月保存した後の検体(500 単位製剤、1,000 単位製剤各 1 ロット)を [] °Cの保存温度に変更して [] か月保存した試験成績であると述べた。

機構は、これらの試験成績については、ロット数及び力価測定点が不足(各単位製剤につき、温度変更直後と終了時の 2 点しかデータが取得されていない)している上、本邦における力価の規格値(表示量に対して 80~120%)から逸脱するロットが認められていることを考え合わせると根拠とはなりえないと考える。また、室温保存に関して、欧州医薬品審査庁(EMEA)から実保存条件での安定性試験の追加を求められている現状も踏まえ、

現時点で集積されている試験成績に基づき担保されている温度変更及び期間については、「2~8°Cでの長期保存後に有効期間を超えない範囲で、25°C以下、3か月間」であると判断する。また、専門委員から、規格は有効性及び安全性を担保するための品質の恒常性確保の基準であり、提出されたデータから 30°C以下、3か月間の安定性が期待できるものの、平成 10 年 1 月 6 日付 医薬審第 6 号「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品)の安定性試験について」にもあるように、生物薬品の安定性試験は実保存温度かつ実保存期間で実施されることが原則であるとの意見が述べられ、機構の判断が支持された。

さらに、再冷蔵時の安定性データが取得されていないことから、添付文書の使用上の注意において再冷蔵しない旨、注意喚起することとされた。

2. 有効性について

機構は、本剤と既承認リコネイトの薬物動態パラメータが同等であったこと、国内臨床試験における本剤の止血効果の有効率は 97.1% であり、リコネイトでの有効率 96.1% と同程度であったこと、参考資料の海外臨床試験においても有効性が認められていることから、本剤は既承認リコネイトとほぼ同程度の有効性を示すものと考えた。

専門委員より、国内試験(試験番号 BLB-200-01)の目標症例数は生物学的同等性の検証に必要な例数として設定され、有効性(止血効果)を確認できる試験計画ではなかったことが指摘された。また、国内試験において $\ln AUC$ の平均値の差の両側 90% 信頼区間は -0.19063 (82.6%) ~ -0.11041 (89.5%) であり、同等性の許容域に入っているもののリコネイトよりも劣ると考えられる点、さらに、申請者は EMEA の医薬品委員会(CPMP)ガイダンスにおいて血液凝固第VII因子(FVII) 製剤の有効性評価に最も重要とされるエンドポイントの中でも、補充療法効果を考慮する際、特に回収率(又は最高血中濃度)及び半減期が適切な代替エンドポイントであると考えると回答していることから、国内試験において補正回収率についても本剤とリコネイトとの同等性の確認をすべきではないかとの指摘もあった。

機構は、国内試験の目的及び症例数設定根拠を踏まえ、国内試験における有効性評価の位置付けを説明するとともに、補正回収率における同等性を検討した上で、本剤とリコネイトの生物学的同等性の評価と臨床的有効性との関係について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内試験は、リコネイトとの薬物動態(AUC)の生物学的同等性の検証を目的として計画しており、有効性における止血効果は副次評価項目として、両製剤が生物学的に同等で

あることをサポートするデータとして位置付けていた。国内試験における補正回収率の90%信頼区間は、-0.29650 (74.3%)～-0.15277 (85.8%)であり、生物学的同等性の許容域(-0.223～0.223)を外れたが、AUCを指標とした場合、生物学的同等性は確認されていると考えている。また、本剤は臨床現場において患者の重症度、出血状況等を考慮しながら、患者ごと及び出血ごとに目標とする血漿中第VIII因子活性が得られるよう投与するものであること、国内試験は止血効果の評価を目的として計画されたものではないが、本剤の止血効果はリコネイトと同程度の数値を示したことから、国内試験で補正回収率が生物学的同等性の許容域を外れたことは、臨床的な有効性には影響を及ぼさないと考える。

機構は、本剤の臨床使用に際して、本剤とリコネイトの補正回収率で認められた薬物動態パラメータの差以上に、個人差や、同一個人においても症状による必要量の差が大きいと考え、申請者の回答を了承した。また、本剤とリコネイトのAUCでは、生物学的同等性が示されていること、本剤とリコネイトの止血効果の有効率が同程度であったこと、海外臨床試験においても有効性が認められていることから、FVIII製剤を補充する以外に治療方法がないという疾患の特徴に鑑み、本剤を承認することに支障はないものと判断した。

3. 安全性について

機構は、全臨床試験において重篤な副作用が認められなかつたこと、副作用プロファイルがリコネイトと異なって見えるものの安全性に対する評価基準が異なることが要因の一つとして考えられたこと、製造販売後に報告されたFVIIIインヒビターの発現は他製剤でも認められていることから、本剤の安全性に特段の問題はないとの判断した。

専門委員から、機構の判断に特段の問題があるとは思われないが、国内試験の症例数は限られており、本剤による安全性が十分に確認されているとは言い難いこと、重篤ではないもののリコネイトと副作用発現率に差異があるように見えることから、本剤を承認することを否定しないものの、製造販売後調査において安全性の情報収集を行い、安全性に問題が生じた場合には迅速に情報提供をするべきとの意見が出された(5. 製造販売後調査について にて後述)。

4. 用法・用量について

専門委員より、本剤の用法・用量について、i) 本剤とリコネイトの止血効果がほぼ同程度であったこと、ii) 累積曝露量と副作用に相関が認められていないこと、iii) 過量投与時の有害事象と本剤との因果関係が否定されていること等から、出血症状に応じて

適宜増減することも含め、用法・用量をリコネイトと同様とした機構の判断は妥当であるとされた。

5. 製造販売後調査について

機構は、本剤は長期にわたり繰り返し使用される製剤であること、また、臨床試験の症例数が少數であることから、製造販売後に、特に安全性に関する情報収集をするとともに、必要に応じて迅速に情報提供するよう十分留意するべきであると考えた。また、以下の点について、製造販売後に情報収集する必要があると考え、専門委員と協議を行った。

① 小児及び過去に治療歴のない血友病 A 患者(PUPs)への投与について

今回の申請資料において、国内試験には 10 歳未満の症例が含まれておらず、主に小児が対象となる PUPs に対する投与経験もない。しかしながら機構は、血友病 A の治療方法は、現時点で唯一、補充療法のみであることから、PUPs の成績がないことを理由に PUPs を投与対象から除外することは現実的ではなく、PUPs も含めた血友病 A 患者を投与対象とすることはやむを得ないものと考え、小児及び PUPs に対する成績は製造販売後に調査を実施することによって補完されるべきであると判断した。

機構の判断は専門委員より概ね支持されたが、一定数以上の小児及び PUPs 症例に関する情報を収集できるような使用成績調査とすることが望ましいとの意見が出された。

機構は、PUPs に関しては特定使用成績調査において全例調査することとされているが、小児に関しては使用成績調査では確実に一定以上の症例を収集できるとは限らないことから、申請者に対し、例えば特定使用成績調査の実施を検討する等、一定数以上の症例が集まるような調査を実施するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の全納入施設に対して、治療歴の有無にかかわらず小児の使用情報の提供を依頼し、積極的に 6 歳未満の小児に対する情報収集に努めることとする。また、リコネイト使用成績調査結果において占められた割合(8.5%、11/129 例)から、本剤の使用成績調査において 6 歳未満の患者を 25 例以上収集できるものと推定しているが、この目標症例数に達しなかった場合には登録期間を延長し、一定の症例数を確保することとする。従って、小児を対象とした特定使用成績調査を実施せずとも、ある一定の症例数における有効性及び安全性に関する情報を収集できるものと考える。

機構は、申請者が、小児への使用情報については本剤の全納入施設において積極的に情報収集を行うとしていること、また、目標症例数に達しなかった場合、登録期間延長

を講じるなどと回答していることから、小児を対象とした特定使用成績調査を行わなくとも小児に関する情報収集が可能とする回答は妥当であると判断した。

② FVIIIインヒビターの発現調査について

FVIIIインヒビターの現状に関して、i) PUPs では FVIIIインヒビターの発現率が過去に治療歴のある血友病患者(PTPs)よりも高く、重症血友病 A 患者の約 30%に発現すると言われる FVIIIインヒビターの大部分は PUPs で認められている。ii) 一方で、幾度も血友病治療を受けている PTPs では、FVIIIインヒビター発現率はそもそも低いとも推察されている。iii) また、遺伝子組換え FVIII製剤における FVIIIインヒビター発現率は人血漿由来製剤のそれよりも高いと指摘している報告もある(Blood, 107:46-51, 2006, J Thromb Haemost, 2:861, 2004)が、本報告書作成時点では明確にはなっていない。iv) さらに、出血時補充療法と定期的補充療法によって FVIIIインヒビター発現率が異なる可能性も指摘されており(Br J Haematol, 133:591-605, 2005)、現時点での血友病 A 治療法最適化研究における検討課題のひとつとなっている。

以上の点から、機構は、FVIIIインヒビターの発現は、血友病 A 補充療法における大きな問題であり、その発現率増加因子は、その予後と相まって、重要な調査対象であると考える。従って、使用成績調査において(遺伝子組換え FVIII製剤としての)FVIIIインヒビターの発現率を調査するとともに、PUPs における FVIIIインヒビター発現率、投与方法(出血時補充療法と定期的補充療法)別の FVIIIインヒビター発現率も把握できるように本剤の製造販売後調査計画を立てるべきであると判断した。

専門委員から、調査の重要性・必要性に関しては支持されたものの、PTPs における FVIIIインヒビター発現率は 1~3%(Br J Haematol, 127:379-391, 2004) であり、95%以上の確率で少なくとも 1 例観測しうる症例数として設定した 300 例の使用成績調査によって、調査目的を達することができるのか疑問であるとの意見が出された。また、本剤とリコネイトの副作用プロファイルが異なっているように見えることから、広く安全性情報を集める必要があるとの意見が出された。

機構は、調査目的を踏まえ、使用成績調査において重要・重篤な有害事象が集積できるような方法・体制になっているか再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

FVIIIインヒビターの発現は本剤の安全性を検討する上で最も重要な問題であると考え、PTPs における FVIIIインヒビター発現率を 1%とした場合に FVIIIインヒビターを 95%の確率で 1 例検出することが可能となる 300 例の使用成績調査を実施し、FVIIIインヒビターの発生状況を調査することとした。また、リコネイトで見られなかった頭痛等の神経系

障害や未知の副作用、アレルギー反応等についても重点項目として設定し、可能な限り情報収集に努めることとする。

機構は、十分な調査結果を示すための症例数としては不足であると思われるものの、各症例における観察期間は2年間とされており、その間1症例あたり複数エピソードの有効性・安全性情報が収集できること、並びに日本における血友病患者数及びリコネイトの市場占有率を念頭に置いて実現可能性を考慮すると、申請者の回答(症例数300例)はやむを得ないと判断した。

なお、専門委員から、FVIIIインヒビター発現に関しては国際的な問題であり、現在では、欧米各国では国単位あるいは国際共同での患者登録の上、解析計画がなされつつあるため、本邦においても、関係企業や学会が協力した全国的な調査が行われるような体制構築が望ましいとの意見も出された。

6. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない(下線部訂正箇所)。

8頁 13行目 -80°C以下 → -80°C

26頁 2行目 投与 → 腹腔内

46頁 26行目 補充療法 → 定期補充療法

61頁 5行目 発疹症 → 発疹

64頁 20行目 46例49件 → 46例

69頁 13行目 18.6% → 86.4%

73頁 1行目 事項の被験者口頭確認 → 被験者口頭確認

III. 総合評価

本剤はリコネイトの製造工程及び添加剤からヒト・動物由来成分を除いて製造したものであり、本剤と既承認リコネイトの薬物動態パラメータ(AUC)から生物学的同等性が検証されたこと、国内臨床試験における有効率(止血効果)がリコネイトと同程度であったこと、参考資料の海外臨床試験においても有効性が認められていることから、既承認リコネイトとほぼ同程度の有効性を示すものと考えた。安全性については、リコネイトと副作用プロファイルが異なってみえるものの、臨床的に問題になるような重篤な副作用は認められておらず十分忍容可能と判断した。また、国内において、PUPsを含む10歳未満の小児に対する投与経験はないものの、投与対象から除外することは現実的ではなく、小児及びPUPsに

対する成績は製造販売後に調査を実施することによって補完されるべきと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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6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、リコネイトは製造工程及び添加剤にヒト・動物由来成分が用いられていたことから特定生物由来製品に指定されているが、本剤では製造工程及び添加剤にヒト血液由来成分を使用していないことから、生物由来製品とすることが妥当であると判断する。

【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。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重1kg当たり10～30単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。