

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] アディノベイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、
同静注用2000
[一 般 名] ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] バクスター株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 16 日

[審 議 結 果]

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 2 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

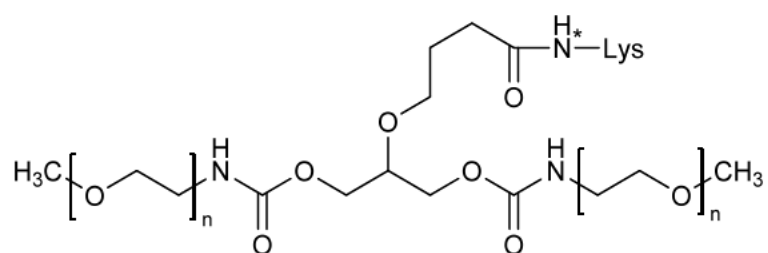
記

[販 売 名]	アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名]	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 16 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 20,000）がルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の 2 または 3 個の Lys にリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質（分子量：約 330,000）である。 Rurioctocog Alfa Pegol is a modified glycoprotein (molecular weight: ca. 330,000). Two polyethylene glycol polymers (total average molecular weight: ca. 20,000) are attached via the linker to 2 or 3 Lys of Rurioctocog Alfa (Genetical Recombination).
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

主な PEG 化部位 :

K36, K213, K437, K510, K512, K877, K962, K986, K992, K1002, K1054, K1067, K1098, K1115, K1136, K1147, K1154, K1159, K1164, K1225, K1285, K1329, K1342, K1392, K1424, K1482, K1491, K1543, K1595, K1913, K2065, K2227, K2279

ポリエチレングリコールの結合様式 :



* Lys残基のε-アミノ基

分子式 : $C_{12257}H_{17863}N_{3220}O_{3552}S_{83}$ (タンパク質部分)

分子量 : 約 330,000

審査結果

平成 28 年 2 月 3 日

[販 売 名] アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名] ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 16 日
[審 査 結 果]

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

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

[効能・効果] 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
[用法・用量] 本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000 (アドバテプロ静注用 250、他 3 品目 (申請時) から変更)
[一 般 名]	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 16 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
[申請時用法・用量]	本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10~60 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 45 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤 3 製品 (クロスエイト MC 静注用、コンコエイト[®]-HT (以上、一般社団法人日本血液製剤機構) 及びコンファクト[®]F 注射用 (一般財団法人化学及血清療法研究所))、遺伝子組換え FVIII 製剤 3 製品 (コージネイト[®]FS バイオセット注 (バイエル薬品株式会社)、アドベイト静注用 (バクスター株式会社) 及びノボエイト[®]静注用 (ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)) 及び遺伝子組換え FVIII-Fc 領域融合タンパク質製剤 1 製品 (イロクテイト[®]静注用 (バイオジェン・ジャパン株式会社)) が承認されている。

ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、アドベイト静注用の有効成分であるルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え) に分子量約 20kDa のポリエチレングリコール (以下、「PEG」) を結合させた遺伝子組換え FVIII であり、米国 Baxter Healthcare

Corporation により開発された。本薬は、PEG 化することにより、アドベイト静注用よりも血漿中消失半減期を延長させた製剤とすることを目的として開発が行われた。

本薬の開発は、2011 年 9 月から本邦を含む 4 か国が参加する 18 歳以上 65 歳未満の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（261101 試験）が、2013 年 1 月から本邦を含む 20 か国が参加する 12 歳以上 65 歳未満の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（261201 試験）がそれぞれ実施され、今般、これら 2 試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は 2015 年 11 月時点で、米国（2014 年 11 月申請）でのみ 2015 年 11 月に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

有効成分であるルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（以下、「rFVIII」）であるルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の、主としてリジン残基に、平均分子量約 20kDa の 2 鎖分岐ポリエチレングリコール（以下、「PEG」）がアミド結合した修飾タンパク質である。原薬の出発物質として用いられるルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）は、本邦既承認であるアドベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500 及び同静注用 2000（以下、「アドベイト」）の原薬である。

1) 細胞基材の調製及び管理

種細胞株及びセルバンクシステム（マスターセルバンク及びワーキングセルバンク）は、アドベイトと同一である。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

①ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の製造工程

細胞培養（1）、細胞培養（2）、細胞培養（3）、細胞培養（4）、ハーベスト・希釈、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、ウイルス不活化（ 処理）及び クロマトグラフィー工程からなる。ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）は、アドベイト原薬の米国承認規格（性状、pH、ウエスタンブロット、 マップ、比活性、オリゴ糖、ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）、微生物限度、エンドトキシン、宿主細胞由来タンパク質、 、 、 、エチレングリコール、凝集体量及び免疫グロブリン結合タンパク質）で管理され、 製容器中で ± °Cで保存される。重要工程は、細胞培養（1）～（4）、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、ウイルス不活化及び クロマトグラフィー工程とされている。

②原薬の製造工程

クロマトグラフィー、PEG 化、クロマトグラフィー、
・前処方及び充てん・保管工程からなる。原薬は、製容器中で $-80 \pm 10^\circ\text{C}$ で保存される。重要工程は、クロマトグラフィー、PEG 化、クロマトグラフィー及び
・前処工程とされている。

以上の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の製造工程では、宿主細胞であるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の他、クロマトグラフィー工程において、
により産生される
が使用されており、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。なお、セルバンクの純度試験及び未加工／未精製バルクのウイルス試験については適切に実施され、アドベイトの審査において評価されている。

また、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の製造工程について、表 2-1 のとおりウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが確認されている。

表 2-1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	X-MuLV	REO-3	MMV	BVDV	PRV
クロマトグラフィー	>			>	>
クロマトグラフィー	>			ND	ND
処理	>	ND	ND	>	>
クロマトグラフィー	ND	ND	*	ND	ND
総ウイルスクリアランス指数	>14.5	7.3	4.1	>12.3	>10.1

X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、REO-3：レオウイルス 3 型、MMV：マウス微小ウイルス、BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス

ND：評価せず

*：加算せず

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程において、製造方法が以下のとおり変更された。

①ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の製造方法

主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、2 及び 3（申請製法）とする）。

- 製法 1 から製法 2：細胞培養（1）から細胞培養（4）工程で使用される培地の濃度の低減
- 製法 2 から製法 3：クロマトグラフィー工程で使用する
の製造方法の変更、ウイルス不活化工程の（ から ）

②原薬の製造方法

PEG 化工程で用いる ██████████ の製造方法が変更されており、主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 a、b 及び c（申請製法）とする）。

- 製法 a から製法 b：██████████ と ██████████) との反応時の ██████████ の変更、██████████ 処理における ██████████ 変更、及び不純物除去工程の追加
- 製法 b から製法 c：出発物質（██████████）の投入量の調整

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

5) 特性

①構造

- ペプチドマップ、アミノ末端（以下、「N-末端」）アミノ酸配列分析、及びカルボキシル末端（C-末端）アミノ酸配列分析の結果、アミノ酸配列が確認された。
- 単糖分析により、単糖組成及びシアル酸含量が確認された。
- 液体クロマトグラフィー及び質量分析、並びに抗 α -ガラクトース抗体を用いたウエスタンブロットにより、N-結合型糖鎖の糖鎖構造が確認された。
- 液体クロマトグラフィーにより、O-結合型糖鎖の糖鎖構造が確認された。
- ペプチドマップ及び質量分析により、糖鎖付加部位、並びに硫酸化及びリン酸化部位が確認された。
- ██████████ 及び ██████████ を用いた PEG のレポーターイオンの検出が行われ、ロット間の PEG 化の一貫性が確認された。また、██████████、RP-HPLC により分離した PEG 化ペプチド断片について、██████████ 及び ██████████ が行われ、PEG 化部位が確認された。
- 非還元又は還元条件下でのペプチドマップ及び質量分析により、ジスルフィド結合部位が確認された。

②物理的・化学的性質

- SDS-PAGE により分離した各バンドの N-末端アミノ酸配列解析により、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）で存在が確認されている重鎖、軽鎖及びそれらの切断体又は延長体、並びにそれらの PEG 化体が確認された。
- SDS-PAGE、並びに ██████████、██████████、██████████、及び ██████████ を用いたウエスタンブロットにより、PEG 化タンパク質が確認された。
- 二次元ディファレンスゲル電気泳動により、ロット間の泳動パターンの一貫性が確認された。
- その他、赤外吸収スペクトル、粒子径、円偏光二色性スペクトル及び融点が確認された。

③生物学的性質

- トロンビン及び血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）存在下での活性化血液凝固第 X 因子生成量の測定により、テナーゼ複合体中での活性化血液凝固第 IX 因子（以下、「FIXa」）に対

する補因子活性（以下、「FIXa 補因子活性」）、並びにトロンビンによる活性化及び不活性化の速度がそれぞれ確認された。

- トロンビン生成試験（TGA）により、トロンビン生成能が確認された。
- 活性化プロテイン C（以下、「APC」）存在下で、FIXa 補因子活性が不活化することが確認された。
- 生物物理学的相互作用解析（██████████）により、vWF、FVIII のクリアランス受容体である低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1（LRP-1）、及び合成リン脂質との相互作用が確認された。
- ██████████法により、vWF との結合能が確認された。

④目的物質関連物質／目的物質由来不純物

上記の解析結果等より、凝集体、脱アミド体、酸化体及び分解によって生じる遊離 PEG（██████████）で生じる分子種（以下、██████████）及び██████████（以下、██████████）と反応して生じる分子種（以下、██████████）が目的物質由来不純物とされた。凝集体及び遊離 PEG については、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

なお、目的物質関連物質とされた分子種はない。

⑤製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████及び PEG 化反応に伴う遊離 PEG（██████████）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。遊離 PEG については、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（ウエスタンブロット）、pH、純度試験（凝集体量（██████████クロマトグラフィー（以下、██████████））、遊離 PEG 含量（██████████））、PEG 結合度（██████████）、遊離 FVIII サブユニット（██████████）、トロンビン処理断片の PEG 分布（██████████）、エンドトキシン、微生物限度、比活性及び力価（██████████）が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-2 のとおりである。

表 2-2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）の製造方法	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 3	製法 c	3	-80±10℃	18 か月 ¹	■ 製容器
加速試験①	製法 1	製法 b	4	-25±5℃	6 又は 12 か月	
	製法 2	製法 b	1		6 か月	
加速試験②	製法 3	製法 c	3	-40±5℃	12 か月	

1：安定性試験継続中

2：■

-80℃で保存された長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。
-25℃で保存された加速試験①では、■の低下、並びに■及び■の増加が認められた。
-40℃で保存された加速試験②では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■製容器を用いて-80±10℃で保存するとき、18 か月とされた。なお、長期保存試験は 36 か月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり、有効成分を 250、500、1000 又は 2000 国際単位（以下、「IU」）含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には賦形剤として■及び■、等張化剤として■、緩衝剤として■及び■、安定剤として■、界面活性剤として■、抗酸化剤として■、並びに pH 調整剤として塩酸及び水酸化ナトリウムが添加される。一次容器はガラスバイアル（容量 10 mL）及び■された■栓、二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラスバイアルに充てんされた 5 mL の日局注射用水が添付されている。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、滅菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、表示及び包装、並びに保管工程からなる。重要工程は、薬液調製、滅菌ろ過、無菌充てん及び凍結乾燥工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：製造スケール、バルクの目標活性、充てん量、凍結乾燥条件の変更
- 製法 B から製法 C：製造スケール、バルクの目標活性、充てん量、凍結乾燥条件の変更
- 製法 C から製法 D：製造スケール、バルクの目標活性、バイアルサイズの変更

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

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（ウエスタンブロット）、再調製時間、pH、浸透圧比、PEG 結合度（XXXXXXXXXX）、遊離 FVIII サブユニット（XXXXXXXXXX）、vWF 結合（XXXXXXXXXX）、純度試験（凝集体量（XXXXXX）、遊離 PEG 含量（XXXXXXXXXX））、水分、エンドトキシン、質量偏差、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性及び力価（XXXXXXXXXX）が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された 250 及び 2000 IU 製剤を安定性の面から両端としたブラケットティング法の考え方を適用して、製剤の安定性が評価された。製剤の主要な安定性試験の概略は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3 製剤の主要な安定性試験の概略¹

	ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）の製造方法	原薬の製造方法	保存条件	ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法 3	製法 c	5±3℃	250 IU : 3 ロット 500 IU : 1 ロット 1000 IU : 1 ロット 2000 IU : 3 ロット	ゴム栓及びガラスバイアル	18 か月 ²
加速試験①	製法 3	製法 c	30±2℃、 65±5%RH			6 か月
加速試験②	製法 3	製法 c	40±2℃、 75±5%RH			6 か月
溶解後安定性試験	製法 3	製法 c	25±2℃			溶解後 24 時間
光安定性試験	製法 2	製法 b	総照度：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200W hr/m ² 以上	1000 IU : 1 ロット		—

1：製剤の製法はいずれも申請製法（製法 D）

2：安定性試験継続中

5℃で保存された長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められなかった。30℃で保存された加速試験①及び 40℃で保存された加速試験②では、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の低下、並びに XXXXXXXXXX の増加が認められた。しかし、その他の試験項目においては、試験期間を通じて大きな変化は認められなかった。溶解後安定性試験は添付溶解液で再溶解後に実施され、24 時間安定であることが確認されている。光安定性試験では、変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて 2～8℃で凍結を避けて保存するとき、18 か月とされた。なお、長期保存試験は 36 か月まで継続予定である。

(3) 標準物質

自家用標準品（力価試験用）及び自家用標準品（タンパク質含量試験用）は XXXXXXXXXX から調製され、自家用標準品（力価試験用）は XXXXXX℃以下、自家用標準品（タンパク質含

量試験用)は \blacksquare °C以下で保存される。また、自家常用標準物質(ウエスタンブロット用)は原薬から調製され、 \blacksquare °C以下で保存される。これらの標準品又は標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)について、効力を裏付ける試験(血漿の凝固時間を検討した *in vitro* 試験、遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 VIII 因子(以下、「FVIII」)をノックアウトしたマウス(以下、「FVIII ko マウス」)を用いた *in vivo* 試験)、ウサギを用いた副次的薬理試験及びカニクイザルを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。本薬の比較対象とされた薬剤は、遺伝子組換え FVIII 製剤であるアドベイト静注用(以下、「アドベイト」)及び乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤であるファイバ静注用(以下、「ファイバ」)(いずれも製造販売元はバクスター株式会社)であった。なお、*in vivo* 試験において、薬剤の投与は全て静脈内投与で行われた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験 (aPTT への影響) (4.2.1.1-1 : RD_VB_051203 試験)

クエン酸緩衝液で希釈したラット、カニクイザル及びヒトの血漿それぞれに対し、本薬を 0~10 国際単位(以下、「IU」)/mL となるように添加し、活性化部分トロンボプラスチン時間(以下、「aPTT」)を測定した。その結果、本薬の添加量が多いほど、aPTT が短縮する傾向を示した(表 3-1)。以上の結果から、本薬はラット、カニクイザル及びヒトの血液凝固系と相互作用することが示されたと申請者は説明している。

表 3-1 : ラット、カニクイザル及びヒト血漿における aPTT (平均値)

本薬の添加量 (IU/mL)	aPTT (秒)		
	ラット血漿	カニクイザル血漿	ヒト血漿
0	44.3	46.4	54.0
1	31.6	36.4	40.2
5	24.2	29.5	29.4
10	21.1	25.3	24.9

測定回数は、各 2 回

2) *in vivo* 試験

FVIII 活性が正常マウスの 1%未満となることが報告されている (*Nat Genet* 10: 119-121, 1995) FVIII ko マウスを用いて、以下の 2 試験が実施された。

① 尾端出血モデル (4.2.1.1-2 : WH0210 試験)

FVIIIko マウス（雌雄各 8 匹/群）に対し、本薬又はアドベイト 200 IU/kg（予定臨床最大用量の 3.3 倍）を投与し、投与から 18～48 時間後に尾端を切断する群、及びアドベイトの溶媒投与 5 分後に尾端を切断する群（以下、「陰性対照群」）を設定し、尾端切断後 60 分間の出血量を測定した。その結果、総出血量は、陰性対照群で 950.5 mg（範囲：735.0～1062.0 mg）に対し、本薬投与から 30 時間後では 73.0 mg（範囲：0.0～975.0 mg）であった。申請者は、以上の結果から、本薬の投与により明らかな総出血量の減少が認められ、加えて、アドベイトでは投与 18 時間後で 121.0 mg（範囲：4.0～1053.0 mg）に対し、投与 30 時間後で 775.0 mg（範囲：70.0～1033.0 mg）であったことから、本薬はアドベイトと比較して 1.5 倍以上の長時間効果が認められると説明している。

②FeCl₃による頸動脈閉塞モデル（4.2.1.1-3：WH0110 試験）

FVIIIko マウス（雌雄各 6 匹/群）に対し、本薬又はアドベイト 200 IU/kg を投与し、投与から 12～64 時間後に頸動脈を露出し、■%FeCl₃ を浸透させたろ紙を 3 分間留置して血管内皮障害を誘導する群、及び、アドベイトの溶媒投与 15 分後に同様の処置を行った群（以下、「陰性対照群」）を設定した。各群について、処置後 30 分間の平均血液流量をモニターして、血栓形成による頸動脈閉塞までの時間（以下、「閉塞時間」）を測定した。その結果、陰性対照群（0/12 匹）に対し、投与後 24 時間で本薬投与では 10/12 匹及びアドベイト投与では 3/12 匹で血管閉塞が認められた。申請者は、以上の結果から、本薬は、血栓形成に寄与し、アドベイトと比較して投与後比較的長時間効果を示しており、作用の持続傾向が示されたと説明している。

（2）副次的薬理試験（血栓形成性の評価）（4.2.1.2-1：PV2450905 試験）

ウサギに対し、本薬若しくはアドベイト 900 IU/kg（雌雄各 3 匹/群）、又はファイバ 20U/kg（陽性対照、雌雄各 1 匹）を投与した。血栓形成性を Wessler の静脈血停滞モデル（*J Appl Physiol* 14：943-946, 1959）を用いて評価した。その結果、陽性対照で血栓形成性が確認されたのに対し、本薬及びアドベイトでは血栓形成性は確認されなかった。

（3）安全性薬理試験

本薬の心血管系及び呼吸器系に対する安全性薬理試験として、カニクイザルを用いた試験（1933-019 試験）の成績が提出された。また、本薬の中枢神経系に対する安全性薬理については、1933-019 試験、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（8202366 試験及び 1933-018 試験）並びに 1933-018 試験の予備的な検討として実施されたカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（1933-017 試験）において評価された（「（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）。申請者は、以下の結果から、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系のいずれに対しても、本薬の影響は認められなかったと説明している。

1) 中枢神経系への影響

カニクイザルを用いた 1933-019 試験（最大投与量 600 IU/kg：予定最大臨床用量の 10 倍）における一般状態観察及び体温測定、カニクイザルを用いた 1933-017 試験（最大投与量 1500 IU/kg：予定最大臨床用量の 25 倍）における一般状態観察、並びにラットを用いた 8202366 試験（最高用

量群：700 IU/kg：予定最大臨床用量の 11.7 倍）及びカニクイザルを用いた 1933-018 試験（最高用量群 700 IU/kg：予定最大臨床用量の 11.7 倍）における一般状態観察及び病理組織学的検査の結果、中枢神経系への本薬の影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系への影響（4.2.1.3-1：1933-019 試験）

カニクイザル（計 8 匹）に対し、アドベイトの溶媒（陰性対照）に続いて、本薬 150 又は 600 IU/kg（予定最大臨床用量の 2.5 又は 10 倍）を投与し、その後本薬 600 又は 150 IU/kg を投与した。投与間隔は 3～5 日であった。150 及び 600 IU/kg のいずれの投与量においても、心拍数、血圧、心電図、呼吸数、胸腔内圧に対する本薬の影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は FVIII としての活性を有し、既存の FVIII 製剤であるアドベイトと比べて凝固活性の持続傾向があると考えられる。

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

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態（以下、「PK」）に関する資料として、FVIII ko マウス、ラット及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FVIII 活性は発色測定法により測定された。血漿検体中の FVIII 濃度は ELISA により測定された。また、³H 標識したポリエチレングリコール（以下「PEG」）を用いて製造した本薬（以下、「³H 標識本薬」）を投与したときの組織中の放射能が液体シンチレーション計測法により測定された。

(1) 吸収

本薬の吸収に関して、FVIII ko マウス、ラット及びカニクイザルを用いた以下の試験成績が提出された。申請者は、これらの試験結果から、本薬はアドベイトと比較して血漿中の循環時間が延長することが示されたと考察している。

1) FVIII ko マウス単回投与試験（4.2.2.2-1：PV2460907 試験）

FVIII ko マウスに本薬又はアドベイト 200 IU/kg が単回静脈内投与された（測定時点ごとに雌雄各 4 匹/群）。本薬 200 IU/kg 群は 2 群設定され、それぞれ異なるロットの本薬が投与された。各被験薬の投与前と、投与後 5 分から 48 時間の間の 10 測定時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。PK パラメータは表 3-2 のとおりであった。用量で補正した時間 0 から最終測定時点までの AUC（以下、「用量補正 AUC_{0-*t*last}」）、平均滞留時間（以下、「MRT」）及び終末相半減期（以下、「*t*_{1/2terminal}」）は、本薬（2 つの群のデータを合算して算出）でアドベイトのそれぞれ 1.9 倍、1.6 倍及び 1.4 倍であった。

表 3-2 : FVIII ko マウスにおける FVIII 活性に基づく PK パラメータ (点推定値 [95%信頼区間])

被験薬		動物数 /測定時点	用量補正 AUC _{0-tlast} (h·IU/mL/IU/kg)	MRT (h)	t _{1/2terminal} (h)
本薬 200 IU/kg	ロット 1	8	0.084 [0.079, 0.089]	8.0 [7.4, 8.7]	5.6 [4.9, 6.6]
	ロット 2	8	0.075 [0.071, 0.080]	7.7 [7.1, 8.5]	6.1 [5.2, 7.5]
	合算	16	0.080 [0.076, 0.083]	7.9 [7.4, 8.4]	5.9 [5.2, 6.3]
アドベイト 200 IU/kg		8	0.042 [0.039, 0.046]	4.9 [4.4, 5.6]	4.3 [3.8, 5.0]

2) ラット単回投与試験 (4.2.2.2-2 : PV2440905 試験)

ラット (雌雄各 4 匹/群) に本薬 200、350 若しくは 700 IU/kg、又はアドベイト 200 IU/kg が単回静脈内投与された。本薬 200 IU/kg 群は 2 群設定され、それぞれ異なるロットの本薬が投与された。各被験薬の投与前と、投与後 5 分から 48 時間の間の 8 測定時点で血漿中 FVIII 濃度が測定された。PK パラメータは表 3-3 のとおりであった。アドベイトと同一用量の 200 IU/kg で比較したとき、用量補正 AUC_{0-tlast}、MRT 及び t_{1/2terminal} は、本薬 (2 つの群のデータを合算して算出) でアドベイトのそれぞれ 1.4 倍、1.2 倍及び 1.1 倍であった。

表 3-3 : ラットにおける FVIII 濃度に基づく PK パラメータ (幾何平均 [95%信頼区間])

被験薬		動物数	用量補正 AUC _{0-tlast} (h·IU/mL/IU/kg)	MRT (h)	t _{1/2terminal} (h)
本薬 200 IU/kg	ロット 1	8	0.072 [0.054, 0.096]	8.4 [6.0, 11.7]	6.7 [5.0, 8.9]
	ロット 2	8	0.071 [0.052, 0.097]	6.8 [4.2, 11.0]	5.6 [3.7, 8.6]
	合算	16	0.071 [0.064, 0.079]	7.5 [6.5, 8.7]	6.1 [5.3, 7.1]
本薬 350 IU/kg		8	0.084 [0.072, 0.097]	7.9 [6.4, 9.7]	7.5 [6.2, 9.2]
本薬 700 IU/kg		8	0.060 [0.052, 0.070]	6.7 [5.4, 8.2]	6.9 [5.6, 8.4]
アドベイト 200 IU/kg		8	0.050 [0.043, 0.058]	6.2 [5.0, 7.6]	5.5 [4.5, 6.7]

3) カニクイザル投与試験 (4.2.3.1-1 : 1933-017 試験)

カニクイザル (雌雄各 2 匹/群) を用いて、本薬とアドベイトの PK が検討された。1 日目に本薬 700 IU/kg を投与し、8 日目に本薬 1500 IU/kg を静脈内投与する群は 2 つ (第 1 群及び第 2 群) 設定され、それぞれ異なるロットの本薬が投与された。また、1 日目に本薬 350 IU/kg、8 日目には 1 日目とは異なるロットの本薬 350 IU/kg を静脈内投与する群 (第 3 群)、アドベイト 350 IU/kg を単回静脈内投与する群 (第 4 群) が設定された。各被験薬の投与前と、投与後 5 分から 120 時間の間の 12 測定時点で血漿中 FVIII 活性が測定された。血漿中内因性 FVIII 活性の影響を除くため、すべての投与後 FVIII 活性値から各動物の投与前 FVIII 活性値 (1.021~2.977 IU/mL) を差し引いた上で PK パラメータが算出された (表 3-4)。アドベイトと同一用量の 350 IU/kg で比較したとき、AUC_{0-tlast}、MRT 及び t_{1/2terminal} は、本薬でアドベイトのそれぞれ 1.3~1.6 倍、1.4~1.6 倍及び 1.6~1.7 倍であった。

表 3-4 : カニクイザルにおける FVIII 活性に基づく PK パラメータ (幾何平均 [95%信頼区間])

投与群	被験薬	用量 (IU/kg)	投与日	動物数	AUC _{0-tlast} (h·IU/mL)	MRT (h)	t _{1/2terminal} (h)
1	本薬ロット 1	700	1	4	105 [57, 194]	10.1 [6.1, 16.6]	8.0 [5.1, 12.7]
		1500	8		158 [99, 250]	9.6 [8.2, 11.3]	8.0 [5.5, 11.7]
2	本薬ロット 2	700	1	4	165 [85, 321]	14.0 [7.0, 28.0]	12.6 [4.1, 38.7]
		1500	8		298 [174, 509]	12.2 [9.0, 16.6]	10.4 [7.6, 14.2]
3	本薬ロット 1	350	1	4	61 [45, 83]	10.7 [9.3, 12.3]	9.0 [6.7, 12.2]
	本薬ロット 2	350	8		77 [38, 156]	12.3 [5.8, 26.0]	9.8 [3.9, 24.5]
4	アドベイト	350	1	4	47 [20, 109]	7.5 [1.8, 31.8]	5.7 [1.1, 29.1]

(2) 分布 (4.2.2.2-4 : 8201148 試験)

ラット (雌雄各 2 匹/測定時点) に ³H 標識本薬 1mg/kg (2088 IU/kg に相当) が単回静脈内投与され、投与後 1、8、24、168 及び 672 時間の組織中の放射能が測定された。その結果、最も高い放射能が検出された投与後時点は、血漿、血液及び腎臓で 1 時間 (雌雄)、副腎で 1 時間 (雌) 又は 24 時間 (雄)、脾臓及び肝臓で 24 時間 (雌雄)、腸間膜リンパ節で 24 時間 (雄) 又は 168 時間 (雌) であった。申請者は、肝臓、副腎及び腎臓は血流が多いため、脾臓及び腸間膜リンパ節にはマクロファージが多く存在し、本薬や遊離した PEG はマクロファージに貪食されると考えられるために高い放射能が検出されたと考察している。

(3) 代謝 (4.2.2.2-4 : 8201148 試験)

ラットに ³H 標識本薬 1mg/kg (2088 IU/kg に相当) が単回静脈内投与され、血漿、尿、糞、腎臓、肝臓及び肺における代謝物が HPLC により検討された (血漿 : 雌雄各 2 匹/測定時点、尿及び糞 : 雌雄各 3 匹、腎臓、肝臓及び肺 : 雌雄各 1 匹/測定時点)。投与 1 時間後での血漿、腎臓、肝臓及び肺における本薬未変化体の割合は、雄では 37.1%、14.9%、7.0% 及び 14.2% であり、雌では 36.3%、17.5%、1.7% 及び 12.3% であった。尿及び糞中には未変化体は検出されなかった。全ての試料中に本薬未変化体よりも分子量の小さい代謝物が検出され、血漿では本薬未変化体よりも分子量の大きい代謝物も検出された。申請者は、血漿中に検出された分子量の大きい代謝物は、von Willebrand 因子等の血漿タンパク質と結合した本薬と考えられ、全ての試料中に検出された分子量の小さい代謝物は、本薬の FVIII 部分が一部分解したもの、遊離した PEG、又は遊離した PEG の加水分解物と考えられると説明している。

(4) 排泄 (4.2.2.2-4 : 8201148 試験)

ラット (雌雄各 3 匹) に ³H 標識本薬 1mg/kg (2088 IU/kg に相当) が単回静脈内投与され、投与後 6 週間までの尿及び糞中の放射能が測定された。測定期間中に尿及び糞中に排泄された放射能は、雄では 51.9% 及び 38.4%、雌では 55.7% 及び 44.9% であった。申請者は、³H 標識した本薬由来の放射能は、投与後 6 週間までにほとんど排泄されることが示されたと説明している。

<審査の概略>

機構は、提示された3種の動物種のPK試験成績から、本薬は本邦既承認の遺伝子組換えFVIII製剤であるアドベイトよりも、いずれの動物種においてもその半減期が長い傾向が認められていると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する評価資料として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。また、参考資料として、本薬から遊離すると考えられるPEG（水酸化物イオンによる加水分解で生じる分子種）の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験等の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、カニクイザル4週間静脈内投与試験（1933-017試験）の中で評価された。

カニクイザル（雌雄各2匹/群）に、本薬350、700若しくは1500IU/kg（予定臨床最大用量の5.8～25倍）、又はアドベイト350IU/kgが静脈内投与された。なお、本薬群は各用量で2群設定され、それぞれ異なるロットの本薬が投与された。その結果、いずれの群にも死亡は認められなかった。また、被験物質の薬理学的作用によるものと考えられるaPTTの短縮、並びにトロンビン-アンチトロンビン複合体（以下、「TAT」）及びD-ダイマーの上昇が認められたほかは、被験物質投与の影響は認められなかった。本試験における本薬の概略の致死量は1500IU/kg以上と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット4週間静脈内投与試験（4.2.3.2-1：8202366試験）

ラット（溶媒群：雌雄各10匹、本薬群：雌雄各15匹/群）に、溶媒、本薬350又は700IU/kg（予定臨床最大用量の5.8～11.7倍）が隔日で4週間静脈内投与された。なお、本薬群は各用量で2群設定され、それぞれ異なるロットの本薬が投与された。350IU/kg群の1匹が投与開始27日目の投与直後に死亡し、剖検所見で肝臓と腎臓の重量増加、肺の色調変化が認められたが、他の投与群での剖検ではこれらの所見は認められていないことから、本薬投与に起因する変化とはされず、当該動物の死亡と本薬投与との関連性はないと考えられた。700IU/kg群において、肺のマクロファージの泡沫化が溶媒群に比べて多い傾向が認められたが、炎症像や組織傷害は伴っておらず、投与終了2週間で本所見には回復性が認められた。また、溶媒群と350IU/kg群とでは肺のマクロファージの泡沫化の程度について差異は認められず、本薬投与との関連性はないと考えられた。

2) カニクイザル4週間静脈内投与試験（4.2.3.1-1：1933-017試験、4.2.3.2-3：1933-018試験）

カニクイザル（溶媒群：雌雄各1匹/群、本薬群：雌雄各2匹/群）に、本薬700IU/kg（予定臨床最大用量の11.7倍）又は溶媒が5日毎に4週間静脈内投与された（1933-017試験）。また、カ

ニクイザル（雌雄各 5 匹/群）に、本薬 150、350 若しくは 700 IU/kg（予定臨床最大用量の 2.5～11.7 倍）、又は溶媒が 5 日毎に 4 週間静脈内投与された（1933-018 試験）。その結果、いずれの試験においても死亡例は認められなかった。1933-017 試験においては、本薬の初回投与後に aPTT の短縮、反復投与後に TAT の増加が認められたが、いずれも本薬の薬理学的作用に起因すると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、PEG 化した遺伝子組換えタンパク質であり、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号）（以下、「ICH-S6（R1）」）を踏まえ、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬の出発物質は、遺伝子組換え FVIII 製剤であるアドベイトの原薬であり、アドベイトの臨床での使用状況から、がん原性の懸念はないと考えられる。また、PEG のがん原性を示唆する報告はなく、本薬の代謝によって遊離すると考えられる PEG（水酸化物イオンによる加水分解で生じる分子種）のラットにおける 28 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験等の結果からもがん原性の懸念は低いと考えられた。以上の検討結果に加え、ICH-S6（R1）も踏まえ、本薬のがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

血液凝固系の亢進状態は不育症のリスク要因となることが知られており（*Obstet Gynecol* 109: 1146-1155, 2007）、本薬の過量投与による凝固亢進によって個体発生に関係する毒性は想定されること、動物においては本薬に対する中和抗体の形成により評価に必要な曝露量を維持できないと考えられることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、雌雄ラットを用いた反復投与毒性試験（8202366 試験）及び雌雄カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（1933-018 試験）において、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）及び雌性生殖器（卵巣、子宮及び膣）に、本薬に関連した変化は認められなかった。申請者は、本薬の生殖発生毒性試験は実施していないが、血液凝固に関連して予測されるリスクから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に対する本薬の投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである旨を注意喚起する予定である旨を説明している。

(6) 局所刺激性試験

ラット反復投与毒性試験（8202366 試験）及びカニクイザル反復投与毒性試験（1933-018 試験）において、本薬の局所刺激性が評価され、投与部位の肉眼的検査及び病理組織学的検査所見に、本薬に起因した影響は認められなかった。また、ウサギを用いた局所刺激性試験（4.2.3.6-2：PV2651201 試験）が実施された。

ウサギ（雌雄各 2 匹）に、溶媒、本薬（2000 IU/5mL）又はアドベイト（2000 IU/5mL）が、静脈内投与及び動脈内投与においては 5mL、静脈周囲投与においては 0.5mL それぞれ投与された。各

動物に対し、陰性対照として、被験物質と同投与経路で生理食塩液が同容量投与された。いずれの投与経路においても、肉眼的検査及び病理学的検査所見は溶媒及び対照として用いたアドベイトの投与時と同等であり、本薬に起因した新たな影響は認められなかった。

以上より、本薬の局所刺激性に特段の懸念はないと判断された。

<審査の概略>

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

1) 反復投与毒性試験の投与期間について

本薬は、臨床において FVIII 欠乏患者に対して長期に投与すると考えられる。ICH-S6 (R1) では、バイオテクノロジー応用医薬品の反復投与毒性試験の投与期間は通常 6 か月が適当とされている。ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の投与期間を 4 週間としたことについて、申請者は以下のように説明した。

ラットでは、4 週間静脈内投与試験 (8202366 試験) において、本薬 700 IU/kg の投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC が 338 ng/mL 及び 1505 h・ng/mL であったのに対し、投与開始 29 日目では 55 ng/mL 及び 114h・ng/mL に低下し、他の 1 ロットでも同様の傾向が認められた。また、投与開始 1 日目の本薬投与 5 又は 30 分後に血漿中 FVIII 活性が上昇したのに対し、投与開始 29 日目には当該上昇は認められなかった。本薬の曝露量の低下は、投与期間中に本薬に対する中和抗体の発生が認められたことと関連すると考えられる。カニクイザルでは、4 週間静脈内投与試験 (1933-018 試験) において、試験終了時の血漿中 FVIII 活性は、本薬を投与した 30 匹のうち 29 匹で定量限界以下であり、血漿中 PEG 結合 FVIII 濃度の顕著な低下がいずれの用量群でも認められた。本薬の曝露量の低下は、投与期間中に本薬に対する中和抗体の発生したことと関連すると考えられる。以上より、ラット及びカニクイザルのいずれの動物種においても、本薬の 4 週間を超える反復投与毒性試験を実施しても、中和抗体の発生により本薬の曝露量が低下するため、本薬に起因した毒性を評価できる可能性は低いと判断した。

機構は、本薬を投与した動物種において、本薬に対する中和抗体の発生による曝露量の低下が認められていることを考慮し、4 週間以上の反復投与毒性試験の実施は困難とする申請者の見解は受入れ可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) 活性は、凝固一段法により測定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の臨床薬理試験に関する評価資料として、血友病 A 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（5.3.3.2-1：261101 試験）及び国際共同第 II/III 相試験（5.3.5.1-1：261201 試験）の成績が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

(3) 患者における検討

1) 国際共同第 I 相試験（5.3.3.2-1：261101 試験<2011 年 9 月～2012 年 7 月>）

FVIII 製剤による治療歴のある（FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）19 例を対象に、アドベイト静注用（以下、「アドベイト」）30 IU/kg（9 例）又は 60 IU/kg（10 例（日本の治験実施医療機関で組み入れられた被験者（以下、「日本人被験者」）2 例を含む））が単回静脈内投与された後、96 時間以上 4 週間以内の休薬期間において同一用量の本薬が単回静脈内投与された。アドベイトの投与前と投与後 0.5 から 48 時間の間 7 測定時点で、及び本薬の投与前と投与後 0.5 から 168 時間の間の 14 測定時点で、それぞれ血漿中 FVIII 活性が測定された。

本薬投与 4 日以内に出血が認められた 1 例を除く 18 例で評価可能な薬物動態（以下、「PK」）データが得られた。18 例のうち、日本人被験者を除く 16 例での PK パラメータは表 4-1 とおりであった。アドベイトと比較して、本薬の半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 1.4～1.5 倍であった。

表 4-1：本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく PK パラメータ（平均値±標準偏差）

	30 IU/kg（8 例）		60 IU/kg（8 例）	
	アドベイト	本薬	アドベイト	本薬
$t_{1/2}$ (h)	9.90±1.70	13.60±2.79	11.11±1.84	16.64±3.60
MRT (h)	12.88±2.89	18.41±3.88	15.14±2.88	21.86±3.79
CL (dL/h/kg)	0.0377±0.0154	0.0215±0.0072	0.0315±0.0092	0.0198±0.0041
IR[(IU/dL)/(IU/kg)]	2.58±0.66	2.73±0.59	2.34±0.54	2.49±0.38
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	913.0±314.3	1540.6±432.4	2055.6±597.9	3096.1±736.3
V _{ss} (dL/kg)	0.4533±0.0994	0.3760±0.0685	0.4609±0.0954	0.4223±0.0475
C _{max} (IU/dL)	78.38±20.33	82.88±16.48	141.00±32.52	146.75±23.06
t _{max} (h)	0.58±0.17	0.60±0.26	0.75±0.26	1.11±1.22

$t_{1/2}$ ：半減期、MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス、IR：補正回収率、AUC_{0-∞}：時間 0 から無限大までの AUC、V_{ss}：定常状態における分布容積、C_{max}：最高血漿中活性、t_{max}：最高血漿中活性到達時間

60 IU/kg を投与された日本人被験者 2 例については別途解析することとされ、その結果は表 4-2 とおりであった。申請者は、日本人被験者 2 例においても日本以外の被験者 16 例と同様に、本薬ではアドベイトと比較して $t_{1/2}$ が長い傾向が認められたと説明している。

表 4-2：本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく日本人被験者の PK パラメータ

	60 IU/kg (被験者 1)		60 IU/kg (被験者 2)	
	アドベイト	本薬	アドベイト	本薬
t _{1/2} (h)	7.4	11.5	7.5	24.2
MRT (h)	10.5	15.1	13.3	32.7
CL (dL/h/kg)	0.056	0.027	0.025	0.012
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.8	2.3	2.4	2.5
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	1062.9	2219.7	2260.1	4785.4
V _{ss} (dL/kg)	0.588	0.407	0.331	0.387
C _{max} (IU/dL)	109.0	137.0	135.0	144.0
t _{max} (h)	0.6	0.6	0.6	0.6

t_{1/2}：半減期、MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス、IR：補正回収率、AUC_{0-∞}：時間 0 から無限大までの AUC、V_{ss}：定常状態における分布容積、C_{max}：最高血漿中活性、t_{max}：最高血漿中活性到達時間

2) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1：261201 試験<2013 年 1 月～2014 年 7 月>)

本試験では、第Ⅱ相に当たる部分で本薬の PK が検討された。FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値 1%未満) 26 例 (日本人被験者 2 例を含む) を対象に、アドベイト 45 IU/kg が単回静脈内投与された後、72 時間以上の休薬期間において本薬 45 IU/kg が単回静脈内投与された。アドベイトの投与前と投与後 10 分から 56 時間の間の 10 測定時点で、及び本薬の投与前と投与後 10 分から 96 時間の間の 12 測定時点で、それぞれ血漿中 FVIII 活性が測定された。アドベイト及び本薬の PK パラメータは表 4-3 とおりであった。アドベイトと比較して、本薬の t_{1/2} は 1.4 倍であった。

表 4-3：本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく PK パラメータ (平均値±標準偏差)

	アドベイト (26 例)	本薬 (26 例)	比 (本薬/アドベイト)
t _{1/2} (h)	10.40±2.24	14.30±3.84	1.382±0.254
MRT (h)	12.86±3.04	19.56±5.32	1.515±0.179
CL (dL/h/kg)	0.0455±0.0217	0.0276±0.0203	0.613±0.275
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.37±0.54	2.49±0.69	1.093±0.362
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	1168.0±425.4	2073.3±778.4	1.897±0.913
V _{ss} (dL/kg)	0.5487±0.2021	0.4715±0.1460	0.902±0.293
C _{max} (IU/dL)	108.45±26.25	113.68±30.26	1.117±0.471
t _{max} (h)	0.30±0.17	0.40±0.26	1.597±1.069

t_{1/2}：半減期、MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス、IR：補正回収率、AUC_{0-∞}：時間 0 から無限大までの AUC、V_{ss}：定常状態における分布容積、C_{max}：最高血漿中活性、t_{max}：最高血漿中活性到達時間

また、本試験において PK が検討された日本人被験者 2 例についても全体集団 (26 例) と同様に、本薬群ではアドベイト群と比較して t_{1/2} が長い傾向が認められた (表 4-4)。

表 4-4 : 本薬及びアドベイトの FVIII 活性に基づく日本人被験者の PK パラメータ (平均値)

	アドベイト (2 例)	本薬 (2 例)	比 (本薬/アドベイト)
t _{1/2} (h)	12.22	20.59	1.739
MRT (h)	16.93	27.94	1.668
CL (dL/h/kg)	0.0297	0.0156	0.532
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.60	2.58	0.992
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	1602.8	2885.3	1.862
V _{ss} (dL/kg)	0.4850	0.4295	0.884
C _{max} (IU/dL)	119.80	116.15	0.978
t _{max} (h)	0.18	0.38	1.975

t_{1/2} : 半減期、MRT : 平均滞留時間、CL : クリアランス、IR : 補正回収率、AUC_{0-∞} : 時間 0 から無限大までの AUC、V_{ss} : 定常状態における分布容積、C_{max} : 最高血漿中活性、t_{max} : 最高血漿中活性到達時間

また、本薬の定期的な投与開始後、曝露日数が 50 日以上又は投与期間が 6 か月間 (いずれか遅い方の時点まで) となった被験者 22 例 (日本人被験者 1 例を含む) を対象に、初回投与時と同様に本薬 45 IU/kg 投与後の PK が検討された。本薬の初回投与時と反復投与後で本薬の PK パラメータは同様であり、反復投与による蓄積や曝露量の低下等の PK への影響は認められなかった。

(4) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬はアドベイトと比べて半減期が長い傾向があることが示されていると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 I 相試験、国際共同第 II/III 相試験各 1 試験の成績が提出された。臨床試験の一覧を表 4-5 に示す。

表 4-5 : 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

地域	相	試験名	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
国際共同	I	261101	重症血友病 A 患者 (18~65 歳)	19 例 30 IU/kg 群 : 9 例 60 IU/kg 群 : 10 例	本薬及びアドベイトをそれぞれ 30 又は 60 IU/kg 単回投与する。
国際共同	II/III	261201	重症血友病 A 患者 (12 歳~65 歳)	138 例 A 群 : 121 例 B 群 : 17 例	A 群 (定期的投与群) : 本薬 45 IU/kg を週 2 回投与する (患者の臨床症状に応じて 60 IU/kg まで増量可能)。 B 群 (出血時投与群) : 出血時に、重症度に応じて本薬 10~60 IU/kg を投与する。

各臨床試験の概略を以下に示す。

(1) 国際共同第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 261101 試験<2011 年 9 月～2012 年 7 月>)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標症例数 : 16 例 (日本人被験者 2 例の情報も収集するため、試験実施中に 18 例に変更された)) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー用量漸増試験が日本を含む 4 か国 5 施設で実施された。

用法・用量は、アドベイト 30 又は 60 IU/kg を単回静脈内投与し、96 時間以上 4 週間以内の休薬期間後に同一用量の本薬を単回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられて治験薬が投与された 19 例 (30 IU/kg 群 : 9 例、60 IU/kg 群 : 10 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。なお、本試験における PK の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

安全性について、治験期間中に認められた有害事象は、アドベイト投与後から本薬投与前まででは 15.8% (3/19 例) 3 件 (30 IU/kg 群 : 裂傷、斑状丘疹状皮疹各 1 件、60 IU/kg 群 : 頭痛 1 件)、本薬投与後では 31.6% (6/19 例) 8 件 (30 IU/kg 群 : 嘔吐、鼻咽頭炎、上気道感染、局所腫脹、関節痛各 1 件、60 IU/kg 群 : 頭痛 2 件、インフルエンザ様疾患 1 件) であった。頭痛 2 件は日本人被験者 1 例で認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 国際共同第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1 : 261201 試験<2013 年 1 月～2014 年 7 月>)

FVIII 製剤による治療歴のある (FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標症例数 : 132 例 (A 群 : 115 例、B 群 : 17 例)) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非無作為化非盲検群間比較試験が、日本を含む 20 か国 72 施設で実施された。

本試験は、用法・用量の異なる A 群及び B 群の 2 投与群から構成された。

用法・用量については、以下のとおりとされた。

A 群 : 出血の予防を目的として、本薬 45 IU/kg を週 2 回 (3～4 日に 1 回)、曝露日数が 50 日以上 (治験中に「50 曝露日以上又は 6 か月間のいずれか長い方の期間」に変更された) になるまで定期的に投与することとされた。1 回の投与量は、①2 か月以内に同じ標的関節で自然出血 (外傷と関連がないもの) が 2 回以上認められた場合、②2 か月以内に標的以外の関節で自然出血 (外傷と関連がないもの) が 1 回以上認められた場合、③FVIII 活性のトラフ値が 1%未満であり、治験担当医師が当該被験者の出血リスクが増加していると評価した場合のいずれかに該当する被験者では、60 IU/kg に増量することが可とされた。また、PK 評価のため、25 例の被験者に、本薬の定期的な投与開始前に、アドベイト 45 IU/kg を投与し、72 時間以上の休薬期間後に本薬 45 IU/kg を投与することとされた。当該被験者では、定期的な投与を行う期間の終了後において、84～96 時間の休薬期間後に本薬 45 IU/kg を投与し、再度 PK 評価を行うこととされた。

B 群 : 出血時の止血を目的として、出血エピソードの重症度に応じ、本薬を 10～60 IU/kg を投与することとされ、投与期間は 6 か月間とされた。

治験開始前に FVIII 製剤の定期的な投与が行われていた被験者は A 群に組み入れることとされた。治験開始前に FVIII 製剤の出血時のみの投与が行われていた被験者は、B 群に組み入れることとされ、B 群に 17 例の被験者が組み入れられた以降は、治験開始前の治療によらず、A 群に組み入れられることとされた。

なお、本試験における PK の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。本試験には 138 例 (A 群 : 121 例、B 群 : 17 例) が組み入れられ、全例が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : 以下、「FAS」) とされ、本薬が投与されなかった A 群の 1 例を除く 137 例が安全性解析対象集団とされた。また、治験実施計画書における規定 (破綻出血の治療法、A 群における投与間隔や最低・最高投与量等) を満たした解析対象集団 (A 群 : 101 例、B 群 : 17 例) が PPAS (Per Protocol Analysis Set) とされた。日本人被験者 11 例は、全て A 群に組み入れられた。

被験者当たりの治験薬の曝露日数 (平均値±標準偏差) は、A 群は 52.1±12.42 日 (範囲 : 1~91 日)、B 群は 27.2±10.30 日 (範囲 : 12~48 日) であった。

有効性の主要評価項目は、年間出血回数 (Annualized bleeding rate : 以下、「ABR」) とされた。各投与群の ABR は表 4-6 のとおりであり、A 群において、B 群と比較して統計学的に有意に低い ABR が観察された。

表 4-6 : ABR (回/人・年) の群間比較 (FAS)

	A 群 (121 例 ¹⁾)	B 群 (17 例)
出血エピソード発現例数	75	17
治療が実施された出血エピソード回数	230	361
ABR (平均値±標準偏差)	4.7±8.6	40.8±16.3
群間比 ² [95%信頼区間] ²	0.10 [0.06, 0.19]	-
p 値 ²	<0.0001	-

1 : FAS の 121 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例については、有効性評価が行われなかった。

2 : 治療群、スクリーニング時の標的関節の有無及び年齢を説明変数、有効性評価期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

また、FAS における ABR の中央値 (最小値、最大値) は、A 群及び B 群でそれぞれ 1.9 (0.0, 59.6) 及び 41.5 (12.9, 67.9) 回/人・年であった。日本人被験者 (いずれの被験者も A 群) の ABR は、4.0 (0.0, 10.4) 回/人・年であった。

有効性の副次評価項目として、A 群及び B 群で生じた出血エピソードに対する止血を目的とした投与に係る有効性が評価された。当該評価は、表 4-7 の 4 段階の評価基準を用いて、本薬の初回投与 24 時間後、被験者自身により実施された。

表 4-7 : 出血時の止血を目的とした投与の有効性の評価基準

Excellent	初回投与後に、疼痛が急激に軽減、及び/又は出血症状が急激に改善した。出血の制御のための追加投与が不要である。止血維持のための追加投与は評価に影響しない。
Good	初回投与後、疼痛が明らかに軽減、及び/又は出血症状が明らかに改善したが、完全な回復にはさらに 1 回以上の投与が必要になる可能性がある。
Fair	初回投与後、疼痛が軽減、又は出血症状が改善する効果がおそらく又はわずかに得られたが、完全な回復にはさらに 1 回以上の投与を必要とした。
None	改善がなかった、又は症状の悪化を認める。

治験期間中に、PPAS において、計 518 回の出血エピソードが生じた。本薬の初回投与 24 時間

後に「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、96.1%（498/518回）であった。初回投与又は2回目の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は95.9%（497/518回）、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、85.5%（443/518回）であった。

日本人被験者では、治験期間中に計13回の出血エピソードが生じた。本薬の初回投与24時間後に「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、92.3%（12/13回）であり、残りの1回の出血エピソードについては評価結果が報告されなかった。初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は92.3%（12/13回）であり、残りの1回の出血エピソードも2回の投与により止血が達成された。

安全性について、治験期間中、本薬投与後に1件以上の有害事象が認められた症例の割合は53.3%（73/137例）であった。安全性解析対象集団においていずれかの群で2例以上に発現した有害事象は表4-8のとおりである。

表 4-8：いずれかの群で2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	A群（120例）		B群（17例）	
	発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
鼻咽頭炎	14	11.7	0	-
上気道感染	7	5.8	2	11.8
頭痛	7	5.8	0	-
下痢	5	4.2	0	-
インフルエンザ	4	3.3	0	-
ウイルス感染	3	2.5	1	5.9
関節痛	3	2.5	0	-
背部痛	3	2.5	0	-
変形性関節症	3	2.5	0	-
腹痛	2	1.7	0	-
胃炎	2	1.7	0	-
悪心	2	1.7	0	-
歯痛	2	1.7	0	-
咽頭炎	2	1.7	0	-
鼻炎	2	1.7	0	-
副鼻腔炎	2	1.7	0	-
擦過傷	2	1.7	0	-
高血糖	2	1.7	0	-
関節腫脹	2	1.7	0	-
四肢痛	2	1.7	0	-
不眠症	2	1.7	0	-
鼻閉	2	1.7	0	-
水疱	2	1.7	0	-
高血圧	2	1.7	0	-

治験期間中、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、10例12件（A群：頭痛3例4件、下痢、悪心、トランスアミナーゼ上昇、関節痛、潮紅各1例1件、注射部位疼痛1例2件、B群：高ビリルビン血症1例1件）認められた。

治験期間中、本薬投与後に認められた重篤な有害事象は、5例5件（A群：変形性関節症、上腕骨骨折、筋肉内出血、神経内分泌癌各1例1件、B群：神経合併症を伴う帯状疱疹感染1例1件）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。転帰は、神経内分泌癌1例が死亡であったが、その他の4例は回復であった。死亡例を除き、治験中止に至った有害事象

は4例4件（A群：関節痛、筋肉内出血、上腕骨骨折、C型肝炎各1例1件）認められた。

日本人被験者（安全性解析対象症例11例）の安全性について、治験期間中、63.6%（7/11例）に12件の有害事象が認められ、重篤な有害事象は筋肉内出血1例1件であった。なお、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は悪心1例1件であった。

治験期間中に、0.6 BU/mL以上のFVIIIインヒビターが発生した被験者はいなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

1) 有効性及び安全性の評価について

FVIII欠乏症は、内因性FVIIIの量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、FVIII製剤について、出血時の止血を目的とした補足的な投与と、出血の予防を目的とした定期的な投与が実施されている（*血栓止血誌* 24: 619-639, 2013、血液凝固異常症全国調査 平成26年度報告書）。血友病A患者の症例数は本邦で4,871人（血液凝固異常症全国調査 平成26年度報告書）と極めて少ないことから、国内だけで比較試験を実施することの困難性については理解できる。また、本薬は内因性FVIIIと同様、トロンビンによる活性化を受けて活性化FVIIIとなること、並びに、血友病A患者を含むFVIII欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、止血及び出血傾向の抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考えられる。したがって、当該状況を考慮し、国際共同治験において、既に有効性が確立されている既存のFVIII製剤と本薬との間で、薬理活性及びPKを比較することにより、有効性の評価を行うことは可能と考えた。また、本薬の有効性について、本薬を出血時に投与した際の止血効果及び定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果（ABRの低減）について評価を行うこと、並びに、安全性について、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無を中心に評価を行うこととした。なお、本申請データパッケージ（表4-5）には含まれていないが、申請者が現在実施中の、12歳未満を対象とした小児試験（261202試験）、手術試験（261204試験）、及び継続投与試験（261302試験）についても、有害事象の発現状況等の確認を行うこととした。

(2) 有効性について

1) 既存のFVIII製剤との比較について

261101試験では、FVIII活性に基づくPKパラメータについて、本邦既承認であるアドベイトとの比較が行われた（「(ii) 臨床薬理試験の概要<資料の概略> (3) 患者における検討」の項参照）。機構は、当該結果から、本薬はアドベイトと比較して、血漿中濃度の維持、及びFVIII活性が持続する傾向が認められ、止血効果が期待できるものとする。

2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

261201試験では、4段階の評価判定基準（表4-7）を事前に設定し、出血エピソードの止血効果について当該基準に基づいて評価を行った。その結果、本薬の初回投与24時間後の反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、PPASで96.1%（498/518回）であり、臨床的に意義のある止血成功率として事前に設定した70%を上回った。また、初回投与

で止血が達成された出血エピソードの割合は、PPAS で 85.5% (443/518 回) であった。なお、FAS における止血効果は PPAS と同様 (本薬の初回投与 24 時間後の反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合 : 95.2% (563/591 回) 、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合 : 85.4% (505/591 回)) であった。

機構は、261201 試験において本薬による高い止血成功率が得られていることから、出血時の止血を目的とした本薬の有効性は期待できると判断した。また、261201 試験において本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合 (96.1%) 、及び初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合 (85.5%) は、アドベイトを含む他の FVIII 製剤で報告されている成績 (それぞれ 70.6~93.8%及び 64.7~87.3%、*Thromb Haemost* 83: 811-816, 2000、*Haemophilia* 10: 428-437, 2004、*J Thromb Haemost* 6: 1319-1326, 2008、*Haemophilia* 15: 869-880, 2009、*J Thromb Haemost* 10: 359-367, 2012、*Haemophilia* 19: 691-697, 2013、*Blood* 123: 317-325, 2014) と同程度であった。文献情報との比較であり評価に限界はあるものの、本薬による止血効果はアドベイトを含む既存の FVIII 製剤と同程度と考える。なお、261201 試験では、初回投与後 24 時間後の判定が「Excellent」で 3 回以上投与された症例、「Good」で 5 回以上投与された症例が認められた。「Excellent」の評価判定基準には、止血維持のための追加投与は評価に影響しない旨が、また、「Good」の評価判定基準には完全な回復にはさらに 1 回以上の投与が必要になる可能性がある旨がそれぞれ規定されている。これらの症例評価の妥当性については、いずれも外傷性の出血エピソードによるものであり、外傷性の出血の場合、止血が達成された時点を判定するのが困難であること、また、止血維持のための追加投与が通常行われると考えることから、妥当と考える。

3) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

261201 試験においては、出血の予防を目的として本薬 45 IU/kg を定期的に週 2 回 (3~4 日に 1 回) 投与する群 (A 群) が設定され、出血時に本薬を投与する群 (B 群) との ABR の比較が行われている。

申請者は、261201 試験が無作為化試験ではないことを踏まえ、A 群と B 群を比較することについて、以下の旨を説明している。

261201 試験を実施した多くの国では、標準的な治療法として FVIII 製剤の定期的な投与が実施されているため、無作為化により、既に定期的な投与を受けている患者の一部が出血時投与群に割り付けられ、出血のリスクに曝される治験デザインは適切ではないと考えた。したがって、本試験への登録前に前治療として既存の FVIII 製剤の定期的な投与を受けていた被験者は A 群に組み入れた。前治療として出血時の投与を受けていた被験者については、17 例に達するまで B 群に組み入れ、B 群が 17 例に達して以降は A 群に組み入れた。治験前から定期的な投与を受けていた被験者は、有効性の評価の交絡因子とされる「スクリーニング時の標的関節」を有する割合が低かった。しかし、人種、年齢、血液型の分布、HCV 及び HIV の既往歴、並びにスクリーニング時の関節障害の有無は A、B 両群で類似していた。投与群間で差異が認められた背景因子である、「前治療」と「標的関節の有無」について部分集団解析を実施した。その結果、試験開始前 3~6

か月間の出血エピソード回数から算出した ABR の中央値 (表 4-9) と比較して、治験中の ABR の中央値 (表 4-10) は、A 群では前治療によらず低い値であった。標的関節数については、B 群で標的関節なしの部分集団は 2 例のみと限られているものの、いずれの部分集団においても A 群における ABR は B 群と比較して低い値であった (表 4-10)。よって、これら背景因子の差異は有効性の結論に影響しないものとする。

表 4-9 : 261201 試験開始前 3~6 か月の出血エピソード回数から算出した ABR (PPAS)

前治療	A 群 (101 例)		B 群 (17 例)	
	被験者数	中央値 (最小値、最大値)	被験者数	中央値 (最小値、最大値)
定期的な投与	82	7 (0, 52)	0	-
出血時投与	19	24 (8, 80)	17	24 (10, 80)

表 4-10 : 261201 試験における ABR (回/人・年) の部分集団解析結果 (PPAS)

		A 群 (101 例)		B 群 (17 例)	
		被験者数	中央値 (最小値、最大値)	被験者数	中央値 (最小値、最大値)
前治療	定期的な投与	82	2.0 (0.0, 18.4)	0	-
	出血時投与	19	1.8 (0.0, 7.8)	17	41.5 (12.9, 67.9)
標的関節	なし	32	3.4 (0.0, 17.1)	2	40.4 (13.0, 67.9)
	あり	69	1.9 (0.0, 18.4)	15	41.5 (12.9, 62.2)

機構は、以下のように考える。

261201 試験の実施国における重症血友病 A 患者に対する FVIII の定期的な投与の実施状況から、治験参加前に定期的な投与を受けていた被験者の B 群への割付けを適切でないとした申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、日本血栓止血学会の「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版」(血栓止血誌 24:619-639, 2013) には、定期補充療法について記載されており、国内では 56.3% (1,381/2,416 例) の血友病 A 患者が定期的な投与を受けているとの報告がある (厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 26 年度報告書)。261201 試験に参加した日本人被験者は A 群に組み入れられており、11 例全例が治験参加前に定期的な投与を受けていた。

261201 試験の結果、投与群間で差異がみられた背景因子があったものの、試験全体としては A 群では B 群と比較して、90% の ABR の減少が示されている (表 4-6)。また、症例数が少ないため評価に限界はあるものの、部分集団解析結果においても、試験全体での結果との矛盾はなかった。以上より、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できるものと判断した。

4) 日本人被験者集団と全集団における一貫性について

機構は、全集団と日本人被験者集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

261201 試験の全集団及び日本人被験者集団における有効性評価結果は表 4-11 のとおりである。日本人被験者 11 例は、いずれも治験前に FVIII の定期的な投与を受けていたため、B 群の日本人被験者に係る成績は得られていないが、A 群に組み入れられた日本人被験者の ABR の中央値 4.0 回/人・年は、全集団の B 群の中央値 41.5 回/人・年と比べて明らかに低い値となっており、全集

団の結果と日本人被験者集団の結果との矛盾はないと考える。また、初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、いずれも全集団と日本人被験者集団で同程度であったことから、全集団と日本人被験者集団で、本薬の止血効果に大きな差異はないものとする。以上より、本薬の日本人被験者での有効性も期待できると判断した。

表 4-11：261201 試験における有効性評価結果 (PPAS)

有効性評価項目	日本人被験者集団		全集団		
	被験者数		被験者数		
初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合	11	92.3% (12/13 回)	118	96.1% (498/518 回)	
初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合	11	92.3% (12/13 回)	118	85.5% (443/518 回)	
ABR の中央値 (最小値、最大値)	A 群	11	4.0 回/人・年 (0.0, 10.4)	101	1.9 回/人・年 (0.0, 18.4)
	B 群	0	-	17	41.5 回/人・年 (12.9, 67.9)

(3) 安全性について

1) 既存の FVIII 製剤において報告されている有害事象について

261201 試験において、重篤な有害事象は A 群では 4 例 4 件 (変形性関節症、筋肉内出血、上腕骨骨折、神経内分泌癌)、B 群では 1 例 1 件 (神経合併症を伴う帯状疱疹感染) 認められ、神経内分泌癌が認められた 1 例では死亡が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他、特に臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

機構は、本薬の安全性については、忍容可能と考える。また、既存の FVIII 製剤で報告されているインヒビターの発生、ショック・アナフィラキシーの発現リスクについて、申請者は以下のように説明している。

261201 試験において、本薬が 1 回以上投与された被験者 137 例中 101 例が 50 曝露日数以上投与を受けた。本試験において、FVIII インヒビターの発生は認められなかった。なお、治験期間中に、本薬投与前に FVIII、PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体を認めた被験者は 9 例、本薬投与後に FVIII 又は PEG-FVIII に対する結合抗体を認めた被験者は 7 例であったが、抗体の発生は一時的であり、持続性のある結合抗体の発生は認められていない。また、本申請データパッケージには含まれていない、現在実施中の 12 歳未満を対象とした小児試験 (261202 試験)、手術試験 (261204 試験)、及び継続投与試験 (261302 試験) においても、2015 年 10 月 15 日時点で、インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシーは認められていない。これらの事象については、既存の FVIII 製剤と同様に、本薬においてもリスクは否定できないことから、添付文書等において注意喚起を行う予定である。

機構は、インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシーについて、添付文書等において注意喚起することは適切と考える。血友病 B と比較して頻度は少ないものの、血友病 A 患者においても、既存の FVIII 製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併する可能性があること (*Blood Coagul Fibrinolysis* 20: 225-229, 2009)、並びに、インヒビターによる中和作用のため

に本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は極めて重要であると考えます。したがって、申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考えます。

2) 小児における安全性について

申請者は、本薬の小児血友病 A 患者に対する安全性について、以下のように説明している。261201 試験において、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、12 歳以上 18 歳未満で 48.0% (12/25 例)、18 歳以上で 54.5% (61/112 例)、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、12 歳以上 18 歳未満で 4.0% (1/25 例)、18 歳以上で 3.6% (4/112 例) と同程度であった。有害事象による治験中止は、12 歳以上 18 歳未満では 1 例 1 件 (上腕骨骨折)、18 歳以上では 3 例 3 件 (関節痛、筋肉内出血、C 型肝炎) が認められたが、関節痛以外は治験薬との因果関係はなく、転帰は C 型肝炎の回復中を除き、全例回復とされた。以上より、成人と小児で安全性プロファイルは同様であると考えます。また、本申請データパッケージには含まれていない、現在実施中の 12 歳未満を対象とした 261202 試験において、2015 年 10 月 15 日時点で、因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められていない。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、12 歳以上 18 歳未満の小児と成人との間に安全性プロファイルの差異は認められないものと考えます。

(4) 効能・効果について

機構は、重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) を対象とした、出血時の止血を目的とした投与及び出血の予防を目的とした定期的な投与に関する臨床試験成績から、有効性は示されており、本薬の臨床的位置付けは既存の FVIII 製剤と同様と判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の FVIII 製剤と同様に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

(5) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について

出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

261201 試験において、出血時の投与量は、出血エピソードの重症度に応じて、10~60IU/kg を投与することと規定していた。出血時の 1 回当たりの投与量の中央値は 29.0 IU/kg (範囲: 6.8~61.4 IU/kg)、1 回の出血エピソードのために必要とした総投与量の中央値は 30.9 IU/kg (範囲: 6.8~400.0 IU/kg) であった。また、出血の治療時には FVIII の欠乏の重症度、出血の部位と程度等を考慮する必要があることを踏まえ、「通常、1 回体重当たり 10~60 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

用法・用量について、臨床試験において1回当たりの投与量の中央値が約30 IU/kgであったこと及び既承認の遺伝子組換えFVIII製剤（コージネイト、アドベイト、ノボエイト及びイロクテイト）における用法・用量の記載も考慮して、通常、1回10～30 IU/kgを投与する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験での出血時における1回当たりの投与量の範囲は6.8～61.4 IU/kgであり、出血の部位や程度により投与量を調節することとされていたことを考慮すると、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することは受入れ可能と考える。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

261201試験に用いるA群（定期的な投与を行う群）の用量は、261101試験のPKに係る成績に基づき、血友病A患者で週2回の定期的な投与によってFVIII活性が常に1%を超える用量として、45 IU/kgと設定した。その結果、A群ではB群（出血時の投与を行う群）と比較してABRが90%減少した。A群の1回当たりの投与量の中央値は44.8 IU/kg（範囲：16.7～53.4 IU/kg）、1週当たりの投与頻度の中央値は1.96日（範囲：0.07～2.10回）であった。また、出血頻度が高かった2例で60 IU/kgに増量した結果、増量前と比較してABRが低値を示し（増量前：59.6及び35.7回/人・年、増量後：22.3及び32.3回/人・年）、安全性には問題がなかったこと、及び患者の関節障害の程度、年齢やライフスタイル等により投与量の調整が必要であることを踏まえ、申請時の用法・用量を「定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり45国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」と設定した。しかし、261201試験では、投与量について±5 IU/kgの誤差を許容すると規定していたこと、及び増量する場合の投与量を60 IU/kgと規定していたことを考慮し、「定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与する。ただし、十分な出血抑制が得られない場合、1回体重1kg当たり60国際単位へ増量する。」と変更することとした。

機構は、以下のように考える。

12歳以上の血友病A患者を対象とした261201試験において、101例に対し50曝露日数以上の定期的な投与が安全に行われており（「(3) 安全性について」の項参照）、臨床試験で設定した、1回40～50 IU/kgの範囲で、投与間隔は週2回とし、患者の状態に応じて1回60 IU/kgに増量可能と規定することが適切と考える。また、現在実施中の12歳未満を対象とした臨床試験は本申請データパッケージには含まれていないことから、用法・用量において、投与対象は12歳以上である旨を記載することが適切と考える。

3) 注射速度について

注射速度に関する用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明した。

アドベイト静注用では、輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるため、10 mL/分を超えない速度で緩徐に注入することとされている。本薬の臨床試験（261101試験及び261201試験）においても、「10 mL/分を超えない速度で投与する」と規定していた。当該規定で

実施した臨床試験の結果、安全性に特に問題なく投与されたことから、用法・用量において、「緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること」と設定した。

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、「10 mL/分を超えない速度で」投与する旨を記載することは受入れ可能と考える。

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

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の臨床使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、FVIII 製剤による治療歴のある患者（目標症例数：120 例、観察期間：1 年間）及び治療歴のない患者（目標症例数：設定せず、観察期間：2 年間）を対象に、重点調査項目を中和抗体（FVIII インヒビター）の発生、ショック・アナフィラキシーとする使用成績調査の実施を計画している。目標症例数は、本邦における市場調査で見積もった予測使用患者数及び実施可能性を考慮して設定した。なお、FVIII 製剤による治療歴のない 12 歳以上の患者は少ないと考えられるが、本調査の登録期間において本薬による治療を受けた症例について、可能な限り情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人症例は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における製造販売後調査の実施を行うことは必要であると考える。製造販売後の調査で得られた安全性情報については、臨床試験における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要と考える。また、申請者が実施している 12 歳未満を対象とした小児試験（261202 試験）や手術試験（261204 試験）の結果を踏まえ、用法・用量の変更等の適切な対応を行うことが必要と考える。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

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

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

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名]	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 16 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

1) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

261201 試験では、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、事前に設定された評価判定基準 (審査報告 (1) 表 4-7) に基づいて止血効果が評価された。その結果、本薬の初回投与 24 時間後の反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は 96.1% (498/518 回) であり、また、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は 85.5% (443/518 回) と高い値が得られていることから、機構は、出血時の止血を目的とした本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

261201 試験では、出血の予防を目的として本薬 45 IU/kg を定期的に週 2 回 (3~4 日に 1 回) 投与する群 (A 群) が設定され、出血時に本薬を投与する群 (B 群) との年間出血回数 (以下、「ABR」) の比較が行われた。その結果、B 群と比較して A 群では 90% の ABR の減少が示された (審査報告 (1) 表 4-6)。また、症例数が少ないため評価に限界はあるものの、投与群間で差異がみられた背景因子 (「前治療」と「標的関節の有無」) についての部分集団解析結果においても、試験全体での結果との矛盾はなかった (審査報告 (1) 表 4-10)。以上のことから、機構は、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 主要解析に用いられた回帰モデル及び部分集団解析結果から、有効性の評価に当たって背景因子が考慮されていることは理解できる。しかし、本試験は無作為化試験ではなく、被験者の前治療(定期的な投与又は出血時投与)により組み入れられる群が異なる点を踏まえると、前治療の選択に関する傾向スコアを用いた解析を行うことで、更なる有効性の裏付けとなると考える。

機構は、前治療の選択に関する傾向スコアを用いた解析を申請者に求めた。当該解析の結果は、主要解析と同様であり、定期的な投与の有効性を裏付ける結果が得られていることを確認した。

(2) 安全性について

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

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 効能・効果について

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

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について

機構は、本薬の出血時の投与量として、261201 試験での 1 回当たりの投与量の中央値が約 30 IU/kg であり、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤の用法・用量も考慮して、「通常、1 回 10~30 IU/kg を投与する」旨を設定することが適切と判断した。また、261201 試験での出血の部位や程度により投与量の調節を可能とする規定も考慮し、「患者の状態に応じて適宜増減する」旨を設定することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

機構は、本薬の定期的な投与の用法・用量として、261201 試験の設定から、12 歳以上の患者を対象とし、「1 回 40~50 IU/kg の範囲で、投与間隔は週 2 回とし、患者の状態に応じて 1 回 60 IU/kg に増量可能」である旨を設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 注射速度について

機構は、用法・用量において、本薬の臨床試験（261101 試験及び 261201 試験）の規定と同様に、「10 mL/分を超えない速度で投与する」ことを記載することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

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

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。

(5) 医薬品リスク管理計画書（案）について

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

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬は既存の FVIII とは異なり、PEG 化したタンパク質であることから、既存の FVIII 製剤とは異なる副作用が発現する可能性が否定できないこと、また、1.4 倍程度ではあるが、半減期が延長するため副作用が持続する可能性があることについても留意が必要であり、製造販売後の安全性情報の収集は重要である。

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

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

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

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査（表 3 参照）	・市販直後調査

表 3：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	臨床使用実態下における本剤の長期的安全性及び有効性について調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者
観察期間	既治療例 1 年間 未治療例 2 年間
予定症例数	既治療例 120 例（未治療例は目標症例数の設定なし）
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬及び併用療法、臨床的に意義のある臨床検査値の変動、有害事象、有効性

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

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

[効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
[用法・用量]	本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり60国際単位に増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。