

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヌーイック静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000、同静注用2500、同静注用3000、同静注用4000
[一 般 名] シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 藤本製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 2 年 1 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 4 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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

令和2年11月12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] スーイック静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000、同静注用 4000
- [一般名] シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- [申請者] 藤本製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年1月29日
- [剤形・含量] 1バイアル中にシモクトコグ アルファ（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、同2500国際単位、同3000国際単位、同4000国際単位を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本質] シモクトコグ アルファは、遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子類縁体であり、ヒト血液凝固第VIII因子の1～756番目及び1,649～2,332番目のアミノ酸残基に相当する。シモクトコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。シモクトコグ アルファは、756個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約170,000）である。
- Simoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acid residues 1–756 and 1,649–2,332 of human blood coagulation factor VIII. Simoctocog Alfa is produced in human embryonic kidney cells. Simoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) composed of an H-chain consisting of 756 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVKKTL  
FVEFTDHLFN IAKPRPPWVG LIGPTIQAEV YDTPVITLKN MASHPVSLHA  
VGVSYWKASE GAHEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD  
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA  
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLGIGCHR  
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL  
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
```

TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
 APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKVRVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
 PLLYGEVGDG LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
 FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
 LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
 VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
 GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHQA
 YRYRRG

L 鎖

EITRRTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
 FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVVFQEF TDGSFTQPLY
 RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
 GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
 SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
 CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
 SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEEKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
 ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
 KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTOG ARQKFSSLYI
 SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
 IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
 MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTOGV
 KSLLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTFPVNSLD
 PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

H 鎖 N41、H 鎖 N239、L 鎖 N162、L 鎖 N470 : 糖鎖結合

L 鎖 T5、L 鎖 T6、L 鎖 S9 : 糖鎖結合可能部位

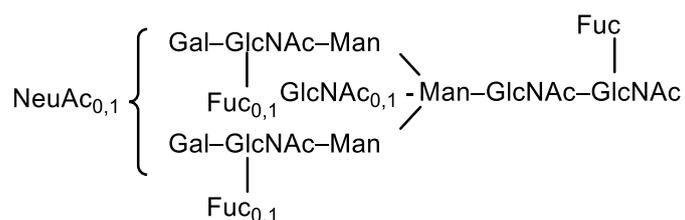
H 鎖 Y346、H 鎖 Y718、H 鎖 Y719、H 鎖 Y723、L 鎖 Y16、L 鎖 Y32 : 硫酸化

主な糖鎖構造の推定構造 :

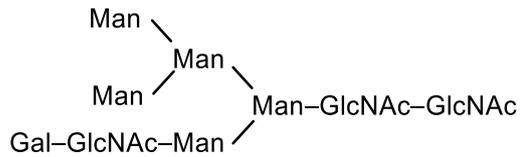
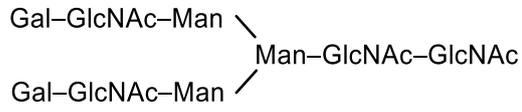
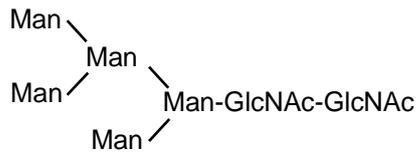
N 結合型糖鎖

H 鎖

N41

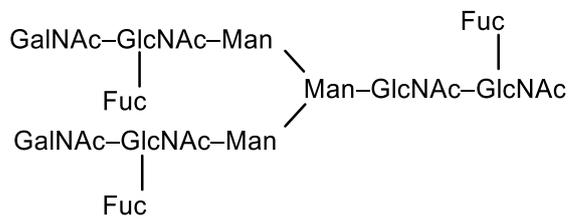
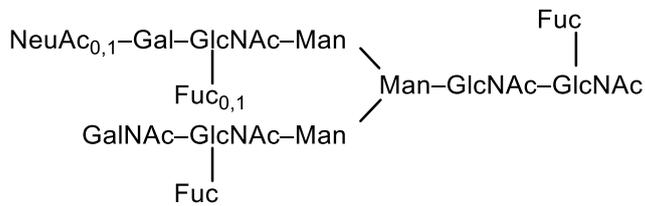


N239

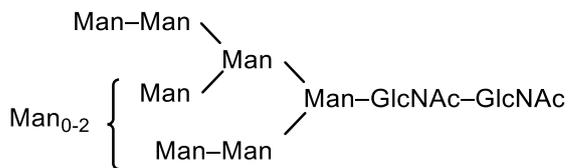


L 鎖

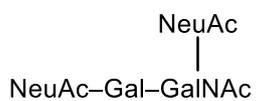
N162



N470



O 結合型糖鎖



分子式：C₇₄₅₉H₁₁₃₄₀N₁₉₉₂O₂₁₇₁S₆₂（タンパク質部分，2本鎖）

H鎖：C₃₉₀₆H₅₉₄₀N₁₀₃₆O₁₁₄₅S₂₉

L鎖：C₃₅₅₃H₅₄₀₀N₉₅₆O₁₀₂₆S₃₃

分子量：約 170,000

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液凝固第 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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。1 分間に 4mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。患者の状態に応じ、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 65 国際単位を超えない範囲で、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節することもできる。12 歳未満の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～50 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年9月29日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ヌーイック静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000、同静注用 4000

[一般名] シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

[申請者] 藤本製薬株式会社

[申請年月日] 令和2年1月29日

[剤形・含量] 1バイアル中にシモクトコグ アルファ (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、同 2500 国際単位、同 3000 国際単位、同 4000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、ボラス注入により緩徐に静脈内投与する。1 分間に 4mL を超える注射速度は避けること。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の症状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 30～40 国際単位、12 歳未満の小児には、体重 1kg 当たり 30～50 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。患者の状態に応じて投与量は 25～65 国際単位、投与間隔は 2～5 日の範囲で適宜調整することができる。

[目次]

| | |
|---|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 6 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 6 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 10 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 11 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 12 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .. | 14 |
| 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 16 |
| 8. 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 | 33 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 | 33 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、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、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 製剤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 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。また、FVIII 機能代替製剤として、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるエミズマブ（遺伝子組換え）製剤が承認されている。本薬は、FVIII のうち凝固活性に関与しない B ドメインを除去した遺伝子組換え FVIII である。

今般、血友病 A 患者を対象とした日本を含む国際共同第 IIIb 相試験（GENA-21b 試験）等の成績に基づき、本薬の製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、2014 年 7 月に欧州で、2015 年 9 月に米国で承認されており、2020 年 9 月現在 50 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬の遺伝子は、ヒト肝癌由来細胞株の mRNA から得た全長 FVIII 遺伝子より B ドメイン配列の大部分（757 番目から 1648 番目までのアミノ酸配列）を除去したものである。本薬の遺伝子を遺伝子組換え技術により発現ベクターに挿入し、得られた本薬遺伝子発現構成体を HEK293F 細胞に導入し、本薬を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は \blacksquare °C 以下で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の \blacksquare 、 \blacksquare での増殖 \blacksquare L バイオリクターへの播種及び増殖 \blacksquare L バイオリクターへの播種及び増殖 \blacksquare L バイオリクターへの播種、 \blacksquare L バイオリクター内での増殖及び \blacksquare 、第 VIII 因子の抽出及び細胞分離、マルチモーダル陽イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、アニオンフロースルーメンブレンろ過、有機溶媒／界面活性剤処理、アフィニティークロマトグラフィー、ナノろ過、陰イオン交換クロマトグラフィー、並びにサイズ排除クロマトグラフィー工程からなる。

重要工程は、 \blacksquare L バイオリクター内での増殖及び \blacksquare 、第 VIII 因子の抽出及び細胞分離、マルチモーダル陽イオン交換クロマトグラフィー、アニオンフロースルーメンブレンろ過、有機溶媒／界面活性剤処理、アフィニティークロマトグラフィー、ナノろ過、陰イオン交換クロマトグラフィー、並びにサイズ排除クロマトグラフィー工程とされている。

原薬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。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である HEK293F 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイ

ルス試験、*in vivo* 外来性ウイルス試験、定量的逆転写酵素活性試験及びアデノ随伴ウイルス（AAV）に対する PCR 検査が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未精製バルクに対する微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が工程内管理試験に設定されている。

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

表 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 (log10) | | | | |
|---------------|----------------------|--------|-------|-------|-------|
| | HIV-1 | PRV | BVDV | PPV | HAV |
| 有機溶媒／界面活性剤処理 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ナノろ過 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥8.97 | ≥12.04 | ≥8.30 | ≥7.01 | ≥5.08 |

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬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、D 及び E（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：■ の■ の変更、■ の変更、■ の変更
- 製法 B から製法 C：■ 及び■ の■ の変更、■ の変更、■ の追加
- 製法 C から製法 D：■ の■ 及び■ 変更、■ の■ 変更
- 製法 D から製法 E：■ の変更

非臨床試験では製法 A、海外第 II 相試験では製法 B 又は製法 C、海外第 III 相試験では製法 B、製法 C 又は製法 D、海外第 IIIb 相及び国際共同第 IIIb 相試験では製法 C 又は製法 D が使用された。これらの製法変更に伴い、製法変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が、本薬又は中間体 2（■ クロマトグラフィー溶出液）を用いて実施された。

表 2 特性解析の概略

| 項目 | |
|-----------|--|
| 構造 | <ul style="list-style-type: none"> 一次構造 アミノ酸修飾（メチオニン酸化、脱アミド化、チロシン硫酸化） 糖鎖修飾（N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖） 二次構造 |
| 物理的・化学的性質 | <ul style="list-style-type: none"> 分子量 遠紫外円偏光二色性スペクトル 分子変化体（分子量変化体） |
| 生物学的性質 | <ul style="list-style-type: none"> FVIII 活性（凝固一段法、発色合成基質法） FVIII 活性及び FVIII 抗原の比（発色合成基質法、ELISA） トロンビンによる構造の変化 トロンビン生成能 FXa 生成能 von Willebrand 因子への結合能 リン脂質への結合能 |

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

*不純物A及び*不純物Bが目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

なお、目的物質関連物質に該当する物質はないとされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

エンドトキシン、微生物、宿主細胞由来 DNA、E1A アデノウイルス遺伝子、HCP、*不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F、*不純物G 及び *不純物H が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシン及び微生物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE、ペプチドマップ）、pH、純度試験（ 、 ）、総タンパク質、FVIII 比活性、 、 、微生物限度、エンドトキシン、HCP 及び定量法（力価（発色合成基質法））が設定されている。なお、 は、審査の過程で設定されたものである。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

| | ロット数 ^{a)} | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|--------------------|--------|---|---|
| 長期保存試験 | 5 | -70±5℃ | カ月 ^{b)} | ラボチューブ |

a) 申請製法で製造された原薬

b) 全ての試験項目を実施したのは カ月時点

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

当該試験結果より、原薬の有効期間は、 （ ）
 （ ）を用いて、遮光下、 ℃以下で保存するとき カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル当たり、有効成分を250、500、1000、2000、2500、3000又は4000 IU含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、添加剤として塩化ナトリウム、精製白糖、L-アルギニン塩酸塩、塩化カルシウム水和物、ポロキサマー188、クエン酸ナトリウム水和物及び水酸化ナトリウムが含まれる。

添付溶解液として、ガラス製シリンジ（容量3.0 mL）に充てんされた2.5 mLの日局注射用水（容器入り）が添付されており、コンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 の 及び 、 への 、ろ過滅菌、充てん、凍結乾燥、巻き締め並びに試験・保管工程からなる。重要工程は、ろ過滅菌、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付溶解液の製造工程は、混合及び一次ろ過、インライン（無菌）ろ過、充てん、最終滅菌、試験、表示、包装及び保管工程からなる。重要工程はインライン（無菌）ろ過、充てん、及び最終滅菌工程とされている。

製剤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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、**■**（**■**から**■**）、**■**組成、**■**、**■**の変更が行われた。これらの製法変更に伴い、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。

非臨床試験では主に変更前の製造方法で使用された製剤が使用された。海外第Ⅱ相、海外第Ⅲ相、海外第Ⅲb相及び国際共同第Ⅲb相試験では変更後の製造方法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE 及びクロマトグラフィー）、溶解度、浸透圧、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、総タンパク質、FVIII 比活性及び定量法（FVIII 活性（凝固一段法））が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

250、500、1000、2000、2500、3000 及び 4000 IU 製剤は、製剤処方中の各添加剤の含量が同一で、有効成分の含量違いの製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された 250 及び 4000 IU 製剤を安定性の面から両極端とするブラケットリング法を適用して、安定性試験が実施された。

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

| | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|-------------------------------|
| 長期保存試験 | 250、2000 及び 4000 IU：各 3 ロット | 5±3℃ | ■ カ月 ^{b)} | ■ ゴム栓 及び ガラスバイアル |
| 加速試験 | 500、1000、2500 及び 3000 IU：各 1 ロット | 25±2℃/60±5% RH | ■ カ月 | |
| 溶解後安定性試験 ^{a)} | 250～4000 IU：各 1 ロット | 15～25℃ | 溶解後 ■ 時間 | |
| 苛酷試験（光） | 250 及び 2000 IU：各 1 ロット | 5±3℃で 6（2000 IU）又は 7 カ月（250 IU）保存後、 総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | | |

a) 製造直後及び **■**℃で **■** **■** **■**カ月保存後の製剤で試験

b) 全ての試験項目を実施したのは **■**カ月時点

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性の明確な変化は認められなかった。

加速試験では、単量体の減少、凝集体の増加、FVIII 活性及び比活性の低下が認められた。溶解後安定性試験では、15～25℃で 24 時間安定であることが確認されている。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、**■** **■** **■**ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

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. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（薬理学的特性を検討した *in vitro* 試験、イヌを用いた *in vivo* 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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験 (CTD 3.2.S.3.1)

3.1.1.1 FVIII 活性

本薬の FVIII 活性を凝固一段法及び発色合成基質法により評価したところ、いずれの方法においても FVIII 活性が確認された。

3.1.1.2 トロンビンとの相互作用

本薬又は rFVIII（販売名 ReFacto）にトロンビンを添加した検体を、SDS-PAGE、銀染色及び抗 FVIII 抗体を用いたウェスタンブロットにより評価したところ、いずれの場合も、経時的に活性型 FVIII に切断されることが確認された。

3.1.1.3 トロンビン生成

本薬又は rFVIII（販売名 Kogenate FS 又は ReFacto）を FVIII 欠乏血漿に添加し、リン脂質、TF（組織因子）及びカルシウムによる活性化をトロンボグラムにより評価したところ、いずれの場合も、添加量が多いほどトロンビン生成が増加することが確認された。

3.1.1.4 FXa 生成

本薬又は rFVIII（Kogenate FS 又は ReFacto）に FIXa、FX、リン脂質及びカルシウムを添加し、FXa 生成を発色合成基質法により評価したところ、いずれの場合も、経時的に FXa 生成が増加することが確認された。

3.1.1.5 活性化プロテイン C との相互作用

本薬又は rFVIII（Kogenate FS 又は ReFacto）について、ヒトプロテイン S 存在下でのヒト活性化プロテイン C による不活化を凝固一段法により評価したところ、いずれの場合も、経時的に不活化されることが確認された。

3.1.1.6 von Willebrand 因子との相互作用

本薬又は rFVIII（ReFacto）について、表面プラズモン共鳴法を用いて von Willebrand 因子への結合性を評価したところ、いずれの場合も、結合性を有することが確認された。

3.1.2 in vivo 試験

3.1.2.1 血友病 A イヌにおける評価 (CTD 4.2.1.1)

血友病 A イヌに本薬を 125 IU/kg の用量で投与し、投与前及び投与後の各 15 分間の爪上皮剥離による出血性の評価、並びに投与前、投与 1 時間後、投与 24 時間後及び投与 96 時間後の APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) 及び WBCT (全血凝固時間) による血液凝固能の評価を行った (雄 2 匹)。また、同一のイヌを用いて、本薬投与 4 日後又は 6 日後に rFVIII (ReFacto) を 125 IU/kg の用量で投与し、本薬投与と同内容の評価を行った。本薬及び rFVIII のいずれの投与においても、投与後に ██████████ 血液凝固能の改善が確認された。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 5 のとおりである。カニクイザルの反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 最大投与量 | 所見 | CTD |
|-------|-----------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------|---------|
| 中枢神経系 | カニクイザル (雄雌各 3 匹/群) | 一般状態 | 500 IU/kg (28 日間連日静脈内投与) | 本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし | 4.2.3.2 |
| 心血管系 | | 心電図 | | 本薬の投与に関連する心血管系への影響なし | |
| 呼吸系 | | 一般状態、病理組織学的検査 | | 本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし | |

3.R 機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、血友病 A イヌを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FVIII 活性は、発色合成基質法により測定された。

4.1 吸収

本薬の吸収に関して、血友病 A イヌを用いた以下の試験成績が提出された。

4.1.1 血友病 A イヌ単回投与試験 (CTD 4.2.1.1-2)

血友病 A イヌ 2 匹に本薬又は rFVIII (ReFacto) が 125 IU/kg で単回静脈内投与された。血漿中の FVIII 活性は、投与前、投与後 15 分から 32 又は 48 時間の計 10 又は 11 時点で測定された。薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。申請者は、本薬と rFVIII の薬物動態パラメータは類似していたと説明している。

表 6 血友病 A イヌにおける薬物動態パラメータ

| | 本薬 | | rFVIII | |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | イヌ No.1 | イヌ No.2 | イヌ No.1 | イヌ No.2 |
| AUC (h・IU/mL) | 22.72 | 20.89 | 24.71 | 22.25 |
| C _{15min} (IU/mL) | 1.95 | 2.48 | 1.60 | 2.03 |
| t _{1/2} (h) | 8.4 | 6.9 | 9.2 | 8.8 |
| CL (mL/h/kg) | 5.2 | 6.1 | 4.4 | 4.9 |
| V _{ss} (mL/kg) | 57.1 | 57.6 | 56.3 | 59.2 |

C_{15min} : 投与 15 分後の FVIII 活性

4.2 分布

本薬を用いた分布に関する試験は行われていない。なお、血友病 A イヌを用いた吸収に関する試験において、本薬の分布容積は血漿量に近く、また、血友病 A イヌにおける分布容積は本薬及び rFVIII で類似していた。

4.3 代謝及び排泄

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された薬物動態試験成績から、半減期の延長を目的とした修飾のなされていない既存の rFVIII と本薬の薬物動態は類似していると考えられる。また、本薬は静脈内投与される FVIII 類縁体であり、内因性の FVIII と同様に主に血液中に分布すると考えられること、及び本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝されると考えられることから、分布、代謝及び排泄に関する試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

以上より、機構は、提出された薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態評価について特段の問題はないものとする。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験等の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回静脈内投与試験が実施され、非げっ歯類における急性毒性はカニクイザルを用いた 28 日間反復静脈内投与毒性試験のための用量設定試験の中で評価された (表 7)。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

| 試験系 | 投与経路 | 用量 (IU/kg) ^{a)} | 主な所見 | 概略の致死量 (IU/kg) | CTD |
|------------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------|---------|
| 雌雄ラット (SD) | 静脈内 | 10000 | 肝臓及び腎臓の蒼白化、脾臓のうっ血 | 10000 超 | 4.2.3.1 |
| 雌雄カニクイザル | 静脈内 ^{b)} | 50、500、1500 | 毒性変化なし | 1500 超 | 4.2.3.2 |

a) 溶媒：トレハロース二水和物 10 mg/mL、ヒスチジン 3 mg/mL、リジン-塩酸塩 10 mg/mL、グリシン 20 mg/mL、塩化ナトリウム 9 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.5 mg/mL 及びポロクサマー188 3 mg/mL

b) 1～7、11、14 及び 21 日目に投与

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 8)。主な毒性所見は、出血であった。本試験では、本薬に対する中和抗体が認められ、出血は中和抗体による ██████████ に起因するものとされた。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 (IU/kg) ^{b)} | 主な所見 | 無毒性量 (IU/kg) | CTD |
|----------|------|---|--------------------------|---|--------------|---------|
| 雌雄カニクイザル | 静脈内 | 4 週間 ^{a)} (1 回/1 日) + 休薬 2 週間 | 0、50、500 | 500：出血（鼠径部、後腹膜等）、脾臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺及び心臓の蒼白化、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値 回復性：あり（出血を除く） | 50 | 4.2.3.2 |

a) 本薬に対する中和抗体が認められ、それに伴う ██████████ により全身に出血症状が認められたことから、4 週間を超える反復投与毒性試験は実施されなかった。

b) 溶媒：トレハロース二水和物 10 mg/mL、ヒスチジン 3 mg/mL、リジン-塩酸塩 10 mg/mL、グリシン 20 mg/mL、塩化ナトリウム 9 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.5 mg/mL 及びポロクサマー188 3 mg/mL

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験で中和抗体産生が認められたことから生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、本薬は、ヒト血漿由来 FVIII と同等の生物活性を有し、血友病 A 患者に当該因子を補充する目的で使用されることから、本薬投与による生殖発生毒性の懸念は低いと判断された。

5.5 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であることから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施され、本薬に起因する局所刺激性はないと判断された (表 9)。

表 9 局所刺激性試験成績の概略

| 試験系 | 適用経路 | 試験方法 | 主な所見 | CTD |
|-----------|------|--|------|---------|
| ウサギ (NZW) | 静脈周囲 | 200 IU/mL を静脈周囲に 0.2 mL ^{a)} 単回投与 | なし | 4.2.3.6 |
| ウサギ (NZW) | 静脈周囲 | 800、1000、1200 及び 1600 IU/mL ^{b)} を静脈周囲に 0.2 mL 単回投与 | なし | 4.2.3.6 |

a) 溶媒：トレハロース二水和物 14.4 mg/mL、ヒスチジン 1.8 mg/mL、塩化ナトリウム 18.0 mg/mL、塩化カルシウム二水和物 0.3 mg/mL 及びポロキサマー188 1.2 mg/mL

b) 溶媒：申請製剤と同一処方

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本薬の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の FVIII 活性は、凝固一段法及び発色合成基質法により測定された。本報告書には凝固一段法の結果を記載する。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：GENA-01 試験）、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-3：GENA-08 試験、CTD 5.3.5.2-4：GENA-03 試験、CTD 5.3.5.2-6：GENA-05 試験）、海外第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.2-5：GENA-21 試験）、国際共同第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.2-1：GENA-21b 試験）の結果が提出された。主な臨床試験の概略は以下のとおりである。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：GENA-01 試験、実施期間：2010 年 5 月～2012 年 9 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（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%以下）22 例は、50 IU/kg の本薬又は rFVIII（Kogenate FS）を投与する群に無作為に割り付けられ、96 時間以上の休薬期間においてクロスオーバー法で薬物動態の検討が行われた。本薬又は rFVIII の投与前及び投与後 15 分から 48 時間までの計 12 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。本薬の薬物動態パラメータについては表 10 のとおりであった。用量で標準化した AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ、0.97 [0.86, 1.09] 及び 1.06 [1.01, 1.11] であった。

また、初回の薬物動態の検討が完了した被験者には、6 カ月後の来院時まで本薬の投与が継続された後に、再度、本薬投与後の薬物動態の検討が行われた。本薬を投与された 21 例の薬物動態パラメータは初回検討時と類似していた。

申請者は、本薬と rFVIII の生物学的同等性は示されたと説明している。

表 10 12 歳以上 65 歳以下の外国人における本薬及び rFVIII の薬物動態パラメータ（初回の薬物動態の検討時）

| | 本薬 | rFVIII |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| 例数 | 22 | 22 |
| AUC _{0-inf} (h・IU/mL) | 18.0±5.6 | 24.2±6.0 |
| C _{max} (IU/mL) | 1.05±0.15 | 1.31±0.18 |
| IVR (%IU/kg) | 2.14±0.27 | 2.03±0.28 |
| t _{1/2} (h) | 17.1±11.2 | 18.8±5.9 |
| CL (mL/h/kg) | 2.96±0.97 | 2.82±0.72 |
| V _{ss} (mL/kg) | 59.8±19.8 | 64.8±12.8 |

IVR : (C_{max} - ベースラインにおける血漿中の FVIII 活性) × 体重 / dose

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-4 : GENA-03 試験、実施期間 : 2010 年 12 月～2012 年 11 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（曝露日数が 50 日以上）、インヒビターを保有しない 2 歳以上 12 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）27 例で薬物動態の検討が行われた。被験者が本試験参加前に投与していた既存の FVIII 製剤 50 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同一用量の本薬が単回投与された。既存の FVIII 製剤又は本薬の投与前及び投与後 30 分から 48 時間までの計 7 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。本薬の薬物動態パラメータについては表 11 のとおりであった。申請者は、本薬の薬物動態パラメータは既存の FVIII 製剤と同様の傾向を示したと説明している。

表 11 2 歳以上 12 歳以下の外国人^{a)}における本薬及び既存の FVIII 製剤の薬物動態パラメータ

| | 本薬 | | 既存の FVIII 製剤 | |
|--------------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 2～5 歳 (13 例) | 6～12 歳 (13 例) | 2～5 歳 (13 例) | 6～12 歳 (13 例) |
| AUC _{0-inf} (h・IU/mL) | 10.1±4.6 | 11.8±2.7 | 10.8±3.4 | 15.6±5.4 |
| C _{max} (IU/mL) | 0.73±0.09 | 0.78±0.16 | 0.80±0.12 | 0.91±0.25 |
| IVR (%IU/kg) | 1.57±0.17 | 1.64±0.38 | 1.51±0.22 | 1.67±0.36 |
| t _{1/2} (h) | 11.9±5.4 | 13.1±2.6 | 11.7±3.0 | 14.5±2.4 |
| CL (mL/h/kg) | 5.41±2.32 | 4.05±0.92 | 5.23±1.68 | 3.69±1.09 |
| V _{ss} (mL/kg) | 68.3±10.4 | 66.1±16.0 | 73.4±16.5 | 67.3±15.0 |

a) von Willebrand 病と診断された 27 例中 1 例が除外

IVR : (C_{max} - ベースラインにおける血漿中の FVIII 活性) × 体重 / dose

6.2.1.3 海外第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.2-5 : GENA-21 試験、実施期間 : 2013 年 8 月～2015 年 1 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 18 歳以上の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）65 例で薬物動態の検討が行われた。

本試験は 3 つのパートで構成された。薬物動態評価期では、本薬 60±5 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前、投与後 30 分から 72 時間までの計 10 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。定期的投与第 I 期では、本薬 30～40 IU/kg、隔日又は週 3 回の間隔で約 1～3 カ月間の定期的投与が実施された。定期的投与第 II 期では、トラフ値を 0.01 IU/mL 以上に維持することを目標として、薬物動態評価期に得られた薬物動態パラメータに基づき被験者ごとに個別に決定された用量（最大 80 IU/kg）及び投与間隔で、6 カ月間の定期的投与が実施された。

本薬の薬物動態パラメータについては表 12 のとおりであった。また、定期的投与第 II 期の 2 カ月及び 6 カ月時点のトラフ値の中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] はそれぞれ 0.021 [0.013, 0.034] IU/mL 及び 0.025 [0.015, 0.048] IU/mL であった。

申請者は、定期的投与第 II 期の期間中、FVIII 活性が適切に維持されたことが示されたと説明している。

表 12 18 歳以上の外国人 (65 例) における本薬の薬物動態パラメータ

| | |
|--------------------------------|-----------|
| AUC _{0-inf} (h・IU/mL) | 14.8±4.9 |
| C _{max} (IU/mL) | 1.04±0.26 |
| IVR (%IU/kg) | 1.62±0.38 |
| t _{1/2} (h) | 15.1±4.8 |
| CL (mL/h/kg) | 4.76±1.50 |
| V _{ss} (mL/kg) | 79.9±16.2 |

IVR : (C_{max} - ベースラインにおける血漿中の FVIII 活性) × 体重 / dose

6.2.1.4 国際共同第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : GENA-21b 試験、実施期間 : 2015 年 5 月～2018 年 9 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) 47 例 (日本人被験者 9 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。

本試験は 3 つのパートで構成された。薬物動態評価期では、本薬 60±5 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前、投与後 30 分から 72 時間までの計 10 時点で血漿中の FVIII 活性が測定された。定期的投与第 I 期では、本薬 30～40 IU/kg、隔日又は週 3 回の間隔で約 1～3 カ月間の定期的投与が実施された。定期的投与第 II 期では、トラフ値を 0.01 IU/mL 以上に維持することを目標として、薬物動態評価期に得られた薬物動態パラメータに基づいて決定された被験者個別の用量 (最大 65 IU/kg) 及び投与間隔で、6 カ月間の定期的投与が実施された。

本薬の薬物動態パラメータについては表 13 のとおりであった。申請者は、薬物動態パラメータは日本人と外国人で同等であったと説明している。

また、定期的投与第 II 期の 2 カ月及び 6 カ月時点のトラフ値の中央値 [第 1 四分位, 第 3 四分位] はそれぞれ 0.021 [0.014, 0.027] IU/mL 及び 0.018 [0.015, 0.028] IU/mL であったことから、申請者は、当該期間中、FVIII 活性が適切に維持されたことが示されたと説明している。

表 13 18 歳以上の日本人及び外国人における本薬の薬物動態パラメータ

| | 日本人 (9 例) | 外国人 (38 例) |
|--------------------------------|-----------|------------|
| AUC _{0-inf} (h・IU/mL) | 20.6±10.4 | 16.5±5.2 |
| C _{max} (IU/mL) | 1.06±0.31 | 1.03±0.20 |
| IVR (%IU/kg) | 1.66±0.54 | 1.80±0.39 |
| t _{1/2} (h) | 17.3±4.9 | 15.3±3.8 |
| CL (mL/h/kg) | 3.75±1.66 | 3.89±1.69 |
| V _{ss} (mL/kg) | 76.1±17.0 | 72.1±16.5 |

IVR : (C_{max} - ベースラインにおける血漿中の FVIII 活性) × 体重 / dose

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理評価について、特段の問題はないものと判断した。本薬は、既存の rFVIII 製剤である Kogenate FS 等と同程度の血漿中 FVIII 活性が維持できることが示されていると考える。なお、用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や有効性及び安全性の結果も含めて議論が必要であるため、7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : GENA-01 試験)、海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : GENA-08 試験、CTD 5.3.5.2-4 : GENA-03 試験、5.3.5.2-6 : GENA-05 試験)、

海外第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.2-5：GENA-21 試験）、国際共同第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.2-1：GENA-21b 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲb 相試験（CTD 5.3.5.4-1：GENA-13 試験、CTD 5.3.5.4-4：GENA-15 試験）の成績が提出された（表 14）。

表 14 臨床試験一覧

| 地域 | 試験番号 | 相 | 対象 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|----------|----|---------------------------|--------------------|--|----------------------------|
| 評価資料 | | | | | | |
| 海外 | GENA-01 | Ⅱ | 治療歴のある重症血友病 A 患者（12～65 歳） | 22 例 | パートⅠ：本薬及び rFVIII 製剤 50 IU/kg を 96 時間以上の休薬期間を経てそれぞれ単回投与。 パートⅡ：出血時に出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。手術時には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 薬物動態 有効性 安全性 免疫原性 |
| 海外 | GENA-03 | Ⅲ | 治療歴のある重症血友病 A 患者（2～12 歳） | 59 例 | 第Ⅰ期：既存の FVIII 製剤 50 IU/kg を単回投与後、本薬 50 IU/kg を単回投与。 第Ⅱ期：本薬 30～40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与、約 5 IU/kg ずつ 2 回まで増量可能。 出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 有効性 薬物動態 安全性 免疫原性 |
| 海外 | GENA-05 | Ⅲ | 治療歴のない重症血友病 A 患者（年齢制限なし） | 110 例 | 本薬を定期的又は出血時に投与。定期的投与の場合は本薬 20～50 IU/kg を適切な間隔で定期的に投与、投与量又は投与間隔は調節可能。出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 免疫原性 有効性 安全性 薬物動態 |
| 海外 | GENA-08 | Ⅲ | 治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上） | 32 例 | 本薬 30～40 IU/kg を隔日投与、約 5 IU/kg ずつ 2 回まで増量可能。出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 有効性 薬物動態 安全性 免疫原性 |
| 海外 | GENA-21 | Ⅲb | 治療歴のある重症血友病 A 患者（18 歳以上） | 66 例 | 定期的投与第Ⅰ期：本薬 30～40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与。実施医療機関の標準治療に従って増量可能。 定期的投与第Ⅱ期：本薬 60±5 IU/kg 投与時の PK データに基づき、トラフ値 ≥ 0.01 IU/mL に維持可能な最長の投与間隔を目標に投与量を決定した本薬 60～80 IU/kg を一定の間隔で投与。 出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 有効性 安全性 薬物動態 |
| 国際共同 | GENA-21b | Ⅲb | 治療歴のある重症血友病 A 患者（18 歳以上） | 58 例 （日本人 11 例） | 定期的投与第Ⅰ期：本薬 30～40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与。最大 45 IU/kg まで増量可能。 定期的投与第Ⅱ期：本薬 60±5 IU/kg 投与時の PK データに基づき、トラフ値 ≥ 0.01 IU/mL に維持可能な最長の投与間隔を目標に投与量を決定した本薬最大 65 IU/kg を一定の間隔で投与。 出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 有効性 安全性 薬物動態 |
| 参考資料 | | | | | | |
| 海外 | GENA-13 | Ⅲb | GENA-03 試験完了患者 | 49 例 | 本薬 30～40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与、約 5 IU/kg ずつ 2 回まで増量可能。出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 安全性 免疫原性 有効性 薬物動態 |
| 海外 | GENA-15 | Ⅲb | GENA-05 試験完了患者 | 48 例 | 本薬を定期的又は出血時に投与。定期的投与の場合は、20 IU/kg を超える本薬を適切な間隔で定期的に投与、投与量又は投与間隔は調節可能。出血時には出血の程度及び被験者の状態に応じて本薬を投与。周術期には手術の種類及び被験者の状態に応じて本薬を投与。 | 免疫原性 有効性 安全性 |

主な臨床試験の概略を以下に示す。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：GENA-01 試験、実施期間 2010 年 5 月～2012 年 9 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 12～65 歳の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%以下）（目標被験者数：20～25 例）を対象に、本薬の薬物動態、有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的とした非対照試験が 3 カ国 9 施設で実施された。

本試験は以下の 2 つのパートから構成され、各パートの試験デザインは以下のとおりとされた。

パート I（薬物動態評価期）：50 IU/kg の本薬又は rFVIII 製剤（Kogenate FS）を 96 時間以上の休薬期間を経てクロスオーバー法でそれぞれ単回投与することとされた。

パート II（出血時投与期）：パート I を完了した被験者は、パート I の最終の検体採取の翌日から少なくとも 6 カ月間又は曝露日数が 50 日に到達するまでのいずれか遅い時点まで、出血時に、出血の部位、程度及び臨床症状に応じて、本薬 20～60 IU/kg を投与することとされた。試験中に手術が行われた場合には、手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に係る情報が収集された。手術時には手術の種類に応じて本薬 25～50 IU/kg を投与することとされた。

本試験には 22 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

副次評価項目とされた出血時投与の有効性について、986 件の出血エピソードに対する本薬の止血効果が被験者（医療機関で投与された場合には治験責任医師とともに）により表 15 の 4 段階の評価基準に基づき評価され、94.4%（931/986 件）が「著効」又は「有効」と判定された。

表 15 出血時投与の止血効果の評価基準

| | |
|------|---|
| 著効 | 1 回の投与後約 8 時間以内に迅速な疼痛緩和及び／又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる。 |
| 有効 | 1 回の投与後約 8～12 時間以内に明確な疼痛緩和及び／又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大 2 回までの投与が必要。 |
| やや有効 | 最初の投与後約 12 時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には 2 回を超える投与が必要。 |
| 無効 | 投与後 12 時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には 2 回を超える投与が必要。 |

安全性について、54.5%（12/22 例）に 69 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は下痢（2 例 2 件）、発熱（2 例 2 件）、尿中蛋白陽性（2 例 3 件）であった。

重篤な有害事象は、2 例に 3 件（希死念慮を有するうつ病、肝性脳症、肝硬変各 1 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は肝硬変のみ未回復、その他は回復とされた。試験期間を通して、副作用、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-4：GENA-03 試験、実施期間 2010 年 12 月～2012 年 11 月）

FVIII 製剤による治療歴のある（曝露日数が 50 日以上）、インヒビターを保有しない 2～12 歳の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）（目標被験者数：60 例（2～5 歳：30 例、6～12 歳：30 例））を対象に、本薬の有効性、免疫原性、薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が 7 カ国 15 施設で実施された。

本試験は以下の 2 つのパートから構成され、各パートの試験デザインは以下のとおりとされた。

パート I (薬物動態評価期) : 本試験参加前に使用していた FVIII 製剤 50 IU/kg を単回投与後、72 時間以上の休薬期間を経て本薬 50 IU/kg を単回投与することとされた。

パート II (定期的投与期) : パート I を完了した被験者に加え 32 例が組み入れられ、本薬 30~40 IU/kg を隔日又は週 3 回、定期的に投与することとされた。1 カ月以内に 2 回以上の自然出血を経験した被験者は、1 回当たり約 5 IU/kg を 2 回まで増量することが可能とされた。出血時には、出血の部位、程度及び臨床症状に応じて、本薬 20~60 IU/kg を投与することとされた。試験中に手術が行われた場合には、手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に係る情報が収集された。手術時には手術の種類に応じて本薬 25~50 IU/kg を投与することとされた。投与期間は、6 カ月間以上かつ 50 曝露日数以上とされた。

本試験には 59 例 (2~5 歳 : 29 例、6~12 歳 : 30 例、このうちパート I は 27 例 (2~5 歳 : 13 例、6~12 歳 : 14 例の被験者)) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。本薬の定期的投与を受けた 59 例が PROPH 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、定期的投与期間中の出血率及び出血エピソードに対する止血効果とされ、定期的投与期間中に発現した自然出血の 1 カ月当たりの出血エピソードの発現率に基づいて、表 16 に示した 4 段階の評価基準により定期的投与の有効性が評価され、治療を要した出血エピソードの止血効果は、被験者の保護者により (医療機関で投与された場合には治験責任医師とともに) 表 15 に基づき評価された。

表 16 定期的投与の有効性の評価基準

| | |
|------|------------------------------|
| 著効 | 1 カ月当たりの自然出血エピソードが 0.75 件未満 |
| 有効 | 1 カ月当たりの自然出血エピソードが 0.75~1 件 |
| やや有効 | 1 カ月当たりの自然出血エピソードが 1 超~1.5 件 |
| 不十分 | 1 カ月当たりの自然出血エピソードが 1.5 件超 |

定期的投与期間中に発現した出血エピソードの年齢層別の 1 カ月当たりの発現率は表 17 に示すとおりで、表 16 に基づく定期的投与の有効性評価が「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合は、96.6% (57/59 例、2~5 歳 : 100% (29/29 例)、6~12 歳 : 93.3% (28/30 例)) であった。

表 17 定期的投与期間中の 1 カ月当たりの出血エピソードの発現率 (PROPH 集団)

| 1 カ月当たりの出血エピソード発現率 | | 2~5 歳 (29 例) | 6~12 歳 (30 例) | 全体 (59 例) |
|--------------------|----------|--------------|-----------------|-----------------|
| 自然出血 | 平均値±標準偏差 | 0.089±0.218 | 0.156±0.317 | 0.123±0.272 |
| | 中央値 [範囲] | 0 [0, 0.78] | 0 [0, 1.13] | 0 [0, 1.13] |
| 外傷性出血 | 平均値±標準偏差 | 0.113±0.165 | 0.268±0.362 | 0.192±0.291 |
| | 中央値 [範囲] | 0 [0, 0.51] | 0.146 [0, 1.53] | 0.129 [0, 1.53] |
| 全出血 | 平均値±標準偏差 | 0.213±0.293 | 0.459±0.504 | 0.338±0.429 |
| | 中央値 [範囲] | 0 [0, 1.00] | 0.298 [0, 1.70] | 0.156 [0, 1.70] |

安全性について、64.4% (38/59 例) に 124 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表 18 のとおりである。

表 18 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：59例）

| | 例数 (%) | 件数 | | 例数 (%) | 件数 |
|------|----------|----|------|---------|----|
| 鼻咽頭炎 | 6 (10.2) | 7 | 頭痛 | 4 (6.8) | 5 |
| 鼻炎 | 6 (10.2) | 6 | 発疹 | 4 (6.8) | 5 |
| 発熱 | 5 (8.5) | 6 | 悪寒 | 4 (6.8) | 4 |
| 損傷 | 5 (8.5) | 6 | 水痘 | 3 (5.1) | 3 |
| 咳嗽 | 5 (8.5) | 7 | 頭部損傷 | 3 (5.1) | 3 |

試験期間中、副作用は、2例に2件（背部痛、頭痛各1件）認められ、転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、本薬投与後、5例に7件（頭部損傷2件、医療機器関連感染、急性扁桃炎、上気道感染、下気道感染、出血性関節症各1件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-6：GENA-05 試験、実施期間 2013年3月～2018年12月）

FVIII 製剤又は FVIII を含む製剤による治療歴のない重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%未満）（目標被験者数：100 例）を対象に、本薬の免疫原性、有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が 17 カ国 38 施設で実施された。

投与方法は、定期的投与が推奨されたが、定期的投与又は出血時投与のいずれを実施するかは治験責任医師が決定することとされ、定期的投与から出血時投与への移行、出血時投与から定期的投与への移行とも可能とされた。定期的投与は、最初の出血があった時点から開始することが強く推奨され、本薬 20 IU/kg 超（欧州での承認を契機に試験中に 20～50 IU/kg に変更された）を被験者の臨床状態に応じた間隔で投与することとされた。投与間隔又は投与量は治験責任医師の判断で調節可能とされた。出血時には、出血の部位、程度及び臨床症状に応じて、本薬 20～60 IU/kg を投与することとされた。手術時には手術の種類及び被験者の増分 IVR に応じて本薬 25～60 IU/kg を投与することとされた。投与期間は 100 曝露日数とされ、最長はスクリーニング以降 5 年とされた。

修正ベセスダ法（ナイメゲン変法）によるインヒビター力価が 2 回の連続サンプルで 0.6 BU/mL 以上となった場合にインヒビター陽性とされ、0.6 以上 5 BU/mL 未満は低力価インヒビター、5 BU/mL 以上は高力価インヒビターと定義された。インヒビター陽性となっても臨床的兆候または症状が出現せず、本薬の増量が不要で、最初の検出後 6 カ月以内にインヒビター力価が 0.6 BU/mL 未満となった場合は「一過性」とされた。一方、一過性ではないインヒビターが発生した場合には、本薬による免疫寛容導入（ITI）投与の実施が可能とされた。

本試験には 110 例が組み入れられ、本薬が投与された 108 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。被験者当たりの本薬の曝露日数の平均値±標準偏差は、181.1±245.3 日であった。

本試験の主要評価項目は、FVIII インヒビターの発生割合とされた。1 曝露日以降に 1 回以上インヒビター検査を行った被験者 105 例のうちインヒビターが発生したのは 28 例（26.7%）、うち 17 例が高力価であった。インヒビター検出時の曝露日数の中央値〔範囲〕は 11.0〔4, 34〕日で、25 例では検出前の曝露日数が 20 日以下であった。

安全性について、93.5%（101/108 例）に 811 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表 19 のとおりである。

表 19 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団：108 例)

| | 例数 (%) | 件数 | | 例数 (%) | 件数 |
|-------------|-----------|-----|------|----------|----|
| 発熱 | 61 (56.5) | 138 | 嘔吐 | 10 (9.3) | 22 |
| 上咽頭炎 | 35 (32.4) | 70 | 気管支炎 | 10 (9.3) | 17 |
| 第 VIII 因子抑制 | 28 (25.9) | 30 | 生菌 | 10 (9.3) | 11 |
| 貧血 | 21 (19.4) | 29 | 胃腸炎 | 9 (8.3) | 11 |
| 鼻炎 | 20 (18.5) | 37 | 結膜炎 | 9 (8.3) | 9 |
| 咳嗽 | 15 (13.9) | 27 | 水痘 | 8 (7.4) | 8 |
| 下痢 | 14 (13.0) | 17 | 気道感染 | 7 (6.5) | 11 |
| 上気道感染 | 12 (11.1) | 20 | 喉頭炎 | 6 (5.6) | 9 |
| 発疹 | 12 (11.1) | 15 | 頭部損傷 | 6 (5.6) | 8 |
| 耳感染 | 11 (10.2) | 21 | | | |

試験期間中、副作用は、45 例に 70 件（第 VIII 因子抑制 28 例 30 件、発熱 20 例 28 件、発疹 5 例 5 件、過敏症 2 例 4 件、蕁麻疹 1 例 2 件、悪寒 1 例 1 件）認められ、転帰は第 VIII 因子抑制 14 件で未回復、第 VIII 因子抑制 1 件で不明、過敏症 1 件で軽快とされ、その他は回復とされた。重篤な有害事象は、本薬投与後、48 例に 88 件（第 VIII 因子抑制 30 件、発熱 8 件、血腫 4 件、医療機器関連敗血症 3 件、肺炎、胃腸炎、医療機器関連感染、硬膜下血腫、失血性貧血、出血性関節症、頭部損傷各 2 件、貧血、1 型糖尿病、イレウス、消化管感染、インフルエンザ、ブドウ球菌感染、気管支炎、下気道感染、歯周炎、上咽頭炎、耳感染、扁桃炎、皮膚真菌感染、敗血症性ショック、関節腫脹、外傷性血腫、陰囊血腫、口腔内出血、損傷、皮膚損傷、四肢損傷、挫傷、頭蓋内出血、硬膜下出血、転倒、無呼吸、発疹、第 IX 因子抑制、医療機器の問題各 1 件）認められた。因果関係は第 VIII 因子抑制 30 件、発熱 4 件、発疹 1 件で本薬との因果関係は否定されなかったが、その他は本薬との因果関係は否定された。転帰は第 VIII 因子抑制 14 件、第 IX 因子抑制、1 型糖尿病で未回復、第 VIII 因子抑制 1 件で不明とされ、その他は回復とされた。投与中止に至った有害事象は 2 例に 2 件（蕁麻疹、第 VIII 因子抑制各 1 件）認められ、本薬との関連は「おそらくあり」とされ、転帰は蕁麻疹が回復、第 VIII 因子抑制が未回復とされた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : GENA-08 試験、実施期間 2010 年 6 月～2012 年 1 月)

FVIII 製剤による治療歴のある（曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値が 1%以下）（目標被験者数：32 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的とした非対照試験が 4 カ国 11 施設で実施された。

用法・用量は、IVR 評価のため本薬 50 IU/kg を単回投与後、6 カ月かつ 50 曝露日数に到達するまで本薬 30～40 IU/kg を隔日投与することとされた。1 カ月以内に 2 回以上の自然出血を経験した被験者は、1 回当たり約 5 IU/kg を 2 回まで増量することが可能とされた。出血時には、出血の部位、範囲及び臨床症状に応じて、本薬 20～60 IU/kg を投与することとされた。手術時には手術の種類及び被験者の増分 IVR に応じて本薬 25～50 IU/kg を投与することとされた。

本試験には 32 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。また、本薬の定期的投与を受けた 32 例が PROPH 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、試験終了時時点で 50 曝露日数以上定期的投与を行った被験者における、本薬の全体的な有効性評価（定期的投与における 1 カ月当たりの自然出血エピソードの発現率、出血時投与の止血効果、及び周術期の有効性）とされた。

定期的投与の有効性について、定期的投与期間中に発現した自然出血の1カ月当たりの出血エピソードの発現率の平均値±標準偏差は0.095±0.211回、中央値〔範囲〕は0〔0, 0.71〕回、全出血の1カ月当たりの出血エピソードの発現率の平均値±標準偏差は0.188±0.307回、中央値〔範囲〕は0.074〔0, 1.21〕回であり、表16に基づく定期的投与の有効性評価が「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合は、100%（32/32例）であった。

出血時投与の有効性について、30件の出血エピソードに対して本薬が投与され、28件の出血について本薬の止血効果が被験者により（医療機関で投与された場合には又は治験責任医師とともに）表15に基づき評価され、全て著効又は有効であった。

周術期の有効性について、本薬の止血効果が表20の4段階の評価基準に基づき、外科医師及び血液専門医師によりそれぞれ評価された。術前、術中及び術後の各評価のうち術中及び術後の評価に基づく総合的な有効性評価結果が外科医師及び血液専門医師により決定された。大手術4例4件（関節鏡検査、関節デブリードマン、股関節形成、胆嚢切除各1件）、及び小手術1例1件（抜歯）が行われ、「やや有効」と評価された関節鏡検査を除く4件では、「著効」と判定された。

表20 周術期の止血効果の評価基準

| | 手術終了時 | 術後期間終了時 |
|------|--|---|
| 著効 | 術中の失血量は、性別、年齢及び身長が同じで、止血機能が正常な患者に対して実施した当該手術で予測される失血量の平均値以下であった。 | 手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。全ての術後出血（手術合併症によるもの）は、当該手術で予測されたように本薬によってコントロールされた。 |
| 有効 | 術中の失血量は、止血機能が正常な患者に対して実施した当該手術で予測される失血量の平均値より多かったものの、予測される失血量の最大値以下であった。 | 手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかった本薬の増量又は追加投与を必要とした。 |
| やや有効 | 術中の失血量は、止血機能が正常な患者に対して実施した当該手術で予測される失血量の最大値より多かったものの、止血はコントロールされた。 | 手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかった本薬の増量又は追加投与を必要とした。 |
| 無効 | 止血がコントロールできず、凝固因子補充の用法・用量の変更を必要とした。 | コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替のFVIII製剤の使用を必要とした。 |

安全性について、65.6%（21/32例）に65件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表21のとおりである。

表21 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：32例）

| | 例数 (%) | 件数 | | 例数 (%) | 件数 |
|------|---------|----|-----|---------|----|
| 鼻咽頭炎 | 3 (9.4) | 5 | 下痢 | 2 (6.3) | 2 |
| 頭痛 | 3 (9.4) | 3 | 悪心 | 2 (6.3) | 2 |
| 鼻出血 | 2 (6.3) | 6 | 発熱 | 2 (6.3) | 2 |
| 背部痛 | 2 (6.3) | 3 | 挫傷 | 2 (6.3) | 2 |
| 腹痛 | 2 (6.3) | 2 | 錯感覚 | 2 (6.3) | 2 |

試験期間中、副作用は、2例に5件（注射部位疼痛、回転性めまい、口内乾燥、錯感覚、注射部位炎症各1件）認められ、転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、本薬投与後、2例に2件（外傷性骨折、てんかん重積状態各1件）認められた。外傷性骨折は、事故に起因するもので本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。てんかん重積状態は、基礎疾患であったてんかんと関連すると考えられ本薬との因果関係は否定されたが、転帰は死亡であった。死亡に至ったてんかん重積状態以外に、

試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4 海外第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : GENA-21 試験、実施期間 2013 年 8 月～2015 年 1 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標症例数 : 55 例 (6 カ月間の定期的投与のデータを 60 例で収集することを目的に試験中に 65 例に変更された)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が 8 カ国 20 施設で実施された。

本試験は以下の 3 つのパートから構成され、各パートの試験デザインは以下のとおりとされた。

薬物動態評価期 : 既存の FVIII 製剤の最終投与から 96 時間以上の休薬期間を経て本薬 60±5 IU/kg を投与することとされた。

定期的投与第 I 期 : 治験責任医師により定期的投与第 II 期の用量および投与間隔が決定されるまでの約 1～3 カ月間は、本薬 30～40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与とされ、用量が不十分な場合は実施医療機関の標準治療に従って漸増可能とされた。

定期的投与第 II 期 : 第 I 期終了後 6 カ月間は、薬物動態評価期に得られた各被験者の PK データに基づき、本薬 60～80 IU/kg を、FVIII 活性トラフ値を 0.01 IU/mL 以上に維持できる最長の投与間隔で投与することが推奨された。第 II 期開始 2 カ月後の来院時点に測定した FVIII 活性トラフ値 (凝固一段法) が 0.015 IU/mL 以上で、第 II 期開始 4 カ月後の来院時点まで自然出血が発現しなかった被験者は、1 回当たりの用量を減量可能とされた。リスクの高い活動前の予防的な投与は必要最小限にすることとされた。

出血時には、出血の部位、範囲及び臨床症状に応じて本薬の用量及び治療期間を決定し投与することとされた。手術時には手術の種類及び被験者の増分 IVR に応じて本薬の用量及び治療期間を決定し投与することとされた。

本試験には 66 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。また、定期的投与第 II 期に本薬を 1 回以上投与された 66 例が PROPH 集団及び有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、定期的投与第 II 期の ABR とされた。結果を表 22 に示す。ABR の両側 97.5% 信頼区間の上限 (3.90 回/人・年) は、事前に設定された評価の基準 (29 回/人・年)¹⁾ を下回った。

表 22 定期的投与第 II 期の出血回数及び ABR (PROPH 集団)

| | |
|---------------------------------------|-------------------|
| 被験者数 (例) | 66 |
| 出血が生じた被験者数 (例 (%)) | 18 (27.3) |
| 総出血回数 (回) ^{a)} | 104 |
| 被験者ごとの出血回数の中央値 [範囲] (回) ^{a)} | 0 [0, 55] |
| ABR 中央値 [範囲] ^{b)} | 0 [0, 106.9] |
| ABR [両側 97.5%信頼区間] ^{c)} | 3.13 [2.49, 3.90] |

a) 定期的投与第 II 期に発現した全出血エピソード。周術期の手術に関連して発現した出血エピソードは除外する。

b) ABR (回/人・年) = 出血回数 / (定期的投与第 II 期の日数 - 周術期の日数) × 365.25

c) ABR (回/人・年) = 総出血回数 / 総評価期間

総評価期間における出血エピソードの発現数はポアソン分布に従うと仮定。副次的な仮説に関する評価も考慮して、Bonferroni の方法により有意水準を両側 2.5%とした。

安全性について、36.4% (24/66 例) に 60 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は上咽頭炎 (5 例 6 件)、頭痛 (5 例 9 件)、関節痛 (4 例 7 件) であった。副作用は、1 例に 2 件 (倦怠感、浮動性めまい各 1 件) 認められ、転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、5 例に 6 件 (吐

¹⁾ GENA-01 試験で観察された ABR (58.1) の半分以下の値として「29」を設定した。

血、下肢骨折、腱切離、虫垂炎、術後創感染、脊椎痛各 1 件) 認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。試験中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

7.2.5 国際共同第Ⅲb 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : GENA-21b 試験、実施期間 2015 年 5 月～2018 年 9 月)

FVIII 製剤による治療歴のある (曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない、18 歳以上の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値が 1%未満) (目標被験者数 : 55 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む 9 カ国 30 施設で実施された。

本試験は以下の 3 つのパートから構成され、各パートの試験デザインは以下のとおりとされた。

薬物動態評価期 : 既存の FVIII 製剤の最終投与から 96 時間以上の休薬期間を経て本薬 60±5 IU/kg を投与することとされた。

定期的投与第 I 期 : 治験責任医師により定期的投与第 II 期の用量および投与間隔が決定されるまでの約 1~3 カ月間は、本薬 30~40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与とされ、用量が不十分な場合は最大 45 IU/kg まで漸増可能とされた。

定期的投与第 II 期 : 第 I 期終了後 6 カ月間は、薬物動態評価期に得られた各被験者の PK データに基づき、本薬 (最大 65 IU/kg) を、FVIII 活性トラフ値 0.01 IU/mL 以上に維持できる最長の投与間隔で投与することが推奨された。自然出血の頻度及び重症度に応じて約 5 IU/kg を増量可能とされ、増量後も許容できない出血が発現した場合は投与間隔を短くすることとされた。第 II 期開始 2 カ月後の来院時点で測定した FVIII 活性トラフ値 (凝固一段法) が 0.01 IU/mL 以上で、第 II 期開始 4 カ月後の来院時点まで自然出血が発現しなかった被験者は、1 回当たりの用量を減量可能とされた。

本試験には 58 例 (うち日本人被験者 11 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。定期的投与第 II 期に本薬を 1 回以上投与された 56 例が PROPH 集団及び有効性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、定期的投与第 II 期の ABR とされた。結果を表 23 に示す。ABR の両側 97.5% 信頼区間の上限 (5.93 回/人・年) は、事前に設定された評価の基準 (29 回/人・年)²を下回った。

表 23 定期的投与第 II 期の出血回数及び ABR (PROPH 集団)

| | 試験全体 | 日本人集団 |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 被験者数 (例) | 56 | 10 |
| 出血が生じた被験者数 (例 (%)) | 34 (60.7) | 7 (70.0) |
| 総出血回数 (回) ^{a)} | 128 | 28 |
| 被験者ごとの出血回数の中央値 [範囲] (回) ^{a)} | 1.0 [0, 13] | 1.5 [0, 13] |
| ABR 中央値 [範囲] ^{b)} | 2.04 [0, 26.8] | 3.04 [0, 26.8] |
| ABR [両側97.5%信頼区間] ^{c)} | 4.87 [3.96, 5.93] | 5.69 [3.56, 8.61] |

a) 定期的投与第 II 期に発現した全出血エピソード。周術期の手術に関連して発現した出血エピソードは除外する。

b) ABR (回/人・年) = 出血回数 / (定期的投与第 II 期の日数 - 周術期の日数) × 365.25

c) ABR (回/人・年) = 総出血回数 / 総評価期間

総評価期間における出血エピソードの発現数はポアソン分布に従うと仮定。副次的な仮説に関する評価も考慮して、Bonferroni の方法により有意水準を両側 2.5%とした。

安全性について、58.6% (34/58 例) に 163 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表 24 のとおりである。

²⁾ GENA-01 試験で観察された ABR (58.1) の半分以下の値として「29」を設定した。

表 24 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：58例）

| | 例数 (%) | 件数 | | 例数 (%) | 件数 |
|------|-----------|----|---------|---------|----|
| 上咽頭炎 | 12 (20.7) | 17 | インフルエンザ | 3 (5.2) | 6 |
| 頭痛 | 5 (8.6) | 18 | 尿路感染 | 3 (5.2) | 3 |
| 関節痛 | 4 (6.9) | 9 | 下痢 | 3 (5.2) | 3 |
| 発熱 | 4 (6.9) | 4 | 口腔咽頭痛 | 3 (5.2) | 3 |

試験期間中、副作用は、1例に3件（胸痛1件、浮動性めまい2件）認められ、転帰はいずれも回復とされた。重篤な有害事象は、4例に6件（低カリウム血症、基底扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、発熱、背部痛、硬膜下血腫各1件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は基底扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が未回復とされた以外は、回復又は軽快とされた。試験中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、72.7%（8/11例）に53件の有害事象が認められた。2例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（7例10件）、発熱（3例3件）、及び胃炎（2例2件）であった。副作用、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

7.R.1.1 有効性及び安全性の評価について

血友病A患者を含むFVIII欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のためにFVIIIを補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因の本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、日本を含む国際共同第IIIb相試験として実施されたGENA-21b試験、並びに海外で実施されたGENA-01試験、GENA-03試験、GENA-05試験、GENA-08試験及びGENA-21試験の結果から、本薬の有効性について、GENA-21b試験を主要な試験とし、12歳以下の小児を対象としたGENA-03試験、治療歴のない患者を対象としたGENA-05試験その他海外で実施されたGENA-01試験、GENA-08試験及びGENA-21試験を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血予防効果（ABRの減少）、並びに出血時及び手術時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、前述の6試験に加え、GENA-03試験の継続試験であるGENA-13試験、GENA-05試験の継続試験であるGENA-15試験も含めて、有害事象の発現状況、インヒビター発生の有無等を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 出血時投与の有効性について

申請者は、本薬の出血時投与時の有効性について、以下のように説明している。

事前に設定された4段階の評価基準（表15）に基づき、「著効」又は「有効」と判定された出血の割合は、GENA-01試験では94.4%（931/986件）、GENA-03試験では82.4%（89/108件）、GENA-05試験では92.9%（747/804件）、GENA-08試験では100%（28/28件）、GENA-21試験では92.5%（161/174件）、GENA-21b試験では74.9%（107/143件）であった。また、本薬1回又は2回の投与で止血が達成された出血の割合は、GENA-01試験では97.2%（894/920治療投与）、GENA-03試験では81.3%（83/102治療投与）、GENA-05試験では92.3%（695/756治療投与）、GENA-08試験では88.9%（24/27治療投与）、GENA-21試験では91.4%（159/174件）、GENA-21b試験では79.7%（114/143件）であった。なお、複数の出

血エピソードに対し同時に治療投与を行った場合は1治療投与とカウントした。これらの成績は、他のFVIII製剤で報告されている成績（「著効」又は「有効」と判定された出血の割合70.6～99%、1回又は2回の投与で止血が達成された出血の割合88.7～93%、Haemophilia. 2004; 10: 428-437、Haemophilia. 2001; 7: 242-249等）と遜色ない結果であった。

機構は、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既存のFVIII製剤と同程度と考える。いずれの臨床試験においても、本薬による高い止血効果が得られていることから、小児も含め、本薬の出血時投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 周術期の有効性について

申請者は、本薬の周術期の有効性について、以下のように説明している。

大手術32件（GENA-01試験：1件、GENA-03試験：5件、GENA-05試験：11件、GENA-08試験：4件、GENA-21試験：3件、GENA-21b試験：8件）、小手術21件（GENA-01試験：1件、GENA-05試験：15件、GENA-08試験：1件、GENA-21b試験：4件）の止血効果が、事前に設定された4段階の評価基準（表20）に基づき評価された。その結果、止血効果が「著効」又は「有効」と判定された手術の割合は大手術の90.6%（29/32件）、小手術の61.9%（13/21件）であった。大手術2件（GENA-05試験の中心静脈カテーテル留置、GENA-08試験の関節鏡検査）及び小手術1件（GENA-05試験の環状切除）は「やや有効」、小手術1件（GENA-05試験の環状切除）は「無効」と評価された。大手術1件（GENA-03試験の中心静脈カテーテル留置）及び小手術6件（GENA-05試験の中心静脈カテーテル留置5件、GENA-21b試験のステント除去1件）で総合的な評価が得られなかった。総合的な評価が「著効」又は「有効」であった割合が、大手術に比べて小手術で低い結果となったが、総合的な評価を得られなかった手術が小手術において6件と多かったこと、当該6件のうち血液専門医師の評価が得られた2件はいずれも血液専門医師に著効と評価されたこと、総合的な評価を得られた15件の小手術では、「著効」又は「有効」と評価された割合は86.7%（13/15件）と大手術と遜色ない結果であったことから、小手術でも大手術と同様に有効性が期待できると考える。

機構は、FVIII欠乏患者の手術時にはFVIIIの補充が必須であること、また、本薬による止血効果が確認されていることから、小児も含め、周術期における本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 定期的投与の有効性について

申請者は、本薬の定期的投与時の有効性の評価基準について、以下のように説明している。

GENA-21b試験では、定期的投与第Ⅱ期のABRが、GENA-01試験における出血時投与時のABR（58.1回/人・年）を50%下回ることを成功基準として設定した。ABRの50%の低減は、臨床的に意義がある基準としてFDAとの協議の上、決定された（Nuwiq Clinical review, Submission Tracking Number (STN): 12555/0）。

試験成績を踏まえた本薬の定期的投与時の有効性について、申請者は以下のように説明している。

GENA-21b試験の定期的投与第Ⅱ期のABR〔両側97.5%信頼区間〕は4.87〔3.96, 5.93〕回/人・年であり、両側97.5%信頼区間の上限は、事前に設定された評価の基準（29回/人・年）を下回った（表23）。また、GENA-21b試験の定期的投与時のABRはGENA-01試験の出血時投与のABR（58.1回/人・年）

と比較して結果として 90%以上の減少を示し、本薬の他の試験における定期的投与時の ABR も、同様に低い値であった（表 25）。

表 25 GENA-01 試験・GENA-03 試験・GENA-05 試験・GENA-08 試験・GENA-21 試験・GENA-21b 試験の ABR

| 試験番号 | 解析対象 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 中央値 [範囲] |
|----------|------------------|-------|---------------------------|------------------------------|
| GENA-01 | ITT (出血時投与) | 22 例 | 58.08 ± 30.78 | 54.5 [9.4, 129.8] |
| GENA-03 | PROPH (定期的投与) | 59 例 | 4.12 ± 5.22 ^{a)} | 1.90 [0, 20.7] ^{a)} |
| GENA-05 | | 103 例 | 4.69 ± 5.39 | 2.77 [0, 26.1] |
| GENA-08 | | 32 例 | 2.28 ± 3.73 ^{a)} | 0.90 [0, 14.7] ^{a)} |
| GENA-21 | | 66 例 | 3.05 ± 13.43 | 0.0 [0, 106.9] |
| GENA-21b | | 56 例 | 4.67 ± 6.46 | 2.04 [0, 26.8] |

a) ABR の評価は事前に計画されておらず、試験終了後に追加評価された。

さらに、本薬の定期的投与時の ABR は、既存の FVIII 製剤で報告されている定期的投与時の ABR（中央値 1.0~4.0、J Thromb Haemost. 2012; 10: 359-367、Haemophilia. 2013; 19: 691-697 等）と遜色ない結果であった。

機構は、GENA-21b 試験の有効性の評価基準について、GENA-01 試験における出血時投与の ABR (58.1 回/人・年) は FVIII 製剤の臨床試験で報告された値よりやや高い傾向にあり (Thromb Haemost 2017; 117: 252-261、N Engl J Med 2018; 379: 811-822 等)、GENA-01 試験の ABR (58.1 回/人・年) から 50%下回ることが定期的投与の有効性評価のための評価基準としてコンセンサスが得られているものとまでは判断できない。また、出血時投与の ABR は患者背景などの影響により臨床試験ごとに値がばらつくため、GENA-21b 試験の ABR を別の試験の ABR と比較して評価することには限界があると考えられる。

しかしながら、文献情報との比較ではあるが、本薬の定期的投与による出血傾向の抑制効果は、既存の FVIII 製剤と遜色ない結果であることから、提出された臨床試験成績から、小児を含め、定期的投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4 全集団と日本人集団における一貫性について

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

GENA-21b 試験で得られた有効性評価結果は、定期的投与第 II 期の ABR の中央値（表 23）は全集団 2.04 回/人・年に対し、日本人集団 3.04 回/人・年、止血効果が「著効」または「有効」と判定された出血の割合は全集団 74.9% (107/143 件) に対し、日本人集団 85.2% (23/27 件) であった。いずれの成績も全集団と日本人集団で矛盾のない結果が得られていることから、本薬の日本人での有効性も期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性について

重篤な有害事象は、GENA-01 試験において 2 例 3 件、GENA-03 試験において 5 例 7 件、GENA-05 試験³⁾において 48 例 88 件、GENA-08 試験において 2 例 2 件、GENA-21 試験において 5 例 6 件、GENA-21b 試験において 4 例 6 件、GENA-13 試験において 49 例中 21 例 (42.9%) に 30 件 (医療機器関連感

³⁾ITI 投与に関する継続試験が 2020 年 3 月まで実施され、本項の安全性は 20 年 月 日のデータロック日までの情報。

染、尿路感染各 3 件、カテーテル留置部位感染、発熱、血尿各 2 件、肺炎、骨腫、滑膜整復、虫垂炎、血腫、適用部位びらん、頭痛、上腹部痛、ヘルニア、医療機器閉塞、頭部損傷、腎仙痛、咽頭炎、医療機器損傷、多臓器不全、腹痛、嵌入爪、出血性関節症各 1 件)、GENA-15 試験において 48 例中 5 例 (10.4%) に 8 件 (肺炎 2 件、水痘、鼻出血、出血、胃炎、蜂巣炎、神経芽腫各 1 件) 認められた。これらの重篤な有害事象のうち、GENA-05 試験の第 VIII 因子抑制 30 件、発熱 4 件、発疹 1 件、GENA-13 試験の発熱 1 件は本薬との因果関係が否定されなかったが、その他は本薬との因果関係は否定された。転帰は、GENA-08 試験のてんかん重積状態、GENA-13 試験の多臓器不全が死亡、GENA-01 試験の肝硬変、GENA-05 試験の第 VIII 因子抑制 14 件、第 IX 因子抑制、1 型糖尿病、GENA-21b 試験の基底扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が未回復、GENA-05 試験の第 VIII 因子抑制 1 件、GENA-15 試験の神経芽腫が不明とされ、その他は軽快又は回復とされた。GENA-13 試験の多臓器不全は、自動車事故に起因し、本薬との因果関係は否定された。

本薬の小児に対する安全性について、GENA-03 試験及び GENA-05 試験の 12 歳以下における有害事象の発現割合は 83.2% (139/167 例) であり、GENA-01 試験、GENA-08 試験、GENA-21 試験及び GENA-21b 試験の 12 歳以上における有害事象の発現割合 51.1% (91/178 例) より高かった。12 歳以下において多く認められた発熱や感染症、外傷に関連する事象は、一般的に小児集団において多く起こることが予測される事象であり、その他の事象の発現について臨床的に問題となるような差異は認められなかった。以上から、12 歳以上と 12 歳未満の間で本薬の安全性プロファイルに明らかな違いはないと考える。

機構は、提出された臨床試験の成績から、12 歳未満の小児を含め、本薬は忍容可能と考える。

7.R.3.2 インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーについて

機構は、既存の FVIII 製剤において報告されているインヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーについて以下の検討を行った。

7.R.3.2.1 インヒビター発生について

申請者は、臨床試験において認められたインヒビターの発生について以下のように説明している。

FVIII 製剤による治療歴のない被験者を対象とした GENA-05 試験では、1 曝露日以降に 1 回以上インヒビター検査 (修正ベセスダ法 (ナイメゲン変法) で測定) を行った被験者 105 例のうち、データロック時 (20 年 月 日) までに 28 例 (26.7%) にインヒビターが発生し、うち 17 例が高力価陽性者であった。インヒビター検出時の曝露日数の中央値 [範囲] は 11.0 [4, 34] 日で、25 例では検出前の曝露日数が 20 日以下であった。

FVIII 製剤による治療歴のない血友病 A 患者では、遺伝子組換え FVIII 製剤投与後のインヒビターの発生割合は 28.2~42.9%であると報告されている (N Engl J Med. 2013; 368: 231-239, Haemophilia. 2018; 24(S1): P144 等)。GENA-05 試験におけるインヒビターの発生割合は 26.7%であることから、本薬のインヒビターの発生割合は既存の FVIII 製剤に比べ低いと考える。発生時期については、20 曝露日未満が多いとされる既報 (Semin Thromb Hemost. 2002; 28: 285-290) と矛盾しない結果であった。インヒビター発生については、既存の FVIII 製剤と同様に添付文書において注意喚起を行う。

7.R.3.2.2 ショック・アナフィラキシーについて

申請者は、ショック・アナフィラキシーについて以下のように説明している。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されなかった発疹等の過敏症反応に関する有害事象は、GENA-05 試験で発疹 5 例 5 件、過敏症 2 例 4 件、蕁麻疹 1 例 2 件が認められ、転帰は全て軽快又は回復とされた。ショック・アナフィラキシーが疑われる重篤な有害事象は認められなかった。

ショック・アナフィラキシーについては、本薬でも既存の FVIII 製剤と同様に発現リスクが否定できないため、既存の FVIII 製剤と同様に添付文書において注意喚起を行う。

機構は、インヒビターの発生及びショック・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やアレルギー反応を合併する可能性があること（Blood Coagul Fibrinolysis. 2009; 20: 225-9）、インヒビターによる中和作用が本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は重要であると考え。なお、申請者はインヒビターの発生割合は既存の FVIII 製剤に比し低いと説明しているが、機構は、GENA-05 試験及び GENA-15 試験結果から、本薬のインヒビターの発生割合は、既存の FVIII 製剤（30%程度、Blood. 2014; 124: 3389-97）より低いと結論づけることはできないと考える。今後、インヒビター発生に関して新たな情報が得られた場合には、適切に臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

製造販売後の定期的安全性最新報告（カットオフ日：20 年 月 日）において、本薬は国際誕生日（2014 年 7 月 22 日）以降に約 8 億 IU（平均投与量を 30 IU/kg、平均体重を 50 kg として推定約 56 万 5 千回分に相当）が販売され、累計 151 件の副作用報告が集積されている。2 件以上報告された事象は、第 VIII 因子抑制 36 件、発熱 6 件、血腫、関節痛各 4 件、アナフィラキシー反応、呼吸困難、発疹、蕁麻疹各 3 件、過敏症、悪心、嘔吐、そう痒症、四肢痛、薬効欠如、疲労、倦怠感、末梢腫脹、挫傷、転倒各 2 件であった。

申請者は、本薬の安全性検討事項（インヒビター発生、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓性事象）について、以下の検討を行った。

インヒビター発生は累積 40 件に認められた。ショック・アナフィラキシーについては、累積 12 件に過敏症・アナフィラキシーが報告され、そのうちアナフィラキシーは 4 件であり、4 件とも重篤であったが、転帰は全て軽快又は回復とされた。血栓塞栓性事象は、肺塞栓症 1 件（重篤）が報告された。肺塞栓症は、当該有害事象の発現後に明らかになった肝細胞癌に伴う過凝固状態に起因した可能性が示唆されたことから、本薬との因果関係は否定された。当該患者は最終的に髄膜出血のために死亡した。

以上より、現時点までの海外における本薬の市販後情報からは、臨床試験で認められない新たな安全性上の問題は認められていないことを確認した。

機構は、提出された臨床試験成績（7.R.3.1 及び 7.R.3.2）並びに製造販売後安全性情報（7.R.3.3）から、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、FVIII 活性が 1%未満の血友病 A 患者を対象とした、出血時及び手術時投与、並びに定期的投与に関する臨床試験成績から、本薬の有効性は期待され、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。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 出血時投与に関する用法・用量の設定について

出血時投与に関する用法・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。

出血時は、出血の重症度及び被験者の状態に応じて本薬 20~60 IU/kg を投与することと規定されていた。出血時の 1 回投与量の中央値 [範囲] は、GENA-01 試験では 30.0 [7, 61] IU/kg、GENA-03 試験では 40.0 [25, 88] IU/kg、GENA-08 試験では 32.1 [20, 53] IU/kg、GENA-21 試験で 34.1 [11, 64] IU/kg、GENA-21b 試験では 36.2 [17, 73] IU/kg であった。

以上の臨床試験における投与状況に加え、出血時には出血の部位、重症度及び患者の状態に応じて投与量を決定する必要があること、治療ガイドラインにおける FVIII 製剤の推奨用量、既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤における用法・用量の記載も考慮して、出血時投与に関する用法・用量は「通常、1 回体重 1 kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の症状に応じて適宜増減する」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意において、出血の重症度等に応じた投与量及び投与間隔の目安を情報提供することとした。また、臨床試験では手術時に本薬を投与した際の有効性に関する情報も得られていることから、本薬の投与を「急性期出血時の治療」のみに限定せず、手術時に投与することも可能と考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

7.R.5.2 定期的投与に関する用法・用量の設定について

定期的投与に関する用法・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。

定期的投与の基本的な用法・用量である 30~40 IU/kg を週 3 回又は隔日投与する用法・用量は、GENA-03 試験、GENA-08 試験、GENA-21 試験（定期的投与第 I 期）及び GENA-21b 試験（定期的投与第 I 期）で実施され、ABR が GENA-01 試験の出血時投与より低かったことから有効性が示されている（表 25）。

上記の基本的な用法・用量に加えて、GENA-21b 試験の定期的投与第 II 期では、被験者個人の PK データに基づく投与間隔の延長が検討された。GENA-21b 試験の治験実施計画書には、最高用量 65 IU/kg 及び目標 FVIII 活性のトラフ値 (0.01 IU/mL 以上) のみを規定し、投与間隔は、目標トラフ値を維持可能な最長日数を被験者ごとに PK データから算出して、被験者及び治験依頼者と協議の上で治験責任医師が決定する計画とされた。

GENA-21b 試験（定期的投与第 II 期）の投与量及び投与間隔は表 26 のとおりであり、投与間隔の中央値 [範囲] は 83.9 [12, 120] 時間であった。

表 26 GENA-21b 試験の定期的投与第Ⅱ期における投与量・投与間隔別の被験者数 (PROPH 集団)

| | <25 IU/kg | 25~<30 IU/kg | 30~40 IU/kg | >40~65 IU/kg | >65 IU/kg |
|-----------------|-----------|--------------|-------------|-----------------|-----------|
| 1日2回 (12時間間隔) | 0 | 0 | 0 | 1 ^{a)} | 0 |
| 2日に1回 (48時間間隔) | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 週3回 (56時間間隔) | 1 | 1 | 9 | 0 | 0 |
| 3日に1回 (72時間間隔) | 1 | 0 | 6 | 4 | 0 |
| 週2回 (84時間間隔) | 1 | 1 | 1 | 5 | 1 |
| 4日に1回 (96時間間隔) | 0 | 0 | 3 | 9 | 0 |
| 5日に1回 (120時間間隔) | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 |

a) 硬膜外血腫吸収目的に頻回の投与を要した例

GENA-21 試験においても GENA-21b 試験と同様に定期的投与第Ⅱ期が設定され、両試験における投与間隔別の有効性は表 27 のとおりであった。週 2 回以下 (投与間隔 84~120 時間) の間隔で投与された集団の ABR は、定期的投与第Ⅱ期全体及び定期的投与第Ⅰ期と同様に低かった。以上の試験成績から、投与量を 25~65 IU/kg、投与間隔を 2~5 日の範囲で患者の状態に応じて変更した場合にも、有効性が期待できると考える。

表 27 GENA-21 試験及び GENA-21b 試験の定期的投与期における ABR

| 評価 期間 | 投与間隔 | GENA-21 試験 ^{a)} (PROPH 集団) | | | GENA-21b 試験 (PROPH 集団) | | |
|----------|---------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------|----------------|
| | | 例数 | 平均値±標準偏差 | 中央値 [範囲] | 例数 | 平均値±標準偏差 | 中央値 [範囲] |
| 第Ⅰ期 | 隔日又は週3回 | 66 (65) | 4.48±13.14 (3.16±7.64) | 0 [0, 90.4] (0 [0, 34.2]) | 56 | 3.85±6.98 | 0 [0, 24.7] |
| 第Ⅱ期 | 全体 | 66 (65) | 3.05±13.43 (1.45±3.51) | 0 [0, 106.9] (0 [0, 17.5]) | 56 | 4.67±6.46 | 2.04 [0, 26.8] |
| | 週2回超 | 28 | 1.56±4.00 | 0 [0, 17.5] | 27 | 4.52±5.97 | 2.1 [0, 25.9] |
| | 週2回以下 | 38 (37) | 4.10±17.40 (1.32±3.16) | 0 [0, 106.9] (0 [0, 15.4]) | 29 | 4.82±6.98 | 2.0 [0, 26.8] |

a) GENA-21 試験下段括弧：ABR 最大値 106.9 の被験者を除いた結果。

治療歴のある 12 歳以下の被験者を対象とした GENA-03 試験では、定期的投与として 30~40 IU/kg を隔日又は週 3 回投与する用法・用量で有効性が示され (表 25)、実際の投与量の中央値 [範囲] は、1 回当たり 37.8 [26.0, 56.7] IU/kg であった。また、治療歴のない 0~12 歳の被験者を対象とした GENA-05 試験では、定期的投与として 1 回 20~50 IU/kg を投与する用法・用量で有効性が示され (表 25)、実際の投与量の中央値 [範囲] は 1 回当たり 33.4 [16.1, 96.0] IU/kg であった。

小児は一般的に FVIII の回収率が低く半減期が短いこと (J Thromb Haemost. 2008; 6: 1319-26)、カナダ方式の用量調節方法 (Dose-escalation protocol) では、週 1 回 50 IU/kg の投与から始め、出血が生じた場合は投与頻度を増やし投与量を減らすことが推奨されていること (治療ガイドライン)、及び、小児対象の臨床試験で 40~50 IU/kg を定期的に投与された被験者において安全性上の問題は生じなかったことから、定期的投与の用量として 30~50 IU/kg と設定することが適切と考える。また、GENA-21b 試験及び GENA-21 試験で検討された個別患者の PK データに基づく投与量及び投与間隔の調節は、12 歳未満の小児患者においても有用と考える。

なお、GENA-08 試験では 12 歳以上 18 歳未満の被験者の組入れを計画したが、結果的に組み入れられなかった。当該年齢層は GENA-13 試験に 6 例が組み入れられ、1 カ月当たりの出血エピソードの発現率に基づく有効性評価 (表 16) は定期的投与を受けた 6 例全例で「著効」であった。

一般的に FVIII の薬物動態は、前述のとおり小児では回収率が低く半減期が短い傾向があるが、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上では、大きく違わないことが知られており、治療ガイドライン及び既存の FVIII 製剤の用法・用量で 12 歳以上の小児と成人は区別されていない。以上から、12 歳以上 18 歳未満についても 18 歳以上と同様の用法・用量において有効性が期待できると考える。

機構は、臨床試験の設定に基づき、12 歳以上の小児及び成人における定期的投与の用法・用量を、通常、30~40 IU/kg を週 3 回又は隔日投与し、患者の状態に応じて最大 65 IU/kg を超えない用量で投与量及び投与間隔を 3~5 日間に調節することも可能と設定することは受入れ可能と考える。なお、調節時の用量が低い (25 IU/kg 未満) 患者で有効性が低下する傾向は示唆されていないことから、下限値 25 IU/kg を明記する必要性は低いと考える。また、申請用法・用量では投与間隔は 2~5 日の範囲とされているが、基本の投与間隔 (週 3 回又は隔日投与) との重複を整理し 3~5 日の範囲とすることが適切と考える。

12 歳未満の小児については、臨床試験において多くの被験者で 30~50 IU/kg の週 3 回又は隔日投与が行われ、有効性及び安全性が確認されていることから、当該用法・用量を設定することが適切と考える。ただし、12 歳未満の個別患者の PK データに基づく調節方法を検討した臨床試験成績がなく、FVIII の小児における一般的な PK の特徴 (回収率低く半減期短い) を考慮すると、12 歳未満と 12 歳以上では適切な投与間隔の範囲が異なる可能性があると考えられる。したがって、GENA-21 試験及び GENA21b 試験で PK データを考慮し調節した結果に基づき設定された投与量と投与間隔 (最大 65 IU/kg、3~5 日) は、12 歳未満の患者の用法・用量としては明記する必要はないものと考えられる。

7.R.5.3 注射速度について

申請者は、本薬の投与速度について、臨床試験では最大 4 mL/分で投与すると規定されていたこと、及び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、「1 分間に 4 mL を超える注射速度は避けること」と設定したと説明した。

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、1 分間に 4 mL を超えない速度で投与する旨を記載することは受入れ可能と判断した。なお、「ボラス注入」は急速注入を想起させることから、記載不要と判断した。

7.R.5.4 在宅自己投与について

FVIII 製剤による治療歴のない患者を対象とした GENA-05 試験では、医療機関での投与に加え在宅自己投与も可能とされ、在宅自己投与が実施された。GENA-05 以外の FVIII 製剤による治療歴のある患者を対象とした臨床試験では在宅自己投与実績の集計等はされていないが、いずれの臨床試験においても、在宅自己投与に関連する有害事象や投与手技上の問題は認められていない。

機構は、現時点で在宅自己投与に関する安全性上の特段の懸念は示唆されていないことを踏まえると、他の FVIII 製剤と同様に、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と考える。

以上の、7.R.5.1~7.R.5.4 における検討の結果、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】（変更案）

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。

1 分間に 4 mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、成人及び 12 歳以上の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。投与量は 1 回体重 1 kg 当たり 65 国際単位を超えない範囲で、投与間隔は 3～5 日の範囲で患者の状態に応じて適宜調節する。12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～50 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。

7.R.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。

本薬の使用実態下における安全性等を把握することを目的として、FVIII 欠乏患者（目標症例数：20 例（うち治療歴のない患者の目標症例数：5 例）、観察期間：2 年間）を対象とした使用成績調査の実施を計画している。目標症例数は、本邦における製造販売後の使用見込みから、4 年間の登録期間で収集が可能と考えられる例数として設定した。当該調査では、インヒビター発生及びショック・アナフィラキシーを含む有害事象の発現状況等を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験に組み入れられた日本人被験者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を実施することは必要である。製造販売後調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めて評価し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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考える。また、本薬は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて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。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 11 日

申請品目

| | |
|---------|---|
| [販 売 名] | ヌーイック静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 2500、同静注用 3000、同静注用 4000 |
| [一 般 名] | シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え) |
| [申 請 者] | 藤本製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 令和 2 年 1 月 29 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した審査上の論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、用法・用量について、以下の意見が出された。

- 定期的な投与について、基本的な用法・用量(30~40 IU/kg を週 3 回又は隔日で投与)と、患者の状態により適宜調節可能な用法・用量(65 IU/kg を超えない範囲を 3~5 日間隔で投与)の場合分けがわかりやすい記載とすることが望ましい。
- 成人、小児の別については、12 歳を境界とする年齢区分のみを簡潔に記載することでもよい。機構は、用法・用量を適切に記載整備するよう申請者に求め、申請者は了解した。また、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、使用実態下における有効性(出血状況等)についても情報収集することが望ましいとの意見が出された。

機構は、上記の意見を踏まえた対応を申請者に求め、申請者は、一般使用成績調査において、有効性(出血状況等)についても情報収集する計画とした。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 28 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 29 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追加の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 ・一般使用成績調査 | ・市販直後調査による情報提供 |

表 30 一般使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | FVIII 欠乏患者を対象として、本薬の安全性及び有効性を把握することを目的とする。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本薬が投与された FVIII 欠乏患者 |
| 観察期間 | 2 年間 |
| 予定症例数 | 20 例（過去に FVIII 製剤による治療歴のない患者 5 例を含む） |
| 主な調査項目 | 患者背景、本薬の使用状況、本薬以外の FVIII 欠乏に対する治療薬、臨床検査（FVIII 活性、インヒビターを含む）、有効性、有害事象（インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシーを含む）、重篤な副作用 |

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD 5.3.5.2-1）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。

3. 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、承認申請された効能・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。本品目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及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。1 分間に 4mL を超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～40国際単位を週3回又は隔日投与する。患者の状態に応じ、投与量は1回体重1kg当たり65国際単位を超えない範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節することもできる。12歳未満の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～50国際単位を週3回又は隔日投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|---|-----------------------------|
| ABR | Annualized bleeding rate | 年換算出血率 |
| AsBR | Annualized spontaneous bleeding rate | 年換算自然出血率 |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity | 時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BU | Bethesda unit | ベセスダ単位 |
| BVDV | Bovine viral diarrhea virus | ウシウイルス性下痢ウイルス |
| CL | Clearance | クリアランス |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| EPC | End of production cell | 生産培養終了時の細胞 |
| FIXa | Activated coagulation factor IX | 活性化血液凝固第 IX 因子 |
| FVIII | Coagulation factor VIII | 血液凝固第 VIII 因子 |
| FX | Coagulation factor X | 血液凝固第 X 因子 |
| FXa | Activated Coagulation factor X | 活性化血液凝固第 X 因子 |
| HAV | Hepatitis A virus | A 型肝炎ウイルス |
| HCP | Host cell protein | 宿主細胞由来タンパク質 |
| | | |
| HEK293F 細胞 | Human embryonic kidney cell 293F | ヒト胎児由来腎細胞 293F |
| HIV-1 | Human immunodeficiency virus -1 | ヒト免疫不全ウイルス 1 型 |
| ICH | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議 |
| ITI | Immune tolerance induction | 免疫寛容導入 |
| ITT | Intent-to-treat population | Intent-to-treat 解析対象集団 |
| IU | International units | 国際単位 |
| IVR | In vivo recovery | 生体内回収率 |
| | | |
| MCB | Master cell bank | マスター・セル・バンク |
| NZW | New zealand white | (ウサギの系統名) |
| PCR | Polymerase chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PPV | Porcine parvovirus | ブタパルボウイルス |
| PROPH | Study population of patients receiving prophylaxis | 定期的投与を受けた被験者集団 |
| PRV | Pseudorabies Virus | 仮性狂犬ウイルス |
| rFVIII | Recombinant coagulation factor VIII | 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 |
| SD | Sprague Drawley | (ラットの系統名) |
| SDS-PAGE | Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis | 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 |
| t _{1/2} | Half-life | 半減期 |
| V _{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| WCB | Working cell bank | ワーキング・セル・バンク |
| インヒビター | — | 血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------|----|---|
| 治療ガイドライン | — | 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 日本血栓止血学会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作成委員会 編 |
| 曝露日数 | — | 被験者が FVIII 製剤の投与を少なくとも 1 回受けた日を 1 曝露日と定義 |
| 本薬 | — | シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え) |