

## 審議結果報告書

令和6年2月29日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オビザー静注用500  
[一般名] スソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年6月30日

### [審議結果]

令和6年2月22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10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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和6年1月31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] オビザー静注用 500
- [一般名] スソクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和5年6月30日
- [剤形・含量] 1バイアル中にスソクトコグ アルファ (遺伝子組換え) 500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] スソクトコグ アルファは、遺伝子組換えブタ血液凝固第VIII因子類縁体 (分子量: 約175,000) であり、764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。H鎖はブタ血液凝固第VIII因子の1~752番目及び1419~1430番目のアミノ酸残基に相当し、L鎖はブタ血液凝固第VIII因子の1431~2114番目のアミノ酸残基に相当する。スソクトコグ アルファは、ベビーハムスター腎臓細胞により産生される。
- Susoctocog Alfa is a recombinant porcine blood coagulation factor VIII analogue (molecular weight: ca. 175,000) composed of an H-chain consisting of 764 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues. The H-chain corresponds to amino acid residues at positions 1-752 and 1419-1430 of porcine blood coagulation factor VIII, and the L-chain corresponds to amino acid residues at positions 1431-2114 of porcine blood coagulation factor VIII. Susoctocog Alfa is produced in Baby hamster kidney cells.
- [構造] アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

## H 鎖

AIRRYYLGA V ELSWDYRQSE LLRELHVDTR FPATAPGALP LGPSVLYKKT  
VFVEFTDQLF SVARPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVVTLK NMASHPVSLH  
AVGVSEFWKSS EGAEYEDHTS QREKEDDKVL PGKSQTYVWQ VLKENGPTAS  
DPPCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLTRERT QNLHEFVLLF  
AVFDEGKSWH SARNDSWTRA MDPAPARAQP AMHTVNGYVN RSLPGLIGCH  
KKSVMYWHVIG MGTSPEVHSI FLEGHTFLVR HHRQASLEIS PLTFLTAQTF  
LMDLGQFLLF CHISSHHHGG MEAHVRVESC AEEPQLRRKA DEEEDYDDNL  
YDSDMDVVRL DGDDVSPFIQ IRSVAKKHPK TWVHYISAE EDWDYAPAVP  
SPSDRSYKSL YLNSGPQRIG RKYKKARFVA YTDVTFKTRK AIPYESGILG  
PLLYGEVGD TLLIIFKNKAS RPYNIYPHGI TDVSALHPGR LLKGWKHLKD  
MPILPGETFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSSINLE KDLASGLIGP  
LLICYKESVD QRGNQMSDK RNVILFSVFD ENQSWYLAEN IQRFLPNPDG  
LQPQDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SVGAQTDFLS  
VFFSGYTFKH KVMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWVL GCHNSDLRNR  
GMTALLKVYS CDRDIGDYD NTYEDIPGFL LSGKNVIEPR SFAQNSRPPS  
ASAPKPPVLR RHQR

## L 鎖

DISLPTFQPE EDKMDYDDIF STETKGEDFD IYGEDENQDP RSFQKRTRHY  
FIAAVEQLWD YGMSESPRAL RNRAQNGEVP RFKKVVFREF ADGSFTQPSY  
RGELNKHGL LGPYIRAEVE DNIMVTFKNQ ASRPYSFYSS LISYPDDQEQ  
GAEPRHNFVQ PNETRITYFWK VQHMAPTED EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH  
SGLIGPLLIC RANTLNAAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENVERN  
CRAPCHLQME DPTLKENYRF HAINGYVMDT LPGLVMAQNQ RIRWYLLSMG  
SNENIHSIHF SGHVFSVRKK EEYKMAVYNL YPGVFETVEM LPSKVGIWRI  
ECLIGEHLQA GMSTTFLVYS KECQAPLGMA SGRIRDFQIT ASGQYGQWAP  
KLARLHYSGS INAWSTKDPH SWIKVDLLAP MIIHGIMTQG ARQKFSSLYI  
SQFIIMYSLD GRNWQSYRGN STGTLMVFFG NVDASGIKHN IFNPPIVARY  
IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMQNKAISDS QITASSHLSN  
IFATWSPSQA RLHLQGRINA WRPRVSSAE WLQVDLQKTV KVTGITTQGV  
KSLLSMYVK EFLVSSSQDG RRWTLFLQDG HTKVFQGNQD SSTPVVNALD  
PPLFTRYLRI HPTSWAQHIA LRLEVLGCEA QDLY

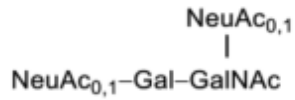
H 鎖 S44、H 鎖 N214、H 鎖 N240、H 鎖 S366、H 鎖 S746、H 鎖 S750、L 鎖 T6、L 鎖

N162、L鎖 N470：糖鎖結合

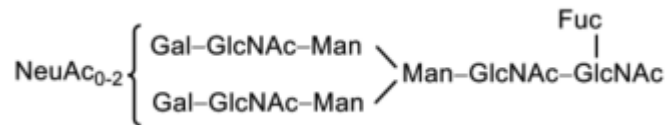
H鎖 Y346、H鎖 Y351、H鎖 Y718、H鎖 Y719、H鎖 Y723、L鎖 Y16、L鎖 Y32：硫酸化

主な糖鎖構造の推定構造：

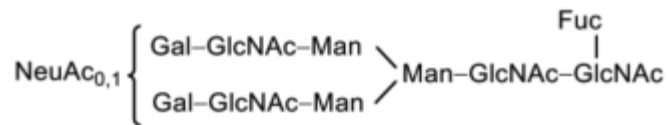
H鎖 S44、H鎖 S366、H鎖 S746、H鎖 S750、L鎖 T6



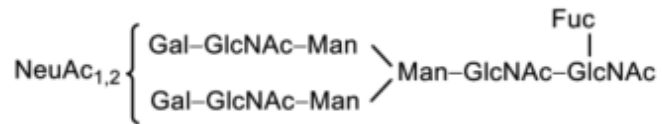
H鎖 N214



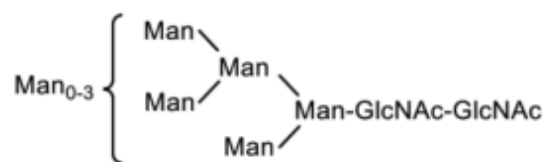
H鎖 N240



L鎖 N162



L鎖 N470



分子式：C<sub>7427</sub>H<sub>11322</sub>N<sub>2016</sub>O<sub>2163</sub>S<sub>56</sub>（タンパク質部分、2本鎖）

H鎖 C<sub>3911</sub>H<sub>5972</sub>N<sub>1050</sub>O<sub>1137</sub>S<sub>26</sub>

L鎖 C<sub>3516</sub>H<sub>5350</sub>N<sub>966</sub>O<sub>1026</sub>S<sub>30</sub>

分子量：約 175,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第506号、令和3年3月11日付け薬生薬審  
発0311第1号）

[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、本品目の後天性血友病 A 患者における出血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]

後天性血友病 A 患者における出血抑制

#### [用法及び用量]

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和5年12月22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] オビザー静注用 500  
[一般名] スコクトコグ アルファ (遺伝子組換え)  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年6月30日  
[剤形・含量] 1バイアル中にスコクトコグ アルファ (遺伝子組換え) 500単位を含有する用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

後天性血友病 A 患者における出血抑制

## [申請時の用法・用量]

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。  
初回投与量は 200 U/kg とする。その後は、出血の種類及び程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

## [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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	6
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.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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.....	13
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.....	17
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.....	37
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	37

## [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

AHA は、FVIII に対する自己抗体（インヒビター）の出現による FVIII 活性の著しい低下によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤かつ致命的な出血症状を呈する場合がある。AHA 患者に対する基本的な治療は、出血症状に対する止血治療及びインヒビターの消失を図る免疫抑制療法を並行して行うことである。現在、本邦では、止血治療において FVIII を迂回する血液凝固反応により止血を誘導するバイパス製剤（rFVIIa 製剤、aPCC 製剤（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）及び FX/FVIIa 製剤）が使用されている。また、抗血液凝固第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体製剤が AHA 患者における出血傾向の抑制を効能又は効果として承認されている。

本薬は、B ドメインを欠損させたブタ配列由来の遺伝子組換え型 FVIII（rpFVIII）製剤である。本薬はヒト血液中でも FVIII 活性を有する一方でヒト FVIII（hFVIII）に対するインヒビターによる失活をある程度免れると考えられることから、本薬投与により AHA 患者における FVIII 活性を補い止血効果を示すことが期待され開発された。

今般、AHA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（TAK-672-3001 試験）の成績等に基づき、本薬の製造販売承認申請が行われた。なお、本薬は、2014 年 10 月に米国で、2015 年 11 月に欧州で承認され、2023 年 11 月現在 30 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

ブタ脾臓由来 cDNA からクローニングした pFVIII の重鎖（A1-A2）及び軽鎖（A3-C1-C2）の遺伝子配列を発現ベクターに挿入し、さらに重鎖と軽鎖の間にリンカー<sup>1)</sup>を挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を BHK 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドライン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、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、種培養、拡大培養（1）、拡大培養（2）、生産培養・ハーベスト、陽イオン交換クロマトグラフィー、有機溶剤／界面活性剤によるウイルス不活化、陰イオン交換クロマトグラフィー（1）、XXXXXXXXXX膜・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（2）、ウイルスろ過、ろ過・充てん及び試験・保管からなる。

重要工程は、拡大培養（2）、生産培養、陽イオン交換クロマトグラフィー、有機溶剤／界面活性剤によるウイルス不活化、陰イオン交換クロマトグラフィー（1）、XXXXXXXXXX膜・ろ過、ウイルスろ過及びろ過・充てんとされている。

<sup>1)</sup> pFVIII の B ドメインの C 末端アミノ酸 12 個及び N 末端アミノ酸 12 個をコードする遺伝子配列

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 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、原薬の製造工程では、宿主細胞である BHK 細胞の他に、MCB の凍結用培地及び拡大培養においてニュージーランド産ウシ由来胎仔血清が使用されており、これらの原材料は生物由来原料基準に適合している。

MCB、WCB 及び EOPC 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加工/未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス (PCR 法) 及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、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の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス (PCR 法) 及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は、工程内管理試験として設定されている。

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 (log <sub>10</sub> )			
	X-MuLV	PRV	Reo-3	MMV
陽イオン交換クロマトグラフィー	1.6	1.1	2.6	1.2
有機溶剤/界面活性剤によるウイルス不活化	5.8	>5.0	未実施	未実施
陰イオン交換クロマトグラフィー (1)	1.8	1.1	1.5	1.0
ウイルスろ過	≥4.6	≥5.5	≥6.2	>5.7
総ウイルスクリアランス指数	≥13.8	>12.7	≥10.3	>7.9

### 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、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の変更である (変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする)。なお、第 I 相試験には変更前製法、第 II 相試験には変更前製法及び申請製法、第 II/III 相及び第 III 相試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、変更前後の原薬の品質特性の同等性/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 (陰イオン交換クロマトグラフィー (1) XXXXXXXXXX) を用いて実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端のアミノ酸配列、高次構造及び熱安定性 (円偏光二色性分析、示差走査熱量測定法、蛍光分光法)、ジスルフィド結合、金属結合部位、翻訳後修飾 ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 硫酸化、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 酸化及び脱アミド化)
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、分子量、等電点、切断体、吸光係数
糖構造	N-結合型糖鎖プロファイル、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、O-結合型糖鎖プロファイル、単糖含量、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
生物学的性質	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、FVIII 活性 ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )



### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、目的物質とは重鎖の ██████████ が異なる 2 種類の ██████████ が目的物質関連物質とされた。また、類縁物質A\*、類縁物質B\* 及び類縁物質C\* 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管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

ウシ胎仔血清、不純物A\*、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来 RNA、不純物B\*、不純物C\*、凍結保存培地、拡大培養培地、生産培養培地、不純物D\* 及び精製緩衝液が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。宿主細胞由来タンパク質は原薬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（ウェスタンブロット、ペプチドマップ、糖鎖プロファイル）、pH、純度試験（SDS-PAGE、イオン交換液体クロマトグラフィー、サイズ排除液体クロマトグラフィー、宿主細胞由来タンパク質）、エンドトキシン、微生物限度、定量法及び生物活性（████████、████████）が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、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

試験名	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	≤ ████████ °C	36 カ月	ポリエチレンテレフタレート共重合体製容器及び高密度ポリエチレン製キャップ

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。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレンテレフタレート共重合体製容器及び高密度ポリエチレン製キャップを用いて ████████ °C 以下で保存するとき、36 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 ガラスバイアル（容量 ████████ mL）当たり、有効成分を 500 単位含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、ポリソルベート 80、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、精製白糖、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩及びクエン酸ナトリウム水和物が添加剤として含まれる。添付溶解液として、ガラス製シリンジ（容量 ████████ mL）に充てんされた 1.0 mL の日本薬局方注射用水が添付される。また、製剤を添付溶解液に溶解する際に用いる溶解器が添付されており、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、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻締め及び試験・保管からなる。重要工程は、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥及び巻締めとされている。

また、添付溶解液の製造工程は、注射用水の製造、注射用水の調製・ろ過、ろ過・充てん、最終滅菌及び試験からなる。重要工程はろ過・充てん及び最終滅菌とされている。

それぞれ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 及び C（申請製法）とする）。なお、国内第 II/III 相試験（TAK-672-3001 試験、7.2 参照）には製法 C による製剤が使用された。その他の海外で実施された臨床試験については、第 I 相試験には製法 A、第 II 相試験には製法 A 及び製法 B、第 II/III 相及び第 III 相試験には製法 B による製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：[ ] の変更
- 製法 B から製法 C：[ ] 及び [ ] の変更

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

### 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、再溶解時間、確認試験（ウェスタンブロット）、pH、純度試験（SDS-PAGE、イオン交換液体クロマトグラフィー、サイズ排除液体クロマトグラフィー）、水分、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、タンパク質含量（サイズ排除液体クロマトグラフィー）、定量法及び生物活性（[ ]、[ ]、[ ]）が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

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

試験名	製剤製法 <sup>a)</sup>	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態 <sup>b)</sup>
長期保存試験	製法 C	6	5±3℃	36 カ月	ガラスバイアル及び ETFE コーティング ブチルゴム栓
加速試験	製法 C	5	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	製法 B	1	総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25±2℃		

a) 原薬の製法は申請製法である。

b) 光安定性試験は [ ] の製剤、アルミ箔で覆った製剤及び二次包装（紙箱）された製剤を用いて実施

長期保存試験及び加速試験では、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。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び ETFE コーティングブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

## 2.3 品質の管理戦略

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関して、海外での初回承認後に CQA の包括的な再評価が行われ、以下の CQA が特定された。

CQA：pH、性状、エンドトキシン、外来性ウイルス、マウス微小ウイルス、バイオバーデン、マイ

コプラズマ、力価、          、総タンパク質濃度、純度（重鎖+軽鎖、単鎖）、純度（ウェスタンブロット）、宿主細胞タンパク質、残存宿主細胞 DNA、残存ウシ血清アルブミン、残存ウシ免疫グロブリン G、グリコシル化（                          ）、分子サイズ分布（高分子量種）、分子サイズ分布（低分子量種）、分子サイズ分布（                          ）、一次配列/構造（ペプチドマップ）、高次構造（円偏光二色性）、サイズバリエーションのプロファイル、脱アミド化、酸化、          、                          、                          、                          

- 工程の特性解析  
各工程が CQA に及ぼす影響に係る解析に基づき、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。

## 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

本薬の効力を裏付ける試験（マウス及びイヌを用いた *in vivo* 試験）、並びに中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を評価した安全性薬理に関する試験の成績が提出された<sup>2)</sup>。また申請者は、本薬の効力は、原薬の生物活性等に係る品質特性の評価（2.1.5 参照）からも裏付けられると説明している。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vivo* 試験

##### 3.1.1.1 FVIII KO マウスの尾切断モデルによる評価（CTD 4.2.1.1-1）

FVIII-KO マウス（雌又は雄計 7~8 匹/群）に本薬（10、48、76、120 及び 190 U/kg）又は溶媒を静脈内投与し、尾切断を行った後の生存を観察したところ、本薬投与量に依存的な生存率の上昇が確認された。また、尾切断後の体重減少を指標として失血量を評価したところ、本薬投与量に依存的な減少が確認された。

##### 3.1.1.2 血友病 A イヌにおける評価（CTD 4.2.1.1-2）

重症血友病 A イヌ（雌又は雄計 2~4 匹/群）に本薬（3、25 及び 100 U/kg）を静脈内投与し、爪上皮を損傷した後の出血時間を 12 分間観察したところ、25 及び 100 U/kg ではすべてのイヌで出血時間の短縮が確認された。

### 3.2 安全性薬理試験（CTD 4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2）

本薬の中枢神経系、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。

<sup>2)</sup> いずれも製造販売承認申請時に原資料へのアクセスができなかったため、参考資料として提出された。なお、安全性薬理に関する試験（4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2）は、試験実施当時、GLP 適合確認を受けた試験実施施設において、GLP 適合試験として実施されている。

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	サル（雌雄各 1 匹/群）	一般状態	1000 U/kg	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.2-1 (参考資料)
	サル（雌雄各 6 匹/群）		825 U/kg		4.2.3.2-2 (参考資料)
心血管系	サル（雌雄各 1 匹/群）	心拍数、血圧	1000 U/kg	本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.3.2-1 (参考資料)
	サル（雌雄各 6 匹/群）	心電図	825 U/kg		4.2.3.2-2 (参考資料)
呼吸系	サル（雌雄各 1 匹/群）	一般状態、呼吸数	1000 U/kg	本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.3.2-1 (参考資料)
	サル（雌雄各 6 匹/群）	一般状態	825 U/kg		4.2.3.2-2 (参考資料)

### 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する。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する。

## 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

本薬の薬物動態に関する資料として、血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された<sup>3)</sup>。血漿中の FVIII 活性は、凝固一段法及び/又は合成基質法により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは合成基質法で得られた血漿中 FVIII 活性値から算出されており、平均値±標準偏差を示す。

### 4.1 吸収

本薬の吸収に関して、血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

#### 4.1.1 単回投与

##### 4.1.1.1 血友病 A イヌの単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

重症血友病 A イヌ<sup>4)</sup>に本薬又は血漿由来ブタ FVIII (pdpFVIII) 製剤<sup>5)</sup>が単回静脈内投与され、血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。投与量比をやや下回って AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub>が投与量依存的に増加する傾向が認められた。

申請者は、本薬の AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub>が投与量比をやや下回って増加したことについて、各投与量投与時の血漿中 FVIII 活性には顕著な個体間差がみられたことから、個体間差を考慮すると投与量比を下回った程度は限定的なものとする説明している。

<sup>3)</sup> いずれも製造販売承認申請時に原資料へのアクセスができなかったため、参考資料として提出された。

<sup>4)</sup> 自然発生した突然変異例 (Seminars in Hematology 1994; 31: 56-59) を系統維持した動物であり、内因性 FVIII 活性及び FVIII 抗原は認められていない。

<sup>5)</sup> Hyate:C (本報告書作成時点では本邦で承認されていない)

表 6 血友病 A イヌにおける単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (U/kg)	本薬			pdpFVIII 製剤		
	3	25	100	3	25	100
動物数 (匹)	雄 1 雌 2	雌雄各 1 <sup>b)</sup>	雄 3 雌 1	雌雄各 1 <sup>b)</sup>	雌雄各 1 <sup>b)</sup>	雄 3 雌 1
AUC <sub>0-t</sub> (U・h/dL)	94±18	726, 1635	3205±2532	11, 64	170, 358	1152±511
AUC <sub>0-∞</sub> (U・h/dL)	157±49.97	762, 1950	3399±2569	22.1, 104	206, 425	1220±506
C <sub>max</sub> (U/dL)	20.9±1.65	110, 141	466±162	8.20, 9.10	33.0, 42.7	143±5.65
T <sub>max</sub> (h) a)	0.27 [0.25, 0.50]	0.25, 1.0	0.25 [0.23, 0.40]	0.25, 0.25	0.25, 0.50	0.38 [0.25, 0.50]
CL ( (dL/kg) /h)	0.023±0.01	0.014, 0.036	0.049±0.04	0.029, 0.136	0.059, 0.121	0.092±0.034
V <sub>dss</sub> (dL/kg)	0.184±0.02	0.275, 0.284	0.429±0.19	0.359, 0.380	0.758, 0.872	1.048±0.31
t <sub>1/2</sub> (h)	5.874±1.97	5.785, 13.58	8.409±1.90	1.839, 8.677	5.077, 9.079	9.257±1.28

a) 中央値 [範囲]

b) 2 例のため各個体値を記載

#### 4.1.1.2 カニクイザル単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-2)

カニクイザルに本薬又は pdpFVIII 製剤が単回静脈内投与され、血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は投与量比例的に増加する傾向が認められた。

表 7 カニクイザルにおける単回静脈内投与時のベースライン補正後の薬物動態パラメータ

投与量 (U/kg)	本薬		pdpFVIII 製剤
	49.5	77	100
動物数 (匹)	雄 4	雄 4	雄 3 <sup>b)</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (U・h/dL)	826±298	1011±710	255±213
AUC <sub>0-∞</sub> (U・h/dL)	944±276	1443±1390	91.8, 934 <sup>c)</sup>
C <sub>max</sub> (U/dL)	107±22.6	169±32.2	78.7±20.4
T <sub>max</sub> (h) a)	0.98 [0.33, 1.00]	0.33 [0.33, 0.87]	0.70 [0.33, 1.20]
CL ( (dL/kg) /h)	0.056±0.02	0.085±0.05	0.107, 1.09 <sup>c)</sup>
V <sub>dss</sub> (dL/kg)	0.576±0.33	0.806±0.26	1.54, 3.21 <sup>c)</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	6.71±3.61	8.33±5.09	1.32, 18.7 <sup>c)</sup>

a) 中央値 [範囲]

b) AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> 以外のパラメータは、3 匹中 1 匹でパラメータ算出に必要な測定値が十分得られなかったため、残りの 2 匹の各個体値を示す。

c) AUC<sub>0-∞</sub> が 934 U・h/dL、CL が 1.09 (dL/kg) /h、V<sub>dss</sub> が 3.21 dL/kg、t<sub>1/2</sub> が 18.7 h であったサルの AUC<sub>extrap</sub> は 20% より高値だった。

#### 4.1.2 反復投与

##### 4.1.2.1 カニクイザル 4 日間反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-3)

カニクイザルに本薬又は pdpFVIII 製剤が 12 時間ごとに合計 8 回 (4 日間) 反復静脈内投与され、血漿中の FVIII 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。投与 1 日目及び 4 日目のいずれにおいても、同量投与したときの曝露量は、pdpFVIII 製剤よりも本薬の方が高かった。

表 8 カニクイザルにおける反復静脈内投与時のベースライン補正後の薬物動態パラメータ

投与期間 (日)	本薬				pdpFVIII 製剤	
	1		4 <sup>a)</sup>		1	4 <sup>a)</sup>
投与量 (U/kg)	40		100		100	
動物数 (匹)	雄 2 雌 3	雄 3 雌 2	雄 2 雌 3	雄 3 雌 2	雌雄各 3	
AUC <sub>t</sub> (U・h/dL)	276±104	1585±865	835±342	2743±1241	574±321	1372±507
C <sub>max</sub> (U/dL)	73±9.24	230±66.5	131±22.3	362±90.5	101±28	210±53.5
C <sub>min</sub> (U/dL)	—	—	23±26.2	142±95.0	—	40±32.4
C <sub>avg</sub> (U/dL)	—	—	70±28.5	229±103	—	114±42.3
T <sub>max</sub> (h) <sup>b)</sup>	0.50 [0.50, 1.00]		—		0.50 [0.50, 1.00]	—
CL ( (dL/kg) /h)	—	—	0.067±0.06	0.042±0.02	—	0.085±0.04
V <sub>dss</sub> (dL/kg)	—	—	0.575±0.31	0.566±0.09	—	1.038±0.53
Peak trough fluctuation (%) <sup>c)</sup>	—	—	214±189	110±45.9	—	161±67.6

a) 定常状態のデータ

b) 中央値 [範囲]

c) ピーク時の値とトラフ時の値を比較したときの変動率

#### 4.1.2.2 トキシコキネティクス試験 (カニクイザルの 90 日間反復投与試験、CTD 4.2.2.2-4)

カニクイザル (雌雄各 6 匹/群) に本薬 82.5、247.5、825 U/kg/日、pdpFVIII 製剤 100 U/kg/日又は本薬の溶媒が 1 日 1 回最大 90 日間反復静脈内投与され、投与 1 日目及び 7 日目 (採血可能な個体からは投与 28 日目及び 90 日目も採取) の投与前並びに投与 1 時間後及び 6 時間後までの計 6 点 (28 日目及び 90 日目も採取する場合は計 12 時点) で血漿中 FVIII 活性が測定された。血漿中 FVIII 活性は表 9 のとおりであった。投与前の FVIII ベースライン値は投与 1 日目よりも 7 日目が高く血漿中 FVIII の蓄積性が認められ、また投与 1 日目及び 7 日目では投与 1 時間後に FVIII 活性が上昇した。一方で、投与 28 日目及び 90 日目では血漿中 FVIII 活性は顕著に低下した。

申請者は、抗 pFVIII 中和抗体が産生され、サルの内因性 FVIII と交差反応したことにより血漿中 FVIII 活性の低下が起きたものと考察している。

表 9 カニクイザルにおける反復静脈内投与時の血漿中 FVIII 活性 (U/dL) の平均値

投与期間	動物数 (匹)	測定時点	投与量 (U/kg/日)				pdpFVIII 製剤
			本薬				
			0	82.5	247.5	825	
1 日目	雌雄各 6	投与前	269.33	294.25	304.83	257.25	325.42
		1 時間	268.97	535.25	804.83	1780.58	416.08
		6 時間	271.67	413.17	687.17	1503.5	375.83
7 日目	雌雄各 6	投与前	327.17	281.33	517.33	610.5	364.08
		1 時間	234.67	504.17	1078.25	2219.75	384.75
		6 時間	264.08	414.67	866.67	1676.33	304.83
28 日目	雌雄各 4	投与前	286.38	48	46.75	15.13	100.88
		1 時間	293.25	42.88	38.57	15.63	121.38
		6 時間	305.38	36.38	35.75	20.5	128
90 日目	雌雄各 2	投与前	343.25	29.25	54.33	30.33	232.25
		1 時間	316.25	32.25	53.33	27	210.25
		6 時間	352.25	28.75	59	27.33	215

## 4.2 分布

血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いた吸収性評価試験で得られた V<sub>dss</sub> の値は同程度であり、投与

した本薬の大部分は循環血中に存在し、それ以外の組織や臓器には分布しないと考えられることから、分布に関する試験は実施されていない。

#### 4.3 代謝及び排泄

本薬は他の外因性タンパク質を投与した場合と同様に、最終的に各構成アミノ酸に代謝され、その代謝経路は一般に解明されていることから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

#### 4.4 薬物動態学的薬物相互作用

本薬の薬物動態学的薬物相互作用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

申請者は、血友病 A イヌ及びカニクイザルにおいて pdpFVIII 製剤より本薬の方が CL が低く、曝露量が高くなったこと (4.1 参照) について、B ドメインが欠損した遺伝子組換え FVIII である本薬では、ブタ血漿由来の完全長 FVIII である pdpFVIII 製剤と比較し、アシアロ糖タンパク質受容体に対する親和性<sup>6)</sup> が低くなり FVIII 体内消失に時間がかかるようになることが一因と考えられると説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された薬物動態試験成績より、本薬の非臨床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

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び免疫原性試験が提出された<sup>7)</sup>。なお、本項において、本薬は凍結乾燥製剤を滅菌水で溶解した溶液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いて、本薬の単回投与毒性試験が実施された (表 10)。本薬投与による、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	投与量 (U/kg)	主な所見	概略の致死量 (U/kg)	CTD
雄 カニクイザル	静脈内	本薬 49.5、77 又は pdpFVIII 製剤 100	なし <sup>a)</sup>	>77	4.2.3.1-2 (参考資料)

a) pdpFVIII 製剤投与群の 1 例では投与直後にアレルギー反応と考えられる掻痒が認められ、短時間で衰弱したためアナフィラキシーに対する治療がなされたが、投与約 4 時間後に死亡した。

##### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いて、本薬の反復投与毒性試験が実施された (表 11)。本薬群では投与 28 日目以降に、内因性 FVIII に交差反応を示す pFVIII に対する中和抗体の産生及び FVIII 活性の低下が認められ、

<sup>6)</sup> FVIII の B ドメインはアシアロ糖タンパク質受容体に高い親和性 ( $K_d \approx 2 \text{ nM}$ ) で結合する (J Thromb Haemost 2005; 3: 1257-65)。

<sup>7)</sup> いずれも製造販売承認申請時に原資料へのアクセスができなかったため、参考資料として提出された。反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2) は、試験実施当時、GLP 適合確認を受けた試験実施施設において、GLP 適合試験として実施された。

aPTT の延長、出血傾向を示唆する所見（関節内・軟部組織出血）及び腎臓における糸球体症が認められた。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (U/kg)	主な所見	無毒性量 (U/kg)	CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	90 日間 <sup>a)</sup> (1 回/日)	溶媒 <sup>b)</sup> 、 本薬 82.5、247.5、825 又は pdpFVIII 製剤 100	投与 28 日目以降 <sup>c)</sup> 本薬群：aPTT の延長、赤血球 数系パラメータへの影響（赤 血球数の減少、網状赤血球数 の増加等）、黒色便、関節内・ 軟部組織出血、腎臓における 糸球体症 <sup>d)</sup>  pdpFVIII 製剤群：脾臓重量の 増加、脾臓リンパ過形成、糸 球体症 <sup>d)</sup>	825 <sup>e)</sup>	4.2.3.2-2 (参考資料)

a) 投与 8、29 及び 91 日目に各群雌雄各 2 例を安楽死させ、剖検及び病理組織学的検査が行われた。

b) 本薬から活性本体である rpFVIII を除いたコントロール製剤（1 バイアル当たり、塩化ナトリウム 8.8 mg、クエン酸ナトリウム水和物 1.5 mg、精製白糖 2 mg、トロメタモール 0.6 mg、塩化カルシウム水和物 0.2 mg 及びポリソルベート 80 0.05 mg を含有する製剤）を 1mL の滅菌水で溶解した溶液が用いられた。

c) 本薬又は pdpFVIII 製剤を投与した全ての動物で抗 pFVIII 中和抗体が確認された。

d) 免疫複合体の沈着に伴う所見と判断された。

e) 28 日目以降に認められた所見は、異種タンパク質への免疫応答（抗体産生）に伴う二次的な変化であり、本薬の毒性ではないと判断された。

### 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なかった。

### 5.4 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なかった。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されなかった。

申請者は、本薬をマウス又はカニクイザルに反復投与することにより、抗 pFVIII 中和抗体の産生が認められたこと（5.2 及び 5.7.1 参照）、及び正常動物に本薬を投与した場合、凝固因子の過剰に伴う凝固促進により、流産及び胎盤介在性の合併症を引き起こすと考えられることから（Haematol. 2012; 157: 529-42）、本薬を用いた生殖発生毒性試験を実施する意義は低いと説明している。

### 5.6 局所刺激性試験

本薬を用いた局所刺激性試験は実施されなかった。

本薬の静脈内投与時の局所刺激性は反復投与毒性試験（5.2 参照）の成績を基に評価され、本薬の投与部位における病理組織学的変化（血管周囲の混合細胞性炎症、皮下出血等）は溶媒群と同程度であり、本薬の局所刺激性に係る忍容性は良好であると、申請者は説明している。なお、反復投与毒性試験に用いられた製剤と申請製剤の局所刺激性に関連する品質特性（浸透圧、pH 等）は類似していると考えられることから、申請製剤が局所刺激性を示す可能性は低いと、申請者は説明している。



## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 免疫原性試験

rhFVIIIで事前感作した血友病 A マウス<sup>8)</sup>の、本薬に対する免疫原性を評価する試験が実施された(表12)。本薬 100 U/kg 投与により、抗 pFVIII中和抗体の産生が認められた。

表 12 免疫原性試験

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌雄血友病 A マウス <sup>a)</sup>	本薬又は pdpFVIII 製剤 1、10 又は 100 U/kg を 1 日 1 回 4 週間静脈内投与し、最終投与 2 週間後に抗 pFVIII抗体及び抗 FVIII中和抗体を ELISA 法及びベセスダ法にて測定。	本薬又は pdpFVIII 製剤 100 U/kg 投与により抗 pFVIII 抗体及び/又は抗 FVIII 中和抗体の産生が認められた。なお、抗 hFVIII 抗体と、抗 pFVIII 抗体の発現に相関は認められなかった。	4.2.3.7.2-1 (参考資料)

a) rhFVIII 100 U/kg を週 1 回計 5 回静脈内投与し、最終投与 16~21 週間後に抗 hFVIII 抗体が陽性であった個体を使用。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 妊婦等への投与について

機構は、本薬の生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本薬を妊婦等に投与した場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本薬に含まれる pFVIII は、内因性 FVIII と類似の構造を有し同等に作用するものであり、AHA 患者に対して正常な血液凝固バランスに戻すことを意図したタンパク質補充療法として投与されるため、生殖発生毒性の懸念は低いと考える (Birth Defects Res. 2009; 86: 176-203)。本薬の分子量 (約 175 kDa) を踏まえると、胎盤通過性は低いと考えられること (Clin Pharmacokinet. 2004; 43: 487-514)、性成熟に達したカニクイザルを用いて本薬を最高 825 U/kg まで反復投与した毒性試験において、病理組織学的検査の結果、生殖器官への影響は認められなかったことから、本薬の過量投与に伴い生殖器、受胎能、胚・胎児発生に影響が及ぶ可能性は低いと考える。なお、出血傾向を有する AHA 患者とは対照的に、血栓形成素因を有する先天性プロテイン C 欠乏症患者等の妊娠においては不育症等が発現した旨の報告があるが (Arch Gynecol Obstet. 2019; 300: 777-82)、本薬の過量投与で想定される一過性の血栓形成傾向が、妊娠転帰に影響を及ぼすとの報告はない。更に、本薬の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (2022 年 11 月 11 日時点) において、特定の性別又は年齢層に特異的な安全性上の懸念は認められておらず、本薬を投与した妊婦の AHA 患者において、妊娠維持及び出生児に安全性上の懸念は認められていないことから (Case Rep Rheumatol. 2021; 3666270)、添付文書において、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と注意喚起するとともに本薬の生殖発生毒性試験が実施されていないことについて情報提供した上で、本薬を妊婦等に投与することは可能と考える。なお、前述のとおり、本薬を AHA 患者に投与した場合の生殖発生毒性の懸念は低く、タンパク質製剤である本薬に遺伝毒性の懸念はないことから、本薬を投与中又は投与した患者に対し、避妊に関する注意喚起は不要と考える。

<sup>8)</sup> FVIII遺伝子のエクソン 16 を欠損させ、C57BL/6 バックグラウンドに戻し交配して作製したマウス (Nat Genet.1995; 10: 119-21)

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

## 5.R.2 腎臓における糸球体症について

機構は、反復投与毒性試験で認められた糸球体症（5.2 参照）について、臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カニクイザルを用いた 90 日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）において、投与 28 日目以降に本薬群の全例で抗 pFVIII 中和抗体の産生が認められた（5.2 参照）。本試験において、糸球体の分葉化、糸球体毛細血管壁の肥厚、並びにメサンギウム細胞数及び基質の増加を特徴とした糸球体症は、投与 29 日目より認められ、投与 91 日目では所見の程度の増強が認められた。一方、所見の程度及び発現頻度に投与量相関は認められず、経時的な相関を踏まえると、糸球体症と抗 pFVIII 中和抗体の産生との関連が示唆された。更に、タンパク質製剤等を用いた毒性試験では、製剤に対する中和抗体の産生及び免疫複合体の沈着による病理組織学的所見が腎臓の糸球体に好発することが知られ（Toxicol Pathol.2014; 42: 725-64）、病理組織学的所見の特徴は、本試験で認められた糸球体の特徴と一致していた（Toxicol Pathol.2018; 46: 1013-19）。以上より、本試験で認められた糸球体症は抗 pFVIII 中和抗体の産生を介した所見であると判断した。

ただし、本薬の臨床試験において pFVIII インヒビター力価及び/又は hFVIII インヒビター力価の上昇が一部の症例で認められたものの、本薬の投与との因果関係が否定できない腎毒性を示唆する変化は認められておらず、本薬の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書（2022 年 11 月 11 日時点）においても、免疫複合体沈着に起因する組織障害又は腎毒性について、懸念となる報告は認められていないことから、反復投与毒性試験で認められた糸球体症が臨床使用時の安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的観点からは、本薬投与による腎毒性の懸念が低いとする申請者の説明は受入れ可能と判断するが、本薬投与に伴う免疫原性リスクについては、臨床安全性の項（7.R.3.4）で議論する。

## 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 FVIII 活性（hFVIII と pFVIII の活性の合計）は、凝固一段法及び/又は合成基質法により測定され、定量下限は OBI-1-101 試験で 0.6 IU/dL（凝固一段法）及び 1.7 IU/dL（合成基質法）並びに OBI-1-301/301a 試験で 1 IU/dL（1%）（凝固一段法）であった。

なお、FVIII 活性は、WHO の第 6 次国際標準品を用いて校正された標準血漿（正常ヒト血漿）により作成された検量線に基づき測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理に関する評価資料として、CHA 又は AHA 患者を対象とした臨床試験成績及び母集団薬物動態解析が提出された。以下に主な試験成績を示す。

## 6.2.1 患者における検討

### 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : OBI-1-101 試験、実施期間 : 2003 年 4 月～2005 年 1 月)

hFVIII インヒビターを保有する非出血状態の CHA 患者<sup>9)</sup> 9 例に本薬又は pdpFVIII 製剤が 100 U/kg 単回静脈内投与され、うち血漿中 FVIII 活性値<sup>10)</sup> の薬物動態解析が行われた各 3 例の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。申請者は、血漿中 FVIII 活性の時間-濃度曲線は本薬と pdpFVIII 製剤で大きく異なることについて、FVIII としての投与量は両剤で同一であるが、投与液中の FVIII 濃度<sup>11)</sup> が異なるため注入時間<sup>12)</sup> が異なっていたことが原因と説明している。

表 13 本薬又は pdpFVIII 製剤単回投与後の薬物動態パラメータ (ベースライン非補正) の要約統計量 (OBI-1-101 試験)

例数	凝固一段法		合成基質法	
	本薬	pdpFVIII 製剤	本薬	pdpFVIII 製剤
	各 3		各 3	
C <sub>max</sub> (IU/dL)	176±88	82.33±19.22	151.00±31.51	52.7±13.80
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	0.64±0.03	1.91±0.18	0.53±0.20	1.48±0.38
AUC <sub>0-t</sub> (h・IU/mL)	2083±1323	1178±469	1817±625	708±420
AUC <sub>0-∞</sub> (h・IU/mL)	2186±1393	716, 1218 <sup>b)</sup>	1915±591	771±480
CL (mL/h)	545.49±375.80	771.0, 649.1 <sup>b)</sup>	476.25±150.12	1040.83±533.78
CL (mL/h/kg)	7.2±6.6	—	6.0±2.4	16.2±7.8
V <sub>z</sub> (L)	8.27±5.58	5.91, 8.03 <sup>b)</sup>	9.09±5.27	11.61±2.21
V <sub>z</sub> (L/kg)	0.10±0.07	—	0.09±0.07	0.18±0.02

平均値±標準偏差、— : 算出せず

a) 中央値

b) 2 例のため各個体値

### 6.2.1.2 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : OBI-1-301/301a 試験、実施期間 : 2010 年 11 月～2013 年 10 月)

重大な出血エピソードを有する AHA 患者 29 例に、本薬 200 U/kg を初回投与後、2 回目以降は血漿中 FVIII 活性トラフ値と臨床状態に基づき医師の判断で設定された投与量 (最大投与量 : 2 時間に 1 回 400 U/kg まで、最高血漿中 FVIII 活性値 : 200% まで) で静脈内投与され、うち非出血状態<sup>13)</sup> の血漿中 FVIII 活性値の薬物動態解析が行われた 5 例の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

<sup>9)</sup> 定量可能な力価の hFVIII インヒビターを有し、かつ、pFVIII インヒビター力価が 20 BU/mL 以下

<sup>10)</sup> ベースラインにおける各被験者の血漿中 FVIII 活性値はすべて定量限界未満であった。

<sup>11)</sup> 本薬 : 541 U/mL、pdpFVIII 製剤 : 26.75 U/mL

<sup>12)</sup> 本薬 : 平均 17 分、pdpFVIII 製剤 : 平均 107 分

<sup>13)</sup> 組入れ時の出血エピソードが本薬により止血された後の状態

表 14 非出血状態での薬物動態パラメータ（ベースライン非補正）の個別値及び要約統計量  
(OBI-1-301/ 301a 試験、凝固一段法)

	被験者					平均値±標準偏差
	1	2	3	4	5	
最終投与時の投与量 (U)	5000	2934	7540	9720	10000	
体重当たりの投与量 (U/kg)	77	30	144	207	133	
通算投与回数	30	79	14	32	12	
ベースライン（投与直前） の FVIII 活性 (%)	89	18	3	0	—	
t <sub>1/2</sub> (h)	17	4.6	5.3	1.8	4.2	6.6±6.0
T <sub>max</sub> (h)	0.42	0.42	0.45	0.50	0.75	0.51±0.14
A <sub>max</sub> (%)	213	100	74	53	178	124±69
AUC <sub>0-t</sub> (%・t)	3124	694	473	122	1583	1199±1204
AUC <sub>0-∞</sub> (%・t)	4988	712	492	135	1686	1603±1978

—：未測定

### 6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

海外第 I 相試験 (OBI-1-101 試験)、海外第 II 相試験 (OBI-1-201 試験)<sup>14)</sup>、海外第 II/III 相試験 (OBI-1-301/301a 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (TAK-672-3001 試験)<sup>15)</sup> で得られた計 35 例 (532 測定点) の血漿中 FVIII 活性値<sup>16)</sup> を用いて、NONMEM (version 7.5.1) による母集団薬物動態解析が実施された。ベースラインの FVIII 活性を考慮した線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、共変量探索の結果、以下が共変量として最終モデルに組み込まれた。

CL：年齢、体重<sup>17)</sup> (pFVIII インヒビター陰性患者のみ)、投与回数 (pFVIII インヒビター陽性患者のみ)、pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無

Vc：年齢、体重<sup>17)</sup> (pFVIII インヒビター陰性患者のみ)、pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無

Q 及び V<sub>p</sub>：体重 (pFVIII インヒビター陰性患者のみ)

C<sub>endo</sub><sup>18)</sup>：pFVIII インヒビターの有無、ヘマトクリット、初回投与からの時間

なお、共変量探索において、人種 (日本人及び非日本人) は CL に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

当該モデルを用いて、日本人と非日本人の出血状態における初回投与から 24 時間以内の FVIII 活性について薬物動態パラメータの推定を行った結果、表 15 のとおりであった。

<sup>14)</sup> hFVIII インヒビターを保有する 12 歳以上の非日本人 CHA 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験。

<sup>15)</sup> 重大な出血エピソードを有する 18 歳以上の日本人 AHA 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験。

<sup>16)</sup> 出血エピソードのコントロール評価のために測定された出血状態での血漿中 FVIII 活性値 (OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験) 及び薬物動態評価のために測定された血漿中 FVIII 活性値 (OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験)

<sup>17)</sup> 2-コンパートメントモデルにおける共変量探索の際には、CL と Q 及び Vc と V<sub>p</sub> に対してそれぞれ共通の体重の影響を評価した。

<sup>18)</sup> C<sub>endo</sub> は初回投与からの時間 (時間経過に伴う C<sub>endo</sub> の変化) についても検討した。

表 15 出血状態における初回投与から 24 時間以内の FVIII 活性の薬物動態パラメータの要約統計量<sup>a)</sup>

	全体集団 (32 例) <sup>b)</sup>	非日本人 (23 例) <sup>c)</sup>	日本人 (5 例) <sup>d)</sup>
平均投与量 (U/kg) <sup>e)</sup>	163 (64.3)	182 (38.4)	245 (68.0)
投与回数	2.93 (69.3)	3.42 (64.9)	1.78 (59.8)
CL/kg (L/h/kg)	—	0.327 (383.8)	0.414 (2085.1)
Vc/kg (L/kg)	—	1.12 (46.8)	1.46 (101.4)
CL (L/h)	22.2 (479.0)	22.9 (399.8)	22.0 (1590.5)
Vc (L)	75.7 (57.1)	78.3 (47.9)	77.4 (83.3)
AUC <sub>0-24</sub> (IU*h/dL)	1890 (107.7)	2370 (66.7)	1590 (93.2)
C <sub>max</sub> (IU/dL)	194 (55.4)	227 (38.8)	161 (71.0)
T <sub>max</sub> (h)	1.81 (700.2)	2.17 (832.5)	1.50 (509.7)
t <sub>1/2</sub> (h)	3.29 (212.7)	3.29 (202.2)	3.40 (378.2)

幾何平均 (CV%)、—: 該当せず

- a) CL、Vc は NONMEM の条件付一次近似法を用いた母集団薬物動態モデルの個々の被験者の事後推定パラメータとして導出。AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> は事後推定パラメータに基づく各被験者に対する実際の投与量を用いたシミュレーションを行った後、ノンコンパートメント解析により算出。t<sub>1/2</sub> は事後推定パラメータ等を用いて算出。
- b) 非出血状態での薬物動態評価を行った海外第 I 相試験 (OBI-1-101 試験) の被験者 3 例を除く
- c) 海外第 II/III 相試験 (OBI-1-301/301a 試験)
- d) 国内第 II/III 相試験 (TAK-672-3001 試験)
- e) 初回投与から 24 時間以内の本薬の実際の総投与量と投与回数より算出

## 6.4 ADA について

海外第 I 相試験 (OBI-1-101 試験)、海外第 II 相試験 (OBI-1-201 試験)、海外第 II/III 相試験 (OBI-1-301/301a 試験) 及び国内第 II/III 相試験 (TAK-672-3001 試験) に組み入れられた患者を対象に、本薬投与後の ADA の発現状況と、ADA の発現の本薬の薬物動態への影響が評価された。また、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験ではインヒビターの新規発現<sup>19)</sup> が、OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では既往免疫反応<sup>20)</sup> が評価された。

評価の結果、pFVIII インヒビターの新規発現は OBI-1-301/301a 試験 17% (5/29 例)、pFVIII 及び/又は hFVIII に対するインヒビター力価の増加を伴う既往免疫反応は OBI-1-101 試験 25% (1/4 例)、OBI-1-201 試験 78% (7/9 例) 及び OBI-1-301/301a 試験 24% (7/29 例) に認められたが、TAK-672-3001 試験ではいずれも認められなかった。本薬投与後の抗 BHK 抗体はいずれの試験においても認められなかった (7.R.3.4 参照)。また、母集団薬物動態解析の結果、本薬投与前に pFVIII インヒビター又は hFVIII インヒビターを保有する被験者は、インヒビターを保有しない被験者と比べて FVIII 活性の CL 及び Vc が高値となることが示された。申請者は、本薬に対する ADA の発現が有効性に影響を及ぼす可能性があることについて添付文書等で情報提供すると説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、薬物動態の国内外差について、以下のとおり説明している。

国内第 II/III 相試験 (TAK-672-3001 試験) に組み入れられた 5 例全てで非出血状態での薬物動態検体の採取の同意が得られなかったため、血漿中 FVIII 活性の薬物動態評価を実施できなかった。しかしながら、当該試験では出血エピソードのコントロールの評価のために血漿中 FVIII 活性値が測定されていたことから、これらの測定値と海外臨床試験の薬物動態データに基づき母集団薬物動態解析を実施し、

<sup>19)</sup> ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 未満の被験者が、本薬投与後に pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 以上となった場合

<sup>20)</sup> hFVIII インヒビター又は pFVIII インヒビター力価がベースラインから 10 BU 以上上昇した場合

日本人と非日本人の薬物動態の国内外差を検討した。日本人及び非日本人の薬物動態パラメータを比較した結果は表 15 のとおりであり、総投与量と投与回数から算出した本薬の平均投与量の幾何平均値は、日本人で 245 U/kg、非日本人で 182 U/kg であった。投与量の影響を受けないと考えられる体重で補正した CL 及び Vc の幾何平均値は、日本人で 0.414 dL/h/kg 及び 1.46 L/kg、非日本人で 0.327 dL/h/kg 及び 1.12 L/kg であり、日本人と非日本人で薬物動態プロファイルに明らかな違いは認められなかったと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、母集団薬物動態解析からは本薬の薬物動態プロファイルに大きな国内外差はないと推測できるが、一方で日本人における薬物動態評価は十分とは言い難く、薬物動態の観点からの日本人の用法・用量の検討には限界があると考えられる。そのため、本薬の日本人における用法・用量については、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、改めて 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、表 16 に示す海外第 I 相試験、海外第 II/III 相試験及び国内第 II/III 相試験の結果が提出された。

表 16 臨床試験一覧

実施地域	試験番号	相	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	OBI-1-101	I	hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者 (12 歳以上)	9 例 本薬群：4 例 pdpFVIII 製剤群：5 例	本薬群 100 U/kg を静脈内に単回投与 pdpFVIII 製剤群 100 U/kg を静脈内に単回投与	安全性 薬物動態
	OBI-1-301/301a	II/III	重大な出血エピソードがある AHA 患者 (18 歳以上)	29 例	初回投与： 本薬 200 U/kg を静脈内投与 追加投与： FVIII 活性トラフ値と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で本薬を静脈内投与 (最大投与量：2 時間に 1 回 400 U/kg まで)	有効性 安全性 薬物動態
国内	TAK-672-3001	II/III	重大な出血エピソードがある AHA 患者 (18 歳以上)	5 例	初回投与： 本薬 200 U/kg を静脈内投与 追加投与： FVIII 活性トラフ値と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で本薬を静脈内投与 (最大投与量：4 時間に 1 回 800 U/kg まで)	安全性 有効性 薬物動態

主な臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 海外第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.2-2 : OBI-1-301/301a 試験、実施期間：2010 年 11 月～2013 年 10 月)

18 歳以上の AHA 患者 (hFVIII インヒビターを保有し、かつ pFVIII インヒビター力価 20 BU 以下で、

重大な出血エピソードがある者) (目標被験者数 28 例以上<sup>21)</sup>) を対象に、本薬の有効性、安全性、薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 25 施設で実施された。

本試験は、治療期、治癒期及び追跡調査期で構成され、治療期及び治癒期における本薬の用法・用量は以下とされた。治療失敗又は治験中止後のレスキュー治療薬として使用が必要な場合を除いて、治験期間中の他の血友病治療薬の併用は禁止とされた<sup>22)</sup>。

治療期：初回投与は本薬 200 U/kg を静脈内投与とされた。初回投与後 24 時間は約 2~3 時間ごとに FVIII 活性値を評価した。

追加投与は、被験者が特別な臨床上の注意を要する出血エピソード (例：重度の粘膜性、頭蓋内、後腹部又は腹腔内、泌尿生殖器、頸部、外傷性、術後の出血) を認めた場合、少なくとも最初の 24 時間は FVIII 活性トラフ値が 80%以上となるように、その他すべての重大な出血エピソード (例：関節、筋肉、軟部組織の出血) の最初の 24 時間、及びすべての出血エピソードの 24 時間経過以降については、FVIII 活性トラフ値が 50%以上となるように、臨床状態に基づき治験責任医師の判断で実施した (最大投与量：2 時間に 1 回 400 U/kg まで、最高血漿中 FVIII 活性値：200%まで)。

本薬の投与は、出血がコントロールされた時点、有効性が認められないとの治験責任医師の判断に基づき治験薬投与が中止された時点、又は被験者が試験から脱落した時点のいずれか早い時点まで継続した。

治癒期：被験者の初回の出血エピソードが本薬投与によりコントロールされた後、治験責任医師の判断に基づき、FVIII 活性トラフ値が 30~40%を維持し、かつ最高血漿中 FVIII 活性値が 200%を超えない投与量で、本薬を継続投与することも可能とされた。

本薬の投与は、少なくとも 24 時間ごとの FVIII 活性値及び臨床状態の観察に基づき、治験責任医師により最終的に出血コントロールが得られたと判断されるまで継続した。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 29 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。

ITT 集団のうち、すべての選択除外基準に合致した被験者 23 例が治験実施計画書に適合した PP 集団とされた。

有効性の主要評価項目は、表 17 (治験実施計画書改訂版 2.2 まで) 及び表 18 (治験実施計画書改訂版 2.3 以降) に基づき、本薬の初回投与 24 時間後に「反応あり」 (表 17 及び表 18 の効果判定で「効果あり」又は「部分的に効果あり」と定義) と判定された重大な出血エピソードの割合とされた。本薬の重大な出血エピソードに対する反応割合の 95%CI の下限値が予め設定した閾値 (50%) を上回ることを評価することとされた。3 段階 (表 17) 又は 4 段階 (表 18) のいずれの評価においても、「反応あり」の定義は効果判定で「効果あり」又は「部分的に効果あり」とされたことから、有効性の主要評価は、3 段階及び 4 段階評価で「反応あり」と判定された被験者数を併合して解析した。本薬の有効性の評価は、治験責任医師による出血の評価が最も重要な要素とされ、臨床反応 (出血のコントロール及び臨床評価) と FVIII 活性値が不一致の場合は、臨床反応により効果判定を行った。

<sup>21)</sup> 有効性の主要な評価では、本薬の重大な出血エピソードに対する反応割合の 95%CI の下限値が予め設定した閾値 (50%) を上回ることを評価することとされた。本薬投与後 24 時間時点の出血エピソードに対する反応割合を 80%と仮定すると、被験者数 28 例では、帰無仮説を「反応ありの割合は 50%である」とし、対立仮説を「反応ありの割合は 50%を上回る」とした検定 (有意水準両側 0.05) における検出力は 90%以上となる。

<sup>22)</sup> 除外基準として、本薬投与前 3 時間以内に rFVIIa 又は本薬投与前 6 時間以内に aPCC を使用していた患者が設定された。

表 17 本薬による有効性の評価（治験実施計画書改訂版 2.2 まで）

効果判定	出血のコントロール <sup>a)</sup>	臨床評価	FVIII 活性値
効果あり	出血停止又は明らかな出血量減少	臨床的にコントロール	≥50%
部分的に効果あり	出血は継続しているが出血量減少	臨床的安定化、改善又は出血に別の理由あり	≥20%
効果なし	出血継続又は出血悪化	臨床的に不安定	<20%

a) 出血コントロールの評価方法は、出血部位により異なる。以下に事例を挙げるが、これらに限定されない。

- ・ 明らかな失血（外出血及び体液）
- ・ 血液学的検査（ヘモグロビン及びその他の血液学的パラメータ）
- ・ 輸血及び血液製剤の必要性
- ・ 血腫及び腫脹の測定、四肢周径（該当する場合）、圧痛の評価、気道出血を評価するスパイロメトリー等、出血部位の身体所見又は専門的検査
- ・ 精神状態、脳神経、感覚、筋力、深部腱反射、歩行、協調運動等の神経学的検査
- ・ 目視で評価できない出血部位の大きさを評価する画像検査

表 18 本薬による有効性の評価（治験実施計画書改訂版 2.3 以降）

効果判定	出血のコントロール <sup>a)</sup>	臨床評価	FVIII 活性値
効果あり	出血停止	臨床的にコントロール	≥50%
部分的に効果あり	出血量減少	臨床的安定化、改善又は出血に別の理由あり	≥20%
効果不良	出血量やや減少又は変化なし	臨床的に不安定	<50%
効果なし	出血悪化	臨床的に悪化	<20%

a) 出血コントロールの評価方法は、出血部位により異なる。以下に事例を挙げるが、これらに限定されない。

- ・ 明らかな失血（外出血及び体液）
- ・ 血液学的検査（ヘモグロビン及びその他の血液学的パラメータ）
- ・ 輸血及び血液製剤の必要性
- ・ 血腫及び腫脹の測定、四肢周径（該当する場合）、圧痛の評価、気道出血を評価するスパイロメトリー等、出血部位の身体所見又は専門的検査
- ・ 精神状態、脳神経、感覚、筋力、深部腱反射、歩行、協調運動等の神経学的検査
- ・ 目視で評価できない出血部位の大きさを評価する画像検査

主要評価項目である本薬初回投与 24 時間後に「反応あり」と判定された重大な出血エピソードの割合 [95%CI]（Clopper-Pearson 法）は、ITT 集団 100% [88.1, 100]（29/29 例）（ $p < 0.001$ 、帰無仮説を反応割合 50%と設定した正確二項検定、有意水準片側 2.5%）であった。

安全性について、27/29 例（93.1%）264 件の有害事象が認められ、10%以上の被験者に発現した有害事象は、便秘 12 例（41.4%）12 件、下痢 7 例（24.1%）7 件、低カリウム血症 7 例（24.1%）11 件、末梢性浮腫 6 例（20.7%）7 件、貧血 6 例（20.7%）6 件、不眠症 4 例（13.8%）6 件、悪心 4 例（13.8%）5 件、発熱 3 例（10.3%）5 件、肺炎及び高血圧 3 例（10.3%）4 件、カンジダ症、口腔カンジダ症、敗血症、食欲減退及び斑状出血各 3 例（10.3%）3 件であった。認められた有害事象は、多くが軽度（133 件）又は中等度（100 件）であった。重度以上の有害事象は 13 例（44.8%）31 件に認められた。重度の有害事象は、6 例 18 件（腹痛、便秘、低カルシウム血症及び関節腫脹各 2 件、貧血、上腹部痛、胃腸出血、肺炎、尿路感染、転倒、低カリウム血症、関節痛、大発作痙攣、高血圧各 1 件）、生命を脅かす有害事象は 7 例 13 件（アナフィラキシー反応、敗血症、頭蓋内出血及び呼吸不全各 2 件、腸出血、胆管炎、全身性真菌症、脳浮腫及び腎不全各 1 件）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象は 6 例（20.7%）8 件（抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）及び医療機器閉塞各 2 件、低血圧、便秘、凝固低下状態及び精神状態変化各 1 件）に認められ、いずれも軽度又は中等度で、抗体検査陽性の 1 件を除いていずれも回復した。死亡に至った有害事象は、7 例（24.1%）に認められた。死



亡に至った有害事象は、頭蓋内出血 2 例、腸出血、敗血症、胆管炎/敗血症、全身性真菌症及び腎不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 13 例 (44.8%) 33 件、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (10.3%)、敗血症及び頭蓋内出血各 2 例 (6.9%) であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、心房細動 1 例を除いて転帰は回復であった。治験薬の中止に至った有害事象は、3 例 (10.3%、抗体検査陽性 (pFVIII インヒビター) 2 例、頭蓋内出血 1 例) であり、抗体検査陽性 (pFVIII インヒビター) 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : TAK-672-3001 試験、実施期間 : 2021 年 4 月～2022 年 11 月)

18 歳以上の AHA 患者 (hFVIII インヒビターが 0.6 BU 以上、重大な出血エピソードに対する治療が必要であると判断され、かつ 1 つ以上の基準<sup>23)</sup> に該当する出血が認められた患者) (目標被験者数 5 例以上) 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非対照試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、初回投与は本薬 200 U/kg を静脈内投与とされた。初回投与後 24 時間は初回投与後 30 分及びそれ以降約 8 時間ごとに FVIII 活性値を評価した。追加投与は、被験者が特別な臨床上の注意を要する出血エピソード (例 : 重度の粘膜性、頭蓋内、後腹部又は腹腔内、泌尿生殖器、頸部、外傷性、術後の出血) を認めた場合、最初の 24 時間は、FVIII 活性トラフ値が 80% 以上、その他すべての重大な出血エピソード (例 : 関節、筋肉、軟部組織の出血) の最初の 24 時間、及びすべての出血エピソードの 24 時間経過以降については、FVIII 活性トラフ値が 50% 以上となるように、臨床状態に基づき治験責任医師の判断で実施した (最大投与量 : 4 時間に 1 回 800 U/kg まで、最高血漿中 FVIII 活性値 : 200% まで)。本薬の投与は、出血がコントロールされた時点、有効性が欠如していると治験責任医師が判断して本薬投与が中止された時点、又は被験者が本試験を中止した時点のいずれか早い時点まで継続することとされた。治療失敗又は治験中止後のレスキュー治療薬として使用が必要な場合を除いて、治験期間中の他の血友病治療薬の併用は禁止とされた<sup>24)</sup>。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 5 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。薬物動態解析に同意した被験者はいなかったため、薬物動態解析は実施されなかった。

有効性の主要評価項目は、表 18 に基づき本薬の初回投与 24 時間後に「反応あり」 (効果判定で「効果あり」又は「部分的に効果あり」と定義) と判定された重大な出血エピソードの割合とされた。本薬の有効性の評価は、治験責任医師による出血の評価が最も重要な要素とされ、臨床反応 (出血のコントロール及び臨床評価) と FVIII 活性値が不一致の場合は、臨床反応により効果判定を判断した。

主要評価項目である本薬初回投与 24 時間後に「反応あり」と判定された重大な出血エピソードの割合 [95%CI] (Clopper-Pearson 法) は、100% [47.8, 100.0] (5/5 例) であった。

<sup>23)</sup> 以下の基準を 1 つ以上満たすこととされた。①主要臓器に影響が及ぶことで、生命が脅かされ得る出血 (例 : 頭蓋内出血、又は気道を閉塞させ得る部位の出血)、②主要臓器に影響が及ぶものの、生命は脅かさない出血。ただし、出血により臓器機能に障害が生じる可能性がある (例 : 脊髄や神経伝導を脅かす脊髄内出血。腎臓又は膀胱への持続的な出血による閉塞性尿路疾患、精巣出血、眼内及び眼周囲の出血)、③生命又は臓器が危険に晒されないレベルのヘモグロビン値を維持するために、輸血が必要となる出血 (例 : 術後、消化管、後腹膜、大腿部の出血)、④骨格筋の筋力低下又は神経血管の統合性を著しく損なう又は損なうリスクをもたらす筋肉内出血、⑤関節内出血のうち、大関節に影響を及ぼし重度の疼痛や腫脹若しくは重度の関節可動性の低下 (70% 超低下) を伴うもの、又は出血により関節破壊 (例 : 大腿骨頭内又は周囲) が生じる可能性があるもの

<sup>24)</sup> 除外基準として、本薬投与前 3 時間以内に rFVIIa、本薬投与前 6 時間以内に aPCC 又は本剤投与前 8 時間以内に FX/FVIIa を使用していた患者が設定された。

安全性について、5例（100%）49件の有害事象が認められ、2例以上に発現した有害事象は、皮下出血3例（60.0%）3件及び尿路感染2例（40.0%）2件であった。認められた有害事象の多くが軽度（37件）又は中等度（10件）であった。重度の有害事象は1例（20.0%）2件（尿路感染及び皮下出血各1件）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象は1例（20.0%）2件（中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症各1件）認められた。重篤な有害事象は2例（40.0%）5件（出血性素因、中枢性甲状腺機能低下症、尿路感染、皮下出血及びクリオグロブリン血症各1件）認められた。2例のうち1例は、本薬の最終投与後に軽度の出血性素因、重度の尿路感染及び皮下出血が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。もう1例は本薬の最終投与後に中等度の中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されず<sup>25)</sup>、転帰は中枢性甲状腺機能低下症は軽快、クリオグロブリン血症は未回復であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の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 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

AHAの疾病の定義、診断手順及び治療方法（止血治療及び免疫抑制療法）は、国内外において同様である。また、本薬の有効成分であるrpFVIIIは他の血漿タンパク質と同様に静脈内投与後に生体内で分解されるため、本薬の薬物動態の観点での日本人と非日本人との間の民族差はないと考えられる。以上より、内因性、外因性民族学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。また、AHAは希少疾病であり患者数が非常に限られていること、重大な出血エピソードのあるAHA患者が適切に治療されない場合は致死的な転帰となること等を踏まえ、本薬の臨床試験は非盲検非対照で実施する計画とし、AHA患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（OBI-1-301/301a試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（TAK-672-3001試験）を主な臨床試験とする臨床データパッケージをもって、本薬の有効性及び安全性を説明することとした。

機構は、以下のように考える。

AHAの治療は、出血症状に対する止血治療と自己抗体の消失を図る免疫抑制療法が並行して行われるが、止血治療として、本邦で承認されている薬剤はバイパス製剤のみである。また、AHA患者数が極めて限られていること、AHAの対照薬との比較試験を実施する上で有効性の評価指標には現時点で標準的なものがない状況を考慮すると、OBI-1-301/301a試験及びTAK-672-3001試験を非盲検非対照としたことはやむを得ないと考える。

以上を踏まえ、審査においては、非日本人を対象としたOBI-1-301/301a試験及び日本人を対象としたTAK-672-3001試験を主要な試験として、本薬の有効性を評価することとした。また、安全性についてはOBI-1-301/301a試験及びTAK-672-3001試験に加えて、CHAを対象としたOBI-1-101試験、OBI-1-201試験及び241502試験、AHAを対象に市販後臨床試験として実施された241302試験及び241501試験（いずれも海外臨床試験）並びに海外製造販売後の安全性情報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。

<sup>25)</sup> 当該被験者は自己免疫性疾患（RS3PE症候群（PT：血清反応陰性関節炎））等を併発していたこと及び自己免疫性疾患に特異的な症状を呈していたことから、本薬との因果関係は積極的には考えづらいものの、完全には本薬との因果関係は否定できないとされた。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

AHA は、稀な急性疾患であり、出血コントロールが不良の場合は致命的な転帰となることもあることから、出血エピソードに対して本薬を投与した際の出血コントロール効果を評価することとした。評価時点については最終的な出血コントロールを予測する目的で、初回投与後 24 時間後に設定した (Haemophilia. 2015; 21: 162-70)。また、AHA 患者は高齢者が多いこと、併存疾患の存在及び抗血小板薬や抗凝固薬等の投与が臨床像に影響を及ぼす可能性があること、FVIII と hFVIII インヒビターとの相互作用は非線形の不活性化パターンを示すこと、FVIII 活性は中等度 (5%) ある場合であっても重度の出血エピソードがみられることがあること等からは、FVIII 活性値と臨床症状との間に一貫性がないことが示唆されることから、治験責任医師による評価に基づき有効性を判断することが重要と考え、臨床反応 (出血のコントロール及び臨床評価) と FVIII 活性値の不一致が認められる場合には臨床反応により効果判定を行うこととした。

OBI-1-301/301a 試験で主要評価項目とされた、ITT 集団における本薬初回投与 24 時間後に「反応あり」と判定された重大な出血エピソードの割合 [95%CI] は 100% [88.1, 100] (29/29 例) であり、95%CI の下限値は予め設定した閾値 (50%) を上回った (7.1 参照)。当該閾値は、AHA 患者の重大な出血エピソードに対する既存治療薬 (pdpFVIII、rFVIIa、aPCC) 投与 24~72 時間後の治療効果が 55~90% と報告されていること (Arch Intern Med. 1989; 149: 1381-5、Haematologica. 2004; 89: 759-60 等) を踏まえ設定した。また、TAK-672-3001 試験で主要評価項目とされた、FAS における本薬初回投与 24 時間後に「反応あり」と判定された重大な出血エピソードの割合 [95%CI] は、100% [47.8, 100.0] (5/5 例) であった (7.2 参照)。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明について、一定の理解は可能と考える。しかしながら、24 時間時点以外における出血コントロールの評価も重要であること、また AHA 患者を対象とした主な臨床試験が非盲検非対照試験であることを勘案すると、治験責任医師の評価による判定だけでなく客観的評価も重要であること、出血をコントロールし治癒期に移行することが重要であること等を踏まえると、有効性評価に関しては、副次評価項目等を含めた総合的な検討が必要と考える。

### 7.R.2.2 副次評価項目等について

申請者は、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の副次評価項目等について、以下のように説明している。

#### ① 本薬投与後の各評価時点における本薬に対する反応について

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験において、本薬投与開始後 8、16 及び 24 時間時点の本薬投与に対する反応ありと判断された重大な出血エピソードの割合は表 19 のとおりであった。

表 19 本薬投与後 8、16 及び 24 時間時点の本薬投与に対する反応ありと判断された重大な出血エピソードの割合  
(OBI-1-301/301a 試験 : ITT 集団、TAK-672-3001 試験 : FAS)

		OBI-1-301/301a 試験 N=29	TAK-672-3001 試験 N=5
本薬投与開始後 8 時間	n/N1 (%)	20/21 (95.2)	5/5 (100)
	95% CI <sup>a)</sup>	76.2, 99.9	47.8, 100.0
本薬投与開始後 16 時間	n/N1 (%)	19/19 (100.0)	4/4 (100)
	95% CI <sup>a)</sup>	82.4, 100	39.8, 100.0
本薬投与開始後 24 時間	n/N1 (%)	29/29 (100.0)	5/5 (100)
	95% CI <sup>a)</sup>	88.1, 100	47.8, 100.0

N=解析対象例数、N1=各評価時点の評価対象例数、n=反応ありと判定された例数

a) Clopper-Pearson 法

## ② 本薬投与 24 時間後における治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値について

表 17 及び表 18 のうち出血のコントロール及び臨床評価の基準に基づく本薬投与 24 時間後における治験責任医師の評価（臨床反応）は、OBI-1-301/301a 試験で効果あり 25/29 例、部分的に効果あり 4/29 例、TAK-672-3001 試験で効果あり 5/5 例であった。また、治験責任医師の評価（臨床反応）に加えて FVIII 活性値の基準も満たした場合の本薬投与 24 時間後における効果判定は、OBI-1-301/301a 試験では<sup>26)</sup>、効果あり 23/27 例、部分的に効果あり 4/27 例、TAK-672-3001 試験では、効果あり 2/5 例、部分的に効果あり 0/5 例であった。

表 17 及び表 18 に示す有効性の評価の各評価項目について、OBI-1-301/301a では出血のコントロール及び臨床評価に対する評価は収集対象としていなかった。FVIII 活性値は、50%以上 26/27 例、20%以上 50%未満 1/27 例であった。TAK-672-3001 試験では、出血のコントロールは 5 例全例が出血停止、臨床評価は臨床的にコントロール 4/5 例、臨床的安定化、改善又は出血に別の理由あり 1/5 例、FVIII 活性値は 50%以上 2/5 例、20%未満 3/5 例であった。

## ③ 重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本薬の総投与量、総投与回数、投与頻度及び総投与期間について

OBI-1-301/301a 試験においては、25/29 例で、出血エピソードに対する本薬の最終投与時又は治癒期への移行時に、出血がコントロールされたと治験責任医師により判定され<sup>27)</sup>、12/29 例が治癒期に移行した。治癒期に移行した 12 例全例において、最終的に出血コントロールが得られたと治験責任医師により判断された。また、治癒期に移行した症例における治療期及び治癒期の期間の中央値〔範囲〕は、それぞれ 4.0 [1, 23] 日及び 4.0 [1, 22] 日であった。TAK-672-3001 試験において、最終的な治療効果として、本薬を投与した出血エピソードについて、5 例（100%）全例がコントロールされたと治験責任医師により判定された。OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験における重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本薬の総投与量、総投与回数、投与頻度及び総投与期間は、表 20 のとおりであった。

<sup>26)</sup> 2 例は FVIII 活性値が欠測であった。

<sup>27)</sup> 出血がコントロールされなかったと判定された 4 例はすべて死亡例であり、死因は、頭蓋内出血、腸出血、敗血症及び胆管炎/敗血症各 1 例であった。

表 20 本薬の総投与量、総投与回数、投与頻度及び総投与期間  
(OBI-1-301/301a 試験：ITT 集団、TAK-672-3001 試験：FAS)

		OBI-1-301/301a 試験 N=25	TAK-672-3001 試験 N=5
被験者当たりの総投与量 (U/kg)	中央値 [範囲]	1637.0 [100, 12194]	548.4 [198, 1803]
被験者当たりの総投与回数 (回)	中央値 [範囲]	13.0 [1, 57]	3.0 [1, 3]
投与頻度 (1 日当たりの平均投与回数) (回)	中央値 [範囲]	2.10 [0.3, 4.5]	1.5 [1, 3]
総投与期間 (日)	中央値 [範囲]	9.0 [3, 65]	1.0 [1, 5]

N=解析対象例数

機構は、7.R.2 の検討を踏まえ、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験に組み入れられたほとんどの被験者で、主要評価項目とされた本薬投与 24 時間後に加え、その他の各時点でも重大な出血のコントロールが可能となったこと等から、本薬の有効性は期待できると考える。

### 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成績について

申請者は、以下のとおり説明している。

本薬の AHA に対する主な臨床試験として提出された OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全性の概要 (OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験：安全性解析集団)

	OBI-1-301/301a 試験 N=29	TAK-672-3001 試験 N=5
	n (%)	n (%)
全有害事象	27 (93.1)	5 (100)
うち因果関係あり	6 (20.7)	1 (20.0)
重度の有害事象	6 (20.7)	1 (20.0)
うち因果関係あり	0	0
死亡に至った有害事象	7 (24.1)	0
うち因果関係あり	0	0
重篤な有害事象	13 (44.8)	2 (40.0)
うち因果関係あり	0	1 (20.0)
投与中止に至った有害事象	3 (10.3)	0
うち因果関係あり	2 (6.9)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

提出されたその他の臨床試験における有害事象は、以下のとおりであった。

#### ① CHA 患者を対象とした海外第 I 相試験 (OBI-1-101 試験：実施期間 2003 年 4 月～2005 年 1 月)

hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者 (12 歳以上) 4 例に、本薬 100 U/kg を静脈内に単回投与した。有害事象は 3 例 (軽度 1 例、中等度 2 例) に認められ、主な事象は出血であり、因果関係はいずれも否定された。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② CHA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（OBI-1-201 試験：実施期間 2005 年 7 月～2007 年 9 月）

hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上）9 例に、本薬を静脈内投与した。投与量は、負荷用量投与後、治療用量を投与することとされた<sup>28)</sup>。有害事象は、7 例（77.8%：複数に認められた事象は、出血性障害 3 例、出血性関節症 2 例）に認められ、2 例（そう痒症 1 例 2 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例各 1 件、いずれも軽度）は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は 3 例（33.3%：出血性関節症 2 例、出血性障害/咽頭浮腫 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

③ CHA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（241502 試験：実施期間 2016 年 12 月～2021 年 1 月）

待機的外科手術、歯科治療又は他の侵襲的手技を施行された hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上 75 歳以下）8 例に、本薬を静脈内投与した。投与量は、推奨される血漿中 FVIII 活性トラフ値を達成するために必要な量の本薬とされ術前及び術後に投与された。安全性解析対象集団における体重で補正した 1 日投与量及び総投与量の平均値（標準偏差）は、それぞれ 52.451（69.0274）U/kg 及び 772.652（504.8531）U/kg であった。有害事象は、6 例（75.0%：複数に認められた事象は、抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例、抗第 VIII 因子抗体増加 2 例）に認められ、4 例（抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例、既往反応 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。重度の有害事象は 3 例 7 件（抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例、抗第 VIII 因子抗体増加、細菌感染、貧血、術後貧血、出血性関節症各 1 例）に認められ、抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は 6 例 8 件（75.0%：抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例、抗第 VIII 因子抗体増加 2 例、既往反応、細菌感染、出血性関節症各 1 例）に認められ、抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例及び既往反応 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

④ AHA 患者を対象とした海外市販後臨床試験（241302 試験：実施期間 2015 年 12 月～2019 年 6 月）

18 歳以上の AHA 患者を対象として、本薬投与開始から 180 日後までの追跡調査が米国で実施された。用法・用量は、治療担当医師判断とされた。解析対象は 50 例であった。重度の有害事象は 26 例 46 件に認められ、うち本薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象は 2 例 3 件（第 VIII 因子抑制、抗第 VIII 因子抗体増加、深部静脈血栓症各 1 例）であった。死亡に至った有害事象は 16 例 18 件に認められ、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象は 36 例 78 件に認められ、うち本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 6 例 7 件（第 VIII 因子抑制 4 例、抗第 VIII 因子抗体増加、深部静脈血栓症、出血各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例 3 件（第 VIII 因子抑制 3 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

⑤ AHA 患者を対象とした海外市販後臨床試験（241501 試験：実施期間 2016 年 12 月～2021 年 7 月）

AHA 患者<sup>29)</sup>を対象として、本薬投与開始から 180 日後までの追跡調査が米国及び欧州で実施された。

<sup>28)</sup> 負荷用量：pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除いて、すべての被験者に負荷用量を投与した。負荷用量=体重 (kg) × 80 mL/kg × (1-ヘマトクリット値) × pFVIII インヒビター力価  
治療用量：初回投与～3 回目投与は、50 U/kg、4～6 回目投与は 100 U/kg、7 及び 8 回目投与は 150 U/kg 投与（出血コントロールされるまで、本薬の投与回数が 8 回又は 24 時間当たりの投与量が 1000 U/kg となるまで又は治験責任医師により本薬の有効性が認められないと判断されるまで、6 時間以上あけて追加投与）。

<sup>29)</sup> 組み入れられた患者の年齢は 18 歳以上であった。

用法・用量は、治療担当医師判断とされた。解析対象は 50 例であった。重度の有害事象は 24 例 38 件に認められ、うち本薬との因果関係が否定されなかった重度の有害事象は 3 例 4 件（薬効欠如 2 例、治療ノンレスポonder、抑制抗体各 1 例）であった。死亡に至った有害事象は 11 例 12 件に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 30 例 45 件に認められ、うち本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 5 例 5 件（抑制抗体 2 例、薬効欠如、薬剤耐性、抗体検査陽性各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例 6 件（薬効欠如 3 例、薬剤耐性、治療ノンレスポonder、抑制抗体各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験で報告された有害事象は多くが軽度又は中等度であった（7.1 及び 7.2 参照）。OBI-1-301/301a 試験で死亡及び中止に至った有害事象が認められたが、抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）を除いて、本薬との因果関係は否定され、TAK-672-3001 試験で認められた重篤な有害事象も本薬との因果関係が強く疑われるものではなかった。

以上より、AHA 患者において本薬は忍容可能と考えるが、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）、血栓塞栓症及びインヒビターの発生に係る注意喚起の必要性に関しては、7.R.3.2～7.R.3.4 で更なる検討を加えることとする。

### 7.R.3.2 ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）について

申請者は、以下のとおり説明している。

ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「過敏症」（広域）に該当する事象について検討した。なお、241302 試験及び 241501 試験では、重篤な有害事象及び AESI を収集していたため、当該事象における検討を行った。

OBI-1-301/301a 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、9 例 18 件（喘鳴、そう痒症各 2 例 3 件、口腔内潰瘍形成、抗体検査陽性各 2 例 2 件、アナフィラキシー反応、顔面腫脹、呼吸不全各 1 例 2 件、口内炎、肺臓炎各 1 例 1 件）認められ、うち抗体検査陽性 2 例 2 件は本薬との因果関係は否定されなかった。重度以上のショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、1 例 4 件（アナフィラキシー反応、呼吸不全各 1 例 2 件）認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤なショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、1 例 2 件（アナフィラキシー反応、呼吸不全）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は抗体検査陽性 2 例 2 件であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

TAK-672-3001 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、軽度な有害事象 1 例（紅斑）が認められたが、本薬との因果関係は否定され、追跡期間中に回復した。死亡、重篤、治験薬の投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

OBI-1-201 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、2 例 3 件（そう痒症 1 例 2 件、咽頭浮腫 1 例 1 件）認められ、うち、そう痒症 1 例 2 件は本薬との因果関係は否定されなかった。咽頭浮腫は、重度及び重篤とされたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡、治験薬投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

241502 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、そう痒症 1 例 1 件に認めら

れたが、本薬との因果関係は否定された。重度、死亡、重篤、治験薬の投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

241302 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、3例4件（過敏症、急性呼吸不全、呼吸窮迫及びショック各1例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た。重度のショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は2例3件（急性呼吸不全、呼吸窮迫、ショック各1例1件）であった。死亡に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は2例2件（急性呼吸不全、呼吸窮迫各1例1件）であった。重篤なショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、3例4件（過敏症、急性呼吸不全、呼吸窮迫、ショック各1例1件）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。転帰は死亡2例（急性呼吸不全、呼吸窮迫各1例1件）を除き回復であった。治験薬投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

241501 試験（海外非介入市販後臨床試験）において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、3例5件（呼吸不全1例2件、抗体検査陽性、顔面腫脹、発疹各1例1件）認められ、うち、抗体検査陽性は本薬との因果関係は否定されなかった。重度のショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、呼吸不全1例2件であった。死亡に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、呼吸不全1例1件であり、本薬との因果関係は否定された。重篤なショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、2例2件（呼吸不全、抗体検査陽性各1例1件）に認められ、うち抗体検査陽性は本薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、呼吸不全が死亡、抗体検査陽性が回復であった。治験薬投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

OBI-1-101 試験において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は認められなかった。

海外製造販売後の自発報告<sup>30)</sup>において、ショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）は、8例9件（交差感受性反応3例3件、潮紅1例2件、呼吸不全、発疹、カテーテル留置部位発疹、抗体検査陽性各1例1件）であった。重篤なショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）の副作用は、5例5件（交差感受性反応3例3件、呼吸不全、抗体検査陽性各1例1件）に認められ、全例転帰は不明であった。死亡及び投与中止に至ったショック・アナフィラキシー（過敏症を含む）の副作用は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において認められた死亡を含む重篤なショック・アナフィラキシーについて、検査値異常（抗体検査陽性）以外の事象は本薬との因果関係は否定されているものの、海外製造販売後の自発報告を考慮すると、本薬投与時にはショック・アナフィラキシーの発現に注意が必要であると考えられる。したがって、本薬投与時にショック・アナフィラキシーが発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 血栓塞栓症について

申請者は、以下のとおり説明している。

血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（広域）に該当する事象について検討した。なお、241302 試験及び241501 試験では、重篤な有害事象及びAESIを収集していたため、当該事象における検討を行った。

OBI-1-301/301a 試験において、血栓塞栓症は、3例4件（医療機器閉塞1例2件、一過性脳虚血発作、

<sup>30)</sup> 海外製造販売後の自発報告では、重症度に関する情報は項目として収集していないため、すべての副作用、死亡に至った副作用、重篤な副作用及び本薬の投与中止に至った副作用の発現状況に基づいて検討した。



頸静脈血栓症各 1 例 1 件) 認められ、うち医療機器閉塞 1 例 2 件は本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な血栓塞栓症は、一過性脳虚血発作 1 例 1 件認められ、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重度以上、死亡、治験薬投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。

241302 試験において、血栓塞栓症は、6 例 8 件 (深部静脈血栓症 5 例 5 件、脳血管発作 2 例 2 件、一過性脳虚血発作 1 例 1 件) 認められ、うち深部静脈血栓症 1 例 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重度の血栓塞栓症は 2 例 2 件 (深部静脈血栓症 2 例 2 件) 認められ、うち 1 例 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な血栓塞栓症は、6 例 8 件 (深部静脈血栓症 5 例 5 件、脳血管発作 2 例 2 件、一過性脳虚血発作 1 例 1 件) に認められ、うち深部静脈血栓症 1 例 1 件は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象の転帰は、不明 1 例 (深部静脈血栓症 1 例 1 件) を除き回復であった。死亡、治験薬投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。

TAK-672-3001 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-101 試験、241502 試験及び 241501 試験において、血栓塞栓症は認められなかった。

海外製造販売後の自発報告<sup>30)</sup>において、血栓塞栓症に該当する副作用は、5 例 5 件 (塞栓症 2 例 2 件、播種性血管内凝固、脳血管発作、肺塞栓症各 1 例 1 件) であった。死亡に至った血栓塞栓症の副作用は、1 例 1 件 (脳血管発作) であった。死亡以外の重篤な血栓塞栓症の副作用は、4 例 4 件 (塞栓症 2 例 2 件、播種性血管内凝固、肺塞栓症各 1 例 1 件) 認められ、転帰は、不明 3 例 3 件 (塞栓症 2 例 2 件、肺塞栓症 1 例 1 件) 及び回復 1 例 1 件 (播種性血管内凝固) であった。投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。なお、転帰死亡の 1 例は、本薬の適応外使用と報告され、血腫を含む合併症を有する年齢不明の男性で、合併症等の他要因の影響も考えられると判断された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において認められた重篤な血栓塞栓症について、深部静脈血栓症の本薬との因果関係は否定されておらず、本薬の作用機序及び海外製造販売後の自発報告を考慮すると、本薬投与時には血栓塞栓症の発現に注意が必要であると考えられる。したがって、本薬投与時に血栓塞栓症が発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 インヒビターの発生について

申請者は、以下のとおり説明している。

本薬に対するインヒビターが発生すると本薬の有効性が減弱する可能性があるため、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターについて検討した。以下①～③の臨床試験のうち OBI-1-201 試験及び OBI-1-101 試験以外の臨床試験ではインヒビターの新規発現<sup>31)</sup>を、すべての臨床試験で既往免疫反応<sup>32)</sup>を評価した。なお、本薬は BHK 細胞株を用いて製造されるため、241302 試験以外の臨床試験では BHK タンパク質に対する結合抗体 (抗 BHK 抗体) についても検討したが、いずれの試験においても本薬の初回投与後に抗 BHK 抗体は検出されなかった。

<sup>31)</sup> ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 未満の被験者が、本薬投与後に pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 以上となった場合 (OBI-1-301/301a 試験、TAK-672-3001 試験及び 241502 試験)、又は担当医師の判断 (241302 試験及び 241501 試験)

<sup>32)</sup> hFVIII インヒビター又は pFVIII インヒビター力価がベースラインから 10 BU 以上上昇した場合 (241302 試験及び 241501 試験では担当医師の判断を含む)

### ① AHA 対象の臨床試験（OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）

OBI-1-301/301a 試験において、29 例全例でインヒビターが検討された<sup>33)</sup>。10 例はベースライン時点で pFVIII インヒビターを有していたが（最小値、最大値（BU）：0.8、29）、10 例全例で 24 時間後の臨床反応が認められた<sup>34)</sup>。新規で 5 例が pFVIII インヒビター陽性となり、うち 2 例は治験中止となった。7 例に既往免疫反応が認められた（pFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII 及び pFVIII インヒビター：1 例）。新規で pFVIII インヒビター陽性となった患者のうち 2 例では、hFVIII インヒビター力価の低下が認められた。

TAK-672-3001 試験において、5 例全例でインヒビターが検討された。3 例はベースライン時点で pFVIII インヒビターを有していたが（最小値、最大値（BU）：0.9、8.7）、うち 2 例で本薬投与後に検出下限値未満となった。一方、3 例中 1 例では pFVIII インヒビター力価が上昇したが、10 BU 未満の上昇であったため、既往免疫反応とは判断されなかった。pFVIII インヒビターの新規発現は認められなかった。5 例全例は、ベースライン時点で hFVIII インヒビターを有していたが、うち 3 例では本薬投与後に検出下限値未満となり、1 例では力価が低下した<sup>35)</sup>。いずれも既往免疫反応は認められなかった。なお、hFVIII インヒビター又は pFVIII インヒビター力価が上昇した被験者を含む全例で、本薬投与 24 時間後時点の有効性評価で「反応あり」とされている。

### ② インヒビター保有 CHA 対象の臨床試験（OBI-1-201 試験、OBI-1-101 試験、241502 試験）

hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を対象とした OBI-1-201 試験、OBI-1-101 試験及び 241502 試験について検討した。

OBI-1-201 試験において、9 例全例でインヒビターが検討された。7 例で、hFVIII 及び pFVIII の両方に対する 10 BU 以上のインヒビター力価の上昇がみられ、既往免疫反応と判断した。既往免疫反応を示さなかった 2 例中 1 例は、hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満から 1 BU まで上昇した。残りの 1 例では、本薬投与前及び投与後のいずれにおいても、pFVIII 及び hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満であった。

OBI-1-101 試験の本薬投与群において、4 例全例でインヒビターが検討された。ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 3 例のうち、1 例で本薬投与後に pFVIII インヒビター力価が検出下限値以上となり、1 例で既往免疫反応が認められた（hFVIII 及び pFVIII インヒビター：1 例）。

241502 試験において、8 例全例でインヒビターが検討された。新規で 3 例が pFVIII インヒビター陽性となった。5 例に既往免疫反応が認められた（hFVIII インヒビターのみ：2 例、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビター：3 例）。治験依頼者は EMA との協議の結果、本試験の対象集団において既往免疫反応に関連するリスクが治療の有益性を上回ると判断し、本試験は 2021 年 1 月 22 日に早期中止となった。本試験の結果を受け、欧州及び米国の添付文書では hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者への本薬投与は禁忌とされている。

<sup>33)</sup> OBI-1-301/301a 試験の 1 例では本薬投与後のインヒビターのデータが得られなかった。

<sup>34)</sup> ベースライン時 pFVIII インヒビター陽性であった 10 例について、本薬投与後 8 例は pFVIII インヒビター力価 0.6 BU 未満、2 例では pFVIII インヒビター力価の上昇が認められた。

<sup>35)</sup> 1 例で hFVIII インヒビター力価が上昇したが、hFVIII インヒビター力価のベースラインからの上昇（10 BU 以上）がみられたのが本薬の最終投与から 43 日後であったことから、既往免疫反応とは判断されなかった。

### ③ AHA 対象の海外市販後臨床試験（241302 試験及び 241501 試験）におけるインヒビターの検討について

241302 試験及び 241501 試験では、pFVIII インヒビターの新規発現又は投与前からの力価の上昇を含む免疫原性関連事象を AESI として検討した。

241302 試験において、pFVIII インヒビター力価が評価された被験者は、本薬の初回投与前に 4 例 (8.0%)、本薬の投与開始後に 18 例 (36.0%) であった。うち 1 例で pFVIII インヒビターの新規発現又は力価の上昇が認められた。AESI として第 VIII 因子抑制 4 例及び抗第 VIII 因子抗体増加 1 例が報告され、本薬の投与前にみられた第 VIII 因子抑制 1 例を除き、本薬との因果関係は否定できないと判断された。

241501 試験において、pFVIII インヒビター力価が評価された被験者は、本薬の初回投与前に 10 例 (20.0%)、本薬の投与期間中に 11 例 (22.0%)、本薬の投与終了後（初回の出血エピソードへの本薬の最終投与後、かつその後の出血エピソードに対する初回投与前）に 9 例 (18.0%) であった。AESI として抑制抗体 3 例、抗体検査陽性、薬剤耐性各 1 例が報告され、うち、抑制抗体 2 例、抗体検査陽性、薬剤耐性各 1 例が治験薬と多分関連あり、抑制抗体 1 例が治験薬と多分関連なしとされた。

### ④ 海外製造販売後の自発報告

海外製造販売後の自発報告<sup>30)</sup>のうち、インヒビターの発生又は既往免疫反応に関する副作用は、95 例 120 件であり、5 件以上の副作用は、薬効欠如 30 件、第 VIII 因子抑制 16 件、抑制抗体 15 件、治療用製品効果減弱 11 件、抗第 VIII 因子抗体陽性 8 件及び治療用製品効果不十分 6 件であった。なお、副作用が報告された 95 例のうち、インヒビター検査値の情報が得られた症例は 33 例であり、うち pFVIII インヒビターの新規発現 10 例、既往免疫反応 5 例であった。

pFVIII インヒビターを保有する患者への本薬投与について、OBI-1-301/301a 試験では pFVIII インヒビター力価が 20 BU を超える患者は除外基準に設定された。一方、本邦では一般的に pFVIII インヒビターの測定は実施されておらず、測定可能となったとしても測定結果が臨床医に届くまでに数日を要し、AHA 患者に対する治療の開始の遅れにつながるものが懸念されたとして、TAK-672-3001 試験では pFVIII インヒビター力価に係る除外基準は設定されなかった。なお、実臨床において pFVIII インヒビター力価が 20 BU を超える患者数は不明であるものの、AHA 対象の海外市販後臨床試験（241302 試験（50 例）及び 241501 試験（50 例））でベースライン時に pFVIII インヒビターが 20 BU 以上の症例は、241501 試験の 2 例のみであった。

pFVIII インヒビターは投与前に測定することが望ましいものの、ベースライン時に pFVIII インヒビターを有していた患者においても本薬の有効性が認められていること、国内 TAK-672-3001 試験では pFVIII インヒビター力価にかかわらず本薬の投与を可能としていたこと、加えて AHA の治療の緊急性を考慮すると、本薬投与前に pFVIII インヒビターの検査結果を得ることが必須とまでは考えず、本薬投与開始後に臨床症状に応じて継続の有無を判断することで足りると考える。また、AHA 患者は非常に少ないことから、これまでの本薬の投与経験では有効性に影響を及ぼす pFVIII インヒビター力価を特定できておらず、この観点からも pFVIII インヒビター力価に基づく本薬の投与対象の特定を現時点で行うことは適切ではないと考える。しかしながら、pFVIII インヒビターの存在は、本薬の有効性の欠如につながる可能性があることから、pFVIII インヒビター力価が臨床所見と相関するおそれがある場合には、出血症状に対する止血治療を本薬ではなくバイパス製剤により行うことを検討すべきである。したがって、添付文書において、患者の血中に pFVIII インヒビターが存在又は発生するおそれがあること、及び本薬を投

与しても FVIII 活性の上昇がみられない場合又は十分な止血効果が得られない場合には pFVIII インヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行う旨を注意喚起する。なお、現在、本邦において pFVIII インヒビターの検査体制を構築中である。

また、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者への本薬投与については、インヒビターを保有する CHA 患者を対象とした臨床試験において既往免疫反応や pFVIII インヒビターの新規発現が高頻度に認められ、欧州及び米国の添付文書では禁忌とされていることから、本邦においても添付文書で禁忌に設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与前の pFVIII インヒビター検査の実施を必須とすること及び pFVIII インヒビター力価に基づき投与対象を特定する必要はない、とする申請者の考えは受入れ可能と考える。ただし、OBI-1-301/301a 試験において pFVIII インヒビター力価が 20 BU を超える患者は除外され、TAK-672-3001 試験において組み入れられた患者も全例 20 BU 未満だったことを考慮すると、pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以上の患者に対する本薬の有効性は不明と言わざるを得ず、また本薬の作用機序を考慮すると、pFVIII インヒビターが発生する AHA 患者では本薬の有効性が欠如又は低下することは容易に推測されることを踏まえると、本薬投与時には臨床症状や FVIII 活性等を適切にモニタリングするとともに、適宜、pFVIII インヒビター検査を実施する必要があることを添付文書等で情報提供することが適切であると判断した。また、申請者の考えのとおり、FVIII インヒビターを保有する CHA 患者に関して、本薬が不適切に使用されないよう添付文書で注意喚起をすることが適切であると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置づけについて以下のとおり説明している。

AHA は、正常な FVIII 遺伝子を有するが、hFVIII に対するインヒビターの出現により凝血促進作用の機能的欠損を引き起こす稀な出血性疾患である。臨床症状は重度であることが多く、死亡率は 28% に達する (J Thromb Haemost. 2012; 10: 622-31.)。AHA 患者の多くは高齢で、そのほとんどに出血エピソードの治療が困難となる重大な基礎疾患が認められる。

AHA 患者の治療目標は、短時間で急性出血を止めること、及び自己免疫抗体を除去することであるが、AHA 患者に存在する hFVIII インヒビターのために、hFVIII 補充療法による出血のコントロール又は予防は困難な場合が多い。現在、AHA の止血治療に関しては、2020 年 AHA の診断及び治療に関する国際勧告において、AHA 患者の臨床的に重大な出血の止血治療には、rFVIIa 製剤、aPCC 製剤又は rpFVIII 製剤を使用すること、及びこれら 3 剤のいずれかによる初期治療が失敗した場合には、3 剤の中の別の医薬品を使用することが推奨されている (Haematologica. 2020; 105: 1791-801.)。本邦で承認済みの AHA の出血エピソードに対する止血治療薬は、バイパス製剤である rFVIIa 製剤、aPCC 製剤及び FX/FVIIa 製剤の 3 剤のみであり、治療薬の選択肢は限られている。また、バイパス製剤投与後の血漿中の FVIIa、FIXa、FXa 等の活性型凝固因子レベルと止血効果との直接相関はなく、標準的な臨床検査に基づき止血効果をモニタリングすることもできないことから、実臨床においては、主に臨床症状によりバイパス製剤の止血効果を評価しているところである。加えて、高齢で、高血圧、心臓疾患、糖尿病、悪性腫瘍等の基礎疾患を有することが多い AHA 患者では血栓塞栓症のリスクファクターを複数有する場合が多く、漫然と長期間にわたりバイパス製剤の投与を行った場合には、バイパス製剤に含まれる活性型凝固因子

による血栓症の副作用発現が懸念される。

本薬では、投与後に FVIII 活性を測定することにより、(1) 出血エピソードに対する本薬の治療効果を直接的な指標によりモニタリングできる、(2) 本薬の投与量を調節し、適切な血中 FVIII 活性を維持することができるため、過量投与による血栓塞栓症のリスクを回避することができる、(3) 臨床症状及び FVIII 活性値から本薬による治療効果を客観的に判定することができる、という利点がある。

なお、出血事象に対して rpFVIII 又は rFVIIa の投与を受けた AHA 患者のリアルワールドデータを用いた後方視的研究では、rpFVIII の投与を受けた患者は rFVIIa の投与を受けた患者よりも死亡又は前治療の再入院の可能性が低く、かつ生存期間又は再入院するまでの期間が長い傾向が認められたとの報告もある (Future Rare Diseases. 2022; 2:1-11)。

以上より、本薬は、AHA 患者に対する新たな治療の選択肢の一つと考えられる。

機構は、申請者の説明及び AHA 患者を対象とした臨床試験成績に基づき出血エピソードに対する本薬投与の止血治療に係る有効性は期待できると考えることから、本薬の効能・効果を申請のとおり「後天性血友病 A 患者における出血抑制」とすることは受入れ可能と判断した。

また、本薬の臨床的位置づけについては以下のように考える。

AHA の発症は非常に稀であるものの、しばしば重大な出血を伴い、生命にかかわる重篤な疾患である。本邦においては、若年層での症例も存在するものの、発症年齢の中央値は 70 歳、また 90% 近くの症例は 50 歳以上であり、好発年齢が 60~70 歳代とされる海外と同様に、本邦でも比較的高齢者の発症が多い疾患である。止血治療に用いられるバイパス製剤である rFVIIa 製剤及び aPCC 製剤については稀に投与後に血栓塞栓症が発現し、血栓塞栓症報告例の 80% 近くでは高齢、潜在性の虚血性心疾患、肥満、高脂血症などのリスクファクターを有する、あるいは製剤の大量・長期使用時に起こっているとされ、特にこれらのハイリスクの患者では、血栓マーカー検査等を適宜行う必要があるとされている (後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版)。血栓塞栓症が発現しうること自体は本薬もバイパス製剤と同様であるものの (7.R.3.2 参照)、バイパス製剤とは異なり FVIII 活性をモニタリングしながらの投与が可能であることを踏まえると、血栓塞栓症が懸念される患者等における新たな治療選択肢として位置づけられると判断した。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の承認審査中に、申請者より、AHA 患者を対象とした臨床試験 (OBI-1-301/301a 試験、241302 試験及び TAK-672-3001 試験) の対象年齢は 18 歳以上であること、欧米における本薬の投与対象は成人とされていることから、以下のように申請時の用法・用量を変更すると説明された。

【用法・用量】 (申請時からの変更案 (下線部追記、二重線取消線部削除))

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200U/kg 単位とする。その後は、出血の種類及び程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

#### 7.R.5.1 用法・用量の設定根拠について

申請者は用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

## ① 初回投与量について

hFVIII インヒビター保有の CHA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (OBI-1-201 試験) においては、止血治療に先立ち hFVIII インヒビターを中和する目的で負荷用量<sup>36)</sup>の本薬を投与後に、出血エピソードのコントロールの目的で治療用量の本薬を投与することとされた。治療用量は、本薬 50 U/kg を投与した後、臨床状態に応じて追加投与 (2 及び 3 回目は 50 U/kg、4~6 回目は 100 U/kg、7 及び 8 回目は 150 U/kg を投与) することとされた。OBI-1-201 試験では、9 例 (hFVIII インヒビター力価 : 8 例  $\geq$  10.1 BU、1 例  $\leq$  5 BU) にみられた 25 件の出血に対して本薬が投与され、すべての被験者で出血エピソードがコントロールされた。このうち 20 件は本薬の治療用量の初回投与で出血エピソードがコントロールされ、初回投与量 (治療用量及び負荷用量の合計量) の中央値 [範囲] は 200.8 [50, 1066.4] U/kg であった。この結果から、hFVIII インヒビター存在下でも出血エピソードに対する治療効果が期待される投与量として、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験における初回投与量を 200 U/kg と設定した。OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験において、200 U/kg の初回投与により hFVIII インヒビター存在下でも出血エピソードに対する止血効果が認められたことから、200 U/kg は初回投与量として十分な用量であると考えられる。

## ② 2 回目以降の投与量及び投与頻度について

AHA 患者の多くでは、hFVIII インヒビター力価の高低にかかわらず hFVIII 製剤による FVIII 活性の上昇はほとんどない (Br J Haematol. 2013;162:758-73.) が、pFVIII は hFVIII インヒビターとの交差反応性が低い (約 15%) こと (J Blood Med. 2015;6:143-50.) から、pFVIII の補充により FVIII 活性レベルを迅速かつ予測どおりに上昇させることが可能である。OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では、初回投与 (200 U/kg) 後の追加投与を臨床反応及び FVIII 活性に応じて治験責任医師の判断で行う旨が規定されており、出血の程度に応じた FVIII 活性の目標値は、凝固一段法による FVIII 活性の基準値下限も考慮して以下のように設定されていた。

- 特別な臨床上の注意を要する出血エピソード (例 : 重度の粘膜性、頭蓋内、後腹部又は腹腔内、泌尿生殖器、頸部、外傷性、術後の出血) における最初の 24 時間 :  
目標とする FVIII 活性トラフ値が 80% 以上となるように本薬の投与量及び投与頻度を調節する。
- その他すべての重大な出血エピソード (例 : 関節、筋肉、軟部組織の出血) における最初の 24 時間 :  
目標とする FVIII 活性トラフ値が 50% 以上となるように本薬の投与量及び投与頻度を調節する。
- すべての出血エピソードにおける最初の 24 時間経過以降 :  
目標とする FVIII 活性トラフ値が 50% 以上となるように本薬の投与量及び投与頻度を調節する。

以上の設定を目標として実施された OBI-1-301/301a 試験の出血の程度別の投与量と投与頻度は表 22 のとおりであり、「特別な臨床上の注意を要する出血エピソード」を認めた被験者は、「その他すべての重大な出血エピソードを認めた被験者」より、投与量及び投与頻度が高い傾向が認められた。また、投与量や投与頻度は被験者間の差異が大きく、特に高い hFVIII インヒビター力価を保有する被験者においてはより高い投与量及び投与頻度が必要な症例が認められた。なお、TAK-672-3001 試験では、各出血エピソードの程度について収集していなかったため、出血の程度別の投与量と投与頻度は算出できな

<sup>36)</sup> pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除いて、すべての被験者に負荷用量を投与した。負荷用量=体重 (kg)  $\times$  80 mL/kg  $\times$  (1-ヘマトクリット値)  $\times$  pFVIII インヒビター力価

った。

表 22 出血の程度別の投与量と投与頻度 (OBI-1-301/301a 試験)

		全体 N=29	臨床上の注意を要する 出血エピソード N=11	その他すべての重大 な出血エピソード N=18
最終的に出血コントロール 可能であった症例	n (%)	25 (86.2)	8 (72.7)	17 (94.4)
被験者当たりの総投与量 (U/kg)	中央値 [範囲]	1842.0 [150, 27659]	2650.0 [435, 20660]	1481.0 [150, 27659]
投与頻度(1日当たりの平均 投与回数) (回)	中央値 [範囲]	1.76 [0.2, 5.6]	2.00 [0.2, 5.6]	1.49 [0.3, 3.3]
総投与回数 (回)	中央値 [範囲]	15.0 [2, 140]	16.0 [3, 140]	12.5 [2, 112]

N=解析対象例数

以上より、本申請における用法・用量は臨床試験の設定を踏まえた設定（初回投与量 200 U/kg、2 回目以降は出血の程度に応じて FVIII 活性及び患者の状態を確認しながら投与量及び投与頻度を調整）とし、用法・用量に関連する注意では、国内外臨床試験（OBI-1-301/301a、TAK-672-3001）での設定基準及び欧州添付文書に基づき投与時の目標 FVIII 活性トラフ値として軽度の出血では 50%、中等度～重度の出血では 80%以上となるよう 4～12 時間の投与間隔を目安として投与することと設定した。

### ③ 出血コントロール達成後の投与について

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では、本薬により出血が効果的にコントロールできた場合においても、目標 FVIII 活性トラフ値 30～40%を維持でき、かつ FVIII 活性値が 200%を上回らない投与量で本薬を追加投与可能と規定された。出血コントロール達成後の投与は OBI-1-301/301a 試験の 12/29 例に実施され、12 例全例において、最終的に出血コントロールが得られたと治験責任医師により判断されたことから、前述の、臨床試験の規定と同様の内容を用法・用量に関連する注意に設定した。なお、TAK-672-3001 試験で出血コントロール達成後に本薬を追加投与した症例はなかった。

### ④ 本薬投与量及び FVIII 活性値の上限の設定について

FVIII 活性値が 200%を超えると血栓性事象発現の可能性が高まることが論文等で報告されていることから (Thromb Haemost. 2000; 83: 5-9、N Engl J Med. 2000; 343:457-62)、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験における FVIII 活性値の上限は 200%と設定された。また、投与量については、OBI-1-301/301a 試験では 2 時間ごとの 1 回投与量が 400 U/kg を超えないこと、TAK-672-3001 試験では 4 時間ごとの 1 回投与量が 800 U/kg を超えないこととともに、両試験共通で 24 時間当たりの投与量の上限は 4800 U/kg と設定された。

AHA は患者背景が多様であり、また AHA 患者に対する本薬の投与量を決定するための標準的なアルゴリズムはないこと、加えて、本薬の投与量と血漿中 FVIII 活性の上昇率と減衰率は必ずしも相関せず、抗 pFVIII インヒビター力価や残存内因性 FVIII レベルにより個々の症例で大きなばらつきがあり、かつ治療継続中にも随時変動することから、本薬の投与量は、臨床症状や血漿中 FVIII 活性のモニタリング結果に基づき医師が適時適切に判断・調整する必要がある。

国内外臨床試験においては、出血エピソード毎に出血コントロールに必要な投与量は異なっていたものの、いずれの試験においても投与量の上限を超えた症例はなく、設定した上限以下で出血コントロー

ルが得られた。一方、FVIII 活性については、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験においてそれぞれ 28/29 例 (96.6%) 及び 4/5 例 (80.0%) で FVIII 活性の最高値が 200%を超えており、内訳は 200%超 400%未満が 17/29 例 (58.6%) 及び 4/5 例 (80.0%)、400%以上 600%未満が 9/29 例 (31.0%) 及び 0/5 例、600%以上が 2/29 例 (6.9%) 及び 0/5 例であった。

臨床試験における安全性について、MedDRA SMQ「塞栓および血栓」(広域)に該当する有害事象は OBI-1-301/301a 試験において一過性脳虚血発作、医療機器閉塞及び頸静脈血栓症が本薬投与後に各 1 例認められ、TAK-672-3001 試験では認められなかった。事象は、いずれも軽度又は中等度であり、うち、医療機器閉塞(軽度)が本薬との因果関係が否定されなかったものの、試験期間中に回復した。血栓性事象の潜在的リスク因子を有する患者において、FVIII 活性が高いレベルで持続する場合には、動脈又は静脈の血栓性事象と統計学的に関連していることが報告されている (Br J Haematol. 2012; 157:653-63)。本薬の半減期は数時間～十数時間程度であり (6.2.1.2 参照)、本薬投与後の血漿中 FVIII 活性は高いレベルで持続するものではないことを勘案すると、臨床試験で認められた有害事象をもって、一過性の FVIII 活性高値が血栓性事象のリスクであるというエビデンスが確立されているとまではいえないと考える。

以上から、臨床症状及び FVIII 活性をモニタリングした上で個別の症例に最適な用量となるよう用量調整することの重要性を注意喚起するとともに、臨床試験において設定した投与量の上限や FVIII 活性値の上限を目安として情報提供することとした。

#### ⑤ FVIII 活性のモニタリングについて

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験における FVIII 活性モニタリングの頻度に関する規定は、以下のとおりであった。

OBI-1-301/301a 試験では、本薬の初回投与 10～20 分後に測定し、その後は、本薬各投与時に加えて、各回投与から 2～3 時間ごと (本薬の初回投与後 24 時間まで)、12 時間ごと (本薬の初回投与後 120 時間まで)、24 時間ごと (本薬の最終投与又は中止まで) に測定することとされた。出血のコントロール後にも本薬の投与を継続した場合は、投与 24 時間ごとに測定することとされた。

TAK-672-3001 試験では、本薬の初回投与 30 分後に測定し、その後は、本薬各投与時に加えて、各回投与から 8 時間ごと (本薬の初回投与後 24 時間まで)、12 時間ごと (本薬の初回投与後 72 時間まで)、24 時間ごと (本薬の最終投与又は中止まで) に測定することとされた。

臨床症状の評価と FVIII 活性のモニタリングを組み合わせることにより本薬の治療効果を客観的に評価できるだけでなく、測定された FVIII 活性値をもとに本薬の投与量及び投与頻度を調節して FVIII 活性の過度な上昇を防ぐことにより血栓塞栓症のリスクも低減できることから、FVIII 活性のモニタリングの臨床的意義は大きいと考える。一方、FVIII 活性の変動が大きいこと、FVIII 活性の測定結果を得るのに数時間～数日程度要すること、背景が多彩な疾患である AHA において本薬の治療効果を判定する場合には医師による臨床評価が優先されるべきと考えることから、用法・用量、用法・用量に関連する注意のいずれにおいても FVIII 活性モニタリングの頻度及び期間を規定する必要はないと考える。

#### ⑥ 投与速度について

本薬の投与速度は 1～2 mL/分と規定された OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験において本薬投与が安全に行われたことから、添付文書において 1～2 mL/分と規定することとした。



機構は、以下のように考える。

初回投与量並びに出血コントロール達成後の投与を含む2回目以降の本薬の投与量及び投与頻度に係る設定については、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の規定と同様であること、及び当該規定で実施された臨床試験において出血の程度に応じて本薬を投与した際の臨床的有用性が示されたことを鑑みると適切と考える。

本薬投与時の投与量及び FVIII 活性値の上限については、本薬の作用機序を踏まえると過量投与時には血栓塞栓症等のリスクが懸念されることから、申請者案のとおり臨床試験時の設定を目安として、添付文書において情報提供することは重要と考える。また、FVIII 活性のモニタリングについては、頻回採血による患者への負担及び FVIII 活性の測定結果が得られるまで相応の期間を要することを考えると、臨床試験と同様の設定を実臨床において必ずしも実行可能とはいえず、臨床症状に基づき判断することも重要とする申請者の説明には一定の理解が可能である。

以上より、FVIII 活性は本薬の投与量及び投与時期を考慮する重要な情報であることを踏まえ、臨床試験で実施されたモニタリングの情報については、添付文書等にて情報提供することが適切であると判断した。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び 7.R.5.1 の用法・用量の検討を踏まえると、用法・用量を申請者変更案のとおり設定することは受入れ可能と考える。また、用法・用量に関連する注意の項は、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### 【用法・用量に関連する注意】

- 初回投与後、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を適宜モニタリングしながら、臨床判断に基づいて投与量、投与頻度及び投与期間を決定すること。
- 急性出血の治療においては、初回投与量は 200 U/kg とし、2 回目以降の投与量及び投与頻度は下表の目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値を維持するように、臨床反応に基づき決定すること。

出血の程度に応じた目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値及び投与頻度の目安

出血の程度	目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値 (% 又は IU/dL)	投与頻度
軽度： 軽度の筋肉内出血（神経血管障害なし）及び関節内出血	≥50	4～12時間毎（適宜、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態に基づいて決定する。）
中等度及び重度： 中等度から重度の筋肉内出血及び関節内出血、後腹膜出血、消化管出血、頭蓋内出血	≥80	

- 本剤による治療効果は多くの場合 24 時間以内に認められる。治療効果が認められた後は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値が 30～40% に維持される投与量及び投与頻度で本剤の投与を継続することができる。なお、投与期間は患者の状態に基づき判断すること。
- 本剤の投与量を調整する際、血液凝固第 VIII 因子活性の上限として 200% を目安とするか、もしくは 1 回投与量の上限として 2 時間ごと 400 U/kg を目安とすること。ただし、投与後に目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値が持続せず、かつ患者の状態を観察し治療上の有益性を考慮した上で必要

性を認める場合には、1回投与量の上限として4時間ごと800 U/kgを目安とすること。

#### 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等について、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及び有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした一般使用成績調査（登録期間：本薬の販売開始日から全例調査に係る承認条件解除までの期間、観察期間：本薬での治療を初めて実施した出血エピソードの開始時から本薬最終投与日の90日後まで）の実施を計画しており、5～6年で25例の登録を見込んでいる。本調査では、既往免疫反応、中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー及び血栓塞栓症を含む有害事象の発現状況について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、ブタ配列の遺伝子組換え型FVIII製剤は国内では始めて導入されることから、使用実態下における安全性情報を可能な限り多く収集するため、製造販売後には、使用実態下における全例を対象とした製造販売後調査を実施することが必要と考える。本調査で得られた安全性情報については、臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要である。また、製造販売後に得られた安全性情報については、必要な情報を適切かつ速やかに臨床現場に提供する必要がある。

### 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

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。

#### 8.2 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。

### 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、本品目の後天性血友病A患者における出血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。本品目は後天性血友病A患者における出血抑制に対する治療薬として新たな選択肢を提供するものであり、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6年1月30日

### 申請品目

[販売名] オビザー静注用 500  
[一般名] スソクトコグ アルファ (遺伝子組換え)  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年6月30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)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 効能・効果について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、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 用法・用量について

審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本薬1回投与量及びFVIII活性値の上限の目安を情報提供することに異論はない。一方で、安易に2時間ごと1回400 U/kg又は4時間ごと1回800 U/kgを投与した場合、患者の状態によってはFVIII活性高値の状態が続き血栓塞栓症のリスクが高まるおそれがある。そのため、本薬が過量投与されることのないよう、FVIII活性及び患者の状態をよく観察し、必要に応じて血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師に相談を行う等しながら、投与量及び投与頻度を適切に調節する必要がある。なかでも、800 U/kg投与をした場合には、患者の状態によってはFVIII活性値が200%を大きく超えるおそれがあることから、FVIII活性の測定結果を丁寧に検討した上で、より慎重に必要性を見極めるべきと考える。
- たとえば治療効果が認められた後の本薬投与については、患者の状態によっては必要性が高くないケースも想定される。治療介入の必要性が高くない患者に対して漫然と本薬が投与されることのないよう、必要に応じて血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師に相談することが望ましい。
- FVIII活性のモニタリングについて、国内の検査体制を踏まえるとモニタリング頻度及び期間に係る一律の規定を設けることは難しいものの、できるだけFVIII活性の測定結果を得て投与量及び投与頻度の調節を行うことが望ましい。

## 1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本薬は、バイパス製剤から切り替え出血時に使用することや、出血予防のためのエミシズマブ投与中に出血した場合に使用することが想定される。バイパス製剤からの切替えやエミシズマブ併用時には血栓塞栓症のリスクが高くなるおそれがあることから、添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。
- エミシズマブ投与下では、aPTTの測定原理に基づく凝固一段法によるFVIII活性値測定において、過剰に凝固時間が短縮することが知られていることから（血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019年補遺版 ヘムライブラ（エミシズマブ）使用について）、エミシズマブを投与された患者に本薬を投与する場合のFVIII活性の評価、並びにFVIII活性値を利用し算出されるhFVIII及びpFVIIIインヒビター力価の評価に係る情報提供が必要と考える。
- バイパス製剤及びエミシズマブと異なり、本薬ではhFVIIIインヒビターを保有するCHA患者に対する投与は禁忌とされていること、及び出血予防的な投与は目的とされていないことを十分に情報提供する必要がある。

機構は、1.1及び1.2における専門協議での議論を踏まえ、添付文書等において適切に注意喚起や情報提供を行うとともに、製造販売後に関連する情報を収集するよう求め、申請者は了解した。

## 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表23に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表24及び表25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 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既往免疫反応</li> <li>・ 中和抗体（インヒビター）の発生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショック、アナフィラキシー</li> <li>・ 血栓塞栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>

表 24 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 25 一般使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	日常診療下で本薬を投与したときの安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査
対象患者	本薬が投与された AHA 患者
観察期間	90 日間
予定症例数	本薬が投与された全例
主な調査項目	患者背景、本薬投与開始前の AHA 治療、合併症、既往歴、本薬の投与状況、投与中止理由、併用薬、本薬による治療を実施した出血の内容、臨床検査（血液凝固系検査、hFVIII 活性、hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価）、妊娠の有無、本薬の治療効果、有害事象（既往免疫反応、中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む）

## 2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後																																																																		
19	29~30	重度の有害事象は、 <u>6</u> 例 18 件	重度の有害事象は、 <u>8</u> 例 18 件																																																																		
24	14	<p><b>表 21 安全性の概要 (OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験：安全性解析集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)</th> <th>TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全有害事象</td> <td>27 (93.1)</td> <td>5 (100)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>6 (20.7)</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>重度の有害事象</td> <td><u>6</u> (<u>20.7</u>)</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>7 (24.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>13 (44.8)</td> <td>2 (40.0)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>3 (10.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>2 (6.9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=解析対象例数、n=発現例数</p>		OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)	TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)	全有害事象	27 (93.1)	5 (100)	うち因果関係あり	6 (20.7)	1 (20.0)	重度の有害事象	<u>6</u> ( <u>20.7</u> )	1 (20.0)	うち因果関係あり	0	0	死亡に至った有害事象	7 (24.1)	0	うち因果関係あり	0	0	重篤な有害事象	13 (44.8)	2 (40.0)	うち因果関係あり	0	1 (20.0)	投与中止に至った有害事象	3 (10.3)	0	うち因果関係あり	2 (6.9)	0	<p><b>表 21 安全性の概要 (OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験：安全性解析集団)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)</th> <th>TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全有害事象</td> <td>27 (93.1)</td> <td>5 (100)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>6 (20.7)</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>重度の有害事象</td> <td><u>8</u> (<u>27.6</u>)</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>7 (24.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>13 (44.8)</td> <td>2 (40.0)</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>0</td> <td>1 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>3 (10.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>うち因果関係あり</td> <td>2 (6.9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=解析対象例数、n=発現例数</p>		OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)	TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)	全有害事象	27 (93.1)	5 (100)	うち因果関係あり	6 (20.7)	1 (20.0)	重度の有害事象	<u>8</u> ( <u>27.6</u> )	1 (20.0)	うち因果関係あり	0	0	死亡に至った有害事象	7 (24.1)	0	うち因果関係あり	0	0	重篤な有害事象	13 (44.8)	2 (40.0)	うち因果関係あり	0	1 (20.0)	投与中止に至った有害事象	3 (10.3)	0	うち因果関係あり	2 (6.9)	0
	OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)	TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)																																																																			
全有害事象	27 (93.1)	5 (100)																																																																			
うち因果関係あり	6 (20.7)	1 (20.0)																																																																			
重度の有害事象	<u>6</u> ( <u>20.7</u> )	1 (20.0)																																																																			
うち因果関係あり	0	0																																																																			
死亡に至った有害事象	7 (24.1)	0																																																																			
うち因果関係あり	0	0																																																																			
重篤な有害事象	13 (44.8)	2 (40.0)																																																																			
うち因果関係あり	0	1 (20.0)																																																																			
投与中止に至った有害事象	3 (10.3)	0																																																																			
うち因果関係あり	2 (6.9)	0																																																																			
	OBI-1-301/301a 試験 N=29 n (%)	TAK-672-3001 試験 N=5 n (%)																																																																			
全有害事象	27 (93.1)	5 (100)																																																																			
うち因果関係あり	6 (20.7)	1 (20.0)																																																																			
重度の有害事象	<u>8</u> ( <u>27.6</u> )	1 (20.0)																																																																			
うち因果関係あり	0	0																																																																			
死亡に至った有害事象	7 (24.1)	0																																																																			
うち因果関係あり	0	0																																																																			
重篤な有害事象	13 (44.8)	2 (40.0)																																																																			
うち因果関係あり	0	1 (20.0)																																																																			
投与中止に至った有害事象	3 (10.3)	0																																																																			
うち因果関係あり	2 (6.9)	0																																																																			

## 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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、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判断する。

[効能・効果]

後天性血友病 A 患者における出血抑制

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 U/kg 単位とする。その後は、出血の種類及び程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AHA	Acquired hemophilia A	後天性血友病 A
AUC <sub>extrap</sub>	Percentage of extrapolated area was calculated according to the equation : $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty} * 100$	AUC <sub>0-∞</sub> の外挿部分の割合 (%)
A <sub>max</sub>	Maximum observed % activity	最高活性 (%)
AUC <sub>τ</sub>	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t	投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
aPCC	Activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BHK	Baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的 DNA
CHA	Congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>avg</sub>	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
C <sub>endo</sub>	Endogenous level of FVIII activity	内因性 FVIII 活性 (ベースラインの FVIII 活性)
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration, maximum FVIII activity	最高血漿中濃度、最高 FVIII 活性
C <sub>min</sub>	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DMEM/F-12	Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12	ダルベッコ改変イーグル培地/ハム F-12 混合培地
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOPC	End-of-production cells	生産培養後細胞
ETFE	Ethylene tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVII (a)	(Activated) factor VII	(活性型) 血液凝固第 VII 因子

rFVIIa	Recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
hFVIII	Human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
rhFVIII	Recombinant human coagulation factor VIII	遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子
pFVIII	Porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
rpFVIII	Recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
pdpFVIII	Plasma derived porcine coagulation factor VIII	血漿由来ブタ血液凝固第 VIII 因子
FIX (a)	(Activated) factor IX	(活性型) 血液凝固第 IX 因子
FX (a)	(Activated) factor X	(活性型) 血液凝固第 X 因子
FX/FVIIa	Freeze-dried activated human blood coagulation factor VII concentrate containing factor X	血漿由来乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	試験に組み入れられた症例の集団
IU	International units	国際単位
Kd	Apparent dissociation constant	見かけの解離定数
MALDI MS	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMV	Minute mouse virus	マウス微小ウイルス
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PP 集団	Per-protocol 集団	治験実施計画書に適合した対象集団
PRV	Pseudorabies Virus	仮性狂犬ウイルス
PT	Preferred Terms	基本語
Reo-3	Reovirus type 3	レオウイルス 3 型
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RS3PE	Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema	—
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
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
SMQ	Standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum plasma concentration, time of maximum observed % activity	最高血漿中濃度到達時間、最高活性値到達時間
U	Units	単位
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
V <sub>c</sub>	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V <sub>dss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積



$V_p$	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
$V_z$	Volume of distribution of the terminal phase	終末相における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	—	オビザー静注用 500
効能・効果	—	効能又は効果
用法・用量	—	用法及び用量