

審査報告書

平成 29 年 10 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名] ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
[申 請 者] バクスアルタ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）250 国際単位、
同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[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 12 歳未満の血液凝固第 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、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

（変更なし）

[用法及び用量]

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

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

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

の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告(1)

平成29年8月23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] アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一般名] ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申請者] バクスアルタ株式会社
[申請年月日] 平成28年12月21日
[剤形・含量] 1バイアル中にルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 250国際単位、同500国際単位、同1000国際単位、同2000国際単位を含有する用時溶解注射剤

[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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

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

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

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり60国際単位に増量できる。12歳未満の小児には1回体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり80国際単位に増量できる。

(取消線部削除、下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	4
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	10
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	10

[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 の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII を投与することである。現在、本邦では、FVIII 製剤として、人血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。

本薬は、PEG 化遺伝子組換え FVIII であり、12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、2016 年 3 月に承認されている。

今般、12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相試験（2014 年 10 月から実施）、手術を受ける血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相試験（2013 年 12 月から実施）の成績が得られたことから、これら 2 試験の成績に基づき製造販売承認事項一部変更申請が行われた。なお、本薬は 2017 年 7 月時点で、米国、スイス、カナダ、オーストラリア及びコロンビアで承認されており、そのうち米国、スイス、オーストラリア及びコロンビアでは 12 歳未満の適応を取得している。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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、凝固一段法により測定された。

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 III 相試験（CTD5.3.5.2.1：261202 試験）の結果、及び海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2.2：261204 試験）の中間報告が提出された。12 歳未満の小児を対象とした 261202 試験の結果を以下に示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2.1：261202 試験、実施期間：2014 年 10 月～2015 年 10 月）

FVIII による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 6 歳未満では 50 日以上、6 歳以上では 150 日以

上)、かつインヒビターを保有しない12歳未満の重症血友病A患者(FVIII活性値が1%未満、又は重症型血友病Aとして知られている遺伝子型を有する)31例(6歳未満:14例、6歳以上12歳未満:17例)で薬物動態の検討が行われた。アドベイト60IU/kgが単回静脈内投与された後、72時間の以上の休薬期間において同一用量の本薬が単回静脈内投与された。被験者1例につき、各被験薬投与前から投与後96時間までの間に得られた計4測定時点のFVIII活性データを用い、NONMEM(version6.1.0)により母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は2-コンパートメントモデルで検討された。母集団薬物動態解析により算出された各被験薬の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、6歳未満、6歳以上12歳未満のいずれの患者集団においても本薬はアドベイトと比べて $t_{1/2}$ が長かった。

表1: 本薬及びアドベイトの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	6歳未満(14例)		6歳以上12歳未満(17例)	
	本薬	アドベイト	本薬	アドベイト
$t_{1/2}$ (h)	11.8±2.4	9.2±2.7	12.4±1.7	9.8±1.8
MRT (h)	17.0±3.5	13.3±3.9	17.8±2.4	14.2±2.6
CL (mL/h/kg)	3.53±1.29	4.54±0.94	3.11±0.76	4.20±0.59
IR ^a [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.88±0.49	1.96±0.72	1.93±0.48	1.88±0.26
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	1950±758	1401±305	2010±493	1436±180
V _{ss} (dL/kg)	0.56±0.09	0.57±0.07	0.54±0.09	0.58±0.05

a: ノンコンパートメントモデルにより算出

6.R 機構における審査の概略

12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第II/III相試験(261201試験)において、本薬の $t_{1/2}$ はアドベイトと比べて1.4倍であった(平成28年2月3日付 審査報告書 アディノベイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000)。

機構は、261202試験の結果から、12歳未満においても12歳以上と同様に本薬はアドベイトと比べて $t_{1/2}$ が長い傾向があることが示されていると考える。

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2に示す2試験が提出された。

表2: 臨床試験の一覧

	試験番号(開発相)	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
海外	261202(III)	治療歴のある重症血友病A患者(12歳未満)	66例	50±10IU/kgを週2回投与(患者の状態に応じて80IU/kgまで増量可能)。出血した場合は、出血エピソードの重症度に応じて10~60IU/kgを投与。
	261204(III)	治療歴のある重症血友病A患者(2歳以上75歳以下)	17例	術前の薬物動態に基づき、手術に必要とされる血漿中FVIII活性値まで上昇・維持するよう本薬を投与。

7.1 第III相試験

7.1.1 海外第III相試験(CTD5.3.5.2.1:261202試験、実施期間2014年10月~2015年10月)

FVIII製剤による治療歴があり(FVIII製剤の曝露日数が6歳未満では50日以上、6歳以上では150日以上)、かつインヒビターを保有しない12歳未満の重症血友病A患者(FVIII活性値1%未満、又は重症型血友病Aとして知られている遺伝子型を有する)(目標被験者数60例(6歳未満:30例、6歳以上12歳未満:30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評価することを目的とした

非盲検非対照試験が 12 の国・地域 39 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50±10 IU/kg を週 2 回投与することとされ、投与期間は 50 曝露日以上又は 6 か月間のいずれか長い方の期間とされた。1 回の投与量は、①2 か月以内に同じ標的関節で自然出血（外傷と関連がないもの）が 2 回以上認められた場合、②2 か月以内に標的以外の関節で自然出血（外傷と関連がないもの）が 1 回以上認められた場合、③血漿中 FVIII 活性のトラフ値が 1%未満であり、治験担当医師が当該被験者の出血リスクが増加していると評価した場合のいずれかに該当する被験者では、血漿中 FVIII 活性のピーク値が 200%を超えない範囲で、最大 80 IU/kg までの増量が可とされた。被験者が治験中に出血した場合には、出血エピソードの重症度に応じ、本薬 10～60 IU/kg を投与することとされた。また、一部の被験者では、アドベイト及び本薬 60 IU/kg を単回投与した際の薬物動態が評価された(6.2.1.1 参照)。

本試験に組み入れられた 73 例（6 歳未満：36 例、6 歳以上 12 歳未満：37 例）のうち、治験薬を投与された 66 例（6 歳未満：32 例、6 歳以上 12 歳未満：34 例）が安全性解析集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、53.98±7.71 日〔範囲：9, 65〕であった。

本試験の主要評価項目は、FVIII に対するインヒビターの発生（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6 BU 以上）が認められた症例の割合とされた。安全性解析対象集団について、本薬の曝露が 50 日以上された後に FVIII に対するインヒビターが測定された 57 例における当該割合〔95%CI〕は 0%（0/57 例）〔0.00, 0.06〕であった。

出血時投与に係る有効性（FAS）について、止血効果が表 3 の 4 段階評価で「著効」又は「有効」と評価された出血エピソードの割合は 90.0%（63/70 回）であり、本薬 1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は 91.4%（64/70 回）であった。

定期的な投与に係る有効性（FAS）について、ABR の中央値〔範囲〕は 2.00〔0, 49.8〕回／人・年であった。

表 3：出血エピソードに対する止血効果の評価基準

評価	基準
著効	1 回の投与で疼痛が十分に緩和し、出血の客観的徴候〔例えば、腫脹、圧痛、可動域の減少（筋骨格系出血の場合）〕が消失する。出血治療のために追加投与をする必要がない。止血効果を維持するために追加投与を行っても、この評価は影響されない。
有効	1 回の投与で疼痛が明らかに緩和され、出血の徴候が改善する。完全な止血を得るために 1 回以上の投与を必要とすることがある。
やや有効	1 回の投与で疼痛がわずかに緩和され、出血の徴候がわずかに改善する。完全な消失を得るため、1 回以上の投与を必要とする。
無効	改善が認められない、あるいは状態が悪化する。

安全性について、65.2%（43/66 例）に 156 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表 4 のとおりである。有害事象のうち、蕁麻疹 1 件については本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

表 4：2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	例数 (%)	件数
発熱	13 (19.7)	20
上気道感染	9 (13.6)	9
頭痛	5 (7.6)	7
嘔吐	5 (7.6)	6
下痢	5 (7.6)	5
鼻咽頭炎	5 (7.6)	5
咳嗽	4 (6.1)	8
齲歯	3 (4.5)	6
挫傷	3 (4.5)	4
耳感染	3 (4.5)	4
頭部損傷	3 (4.5)	4
ウイルス感染	3 (4.5)	3
関節痛	2 (3.0)	3
便秘	2 (3.0)	3
腹痛	2 (3.0)	2
関節腫脹	2 (3.0)	2
末梢腫脹	2 (3.0)	2
発疹	2 (3.0)	2

治験実施期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例に 4 件（胃炎、腹痛、発熱性好中球減少症、汎血球減少症各 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、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：261204 試験、実施期間 2013 年 12 月～（中間報告、データカットオフ日：2015 年 2 月 12 日））

FVIII 製剤による治療歴があり（FVIII 製剤の曝露日数が 6 歳未満では 50 日以上、6 歳以上では 150 日以上）、かつインヒビターを保有しない 2 歳以上 75 歳以下（12 歳未満の場合、261202 試験に参加した被験者のみを対象）の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）で、待機的な大手術／小手術、緊急小手術、歯科処置又はその他の侵襲的処置を受ける患者を対象に、本薬の手術時における有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が 7 か国 11 施設で実施された。目標被験者数は 40 例、手術の目標件数は 50 件とされ、中間報告は、大手術 10 件を含む手術 10 件以上のデータが得られた時点で行うこととされた。

用法・用量は、術前に本薬 60 IU/kg を投与した際の薬物動態パラメータ（大手術の場合）又は IR（小手術の場合）に基づき、血漿中 FVIII 活性値が大手術では正常値の 80～100%まで、小手術では正常値の 30～60%まで上昇するよう、術前に本薬を投与することとされた。その後、大手術では、本薬投与前の血漿中 FVIII 活性値が術後 72 時間までは正常値の 80%以上、術後 4～7 日目までは 50%以上、術後 8 日以降は 30%以上を維持するように、また、小手術では、術後 24 時間又は治験責任医師が必要とした判断した期間まで、本薬投与前の血漿中 FVIII 活性値が正常値の 30～60%を維持するように本薬を投与することとされた。

データカットオフ時点で本試験に組み入れられた 21 例の被験者のうち、本薬を投与された 17 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、手術を受けた 15 例（大手術 11 件、小手術 4 件）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目とされた止血効果は、表 5 の総合的止血判定スコアに基づき評価された。FAS において大手術 11 件（膝関節形成、歯科手術各 3 件、滑膜切除 2 件、嚢胞切除、静脈カテーテル留置、胃バンディング術各 1 件）、小手術 4 件（滑膜整復 2 件、歯科手術、皮膚手術各 1 件）が行われ、「著効」又は「有効」と判定された手術の割合は 100%（15/15 件）であった。なお、全ての手術が「著効」と判定された。

表 5：総合的止血効果判定スコア

評価	総合的止血効果判定スコア (表 6 における A~C のスコアの合計値)
著効	7~9 (スコアが 2 未満のカテゴリなし)
有効	5~7 (スコアが 1 未満のカテゴリなし)
やや有効	3~4 (スコアが 1 未満のカテゴリなし)
無効	0~2 (又は少なくとも 1 つのカテゴリのスコアが 0)

表 6：カテゴリ別の有効性評価基準

カテゴリ A (手術室からの退室時点における手術担当医による評価)		
評価	基準	スコア
著効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった ($\leq 100\%$)。	3
有効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大 50% 多かった (101~150%)。	2
やや有効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて 50% を超えて多かった ($> 150\%$)。	1
無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため出血をコントロールすることができず、救済治療が必要となった。	0
カテゴリ B (術後 1 日目の時点における手術担当医による評価)		
評価	基準	スコア
著効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった ($\leq 100\%$)。	3
有効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大 50% 多かった (101~150%)。	2
やや有効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて 50% を超えて多かった ($> 150\%$)。	1
無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため顕著な術後出血が認められ、救済治療が必要となった。	0
カテゴリ C (退院来院又は 14 日目のいずれか早い方の時点における血液病専門医による評価)		
評価	基準	スコア
著効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった ($\leq 100\%$)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量と同等以下であった。	3
有効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大 50% 多かった (101~150%)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量と同等以下であった。	2
やや有効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて 50% を超えて多かった ($> 150\%$)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量よりも多かった。	1
無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため顕著な周術期出血が認められ、救済治療が必要となった。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量よりも大幅に多かった。	0

安全性について、治験開始からデータカットオフ日までの期間において、29.4% (5/17 例) に 14 件 (糖尿病性胃不全麻痺 3 件、関節痛 2 件、毛巣嚢胞、滑膜炎、変形性関節症、四肢痛、肝酵素上昇、鉄欠乏性貧血、高血糖、食道潰瘍、創傷各 1 件) の有害事象が認められた。このうち、肝酵素上昇 1 件は本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。重篤な有害事象は 2 例に 4 件 (糖尿病性胃不全麻痺 3 件、食道潰瘍 1 件) 認められた。この 2 例は同一の被験者が 2 回治験に組み入れられたものであり、2 回とも糖尿病性胃不全麻痺により手術をすることなく治験中止に至ったが、重篤な有害事象 4 件はいずれも本薬との因果関係が否定されている。治験開始からデータカットオフ日までの期間において死亡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

血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族

的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（261201試験）には日本人被験者11例が組み入れられており、日本人部分集団と全体集団とで有効性及び安全性に差異は認められていない（平成28年2月3日付 審査報告書 アディノベイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000）。また、国内の血友病A患者5,103例のうち、小児（15歳未満）は911例と報告されており（厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成28年度報告書）、本邦において本薬の投与対象となる12歳未満の血友病A患者数は極めて限られている。以上の状況を考慮し、機構は、12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（261202試験）には日本人被験者は含まれていないものの、当該試験結果を利用し、12歳未満の日本人小児における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。また、海外第Ⅲ相試験（261204試験）の結果から、本薬を手術時に投与した際の有効性及び安全性の確認を行うこととし、本申請データパッケージには含まれていない現在実施中の臨床試験についても有害事象の発現状況等の確認を行うこととした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 12歳未満の小児における有効性について

12歳未満を対象とした261202試験の結果、本薬による止血効果が「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は90.0%（63/70回）であり、本薬1回又は2回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は91.4%（64/70回）であった。また、本薬の定期的な投与を行った際のABRの中央値〔範囲〕は2.0〔0, 49.8〕回/人・年であった。

これらの評価項目について、12歳以上を対象とし、本薬の出血時投与及び定期的な投与の有効性を検討した261201試験では、それぞれ96.1%（498/518回）、95.9%（497/518回）、及び1.9〔0.0, 59.6〕回/人・年であり（平成28年2月3日付 審査報告書 アディノベイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000）、12歳以上を対象とした臨床試験と12歳未満を対象とした臨床試験で同様の結果が得られた。

機構は、以上の結果から、12歳未満の小児においても12歳以上と同様に本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 手術時投与の有効性について

261204試験では、手術時の止血効果が、事前に設定された4段階の評価基準に基づき評価された。その結果、15件の全ての手術において本薬の止血効果は「著効」と評価された。

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、261204試験において本薬による止血効果が確認されていることから、本薬の手術時投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、12歳未満の小児に対する本薬の安全性について、以下のように説明している。

12歳未満を対象とした261202試験において、重篤な有害事象は3例に4件（胃炎、腹痛、発熱性好中球減少症、汎血球減少症）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡、治験中止に至った有害事象、FVIIIに対するインヒビター（中和抗体）の発生、ショック・アナフィラキシーは認

められず、その他、特に臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。なお、安全性解析対象集団 66 例のうち、治験期間中のいずれかの時点で FVIII、PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体（中和作用を持たない抗体）を認めた被験者は 21 例であり、本薬投与前から結合抗体を認めた被験者は 16 例、本薬投与後に結合抗体の発生を認めた被験者は 5 例であった。本薬投与後に結合抗体の発生を認めた 5 例中、2 例は一過性の発生であった。残りの 3 例については一過性であるか持続性であるか結論することはできないが、これらの被験者で本薬の有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかった。

また、申請時点で実施中であった臨床試験 4 試験（手術を受ける患者を対象とした 261204 試験、本薬の他の臨床試験を完了した患者を対象とした継続投与試験である 261302 試験、FVIII 製剤による治療歴のない患者を対象とした 261203 試験、及び薬物動態評価に基づいて定期的な投与を行う 261303 試験）では、2017 年 2 月 12 日時点で、261203 試験で本薬が投与された 26 例中 1 例で FVIII に対するインヒビターの発生が報告された。当該被験者におけるインヒビター発生までの本薬の曝露日数は 9 日であった。なお、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 製剤の投与により約 27% にインヒビターが発生することが報告されている（*Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8:1256-65）。その他に新たに臨床上問題となるような有害事象は小児も含めて報告されていない。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、12 歳未満の小児に特有の安全性上の懸念はなく、本薬の安全性は忍容可能と考える。FVIII に対するインヒビターの発生は、本薬の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクとされており、申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において新たな情報が得られた場合には、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 12 歳未満の小児における用法・用量の設定について

12 歳未満の小児における本薬の用法・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。

出血時の投与については、12 歳以上を対象とした 261201 試験の規定（出血エピソードの重症度に応じて 10～60 IU/kg を投与）及び既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤の用法・用量の記載を考慮し、現行の承認用法・用量が「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」と設定されている。12 歳未満を対象とした 261202 試験では、261201 試験と同様に、出血エピソードの重症度に応じて本薬 10～60 IU/kg を投与することとしていたことから、12 歳以上と 12 歳未満とで用法・用量を区別する必要はないと考え、現行の承認用法・用量から「成人及び 12 歳以上の小児には」という年齢に係る記載を削除することとした。

定期的な投与については、261202 試験の規定に基づき、「12 歳未満の小児には 1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位に増量できる」と設定した。261202 試験では、66 例中 6 例で出血リスクを考慮して 67～80 IU/kg までの増量が行われ、安全性に問題は認められていない。

なお、12 歳以上も含む手術時の投与については、261204 試験の規定に基づき、添付文書等で手術別の投与量の目安を情報提供することとする。

機構は、定期的な投与について、既承認の用法・用量において 12 歳以上に対して増量する場合の投与量は 60 IU/kg と設定されているのに対し、12 歳未満に対して増量する場合は 80 IU/kg を超えない範囲の投与量とすることができることが明確になるよう、本薬の用法・用量を以下のように変更することが

適切と考える。また、261204 試験では手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に関する情報も得られていることから、臨床試験の設定に基づき手術別の投与量の目安を情報提供することは差し支えないと考える。

【用法・用量】

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

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

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて増量する場合は、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を投与するに増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて増量する場合は、1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で適宜調節する。

(取消線部削除、下線部追加)

7.R.5 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。

現在実施している、本薬の臨床使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査において、12 歳未満に係る情報も収集することとする。なお、当該調査の目標症例数は、12 歳未満の患者数も含めた実施可能性に基づき見直し、FVIII 製剤による治療歴のある患者は 140 例（現在の計画では 120 例）、治療歴のない患者は 25 例（現在の計画では目標の設定なし）と変更する予定である。また、手術時投与に係る情報（目標症例数 30 例）についても製造販売後調査で収集する予定である。

機構は、小児及び手術時投与に係る情報を製造販売後調査で収集するという申請者の方針は受入れ可能と考える。

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、本品目の 12 歳未満の血液凝固第 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。

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)

平成 29 年 10 月 13 日

申請品目

[販 売 名] アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名] ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
[申 請 者] バクスアルタ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 21 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.1 審査方針について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」)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.4 用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、定期的な投与に係る増量時の規定がより明確になるよう、用法・用量の記載を以下のように変更することが適切と判断し、申請者に変更を指示した。

【用法・用量】

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

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

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

(取消線部削除、下線部追加)

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告(1)の「7.R.5 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。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、既承認の用法・用量における医薬品リスク管理計画書で設定されている安全性検討事項及び有効性に関する検討事項(表7)の変更は、現時点では不要と判断した。また、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を表8~10のように変更することが適切と判断した。

表7：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8：医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査 ・特定使用成績調査(手術時投与)	該当なし

下線：本申請における変更点

表9：使用成績調査計画の骨子(案)

目的	臨床使用実態下における本剤の長期的安全性及び有効性について調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	FVIII欠乏患者
観察期間	既治療例：1年間、未治療例：2年間
予定症例数	既治療例： <u>140例</u> 、未治療例： <u>25例</u>
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬及び併用療法、臨床的に意義のある臨床検査値の変動、有害事象、有効性

下線：本申請における変更点

表10：特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	手術中又は抜歯等その他の処置の臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性について調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	手術・処置時に本剤の投与を受けたFVIII欠乏患者
観察期間	原則として、術前投与の開始時から術後投与の完了時まで
予定症例数	30例
主な調査項目	患者背景、手術に関する情報、本薬の投与状況、併用薬及び併用療法、臨床的に意義のある臨床検査値の変動、有害事象、有効性

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。なお、試験の信頼性あるいは結果の評価へ影響を与えないものの、261202試験(CTD 5.3.5.2.1)について以下の事項が認められたことから、申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

申請者

- ・治験責任医師の署名後に発生した症例報告書の変更又は修正について、治験責任医師の承認を得ていなかった。
- ・一部の治験実施医療機関において、症例報告書の内容を治験責任医師が保証する運用を行っていなかった。

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、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（FVIII 活性検査、活性化部分トロンボプラスチン時間検査、血液生化学的検査、血液学的検査及び免疫原性検査の一部未実施）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された用法・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 36 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[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

(変更なし)

[用法・用量]

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

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

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

(取消線部削除、下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
AUC _{0-∞}	Area under the curve up to infinity	0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVIII	Blood coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
IR	Incremental recovery	補正回収率
IU	International units	国際単位
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V _{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
アドベイト	Advate [®]	アドベイト静注用
本薬		ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)