

なっている。

表 4-15 出血時に止血効果を得るのに要した投与回数

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

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

(11) 製造販売後調査について

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

申請者は、以下のように回答した。

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

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

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

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

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

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

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験期間中に原疾患に伴う二次的な症状が新規出現又は増悪した場合、有害事象として取扱うか否か不明確であり、今後改善の必要があるとの指摘がなされたものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、実施医療機関長が、自ら設置する治験審査委員会委員としての指名を受けていた。ただし、当該治験実施の適否に関する治験審査委員会には出席しておらず、その後の治験審査委員会においては、オブザーバーとして出席することとしていた。また、治験実施計画書の変更(採血量の増加、同意説明文書の追加等)は、委員会開催事項であるにもかかわらず、開催日程の都合により、手順

書に規定のない持ち回り審議とされていた。さらに、事項の被験者口頭確認のみでの症例報告書への直接記載(原資料の記載不備)や、治験薬投与日の不整合があり、一部のモニタリングが適切では無かったものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

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

審査報告 (2)

平成 18 年 8 月 8 日

I. 品目の概要

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

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 室温保存について

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

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

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

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

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

2. 有効性について

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

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

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

申請者は、以下のように回答した。

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

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

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

3. 安全性について

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

専門委員から、機構の判断に特段の問題があるとは思われないが、国内試験の症例数は限られており、本剤による安全性が十分に確認されているとはいえないこと、重篤ではないもののリコネイトと副作用発現率に差異があるように見えることから、本剤を承認することを否定しないものの、製造販売後調査において安全性の情報収集を十分に行い、安全性に問題が生じた場合には迅速に情報提供をするべきとの意見が出された(5. 製造販売後調査についてにて後述)。

4. 用法・用量について

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

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

5. 製造販売後調査について

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

① 小児及び過去に治療歴のない血友病 A 患者 (PUPs) への投与について

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

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

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

申請者は以下のように回答した。

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

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

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

② FVIIIインヒビターの発現調査について

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

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

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

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

申請者は以下のように回答した。

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

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

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

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

6. 審査報告(1)の訂正

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

8 頁 13 行目	－80℃ <u>以下</u> → －80℃
26 頁 2 行目	投与 → <u>腹腔内</u>
46 頁 26 行目	補充療法 → <u>定期補充療法</u>
61 頁 5 行目	発疹症 → 発疹
64 頁 20 行目	46 例 <u>49 件</u> → 46 例
69 頁 13 行目	18.6% → <u>86.4%</u>
73 頁 1 行目	<u>事項の</u> 被験者口頭確認 → 被験者口頭確認

Ⅲ. 総合評価

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

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

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 6 年間、原体及び製剤は劇薬又は毒薬のいずれにも該当しないと判断する。また、リコネイトは製造工程及び添加剤にヒト・動物由来成分が用いられていたことから特定生物由来製品に指定されているが、本剤では製造工程及び添加剤にヒト血液由来成分を使用していないことから、生物由来製品とすることが妥当であると判断する。

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

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