

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 7 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]	ファイバ注射用 500、同 1000
[一 般 名]	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、乾燥人血液凝固因子迂回活性複合体を 500 単位、同 1000 単位を含有し、添付溶解剤で溶解したときに 50 単位/mL を含む用時溶解注射剤。（1 単位は高力価の第 VIII 因子インヒビター標準血漿の APTT を空試験値の 50% 短縮するファイバ活性をいう。）
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（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

平成 26 年 5 月 7 日

[販 売 名]           ファイバ注射用 500、同 1000  
[一 般 名]           乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体  
[申 請 者 名]       バクスター株式会社  
[申請年月日]       平成 25 年 6 月 28 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤を血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に定期的に投与した際の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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]           血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。  
(下線部追加)

[用法・用量]           本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること）。  
                          出血時に投与する場合、通常体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。  
                          定期的に投与する場合、通常体重 1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに投与する。  
(下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 27 日

### I. 申請品目

- [販売名] ファイバ注射用 500、同 1000
- [一般名] 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
- [申請者名] バクスター株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中、乾燥人血液凝固因子迂回活性複合体を 500 単位、同 1000 単位を含有し、添付溶解剤で溶解したときに 50 単位/mL を含む用時溶解注射剤。(1 単位は高力価の第 VIII 因子インヒビター標準血漿の APTT を空試験値の 50% 短縮するファイバ活性をいう。)
- [申請時効能・効果] 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。

(変更なし)

- [申請時用法・用量] 本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、通常体重 1kg 当たり 50~100 単位を 8~12 時間間隔で、緩徐に静注又は点滴静注する(1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること)。  
定期投与療法の場合、通常体重 1kg 当たり 70~100 単位を 1 日おきに、緩徐に静注又は点滴静注する(1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること)。  
なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。  
ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体(以下、「本剤」)は、ビタミン K 依存性血液凝固因子(血液凝固第 II、VII、IX、X 因子)とそれらの活性型血液凝固因子を含む活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤(以下、「APCC 製剤」)であり、血液凝固第 VIII 因子(以下、「FVIII」)又は血液凝固第 IX 因子(以下、「FIX」)に対する中和抗体(以下、「インヒビター」)を保有する患者に対して、これらの血液凝固因子が関与する凝固経路を迂回(バイパス)して出血を抑制する。

本剤は、1977 年に非加熱製剤がオーストリアで承認されて以来、加熱処理を行った製剤及びナノフィルトレーションによるウイルス不活化・除去を行った製剤が順次導入され、2013 年 5 月までに世界 69 か国で承認・販売されている。本邦では 1983 年に FVIII 又は FIX に対するインヒビターの力価が 10 倍

セスタ単位（以下、「BU」）/mL以上の患者に対する出血抑制を効能・効果として承認され、2006年に適応対象にインヒビター力価が10BU/mL未満の患者も含める製造販売承認事項一部変更承認申請が承認されている。なお、本邦における先天性血友病A患者（4627例）及び先天性血友病B患者（990例）のうち、FVIII又はFIXに対するインヒビターを過去において保有した又は現在保有している患者は、先天性血友病A患者で221例、先天性血友病B患者で30例であり、また、後天性血友病A患者は123例であると報告されている（血液凝固異常症全国調査 平成24年度報告書）。

血友病患者では皮下出血、筋肉内出血、関節内出血が特徴的な症状であり、体内に貯留した血液は血腫を形成し、疼痛や神経障害を発現する。特に、関節内出血は特定の関節に出血を繰り返すことで不可逆的な関節症（血友病性関節症）を発症し、運動機能や血友病患者の生活の質（以下、「QOL」）に長期的な影響を及ぼす。したがって、出血時の止血目的だけでなく、関節障害の進行阻止及び出血頻度の減少を目的とした出血予防も重要であり、特にインヒビターを保有しない重症の血友病小児患者に対しては、FVIII製剤又はFIX製剤による定期的な補充が標準的治療法となっている。一方、インヒビター保有患者に対しては、本剤の定期的な投与による出血予防の適応が、欧州諸国を中心に48か国で承認されており、出血頻度の減少やQOLの改善等の本剤の定期的な投与の有用性に関する症例報告が蓄積されてきている。2011年には医師主導の無作為化クロスオーバー試験（Pro-FEIBA試験）により、本剤の定期的な投与によって、全出血、関節出血及び標的関節の出血をそれぞれ62%、61%及び72%減少させたと報告されている（*N Engl J Med* 365:1684-92, 2011）。本邦においては、バクスター株式会社（以下、「申請者」）が本剤の再審査期間終了後に自主的に実施した2つの調査（PASS-JA-005：20■～20■年に実施、PASS-JA-006：20■年から実施中）において、それぞれ調査票が回収された■例中■例及び■例中■例で1か月以上の定期的な投与の実施が報告されている。また、「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版」（*血栓止血誌* 24:640-58, 2013）においては、バイパス製剤の定期的な投与も選択肢の1つとして考慮すべきであることや、個々の患者ごとに慎重に適用を判断すべきであることが記載されている。

今般、申請者は、インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象に、本剤の定期的な投与による出血予防効果を出血時投与と比較検討する国際共同第III相試験（090701試験）を2009年3月から実施した。その結果、本剤の定期的な投与による出血の予防が認められたことから、本剤の定期的な投与の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。米国及びカナダにおいても、090701試験の結果に基づき、2013年2月に定期的な投与による出血予防又は出血頻度の軽減の適応追加が申請され、米国において2013年12月に同適応の追加が承認されている。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請にあたって、新たな試験成績は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

今回の申請にあたって、新たな試験成績は提出されていない。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第III相試験1試験が提出された（表2-1）。

表 2-1 臨床データパッケージ (評価資料)

地域	試験名	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概要
国際共同	090701	III	高力価のインヒビター (> 5BU) を 12 か月以上持続して保有する、若しくは FVIII 製剤又は FIX 製剤による治療が無効である低力価 (≤ 5BU) のインヒビターを保有する 4~65 歳の先天性血友病 A 又は B 患者	36 (定期的に投与する群: 17、出血時に投与する群: 19)	定期投与群: 12 か月±14 日間、本剤 85±15 単位/kg (70~100 単位/kg) を隔日投与。出血が発現した場合、治験責任医師の判断で、本剤の出血時投与ガイダンス (表 2-2) に従う。 出血時投与群: 出血が発現した場合のみ、治験責任医師の判断で、本剤の出血時投与ガイダンス (表 2-2) に従う。

提出された評価資料の概略を以下に示す。

(1) 第 III 相試験

1) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1: 090701 試験<2009年3月~2012年10月>)

12 か月以上持続する高力価 (> 5BU) のインヒビターを保有する、若しくは FVIII 又は FIX による治療が無効である低力価 (≤ 5BU) のインヒビターを保有する 4~65 歳の先天性血友病 A 又は B 患者 (目標症例数: 34 例) を対象に、本剤を定期的に投与する場合と出血時のみに投与する場合での年間出血回数 (以下、「ABR」) を指標とし、有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、日本を含む 10 か国 (17 施設) で実施された。

本試験には 52 例が組み入れられ、スクリーニング結果により除外された 10 例、割付け前に除外された 6 例 (免疫寛容導入療法が適している患者、FVIII インヒビターと FIX インヒビターの両方を保有する患者等) を除く、36 例が本剤を定期的に投与する群 (以下、「定期投与群」) 又は本剤を出血時のみに投与する群 (以下、「出血時投与群」) に割り付けられ、前者は 12 か月±14 日間の本剤の定期的な投与を受けた。本剤の投与を受けた 36 例 (定期投与群: 17 例、出血時投与群: 19 例) が安全性解析対象集団及び有効性の intent-to-treat (以下、「ITT」) 解析対象集団とされた。

用法・用量は、定期投与群 (17 例) では本剤 85±15 単位/kg を隔日投与することと設定された。また、定期投与群及び出血時投与群において出血が発現した場合には、治験責任医師の判断で、表 2-2 に示す本剤の出血時投与ガイダンスに従って必要に応じ対応を行うこととされた。

表 2-2 本剤の出血時投与ガイダンス

出血症状	投与量	投与頻度
関節、筋肉及び軟部組織の出血 (軽度~中等度)	50 - 75 単位/kg	12 時間ごとの反復投与
関節、筋肉及び軟部組織の出血 (重度、後腹膜出血等)	100 単位/kg	慎重な観察下での 12 時間ごとの反復投与
粘膜出血	50 単位/kg	6 時間ごとの反復投与
重度の生命を脅かす出血	100 単位/kg	12 時間ごとの反復投与

1 日最大投与量は 200 単位/kg を超えないこととされた。

有効性の ITT 解析対象集団において、12 か月の投与期間中に定期投与群では 17 例中 14 例に計 196 回の出血が発現し、出血時投与群では 19 例全例に計 629 回の出血が発現した。

本試験の主要評価項目は全出血を対象とした ABR とされた。有効性の ITT 解析対象集団では、定期投与群の ABR (中央値) は 7.9 回 (四分位範囲 (以下、「IQR」) : 8.1 回) であり、出血時投与群の ABR (中央値) は 28.7 回 (IQR : 32.3 回) であった。両群の平方根変換後の ABR (平均値±標準偏差) は、

定期投与群で  $3.0 \pm 1.8$ 、出血時投与群で  $5.5 \pm 1.8$  であり、有意差が認められた ( $p=0.0003$ 、2 標本 t 検定)。出血時投与群の ABR (中央値) に対する定期投与群の ABR (中央値) の減少率は 72.5% であった。また、治験組入れ前 12 か月間の出血回数に対する治験期間中に発現した出血回数の減少率の中央値は、定期投与群で 64.4% (IQR : 36.0%)、出血時投与群で 14.1% (IQR : 79.3%) であった。

新たに発現した標的関節数は、定期投与群の 17 例中 5 例に 7 か所、出血時投与群の 19 例中 11 例に 23 か所であった。新たな標的関節に発現した出血エピソードは、定期投与群で 46 回、出血時投与群で 243 回であった。

日本人被験者は 2 例 (定期投与群 : 1 例、出血時投与群 : 1 例) が組み入れられ、定期投与群の ABR は 27.5 回 (総出血回数 27 回)、出血時投与群の ABR は 76.3 回 (総出血回数 79 回) であった。定期投与群の日本人被験者では新たな標的関節の発現は認められず、出血時投与群の日本人被験者では新たな標的関節が 6 か所発現した。

安全性について、治験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は定期投与群で 82.4% (14/17 例)、出血時投与群で 47.4% (9/19 例) であった。いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は表 2-3 のとおりであった。

表 2-3 いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	出血時投与群 (N=19)		定期投与群 (N=17)	
	n	(%)	n	(%)
貧血	2	(10.5)	0	(0)
悪心	2	(10.5)	0	(0)
嘔吐	2	(10.5)	0	(0)
発熱	2	(10.5)	0	(0)
B 型肝炎表面抗体陽性	1	(5.3)	4	(23.5)
関節痛	2	(10.5)	1	(5.9)
関節障害	2	(10.5)	0	(0)
出血性関節症	1	(5.3)	2	(11.8)

N : 被験者数、n : 発現例数

治験薬と関連があるとされた有害事象 (以下、「副作用」) は 9 例に 28 件報告された。定期投与群では、過敏症 (中等度 : 1 件)、発疹 (軽度 : 1 件) 及び低血圧 (中等度 : 1 件) が各 1 例、B 型肝炎表面抗体 (HBsAb) 陽性 (軽度 : 3 件) が 3 例であった。これらの副作用の転帰について、発疹の 1 例及び HBsAb 陽性の 1 例は未回復、その他の 4 例は回復/消失であった。なお、過敏症の 1 例は、投与 17 日で治験を中止した。出血時投与群では、浮動性めまい (軽度 : 1 件)、頭痛 (軽度 : 20 件) 及び HBsAb 陽性 (重症度不明 : 1 件) が各 1 例であった。HBsAb 陽性の 1 例は転帰不明、その他の 2 例は回復/消失であった。

重篤な有害事象は、定期投与群では出血性関節症 2 例 (8 件)、HBsAb 陽性 4 例 (4 件)、血腫 1 例 (2 件)、腹壁血腫、筋肉内出血各 1 例 (1 件) であり、出血時投与群では出血性関節症 1 例 (3 件)、急性胆嚢炎、血腫感染、大腿骨頸部骨折、HBsAb 陽性、関節障害、血尿、鼻出血、カテーテル除去、動脈硬化症、出血、高血圧クレーゼ各 1 例 (1 件) であった。重篤な有害事象の発現割合は、定期投与群で 35.3% (6/17 例)、出血時投与群 36.8% (7/19 例) であった。このうち、死亡例は出血時投与群に 1 例 (動脈硬化症) 報告されたものの、治験薬との因果関係は否定された。

日本人集団 (安全性解析対象症例 : 2 例) の安全性について、2 例に 17 件の有害事象が報告された。定期投与群に組み入れられた 1 例では、重篤な有害事象として出血性関節症が 7 件、筋肉内出血が 1 件

報告され、いずれも治験薬との関連はなしとされた。出血時投与群の1例では、重篤な有害事象として出血性関節症が3件、関節障害、HBsAb陽性が各1件であった。このうち、出血性関節症及び関節障害はいずれも治験薬との関連はなしとされた。また、HBsAb陽性は治験薬との因果関係は「可能性あり」とされ、転帰は不明とされた。

血友病B患者（安全性解析対象症例：3例）の安全性について、2例に26件の有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は報告されなかった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

090701試験では、定期投与群のABRが出血時投与群のABRと比較して減少することを示すことが主要目的とされた。

機構は、インヒビターを保有する血友病患者における定期的な投与に関し、その開始時期、実施すべき臨床症状、血友病性関節症の発症及び予後に及ぼす影響等についての議論はされているものの、関節における出血回数の減少は血友病性関節症の発生を低下させる可能性があり、出血回数の減少が認められた場合には、本剤の定期的な投与に一定の意義はあると考える。本剤の定期的な投与の有用性を検討するにあたり、090701試験の主要評価項目をABRとし、定期投与群と出血時投与群（本剤が出血時のみに投与される群）と比較したことは受入れ可能と判断した。なお、当該試験では、副次評価項目として関節、標的関節（足関節、膝関節、肘関節、股関節のうち6か月に4回以上の出血が生じた関節）及び関節以外の解剖学的部位に生じた出血回数、並びに治験期間中の新たな標的関節の発現数についても検討されており、関節症への影響について評価が可能と考える。

### 1) 出血予防における定期的な投与の有効性について

090701試験の主要評価項目である全出血を対象としたABR（以下、本項においてABRは中央値で示す。）について、定期投与群のABRは7.9回、出血時投与群のABRは28.7回であり、出血時投与群のABRに対する定期投与群のABRの減少率は72.5%であった。また、治験組入れ前12か月間の出血回数に対する治験期間中に発現した出血回数の減少率は、定期投与群で64.4%、出血時投与群で14.1%であった。新たに発現した標的関節数は、定期投与群の17例中5例に7か所、出血時投与群の19例中11例に23か所であった。新たな標的関節に発現した出血エピソードは、定期投与群で46回、出血時投与群で243回であった（「<提出された資料の概略>（1）1）国際共同第III相試験」の項参照）。

機構は、出血時投与群のABRに対する定期投与群のABRの減少率（72.5%）の臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本剤の定期投与が実施された症例に関する報告（*Haemophilia* 9:261-8, 2003、*Haemophilia* 13:249-55, 2007、*J Thromb Haemost* 5(Suppl 2):P-T-158, 2007、*Haemophilia* 12(Suppl 2):abstract 14 PO399, 2006、*Haemophilia* 12(Suppl 2):abstract 14, PO424, 2006、*Haemophilia* 10(Suppl 3):abstract 22, PO18, 2004）から、090701試験の選択基準と同一である定期投与開始前のABRが12回以上であった6～50歳の15例（先天性血友病A患者：14例、先天性血友病B患者：1例）のデータを抽出しABRを算出した。その結果、定期投与を実施した期間におけるABR（以下、「定期投与ABR」）は6.2回（IQR：13.3回）、定期投与開始前（本剤の出血時投与を実施していた期間）のABR（以下、「定期投与前ABR」）は24.0回（IQR：21.3回）であり、被験者毎に求めた定期投与前ABRに対する定期投与ABRの減少率（（定期投与前ABR－

定期投与 ABR) /定期投与前 ABR \* 100) の中央値は 77.3% (IQR : 32.4%) であった。当該 15 例で実施された定期投与の 1 回あたりの投与量 (中央値) は 80.0 単位/kg (範囲 : 50.0~100.0 単位/kg) 、1 週間あたりの投与回数 (中央値) は 3.5 回 (範囲 : 3.0~7.0 回) 、1 週間あたりの投与量 (中央値) は 300 単位/kg (範囲 : 175~700 単位/kg) であった。これらの報告では、ABR の減少により欠勤/欠席日数の減少及び活動性の向上等、被験者の QOL 及び健康状態が大きく改善したと報告されている。また、090701 試験の対象に含まれていない 4 歳未満のインヒビターを保有する血友病患者についても、本剤の定期的な投与を受けた 6 例において出血頻度の減少及び QOL の改善が報告されており (*Haemophilia* **13**:249-55, 2007、*Haemophilia* **15**:733-42, 2009、*Haemophilia* **16**:90-100, 2010、*血栓止血誌* **19**:548, 2008) 、本剤の定期的な投与は小児患者においても有益であると考ええる。

機構は、090701 試験における出血時投与群と定期投与群の ABR の減少率 (72.5%) は、厳密な比較は困難であるものの、本剤の文献報告から求めた値 (77.3%) と同程度の減少であり、したがって、文献報告で示される QOL 改善等の臨床的意義は得られるものと推察する。また、レトロスペクティブな結果ではあるものの、定期投与群の出血回数は、組入れ前 12 か月間の出血回数と比較して 64.4%減少したこと、及び定期投与群における新たな標的関節の発現数は、出血投与群と比較して減少したことから、本剤の定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

## 2) 日本人と全集団における一貫性について

機構は、090701 試験で得られた結果に関して、全集団と日本人における本剤の定期的な投与による効果の一貫性について、以下のように考える。

090701 試験で定期投与群に組み入れられた日本人被験者は 1 例であり、当該 1 例の結果から日本人と全集団における一貫性を結論することには限界があると考ええる。しかしながら、定期投与群 1 例の日本人における ABR は 27.5 回であり、090701 試験への組入れ前 12 か月間の出血回数である 56 回と比べ、本剤の定期的な投与により出血回数が 50.9%減少したこと、及び、当該日本人では新たな標的関節の発現は認められなかったことは、全集団 (「1) 出血予防における定期的な投与の有効性について」の項参照) での結果と矛盾はないと考える。

### (2) 安全性について

機構は、090701 試験成績から以下の 1) 及び 2) の項目について検討を行った結果、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対する本剤の定期的な投与は、出血時の投与と比較して安全性のリスクの上昇は認められていないと考える。

#### 1) 血栓塞栓症について

申請者は、本剤の定期的な投与による血栓塞栓症のリスクについて、以下の旨を説明している。

090701 試験成績について、定期投与群及び出血時投与群のいずれにおいても血栓塞栓症の発現は認められなかった。また、本剤が世界で最初に承認された 1977 年 2 月 4 日から 2012 年 1 月 31 日までの副作用自発報告 (364 例) について、定期的な投与中に認められた副作用 25 例のうち、血栓塞栓症による可能性が考えられる事象 (DIC、脳血管発作、血栓性静脈炎、四肢静脈血栓症、横静脈洞血栓症及び頭蓋内静脈洞血栓症) は 6 例 6 件報告されているものの、出血時投与を受けた又は投与方法の詳細が不明な

症例において報告された副作用に占める血栓塞栓症の割合（100例あたり約24件）と同程度であった。以上より、本剤の定期的な投与において出血時投与と比較して血栓塞栓症のリスクが高まることはないと考ええる。

機構は、090701試験成績及び国内外の製造販売後データから、本剤の定期的な投与において出血時投与と比較して血栓塞栓症のリスクが高くなる傾向はみられていないとする申請者の説明は受入れ可能と考ええる。

## 2) HBsAb陽性について

機構は、090701試験において認められたHBsAb陽性について説明を求め、申請者は以下の旨を説明している。

スクリーニング時の検査においてHBsAb陰性で、治験終了時の検査においてHBsAb陽性となった被験者は7例であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、B型肝炎ワクチンの接種歴又はB型肝炎の既往歴がある被験者を除く、4例（出血時投与群：1例、定期投与群：3例）であった。当該4例のいずれにおいても、B型肝炎ウイルスの核酸増幅検査及びB型肝炎コア抗体（HBcAb）検査の結果は陰性であり、B型肝炎の臨床症状も認められなかった。治験終了から約6か月後にHBsAbの再検査を実施したところ、定期投与群3例のうち2例は陰性となったが、治験終了後も本剤の投与を受けた残りの2例（出血時投与群：1例、定期投与群：1例）は陽性であった。当該2例に投与された本剤10バッチの製造に使用された保存プール血漿の残留HBsAbの検査を実施したところ、いずれのバッチもHBsAbが検出されたことから、本剤を繰り返し投与することによりHBsAb検査結果が陽性になる可能性が示された。

機構は、HBsAb陽性は090701試験において副作用として報告されたものの、本剤の原材料であるヒト血漿に由来するものと考えられることから、本剤のウイルス安全性の判断に影響を与えるものではないと考ええる。ウイルス感染の副作用の判断は、核酸増幅検査等を用いたウイルス感染症検査や臨床症状の有無等に基づき総合的に行うよう、添付文書等で情報提供することが適切と判断した。

## (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の定期的な投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

090701試験の結果から、12か月以上持続する高力価（ $>5\text{BU}$ ）のインヒビターを保有する、若しくはFVIII又はFIXによる治療が無効である低力価（ $\leq 5\text{BU}$ ）のインヒビターを保有する4～65歳の血友病A及びB患者に対し、本剤の定期的な投与によりABRの減少が示されていることから、本剤の定期的な投与は、インヒビターを保有しない血友病患者に対し標準的治療法となっているFVIII製剤又はFIX製剤による定期補充療法と同様に、インヒビターを保有する血友病患者に対し関節における出血を抑制し、血友病性関節症の発生を低下させる効果が期待されると考える。

機構は、以下のように考える。

本邦では、現時点において、インヒビター保有患者に対し、出血の予防及び関節障害の進行阻止を目的とした薬剤は承認されていない。090701試験の結果から、本剤の定期的な投与による出血予防効果はじめて示された。本剤の定期的な投与は、インヒビターを保有する患者に対する出血傾向を抑制するための新たな治療法となる可能性があると考ええる。

本剤の臨床的位置付け及び「(1) 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、定期的な投与が広く実施されている FVIII 製剤や FIX 製剤の効能・効果が「出血傾向の抑制」とされていることを考慮すると、本剤においても定期的な投与が可能であることを明確にするため、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。」とすることが適切と考える。

#### 【効能・効果】

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

(下線部追加)

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下の旨を回答した。

090701 試験の定期投与群における本剤の 1 回あたりの投与量の中央値は体重 1kg 当たり 81 単位/kg/日 (範囲：72～91 単位/kg/日)、1 週間あたりの投与回数の中央値は 3.6 回 (範囲：3.3～5.0 回) であったことから、本剤を定期的に投与する場合の用法・用量は、090701 試験の用法・用量と同様に「体重 1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに投与する」とし、注射速度については止血を目的とした出血時投与の用法・用量と同様に「緩徐に静注又は点滴静注する (1 分間に体重 1kg あたり 2 単位をこえる注射速度はさけること)」と設定した。また、本剤を高用量で投与した患者において、DIC を含む血栓塞栓性事象が報告されていることから (*Haemophilia* 8:83-90, 2002)、1 日最大投与量については定期的な投与及び出血時投与を合わせて「体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこと」とした。なお、「年齢・症状に応じて適宜増減」との記載については既承認の出血時投与による使用を想定した記載であり、定期的な投与については、患者の出血回数の変動に応じて「体重 1kg 当たり 70～100 単位」の範囲内で調節することが適切と考え、記載を整備したい。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のように設定することが適切と考える。

#### 【用法・用量】

本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する (1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること)。

出血時の投与の場合、通常体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

定期的に投与する場合、通常体重 1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに投与する。

(下線部追加)

### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に特定使用成績調査（目標症例数：20例）を実施し、血栓塞栓症やアナフィラキシーを含む過敏症を中心に長期使用における安全性に関する情報を収集すると説明している。

機構は、限られた情報ではあるものの、090701試験成績からは本剤の定期的な投与と出血時の投与とで安全性のリスクに差異は認められていないと考える。海外における副作用自発報告や定期的安全性最新報告等からも、本剤の定期的な投与と出血時の投与とを比較して、安全性のリスクの変化について考察するよう申請者に求めており、当該考察も踏まえ、製造販売後の検討事項等を審査報告（2）に記載する。

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

### 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤な副作用等の情報の一部が治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の定期的な投与は、FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有する患者において出血を抑制する効果が期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ファイバ注射用 500、同 1000
[一 般 名]	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 出血予防における定期的な投与の有効性について

機構は、090701 試験の主要評価項目である全出血を対象とした年間出血回数（以下、「ABR」）について、本剤を定期的に投与する群（以下、「定期投与群」）の ABR（中央値）は 7.9 回であり、本剤を出血時のみに投与する群（以下、「出血時投与群」）の ABR（中央値）28.7 回と比較して 72.5%減少したこと、及び副次評価項目である新たな標的関節の発現数について、定期投与群における発現数（17 例中 5 例に 7 か所）は、出血時投与群における発現数（19 例中 11 例に 23 か所）と比較して減少したことから、本剤の血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対する定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、提出された情報から、血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対する本剤の定期的な投与は、忍容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、090701 試験の結果から本剤の定期的な投与による出血予防効果は示されており、本剤の定期的な投与は、インヒビターを保有する患者に対する出血傾向を抑制するための新たな治療法となる可能性があると考えた。また、本剤の効能・効果は、定期的な投与が広く実施されている FVIII 製剤や FIX 製剤の効能・効果が「出血傾向の抑制」とされていることを考慮すると、本剤においても定期的な投与が可能であることを明確にするため、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断及び効能・効果は、専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 【効能・効果】

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

(下線部追加)

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の定期的な投与の用法・用量は、患者の出血回数の変動に応じて「体重 1kg 当たり 70～100 単位」の範囲内で調節することが適切と判断し、既承認である出血時の投与に係る記載（「年齢・症状に応じて適宜増減」及び「原則として、1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこと」とは明確に区別する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

専門委員から、本剤の定期的な投与中の出血に対して出血時投与をした場合、定期的な投与の再開時期について情報提供する必要があるとの意見が出された。

機構は、本剤の出血時投与をした場合の定期的な投与の再開時期について、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に追記するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

国際共同第 III 相試験（090701 試験）では、定期的な投与中に出血した場合、出血時治療の最終投与後の次の定期投与予定日（出血時投与の 1～2 日後）から定期的な投与を再開するよう規定していた。これを踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から 1 日以上の間隔をおくことを目安とする。」を追記する。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、機構は、出血時投与のみを行っていた患者が定期的な投与を導入する場合にも、定期的な投与の再開時と同様の投与間隔が必要と考える。

以上より、機構は、以下のように用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 【用法・用量】

本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること）。

出血時に投与する場合、通常体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

定期的に投与する場合、通常体重 1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに投与する。

(下線部追加)

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。

なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から1日以上の間隔をおくことを目安とする。

(下線部追加)

### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、1977年から2012年1月31日までの副作用自発報告にかかる情報を追加検討した結果、本剤の定期的な投与と出血時の投与に安全性プロファイル及び副作用発現頻度に違いはないと考察している。

機構は、090701試験成績から、本剤の定期的な投与と出血時の投与との間の安全性は同様であり、追加情報による考察からも差異はないと考える。本一部変更承認申請の承認後、新たに血液凝固第VIII因子又は第IX因子インヒビターを保有する患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の使用により、播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）、アレルギー反応、時にはショックが惹起されることが知られていることから、製造販売後にこれらの事象の発現について引き続き安全性情報収集することが重要である。

機構は、申請者に上記の副作用を含めた本剤の安全性情報を適切に収集できるよう、通常の医薬品安全性監視活動の体制の維持、及び更なる強化を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。

[効能・効果] 血液凝固第VIII因子又は第IX因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

(下線部追加)

[用法・用量] 本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。

出血時に投与する場合、通常体重1kg当たり50～100単位を8～12時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位をこえないこととする。

定期的に投与する場合、通常体重1kg当たり70～100単位を1日おきに投与する。

(下線部追加)