

## 審査報告書

令和2年7月1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] ①イデルピオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、②同静注用 3500
- [一般名] アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
- [申請者] CSL ベーリング株式会社
- [申請年月日] ①令和元年 8 月 29 日、②令和元年 9 月 24 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にアルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）①250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、②3500 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、本品目の血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する本薬 100 IU/kg の 21 日に 1 回投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

血液凝固第 IX 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全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調

節するが、7日又は14日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり75国際単位を、21日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和2年5月21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] ①イデルビオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、②同静注用 3500
- [一般名] アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
- [申請者] CSL ベーリング株式会社
- [申請年月日] ①令和元年 8 月 29 日、②令和元年 9 月 24 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にアルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) ①250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、②3500 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 IX 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全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7～14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

(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 .....	6
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 .....	13
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	14

[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 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）は、FIX 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 B 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FIX を投与することである。現在、本邦では、FIX 製剤として、人血漿由来 FIX 製剤及び遺伝子組換え FIX 製剤が複数承認されている。

本薬は、遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え FIX の融合タンパク質であり、「血液凝固第 IX 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、7 日に 1 回（QW）又は 14 日に 1 回（Q2W）で投与する用法・用量で、2016 年 9 月に承認されている。なお、本薬は 2020 年 1 月現在、米国、欧州を含む 46 カ国で承認されている。

今般、血友病 B 患者を対象とした国際共同第 IIIb 相試験（3003 試験）において 100 IU/kg を 21 日に 1 回（Q3W）で投与する用法・用量の成績が得られたことから、100 IU/kg の Q3W 投与を用法・用量に追加する新用量のための製造販売承認事項一部変更申請が行われた。

## 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 FIX 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、国際共同第 IIIb 相試験（CTD2.7.2.2.4.1：3003 試験）の結果が提出された。また、3003 試験に加え、初回承認時に提出された海外第 I 相試験（2001 試験）、海外第 I/II 相試験（2004 試験）、国際共同第 II/III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（3002 試験）の計 5 試験のデータをもとにして、母集団薬物動態解析（CTD2.7.2.3）の結果が提出された。

## 6.2.1 患者における検討

### 6.2.1.1 国際共同第Ⅲb相試験（CTD2.7.2.2.4.1：3003試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

3001試験又は3002試験を完了した重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）及びFIX製剤による治療歴（FIX製剤の曝露日数が150日超）がありインヒビターを保有しない12歳以上の重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）が3003試験に組み入れられ、19例（日本人被験者3例を含む）で薬物動態の検討が行われた。3003試験の用法・用量では、75 IU/kgのQ2W投与から、100 IU/kgのQ3W投与への変更が可能とされており（7.1.1参照）、19例のうち16例に本薬100 IU/kgが静脈内投与され、血漿中のFIX活性が測定された。100 IU/kg単回投与後の薬物動態パラメータについては表1のとおりであった。申請者は、日本人被験者の薬物動態パラメータは、全集団の薬物動態パラメータと類似していたと説明している。

表1 本薬（100 IU/kg）の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	全集団（16例）	日本人（3例）
IR <sup>a)</sup> [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.02 ± 0.128	0.87 ± 0.058
C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (IU/dL)	102.22 ± 12.898	88.47 ± 7.538
AUC <sub>0-∞</sub> (h·IU/dL)	17068.41 ± 3269.837	16420.24 ± 858.553
CL (mL/h/kg)	0.61 ± 0.118	0.62 ± 0.057
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.12 ± 0.120	1.23 ± 0.129
t <sub>1/2</sub> (h)	143.20 ± 37.360	144.23 ± 24.526
MRT (h)	189.22 ± 40.116	199.50 ± 35.881

a) 投与後のFIX活性から投与前のFIX活性を差し引くことで補正した値

また、3003試験の用法・用量別のFIX活性トラフ値は表2及び表3のとおりであった。100 IU/kgのQ3W投与を含む全ての用法・用量において、FIX活性トラフ値の中央値は、全集団及び日本人でいずれも5%を上回った。

表2 18歳以上における用法・用量別のFIX活性トラフ値（%）の中央値（範囲）

用法・用量	全集団		日本人	
	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）
25～50 IU/kg QW	6例	22.05 (12.5, 47.7)	3例	18.10 (12.5, 27.4)
75 IU/kg Q2W	25例	13.20 ( 3.2, 40.1)	3例	7.80 ( 3.2, 14.8)
100 IU/kg Q3W	6例	7.70 ( 3.9, 11.0)	3例	7.70 ( 4.6, 10.8)

a) データを得た被験者数

表3 年齢及び用法・用量別のFIX活性トラフ値（%）の中央値（範囲）

用法・用量	0歳以上6歳未満		6歳以上12歳未満		12歳以上18歳未満		12歳以上	
	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）	例数 <sup>a)</sup>	中央値（範囲）
50 IU/kg QW	7	15.30 (8.8, 25.0)	10	15.50 (4.2, 25.3)	0	—	6	22.05 (12.5, 47.7)
75 IU/kg Q2W	2	9.35 (4.7, 12.0)	5	5.65 (3.9, 12.4)	2	13.40 (10.4, 13.7)	27	13.30 ( 3.2, 40.1)
100 IU/kg Q3W	Q3Wへの切替え設定なし						6	7.70 ( 3.9, 11.0)

a) データを得た被験者数

## 6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD2.7.2.3）

海外第Ⅰ相試験（2001試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2004試験）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（3001試験）、海外第Ⅲ相試験（3002試験）及び国際共同第Ⅲb相試験（3003試験）で得られた計113例（3387測定点）の重症血友病B患者の血漿中FIX活性測定データを用いて、NONMEM（version 7.4.3）による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、本薬の薬物動態プロ

ファイルに対する共変量を評価した結果、最終的なモデルとして、体重及び体重で補正した投与量を共変量とした2-コンパートメントモデルが選択された。

当該モデルを用いて、本薬反復投与後の血漿中 FIX 活性についてシミュレーションを行った結果、トラフ値については表4のとおりであった。初回承認時までには得られた試験成績には12歳以上65歳以下(2001試験、2004試験、3001試験)及び12歳未満(3002試験)の患者のデータが含まれていたが、3003試験における100 IU/kgのQ3W投与への変更は18歳以上の患者のみとされていたため、年齢別の推定も行った。

表4 血漿中のFIX活性トラフ値(%)の中央値[90%予測区間](シミュレーション)

用法・用量	0歳以上6歳未満	6歳以上12歳未満	12歳以上18歳未満	12歳以上	18歳以上
50 IU/kg QW	8.6 [4.4, 15.9]	12.6 [6.3, 23.1]	17.4 [9.0, 30.3]	20.0 [10.3, 35.5]	20.3 [10.5, 36.0]
75 IU/kg Q2W	3.7 [1.6, 7.9]	5.7 [2.4, 12.3]	8.2 [3.6, 16.3]	9.7 [4.4, 19.5]	9.9 [4.5, 19.8]
100 IU/kg Q3W	2.2 [1.0, 5.0]	3.3 [1.4, 7.9]	4.9 [2.1, 11.1]	5.9 [2.5, 13.3]	6.1 [2.5, 13.5]

シミュレーションの結果は、3003試験で100 IU/kgのQ3W投与を行った18歳以上の患者における実際のFIX活性トラフ値(表2及び表3)と類似していた。また、シミュレーション結果では、18歳以上の患者と12歳以上18歳未満の患者とで同様の薬物動態を示すことが予測され、12歳以上のいずれの年齢群又は用法・用量においても、血漿中のFIX活性トラフ値の中央値は4.9%以上になると予測された。

なお、12歳未満の患者では12歳以上の患者に比しクリアランスが大きく、12歳未満の患者への100 IU/kgのQ3W投与では、十分なFIX活性トラフ値の維持が可能とは言い切れないことが示唆されている

(表3及び表4)

## 6.R 機構における審査の概略

本薬の薬物動態プロファイルの実測値(表2および表3)及び母集団薬物動態解析のシミュレーションの結果(表4)において、12歳以上18歳未満及び18歳以上の薬物動態パラメータは類似しており、12歳以上の患者に対して100 IU/kgのQ3W投与を用法・用量に設定することについて、薬物動態の観点からは受入れ可能と考える。

100 IU/kgのQ3W投与の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や、血漿中FIX活性と本薬の有効性との関係、100 IU/kgのQ3W投与へ切替える患者の条件等を含めて議論が必要であるため、7.R.4で議論する。

## 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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表5に示す国際共同第Ⅲb相試験（CTD5.3.5.2：3003試験）の成績が提出された。

表5 臨床試験一覧

地域	試験番号	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	3003	Ⅲb	重症血友病B患者（70歳以下）	83例 第1群 60例 第2群 16例 第3群 7例	開始から6か月間は以下のように投与。 第1群：3001試験又は3002試験での投与経験に基づき本薬25～50 IU/kgをQW、本薬50～75 IU/kgを10日に1回又は本薬75 IU/kgをQ2Wで投与。 第2群：3001試験での用法・用量に基づき本薬25～50 IU/kgをQW又は本薬75 IU/kgをQ2Wで投与。 第3群：大手術前にWFHガイドラインの推奨に従い本薬50～100 IU/kg以上を単回投与。必要に応じ大手術中・術後期間に本薬を追加投与。周術期以降は本薬25～50 IU/kgをQW投与。6か月間の投与終了後、18歳以上の患者で6か月以上Q2Wで投与された患者は本薬100 IU/kgをQ3W投与可能とされた。	安全性 有効性

3003試験は、初回承認時<sup>1)</sup>に提出された3001試験及び3002試験に参加した患者等を対象とする継続投与試験である。3003試験の概略を以下に示す。

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国際共同第Ⅲb相試験（CTD5.3.5.2：3003試験、実施期間20■年■月～20■年■月）

3001試験又は3002試験を完了した重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）（目標症例数：85例）を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検試験が日本を含む15カ国39施設で実施された。試験中に、非緊急大手術を予定されている12歳以上70歳以下の重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）を対象とする外科的サブスタディの第3群10例が追加された（全体の目標症例数は95例に変更）。本試験は、以下の3つの群から構成された。

第1群：3001試験第1群又は3002試験を完了した被験者が組み入れられた。開始から6か月間までの用法・用量は、3001試験又は3002試験での投与経験に基づいて、本薬25～50 IU/kgをQW、本薬50～75 IU/kgを10日に1回、又は本薬75 IU/kgをQ2Wで投与することとされた。

第2群：3001試験第2群を完了した被験者が組み入れられた。開始から6か月間までは、3001試験でQW投与期間が26週未満の被験者に対しては、3001試験と本試験の投与期間の合計が26週に達するまで本薬25～50 IU/kgをQWで投与後、本薬75 IU/kgのQ2W投与に変更可能とされ、3001試験でのQW投与期間が26週以上の被験者に対しては本薬75 IU/kgをQ2Wで投与することとされた。

第3群：試験開始前に本薬の臨床試験に参加せず、非緊急大手術が予定されている被験者が組み入れられた。WFHガイドラインの推奨に従って、FIX活性を60～80%以上まで増加させるため50～100 IU/kg以上の本薬を手術開始約3時間前に単回投与することとされ、必要に応じ術中・術後に本薬を追加投与することとされた。周術期の投与が終了後、定期的な投与を開始し、開始から6か月間は本薬25～50 IU/kgをQWで投与することとされた。

<sup>1)</sup> 平成28年8月23日付 審査報告書 イデルピオン静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000



定期的な投与の用法・用量は、開始から6カ月間が経過した後に、治験責任医師の判断で変更可能とされ、6カ月間以上安定した用量でQ2W投与が行われ、本薬100 IU/kgの単回投与による薬物動態評価を受けた18歳以上の被験者では、本薬100 IU/kgのQ3W投与への変更が可能とされた。

本試験には83例（12歳以上59例（うち日本人被験者9例））が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及びPTP集団とされ、PTP集団が有効性の解析対象集団とされた。12歳以上の59例における3003試験中の被験者あたりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差 [範囲]）は106.5±47.96 [18, 223]日であった。

3003試験は新規インヒビター症例の発生有無を指標とする本薬の安全性評価を主要な目的として実施され、定期的な投与の有効性は副次的に評価された。

有効性について、用法用量別のABR及びAsBRは表6のとおりであった。

表6 12歳以上の被験者（59例）における用法用量別のABR及びAsBR（PTP集団）

		25~50 IU/kg QW 投与 (22例)	75 IU/kg Q2W 投与 (41例)	100 IU/kg Q3W 投与 (11例)
投与期間（日）の中央値 [範囲]		477.5 [43, 1416]	682.0 [54, 1479]	819.0 [147, 1131]
自然出血が生じた被験者数（例数 (%)） <sup>a)</sup>		12 (54.5)	23 (56.1)	4 (36.4)
AsBR	平均値 ± 標準偏差	1.30 ± 1.959	1.24 ± 2.256	0.60 ± 1.408
	中央値 [範囲]	0.00 [0.0, 6.5]	0.37 [0.0, 10.4]	0.00 [0.0, 4.7]
	推定値 [両側95%信頼区間] <sup>b)</sup>	1.32 [0.69, 2.55]	1.16 [0.68, 1.97]	0.57 [0.15, 2.11]
出血が生じた被験者数（例数 (%)） <sup>a)</sup>		17 (77.3)	30 (73.2)	7 (63.6)
ABR	平均値 ± 標準偏差	2.50 ± 2.601	2.33 ± 3.358	1.19 ± 1.572
	中央値 [範囲]	1.33 [0.0, 7.5]	0.92 [0.0, 12.7]	0.32 [0.0, 4.7]
	推定値 [両側95%信頼区間] <sup>b)</sup>	2.53 [1.63, 3.92]	2.17 [1.44, 3.26]	1.12 [0.52, 2.42]

ABR（回/人・年）=（評価期間中の出血回数/評価期間の総日数）×365.25

（AsBRは自然出血回数をABRと同様に年換算したものの。）

a) 試験中に用法・用量を変更した被験者は、複数の用法・用量に重複して集計された。

b) 用法・用量、被験者を固定効果とし、評価時点の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

なお、Q3W投与を受けた11例中2例が、再度Q2W投与に切り替えた。1例は、Q3W投与開始後1年間に標的関節の自然出血が計5回発現したため、治験責任医師がQ2W投与への再切替えを決定した。もう1例は、Q2W投与期間中、FIX製剤の治療投与を要しない外傷性出血を2回認めたものの、Q3W投与に切り替えた被験者で、Q3W投与開始後4カ月以内に計4回の外傷性出血（うち治療を要した出血は1回）が発現したため、被験者の希望と外傷性出血の増加を理由にQ2W投与への再切替えを行った。この2例に副作用は発現しなかった。

日本人被験者では3例がQ3W投与に切り替えたが、短い投与間隔に再度切り替えた被験者はいなかった。

安全性について、12歳以上の被験者の86.4%（51/59例）に330件の有害事象が認められた。5%超に発現した有害事象は表7のとおりである。

表 7 12 歳以上の被験者で 5% 以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団) a)

	QW (22 例)		10 日に 1 回 (17 例)		Q2W (41 例)		Q3W (11 例)		合計 (59 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
関節痛	3 (13.6)	3	6 (35.3)	8	8 (19.5)	12	2 (18.2)	2	19 (32.2)	25
上咽頭炎	0	0	1 (5.9)	1	6 (14.6)	8	1 (9.1)	1	7 (11.9)	10
頭痛	3 (13.6)	3	1 (5.9)	1	4 (9.8)	8	0	0	6 (10.2)	12
胃腸炎	2 (9.1)	2	1 (5.9)	1	2 (4.9)	2	1 (9.1)	1	6 (10.2)	6
筋骨格痛	0	0	0	0	4 (9.8)	6	1 (9.1)	1	5 (8.5)	7
挫傷	1 (4.5)	1	2 (11.8)	2	1 (2.4)	2	1 (9.1)	1	5 (8.5)	6
インフルエンザ	1 (4.5)	1	2 (11.8)	2	1 (2.4)	1	0	0	4 (6.8)	4
裂傷	0	0	2 (11.8)	2	2 (4.9)	2	0	0	4 (6.8)	4
齲齒	1 (4.5)	1	1 (5.9)	1	0	0	2 (18.2)	2	4 (6.8)	4
下痢	1 (4.5)	1	0	0	3 (7.3)	3	0	0	4 (6.8)	4
高血圧	1 (4.5)	1	1 (5.9)	1	0	0	2 (18.2)	2	4 (6.8)	4
関節炎	2 (9.1)	5	0	0	2 (4.9)	5	0	0	3 (5.1)	10
副鼻腔炎	1 (4.5)	1	0	0	2 (4.9)	3	0	0	3 (5.1)	4
四肢損傷	0	0	1 (5.9)	1	2 (4.9)	3	0	0	3 (5.1)	4
四肢痛	1 (4.5)	1	1 (5.9)	1	1 (2.4)	1	0	0	3 (5.1)	3
交通事故	1 (4.5)	1	1 (5.9)	1	1 (2.4)	1	0	0	3 (5.1)	3
接触皮膚炎	1 (4.5)	1	1 (5.9)	1	1 (2.4)	1	0	0	3 (5.1)	3

a) 試験中に用法・用量を変更した被験者は、複数の用法・用量に重複して集計された。

副作用は 2 例に 2 件 (浮動性めまい、末梢性虚血) 認められ、転帰は、浮動性めまいは回復、末梢性虚血は未回復とされた。なお、末梢性虚血は、治験責任医師により本薬との因果関係ありとされたが、以前受けた膝関節置換術に起因している可能性が示唆されたことから治験依頼者により因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、10 例に 19 件 (鉄欠乏性貧血 2 件、扁桃周囲膿瘍、関節腫脹、末梢性虚血、関節炎、血清フェリチン減少、痔核、食道炎、挫傷、血腫、交通事故、処置後出血、出血性関節症、大腸ポリープ、血友病性関節症、貧血、大腿骨骨折、頭蓋内出血各 1 件) 認められた。転帰は、副作用とされた末梢性虚血、関節炎は未回復、頭蓋内出血は死亡とされ、それら以外は回復又は軽快とされた。死亡に至った頭蓋内出血は、第 3 群の 1 例 (50 IU/kg の 10 日に 1 回投与を実施) であり、当該事象はオートバイ事故によるもので、本薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象はなかった。

日本人被験者 (9 例) の安全性について、88.9% (8/9 例) に 86 件の有害事象が認められた。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例に 4 件 (大腸ポリープ、血友病性関節症、貧血、大腿骨骨折) 認められ、転帰は血友病性関節症が軽快、その他は回復とされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

本薬は、35~50 IU/kg の QW 投与又は患者の状態に応じ 75 IU/kg の Q2W 投与の用法・用量で承認されている。血友病 B 患者を含む FIX 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 FIX 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。また、初回承認時<sup>1)</sup>に評価された国際共同第 II/III 相試験 (3001 試験) において、日本人集団と全集団とで有効性及び安全性に差異は認められていない。したがって、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ため、国際共同第 IIIb 相試験 (3003 試験) の結果から、本薬 100 IU/kg の Q3W 投与の有効性及び安全性を評価することとした。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 21日に1回投与の有効性について

3003 試験において、本薬 100 IU/kg の Q3W 投与を受けた 18 歳以上の被験者 11 例の AsBR の中央値 [範囲] は 0.00 [0.0, 4.7] であり (表 6)、年齢及び投与間隔にかかわらず AsBR の中央値が 0.00 であった 3001 試験及び 3002 試験における成績と同様であった (初回承認時審査報告書<sup>1)</sup> 7.R.2.3 表 26)。申請者は、3003 試験では 18 歳以上のみ 100 IU/kg の Q3W 投与への変更を可能としたため、投与経験のない 12 歳以上 18 歳未満での本薬 100 IU/kg の Q3W 投与の有効性について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析によるシミュレーションの結果、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上の年齢別の FIX 活性のトラフ値は同様であった (表 4)。また、18 歳以上のシミュレーションの結果は、3003 試験において、100 IU/kg の 21 日に 1 回投与を行った 18 歳以上の 11 例の実測の FIX 活性トラフ値 (中央値 [範囲] : 7.70 [3.9, 11.0]、平均値±標準偏差 : 7.59±2.32) と類似していた。

FIX 製剤の定期的な投与では、FIX 活性が直接止血の改善に関連することから、3003 試験で示された薬物動態及び母集団薬物動態解析によるシミュレーション結果は、18 歳以上及び 12 歳以上 18 歳未満のいずれの年齢層でも本薬 100 IU/kg の Q3W 投与の有効性を支持していると考ええる。なお、既存の FIX 製剤において成人と 12 歳以上の青年患者には同一用量が用いられており、いずれの年齢層でも FIX 製剤の FIX トラフ値は同程度であることが示唆されている (レフィキシア静注用 500 他 2 品目添付文書、他) 以上のことから、12 歳以上 18 歳未満の患者についても有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

3003 試験の主要目的はインヒビターを指標とした安全性とされ、100 IU/kg の Q3W 投与の有効性について、Q2W 及び Q3W への切替えにはそれぞれ投与量が安定していること等の条件が設定され、条件に合致した被験者のみが Q2W 及び Q3W 投与が可能とされていたため、用法・用量間の有効性については厳密な比較が可能な試験計画ではなかった。しかし、それぞれの用法・用量において一定期間の投与が行われた上で AsBR 及び ABR が評価されており、100 IU/kg の Q3W 投与に変更した 11 例の AsBR の中央値 [範囲] は、0.0 [0.0, 4.7] と、本薬の初回承認時の 3001 試験 (QW 投与 : 0.0 [0.0, 4.5]、Q2W 投与 (0.0 [0.0, 7.3]) 及び 3002 試験 (QW 投与 : 0.0 [0.0, 3.5]) と遜色ない結果であった。

また、100 IU/kg の Q3W 投与の用法・用量について、臨床試験及び製造販売後調査においては 12 歳以上 18 歳未満での投与実績はないものの、一般的に FIX の薬物動態は、12 歳未満と 12 歳以上の年齢層別で異なる傾向を示し、12 歳未満では、回収率やトラフ値が低い傾向があるが、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上では、大きく変わらないことが知られており、本薬でも同様の傾向があることが示されている (6.2 参照)。申請者が行った FIX 活性のトラフ値のシミュレーションの結果 (6.2.2 表 4) から、12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上とで、大きな相違はないことが示されている。

さらに、3003 試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者のうち 75 IU/kg の Q2W 投与が行われた症例 (3 例) では、長期間 (2 年 10 カ月と 3 年 11 カ月) にわたり出血が発現していない被験者も 2 例認められており、12 歳以上 18 歳未満の患者でも、75 IU/kg の Q2W 投与で長期間、出血がなく状態が安定していれば、100 IU/kg の Q3W 投与への変更を検討してもよい患者も存在することが想定される。

以上より、100 IU/kg の Q3W 投与の用法・用量について、12 歳以上 18 歳未満の小児を含め、75 IU/kg の Q2W 投与で長期間、出血がなく状態が安定していることが確認された患者であれば、有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.2 全集団と日本人集団における成績の一貫性について

3003 試験で得られた全集団及び日本人集団 (9 例) における有効性評価結果は表 8 のとおりであった。

表 8 3003 試験における用法・用量別の ABR 及び AsBR (3003 試験 : PTP 集団)

	日本人集団 <sup>a)</sup>			全集団 (表 6 より再掲)		
	25~50 IU/kg QW 投与 (3 例)	75 IU/kg Q2W 投与 (6 例)	100 IU/kg Q3W 投与 (3 例)	25~50 IU/kg QW 投与 (22 例)	75 IU/kg Q2W 投与 (41 例)	100 IU/kg Q3W 投与 (11 例)
投与期間 (日) の中央値 [範囲]	1050.0 [1016, 1064]	267.0 [169, 1017]	819.0 [708, 948]	477.5 [43, 1416]	682.0 [54, 1479]	819.0 [147, 1131]
自然出血が生じた被験者数 (例数 (%)) <sup>b)</sup>	3 (100)	4 (66.7)	2 (66.7)	12 (54.5)	23 (56.1)	4 (36.4)
AsBR 中央値 [範囲]	0.00 [0.0, 6.5]	1.40 [0.0, 10.4]	0.39 [0.0, 0.4]	0.00 [0.0, 6.5]	0.37 [0.0, 10.4]	0.00 [0.0, 4.7]
出血が生じた被験者数 (例数 (%)) <sup>b)</sup>	3 (100)	5 (83.3)	3 (100)	17 (77.3)	30 (73.2)	7 (63.6)
ABR 中央値 [範囲]	0.36 [0.0, 6.5]	2.08 [0.0, 12.1]	1.78 [0.0, 2.7]	1.33 [0.0, 7.5]	0.92 [0.0, 12.7]	0.32 [0.0, 4.7]

ABR (回/人・年) = (評価期間中の出血回数/評価期間の総日数) × 365.25

(AsBR は自然出血回数を ABR と同様に年換算したもの。)

a) 10 日に 1 回投与された日本人症例 1 例は、出血事象を生じなかった。

b) 試験中に用法用量を変更した被験者は、複数の用法・用量に重複して集計された。

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

3003 試験において 100 IU/kg の Q3W 投与が行われた日本人症例数は 3 例と極めて限られているものの、全集団 (7.1.1 表 6 参照) と日本人集団の ABR は、いずれの用法・用量においても低い値が得られている。内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること (7.R.1 参照)、本薬の臨床薬理試験において、全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないこと (6.2 参照) も踏まえ、日本人においても本薬 100 IU/kg を Q3W 投与した際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

#### 7.R.3.1 臨床試験における安全性について

申請者は 3003 試験における 100 IU/kg の Q3W 投与の安全性について、以下のように説明している。

3003 試験では、Q3W の安全性プロファイルは、その他の用法・用量と類似していた (表 7)。また、Q2W 投与から Q3W 投与へ切替えた 11 例 (18 歳以上) では、有害事象が発現した割合が Q3W 投与で高かったが、症例数が少なく投与期間が長いことから臨床的な意味のある差ではないと考える (表 9)。

表9 用法・用量又は年齢別の安全性 (3003 試験)

	Q3W 切替例 (11 例、18 歳以上) における 用法・用量別の安全性		全体集団の年齢層別の安全性	
	75 IU/kg Q2W	100 IU/kg Q3W	12 歳以上 (59 例)	12 歳未満 (24 例)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
すべての有害事象	5 (45.5)	10 (90.9)	51 (86.4)	23 (95.8)
因果関係あり	0	0	2 (3.4)	0
重篤	0	1 (9.1)	10 (16.9)	7 (29.2)
中止	0	0	0	0
死亡	0	0	1 (1.7)	0
軽度	5 (45.5)	9 (81.8)	48 (81.4)	23 (95.8)
中等度	1 (9.1)	2 (18.2)	27 (45.8)	13 (54.2)
重度	0	1 (9.1)	7 (11.9)	7 (29.2)
投与期間 (日) の 中央値 [範囲]	253.0 [169, 842]	819.0 [147, 1131]	1119.0 [211, 1479]	1242.5 [289, 1397]

3003 試験には 12 歳未満の小児患者も組入れられており、100 IU/kg の Q3W 投与はされなかったものの、12 歳未満及び 12 歳以上の年齢群間には臨床的に意味のある安全性の差異は認められていない。また、12 歳以上 18 歳未満の 5 例のうち 4 例に 75 IU/kg 以上 100 IU/kg 未満の本薬が投与され、3 例に 4 件の有害事象（頭痛、精索静脈瘤、陰茎痛、上咽頭炎）が認められたが、いずれも本薬投与との因果関係は否定され、安全性上の懸念事項は認められなかった。3003 試験において、75 IU/kg 以上 100 IU/kg 未満の投与後に発現した有害事象を表 10 に示す。

表 10 75 IU/kg 以上 100 IU/kg 未満の投与後に 5%以上に発現した有害事象 (3003 試験)

	12 歳未満 (11 例)		12 歳以上 18 歳未満 (4 例)		18 歳以上 (42 例)		全体 (57 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
すべての有害事象	4 (36.4)	10	3 (75.0)	4	23 (54.8)	105	30 (52.6)	119
(器官別大分類)								
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	12 (28.6)	32	12 (21.1)	32
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	2	1 (25.0)	1	9 (21.4)	15	11 (19.3)	18
胃腸障害	1 (9.1)	1	0	0	7 (16.7)	12	8 (14.0)	13
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	5	0	0	6 (14.3)	13	7 (12.3)	18
神経系障害	0	0	1 (25.0)	1	6 (14.3)	11	7 (12.3)	12
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1	0	0	4 (9.5)	5	5 (8.8)	6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	4 (9.5)	5	4 (7.0)	5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (9.1)	1	0	0	1 (2.4)	3	2 (3.5)	4
生殖系および乳房障害	0	0	2 (50.0)	2	0	0	2 (3.5)	2

以上より、12 歳以上の患者に 100 IU/kg を Q3W 投与した際の安全性プロファイルは、他の投与間隔の安全性プロファイルと同様であると考えられた。

なお、初回承認時に本薬の安全性検討事項とされた FIX インヒビター、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓性事象について、3003 試験の PTP には FIX インヒビター、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓症は報告されなかった。過敏症関連の有害事象は、7 例 15 件（アレルギー性鼻炎 2 例 6 件、発疹 2 例 4 件、接触性皮膚炎 3 例 3 件、皮膚炎、そう痒性皮疹各 1 例 1 件）が認められた。14 日に 1 回投与を行っていた日本人 1 例に 3 件（発疹 2 件、皮膚炎 1 件）の有害事象が認められた。

### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

製造販売後の定期的安全性最新報告（カットオフ日：2020年1月26日）において本薬は国際誕生日（2016年1月26日）以降約■億IU（40IU/kgを標準用量として推定約■万■千回分又は■■■■患者・年に相当）が販売され、176例281件の副作用が報告された。5件以上報告された副作用は、出血性関節症42件、出血26件、医療機器の問題9件、頭痛6件及び挫傷5件であった。

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

インヒビターは累積5例6件、国内の製造販売後調査では1例1件（0歳、調査票未固定）に認められた。ショック・アナフィラキシーについては、累積10件に過敏症・アナフィラキシーが報告され、3例3件は重篤であったが、転帰は回復とされた。表在性血栓性静脈炎1例1件が報告され（重篤）、転帰は回復とされた。なお、表在性血栓性静脈炎症例報告では静脈穿刺に起因した可能性が示唆されたため、血栓塞栓性事象に集計していない。

本薬の市販後安全性プロファイルは、臨床試験で認められたものとおおむね一致しており、初回承認以降、未知若しくは重要な安全性上の懸念又はシグナルは特定されていない。

機構は、提出された臨床試験成績（7.R.3.1）及び製造販売後安全性情報（7.R.3.2）から、100IU/kgのQ3W投与例数は限られているものの、100IU/kgのQ3W投与に移行できた患者においては、その他の用法・用量に比し安全性について新たな懸念を示唆する成績は示されておらず、既知の副作用発現に留意し、初回承認用法・用量で実施されている安全対策を引き続き実施することで対応可能と考える。

### 7.R.4 用法・用量について

本薬の定期的な投与の既承認用法・用量は、35～50IU/kgのQW投与、又は患者の状態に応じた75IU/kgのQ2W投与である。本申請により、100IU/kgのQ3W投与に変更することができる患者について、申請者は以下のように説明している。

3003試験の治験実施計画書には、6カ月間以上安定した用量でQ2W投与が行われたことを規定しており、実際に100IU/kgのQ3W投与を受けた11例が6カ月間以上のQ2W投与を受けたことを確認している。また、安定した用量でのQ2W投与について、具体的な規定は治験実施計画書に設定しなかったが、11例のQ3W変更前2カ月間において投与量調節が不要であったこと、11例中1例を除き自然出血の発現がなかったことを確認している。治験実施計画書における規定及びQ3W変更前2カ月間の用量調節及び出血状況については添付文書の臨床試験成績において情報提供することとする。

以上の情報を踏まえ、本薬投与状況や出血の有無及び患者の希望等、個々の患者の状態に応じて、100IU/kgのQ3W投与への切替えを検討すべきであると考ええる。

機構は、以下のように考える。

Q2W投与を受けた患者であればQ3W投与の有効性が期待できること、安全性プロファイルも忍容可能であることから、Q2W投与を受けた患者においてQ3W投与への変更を可能とする用法・用量の設定は可能と考える。

ただし、3003試験でQ3W投与を受けた11例中2例で出血が増加し、再度Q2W投与に切り替えられていた（7.1.1参照）。この2症例のQ2W投与期間（20.5カ月及び22.6カ月）は他のQ3W症例より特段短くはないものの、一部の患者ではQ3W投与が適さない可能性があることから、実臨床におけるQ3W

投与への変更の際には一定の期間をかけて患者の状態を確認することが適切と考える。一般的に、定期的な投与の用法・用量は、3 カ月間の出血状況を考慮して検討されることが多いが（インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン（2013 年改訂版）日本血栓止血学会）、本薬を Q2W で 3 カ月間投与した場合の投与回数は 6 回となるため、トラフ値の状態での出血状況を確認する機会が限られ、状態の確認が十分に行えない懸念があると考え。そのため、申請時の用法・用量において「患者の状態に応じて」と記載されていることについては、3003 試験における規定と同様に、75 IU/kg の Q2W 投与において 6 カ月以上状態が安定していることを確認することが適切と考える。

なお、21 日に 1 回投与へ変更できると考えられる患者の状態の内容については、3003 試験の Q3W 切替症例における具体的な状況を添付文書等に記載し情報提供することは妥当と考える。

また、申請時の用法・用量では、投与量の上限に関する記載において、投与間隔は「7～14 日」と記載されているが、通常の用法としては 7 日に 1 回又は 14 日に 1 回投与とされていることから、用法・用量と上限の対応が明確になる記載とすることが妥当と考える。

以上の、7.R.2～7.R.4 における検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

#### 【用法・用量】（機構修正案）

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

（一重下線部：申請時の追加箇所）

（二重下線部及び二重取消線部：機構修正案）

### 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。

本申請で追加する Q3W 投与について、既承認の用法・用量に比し新たな安全性上の懸念は特定されていないと考えることから、現在実施中の使用成績調査において、Q3W の投与で投与された患者における安全性情報も収集する予定である。

機構は、製造販売後調査に関する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、本薬 75 IU/kg の Q2W 投与を受け 6 カ月以上状態が安定している患者における 100 IU/kg の Q3W 投与時の有効性は示され、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。既承認の用法・用量と比較し、100 IU/kg の Q3W 投与による新たな懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると考ええる。

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)

令和 2 年 7 月 1 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①イデルピオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、②同静注用 3500
- [一 般 名] アルプトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] CSL ベーリング株式会社
- [申請年月日] ①令和元年 8 月 29 日、②令和元年 9 月 24 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」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。

#### 1.1 用法・用量について

申請された 100 IU/kg の Q3W 投与の用法・用量の追加については、欧州及び[ ]においても申請され [ ] と報告された。申請者は、 [ ] について、以下のように説明している。

[ ]

[ ]

[ ] との指摘を受けた。申請者は、 [ ]

[ ]

[ ]

[ ]

[ ] 有効性の欠如ではなく、特定の患者に Q3W が適さない可能性があることを示唆するものと考えたこと等を回答した。

なお、欧州においては、添付文書に相当する製品概要 (SmPC) に、18 歳を超える患者では投与間隔の延長を考慮できる旨の文言の追加、及び 3003 試験の投与間隔延長に関する臨床成績の記載が認められる予定である。

機構は、3003 試験における Q3W 検討症例数は少ないものの、Q2W 投与にて長期間状態が安定している患者において Q3W 投与に切り替えたときの有効性を期待できるデータは既に示されていると考える。

ただし、Q3W 投与から再度 Q2W 投与に切り替えた 2 症例のように、一部の患者では Q3W では出血事象が増加する可能性があるため、Q3W に投与間隔を延長しようとする場合には、Q2W による一定の期間の投与における患者の状態を観察し慎重に判断すること（審査報告（1）、7.R.4 参照）に加え、投与間隔を延長した後に出血事象の増加等が見られた場合には投与間隔を戻す等の変更を検討する必要があることを注意喚起することが重要と考える。

専門委員からは、Q3W 投与について有効性は期待できるとの機構の判断は支持された。また、100 IU/kg の Q3W 投与への切替えが可能とする要件について、3003 試験の結果を考慮すると、用法・用量においては「患者の状態に応じて」との抽象的な記載ではなく、3003 試験に準拠して、Q2W 投与において 6 カ月以上状態が安定している場合とすることを用法・用量に明記することが適当であるとの意見が出された。

以上より、機構は、用法・用量における Q3W への切替えについて、「患者の状態に応じて」との記載を「6 カ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では」と変更すること、添付文書等において、Q3W 切替えが可能となる患者の状態についての具体的な内容や、投与間隔を延長した後に出血事象の増加等が見られた場合には投与間隔を戻す等の変更を検討する必要があること等の注意喚起を記載することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

## 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。また、3003 試験では Q3W 投与の対象とされなかった 12 歳以上 18 歳未満の患者において Q3W で投与した情報について製造販売後の情報収集が必要との意見が出された。

機構は、本一変承認後の Q3W 投与時の安全性情報は、初回承認後から実施中の使用成績調査において収集するとの申請者の計画について、12 歳以上 18 歳未満の患者への Q3W 投与時の情報も一定数は収集するよう申請者に求め、申請者は当該年齢層についても使用成績調査において情報を収集すると回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、現行の内容を継続することが妥当と判断した。

表 11 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 ・血栓塞栓症	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

（本申請において変更なし）

表 12 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
・使用成績調査	なし

（終了済の活動を削除した以外に、本申請において変更なし）

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

### 治験依頼者

- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・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、本一変申請は既承認とは明らかに異なるものではない新用量医薬品であることから、再審査期間は新たに付与することなく残余期間（令和 6 年 9 月 27 日まで）とする。

[効能又は効果]

血液凝固第 IX 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全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rates	年間出血回数
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rates	年間自然出血回数
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the curve at time 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第IX因子
IR	Incremental recovery	回収率
IU	International units	国際単位
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PTP	Previously treated patient	治療歴のある患者
QW	Weekly	7日に1回
Q2W	Every 2 weeks	14日に1回
Q3W	Every 3 weeks	21日に1回
SmPC	Summary of product characteristics	製品概要
t <sub>1/2</sub>	Half-life	消失半減期
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態でのみかけの分布容積
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟
2001 試験	—	CSL654_2001 試験
2004 試験	—	CSL654_2004 試験
3001 試験	—	CSL654_3001 試験
3002 試験	—	CSL654_3002 試験
3003 試験	—	CSL654_3003 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	アルプトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)