

## 審査報告書

令和5年5月11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キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 1500、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
- [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] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月30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1500国際単位、同2000国際単位、同3000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VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する投与頻度を調整可能とする用法及び用量の有効性は示され、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、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、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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔

を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。

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国際単位を超えない範囲で増量できる40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

(下線部追加、取消線部削除)

## 審査報告(1)

令和5年4月4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キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 1500、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
- [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] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月30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 1500国際単位、同 2000国際単位、同 3000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、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。なお、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 40~50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を 3~7 日間隔で投与できるが、5~7 日間隔には、一定期間出血がみられていない場合に医師の判断のもと移行する。

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 国際単位を超えない範囲で増量 40~60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を 3~4 日間隔で投与することもできる。

(下線部追加、取消線部削除)

## [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 .....	7
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 .....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	21

[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 の量的低下又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 製剤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。また、FVIII 機能代替製剤として、抗 FIXa/FX ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるエミシズマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

本薬は、PEG 化遺伝子組換え FVIII 製剤であり、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、出血時の止血目的での投与及び週 2 回の定期的な投与の用法・用量で 2016 年 3 月に承認され、2017 年 11 月には 12 歳未満の小児への適応、及び周術期への投与について承認された。なお、本薬は 2022 年 1 月現在、米国、欧州を含む 20 以上の国又は地域で承認されている。

今般、血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（261302 試験）及び海外第 III 相試験（261303 試験）の成績に基づき、定期的な投与における投与頻度を調整可能とする用法・用量に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 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 FVIII 活性は凝固一段法及び発色性合成基質法により測定された。以下、血漿中 FVIII 活性は凝固第一段法の結果を示す。

### 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 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：261302 試験）及び海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2-2：261303 試験）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Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1：261302 試験、実施時期：2013年10月～2018年3月）

FVIII 製剤による治療歴があり（本薬の他の臨床試験からの移行患者、又は本薬の治療歴がない患者で FVIII 製剤の曝露日数が 6 歳未満では 50 日間以上、6 歳以上では 150 日間以上の者）、かつインヒビターを保有しない小児及び 75 歳以下の成人の重症血友病 A 患者（FVIII 活性値 1%未満）216 例に、以下の用法・用量にて、本薬が反復静脈内投与された（試験詳細は 7.1.1 項参照）。各被験者の投与期間は、曝露日数が少なくとも 100 日間<sup>1)</sup> に達するまでとされた。

#### 固定用量定期投与

12 歳以上：本薬 45±5 IU/kg（80 IU/kg まで増量可）を週 2 回投与

12 歳未満：本薬 50±10 IU/kg（80 IU/kg まで増量可）を週 2 回投与

治験実施計画書改訂第 3 版までは、連続 6 カ月間の sABR がゼロであった被験者<sup>1)</sup> は 5 日間隔投与を選択可とされ、さらに当該被験者が 5 日間隔投与で連続 6 カ月間の sABR がゼロであった場合、7 日間隔投与を選択可とされた。

#### PK テーラード定期投与（治験実施計画書改訂第 4 版<sup>2)</sup>以降に選択可）

個々の PK に応じて FVIII 活性のトラフ値を 3 IU/dL 以上に維持する投与量を少なくとも週 2 回投与投与量は 80 IU/kg/回を超えず、FVIII ピークレベルが 200 IU/dL を超えてはならないとされた。なお、固定用量定期投与の 5 日間隔投与又は 7 日間隔投与の選択肢は PK テーラード定期投与に置き換えられ、固定用量定期投与にて 5 日間隔投与又は 7 日間隔投与を実施中の被験者の一部は、PK テーラード定期投与に変更された。

同意取得後 PK テーラード定期投与の開始前に、過去に本薬の PK 評価を受けた経験のない被験者を対象に、PK 評価が実施された（PK 解析対象集団：30 例）。PK 評価では、本薬 60±5 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前、投与後 15 分、3 時間、9 時間、32 時間、56 時間及び 96 時間（12 歳未満は 3 時間、32 時間及び 96 時間は測定対象外）の血漿中 FVIII 活性が測定された。本薬の年齢区分別の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 年齢区分別の PK パラメータ（凝固一段法、PK 解析対象集団、平均値±標準偏差）

	6 歳未満 (6 例)	6 歳以上 12 歳未満 (8 例)	12 歳以上 18 歳未満 (5 例)	18 歳以上 (11 例)	全体 (30 例)
AUC <sub>∞</sub> (h·IU/dL)	2069.37 ±367.56	3044.06 ±442.06	2106.27 ±486.68	3435.28 ±1080.17	2836.27 ±931.15
t <sub>1/2</sub> (h)	11.81±1.31	13.57±2.49	12.38±2.17	18.33±5.85	14.76±4.72
MRT (h)	10.64±2.40	11.30±4.79	15.11±2.31	23.65±8.08	16.33±8.00
CL (dL/h/kg)	0.031±0.005	0.020±0.003	0.030±0.007	0.019±0.006	0.023±0.008
C <sub>max</sub> (IU/dL)	107.28±23.60	126.71±37.24	111.38±7.85	131.53±18.93	122.04±25.84
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0.32±0.07	0.23±0.13	0.44±0.09	0.41±0.12	0.35±0.13
IR <sup>a)</sup> [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.76±0.31	1.85±0.19	1.99±0.42	2.22±0.32	1.98±0.35

a) IR の評価対象例数は、6 歳未満で 4 例、6 歳以上 12 歳未満で 6 例、12 歳以上 18 歳未満で 5 例、18 歳以上で 7 例、全体で 22 例であった。

<sup>1)</sup> 本試験では、本薬の他の臨床試験からの移行患者及び本薬の治療歴がない患者が対象とされ、本薬の他の臨床試験からの移行患者では、先行する本薬の臨床試験における曝露日数又は期間を含む

<sup>2)</sup> 2014 年 5 月 23 日改訂

また、固定用量定期投与における投与間隔別の FVIII 活性トラフ値は表 2 のとおりであり、申請者は以下のとおり説明している。

FVIII 活性トラフ値の平均値は、週 2 回投与及び 5 日間隔投与では、週 2 回投与の 45 カ月時点の 1 例のデータを除いて、投与期間を通して 1 IU/dL を上回り、7 日間隔投与でも投与期間を通して概ね 1 IU/dL を上回り、また FVIII 活性のばらつきを考慮すると、FVIII 活性トラフ値の平均値について投与間隔の違いによる明らかな差異は認められなかった。一方、各投与間隔において、FVIII 活性値が定量下限 (1 IU/mL) 未満となった被験者の割合 (各測定時点の延べ人数による集計) は、週 2 回投与で 43.1% (12 歳以上のみで集計した場合 36.1%)、5 日間隔投与で 49.9%、7 日間隔投与で 70.6% と、週 2 回投与、5 日間隔投与と比較して 7 日間隔投与では定量下限未満となる被験者の割合が増加していた。なお、固定用量定期投与において、12 歳未満の被験者では 5 日間隔投与及び 7 日間隔投与は選択されず、週 2 回投与のみ行われた。1 回当たりの投与量の平均値 (最小値、最大値) は、週 2 回投与では 12 歳以上で 48.18 (38.94、82.16) IU/kg、12 歳未満で 53.14 (41.88、75.33) IU/kg、5 日間隔投与では 53.25 (32.50、79.83) IU/kg、7 日間隔投与では 63.61 (43.78、80.00) IU/kg であった (7.R.4 参照)。

表 2 固定用量定期投与における FVIII 活性トラフ値 (IU/dL、凝固一段法、FAS) <sup>a)</sup>

投与間隔	測定時点 <sup>b)</sup>						
	6 週	3 カ月	6 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	42 カ月
週 2 回	4.45 ± 12.35	2.80 ± 4.63	3.19 ± 7.52	3.99 ± 14.57	2.36 ± 4.91	7.59 ± 29.35	2.43 ± 2.62
12 歳未満	2.83 ± 13.09 (34/50)	1.30 ± 2.82 (35/55)	1.25 ± 3.17 (30/50)	4.60 ± 21.29 (22/42)	1.53 ± 2.65 (14/27)	-	-
12 歳以上	5.16 ± 12.00 (33/113)	3.55 ± 5.15 (36/110)	4.43 ± 9.10 (24/78)	3.56 ± 6.70 (22/59)	2.87 ± 5.87 (17/43)	7.59 ± 29.35 (12/24)	2.43 ± 2.62 (4/15)
5 日間隔	1.24 ± 1.78 (15/28)	1.40 ± 1.80 (11/27)	2.20 ± 3.64 (16/36)	2.49 ± 4.44 (15/37)	9.86 ± 40.86 (20/32)	1.12 ± 1.17 (8/20)	1.35 ± 1.84 (6/14)
7 日間隔	-	4.00 (0/1)	4.03 ± 6.87 (4/11)	6.49 ± 17.07 (5/8)	0.18 ± 0.49 (7/8)	2.54 ± 6.73 (6/7)	0.00 ± 0.00 (3/3)

平均値 ± 標準偏差 (定量下限未満の被験者数 / 解析対象例数 <sup>c)</sup>)。被験者数が 1 例の場合は、個々の値を示す。

- : 算出せず。

a) 定量下限 (1 IU/dL) 未満の値は 0 として扱った。

b) FVIII 活性は、ベースライン来院時以降は、フォローアップ 1 (4 週、8 週、18 週) 来院時、フォローアップ 2 (3 カ月ごとの) 来院時及び試験終了時の本薬投与前及び投与後に測定された。本表では、一部の測定時点の本薬投与前の測定結果を示す。

c) 被験者毎に、各測定時点の直前の投与間隔により集計。

### 6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2 : 261303 試験、実施時期 : 2015 年 11 月 ~ 2018 年 8 月)

FVIII 製剤による治療歴があり (本薬の他の臨床試験からの移行患者、又は本薬の治療歴がない患者で FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上)、かつインヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性値 1% 未満) 121 例において、本薬 60 ± 5 IU/kg を単回投与後の初回 PK 評価が実施された。その後、115 例が以下の 2 群に 1 : 1 で無作為化され、PK テーラード定期投与が 12 カ月間実施された (試験詳細は 7.1.2 項参照)。前半 6 カ月間 (治療調整期間) は、FVIII 活性のトラフ値に基づき被験者ごとに投与量及び投与間隔が調整され、後半 6 カ月間 (主要エンドポイント評価期間) は、前半 6 カ月間で被験者ごとに決定した投与レジメンに従い、FVIII 活性トラフ値が目標値に達しない場合のみ投与量が調整された。

標準治療群（目標 FVIII 活性トラフ値：1～3%）：

週 2 回投与（3 日間と 4 日間の交互投与又は 3.5 日間毎の投与）。80 IU/kg/回を超える投与が必要な場合、又は FVIII のピークレベルが 200% 以上になる場合は、被験者の個々の PK に応じて異なる投与間隔を考慮。

強化治療群（目標 FVIII 活性トラフ値：8～12%）：

1 日おきに投与。常時高い FVIII ピークレベルを避けるため、被験者の個々の PK に応じて異なる投与間隔を考慮。

本薬投与期間中の後半 6 カ月間における FVIII 活性のトラフ値の中央値は、標準治療群で 2.10～3.00 IU/dL（平均値：2.32～3.16 IU/dL）<sup>3)</sup> 及び強化治療群で 10.70～11.70 IU/dL（平均値：11.79～14.53 IU/dL）<sup>3)</sup> であり、両群において目標とした FVIII 活性トラフ値の範囲内を維持していた。なお、各群における本薬投与量や投与間隔の情報は 7.R.4 項に示す。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の定期的な投与における投与頻度の調整について、以下のように考える。

本薬の投与間隔について、現行の週 2 回投与からの延長を可能とする用法・用量への変更が提示されている。

261302 試験の固定用量定期投与において、週 2 回投与から投与間隔を延長することに伴い、投与期間中の FVIII 活性トラフ値が定量下限 (1 IU/dL) 未満となる被験者の割合が高くなっている (6.2.1.1 参照)。投与間隔が長いほど本薬の 1 回当たりの投与量平均値は増加しているにもかかわらず上記結果となったことも踏まえると、投与間隔延長の際に、延長前後で FVIII 活性トラフ値を維持する場合は、投与間隔に応じた投与量の調節（本薬の 1 回当たりの投与量の増量）を検討する必要がある。

本申請における用法・用量の適切性は、臨床試験における有効性及び安全性の結果も含めて議論する必要があるため、7.R.4 項で検討する。

---

<sup>3)</sup> 本薬投与開始から 7.5 カ月、9 カ月、10.5 カ月及び終了/中止時の各測定時点における中央値及び平均値の範囲を示す。



## 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3に示す2試験が提出された。

表3 臨床試験の一覧

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
国際共同	261302	Ⅲ	治療歴のある重症血友病A患者 (75歳以下)	216例 (固定用量定期投与215例、PKテーラード定期投与25例) <sup>a)</sup>	<p>&lt;固定用量定期投与&gt;            12歳以上：45±5 IU/kg 週2回投与            12歳未満：50±10 IU/kg 週2回投与            (治験実施計画書改訂第3版まで) 連続6カ月間のsABRがゼロであった場合(本薬の他の臨床試験からの移行患者については先行する期間も含む)には、5日間隔投与を選択可。さらに当該被験者が5日間隔投与で連続6カ月間のsABRがゼロであった場合、7日間隔投与を選択可。</p> <p>&lt;PKテーラード定期投与&gt; (治験実施計画書改訂第4版以降)            個々のPKに応じてFVIII活性トラフ値を3%以上に維持する投与量を少なくとも週2回投与(投与量は80 IU/kg/回以下、FVIIIピークレベルは200%以下)。</p> <p>なお、固定用量定期投与、PKテーラード定期投与ともに、事前に設定した自然出血又はFVIII活性トラフ値の定義に合致した場合、投与量(最大80±5 IU/kg)及び投与頻度を増加可。</p>	安全性 有効性 薬物動態
海外	261303	Ⅲ	治療歴のある重症血友病A患者 (12歳以上65歳以下)	121例 <sup>b)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK評価では本薬60±5 IU/kgを単回投与</li> <li>標準治療群(目標FVIII活性トラフ値1~3%)：週2回投与 投与量が80 IU/kg/回を超える場合又はFVIIIピークレベルが200%以上になる場合は、被験者の個々のPKに応じて異なる投与間隔を考慮。</li> <li>強化治療群(目標FVIII活性トラフ値8~12%)：1日おき投与 常時高いFVIIIピークレベルを避けるため、被験者の個々のPKに応じて異なる投与間隔を考慮。</li> </ul>	有効性 安全性 薬物動態

a) 固定用量定期投与からPKテーラード定期投与への移行による重複例あり。

b) 121例に本薬が少なくとも1回投与された。そのうち115例が無作為化され、標準治療群57例及び強化治療群58例であった。

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 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.2-1: 261302試験、実施期間2013年10月~2018年3月)

FVIII製剤による治療歴があり(本薬の他の臨床試験からの移行患者、又は本薬の治療歴がない患者でFVIII製剤の曝露日数が6歳未満では50日間以上、6歳以上では150日間以上の者)、かつインヒビターを保有しない小児及び75歳以下の成人の重症血友病A患者(FVIII活性値1%未満)(目標被験者数250例)を対象に、本薬の安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が日本を含む23の国・地域86施設で実施された。

用法・用量は、固定用量定期投与として、12歳以上においては本薬45±5 IU/kg、12歳未満においては本薬50±10 IU/kgを週2回投与(いずれも80 IU/kgまで増量可)することとされた。治験実施計画書改訂第3版までは、連続6カ月間のsABRがゼロであった場合(本薬の他の臨床試験から移行した被験者については先行する本薬の臨床試験における期間も含む)には、5日間隔投与(30~80±5 IU/kg)を選択可とされ、さらに当該被験者が5日間隔投与で連続6カ月間のsABRがゼロであった場合、7日間

隔投与（30～80±5 IU/kg）を選択可とされた。治験実施計画書改訂第4版<sup>4)</sup>以降はPK テーラード定期投与が選択肢として追加され、個々のPK に応じてFVIII 活性トラフ値を3 IU/dL 以上に維持する投与量を少なくとも週2回投与（投与量は80 IU/kg/回以下、FVIII ピークレベルは200 IU/dL 以下）することとされた。なお、固定用量定期投与の5日間隔投与又は7日間隔投与の選択肢はPK テーラード定期投与に置き換えられ、固定用量定期投与にて5日間隔投与又は7日間隔投与を実施中の被験者の一部は、PK テーラード定期投与に変更された。

固定用量定期投与及びPK テーラード定期投与ともに、以下の①～③のいずれかに該当する被験者では、1回の投与量及び投与頻度を増加可（投与量は最大80 IU/kg±5 IU/kg まで）とされた。

- ① 2カ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
- ② 2カ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 IU/dL 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（固定用量定期投与）、又は血漿中FVIII 活性のトラフ値が3 IU/dL 未満（PK テーラード定期投与）

また、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±5 IU/kg を投与することとされた。

本試験に組み入れられた218例のうち、本薬を投与された216例（固定用量定期投与：215例、PK テーラード定期投与：25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<sup>5)</sup>（日本人9例、いずれも固定用量定期投与）。

安全性解析対象集団において、被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、209.8±108.35 [範囲：9, 581] 日であった。

本試験の主要評価項目は、FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発現割合及びsABR とされた。

本薬への曝露日数が100日以上<sup>6)</sup>の被験者（204例）において、FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発現は認められなかった。また、sABR は表4のとおりであった。副次評価項目とされたABR（中央値 [範囲]）は1.616 [0, 19.451] であった。

表4 sABR (261302 試験：FAS)

投与間隔	例数	自然出血の回数 <sup>a)</sup>	sABR <sup>b)</sup>	
			中央値 [範囲]	点推定値 [95%CI] <sup>c)</sup>
全体	216	558	0.560 [0.000, 17.290]	—
固定用量定期投与	週2回投与	186	0.408 [0.000, 17.290]	1.197 [0.918, 1.561]
	5日間隔投与	56	0.508 [0.000, 15.010]	1.323 [0.873, 2.006]
	7日間隔投与	15	0.745 [0.000, 17.393]	1.775 [0.776, 4.056]
PK テーラード定期投与	25	35	0.000 [0.000, 5.707]	0.964 [0.542, 1.714]

a) 複数の投与間隔で投与を受けた被験者においては、出血エピソード発生時の投与間隔における出血として集計。

b) sABR (回/人・年) = (評価期間中の各投与間隔で投与時の自然出血の回数/各投与間隔の評価期間) × 365.2425

c) 本薬の曝露日数が100日以上<sup>6)</sup>の被験者を対象に、負の二項分布に適合する一般化線形モデルを用いて固定用量定期投与（週2回投与、5日間隔投与及び7日間隔投与）及びPK テーラード定期投与について解析した。なお、5日間隔投与及び7日間隔投与についてはベースラインの年齢及び過去のABR を固定効果、対数変換した追跡期間（年）をオフセット項として、一般化推定方程式を用いた別々のモデルに基づき解析した。週2回投与及びPK テーラード定期投与については、投与方法及びベースラインの年齢を固定効果、対数変換した追跡期間（年）をオフセット項として、一般化推定方程式を用いた一つのモデルに基づき解析した。

—：算出せず。

<sup>4)</sup> 2014年5月23日改訂

<sup>5)</sup> 216例のうち、206例（95.4%）が本薬の他の臨床試験からの移行患者、10例（4.6%）は本薬の治療歴がない患者であり、本薬の治療歴がない患者はいずれも12歳未満であった。

<sup>6)</sup> 先行する本薬の臨床試験における曝露日数も含む。

安全性について、80.6% (174/216 例) に 838 件の有害事象が認められた。5 例以上に発現した有害事象は表 5 のとおりである。このうち、治験担当医師による治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (いずれも非重篤) は、5.1% (11/216 例) に 20 件 (2 例以上に認められた事象は、上気道感染及び好酸球数増加各 2 例) 認められた。

表 5 5 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
上咽頭炎	40 (18.5)	68
上気道感染	25 (11.6)	37
咳嗽	20 (9.3)	25
頭痛	19 (8.8)	30
関節痛	19 (8.8)	27
発熱	16 (7.4)	22
下痢	13 (6.0)	16
咽頭炎	9 (4.2)	13
鼻炎	8 (3.7)	12
嘔吐	8 (3.7)	12
口腔咽頭痛	8 (3.7)	11
鼻閉	8 (3.7)	10
インフルエンザ	8 (3.7)	8
背部痛	8 (3.7)	8
靭帯捻挫	7 (3.2)	9
歯痛	7 (3.2)	8
鼻漏	7 (3.2)	8
耳感染	6 (2.8)	12
レンサ球菌性咽頭炎	6 (2.8)	7
裂傷	6 (2.8)	7
発疹	6 (2.8)	7
副鼻腔炎	6 (2.8)	6
便秘	6 (2.8)	6
四肢損傷	6 (2.8)	6
悪心	5 (2.3)	7
扁桃炎	5 (2.3)	6
筋骨格痛	5 (2.3)	6
尿路感染	5 (2.3)	5
頭部損傷	5 (2.3)	5
関節損傷	5 (2.3)	5
ALT 増加	5 (2.3)	5
不安	5 (2.3)	5

(MedDRA/J Ver.21.0)

重篤な有害事象は 15.3% (33/216 例) に 52 件 (血種 3 件、肺炎、尿路感染、医療機器関連感染、頭部損傷、膝炎、出血性関節症及び発熱各 2 件、口腔膿瘍、虫垂炎、菌血症、膀胱炎、医療機器関連敗血症、切開部位膿瘍、喉頭炎、熱帯熱マラリア原虫感染、皮膚感染、レンサ球菌性菌血症、扁桃炎、上気道感染、顔面骨骨折、転倒、大腿骨頸部骨折、鼻部損傷、肩甲骨骨折、脾破裂、外傷性骨折、創傷出血、手首関節骨折、イレウス、筋肉内出血、呼吸困難、鼻出血、胸水、貧血、脾血腫、胆嚢炎、トランスアミナーゼ上昇、肺転移、遠隔転移を伴う腎癌、脳出血、尿管結石症及び発疹各 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た。転帰は、脳出血の 1 例が死亡、手首関節骨折、肺転移、遠隔転移を伴う腎癌の各 1 例は未回復であり、それ以外は回復、軽快、又は回復したが後遺症ありであった。治験中止に至った有害事象は 2.3% (5/216 例) に 8 件 (トランスアミナーゼ上昇、イレウス、外傷性骨折、血腫、肩甲骨骨折、頭部損傷、ALT 増加及び AST 増加各 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た。

### 7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：261303 試験、実施期間 2015 年 11 月～2018 年 8 月）

FVIII 製剤による治療歴があり（本薬の他の臨床試験からの移行患者、又は本薬の治療歴がない患者で FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上の方）、かつインヒビターを保有せず、定期投与又は出血時投与を実施中であり過去 12 カ月間の ABR が 2 以上の 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者（FVIII 活性が 1% 未満、又は重症血友病 A として知られている遺伝子型を有する）（目標被験者数 116 例<sup>7)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検無作為化比較試験が 23 の国・地域 87 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 60±5 IU/kg を単回投与し PK 評価を実施後、FVIII 活性のトラフ値 1～3% を目標とした標準治療群又は 8～12% を目標とした強化治療群に 1：1 で無作為化され<sup>8)</sup>、本薬の PK テーラー定期投与を 12 カ月間実施された。投与間隔は、標準治療群では週 2 回投与（3 日間と 4 日間の交互投与（投与間隔に応じた異なる投与量を投与可能）又は 3.5 日間ごとの投与）とされ、強化治療群では 1 日おきに投与とされたが常時高い FVIII ピークレベルを避けるために、被験者の PK に応じて異なる投与間隔を考慮することとされた。いずれの群においても、80 IU/kg を超える投与が必要な場合、又は FVIII のピークレベルが 200% 以上の場合には、被験者の個々の PK に応じて投与間隔を調整することとされた。前半 6 カ月間を治療調整期間として FVIII 活性のトラフ値に基づき被験者ごとに投与量及び投与間隔が調整され、後半 6 カ月間においては前半 6 カ月間で被験者ごとに決定した投与量及び投与間隔にて投与された。なお、後半 6 カ月間では、各群の目標 FVIII 活性のトラフ値を外れる場合にのみ、投与量（最大 80±5 IU/kg/回）及び投与間隔が調整可とされた。

本試験に組み入れられた 135 例のうち、治験薬を投与された 121 例が安全性解析対象集団、うち無作為化された 115 例<sup>9)</sup>（標準治療群：57 例、強化治療群：58 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。前半 6 カ月間に試験を中止した被験者は、強化治療群において 5 例（治験実施計画書の不遵守 2 例、医学的判断、自発的な中止及びその他各 1 例）認められた。後半 6 カ月間に試験を中止した被験者は、標準治療群 5 例（自発的な中止 1 例及び有効観察期間未完了 4 例）及び強化治療群 5 例（自発的な中止及び治験依頼者による中止各 1 例、有効観察期間未完了 3 例）であった。

安全性解析集団における被験者当たりの本薬曝露日数（平均値±標準偏差）は、全体 150.6±75.78 [範囲：1,392] 日、標準治療群 126.8±31.53 [範囲：91,198] 日、強化治療群 189.4±81.63 [範囲：10,392] 日であった。

本試験の主要評価項目は、後半 6 カ月間における ABR ゼロを達成した被験者の割合とされた。後半 6 カ月間の ABR ゼロの割合について、連続修正を行ったカイ二乗検定を用いて、2 つの治療群間で比較することとされた（有意水準両側 5%）。なお、試験を中止した被験者の欠測値は、多重代入法により同じ治療群の被験者のデータを参照して補完することとされた。

FAS における後半 6 カ月間の ABR ゼロの割合の点推定値 [95%CI] は、標準治療群及び強化治療群でそれぞれ 0.421 [0.292, 0.549] 及び 0.621 [0.491, 0.750] であり、標準治療群と比較して強化治療群で高かったが、群間で統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.0545）。

安全性について、標準治療群 61.4%（35/57 例）に 119 件、強化治療群 65.5%（38/58 例）に 125 件の有害事象が認められた。いずれかの群で 5 例以上に発現した有害事象は表 6 のとおりである。有害事象

<sup>7)</sup> ABR ゼロを達成する被験者の割合について、標準治療群 40%、強化治療群 70%と想定し、群間で有意差（有意水準両側 5%）を検出するための検出力を 80%確保するためには、評価可能例数として 96 例（各群 48 例）必要とされた。脱落を考慮し、目標被験者数は 116 例とされた。

<sup>8)</sup> ABR（FVIII 製剤の定期投与を行っている状態で ABR5 未満、5 以上、出血時補充）が割り付け因子とされた。

<sup>9)</sup> 6 例は PK 評価のために本薬を 1 回投与されたが、無作為化されなかった。

のうち、治験担当医師による治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象は、標準治療群 5.3% (3/57 例) に 8 件 (2 例以上に認められた事象は、単球数減少 2 例)、強化治療群 8.6% (5/58 例) に 8 件 (2 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 2 例) に認められた。

表 6 いずれかの群で 5 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	標準治療群		強化治療群	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
上気道感染	6 (10.5)	11	12 (20.7)	16
上咽頭炎	6 (10.5)	8	5 (8.6)	6
関節痛	6 (10.5)	7	5 (8.6)	5
頭痛	5 (8.8)	7	6 (10.3)	7

(MedDRA/J Ver.21.0)

治験実施期間中、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は標準治療群 8.8% (5/57 例) 6 件 (四肢膿瘍、虫垂炎、蜂巣炎、頭部損傷、橈骨骨折及び滑膜炎各 1 例)、強化治療群 8.6% (5/58 例) 6 件 (手骨折、頭部損傷、裂傷、多発性外傷、一過性の FVIII インヒビター (力価 : 0.6 BU) の発現及び小脳血種各 1 例) に認められた。このうち、一過性の FVIII インヒビター (力価 : 0.6 BU) の発現は本薬との因果関係は否定されなかった。いずれも転帰は回復、軽快、又は回復したが後遺症ありであった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

本薬の定期的な投与については、①12 歳以上の患者においては 40~50 IU/kg (患者の状態により 60 IU/kg まで増量可) の週 2 回投与、及び②12 歳未満の患者においては 40~60 IU/kg (患者の状態により 80 IU/kg まで増量可) の週 2 回投与の用法・用量で承認されている。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。したがって、機構は、評価資料として提出された国際共同第Ⅲ相試験 (261302 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (261303 試験) に基づき、本薬の用法・用量の変更について検討することは可能と判断した。

また、機構は、以下に示す検討の結果、提出された評価資料のうち、本薬の投与間隔の変更 (投与間隔の延長及び短縮) 及び投与量の変更 (12 歳以上における投与量上限の変更)<sup>10)</sup> の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、国際共同第Ⅲ相試験 (261302 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (261303 試験) の標準治療群であると判断し (7.R.1.1 参照)、当該試験成績を中心に評価する方針とした。なお、本申請データパッケージには含まれていないが (表 3)、安全性の参考情報として提示された 6 歳未満の FVIII 製剤による治療歴のない重症血友病 A 患者を対象に実施中の 261203 試験 (データカットオフ日 : 20■年 ■月 ■日) 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>10)</sup> 既承認用法・用量では 12 歳以上は 60 国際単位、12 歳未満は 80 国際単位が投与量の上限とされていたが、今回の一変申請で、すべての年齢で 80 国際単位を投与量の上限とする用法・用量に変更することが提案されている。

### 7.R.1.1 261302 試験及び 261303 試験の成績に基づく評価について

機構は、261302 試験及び 261303 試験の成績に基づき本薬の投与間隔及び投与量の変更時の有効性及び安全性を評価することの適切性及び評価方針について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

血友病に対する治療では、血友病を有しない者と同様の QOL を達成し ABR ゼロを目指すために、個々の患者の PK データや出血状況等に応じた個別化治療が必要とされている (WFH ガイドライン)。したがって、本薬の使用に際し、患者が ABR ゼロを達成できる用法・用量に改訂することは大きな臨床的意義があると考えた。

261302 試験では、75 歳以下の成人及び小児の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象に、固定用量定期投与 (週 2 回投与、5 日間隔投与又は 7 日間隔投与)、及び個々の PK に応じて FVIII 活性トラフ値を 3% 以上に維持する PK テーラード定期投与の用法・用量で本薬を投与した際の安全性及び有効性を検討した。

261303 試験では、12 歳以上 65 歳以下の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象に、PK テーラード定期投与により、目標 FVIII 活性のトラフ値を 1~3% とする標準治療群と目標 FVIII 活性のトラフ値を 8~12% とする強化治療群の有効性及び安全性を比較検討した。FVIII 活性値をより高く維持することにより、多くの患者において出血ゼロやより低い ABR を達成することができると期待される (Hemophilia. 2011; 17: 849-53) もの、現時点では、日本を含む多くの国では定期的な投与の目標 FVIII 活性値は 1~3% であること等を踏まえ、本一変申請では、261303 試験に関しては標準治療群の試験成績のみを主要な根拠資料とすることが適切と考えた。

以上の臨床試験における検討の結果、定期的な投与の投与間隔及び投与量の変更時の本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、当該試験に基づき、用法・用量の変更時の臨床的有用性を評価することは適切と考えた。

機構は、以下のとおり考える。

261302 試験及び 261303 試験は、いずれも既承認の用法・用量 (週 2 回の定期的投与) と本一変申請における変更後の用法・用量 (他の投与間隔) の有効性及び安全性の比較検討を目的として計画された試験ではないこと等を踏まえると、変更前後の用法・用量の厳密な比較評価には限界がある。しかしながら、①当該 2 試験では、個々の患者の状態や PK に応じて調整された投与間隔及び投与量の範囲における本薬の有効性及び安全性を確認することは可能であること、②PK、出血状況等は患者により異なるため、個々の患者の状態に応じた投与間隔及び投与量にて本薬を補充することには臨床的意義があるという申請者の説明は理解可能であること、また③261303 試験のうち標準治療群の試験成績に基づき評価するとの申請者の説明は理解可能であることから、261302 試験及び 261303 試験の標準治療群の臨床試験成績に基づき、用法及び用量変更時の臨床的有用性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 用法・用量変更後の有効性について

申請者は、用法・用量の変更に伴う有効性について、以下のように説明している。

261302 試験の固定用量定期投与の週 2 回投与、5 日間隔投与及び 7 日間隔投与並びに PK テーラード定期投与のそれぞれの投与間隔における sABR は表 4 のとおりであり、いずれの投与間隔においても、

sABR は同程度であった (7.1.1 参照)。なお、それぞれの投与間隔 (以下、同順) において、1 回以上出血が認められた被験者は 54.8% (102/186 例)、58.9% (33/56 例)、73.3% (11/15 例) 及び 48.0% (12/25 例)、本薬の出血時投与回数 (平均値±標準偏差) は 1.4±1.1 回、1.5±2.2 回、2.0±2.2 回及び 1.6±1.2 回、出血エピソードの発現間隔 (平均値±標準偏差) は、8.627±5.807 カ月、8.082±6.593 カ月、9.888±8.178 カ月及び 4.033±2.738 カ月であった。

また、261302 試験及び 261303 試験 (標準治療群) の PK テーラード定期投与における 1 週間当たりの投与回数別の sABR は表 7 のとおりであり、週 2 回以下投与及び週 2 回超え投与のいずれにおいても、sABR が低い傾向がみられた。なお、週 2 回超え投与例のうち、261302 試験の 4 例及び 261303 試験 (標準治療群) の 12 例で投与回数が 2.33 回/週より多く、2~3 日間隔で投与されていたことが確認された。

表 7 1 週間当たりの投与回数別の sABR (FAS)

試験	1 週間当たりの投与回数	例数	中央値	平均値	最小値、最大値
261302 試験	2.00 回以下	15	0.69	0.93	0.00, 2.95
	2.00 回超 3.50 回以下	10	0.00	1.02	0.00, 5.71
261303 試験 (標準治療群)	2.00 回以下	29	1.00	2.34	0.00, 33.67
	2.00 回超 3.50 回以下	28	1.00	2.08	0.00, 9.03

年齢区分別の各投与間隔の sABR は、表 8 のとおりであった。例数が少ない年齢層もあり、年齢区分別の比較には限界があるものの、261302 試験の週 2 回投与、5 日間隔投与及び 261303 試験において、他の年齢層と比較して 12 歳以上 18 歳未満で sABR がやや高い傾向が見られた。

表 8 年齢区分別の sABR (FAS)

試験	投与間隔	年齢区分	例数	出血回数	中央値	最小値、最大値
261302 試験	週 2 回投与	全体	186	372	0.408	0.000, 17.290
		6 歳未満	31	43	0.000	0.000, 5.619
		6 歳以上 12 歳未満	31	40	0.409	0.000, 4.889
		12 歳以上 18 歳未満	23	81	0.720	0.000, 9.226
		18 歳以上	101	208	0.301	0.000, 17.290
	5 日間隔投与	全体	56	115	0.508	0.000, 15.010
		6 歳未満	0	0	NA	NA
		6 歳以上 12 歳未満	0	0	NA	NA
		12 歳以上 18 歳未満	8	34	0.746	0.000, 6.344
		18 歳以上	48	81	0.437	0.000, 15.010
	7 日間隔投与	全体	15	23	0.745	0.000, 17.393
		6 歳未満	0	0	NA	NA
		6 歳以上 12 歳未満	0	0	NA	NA
		12 歳以上 18 歳未満	2	2	0.334	0.000, 0.669
		18 歳以上	13	21	1.259	0.000, 17.393
	PK テーラード定期投与	全体	25	35	0.000	0.000, 5.707
		6 歳未満	4	4	0.000	0.000, 5.707
6 歳以上 12 歳未満		6	9	0.853	0.000, 2.379	
12 歳以上 18 歳未満		6	6	0.000	0.000, 2.949	
18 歳以上		9	16	0.690	0.000, 4.119	
261303 試験	標準治療群	全体	57	60	0.000	0.000, 47.482
		12 歳以上 18 歳未満	10	11	1.003	0.000, 6.020
		18 歳以上	47	49	0.000	0.000, 47.482

NA: 該当せず

機構は、以下のとおり考える。

261302 試験では、治験実施計画書に規定された個別の患者の状態や PK 等の基準に基づき調整された用法・用量にて本薬の投与が行われた結果、本試験の ABR（中央値 [範囲]）は 1.616 [0, 19.451] 回/人・年であり、異なる試験間での比較であることから厳密な比較は困難であるものの、週 2 回投与の用法・用量の承認根拠となった 261201 試験<sup>11)</sup> 及び 261202 試験<sup>12)</sup> における ABR（1.9 [0.0, 59.6] 回/人・年及び 2.0 [0, 49.8] 回/人・年）<sup>13) 14)</sup> と比べても遜色ない結果であることを確認した。

ただし、投与間隔の延長に伴い、1 回以上出血が認められた被験者の割合が高くなる傾向が認められており、出血リスクが上がる可能性がある。したがって、投与間隔延長時の有効性は、261302 試験の規定どおり、投与中の投与間隔において一定期間出血がないことが確認された患者においてのみ期待できるものと判断する。

また、投与間隔の短縮については、261302 試験のうち PK テーラード定期投与の一部被験者での検討に留まることから、261303 試験（標準治療群）の PK テーラード定期投与の結果も含めて検討した結果、症例数が限られていること等から評価に限界はあるものの、週 2 回以下と週 2 回超え投与の sABR に大きな差異が認められないことを確認した（表 7）。

以上より、261302 試験及び 261303 試験（標準治療群）において投与された用法・用量の範囲における有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.2 全体集団と日本人集団における成績の一貫性について

機構は、全体集団と日本人集団における有効性の一貫性について、以下のよう考える。

261302 試験に登録された日本人被験者全例が固定用量定期投与を受け、有効性は表 9 のとおりであった。検討された日本人被験者数は限られており、特に 7 日間隔投与では観察期間も短いことから、日本人被験者における投与間隔延長及び投与量の変更による有効性を評価することには限界があるものの、全体集団（7.1.1 項、表 4）と日本人集団で、有効性に明確な差異は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬の変更後の用法・用量での有効性は期待できると考える。

表 9 日本人被験者における sABR（261302 試験、FAS）

投与間隔	例数	中央値	最小値, 最大値
全体	9	1.241	0.000, 14.005
固定用量 定期投与	週 2 回投与	6	0.934
	5 日間隔投与	5	0.000
	7 日間隔投与	2	8.279

### 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、本申請における用法・用量と既承認の用法・用量との間における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のよう説明している。

<sup>11)</sup> FVIII 製剤による治療歴があり、かつインヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者を対象とし、出血の予防を目的として本薬 45 IU/kg を週 2 回投与（120 例）、又は出血時の止血を目的として出血エピソードの重症度に応じて本薬 10～60 IU/kg を投与された（17 例）。

<sup>12)</sup> FVIII 製剤による治療歴があり、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 患者を対象とし、本薬 50 ± 10 IU/kg を週 2 回投与された（66 例）。

<sup>13)</sup> 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

<sup>14)</sup> 平成 29 年 10 月 13 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



261302 試験及び 261303 試験（標準治療群）と既承認の用法・用量の根拠とされた 2 試験（261201 試験及び 261202 試験）の安全性の概要について、試験デザイン、対象患者等が異なるため比較には限界があるものの、261302 試験、261303 試験（標準治療群）、261201 試験、261202 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度（年間の発現件数）はそれぞれ、1.761 及び 0.109 件／年、1.782 及び 0.090 件／年、2.504 及び 0.073 件／年、4.685 及び 0.120 件／年であり、また死亡又は投与中止に至った有害事象の発現状況について、試験間で差違は認められなかったことから、既承認の用法・用量から変更した際の安全性について特段の懸念はないと考える。

申請者は、用法・用量の変更（投与間隔及び投与量の調整）に伴う安全性について、以下のように説明している。

#### 1) 投与間隔変更に伴う安全性について

261302 試験において、投与頻度別<sup>15)</sup>の有害事象は、固定用量定期投与において週 2 回未満（5 日間隔投与又は 7 日間隔投与）で 77.0%（47/61 例）、週 2 回で 66.5%（127/191 例）、週 2 回超で 71.4%（5/7 例）、因果関係が否定できない有害事象は、週 2 回未満（5 日間隔投与又は 7 日間隔投与）で 4.9%（3/61 例）、週 2 回で 2.6%（5/191 例）、週 2 回超で 14.3%（1/7 例）に認められた。重篤な有害事象は、週 2 回未満（5 日間隔投与又は 7 日間隔投与）で 13.1%（8/61 例）、週 2 回で 9.9%（19/191 例）、週 2 回超で 14.3%（1/7 例）に認められ、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。PK テーラード定期投与において、有害事象は週 2 回以下で 93.3%（14/15 例）、週 2 回超で 70.0%（7/10 例）、因果関係が否定できない有害事象は週 2 回以下では認められず、週 2 回超で 10.0%（1/10 例）に認められた。重篤な有害事象は週 2 回以下で 20.0%（3/15 例）、週 2 回超で 20.0%（2/10 例）に認められ、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

261303 試験の標準治療群において、投与頻度別の有害事象の発現頻度は、週 2 回未満では 55.0%（11/20 例）、週 2 回では 77.8%（7/9 例）、週 2 回超では 60.7%（17/28 例）、因果関係が否定できない有害事象は、週 2 回未満では認められず、週 2 回では 11.1%（1/9 例）、週 2 回超では 7.1%（2/28 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、週 2 回未満及び週 2 回では認められず、週 2 回超では 17.9%（5/28 例）、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

#### 2) 投与量上限変更に伴う安全性について

申請者は、本一変申請で投与量上限の変更を予定している 12 歳以上の投与量上限別の安全性について以下のように説明している。

261302 試験における 1 回当たりの投与量別の有害事象の発現状況は、固定用量定期投与<sup>16)</sup>において、週 2 回以下の被験者では 60 IU/kg 以下で 76.9%（93/121 例）及び 60 IU/kg 超で 80.0%（16/20 例）、週 2 回超の被験者では 60 IU/kg 以下で 85.7%（6/7 例）及び 60 IU/kg 超で 33.3%（1/3 例）であった。同様に PK テーラード定期投与における有害事象の発現状況は、週 2 回以下の被験者では 60 IU/kg 以下で 87.5%（7/8 例）及び 60 IU/kg 超で 100%（1/1 例）、週 2 回超の被験者では 60 IU/kg 以下及び 60 IU/kg 超のいずれも 66.7%（2/3 例）であった。また、重篤な有害事象の発現状況は、固定用量定期投与において、週

<sup>15)</sup> 各投与頻度の集計対象は一度でも当該投与頻度での投与を受けた被験者とし、有害事象発現時に受けていた投与頻度の有害事象として集計した。なお、固定用量定期投与で設定された週 2 回投与、5 日間隔投与及び 7 日間隔投与以外の投与間隔（実際は 3 日間隔又は週 3 回で投与）で投与され、その他として集計された被験者を週 2 回超として集計した。

<sup>16)</sup> 60 IU/kg 超での投与被験者数は限られているため、投与頻度が既承認より多くなる週 2 回超投与と、既承認と同一又は少ない週 2 回以下投与の 2 つの投与頻度に分けて検討することとした。

2 回以下の被験者では 60 IU/kg 以下で 16.5% (20/121 例) 及び 60 IU/kg 超で 10.0% (2/20 例)、週 2 回超の被験者では 60 IU/kg 以下で 14.3% (1/7 例) 及び 60 IU/kg 超では認められず、PK テーラード定期投与において、60 IU/kg 超では認められず、60 IU/kg 以下では、週 2 回以下の被験者で 25.0% (2/8 例)、週 2 回超の被験者で 33.3% (1/3 例) であった。

261303 試験の標準治療群において、1 回当たりの投与量が 60 IU/kg 超の被験者は、週 2 回以下及び週 2 回超でそれぞれ 1 例であった。当該被験者において、週 2 回以下の 1 例で 7 件、週 2 回超の 1 例で 3 件の有害事象がみられたが、有害事象の程度は軽度又は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 3) 日本人の安全性について

日本人被験者において、有害事象は 88.9% (8/9 例) に認められたが、大腿骨頸部骨折 1 例を除き、非重篤であり、いずれも因果関係は否定された。60 IU/kg を超える用量で投与されたのは、1 例 (5 歳男性) のみであり (5 日間隔投与、平均体重補正用量 74.072 IU/kg)、嘔吐、上咽頭炎、悪心、慢性胃炎、不整脈、インフルエンザ及びメニエール病 (いずれも非重篤) が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

以上より、用法・用量の変更 (投与間隔及び投与量の調整) による特段の安全性の懸念はないと考える。

なお、本薬の安全性検討事項とされているインヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーについて、261302 試験及び 261303 試験 (標準治療群) で発現は認められなかったが、6 歳未満の FVIII 製剤による治療歴のない重症血友病 A 患者を対象に実施中の 261203 試験では、10/52 例 (19.2%) で FVIII インヒビターの発現が認められた。FVIII インヒビターの発現については、既に注意喚起済みであり、引き続き、現行の安全対策を継続する。

### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

初回承認時より実施中の国内使用成績調査において、本薬の申請用法・用量での投与経験のある 32 例中 5 例に 12 件 (週 2 回未満の投与例: 16 例中に 3 例 3 件、週 2 回超の投与例: 16 例中に 2 例 9 件) の有害事象が認められた (2023 年 3 月 9 日時点)。有害事象の内訳は、上咽頭炎 5 件、湿疹及び FVIII インヒビターの発現各 2 件、扁桃炎、鼻出血及び変色吐物各 1 件 (いずれも非重篤) であり、このうち FVIII インヒビターの発現 2 件については本薬との因果関係が否定されなかった。

また、本薬の安全性検討事項の一つであるショック・アナフィラキシーについて、2022 年 9 月 26 日時点で、国内外の製造販売後に 6 例 (うち、3 例は国内の報告) のアナフィラキシー反応 (4 例は投与数分後に発現、2 例は投与後 24 時間以内に発現、いずれも重篤) が報告され、いずれも本薬との因果関係は否定されず、転帰は回復だった。これらの発現状況を踏まえ、ショック・アナフィラキシーについて、本薬の重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更する。なお、添付文書においては重大な副作用として既に注意喚起済みであるため、当該安全対策措置を継続することとする。

機構は、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 を踏まえ、以下のとおり考える。

限られた被験者数での検討ではあるものの、用法・用量の変更（本薬の投与間隔及び12歳以上における投与量上限の変更）による新たな安全性上の懸念を示唆する成績は示されておらず、現在の承認用法・用量と同様の安全対策を引き続き実施することで対応可能であると判断した。

インヒビターの発生及びショック・アナフィラキシーについては、既に添付文書で注意喚起しており、今般の報告症例の副作用情報を踏まえても、現時点で新たな安全対策措置は不要と考えており、申請者の提示した対応を行うことで問題ないと判断した。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、既承認の用法・用量からの本薬の投与間隔変更、及び12歳以上の用量上限の変更の妥当性について、以下のように説明している。

261302 試験及び 261303 試験（標準治療群）における、投与間隔及び年齢区分別の本薬の1回当たりの投与量及び1週間当たりの投与回数は表 10、1週間当たりの投与回数別の1回当たりの投与量は表 11 のとおりであった。

表 10 本薬の1回当たりの投与量及び1週間当たりの投与回数（FAS）

投与間隔	年齢区分	例数	1回当たりの投与量 (IU/kg)		1週間当たりの投与回数			
			平均値	最小値,最大値	平均値	最小値,最大値		
261302 試験								
固定 用量 定期 投与	週 2 回投与	全体	186	49.834	38.943, 82.158	1.860	1.383, 2.227	
		6 歳未満	31	54.245	41.881, 75.329	1.819	1.427, 2.227	
		6 歳以上 12 歳未満	31	52.045	43.955, 73.348	1.837	1.433, 2.007	
		12 歳以上 18 歳未満	23	48.901	39.686, 63.826	1.820	1.383, 1.997	
		18 歳以上	101	48.013	38.943, 82.158	1.888	1.419, 2.045	
		5 日間隔投与	全体	56	53.252	32.504, 79.834	1.340	1.041, 1.997
		6 歳未満	0	NA	NA	NA	NA	
		6 歳以上 12 歳未満	0	NA	NA	NA	NA	
		12 歳以上 18 歳未満	8	54.709	44.230, 64.213	1.278	1.126, 1.405	
		18 歳以上	48	53.009	32.504, 79.834	1.350	1.041, 1.997	
		7 日間隔投与	全体	15	63.607	43.777, 80.000	0.962	0.669, 1.359
		6 歳未満	0	NA	NA	NA	NA	
		6 歳以上 12 歳未満	0	NA	NA	NA	NA	
		12 歳以上 18 歳未満	2	72.726	68.603, 76.848	0.959	0.946, 0.973	
		18 歳以上	13	62.205	43.777, 80.000	0.963	0.669, 1.359	
PK テーラード定期投与	全体	25	52.137	21.399, 80.488	2.113	0.869, 3.340		
	6 歳未満	4	48.489	40.913, 62.851	2.535	1.783, 3.340		
	6 歳以上 12 歳未満	6	62.614	48.474, 74.029	1.765	0.869, 2.297		
	12 歳以上 18 歳未満	6	65.755	37.175, 80.488	2.370	1.910, 3.332		
	18 歳以上	9	37.695	21.399, 54.832	1.988	1.644, 3.316		
261303 試験								
標準治療群	全体	57	33.018	15.245, 65.150	2.260	1.538, 3.481		
	12 歳以上 18 歳未満	10	31.349	20.229, 59.870	2.518	2.000, 3.481		
	18 歳以上	47	33.373	15.245, 65.150	2.205	1.538, 3.481		

NA：該当せず

表 11 1週間当たりの投与回数別の1回当たりの投与量 (FAS)

投与レジメン	1週間当たりの投与回数 <sup>a)</sup>	例数	1回当たりの投与量 (IU/kg)		
			平均値±標準偏差	中央値	最小値,最大値
<b>261302 試験</b>					
固定用量定期投与	1.4 回以下	34	53.19±9.07	52.36	36.32, 72.01
	1.4 回超 2.0 回以下	172	50.44±7.70	48.95	36.72, 80.30
	2.0 回超 3.0 回以下	9	56.92±9.32	54.59	44.62, 75.64
PK テーラード 定期投与	1.4 回以下	1	65.40	65.40	65.40, 65.40
	1.4 回超 2.0 回以下	15	49.63±16.01	48.87	21.40, 74.03
	2.0 回超 3.0 回以下	5	69.32±11.84	71.59	49.21, 80.49
	3.0 回超 3.5 回以下	4	36.75±6.39	39.04	27.58, 41.32
<b>261303 試験</b>					
標準治療群	1.4 回超 2.0 回以下	29	32.84±11.94	30.31	17.68, 65.15
	2.0 回超 3.0 回以下	18	36.73±14.58	34.84	15.25, 63.39
	3.0 回超 3.5 回以下	10	26.85±8.86	22.78	19.72, 47.00

a) 各投与レジメンにおいて、該当する被験者がいる投与回数のみを記載。

## 1) 用法について

### (1) 投与間隔の延長について

261302 試験の固定用量定期投与の結果、週 2 回投与から 5 日間隔投与、7 日間隔投与に投与間隔を延長した場合でも有効性を維持できることが確認された (7.1.1 及び 7.R.2 参照)。また、7 日間隔投与を受けた 15 例のうち 3 例が週 2 回投与の後に 5 日間隔投与を経ずに 7 日間隔投与に移行しており、当該 3 例の sABR (0.000~1.362) は、7 日間隔投与全体の sABR (中央値 (最小値, 最大値) : 0.745 (0.000, 17.393)) と比較して大きな差異は認められなかった。したがって、261302 試験の設定に従い、6 カ月間自然出血がなかったことを確認した後、週 2 回投与から 5 日間隔投与、7 日間隔投与へと段階的に移行する必要はなく、「5~7 日間隔には、一定期間出血がみられていない場合に医師の判断のもと移行する」と設定することは可能と考える。なお、261302 試験の固定用量定期投与において 4 日間隔投与及び 6 日間隔投与を設定していなかったが、①261302 試験の PK テーラード定期投与及び 261303 試験 (標準治療群) において 4 日間隔投与に該当する投与を受けた被験者がそれぞれ 4 例及び 8 例認められ、2 例及び 4 例で自然出血が認められず、残り 2 例及び 4 例の sABR は 1.541~2.001 及び 2.007~5.017 であり、4/4 例及び 4/8 例で有害事象が認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定されたこと、及び②6 日間隔に該当する投与を受けた被験者は認められなかったが、7 日間隔投与よりも短い 6 日間隔投与を設定することによる有効性及び安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えることから、4 日間隔投与及び 6 日間隔投与についても患者の状態に応じて選択することは可能と考えた。

さらに、12 歳未満の被験者では、固定用量定期投与の 5 日間隔投与又は 7 日間隔投与を受けた被験者はいなかったものの、261302 試験の PK テーラード定期投与において週 2 回より延長した投与間隔で定期投与を受けた被験者が 7/10 例に認められ、当該 7 例の 1 週間当たりの投与回数は 1 例 (0.869 回) を除き、4 日間隔投与に該当する 1.738~1.926 回であった。7 例のうち 2 例では自然出血が認められず、残り 5 例の sABR は 0.402~5.707 であった。また、7 例全例で有害事象が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない有害事象は中耳炎 1 例のみであり、転帰は回復だった。したがって、12 歳未満においては、投与間隔を週 2 回よりも延長する場合は 4 日間隔投与とすることが妥当と考える。

## (2) 投与間隔の短縮について

261302 試験の固定用量定期投与の週 2 回投与において、投与期間中に 54.8% (102/186 例) に自然出血がみられ、出血時投与が行われたことを踏まえると、患者の状態によっては、出血のコントロールのため、既承認の週 2 回より短い投与間隔での投与が必要な場合があることが示唆される。261302 試験の PK テーラード定期投与を受けた 25 例における本薬の投与回数の平均値は、固定用量定期投与より PK テーラード定期投与で多く (表 10)、PK テーラード定期投与を受けた被験者では、週 2 回以下の投与及び週 2 回超の投与のいずれにおいても、sABR が低い傾向がみられた (7.1.1 参照)。また、週 2 回超の投与による安全性上の懸念は認められなかった (7.R.3 参照)。したがって、患者の臨床症状や活動レベルに応じて、週 2 回より短い投与間隔 (2~3 日間隔) での投与を可能としておくことが適切と考えた。なお、PK テーラード定期投与では、一部 sABR が高い値を示した被験者も認められたことから、投与間隔の調整は、FVIII 活性のトラフ値のみでなく、個々の患者の臨床状態、活動レベル等を基に行うことが重要と考える。

## 2) 用量について

261302 試験 (12 歳以上) 及び 261303 試験 (標準治療群) において、1 回当たりの投与量の平均値が 60 IU/kg を超えていた 23 例のうち 6 例及び 2 例のうち 1 例は自然出血が認められなかった。また、実際に 80 IU/kg が投与された例も認められているが (表 10)、1 回当たりの投与量の平均値が 60 IU/kg を超えていた場合でも、安全性に問題は認められなかった (7.R.3 参照)。以上より、12 歳以上においても患者の状態に応じて 80 IU/kg まで増量して投与することは可能と考える。

また、申請用法・用量における 2 日間隔投与時の 1 回当たりの投与量は、261302 試験 (1 週間当たりの投与回数が 2.4 回以上 (3 日間隔未満) に該当する被験者 4 例) 及び 261303 試験 (2 日間隔投与した 11 例) の投与実績に沿って、12 歳以上では 40~50 IU/kg、12 歳未満では 40~60 IU/kg と設定した。なお、2 日間隔投与例のうち 261302 試験の 1 例では、1 回当たりの平均投与量が 80.488 IU/kg であった (同意取得時年齢 1■ 歳) が、当該被験者の消失半減期 (8.572 時間) が、261302 試験の PK 解析対象集団における消失半減期の平均値 (標準偏差) の 14.764 (4.717) 時間よりも短かったことが、投与量が高くなった要因の一つと考えている。

機構は、以下のとおり考える。

個々の患者の臨床症状や活動状況等の患者の状態に合わせて用法・用量を調節することが適切との申請者の説明は、疾患及びガイドライン等の記載内容を踏まえると理解可能であり、臨床試験に組み入れられた被験者の本薬の投与状況及び臨床試験成績等に基づき (表 10、表 11、7.R.2 及び 7.R.3 参照)、申請用法・用量の範囲の投与間隔及び投与量を設定することは可能と判断した。

ただし、投与間隔の延長に際しては、以下の対応が必要と考える。

「7.R.2.1 用法・用量変更後の有効性について」の議論のとおり、261302 試験の結果、投与間隔の延長に伴い、1 回以上出血が認められた被験者の割合が高くなる傾向が認められており、出血リスクが上がる可能性があるため、臨床試験の設定を踏まえ、投与中の投与間隔において 6 カ月間程度出血状況が安定していることが確認された場合においてのみ、週 2 回投与から 5 日間隔投与、7 日間隔投与へと段階的に投与間隔を延長可とすることが適切である。なお、臨床現場では、臨床試験の規定とは異なり 4 日間隔投与及び 6 日間隔投与への延長が検討される可能性もあると考えられる。4 日間隔投与については、情報は非常に限られるが 261302 試験において小児を含め投与実績があり、有効性及び安全性に大きな

問題点は見られていない。また、6日間隔投与については、261302試験及び261303試験（標準治療群）での投与実績はないものの、261302試験における5日間隔投与及び7日間隔投与のいずれのsABRも試験全体のsABRと大きな差異はなく一定の有効性が期待でき、かつ安全性においても特段の懸念は認められていないことを踏まえると、これら2つの投与間隔の間の投与間隔である6日間隔投与は、今般提出された臨床試験における用法・用量の検討範囲内と考えられる。したがって、4日間隔投与及び6日間隔投与への延長を不可とまでする必要はないと考えるが、投与間隔延長に際しては出血リスクが上がる可能性を考慮して慎重な対応が必要であることから、4日間隔投与又は6日間隔投与への延長に際しても、それぞれ、1日投与間隔が長い5日間隔投与又は7日間隔投与と同様に、一定の期間出血が認められない場合に段階的に延長することが適切と判断した。また、投与間隔の延長に伴い、FVIII活性トラフ値が定量下限（1IU/dL）未満となる被験者の割合が高くなる傾向がみられており、投与間隔の延長前後でFVIII活性トラフ値を維持する場合は、投与間隔に応じた投与量の調節も検討される必要がある（6.2.1.1、6.R参照）。血友病の出血予防のためには、個々の患者の臨床症状や活動状況に加えて、FVIII活性トラフ値も考慮した投与レジメンが選択されることが重要であり、慎重に投与間隔延長の可否が判断されるよう、用法・用量に関連する注意において、これらの内容について注意喚起する必要がある。

以上の検討等を踏まえ、用法・用量、及び用法・用量に関連する注意を以下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】（変更案）

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、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~~40～50国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を週2回から4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。

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国際単位を超えない範囲で増量~~40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を週2回から4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

（下線部追加、取消線部削除）

#### 【用法・用量に関連する注意】

定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。

なお、投与間隔を週2回投与から4～5日間隔投与、さらに6～7日間隔投与に変更する場合は、投与中の投与間隔において直近6カ月間程度出血状況が安定していることを確認したうえで、変更の要否及び適切な投与量を慎重に判断すること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。

## 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 261302 試験、261303 試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬の申請用法・用量に関する特段の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照）。
- 日本人の安全性について、261302 試験に組み入れられた日本人被験者 9 例のうち 8 例に有害事象が認められたものの、大腿骨頸部骨折 1 例を除きいずれも非重篤であり、すべての有害事象について本薬との因果関係は否定され、特段の安全性の懸念は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。また、初回承認時より実施中の国内使用成績調査において、申請用法・用量で投与された 32 例のうち 5 例に 12 件の有害事象が発現したものの、新たな安全性上の懸念を示唆する成績は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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適合性書面調査を実施した。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本薬の申請用法・用量の範囲の投与間隔及び投与量での有効性は示され、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。また機構は、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

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)

令和5年5月10日

### 申請品目

[販 売 名]                    アディノベイト静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、  
同静注用キット 1500、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000  
[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]                    武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]                 令和4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。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「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。

#### 1.2 用法・用量について

審査報告(1)の及び「7.R.4 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。

- 投与中の投与間隔において6カ月間程度出血状況が安定していることが確認された場合においてのみ、4～5日間隔、6～7日間隔へと段階的に投与間隔を延長可とするべき、とする機構の判断は妥当と考える。
- 審査報告(1)「7.R.4 用法・用量について」の【用法・用量】(変更案)のうち、投与間隔延長について「ただし、投与間隔を週2回から4～7日間隔に延長する場合は、(中略)延長すること」と記載されているが、2日間隔から4～7日間隔に投与間隔を延長することも想定されることから、下線部を削除してはどうか。
- 投与間隔の延長に際しては、それまでの投与間隔で一定期間出血が認められないことを確認することに加え、患者個人の薬物動態も十分に考慮して適切な投与量や投与間隔を設定する必要がある。
- 投与間隔短縮時には、それまでの投与間隔での投与量が過剰となる可能性も否定できないことから、患者の薬物動態に応じて投与量の減量等が必要となることも十分に臨床現場に情報提供してほしい。



- 例えば成人では既承認用法の週 2 回投与時には最大投与量が 60 IU/kg であった一方、2 日間隔投与では最大投与量が 50 IU/kg となり、減量が必要な状況も想定される等、投与間隔により最大投与量が異なるため、投与間隔と投与量の関係については、分かりやすく臨床現場に情報提供してほしい。

以上より、機構は、以下のとおり対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。

- 「7.R.4 用法・用量について」の項における検討及び上記の議論を踏まえた用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定すること。
- 投与間隔の延長や短縮時には、薬物動態データを十分に確認し、必要に応じて用量を調節する等の適切な対応を行うよう、十分に情報提供を行うこと。

### 1.3 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。

以上の議論及び「7.R.3 安全性について」での検討を踏まえ、機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 のように安全性検討事項を変更することが適切であり、本一変申請の承認後は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

表 12 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>・インヒビターの発生</li> <li>・ショック、アナフィラキシー<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>

a) 重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更

表 13 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> <li>・特定使用成績調査（手術時投与）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>

（本申請において変更なし）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。なお、再審査期間は残余期間（令和 6 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[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、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40～50国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。

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国際単位を超えない範囲で増量できる40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算出血率
sABR	spontaneous Annualized bleeding rate	年換算自然出血率
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>∞</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FIXa	Activated coagulation factor IX	活性化血液凝固第 IX 因子
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	Coagulation factor X	血液凝固第 X 因子
IR	Incremental recovery over time	補正回収率
IU	International units	国際単位
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
t <sub>1/2</sub>	Half-life	半減期
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WFH ガイドライン	World Federation of Hemophilia Guidelines for the management of Hemophilia, 3 <sup>rd</sup> edition	世界血友病連盟 血友病治療ガイドライン第 3 版 (Hemophilia. 2020; 26 Suppl 6: 1-158)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
インヒビター	—	血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)