

再審査報告書

令和 7 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アディノベイト静注用キット 250 ② アディノベイト静注用キット 500 ③ アディノベイト静注用キット 1000 ④ アディノベイト静注用キット 1500 ⑤ アディノベイト静注用キット 2000 ⑥ アディノベイト静注用キット 3000
有 効 成 分 名	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社 ^{※1}
承 認 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。 通常、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 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 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 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 3～4 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。
承 認 年 月 日	- 平成 28 年 3 月 28 日（アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000 としての承認^{※2}） - 平成 29 年 11 月 30 日（アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000 として小児用法・用量の追加） ①②③⑤ 平成 29 年 12 月 5 日（剤形追加） ①②③⑤ 平成 30 年 2 月 28 日（小児用法・用量の追加） ④⑥ 平成 30 年 6 月 13 日（剤形追加） ④⑥ 平成 30 年 7 月 25 日（小児用法・用量の追加） ①～⑥ 令和 5 年 6 月 26 日（定期投与時の用法・用量の変更）
再 審 査 期 間	8 年 1.の残余期間（平成 29 年 11 月 30 日～令和 6 年 3 月 27 日） ①②③⑤ 1.の残余期間（平成 29 年 12 月 5 日～令和 6 年 3 月 27 日） ①②③⑤ 1.の残余期間（平成 30 年 2 月 28 日～令和 6 年 3 月 27 日） ④⑥ 1.の残余期間（平成 30 年 6 月 13 日～令和 6 年 3 月 27 日） ④⑥ 1.の残余期間（平成 30 年 7 月 25 日～令和 6 年 3 月 27 日） ①～⑥ 1.の残余期間（令和 5 年 6 月 26 日～令和 6 年 3 月 27 日）
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。
備 考	^{※1} ：令和 2 年 10 月 1 日付けで、シャイアー・ジャパン株式会社（平成 30 年 2 月 1 日付けでバクスアルタ株式会社から社名変更）から武田薬品工業株式会社に承継された。 ^{※2} ：アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000 は令和 2 年 8 月 11 日に承認整理された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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 及び同静注用キット 3000（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000（以下、「アディノベイト静注用」）の承認日から本剤の再審査期間満了日までの期間（以下、「再審査期間」）中に、安全性検討事項の「インヒビターの発生」及び「ショック、アナフィラキシー」が、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクにそれぞれ変更された（平成 29 年 5 月及び令和 5 年 6 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。なお、再審査期間中に追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（手術時投与）」が追加された（平成 29 年 12 月）。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・インヒビターの発生 ・ショック、アナフィラキシー	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
・使用成績調査 ・特定使用成績調査（手術時投与）	・該当なし	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下においてアディノベイト ^{※1} が使用された症例における以下の事項等を把握することを主な目的として実施した。 1) 未知の副作用 2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 3) 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因 4) 血液凝固第 VIII 因子欠乏（以下、「血友病 A」）患者における第 VIII 因子インヒビターの発生状況 5) 血友病 A 患者に対す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
安全性検討事項	インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	アディノベイトの投与を受けた血友病 A 患者
実施期間	平成 29 年 2 月～令和 5 年 1 月
目標症例数	以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のある ^{※2} 患者（以下、「PTPs」）：140 例 以前に第 VIII 因子製剤の投与歴のない ^{※3} 患者（以下、「PUPs」）：25 例
観察期間	PTPs：アディノベイト投与開始後 1 年間

	PUPs：アディノベイト投与開始後 2 年間
実施施設数	66 施設
収集症例数	135 例（PTPs：123 例、PUPs：12 例）
安全性解析対象症例数	135 例（PTPs：123 例、PUPs：12 例）
有効性解析対象症例数	131 例（PTPs：119 例、PUPs：12 例）※4
備考	※1：本剤又はアディノベイト静注用 ※2：第 VIII 因子製剤の実投与日数が 4 日以上 ※3：第 VIII 因子製剤の実投与日数が 3 日以下 ※4：安全性解析対象症例のうち、有効性の評価が不明確とされた 4 例が除外された。

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（手術時投与）	
目的	手術又は抜歯等その他の侵襲的処置の周術期における臨床使用実態下でのアディノベイト※1の安全性及び有効性について調査した。
安全性検討事項	インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	手術・処置時にアディノベイトの投与を受けた血友病 A 患者
実施期間	令和 3 年 6 月～令和 5 年 12 月
目標症例数	10 例（手術件数として 15 件）
観察期間	原則として、周術期管理※2の開始時から完了時まで
実施施設数	10 施設
収集症例数	15 例（手術件数として 16 件）
安全性解析対象症例数	15 例
有効性解析対象症例数	15 例
備考	※1：本剤又はアディノベイト静注用 ※2：術前、術中及び術後の投与から手術治療の完了までの管理

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。再審査期間中に、「インヒビターの発生」及び「ショック、アナフィラキシー」のいずれについても重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへ分類の変更を行った（平成 29 年 5 月及び令和 5 年 6 月）。また、これらのリスクは、「使用上の注意」における注意喚起を継続しており、「インヒビターの発生」に関しては、製造販売後の副作用の発現状況等を踏まえ、その他の副作用に第 VIII 因子抑制を追記する予定である。以上のとおり、これらのリスクについては安全対策措置を適時実施しており、今後も情報収集に努める。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	全体		PTPs		PUPs	
	135		123		12	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）		発現症例数（発現割合）		発現症例数（発現割合）	

重要な特定されたリスク						
インヒビターの発生 ^{※1}	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (8.3)	2 (16.7)
ショック、アナフィラキシー ^{※2}	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J version (26.0)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※1：PT 第 VIII 因子抑制、PT 抗第 VIII 因子抗体陽性、PT 抗体検査陽性、PT 抗第 VIII 因子抗体増加、SMQ 効能／効果の欠如（狭域）

※2：SMQ 過敏症（狭域）

表 6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	全体	
	15	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	
重要な特定されたリスク		
インヒビターの発生※1	0	0
ショック、アナフィラキシー※2	0	0

MedDRA/J version (26.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※1：PT 第 VIII 因子抑制、PT 抗第 VIII 因子抗体陽性、PT 抗体検査陽性、PT 抗第 VIII 因子抗体増加、SMQ 効能／効果の欠如（狭域）

※2：SMQ 過敏症（狭域）

使用成績調査における副作用発現割合は全体で 3.7% (5/135 例)、PTPs で 1.6% (2/123 例)、PUPs で 25% (3/12 例) であり、認められた副作用は第 VIII 因子抑制 4 例（PTPs 1 例、PUPs 3 例）、血栓性脳梗塞 1 例（PTPs 1 例）であった。血栓性脳梗塞は未知の副作用であるが本剤投与継続下で回復しており、本剤との因果関係はないと考えられた。承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現状況（副作用発現割合 4.5% (1/22 例)）と比較して、使用成績調査における副作用発現割合は高くなく、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。

特定使用成績調査において、副作用は発現しなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用症例報告²⁾のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 232 例 288 件、非重篤 163 例 288 件、予測できる重篤な副作用は 26 例 26 件であり、主な副作用（基本語別で総数 5 例以上）は表 7 のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用について、本剤との因果関係、患者背景等を考慮した結果、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	304	576	232	288	163	288
血管障害	49	54	45	50	4	4
出血	41	42	41	42	0	0
皮膚および皮下組織障害	10	16	7	10	6	6
皮下出血	6	9	6	9	0	0
筋骨格系および結合組織障害	136	163	110	116	32	47

¹⁾ 国際共同第 I 相試験 (261101 試験)、国際共同第 II/III 相試験 (261201 試験)、国際共同第 III 相試験 (261302 試験) における日本人症例の合算

²⁾ アディノベイト静注用に係る副作用症例報告を含む

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	304	576	232	288	163	288
出血性関節症	92	94	92	94	0	0
関節腫脹	10	10	0	0	10	10
変形性関節症	7	7	3	3	4	4
筋肉内出血	13	13	13	13	0	0
四肢痛	10	10	0	0	10	10
四肢不快感	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	116	149	28	28	95	121
発熱	6	7	0	0	6	7
異常感	5	5	0	0	5	5
疼痛	69	69	0	0	69	69
腫脹	5	5	0	0	5	5
粘膜出血	17	17	17	17	0	0
死亡	8	8	8	8	0	0
傷害、中毒および処置合併症	39	59	18	21	23	38
転倒	13	13	8	8	5	5
靱帯捻挫	5	5	0	0	5	5
挫傷	9	10	0	0	9	10
外傷性出血	5	5	4	4	1	1

MedDRA/J version (26.1)

4.3 不具合報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した、本剤の機械器具部分に係る不具合は 103 件であった。その内訳は注入不全が 40 件、注入不能が 37 件、作動不良が 26 件であり、健康被害の状況はいずれも「出血のおそれ」であったが、実際に出血が認められた症例はなかった。いずれの不具合についても、使用者の取扱い上の問題や機器の個体差により発生したと考えられたことから、操作方法に関する情報提供、自社資材の改訂及び製造上の改善措置を行った。その結果、機械器具部分に係る不具合報告の件数は減少傾向にあることから、現時点で追加の安全対策措置は不要と判断し、引き続き情報提供に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

使用成績調査における本剤の有効性として、定期補充療法における年換算出血率、定期補充療法及び出血時補充療法における止血効果の著効、有効、やや有効及び無効の 4 段階による評価³⁾等によって評価した。その結果は表 8～表 10 に示すとおりであり、承認時までの臨床試験（国際

³⁾ 治療効果の評価基準は下表のとおり。

著効	単回投与のみで疼痛の明らかな消失及び出血の客観的徴候（例：腫脹、圧痛及び関節内出血時の場合は関節可動域の制限）の明らかな改善が得られた。出血を抑制するために追加投与の必要はない。止血の維持のために追加投与しても、このスコアは影響を受けることはない。
有効	単回投与後に疼痛の軽減及び／又は出血の客観的徴候の改善がみられた。明らかな改善を得るために 2 回以上の投与を必要とする場合がある。
やや有効	単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び／又は軽度な軽減、及び出血の客観的徴候のある程度の改善がみられた。明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする。
無効	出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した。

共同第 II/III 相試験（261201 試験）及び海外第 III 相試験（261202 試験）における結果と同程度であった。

表 8 定期補充療法における年換算出血率（使用成績調査及び承認時までの臨床試験）

	使用成績調査 ^{a)}			臨床試験	
	全体	PTPs	PUPs	261201 試験	261202 試験
有効性評価対象症例数	129 ^{b)}	119	10 ^{b)}	138	66
定期補充療法実施症例数	117	110	7	120	66
自然出血					
発現例数（割合%）	24 (20.5)	24 (21.8)	0	77 (64.2)	22 (33.3)
年換算出血率	平均値±標準偏差（回）	3.08±3.71	3.08±3.71	2.9±7.1	1.18±2.260
	中央値〔範囲〕（回）	1.99 [0.9-18.5]	1.99 [0.9-18.5]	0.0 [0.0-55.9]	0.0 [0.0-11.5]
破綻出血					
発現例数（割合%）	32 (27.4)	31 (28.2)	1 (14.3)	94 (78.3)	41 (62.1)
年換算出血率	平均値±標準偏差（回）	5.14±8.07	5.21±8.19	4.7±8.6	3.61±6.988
	中央値〔範囲〕（回）	3.09 [0.9-45.0]	3.16 [0.9-45.0]	2.91 [2.9-2.9]	1.9 [0.0-59.6]

- a) 定期補充療法のうち、長期（少なくとも 6 カ月）にわたる出血予防を目的として実施された定期補充療法に係る結果を記載した。
- b) 使用成績調査の有効性評価対象症例数 131 例のうち、PUPs において定期補充療法の治療内容が「免疫寛容療法」及び「周術期投与」であった 2 例を定期時補充療法における有効性評価対象症例から除外した。

表 9 定期補充療法における破綻出血治療の止血効果（使用成績調査及び承認時までの臨床試験）

	使用成績調査 ^{a)}			臨床試験	
	全体	PTPs	PUPs	261201 試験	261202 試験
有効性評価対象症例数	131	119	12	138	66
定期補充療法実施症例数	122	111	11	120	66
本剤により治療された破綻出血件数	91	86	5	230	70
有効性評価（件数（割合%））					
著効	33 (36.3)	32 (37.2)	1 (20.0)	85 (37.0)	34 (48.6)
有効	56 (61.5)	54 (62.8)	2 (40.0)	129 (56.1)	29 (41.4)
やや有効	0	0	0	8 (3.5)	4 (5.7)
無効	2 (2.2)	0	2 (40.0)	5 (2.2)	0
報告なし	0	0	0	3 (1.3)	3 (4.3)

- a) すべての定期補充療法（長期（6 カ月以上）・短期（6 カ月未満）・予備的補充療法（出血が予想される活動（スポーツ、身体的活動、リハビリテーション等）の事前の予防投与））に係る結果を記載した。

表 10 出血時補充療法における止血効果（使用成績調査及び承認時までの臨床試験）

	使用成績調査			臨床試験
	全体	PTPs	PUPs	261201 試験
有効性評価対象症例数	131	119	12	138
出血時補充療法実施症例数	17	14	3	17
出血件数	61	58	3	361
有効性評価（件数（割合%））				
著効	20 (32.8)	19 (32.8)	1 (33.3)	151 (41.8)
有効	36 (59.0)	35 (60.3)	1 (33.3)	198 (54.8)
やや有効	4 (6.6)	4 (6.9)	0	10 (2.8)
無効	1 (1.6)	0	1 (33.3)	2 (0.6)
報告なし	0	0	0	0

5.2 特定使用成績調査

特定使用成績調査における本剤の有効性は、術中、術後 1 日目及び周術期管理完了（又は投与中止）時の止血効果について、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階によって評価した。その結果は表 11 のとおりであった。いずれの時点においても 90%以上が著効又は有効であり、承認時までの臨床試験（261204 試験）における結果と同程度であった。

表 11 手術時における止血効果（特定使用成績調査及び承認時までの臨床試験）

	特定使用成績調査			臨床試験		
	全体			261204 試験		
有効性評価対象症例数	15			15		
評価時点	術中	術後 1 日目	周術期管理完了（又は投与中止）時	術中	術後 1 日目	術後 14 日目又は退院時
評価症例数	14	15	15	15	15	15
評価対象手術件数	15	16	16	15	15	15
有効性評価（件数（割合%））						
著効	14 (93.3)	9 (56.3)	8 (50.0)	15 (100.0)	13 (86.7)	15 (100.0)
有効	1 (6.7)	6 (37.5)	7 (43.8)	0	1 (6.7)	0
やや有効	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0
無効	0	0	0	0	0	0
評価なし	0	0	0	0	1 (6.7)	0

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 6 件であり、その概要は表 12 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	第 VIII 因子製剤を使用した血友病 A 患者におけるインヒビターの発現リスクに関する報告（6 件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。