

事 務 連 絡
令和 8 年 5 月 22 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部

「小児の先天性血友病に対する血液凝固第 VIII 因子製剤及び血液凝固第 IX 因子製剤の
臨床評価の留意点 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）の審査等業務に対し、
ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

機構は、「小児・希少疾病用医薬品等薬事相談センター事業」等を通じて、有用な医薬品
に対する小児の早期アクセスを確保できるよう、開発支援に努めています。

今般、小児の先天性血友病を対象とした血液凝固第 VIII 因子製剤及び血液凝固第 IX 因子
製剤の臨床開発の効率化を図ることを目的として、臨床評価の留意点について整理いたし
ましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない
段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発
を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新
たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

一般社団法人日本血液製剤協会

(別添)

小児の先天性血友病に対する血液凝固第 VIII 因子製剤及び血液凝固第 IX 因子製剤の 臨床評価の留意点 (Early Consideration)

1. 背景と目的

近年、欧米で承認された医薬品が日本では開発が行われていない状態（ドラッグ・ロス）の拡大が懸念され、小児を対象とした医薬品（以下、「小児用医薬品」）においても課題となっている。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）では、日本における小児用医薬品の開発を海外に遅れることなく進めるために、成人を対象とした医薬品開発に係る治験相談の際に、医薬品開発の対象となる疾患及び病態において、開発薬剤の小児への使用が想定される場合には、機構が国内外における小児用医薬品の開発状況を積極的に確認し、日本においても小児用医薬品の開発が着手されるよう促す取組を行っている（「小児用医薬品の開発促進に向けた取組について」（令和 7 年 3 月 21 日付け薬機 RS 長発第 15 号））。

成人の開発段階において小児用医薬品の開発を検討するにあたり、成人の臨床試験に一定年齢以上の小児を組み入れることは小児用医薬品開発の戦略の 1 つである。小児を対象とした医薬品の臨床開発の効率化、適正化を図ることを目的として、成人と合わせて評価可能な小児の年齢層及び疾患について、臨床評価の留意点を取りまとめられた（「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（令和 2 年 6 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡））。対象となる疾患は、病態が成人と対象となる年齢の小児で類似しているもの、あるいは差異は認められるものの臨床評価上は類似と見なすことが許容されるものとされ、当該事務連絡で取り上げられなかった他の疾患についても必要に応じて今後検討を進めるとされた。

これまで、先天性血友病に対する凝固因子製剤の開発においては、歴史的また国際的にも 12 歳以上の小児の臨床評価が、成人と同一試験の中で実施されてきた製剤が多い。また、疾患の希少性をふまえ、12 歳未満の小児の用法・用量については、承認時に日本人小児患者の臨床試験成績が無くても、外国人小児患者の臨床試験成績及び 12 歳以上の日本人患者を含む国際共同試験の成績に基づき、承認された複数の事例がある。また、令和 6 年 10 月には、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」（令和 6 年 10 月 23 日付け医薬薬審発 1023 第 3 号）が取りまとめられ、海外で主たる評価の対象となる臨床試験が適切に実施されており、かつ日本人患者を対象とした追加試験の実施が困難である場合であって、得られている有効性・安全性に係る情報等から、日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると総合的に判断できれば、日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに承認申請を行うことが可能な場合があるという考え方が示された。

以上の背景をふまえ、本文書では、先天性血友病に対する血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）

製剤及び血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）製剤の開発における成人と合わせて評価可能な小児（12 歳以上）の臨床評価の留意点及び 12 歳未満の小児における臨床評価の留意点を示す。

本留意点は小児の先天性血友病に対する FVIII 製剤及び FIX 製剤の開発における現時点での原則的な考え方をまとめたものであり、個別の事例によっては本留意点に示された考え方が当てはまらない場合もあり得る。また、本留意点の考え方を非凝固因子製剤にも適用できる可能性はあるが、開発の早期から個別の臨床試験計画について、機構との相談を利用して検討することを推奨する。

今回提示する考え方は開発方法の 1 つであって、他の方法を用いる開発戦略を否定するものではない。

なお、本留意点に示した考え方については、今後新たに得られる知見等により変わり得ることに留意いただきたい。

2. 先天性血友病について

(1) 病因・病態^{1), 2), 3), 4)}

先天性血友病とは、FVIII 又は FIX の量的・質的異常による X 連鎖性潜性遺伝形式の先天性出血性疾患であり、FVIII 欠乏症が血友病 A、FIX 欠乏症が血友病 B である。患者は通常男性で、女性は保因者となる。女性患者は極めて稀である。孤発例も約 30%に見られる。血友病 A の発生頻度は男子出生 5,000 人あたり 1 人で、血友病 B の発生頻度は血友病 A の約 1/5 である。令和 7 年度の血液凝固異常症全国調査によると、血友病 A の生存患者数は 3,813 人（うち女性 128 人）、血友病 B は 866 人（うち女性 48 人）である。

臨床的重症度は FVIII 又は FIX の活性値と関連し、1%未満は重症、1%以上 5%未満は中等症、5%以上 40%未満は軽症とされる。血友病 A と B は欠乏している凝固因子は異なるが、臨床症状は類似しており、重症型では乳児期後半から四肢や臀部等に血腫を伴う皮下出血が反復出現するが、幼児期以降は関節内や筋肉内等の深部出血が多くみられ、大関節、特に膝、脚、肘に多く、同一関節内に出血を反復して関節変形と拘縮をきたし、血友病性関節症に至る。口腔内や消化管出血、血尿も見られ、頭蓋内や腹腔内等の重篤な出血も起こり得る。中等症～軽症では自発出血はほとんどみられず、抜歯や手術、外傷後の止血困難又はスクリーニング検査で偶然診断されることが多い。

新薬（半減期延長型凝固因子製剤、非凝固因子製剤等）登場による治療選択肢の増加、定期的な出血抑制治療（定期補充療法を含む）の実施率の向上により、血友病患者の平均寿命が延び、成人患者では、血友病とは直接関係のない生活習慣病や悪性新生物、腎疾患等の併発が問題になってきている。しかしながら、FVIII 又は FIX の量的・質的異常が主たる病態であることは成人と小児で同様であり、病態の基礎について、本質的な違いはないと考えられる。

(2) 治療方針^{1), 2)}

先天性血友病の治療の基本的な考え方は、成人と小児で同様である。血友病の止血治療の原則は欠乏している凝固因子を補充することであり、凝固因子製剤の静脈内投与を出血早期に行

う。投与方法には、出血時補充療法 (on demand 法)、予備的補充療法及び定期補充療法がある。凝固因子製剤は、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤に大別され、さらに遺伝子組換え製剤は半減期標準型製剤と半減期延長型製剤とに分類される。半減期延長型製剤は、製剤ごとに凝固因子の半減期が異なっており、添付文書を参照して投与量や投与頻度を決定する。反復する補充療法の結果、血友病 A では 20~30%、血友病 B では 3~5%に、それぞれ FVIII 又は FIX に対する中和抗体 (以下、「インヒビター」) が出現することがあり、インヒビターが一旦出現すると、従来の凝固因子製剤のみでは止血管理が困難となる。インヒビター保有患者の止血管理では、バイパス止血療法又はインヒビター中和療法が行われる。バイパス止血療法は外因系の凝固を活性化させ、FVIII 又は FIX が関与する凝固経路を迂回して止血を図る方法であり、バイパス止血製剤には、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)、遺伝子組換え活性型 FVII 製剤 (rFVIIa) 及び血液凝固 FX 加活性化 FVII 製剤 (FVIIa/FX) がある。インヒビター中和療法とは、大量の FVIII 製剤又は FIX 製剤を投与することで血中に存在するインヒビターを中和し、さらに凝固因子活性を上昇させる方法である。その他の治療法として、インヒビター保有患者に FVIII 製剤又は FIX 製剤を繰り返し投与することで免疫寛容の状態へ導入し、インヒビターを消失させる免疫寛容導入療法も試みられている。

近年では、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体製剤や抗組織因子経路インヒビター抗体製剤といった凝固因子製剤以外の治療薬 (以下、「非凝固因子製剤」) による定期的な出血抑制治療が可能となった。非凝固因子製剤は、いずれも定期的な投与による出血抑制効果はあるが、出血時の止血を目的とした投与は行わないこととされ、出血時や観血的処置時には、別途凝固因子製剤を用いた止血管理が必要になる。

(3) 有効性の評価指標

血友病の治療目標は出血コントロールであり、成人及び小児ともに有効性の臨床評価においては、一般的に年換算出血率 (Annualized Bleeding Rate : ABR) が用いられる。

3. 成人と合わせて評価可能な小児 (12 歳以上) の臨床評価の留意点

「成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について」では、成人の用法・用量と同一又はその範囲内となることが想定され、かつ、同一製剤を使用できる小児として、原則 10 歳又は 12 歳以上の小児について成人と合わせて評価可能としている。

さらに、先天性血友病については、欧州医薬品庁 (EMA) の血友病に対する凝固因子製剤の臨床試験に関するガイドライン^{5) 6)}において、12 歳を区切りとした臨床評価の考え方が記載されており、これまでに実施された FVIII 製剤又は FIX 製剤に関する主要な臨床試験においては、12 歳以上の小児を成人と同じ試験に組み入れて臨床評価が行われていることが多い。

これらの状況を踏まえ、上記 2. に示したように血友病の病因・病態、治療方針及び有効性の評価指標が成人と小児で同様であること、FVIII 製剤及び FIX 製剤においては、12 歳を区切りとして国際共同開発が進められる可能性が高いことを考慮すると、12 歳以上の小児について

成人と合わせて評価することは妥当と考えられる。なお、12歳より低年齢の小児を成人と合わせて評価できる可能性もあるが、この場合は、用法・用量や評価方法など、12歳より低年齢の小児を含めて評価することの妥当性を説明する必要がある。

成人と合わせて小児の評価を行う場合においては、血中薬物動態も含めた小児の情報を取得すること、一定の症例数が確保された場合には部分集団解析を行うことが有益であり、実施すべきである。

また、市販後においては、個々の品目の状況に応じ、適切な情報収集を検討する必要がある。

4. 成人と合わせて評価を行わなかった小児（12歳未満）の臨床評価の留意点

「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」（令和6年10月23日付け医薬薬審発1023第3号）にも示されているとおり、国際共同試験については、日本人の組み入れ例数が極めて少数であっても、臨床的観点も踏まえた総合的かつ多角的評価により、全体集団の成績とのある程度の比較検討は可能であり、また、医療現場への情報提供等の観点からも、日本が参加する意義は大きく、可能な限り日本も参加することは重要である。

しかしながら、これまでの知見や以下の理由を踏まえると、FVIII製剤及びFIX製剤については、12歳以上の日本人患者を対象に含む臨床試験成績があり、12歳以上の外国人患者と日本人患者で有効性及び安全性等に係る情報に、臨床的に問題となるような差がないことを前提に、12歳未満の外国人小児患者における有効性及び安全性データを、12歳未満の日本人小児における有効性及び安全性の評価に利用し、12歳未満の日本人小児患者を対象とした臨床試験成績を収集することなく承認申請を行うことが可能である。

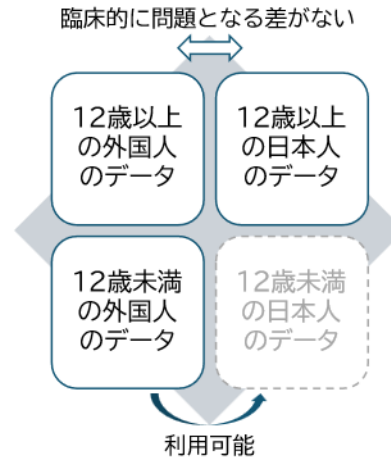
- 先天性血友病患者の疫学的背景、病因・病態、出血時の止血及び出血の予防のために不足する凝固因子を補充するとの治療コンセプト等は国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による凝固因子製剤の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられること。
- 通常、FVIII製剤及びFIX製剤は、投与量が体重あたりで規定されていることから、体重による明らかな影響は想定されないこと。

なお、臨床試験において12歳未満の日本人小児患者の情報がない場合には、原則、市販直後から、投与対象となる小児の年齢層に対する重点的な情報収集を行い、得られた情報を早い段階で医療現場に提供する等の方策を実施すべきである。

【参考】

先天性血友病に対するFVIII製剤及びFIX製剤の開発において、以下の前提を満たす場合

- ・ 12歳以上の日本人患者を対象に含む臨床試験成績があること
- ・ 12歳以上の外国人患者と日本人患者で有効性及び安全性等に係る情報に、臨床的に問題となるような差がないこと



小児の先天性血友病に対する血液凝固第VIII因子製剤及び血液凝固第IX因子製剤の臨床評価の留意点(Early Consideration)

【参考文献】

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター 血友病 A
https://www.shouman.jp/disease/details/09_21_040/ (最終確認日：令和8年5月22日)
- 2) 一般社団法人日本血栓止血学会 用語集 血友病 <https://jsth.medical-words.jp/words/word-199/> (最終確認日：令和8年5月22日)
- 3) 厚生労働省委託事業 令和7年度(2025年度)血液凝固異常症全国患者数調査報告書 公益財団法人エイズ予防財団発行
- 4) 日本小児科学会 移行期医療における疾患別ガイド 血友病
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240318_GL069.pdf (最終確認日：令和8年5月22日)
- 5) Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2)
- 6) Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev. 2)