

バイクロット<sup>®</sup>配合静注用に係る  
医薬品リスク管理計画書

KMバイオロジクス株式会社

# バイクロット®配合静注用に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	バイクロット®配合静注用	有効成分	活性化人血液凝固第 VII 因子 人血液凝固第 X 因子
製造販売業者	KMバイオロジクス株式会社	薬効分類	876343
提出年月日		令和4年11月21日	

1.1. 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】
<u>なし</u>	<u>血栓塞栓症</u>	<u>なし</u>
	<u>播種性血管内凝固症候群 (DIC)</u>	
	<u>ショック、アナフィラキシー</u>	
	<u>薬物相互作用 (本剤とエミシズマブ (遺伝子組換え) との併用)</u>	
	<u>原材料に由来する感染症伝播</u>	

1.2. 有効性に関する検討事項
<u>使用実態下における有効性</u>

## ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
<u>副作用、感染症伝播に関する自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>出血時投与を対象とした使用成績調査 (全例調査)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>出血時投与を対象とした使用成績調査 (全例調査)</u>

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
<u>添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供</u>
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

会社名：KMバイオロジクス株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	876343
再審査期間	10年(2014年7月4日～2024年7月3日)	承認番号	22600AMX00772000
国際誕生日	2014年7月4日		
販売名	バイクロット <sup>®</sup> 配合静注用		
有効成分	活性化人血液凝固第VII因子、人血液凝固第X因子		
含量及び剤形	1バイアル中に活性化人血液凝固第VII因子を1.56mg、人血液凝固第X因子を15.6mg含有する用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	<p>本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水2.5mLで溶解し、2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120<math>\mu</math>gを投与する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180<math>\mu</math>gを超えないこととする。</p> <p>定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり1回60～120<math>\mu</math>gを1～2日おきに投与する。</p>		
効能又は効果	血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"><li>・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li></ul> <p>〈血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制（出血時投与）〉</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li></ul>		
備考	2022年8月24日に、「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得		

変更の履歴

前回提出日：

2022年8月24日

変更内容の概要：

定期投与に関する国内第Ⅲ相試験（2-305P3E試験）から継続する製造販売後臨床試験の記載を削除

変更理由：

患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
なし

重要な潜在的リスク	
血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験においては認められていないが、本剤の薬理作用より血栓塞栓症を惹起する可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）による情報収集</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤により血栓塞栓症が発現する可能性も否定できないことから、自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の情報収集に努める。また、臨床試験における症例数は限られていることから、使用成績調査において副作用の発現状況を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の薬理作用より血栓塞栓症を惹起する可能性も否定できないことから、これに関する情報を医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を促すため。</p>
播種性血管内凝固症候群（DIC）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験においては認められていないが、本剤の薬理作用より過凝固状態を惹起する可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）による情報収集</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤により DIC が発現する可能性も否定できないことから、自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の情報収集に努める。また、臨床試験における症例数は限られていることから、使用成績調査において副作用の発現状況を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の薬理作用より過凝固状態を惹起する可能性も否定できないことから、これに関する情報を医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>ショック、アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験においては認められていないが、たん白製剤に対する免疫反応を起こす可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）による情報収集</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性も否定できないことから、自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の情報収集に努める。また、臨床試験における症例数は限られていることから使用成績調査において副作用の発現状況を確認する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性も否定できないことから、これに関する情報を医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理</p>

	解を促すため。
薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中の出血時に活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した症例において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験において、本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用例で重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、本剤由来の血液凝固第X因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがあるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用により血栓塞栓症、血栓性微小血管症が発現する可能性を否定できないことから、自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の情報収集に努める。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」及び「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用により血栓塞栓症、血栓性微小血管症が発現する可能性を否定できないことから、これに関する情報を医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を促すため。</p>
原材料に由来する感染症伝播	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）による情報収集</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p>

	<p>本剤の原材料に由来する感染症が発現する可能性も完全には否定できないことから、感染症伝播に関する自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告、使用成績調査等での情報収集に努める。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭及び「8. 重要な基本的注意」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の原材料に由来する感染症が発現する可能性も完全には否定できないことから、感染症のリスクに関する情報を医療関係者等に確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を促すため。</p>

<p>重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	



## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 出血時投与を対象とした使用成績調査において、12歳未満の小児、後天性血友病患者、手術時の投与を含めた有効性に関する情報を収集する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、感染症伝播に関する自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、ショック、アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播</p> <p><b>【目的】</b>            使用実態下において、本剤を出血時投与に使用した症例全例を対象とし、安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未知の副作用及び使用実態下における有害事象、副作用の発現状況</li> <li>・安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因</li> <li>・出血部位における本剤の止血効果</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b>            実施期間：調査期間は承認日から9.5年（登録期間は承認日から9年）            実施方法：中央登録方式による全例調査とし、観察期間は本剤投与後1週間            対象患者：血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            下記を含め、広く安全性・有効性情報を収集するため全例調査とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・出血時投与の臨床試験では得られていない12歳未満の小児や後天性血友病患者、手術時の安全性及び有効性に関する情報を収集するため。</li> <li>・本剤の作用機序より血栓塞栓症、DICの発現の可能性も否定できない。</li> <li>・ヒト血液を原材料として製剤化したものであり、本剤の添付文書で原材料に由来する感染症伝播は重要な基本的注意として注意喚起されているため。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>            ・安全性定期報告時、再審査申請時。安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>            節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓塞栓症、DIC、ショック、アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播について、本剤による副作用として発現割合やリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li> <li>・12歳未満の小児や後天性血友病患者、手術時の投与におけるリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li> <li>・新たな安全性検討事項、有効性に関する検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・新たな有効性に関する検討事項に対する追加の措置要否について検討を行う。</li> </ul>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
なし	

### 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

#### 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常のリスク最小化活動				
副作用、感染症伝播に関する自発報告、文献・学会情報及び国内外の研究報告・措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加のリスク最小化活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から3、6ヵ月後	終了	作成済（2015年6月提出）
出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	該当せず	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告書作成時 ・再審査申請書作成時

#### 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
出血時投与を対象とした使用成績調査（全例調査）	該当せず	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告書作成時 ・再審査申請書作成時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了