

審査報告書

平成 18 年 4 月 6 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、以下の通りである。

記

- [販 売 名] ファイバ
- [一 般 名] 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
- [申 請 者] バクスター株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 4 月 25 日
- [申 請 区 分] 1- (4) 新効能医薬品
- [剤形・含量] 1 パイアル中、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体を 500 ファイバ単位、同 1000 ファイバ単位を含有し、添付溶解剤で溶解したときに 50 ファイバ単位/mL を含む注射剤。(1 ファイバ単位は高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿の APTT を、空試験値の 50%短縮するファイバ活性をいう。)
- [特 記 事 項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知に基づく審査
- [審 査 担 当 部] 生物系審査部

審査結果

平成 18 年 4 月 6 日

- [販 売 名] ファイバ
[一 般 名] 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
[申 請 者] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 4 月 25 日

- [審 査 結 果] 本申請は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知に基づく申請であり、提出された資料を審査した結果、本申請が上記通知の主旨に合致しており、国際的な成書、治療ガイドラインの記載及び国際的に評価された学術論文誌に掲載された臨床試験の結果等から、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対する本剤の有効性・安全性はインヒビター力価によって左右されないと判断する。
- 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、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部は今回追加部分)

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。

[用法・用量] (下線部は今回追加部分)

本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、通常体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で、緩徐に静注又は点滴静注する (1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること)。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

審査報告 (1)

平成 18 年 3 月 3 日

1. 品目の概要

- [販売名] ファイバ (500 単位品)、同 (1000 単位品)
- [一般名] 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
- [申請者] バクスター株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 4 月 25 日
- [剤型・含量] 1 パイアル中、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体を 500 ファイバ単位、同 1000 ファイバ単位を含有し、添付溶解剤で溶解したときに 50 ファイバ単位/mL を含む注射剤。(1 ファイバ単位は高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿の APTT を、空試験値の 50%短縮するファイバ活性をいう。)
- [申請時効能・効果] 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価 10Bethesda 単位以上のを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。
- [申請時用法・用量] 本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、通常体重 1kg 当り 50～100 単位を 8～12 時間間隔で、緩徐に静注又は点滴静注する (1 分間に体重 1kg 当り、2 単位をこえる注射速度はさけること)。
なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。
ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当り 200 単位をこえないこととする。
- [特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知に基づく審査
希少疾病医薬品

(取消線部今回削除、下線部今回追加)

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血友病は血液凝固第Ⅷ因子 (以下、第Ⅷ因子) 又は血液凝固第Ⅸ因子 (以下、第Ⅸ因子) が欠損あるいはその活性が低下していることにより出血し易く、止血管理が困難な疾患である。平成 16 年度の全国調査報告 (財団法人エイズ予防財団 血液凝固異常症全

国調査結果 平成 16 年度報告書) では、本邦の血友病 A 患者 (第Ⅷ因子が欠損あるいはその活性が低下している患者) は 3,938 名、血友病 B 患者 (第Ⅸ因子が欠損あるいはその活性が低下している患者) は 872 名であった。血友病 A 患者に対しては第Ⅷ因子製剤の、血友病 B 患者に対しては第Ⅸ因子製剤の補充療法が行われている。しかし、第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤を反復投与することにより第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター (抗第Ⅷ因子抗体又は抗第Ⅸ因子抗体) が発現し、治療上の大きな障害となっている。それらのインヒビターの発現率は血友病 A で約 3.6~25%、血友病 B では約 1~5% と報告されている (Lancet, 339:594-598, 1992、J Thromb Haemo, 2:1047-1054, 2004、日本臨床 増刊号, 50:885-894, 1992、血栓止血誌, 11:559-571, 2000)。また、高齢者及び自己免疫疾患患者等でインヒビターが発現し、止血困難な症状を発症することがまれにあり、これは後天性血友病患者と呼ばれている。

以上のように、凝固因子の補充療法や後天性血友病で、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子に対するインヒビターが発現すると、血液凝固因子製剤由来又は本人由来の第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子とインヒビターが結合することにより、補充療法による止血効果が低下もしくは消失し、止血管理が困難になることがある。また、治療開始時 (出血時) にインヒビター力価が 10 ベセスダ単位 (以下、BU。1 ベセスダ単位は、正常の第Ⅷ因子活性を 50%抑制する力価) /mL 未満であった患者や、インヒビター力価が高かったものの第Ⅷ因子を含有しない製剤等を用いることにより 10BU/mL 未満に低下した患者に、再度第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子による補充療法を実施した場合、投与後にインヒビター力価が急激に上昇し (いわゆるハイレスポンド)、止血管理が困難となる場面が多々見受けられる。このように、10BU/mL 未満に低下した症例でも、補充療法によってインヒビター力価が上昇し、止血効果が期待できなくなる場合もある (血液・腫瘍科, 37:254-260, 1998、血液と脈管, 13:319-330, 1982)。

欧米ではこれらインヒビター症例に対して、第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の大量輸注による中和療法、及び第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の関与する内因系凝固経路を介さずに活性化された血液凝固因子 (活性化第Ⅷ因子製剤や血液凝固因子複合体製剤等) を投与する方法の他に、血漿交換と体外循環にプロテイン A カラムを連結させて患者のインヒビターを吸着除去した後、大量の血液凝固因子製剤を投与する方法も試みられている。しかし、特別な装置が必要であることなどから、本邦においては本療法が困難な状況にある。さらに、海外においてブタの第Ⅷ因子製剤を投与する療法も行われているが、本邦ではブタ第Ⅷ因子製剤の臨床試験は行われたものの、インヒビターとブタ第Ⅷ因子製剤との交叉反応性、ブタ第Ⅷ因子に対するインヒビターの発現、アレルギー反応発現及びヒト-

ブタ間の人獣共通感染症の可能性等があり、現在まで臨床現場への導入には至っていない。

現在、本邦におけるインヒビターを保有する患者の治療は、低インヒビター力価の場合には第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の大量輸注による中和療法が実施されているが、インヒビター力価が高い場合には活性化第Ⅶ因子製剤や血液凝固因子複合体製剤等により止血管理を行うバイパス療法が実施されている。

しかしながら、バイパス療法では、使用当初は効果があった製剤でも、同じ製剤を反復して用いることにより効果が減弱し、他剤に切り替える必要が出てくる場合も見られる。このような治療状況において、選択できる製剤が存在することが患者の治療戦略上重要となるが、表1に示すように、第Ⅷ因子インヒビター力価が10BU/mL未満の患者に使用できるバイパス製剤は「プロプレックス ST」〔バクスター株式会社〕及び「注射用ノボセブン」〔ノボ ノルディスクファーマ株式会社〕で、第Ⅸ因子インヒビター力価が10BU/mL未満の患者においては「注射用ノボセブン」のみである。なお、「プロプレックス ST」は既に製造中止となっており、事実上使用できる製剤としては「注射用ノボセブン」のみとなる。

表1 本邦における血友病インヒビター製剤の適応症例

インヒビター		製剤名	ファイバ(本剤) (乾燥人血液凝固 因子抗体迂回活性 複合体)	オートプレックス (活性化プロトロ ンビン複合体濃縮 製剤)*	プロプレックス ST (乾燥人血液凝固 第Ⅸ因子複合体)*	注射用ノボセブン (遺伝子組換え活 性型血液凝固第Ⅶ 因子製剤)
第Ⅷ因子 インヒビター	10BU/mL 以上		○	○	○	○
	10BU/mL 未満		×	×		
第Ⅸ因子 インヒビター	10BU/mL 以上		○	×	×	○
	10BU/mL 未満		×			

「ファイバ」(一般名 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体；以下、本剤)は、凍結乾燥加熱処理した活性化プロトロンビン複合体製剤(aPCC製剤)であり、主としてビタミンK依存性血液凝固因子群(プロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子)を含む他、これらの活性型血液凝固因子群(トロンビン、活性化第Ⅶ因子、活性化第Ⅸ因子、活性化第Ⅹ因子)を製剤中に含有する複合体製剤である。

19■年に血友病の専門家によって設立されたファイバ研究会において、第Ⅷ因子イン

* オートプレックス及びプロプレックス ST は、それぞれ、平成 16 年 9 月及び平成 16 年 11 月で製造中止の情報提供が、製造元であるバクスター社より医療従事者向け情報として発表されている。

ヒビター保有血友病患者 11 例、第IX因子インヒビター保有血友病患者 2 例及び第V因子インヒビター保有血友病患者 1 例計 14 例を対象症例として、本剤（非加熱製剤）を用いた臨床試験が実施され、第V因子インヒビター保有血友病患者 1 例を除いた 13 例において、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）等が投与前に比して有意に短縮したこと及び本剤による副作用は認められなかったことから、当時の開発元である日本臓器製薬株式会社は、第VIII因子及び第IX因子インヒビターを保有する血友病患者の止血治療における有用性が確認できたとして、1980年9月10日に医薬品輸入承認申請を行い、1983年5月27日に承認を取得した。この承認審査過程において、当時の中央薬事審議会 血液製剤調査会（1981年9月24日）から、本剤（非加熱製剤）の投与基準について、すべてのインヒビター発現患者への投与は汎発性血管内凝固症候群（DIC）等の副作用の懸念が払拭できないことから、適応対象患者のインヒビター力価を規定することを検討するよう指示があり、申請者は、10BU/mL未満の症例の場合には、欠損因子の大量補充による中和療法で止血管理が可能であると判断されていたこと、本邦での十分な使用経験がないため、安全性を考慮し、インヒビターが発現したすべての患者に本剤を適用することには問題があるとの考えから、血液1mL中のインヒビター力価が10BU以上の患者でなければ使用できない適用基準を設定したと考えられている。その後、安全性向上の観点から、蒸気加熱処理製剤の導入を目的とし、4施設7症例の臨床試験を実施した結果、加熱処理製剤においてもその有効性が認められ、1986年8月4日に一部変更承認を取得した。なお、2000年9月30日にバクスター株式会社が日本臓器製薬株式会社より本剤の医薬品輸入承認を承継した。

本剤においてはインヒビター力価10BU/mL未満の患者への効能・効果は認められていないため、インヒビター力価が10BU/mL未満への患者の効果的な止血管理の障害となっている。したがって、本剤の適応をインヒビター力価（ベセスダ単位）で限定するのではなく、インヒビター保有患者を対象とすることが適切であるとする意見が専門医を中心として高まり、日本血栓止血学会において血友病標準化検討部会が結成され、免疫寛容導入療法（ITI）によりインヒビターの消失が期待できない症例についての検討が行われてきた。その検討部会において、止血管理にはバイパス療法が不可欠であり、また、インヒビター力価の制限がない「注射用ノボセブ」だけでは不十分であることから、本剤が10BU/mL以上の患者にのみ適応を有する現状は、臨床適用上問題であるとされている（血栓止血誌，13:97-122，2002）。このように、国内の医療現場において、本剤の10BU/mL未満の患者への適応症追加が早期になされることが強く望まれている。

本剤については、日本を除く欧米諸国において、インヒビター力価（ベセスダ単位）

にかかわらずインヒビターを保有する血友病患者への適応が承認されており、国際的に標準と考えられる教科書や国際的に認知されている血友病治療ガイドライン等の内容から本剤の有用性が医学薬学上公知と考えられる。さらに、国内において適応外ではあるが、10BU/mL以下の患者に対して使用されていることから、平成11年2月1日付 研第4号及び医薬審第104号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知、以下、適応外通知）に基づき、新たな試験を実施することなく申請が行われたものである。

なお、2003年3月10日付けで、日本血栓止血学会より厚生労働省医薬局長及び厚生労働省医政局長宛に本剤の10BU/mL未満の患者にも使用できる効能追加を希望する旨の要望書が提出されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

(1) 提出された臨床試験の概略

10BU/mL未満の第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対する、本剤の有効性及び安全性について、今回新たに実施された臨床試験は無い。申請時に提出された臨床試験の成績に関する資料は、公表学術論文（海外5編、国内9編、合計14編）、日本臨床血液学会抄録（2編）、治験時及び市販後の国内外における症例報告であり、これらが参考資料とされていた。医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、医学薬

学上公知であるとするには資料が不十分であると判断し、更なる参考資料を提出するよう申請者に指示した。この指示に基づき、新たに追加資料が提出され、申請時資料とあわせて公表学術論文（海外 24 編、国内 11 編、合計 35 編）及び日本臨床血液学会抄録（3 編）並びに国際血栓止血学会抄録（1 編）が参考資料とされた。

1. 原著論文

以下の参考資料は、本剤の使用が記載された臨床研究に関する文献を検索した結果得られた 527 報のうち、10 症例以上のインヒビター患者が報告された臨床研究として申請者が選択したものである。

1) N Engl J Med, 305:717-721, 1981 (ト参-45)

1979 年 1 月～1980 年 4 月にオランダにて行われたプロトロンビン複合体製剤（PCC 製剤）を対照薬とした二重盲検比較試験。第Ⅷ因子インヒビター患者 15 例における関節又は筋肉内出血 150 エピソードを本剤（74 エピソード）又は PCC 製剤（72 エピソード）に無作為割付けし、出血傾向に対する有効性及び安全性について比較検討された。その結果、PCC 製剤では 52% の出血エピソードに、本剤では 64% に有効性が認められた。15 例中 6 例については、投与前インヒビター力価が 10BU/mL 未満（0～9.6BU/mL）であった。また、投与前 10BU/mL 以上の 9 例（15.6～631.0BU/mL）についても、5 例で投与後のインヒビター力価が 10BU/mL 未満（0.7～9.7BU/mL）に低下しており、被検者全体のインヒビター力価変動は、減少 12 例、増加 2 例、変化無し 1 例であった。なお、本剤又は PCC 製剤投与に起因する副作用は、インヒビター力価にかかわらず認められなかったが、15 例中 3 例で肝炎の発症が、15 例中 9 例で肝機能障害が認められた。

2) Blood, 61:36-40, 1983 (ト参-46)

米国 9 施設にて行われた一般臨床試験。4BU/mL 以上の第Ⅷ因子インヒビター患者 46 例（先天性 44 例、後天性 2 例）及び第Ⅸ因子インヒビター患者 3 例において、165 出血エピソードを対象として、止血管理についての検討がなされた。その結果、本剤投与 93% で良好に止血管理がなされ、36% は 12 時間以内（本剤投与 1 回）に、42% は 36 時間以内（1 回ないしそれ以上の投与）に有効に止血管理がなされた。14% は止血管理までに 36 時間以上を要したが、止血管理自体は有効であった。本臨床試験において、10BU/mL 未満であることが確認されたのは、2 例であったものの、重大な有害事象は見受けられなかった。また、10 例においては、インヒビター力価の上昇（ベースライン 2.0～1800BU/mL → 最大値 40.0～6720BU/mL）が見られたものの本剤の有効性に

問題はなかった。

3) Thromb Haemost, 77:1113-1119, 1997 (ト参-47)

フランスにおける多施設レトロスペクティブな臨床研究報告。60例のインヒビター患者（血友病A 52例、血友病B 2例、後天性血友病 6例）における合計433出血エピソードに対して、本剤を使用した結果が報告されており、止血効果が良好もしくは著効が352エピソード（81.3%）、やや効果有りが73エピソード（16.9%）、効果無しが8エピソード（1.8%）となっている。報告症例中4例についてはインヒビター力価が10BU/mL未満（血友病A患者3例で5BU/mL未満、血友病B患者1例で6BU/mL）であった。安全性については、433エピソード中428エピソード（98.8%）では、特に問題は見られなかったが、5エピソード（1.2%）で本剤に起因することが否定できない有害事象（搔痒感 1例、心筋梗塞 1例、DIC 3例）が報告され、DICを発症した3例中1例はインヒビター力価が10BU/mLであった。

4) 血栓止血誌, 14:107-121, 2003 (ト参-48)

日本血栓止血学会によって、本邦の後天性インヒビター患者の実態を把握するために、アンケート調査したレトロスペクティブな臨床研究報告。それら患者の症例を有するとした施設に対し、後天性インヒビター症例の詳細をアンケートした結果（調査期間 2001年1月～2002年5月）、75例（第Ⅷ因子インヒビター症例 58例、他 17例）の報告がなされた。このうち、第Ⅷ因子インヒビター症例 58例中 10例で本剤が使用され、有効7例、やや有効2例の計9例で有効性が確認された。また、58例中19例は診断時のインヒビター力価が0～10BU/mL（検出限界 0.5BU/mL）であったが、本剤投与との関連は不明であった。さらに、本剤以外が使用された第Ⅷ因子インヒビター症例において、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅷ因子（rFVIIa）製剤が投与された16例の有効率が93%、PCC製剤が投与された16例の有効率が75%に対して、第Ⅷ因子製剤使用例 23例では、26%の有効率にとどまり、後天性インヒビター症例に対しても、バイパス製剤の有用性が示された報告である。

5) Transfusion, 30:626-630, 1990 (ト参-49)

1985年2月～1986年8月に米国及びカナダで行われた一般臨床試験。4BU/mL以上のインヒビター力価を有したことのあつた41例106出血エピソードに対して本剤を投与した結果、93エピソード（88%）で有効に止血管理がなされ、そのうち83エピソード（全投与エピソードの78%、有効エピソード中では89%）については、初回投与後36時

間以内に止血管理がなされた。7エピソードで軽度な有害事象として、胸痛、緊張、眠気、呼吸不安が観察されたが、全投与中に占める割合は2% (7/328エピソード) であり、重度の有害事象は見られなかった。また、肝機能障害についても3例でALT上昇が見られたが、これら患者は試験開始時点ですでにALT異常であった。

6) Haemophilia, 10:169-173, 2004 (ト参-50)

ルイジアナ州立大学、テネシー大学及び東キャロライナ大学の3施設において、後天性血友病34例(投与時ヒト第Ⅷ因子インヒビター14~1314BU/mL、ブタ第Ⅷ因子インヒビター0~214BU/mL)を本剤で治療した結果を集計したレトロスペクティブな臨床研究報告(調査期間10年)。その結果、重篤な出血例におけるインヒビター中央値128BU/mL、止血有効率76%、止血までの投与数10回に対し、中等出血例でのインヒビター中央値は34BU/mL、止血有効率は100%止血までの投与回数は6回であり、全体での本剤の止血有効率は86%であった。なお、本報告では、本剤投与時のインヒビター力価は10BU/mL以上であったが、本剤投与6ヶ月後の時点において、重篤な出血例では17BU/mL(中央値)、中等度出血例では3BU/mL(中央値)へとインヒビター力価の低下が見られた。有害事象としては、そう痒感2例、発疹2例、背痛1例、下痢1例が軽度に見られた。

2. 海外での使用状況についての症例報告

海外においては、本剤の使用についてインヒビター力価による制限をしていないが、インヒビター力価10BU/mL未満の患者に対して投与した26例(血友病A16例、後天性血友病A9例、血友病B1例)の報告があり、その内19例について、止血及び治癒が認められ、本剤のインヒビター力価10BU/mL未満の患者への投与の有効性が示された。以下に症例報告の一覧を示す(表2)。

表2 海外症例報告一覧 (本剤以外の投与量については省略)

No.	血友病タイプ	治療目的	投与前インヒビター力価 (BU/mL)	本剤投与量	有効性	文献
1	A	両顎骨折に伴う口腔出血	3	5000U × 2/日 (143U/kg/day) 6日連続	止血	J Oral Maxillofac Surg, 45: 537-540, 1987 (ト参-19)
2	後天性A	出産後の止血管理	8	本剤投与量不明	止血、APTTの改善	Haemophilia, 6: 78-83, 2000 (ト参-20)
3	後天性A	出産後の止血管理	8	25-50U/kg 8-12時間毎 その後 2500-3000U 8時間	止血	Haemophilia, 7: 327-330, 2001 (ト参-21)

				毎		
4	後天性 A	左頬から首の皮下出血及び左腕血腫、腹腔内出血管理	9	75U/kg × 2/日 (150U/kg/day) 全投与量 450U/kg その後 75U/kg × 2/日 (150U/kg/day) 全投与量 650U/kg	改善	Haemophilia, 7: 523-525, 2001 (ト参-22)
5	後天性 A	血管手術後出血の止血管理	3.5	本剤投与量不明	改善	J Rheumatology, 18: 104-105, 1991 (ト参-31)
6	B	術前及び術後出血の止血管理	6	7000U (82U/kg)	改善	Ann Hematol, 64: 309-311, 1992 (ト参-32)
7	A	胃腸出血の止血管理	9	75U/kg/6hr × 4 (300U/kg/day) その後 100U/kg/12hr × 6 (200U/kg/day)	改善が認められず	Am J Pediatr Hematol Oncol, 15: 416-419, 1993 (ト参-33)
8	A	右腹膜出血の止血管理	0.8	300U/kg/day	改善	Am J Medicine, 85: 245-249, 1988 (ト参-34)
9	A	硬膜外出血の止血管理	4.8	50U/kg/8hr (150U/kg/day) その後 50U/kg/12hr (100U/kg/day)	改善	Haemophilia, 5: 209-212, 1999 (ト参-35)
10	後天性 A	皮膚及び筋肉出血の止血管理	3	50U/kg × 3/日 (150U/kg/day)	改善	Haemophilia, 7: 164-169, 2001 (ト参-24)
11	後天性 A	皮膚、筋肉及び眼球後出血の止血管理	3	50U/kg × 3/日 (150U/kg/day)	改善	Haemophilia, 7: 164-169, 2001 (ト参-24)
12	A	止血管理	2.4	75U/kg/12hr (150U/kg/day)	不明	Haemophilia, 7: 215-219, 2001 (ト参-36)
13	A	右ふくらはぎ腓腹筋出血の止血管理	7	75U/kg/12hr (150U/kg/day)	改善	Haemophilia, 7: 215-219, 2001 (ト参-36)
14	A	尿生殖路手術後の止血管理	3.6	70U/kg	改善が認められず	Haemophilia, 8: 776-780, 2002 (ト参-37)
15	A	無肛門手術後の止血管理	4.2	本剤投与量不明	改善	Haemophilia, 8: 776-780, 2002 (ト参-37)
16	A	水頭症の脳室腹腔短絡路術の止血管理	8.5	本剤投与量不明	改善	Haemophilia, 8: 776-780, 2002 (ト参-37)
17	A	止血管理	7	本剤投与量不明	不明	Supplement to J Thromb Haemost, July 2003 (ト参-38)
18	後天性 A	腹壁出血の止血管理	5.9	本剤投与量不明	不明	J Intern Med, 254: 301-303, 2003 (ト参-39)
19	後天性 A	骨髄増殖性疾患を伴う皮下出血の止血管理	9	7000U/12hr (200U/kg/day)	改善	Haemophilia, 9: 638-641, 2003 (ト参-40)
20	後天性 A	出血性胃炎及び血腫の治療	2.7	3000U × 2/日	改善	Haemophilia, 10: 98-100, 2004 (ト参-41)
21	A	関節内、腰筋及び筋肉の止血管理	7.4	本剤投与量不明	改善が認められず	Haemophilia, 10: 58-62, 2004 (ト参-42)

		並びに大腿 神経麻痺				
22	A	尿道狭窄、 術後出血及 び尿道感染	3.6	本剤投与量不明	改善	Haemophilia, 10:58-62, 2004 (ト参-42)
23	A	①白内障及 び人工水晶 体移植手術 の止血管理 ②抜歯時の 止血管理	4	①総投与量 14000U (162U/kg/day) ②総投与量 28000U (112U/kg/day)	①、②と もに改 善	Haemophilia, 10 (suppl. 2): 41-45, 2004 (ト参-43)
24	A	S字結腸切 除術時の止 血管理	5	総投与量 118000U (104U/kg/day)	改善	Haemophilia, 10 (suppl. 2): 41-45, 2004 (ト参-43)
25	A	血尿時の止 血管理	8	①20000U/2日 ②75000U/7日	不明	Haemophilia, 10 (suppl. 2): 46-49, 2004 (ト参-44)
26	A	大腿骨頸部 骨折に伴う プレート埋 植術の止血 管理	1.8	術前術後1日 70U/kg/12hr 術後2-3日 70U/kg/6hr 術後4-7日 70U/kg/8hr 術後8-11日 70U/kg/12hr 総投与量 150000U	改善	Haemophilia, 10 (suppl. 2): 46-49, 2004 (ト参-44)

3. 国内での適応外使用における症例報告

国内においては、本剤の使用についてインヒビター力価制限があるものの、10BU/mL未満の患者に対する適応外使用の実態について、文献を検索した結果、15例（血友病A 12例、後天性血友病A 2例、血友病B 1例）の報告があった。その内14例について、止血及び改善が認められ、本邦においても本剤のインヒビター力価 10BU/mL未満の患者への投与の有効性が示された。以下に症例報告の一覧を示す（表3）。

表3 国内適応外使用における症例報告一覧（本剤以外の投与量については省略）

No.	血友病 タイプ	治療目的	投与前イン ヒビター力 価 (BU/mL)	本剤投与量	有効性	文献
27	A	関節内出血 の止血管理	3.3	総投与量 2500U	改善	第26回日本臨床血液学 会抄録, 1984 (ト参-9)
28	A	①左上腕筋 肉内出血 の治療 ②凝血学的 検査改善 目的	4.0	①、②ともに 総投与量 2000U (74U/kg)	①止血 及び凝 血学的 検査値 改善 ②凝血 学的検 査値改 善	基礎と臨床, 20: 3112-3116, 1986 (ト参 -10)
29	A	関節内出血 の止血管理 (右肘及び 右足首)	① 3.5 ② 9.5 ③ 8.5	①、②、③ともに 総投与量 3000U (60U/kg)	①、②、 ③とも に改善	基礎と臨床, 20:3117-3124, 1986 (ト 参-11)
30	A	抜歯時の止 血管理	7-10	50U/kg	出血症 状を認 めず	Medicina, 23:268-271, 1986 (ト参-12)

31	A	膝、足、肘関節の繰り返し出血に対する止血管理	5-20	3000U-12000U/出血時 (合計5回)	止血	Medicina, 23:268-271, 1986 (ト参-12)
32	A	硬膜下出血治療	8	投与量不明	改善	日本口腔外科学会雑誌, 37:1726-1731, 1991 (ト参-13)
33	A	頭蓋内出血治療	0.2	25-50U/kg/day 4日間	改善	小児科臨床, 45:2271-2276, 1992 (ト参-14)
34	A	Dieulafoy潰瘍による出血治療	3.8	5000U×2/日 (166U/kg/day) 5日間	止血	血栓止血誌, 6:15-21, 1995 (ト参-15)
35	A	十二指腸潰瘍穿通による後腹膜血腫治療	8.7	75U/kg×3/day	改善	第43回日本臨床血液学会抄録, 2001 (ト参-16-1) 血栓止血誌, 12:527-532, 2001 (ト参-16-2)
36	B	シャントトラブルによる脳室拡大	2.1	5000U/dose×11 総投与量 55000U 5日間	止血	Pharma Medica, 20:196-197, 2002 (ト参-17)
37	A	左下腿打撲による腫脹及び血腫治療	3.8	4000U/dose×9 総投与量 36000U 4日間	改善	Pharma Medica, 20:196-197, 2002 (ト参-17)
38	A	不明	4	4000U×6回	有効	Pharma Medica, 20:194-195, 2002 (ト参-18)
39	後天性 A	不明	5	3000U×4回	有効	Pharma Medica, 20:194-195, 2002 (ト参-18)
40	後天性 A	左大腿部及び左腹膜出血の止血管理	5	50U/kg/dose×9	改善	Internal Medicine, 34:901-903, 1995 (ト参-29)
41	A	食道静脈瘤破裂に伴う止血管理	6	本剤投与量不明	不明	臨床血液, 41:1106, 2000 (第42回総会抄録) (ト参-30)

(2) 機構における審査の概略

【インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者に対する本剤の臨床的位置づけ】

機構は、今回提出された資料を含めて、第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター力価が 10BU/mL 未満の患者へ投与することについて、本申請に際して提出された治療ガイドライン、諸外国における本剤の承認状況、国内外の標準的教科書及び本邦における使用実態を検討し、以下の通りまとめた。

1. 治療ガイドライン

国際的に認知されている学会及び諸外国のインヒビターを保有する血友病患者の治療ガイドラインについて調査した。いずれのガイドラインにおいても、インヒビター力価にかかわらず、本剤の使用が推奨されており、ハイレスポンドかローレスポ

ダーか、あるいは出血の程度等の患者の状態によって、投与量、投与間隔等が示されていた。

なお、インヒビター患者の治療において、第Ⅷ因子製剤が功を奏しない場合（ローレスポonder、ハイレスポonderにかかわらず）、特定の治療方法が定められているわけではなく、本剤を含む aPCC 製剤、PCC 製剤、rFⅧa 製剤及びブタ第Ⅷ因子製剤を適切に使用することとされている。

なお、国内における第Ⅷ因子インヒビター患者の治療に関するガイドラインは、日本血栓止血学会において検討中であるものの、ガイドライン案又は骨子は公表されていない。ただし、「血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（2003年版）」の「インヒビター保有患者の家庭バイパス療法」では、本剤を含め全てのバイパス製剤の使用について、インヒビター力価により制限する記載はない（血栓止血誌，14:134-159，2003、血栓止血誌，14:350-358，2003）。

以下に、参考にしたガイドラインの概要を示す。

- ・英国 (Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. Blood Coagul Fibrinolysis, 7:134-138, 1996、ト参-1)

インヒビターを保有する血友病 A 患者の急性出血に対して、5BU/mL 未満の場合、小出血時にはヒト又はブタ第Ⅷ因子製剤 (20~100IU/kg) か本剤 (50U/kg) を投与する。5BU/mL 未満で重篤な出血時には第Ⅷ因子製剤を投与する。5BU/mL より高い場合には本剤 (50~100U/kg、ただし、一日最大投与量として 200U/kg) 又は rFⅧa 製剤 (90µg/kg/2hr) を投与する。

- ・ドイツ (Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. Hämostaseologie, 14:81-83, 1994、ト参-2)

急性出血の治療として、ローレスポonder (5BU/mL 未満又は第Ⅷ因子製剤の効力が十分に現れない可能性がある) に対しては、第Ⅷ因子製剤を高用量投与 (効果が現れるまで) 又は本剤などの aPCC 製剤 (初期投与 100U/kg、維持期 100IU/kg×2/day) を投与する。ハイレスポonder (5BU/mL 以上) に対しては、本剤など aPCC 製剤 (100U/kg×2/day) を用い、効果が現れない場合にはブタ第Ⅷ因子製剤やプラズマフェレーシス等を行う。

- ・カナダ (Suggestions for the Management of Factor VIII Inhibitors, Inhibitor

Subcommittee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, 1999、ト参-3)

ハイレスポonder (過去に 5BU/mL より高値になったことがある) であるが、現在 5BU/mL 以下の場合、小出血時には本剤 (50~100U/kg を 12 時間毎に) 又は rFVIIa 製剤 (70~90 μ g/kg を 2 時間毎に) を投与する。一方、ハイレスポonder でかつ現在 5BU/mL 以上の場合、小出血時には、本剤 (50~100U/kg を 12 時間毎に) 又は rFVIIa 製剤 (70~90 μ g/kg を 2 時間毎に) を投与し、重篤な出血時には、ブタ第VIII因子製剤、rFVIIa 製剤又は本剤 (50~100U/kg を 12 時間毎に) を投与する。

・ EC (Blood safety in the European Community: An initiative for optimal use, 1999、ト参-4)

インヒビター力価 5BU/mL 未満で重篤な出血時には、本剤 (50~100U/kg) 又はブタ第VIII因子製剤 (50~150IU/kg) を投与する。ただし、一日最大 200IU/kg を超えないこと。5BU/mL 以上で重篤な出血時には、本剤 (50~100U/kg) 又は rFVIIa 製剤を投与する。

・ 米国 (MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS, Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) Document, #135, 2002、ト参-5)

インヒビターを保有する血友病 A 及び血友病 B に対して、以下の医薬品を用いることが出来るが、相互に置き換えられるものではない。これら医薬品を選択するにあたっては、ハイレスポonder かローレスポonder か、現在のインヒビター力価、出血場所等複数の原因を踏まえ適切に選ぶこと。

- a. aPCC 製剤 (本剤を含む): トロンビン、活性化第VII因子、活性化第X因子を含み、第VIII因子又は第IX因子インヒビターをバイパスして止血を促進する。
- b. rFVIIa 製剤: rFVIIa 製剤が、第VIII因子又は第IX因子インヒビター患者に対して、効能を取得している。
- c. ブタ第VIII因子: ブタ第VIII因子は、ヒト第VIII因子に対するインヒビター患者に用いることが出来る。

※2003年11月に#151に改訂された。ただし、インヒビター患者に対する記載内容は同一である。

2. 海外における承認状況

海外の承認（2006年1月時点で48ヶ国）においては、本剤の使用にあたってインヒビター力価による制限は付されておらず、英国及びドイツにおいては、本剤の適応としてインヒビター力価にかかわらず使用が可能となっており（表4）、また、米国においても表5に示すようにインヒビター力価が5BU/mL未満においては、第Ⅷ因子の補充療法が薦められているものの、5BU/mL以上においては本剤の使用が薦められている。

表4 英国及びドイツの添付文書で推奨されている治療方法

インヒビター力価 (BU/mL)	第Ⅷ因子に対する反応	軽度～中等度出血	重度～生命に関わる出血、手術
5未満	ローレスポンダー	第Ⅷ因子もしくは本剤	第Ⅷ因子もしくは本剤
	ハイレスポンダー	本剤	本剤
5以上10未満	ローレスポンダー	第Ⅷ因子もしくは本剤	本剤
	ハイレスポンダー	本剤	
10以上	ローレスポンダー	本剤	本剤
	ハイレスポンダー		

表5 米国の添付文書で推奨されている治療方法

インヒビター力価 (BU/mL)	軽度出血	重度出血	手術（緊急時）
5未満	第Ⅷ因子	第Ⅷ因子	第Ⅷ因子
5以上10未満	第Ⅷ因子 本剤	第Ⅷ因子 本剤	第Ⅷ因子 本剤
10以上	本剤	本剤	本剤

3. 国際的に標準とされる教科書

下記に示すように、国際的に広く用いられている教科書において、本剤はインヒビターを保有する患者の治療に、インヒビター力価にかかわらず用いられており、1.に示したガイドラインとほぼ同様の治療方針が示されていると判断した。

- Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 4th ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1002-1020, 2001、ト参-6)

インヒビターを保有する血友病A患者に対し、5BU/mL未満の場合には、小出血の止血管理に第Ⅸ因子複合体製剤を用いることが出来る。また、10～30BU/mLではブタ第Ⅷ因子製剤や第Ⅸ因子複合体製剤を、30BU/mLでは第Ⅸ因子複合体製剤、

活性化第Ⅷ因子製剤等を用いることが出来る。また、インヒビター保有血友病 B 患者に対しては、血友病 A 患者と同様の治療を行うが、その作用機序についてはまだ明確とはなっていない。

※第Ⅸ因子複合体製剤には、PCC 製剤及び aPCC 製剤が含まれる。

- Baillière' s CLINICAL HAEMATOLOGY, International Practice and Research, VOLUME 9/NUMBER 2 (Baillière Tindall, 319-329, 1996、ト参-7)

インヒビター力価によらず、血友病 A ハイレスポンドーの小出血に対しては、aPCC 製剤や PCC 製剤を用いることが出来るが、重篤な出血や手術などに対してはブタ第Ⅷ因子製剤又はヒト第Ⅷ因子製剤の大量投与、プラズマフェレーシス等が考えられる。また、血友病 B においても小出血に対しては使用可能であるが、免疫寛容療法中には血栓症を招くおそれがあるので使用するべきでは無い。

- Progress in Hemostasis and Thrombosis, VOLUME 9 (W. B. Saunders, 57-86, 1989、ト参-8)

自己抗体が低値で、他製剤（第Ⅷ因子製剤や PCC 製剤等）が無効の場合には、aPCC 製剤を使用することが可能としており、自己抗体高値でインヒビター力価を下げる事が出来ない場合にも、出血症状や臨床現場の状況により、使用することを可としている。

同種抗体ハイレスポンドーで現在のインヒビター力価が低値の場合、小出血時には無用なインヒビター力価の上昇を避けるために PCC 又は aPCC 製剤を投与する。また、重篤な出血時で第Ⅷ因子製剤の大量輸注が功を奏しない場合には、PCC 又は aPCC 製剤の使用を試みる。

同種抗体ハイレスポンドーで現在のインヒビター力価が高値の場合、小出血時には PCC 又は aPCC 製剤を使用する。重篤な出血で、ブタ第Ⅷ因子投与無効やプラズマフェレーシスが待てない場合には、PCC 又は aPCC 製剤を投与する。

4. 国内の標準的教科書

本邦の標準的教科書について調査したところ、インヒビター力価にかかわらず、本剤がインヒビターを保有する血友病患者への治療薬として記載されており、本邦においても諸外国同様に、血友病インヒビター患者の治療が認知されていると判断した。

- ・ 血液学 (丸善, 1583-1614, 1985、ト参-26)

インヒビター症例の治療について、血友病 A のハイレスポンダー (10BU/mL 以上になりうる患者) の重篤な出血において、抗体価が低値ならばそのまま、4~5BU/mL 以上ならば血漿交換、Protein A 等で抗体価を下げてから、第Ⅷ因子製剤の大量投与による中和療法をまず行い、抗体価の上昇に伴って aPCC 製剤の投与に切り替える。通常の関節出血では、第Ⅸ因子製剤を用いるが、無効の場合には aPCC 製剤を使用する。血友病 A でローレスポンダーの場合、関節出血では、2BU/mL 以上ならば、バイパス製剤 (PCC 製剤や aPCC 製剤) を用いるが、2BU/mL 未満や重篤な出血の場合には、第Ⅷ因子製剤を用いる。また、血友病 B の場合には、筆者らは本剤を用いているが、リスクを指摘する報告例もある。

- ・ 血友病の診療 (財団法人 血液製剤調査機構, 229-234, 1993、ト参-27)

ハイレスポンダー (10BU/mL 以上) であるが、治療開始時のインヒビター力価が低値の場合、小出血時には、PCC 製剤や aPCC 製剤を用い、無用な anamnestic response を抑える。重篤な出血には、まず十分量の第Ⅷ因子製剤を投与することであるが、効果が認められない場合には PCC、aPCC 製剤を使用する。ハイレスポンダーでかつインヒビター力価が高値の場合、小出血時には PCC 製剤や aPCC 製剤を用いることに変わりはない。大量出血時には、ブタ第Ⅷ因子製剤の投与、あるいは血漿交換等によりインヒビター力価を下げてからの第Ⅷ因子製剤の投与が考えられるが、これらが無効の場合には、PCC 製剤や aPCC 製剤によるバイパス療法が選択される。

- ・ 血友病 (西村書店, 220-234, 1993、ト参-28)

ハイレスポンダーの場合、関節出血には、PCC 製剤を用いるが、効果が見られない場合などには aPCC 製剤に切り替える。また、重症出血時には、aPCC 製剤を投与した後、インヒビター除去のために血漿交換などを行い、第Ⅷ因子製剤の大量投与療法などを行う。また、血友病 B に対しては PCC 製剤や aPCC 製剤を用いて治療を行う。

5. 本剤の使用実態について

本申請が適応外通知に基づく申請であることから、上記 1~4 に加えて、本剤の申請時臨床試験及び市販後調査におけるインヒビター力価が 10BU/mL 未満の患者数及びそれら患者における有効性について調査がなされた。その結果、73 例のうち、14 例が

10BU/mL未満の患者への投与であった。これに、提出された症例報告及び臨床研究（ト、臨床試験に関する資料（1）提出された臨床試験の概略参照）から、詳細な患者背景の判別が可能な国内外の症例（100例）を加えた全114例のうち、55例のインヒビター力価10BU/mL未満の患者に、本剤が使用されていることが示された。

また、提出された症例報告及び臨床研究（ト、臨床試験に関する資料（1）提出された臨床試験の概略参照）から、投与方法・出血部位などの患者個々の詳細が確認できないものの、インヒビター力価が明らかとなっている症例は274例で、そのうち10BU/mL未満は31例であった。これら、臨床試験、市販後調査、症例報告及び臨床研究を合計すると、388例中86例（22.2%）において、本剤はインヒビター力価が10BU/mL未満で使用されていることが示された。なお、詳細については、表6に示す。

表6 臨床試験成績及び市販後調査成績並びに文献報告における
本剤投与前のインヒビター力価別患者数

試験項目	総患者数 (血友病B)	5BU/mL未満の患者数 (血友病B)	5BU/mL以上 10BU/mL未満の患者数 (血友病B)	10BU/mL以上及び 力価不明の患者数 (血友病B)
臨床試験成績 [非加熱製剤申請時]	14 (2)	2 (1)	1 (0)	11 (1)
臨床試験成績 [加熱製剤申請時]	7 (2)	2 (0)	0 (0)	5 (2)
本邦市販後調査成績	52 (0)	5 (0)	4 (0)	43 (0)
10BU/mL未満患者の文献 報告 [国内及び海外]	41 (2)	21 (1)	20 (0)	---
有効性・安全性評価対象 合計	114 (6)	30 (2)	25 (1)	59 (3)
		55 (3)		
その他の臨床研究報告	274 (5)	31 (1)		243 (4)
総合計	388 (11)	86 (4)		302 (7)

()内は、全患者数中のインヒビター保有血友病B患者数を表す。

【インヒビター力価10BU/mL未満の患者に対する本剤の有効性】

有効性について、本邦での使用実態の項に記載されている本剤の申請時臨床試験及

び市販後調査並びに提出された症例報告及び臨床研究（ト. 臨床試験に関する資料（1）提出された臨床試験の概略参照）で、本剤が投与されたインヒビター力価 10BU/mL 未満の患者 55 例（判定不能 5 例）中、有効性判定が行われた 50 例のうち、著効及び有効が 43 例（86.0%）であり、やや有効を合わせると 46 例（92.0%）に有効性が認められた。一方、10BU/mL 以上もしくは力価不明の患者 59 例（判定不能 1 例）中、有効性判定が行われた 58 例のうち、著効及び有効が 41 例（70.7%）であり、やや有効を合わせて 58 例（100%）に有効性が見られた。なお、詳細について、表 7 に示す。

その他、本剤の有効性を示す基礎研究レベルでの根拠があるか申請者に説明を求めたところ、血液凝固第Ⅷ因子インヒビター含有血漿（100BU/mL）及び各種血液凝固因子欠乏血漿（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子；非インヒビター血漿）並びに第Ⅷ因子欠乏血漿に対する本剤（1.25～20U/mL）の凝固補正効果を検討したところ、いずれの血漿に対しても凝固補正効果に差異は認められなかった（初回申請時添付資料 ロ-2（1）「FEIBA に関する研究 第 1 報」帝京医学雑誌 2: 265-272, 1979、ロ-2（2）「FEIBA に関する研究 第 2 報」基礎と臨床 16: 4123-4129, 1982、ロ-2（4）「活性型プロトロンビン複合体 FEIBA (Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity) の凝血的的研究」最新医学 35: 1706-1710, 1980 及びホ-1（1）「ファイバ (FEIBA) の血液凝固第Ⅷ因子インヒビター含有患者血漿に対する凝固能補正効果」日本臓器製薬(株) 研究所) と回答した。また、血友病 A 患者血漿（0BU/mL）、インヒビター保有血友病 A 患者血漿（12BU/mL）、血友病 B 患者血漿（0BU/mL）及びインヒビター保有血友病 B 患者血漿（43BU/mL）に、本剤が 0～25U/mL になるよう添加し、PTT を検討したところ、インヒビターの有無にかかわらず、血友病 A では 0.25U/mL 以上、血友病 B では 2.5U/mL 以上において、標準血漿と測定結果にほとんど差がないことが示された（初回申請時添付資料 ト-7 「Inhibitor 保有血友病患者に対する FEIBA の使用経験と試験管内観察」 Journal of the Japan Society of Blood Transfusion, 27:546-558, 1981）。

以上から、機構は、本剤の薬理作用及び臨床報告等から、インヒビター力価によらず有効性が変化することはないと判断する。

表 7 有効性の比較検討結果

インヒビター力価	患者数	有効性				
		著効/著明改善	有効/改善	やや有効/やや改善	効果無し/不変	判定不能
5BU/mL 未満	30 (2)	1 [3.4%]	24 [86.2%] (1) [50.0%]	2 [93.1%] (1) [100.0%]	2 [100.0%]	1
5BU/mL 以上 10BU/mL 未満	25 (1)	0 [0.0%]	18 [85.7%] (1) [100.0%]	1 [90.5%]	2 [100.0%]	4
10BU/mL 以上及び 力価不明	59 (3)	7 [12.1%] (2) [66.7%]	34 [70.7%] (1) [100.0%]	17 [100.0%]	0	1
合計	114 (6)	8 [7.4%] (2) [33.3%]	76 [77.8%] (3) [83.3%]	20 [96.3%] (1) [100.0%]	4 [100.0%]	6

()内は、全患者数中のインヒビター保有血友病 B 患者数を表す。

[]内は、判定不能症例を含まない累積%を表す。

【インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者に対する本剤の安全性】

海外での使用例について

海外症例報告 26 例において、3 例の心筋梗塞の発現が報告されているが、いずれも回復していることが報告されている (ト参-32*、33、43)。また、最近 (1994 年 2 月～2004 年 12 月まで)の海外における副作用報告として、重篤な有害事象を調査した結果、血液及びリンパ系障害 14 件、心臓障害 7 件、胃腸障害 3 件、全身障害及び投与局所様態 7 件、免疫系障害 2 件、感染症及び寄生虫症 11 件、臨床検査 5 件、筋骨格系及び結合組織障害 1 件、神経障害 4 件、腎及び尿路障害 4 件、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 10 件、皮膚及び皮下組織障害 7 件並びに血管障害 4 件の合計 79 件、45 例が報告されている。これらの中には、DIC 10 件、(急性)心筋梗塞 4 件、心臓内血栓 1 件、血栓症 (閉塞含む) 3 件が含まれている。

国内での使用例について

国内適応外使用 15 例について、安全性に関する報告は 3 例あったが、いずれも副作用は無いと記載されている (ト参-10、11、12)。また、再審査申請時における副作用例は 4 例 (下痢、AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、発熱の計 7 件、転帰はいずれも回復)

*文献番号の引用については、ト.臨床試験に関する資料(1)提出された臨床試験の概略及び(2)機構における審査の概略において、初出時記載の参考文献番号を示すこととする。

が報告されているが、いずれの症例ともに 10BU/mL 以上であることが明らかとされている。最近の国内における副作用報告（1995 年 1 月～2004 年 12 月）を調査した結果、血液及びリンパ系障害 1 件（DIC）、全身障害及び投与局所様態 1 件（発熱）、臨床検査 1 件（血圧低下）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 1 件（呼吸困難）、皮膚及び皮下組織障害 1 件（発疹）の合計 5 件、3 例が報告されているものの、自発的報告例であり、インヒビター力価の詳細や投与症例数にしめる割合は不明である。

文献報告について

1990 年 1 月～1999 年 12 月までの 10 年間にわたり、対象疾患を問わず本剤の有害事象報告をまとめた文献として、“Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) :10-year compilation of thrombotic adverse events, Haemophilia, 8: 83-90, 2002 (ト参-23)” が示されており、期間中に本剤 1.18×10^9 単位（典型的使用量換算で 3.95×10^5 回）が使用された。その結果、有害事象として 55 件が報告されており、その内 29%（16 件）が血栓症に関連する報告であった。その内訳は、DIC 7 件、心筋梗塞 5 件、肺塞栓症 2 件、血栓症 2 件であり、これらの中で、心筋梗塞 3 件及び肺塞栓症 1 件については、インヒビター力価が 10BU/mL 未満であったことが示されている。なお、心筋梗塞で 10BU/mL 未満（7.4BU/mL）の 1 症例については、転帰が死亡であるが、原疾患として下降傾斜型 ST 下降の冠動脈疾患を持ち、呼吸器不全による死亡であるとされている。その他の血栓症関連有害事象について、死亡例は見あたらず、8 例が過剰投与例（200U/kg）、2 例が肥満（高脂血症併発も含む）、1 例がカテーテル治療と、本剤投与以外にもそれぞれ血栓症の危険因子を持っていた。

機構は、本剤の作用機序から考えて、低インヒビター力価での安全性について問題がないか、申請者に説明を求めたところ、申請者からは、先述の有効性評価の項にて患者背景の詳細が判別可能であった 114 例の調査結果が示された。インヒビター力価が 10BU/mL 未満で、「副作用有り」とされた患者は 55 例中 3 例（5.5%）で、10BU/mL 以上もしくは力価不明で「副作用有り」とされた患者は、59 例中 4 例（6.8%）であり、インヒビター力価による副作用発生率への特段の影響は無いとの回答がなされた。

なお、副作用報告の詳細については、以下の表 8 に示す。インヒビター力価が 10BU/mL 未満の 3 例は、心筋梗塞（海外文献報告のため因果関係不明から副作用に含めた。ト参-32、33、43）であり、10BU/mL 以上の 4 例（400、400、477、13BU/mL）は、発熱、下痢、AST 上昇、ALT 上昇等（再審査申請時報告症例）であり、転帰はいずれも回復であった。また、ト参-23 で報告されている心筋梗塞は基礎疾患又は過量投与が背景とし

であり、下記に示すとおり用法及び用量に一日最大投与量の制限を追加したことから、インヒビター力価が 10BU/mL 未満の患者に本剤を用いることにより、心筋梗塞のリスクが増大する可能性は低いとされている。さらに、インヒビター力価の高低との関連についても、5BU/mL 未満では副作用報告例がなく、インヒビター力価と本剤使用に関しての相関性は低いものと思われるが、例数が少なく判断に苦慮するところであるので、これについては専門協議での議論を踏まえて判断したい。

表 8 安全性の比較検討結果

インヒビター力価	患者数	副作用		
		あり	なし	記載無し
5BU/mL 未満	30 (2)	0 [0.0%]	11 [35.5%] (1) [50.0%]	19 [63.3%] (1) [50.0%]
5BU/mL 以上 10BU/mL 未満	25 (1)	3 [12.5%] (1) [100.0%]	6 [25.0%]	16 [64.0%]
10BU/mL 以上及び力価不明	59 (3)	4 [6.8%]	54 [91.5%] (3) [100.0%]	1 [1.7%]
合計	114 (6)	7 [6.1%] (1) [16.7%]	71 [62.3%] (4) [66.7%]	36 [31.6%] (1) [16.7%]

()内は、全患者数中のインヒビター保有血友病 B 患者数を表す。

[]内は、患者数に対する安全性情報の割合を表す。

【その他の本剤使用に際する安全性】

その他の本剤使用に際して、ト参-47 では、投与量が 94~255U/kg と通常用量上限又はそれを大きく超える場合に、DIC の副作用報告があること（うち 1 例は、10BU/mL のインヒビター患者に対して 255U/kg 投与された例である）、インヒビター力価が低値の患者への過量投与について、安全性上の問題が報告されていること（ト参-23）、海外でのガイドライン（英国（ト参-1）、ドイツ（ト参-2）、EC（ト参-4））及び海外添付文書（英国、ドイツ、米国）において一日最大投与量が 200U/kg/day に設定されていることから、本邦においても一日最大投与量を用法及び用量の項に記載することとされ、機構はこれを了承するものの、臨床上の用法及び用量として適切であるか専門協議での議論を踏まえ判断したい。なお、2003 年 3 月 10 日付の日本血栓止血学会よりの要望

書においても、本剤の一日最大投与量を体重 1kg あたり、200 単位とすることを挿入するよう要望されている。

また、ト参-23 において、血栓傾向発現症例 16 例中 3 例が血友病 B であり、血友病 B でのインヒビター発現率が一般には低いとされていること、また国内外の教科書（ト参-6、7、26）にあるように、血友病 B に対する本剤の作用機序が明確に解明されていないことから、注意喚起の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、インヒビター保有血友病 B 患者に対して本剤を含めた第IX因子含有製剤を使用することにより、DIC、アレルギー及びアナフィラキシーショックを誘発する可能性が否定できないと考えられること、また、本剤に含まれる第IX因子により anamnestic response を誘発するおそれがあることから、添付文書の 2. 重要な基本的注意の項に「第IX因子に対するインヒビターを保有する患者に投与する場合には、DIC、アレルギー及びアナフィラキシーショックを誘発するおそれがあるとの報告があるので十分に注意すること。」と記載する旨回答し、機構はこれを了承した。

また、インヒビターを保有する血友病 A 患者及び血友病 B 患者において、本剤の連続投与により anamnestic response の発現が確認されている（ト参-47、ト参-49、Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2:51-58, 1990）ことから、添付文書の 8. 臨床検査結果に及ぼす影響の項（3）を「本剤は第VIIIあるいは第IX因子インヒビター患者への投与後に既往性反応が起こることがある。」と訂正する旨回答し、機構はこれを了承した。

【インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者に対する第一選択としての本剤の位置づけ】

インヒビター力価 10BU/mL 未満の症例について、本剤が承認申請された当時、欠損因子の大量補充による中和療法で止血管理が可能であると判断されていたと推察されること、また、本申請に際し提出された治療ガイドライン、標準的教科書等において、本剤以外の治療方法を選択する基準についての記載がある（注：提出された資料間で必ずしも一定ではない）ことから、インヒビター力価 10BU/mL 未満の場合、欠損因子の大量補充療法等の他の治療法を第一選択とすべきではないか説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

10BU/mL 未満の患者において、本剤投与によって有効性が確認された本邦における文献報告を精査したところ、

- ① 緊急かつ重篤で生命の危機に瀕した症例（症例 32*、33）
- ② 他剤投与で無効であったが、本剤投与によって有効性が認められた症例（症例 27、28、32、37）

* 症例番号については、表 2 及び表 3 を参照のこと。

- ③ 本剤を第一選択薬として投与し有効性が認められた症例（症例 29、30、31、34、35、38、39）

に分類され、本剤がさまざまな患者に投与され、出血時の状態も多様であった。

機構は、症例 35 について本剤の連続投与により止血効果不十分となり、rFVIIa 製剤に切り替えられたものの、これも連続投与により効果不十分となり、再度、本剤に切り替えたところ、止血管理が可能となった報告である。また、症例 36 及び 37 については、活性化第Ⅶ因子製剤（遺伝子組換え製剤を含む）の投与では止血効果が不十分であったが、本剤へ切り替えた結果、十分な止血管理が可能となった報告であり、インヒビター症例については、単一製剤では十分な治療が行えない場合があるだけでなく、連続投与により効果が見られなくなる場合があることが示され、インヒビター力価にかかわらず本剤が使用可能となることは、臨床上有用性が認められる。

また、低インヒビター患者に対し、欠損因子の大量補充療法も選択肢に挙げられるものの、大量補充療法は、ハイレスポンダーでは anamnestic response によるインヒビター力価の急激な上昇の危険性があることから、重篤な出血でかつ治療時のインヒビター力価が低い場合に行われ、小出血では、本剤を含めたバイパス製剤が用いられることから（ト参-26、27、28、血液・腫瘍科，37:254-260，1998、図説 血栓・止血・血管学，中外医学社，402-407，2005）、インヒビター力価による制限を外すことに問題はなく、インヒビター力価 10BU/mL 未満の症例においても本剤が第一選択となる場合があると考えられる。

さらに、機構は、米国の添付文書ではインヒビター力価が 5BU/mL 未満の患者に本剤が推奨されていないこと、英国及びドイツの添付文書並びに各国のガイドラインに本剤以外の製剤も選択肢として挙げられていることから、特にインヒビター力価 5BU/mL 未満における使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

米国の添付文書で第Ⅶ因子が推奨されている理由はインヒビターが低い場合には、欠損因子の大量療法によって止血が期待できるためであるが、上記に記載した anamnestic response を起こす懸念がある。また、各国のガイドラインにおいて推奨される治療方法は画一的ではない。従って、インヒビター力価によって製剤を使いわけのではなく、患者の第Ⅶ因子の反応性に十分注意しながら適切な製剤を使用する必要があると説明した。

機構は、治療法の選択に際して、インヒビター力価のみによるのではなく、患者の第Ⅶ因子に対する反応性、出血の重篤度などを勘案し、本剤の第一選択としての使用を含め適切な製剤を選択する必要があるとする申請者の説明は妥当であるとするが、

選択の基準や選択方法についての情報提供、添付文書の記載なども含め、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現機構）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

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、インヒビター保有血友病患者に対して、本剤が、そのインヒビター力価によらず有効性を有すると判断する。ただし、インヒビター力価が 10BU/mL 未満の患者及び血友病 B 患者に対する安全性については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 4 月 6 日

1. 品目の概要

[販 売 名]	ファイバ
[一 般 名]	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
[申 請 者]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 4 月 25 日
[剤型・含量]	1 バイアル中、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体を 500 ファイバ単位、同 1000 ファイバ単位を含有し、添付溶解剤で溶解したときに 50 ファイバ単位/mL を含む注射剤。(1 ファイバ単位は高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿の APTT を、空試験値の 50%短縮するファイバ活性をいう。)

2. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者に対する有効性・安全性について

専門委員より、本剤の凝固補正効果はインヒビター力価にかかわらず発揮されると考えられることから、本剤が 10BU/mL 未満の患者に対しても有効であるとする機構の判断は妥当との意見が出された。

安全性については、本剤の作用機序から、インヒビター力価 10BU/mL 以上、10BU/mL 未満において差があるとは考えにくいとの機構の判断は妥当であるとの意見が出された。しかしながら、インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者 55 例中 3 例に副作用が認められ、いずれも心筋梗塞であった (審査報告 (1) 表 8) ことから、インヒビター力価との関連性は不明であるものの、本剤が、血栓形成を助長する可能性が否定できないことから、十分情報提供する必要があるとの意見も出された。

機構は、3 例のうち 2 例については、1 日に 300 単位/kg の高用量が投与されていたこと、また、既に添付文書において、【原則禁忌】の項に「心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者 (冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者で頭蓋内出血等生命に危険のおよぶ出血の場合にのみ使用すること。)(血栓形成を助長するおそれがある。)」が挙げられていること、【使用上の注意】の項に 2. 重要な基本的注意 (4) として「DIC 及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1 回に体重 1kg 当たり 100 単位をこえる投与や、1 日に体重 1kg 当たり 200 単位をこえる場合には注意すること」と記載されて

いることから、本剤の血栓形成助長に関して懸念はあるものの、適切な注意喚起はなされているものと判断した。

(2) 一日最大投与量の設定について

専門委員より、200 単位/kg/日をこえる過剰投与の際に、DIC 誘発などの有害事象が多く認められていることから、欧米と同様に本邦においても一日最大投与量を原則 200 単位/kg/日とすることは妥当であるとの意見が出された。また、インヒビター患者の出血部位や程度などによっては、通常用量の上限である 100 単位/kg/回をこえる量を投与する必要がある場合もあるとの意見が出された。機構は、100 単位/kg/回をこえる投与に関しては、【使用上の注意】の項に 2. 重要な基本的注意 (4)として「DIC 及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1 回に体重 1kg 当たり 100 単位をこえる投与や、1 日に体重 1kg 当たり 200 単位をこえる場合には注意すること」と記載されていることから、注意喚起はなされていると判断した。ただし、本剤の作用機序から血栓形成助長のリスクは否定できないこと、海外ガイドラインなどにおいても 1 回あたりの投与量の上限は 100 単位/kg とされており、100 単位/kg/回以上の投与経験が限られていることなどから、今後も適切に有害事象等安全性情報の収集を行い、必要に応じて医療関係者及び患者へ情報提供するよう指導した。

(3) インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者に対する第一選択としての本剤の位置づけについて

インヒビター力価 10BU/mL 未満の患者において、治療薬の選択基準を定める必要性については、専門委員より、患者の状態によって凝固因子製剤の大量補充療法などを行うべき場合があることは周知であり、治療法の選択については、血友病治療の専門家の判断に任せることで問題はないとの意見が出された。機構は、本申請の承認に際して、添付文書上、現時点において低インヒビター力価の患者における治療方法の選択順位を規定していないことによる特段の問題はないと判断した。

(4) 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない (下線部訂正箇所)。

3 頁 販売名 ファイバ (500 単位品)、同 (1000 単位品) →下線部削除

3 頁 効能・効果 補い→補い (下線追加)

3 頁 用法・用量 1 分間に体重 1kg 当り→1 分間に体重 1kg 当り (下線追加)

- 3 頁 用法・用量 年齢→年齢（下線追加）
- 3 頁 特記事項 希少疾病医薬品→下線部削除
- 15 頁 14 行目 ただし、一日最大 200IU/kg を超えないこと。→ただし、本剤投与量は
一日最大 200U/kg を超えないこと。
- 24 頁 8 行目 DIC、アレルギー及びアナフィラキシーショックを誘発する可能性が否
定できないと考えられること、また、本剤に含まれる第IX因子により
anamnestic response を誘発するおそれがあることから、→下線部削
除
- 24 頁 15 行目 Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2:51-58, 1990 → Blood
Coagulation and Fibrinolysis, 2(suppl. 1):51-58, 1991

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価 10Bethesda 単位以上のを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。

(取消線部今回削除、下線部今回追加)

【用法・用量】

本品 1 瓶を添付の溶剤で溶解し、通常体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で、緩徐に静注又は点滴静注する（1 分間に体重 1kg 当たり、2 単位をこえる注射速度はさけること）。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

(下線部今回追加)