

再審査報告書

平成 28 年 5 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{*1}	①アドベイト静注用 250 ②アドベイト静注用 500 ③アドベイト静注用 1000 ④アドベイト静注用 2000
有効成分名	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名 ^{*2}	バクスアルタ株式会社
承 認 の 効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血傾向を抑制する。
承 認 の 用法・用量	本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。
承認年月日	①②③ 平成 18 年 10 月 20 日 ④ 平成 22 年 1 月 15 日
再審査期間 ^{*3}	①②③ 8 年 ④ ①②③の残余期間（平成 22 年 1 月 15 日～平成 26 年 10 月 19 日）
備 考	*1 医療事故防止に係る対応として、販売名が「アドベイト注射用 250、同注射用 500、同注射用 1000 及び同注射用 2000」から、「アドベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000」に変更された（平成 26 年 12 月 8 日）。 *2 平成 28 年 4 月 4 日にバクスター株式会社からバクスアルタ株式会社に承継された。 *3 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

アドベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000（以下、「本剤」）について、血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）製剤による治療歴のある患者（以下、「PTPs」）における使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とした使用成績調査は、平成 19 年 2 月から平成 24 年 6 月までの間、目標症例数を 300 例として中央登録方式にて実施され、国内 88 施設から 384 例の情報が収集された。

また、初回承認時に FVIII 製剤による治療歴のない患者（以下、「PUPs」）における臨床試験が実施されなかったことから、当該患者における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査が実施された。平成 19 年 2 月から平成 25 年 6 月までの間、本剤が投与された全ての患者を対象に中央登録方式にて実施され、国内 58 施設から 118 例の情報が収集された。

免疫寛容導入療法における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査は、平成 19 年 12 月から平成 26 年 12 月までの間、目標症例数を 10 例として中央登録方式にて実施され、国内 14 施設から 16 例の情報が収集された。

手術時投与における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査は、平成 22 年 11 月から平成 25 年 6 月までの間、目標症例数を 30 例として中央登録方式にて実施さ

れ、国内 10 施設から 58 例の情報が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

PTPs を対象として収集された 384 例のうち、システム障害により調査票記載事項に不備が生じた可能性のある 32 例を除く 352 例が安全性解析対象とされた。副作用は 13 例に 22 件認められ、副作用発現割合（副作用発現症例数／安全性解析対象症例数）は、3.7%（13/352 例）であった。当該副作用発現割合は、承認時までに臨床試験で認められた副作用発現割合 20.0%（3/15 例）と比較して高い傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例に副作用の報告はなかった。

発現した器官別大分類別における主な副作用発現割合は、血液およびリンパ系障害 1.4%（5/352 例）、臨床検査 1.4%（5/352 例）、神経系障害 0.6%（2/352 例）、並びに肝胆道系障害 0.6%（2/352 例）であり、発現した主な副作用は、第 VIII 因子抑制（インヒビターの発生又は再発）が 4 件、肝機能異常及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2 件であった。重篤な副作用は 6 例に 7 件認められ、その内訳は、第 VIII 因子抑制 4 件、脳出血、肝機能異常及び状態悪化（インヒビターの 2 回目以降の再発又はインヒビター値の顕著な上昇）が各 1 件であった。重篤な副作用のうち、2 例 2 件（第 VIII 因子抑制）の転帰は未回復又は不明であった。また、重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」）は 2 例 2 件（脳出血及び肝機能異常）であった。重篤な副作用のうち、転帰が未回復又は不明であった副作用、並びに未知の副作用の詳細は、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。なお、本調査における死亡例は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、入院外来の別、登録時における FVIII 製剤の実投与日数、登録時の関節障害の有無、年齢、体重、人種、FVIII 活性、過去 1 年間の出血回数、過去のインヒビターの発生の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無、ワクチン接種の有無、本剤投与前の FVIII 製剤の別、併用薬剤の有無、併用療法の有無、及び治療方法の種類（出血時の止血を目的とした投与（以下、「出血時投与」）又は出血の予防を目的とした定期的な投与（以下、「定期投与」）について、副作用発現割合との関連が検討された。その結果、副作用の発現に影響を及ぼす背景因子は検出されなかった（ χ^2 検定又は Fisher の正確検定）。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

PTPs を対象とした有効性については、安全性解析対象症例全例が解析対象とされた。

有効性の評価は、出血時投与（158 例）及び定期投与（250 例）のそれぞれについて、観察期間（2 年間）の間、担当医により 6 か月ごとに行われた。有効性の評価は、調査開始当初は各評価基準の定義がない「著効、有効、無効、判定不能」（以下、「旧基準」）の 4 段階で判定することとさ

れたが、調査中に各評価基準の定義が明示された「著効、有効、やや有効、無効」（以下、「新基準」）の4段階での判定に変更された。出血時投与及び定期投与の有効率は、新基準のみを用いて当該投与の有効性が評価された症例のうち、観察期間中最も悪い判定が「有効」以上であった症例の割合とされた。旧基準が1度でも用いられた症例は、出血時投与では158例中1例、定期投与では250例中4例であった。当該症例における観察期間中最も悪い判定は、出血時投与では著効であり、定期投与ではやや有効1例、有効3例であった。

新基準での評価を行った症例の結果は、以下のとおりであった。

出血時投与の有効率は、94.9%（149/157例）であった。評価方法が異なるため直接的な比較に限界はあるが、当該有効率は、初回承認時の有効率（97.1%（165/170件））と同程度であった。定期投与の有効率は92.7%（228/246例）であった。また、定期投与のみを行った188例における月間出血回数の平均値（範囲）は0.75（0.0～8.3）回であった。当該出血回数は、初回承認時に定期投与を行った6例における月間出血回数1.7（0.2～3.5）回と同程度であった。

出血時投与及び定期投与の有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、体重、FVIII活性、合併症の有無及び併用薬剤の有無について、有効率との関連が検討された。その結果、有効性に影響を及ぼす背景因子は検出されなかった（ χ^2 検定又はFisherの正確検定）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-3 重点調査項目

重点調査項目として、(1) インヒビターの発生状況、(2) 出血時投与又は定期投与における本剤の安全性及び有効性、(3) 重篤な副作用、並びに(4) アレルギー反応及び神経系障害の発現状況が設定された。重点調査項目に関する結果について、申請者は以下のように説明している（(3)については、「4.副作用及び感染症」の項参照）。

(1) インヒビターの発生状況について、インヒビターの発生割合は1.1%（4/352例）であり、文献（*血栓止血誌* 2005; 16: 650-663、*Br J Haematol* 2004; 127: 379-391、*Haemophilia* 2006; 12: 579-590）で報告されているPTPsにおけるインヒビター発生割合（0～3%）の範囲内であった。

(2) 出血時投与のみを行った症例、及び定期投与のみを行った症例における副作用発現割合は、それぞれ2.9%（3/102例）及び3.2%（6/188例）であり、治療方法の違いによる安全性への影響は認められなかった。また、出血時投与及び定期投与の有効率は、それぞれ94.9%（149/157例）及び92.7%（228/246例）といずれも高かった（「2-2 有効性」の項参照）。

(4) アレルギー反応及び神経系障害の発現状況について、ショックを含むアナフィラキシー、呼吸器障害や皮膚障害等のアレルギー反応は、本調査において認められなかった。神経系障害に分類される副作用は、非重篤な副作用として頭痛1件が、重篤な副作用として脳出血1件が認められた。頭痛については本剤投与継続下で軽快した。また、脳出血については、本剤の投与継続下で回復し、高齢であることや高血圧の患者素因の影響が考えられた。したがって、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤投与によるインヒビター発生、出血時投与又は定期投与における本剤の安全性及び有効性、並びにアレルギー反応及び神経系障害について、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、(3) 重篤な副作用に係る新たな対応の必要性については、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、本調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。当該検討結果について、申請者は以下のように説明している。なお、本調査において、妊産婦への本剤の使用例はなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 118 例が収集された。小児の副作用発現割合は 2.5%（3/118 例）であり、15 歳以上の症例における副作用発現割合 4.3%（10/234 例）と同程度であった。また、小児における出血時投与及び定期投与の有効率はそれぞれ 100%（24/24 例）及び 92.4%（97/105 例）であり、15 歳以上の症例における出血時投与及び定期投与の有効率（それぞれ、94.0%（125/133 例）及び 92.9%（131/141 例））と同程度であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 9 例が収集された。当該症例において、副作用の発現は認められなかった。また、高齢者における出血時投与及び定期投与の有効率はそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 100%（5/5 例）であり、65 歳未満の症例における出血時投与及び定期投与の有効率（それぞれ、95.4%（144/151 例）及び 92.5%（223/241 例））と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 11 例が収集された。腎機能障害を有する症例の副作用発現割合は 9.1%（1/11 例）であり、腎機能障害を有さない症例における副作用発現割合 3.5%（12/341 例）と比べ、著しい差は認められなかった。また、腎機能障害を有する症例における出血時投与及び定期投与の有効率はそれぞれ 100%（7/7 例）及び 75.0%（6/8 例）であり、腎機能障害を有さない症例における出血時投与及び定期投与の有効率（それぞれ、94.7%（142/150 例）及び 93.3%（222/238 例））と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 146 例が収集された。肝機能障害を有する症例の副作用発現割合は 4.8%（7/146 例）であり、肝機能障害を有さない症例における副作用発現割合 2.9%（6/206 例）と同程度であった。また、肝機能障害を有する症例における出血時投与及び定期投与の有効率はそれぞれ 95.5%（84/88 例）及び 92.8%（77/83 例）であり、肝機能障害を有さない症例における有効率（それぞれ 94.2%（65/69 例））及び 92.6%（151/163 例））と同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、検討された特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性に関して現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 PUPs を対象とした調査

3-1-1 安全性

PUPs を対象として収集された 118 例のうち、本剤が使用されなかった 1 例及びシステム障害により調査票記載事項に不備が生じた可能性のある 3 例を除く 114 例が安全性解析対象とされた。副作用は 23 例に 31 件認められ、副作用発現割合は、20.2% (23/114 例) であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用の報告はなかった。PUPs での副作用発現割合が PTPs を対象とする使用成績調査における副作用発現割合 3.7% (13/352 例) (「2. 使用成績調査の概要、2-1 安全性」の項参照) と比較して高かったことについて、申請者は、以下のように説明している。

本調査においてはインヒビター関連の副作用 (第 VIII 因子抑制及び状態悪化) は、21 例に 23 件認められており、全副作用 31 件中 23 件 (74.2%) と大部分を占めていた。当該インヒビター関連の副作用を除いた場合の副作用発現割合は 3.5% (4/114 例) と、PTPs での副作用発現割合と同程度であった。また、インヒビター関連の副作用の発現割合は、18.4% (21/114 例) であり、文献で報告されている遺伝子組換え FVIII 製剤の PUPs におけるインヒビター発生割合 15~29% (*Thromb Haemost* 2005, 93: 457-67、*Thromb Haemost* 2012; 107: 1072-82) と同程度であった。

発現した副作用は、第 VIII 因子抑制が 22 件、状態悪化、多臓器不全、肺炎球菌性髄膜炎、創傷出血、出血時間延長、アシドーシス、痙攣発作、転倒及び挫傷が各 1 件であった。転倒及び挫傷を除く 23 例 29 件は、重篤な副作用であった。重篤な副作用のうち、5 例 7 件 (第 VIII 因子抑制が 4 件、多臓器不全、アシドーシス及び痙攣発作が各 1 件) の転帰は未回復又は不明であった。多臓器不全、アシドーシス及び痙攣発作については、同一症例に発現している。なお、当該症例は死亡しているが、当該副作用の転帰に関する情報が得られなかったため、転帰不明とされた。その他の死亡例は認められなかった。また、重篤な副作用のうち、未知の副作用は 3 例 5 件 (多臓器不全、肺炎球菌性髄膜炎、創傷出血、アシドーシス、痙攣発作) であった。重篤な副作用のうち、転帰が未回復又は不明であった副作用、並びに未知の副作用の詳細は、「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、体重、人種、FVIII 活性、過去 1 年間の出血回数、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無、ワクチン接種の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、遺伝子検査の実施の有無、血友病の家族歴の有無、インヒビターの家族歴の有無、カテーテル挿入の有無、重篤な出血の有無、手術の有無、治療方法の種類 (出血時投与又は定期投与) について、副作用発現割合との関連が検討された。その結果、副作用発現に影響を及ぼす可能性のある背景因子として、インヒビターの家族歴の有無及びカテーテルの挿入の有無が検出された (χ^2 検定、 $p<0.001$)。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

インヒビターの家族歴を有する症例における副作用発現割合は 87.5% (7/8 例) であり、インヒビターの家族歴のない症例における副作用発現割合 13.5% (12/89 例) と比べて高かった。インヒビターの家族歴を有する症例において副作用が発現した 7 例のうち、6 例の副作用は第 VIII 因子抑制であり、文献情報においても、インヒビターの家族歴を有する患者の方が、当該家族歴のな

い患者に比べてインヒビターの発生割合が高い結果が認められたとの報告がある（*Thromb Haemost* 2012; 107: 1072-1082）ことから、本剤においても、インヒビターの家族歴のある患者では、インヒビターが発生しやすい傾向があることを示唆する結果と考える。しかし、本剤の投与によるインヒビター発生については、使用上の注意の重要な基本的注意の項において既に注意喚起していることから、現時点で新たな対応の必要はないと考えている。

カテーテルを挿入した症例における副作用発現割合は 52.9%（9/17 例）であり、カテーテルを挿入していない症例における副作用発現割合 14.0%（13/93 例）と比べて高かった。しかし、副作用が発現した 9 例のうち 7 例では、カテーテルの挿入前に副作用が発現しており、カテーテルの挿入との関連は否定されている。したがって、カテーテルの挿入は副作用発現に影響を及ぼす背景因子ではないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に影響を及ぼす背景因子について現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。

3-1-2 有効性

PUPs を対象とした有効性については、安全性解析対象症例全例が解析対象とされた。

有効性の評価は、出血時投与（101 例）及び定期投与（87 例）のそれぞれについて、観察期間（原則 2 年間以上）の間、担当医により 6 か月ごとに行われた。有効性の評価は、調査実施中の評価基準の変更及び有効率の算出方法を含め、使用成績調査と同じ方法で行われた。なお、旧基準が 1 度でも用いられた症例は、出血時投与では 101 例中 5 例、定期投与では 87 例中 4 例であった。当該症例における観察期間中最も悪い判定は、出血時投与では有効 1 例、著効 4 例であり、定期投与ではやや有効及び有効各 1 例、著効 2 例であった。

新基準での評価を行った症例における出血時投与及び定期投与の有効率は、それぞれ 88.5%（85/96 例）及び 89.2%（74/83 例）であった。また、定期投与のみを行った 11 例における月間出血回数の平均値（範囲）は 0.49（0.0～1.0）回であった。当該有効率及び出血回数は、PTPs を対象とする使用成績調査における有効率及び出血回数（出血時投与の有効率：94.9%（149/157 例）、定期投与の有効率：92.7%（228/246 例）、定期投与の月間出血回数：0.75（0.0～8.3）回）と同程度であった（「2. 使用成績調査の概要、2-2 有効性」の項参照）。

出血時投与及び定期投与の有効性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、体重、FVIII 活性、合併症の有無及び併用薬剤の有無について、有効率との関連が検討された。その結果、出血時投与の有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子として、年齢及び併用薬剤の有無が検出された（それぞれ χ^2 検定及び Fisher の正確検定、 $p < 0.05$ ）。当該結果について、申請者は以下のように説明をしている。

15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、及び 65 歳以上の症例における出血時投与の有効率は、それぞれ 90.1%（82/91 例）、50.0%（2/4 例）及び 100%（1/1 例）であり、15 歳以上 65 歳未満の症例の有効率が低かった。しかし、本調査における 15 歳以上の症例数は少なく、現時点で年齢が出血時

投与の有効性に影響を及ぼすとは判断できないと考える。

併用薬剤の投与を受けている症例における出血時投与の有効率は 79.4% (27/34 例) であり、併用薬剤の投与を受けていない症例における出血時投与の有効率 93.5% (58/62 例) に比べて低かった。しかし、本調査の結果からは有効性に影響したと考えられる併用薬剤は特定できず、また、出血の重症度や合併症等の併用薬剤以外の要因が考えられ、併用薬剤の有無と本剤の出血時投与の有効性との関連は明確でないと考える。

以上より、本剤の出血時投与の有効性における年齢及び併用薬剤の有無の影響について、現時点で新たな対応の必要はないと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

3-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者及び肝機能障害を有する患者）については、本調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。当該検討結果について、申請者は以下のように説明している。なお、本調査において、妊産婦及び腎機能障害を有する患者への本剤の使用例はなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 108 例が収集された。小児の副作用発現割合は 20.4% (22/108 例) であり、15 歳以上の症例における副作用発現割合 16.7% (1/6 例) と同程度であった。また、小児における出血時投与及び定期投与の有効率はそれぞれ 90.1% (82/91 例) 及び 88.6% (70/79 例) であり、15 歳以上の症例における出血時投与及び定期投与の有効率（それぞれ、60.0% (3/5 例) 及び 100% (4/4 例)）と同程度であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。当該症例に副作用の発現はなく、出血時投与の有効性（観察期間中最も悪い判定）は「著効」であった。なお、当該症例において定期投与は実施されなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。当該症例に副作用の発現はなく、出血時投与の有効性（観察期間中最も悪い判定）は「有効」であった。なお、当該症例において定期投与は実施されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、検討された特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性に関して現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

3-2 免疫寛容導入療法に関する調査

収集された 16 例全症例が安全性解析対象とされた。副作用は 1 例に 1 件（6.3% (1/16 例)）認められ、発現した副作用は第 VIII 因子抑制であった。当該副作用は重篤な副作用として報告されており、転帰は軽快であった。なお、本調査における死亡例は認められなかった。

有効性については、安全性解析対象から、有効性を評価するための情報が得られなかった 2 例を除く 14 例が解析対象とされた。有効性の評価は、インヒビター値の陰性化（各施設の基準に準

じた判定)の達成とされ、有効性解析対象症例のうち、インヒビター値が陰性となった症例の割合は、57.1% (8/14 例)であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。

3-3 手術時投与に関する調査

収集された 58 例 (74 件の手術) 全症例が安全性解析対象とされた。副作用は 7 例に 8 件認められ、副作用発現割合は、12.1% (7/58 例)であった。発現した副作用は、第 VIII 因子抑制が 3 件、貧血が 2 件、状態悪化、肝機能異常及び術後貧血が各 1 件であった。重篤な副作用は 3 例に 4 件認められ、その内訳は、第 VIII 因子抑制が 3 件及び状態悪化が 1 件であった。重篤な副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、本調査における死亡例は認められなかった。また、重篤な副作用のうち、未知の副作用は認められなかった。

有効性については、安全性解析対象症例全例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医により「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階の評価基準で判定された。その結果、手術時投与の有効率 (有効性解析対象症例における手術件数のうち、「著効」又は「有効」とされた件数の割合) は 98.6% (73/74 件)であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4.副作用及び感染症」の項に記載する。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 144 例 187 件であり、内訳は使用成績調査 12 例 20 件、特定使用成績調査 30 例 39 件、自発報告 102 例 128 件であった。重篤な副作用は 123 例 147 件であり、2 件以上認められた副作用は、第 VIII 因子抑制が 111 件、状態悪化が 5 件、死亡が 4 件、出血時間延長が 3 件及び多臓器不全が 2 件であった。重篤な副作用のうち、転帰が回復又は軽快でない症例、並びに未知の副作用について、申請者は次のように説明している。

再審査期間中に認められた重篤な副作用のうち、58 例 69 件の転帰が、死亡、不明又は未回復であった (転帰「死亡」: 死亡が 4 件、胃腸出血、出血性ショック及び多臓器不全が各 1 件、転帰「不明」: 第 VIII 因子抑制が 17 件、アシドーシス、関節膿瘍、筋肉内出血、痙攣発作、血腫、出血、出血時間延長、状態悪化、多臓器不全、敗血症及び皮下出血が各 1 件、転帰「未回復」: 第 VIII 因子抑制が 34 件)。

重篤な副作用のうち転帰が死亡であった副作用について、「死亡」と報告された 4 件のうち 3 件は、HIV 感染等の合併症の影響が考えられ、残る 1 件は、情報が少なく本剤との関連の評価が困難であった。転帰が死亡であったその他の副作用 (胃腸出血、出血性ショック及び多臓器不全) は、原疾患である血友病による出血の影響が考えられた。

重篤な副作用のうち転帰が不明又は未回復であった副作用について、アシドーシス、痙攣発作及び多臓器不全の各 1 件は、いずれも同一症例の硬膜下血腫除去のための手術後に発現している

ことから、当該手術による影響が考えられた。関節膿瘍及び敗血症の各 1 件は、「死亡」と報告された 4 件のうちの 1 件と同一症例で発現しており、手術部位の化膿に起因する術後合併症と考えられた。出血の 1 件は転帰が死亡であった「出血性ショック」と同一症例で発現しており、原疾患である血友病による出血の影響が考えられた。その他の重篤な副作用のうち転帰が不明又は未回復であったもの（第 VIII 因子抑制が 51 件、筋肉内出血、血腫、出血時間延長、状態悪化及び皮下出血が各 1 件）については、いずれもインヒビターの発生、又はインヒビターの発生が原因と考えられる副作用であった。本剤投与によるインヒビター発生リスクについては、添付文書において既に注意喚起を行っている。

再審査期間中に認められた重篤な副作用のうち、未知の副作用は 16 例 26 件（死亡が 4 件、多臓器不全が 2 件、アシドーシス、胃腸出血、肝機能異常、関節膿瘍、筋肉内出血、血小板数減少、健忘、出血、出血性ショック、深部静脈血栓症、腎機能障害、創傷出血、脳出血、播種性血管内凝固、敗血症、肺炎球菌性髄膜炎、肺塞栓症、皮下出血、腹痛及び痙攣発作が各 1 件）であった。死亡、多臓器不全、アシドーシス、胃腸出血、関節膿瘍、筋肉内出血、出血、出血性ショック、敗血症、皮下出血及び痙攣発作は、転帰が死亡、不明又は未回復であった症例に関する説明で述べたとおりであり、創傷出血は、インヒビターの発生が原因と考えられた。その他の副作用は、併用薬剤の影響や情報不足等により本剤との関連は明確でないと考える。したがって、現時点で新たな対応の必要はなく、引き続き情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、再審査期間終了日から平成 28 年 3 月 18 日までの期間に機構に報告された副作用発現状況、並びに新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明している。

再審査期間終了以降、平成 28 年 3 月 18 日までに機構に報告された重篤な副作用は 34 例 48 件であり、その内訳は、第 VIII 因子抑制が 30 件、死亡が 4 件、出血が 3 件、肝機能異常、筋肉内出血、挫傷、出血性関節症、腎盂腎炎、腎血腫、転倒、動脈出血、腸閉塞、貧血及び末梢腫脹が各 1 件であった。当該重篤な副作用のうち、未知の副作用は死亡が 4 件、出血が 3 件、肝機能異常、筋肉内出血、挫傷、腎盂腎炎、腎血腫、転倒、動脈出血、腸閉塞、貧血及び末梢腫脹が各 1 件であるが、原疾患や合併症の影響、情報不足等により本剤投与との関連は明確でなく、いずれの副作用についても現時点で新たな対応の必要はないと考える。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 3 月 18 日までに、国内における感染症症例の報告はない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 3 月 18 日までに、相互作用が疑われる副作用発現例や相互作用に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 28 年 3 月 18 日現在、米国、英国、ドイツ、フランスを含む 66 か国で承認、販売

されている。再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 3 月 18 日までの間、海外における包装の誤表示(1000 単位製剤 1 ロットの外箱に、「250 単位」と表記された)による回収を除き、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。また、再審査期間中に 3 報の措置報告が報告され、当該報告のうち、2 報は本剤投与によるインヒビター及び過敏症に関する欧州の製品概要(SmPC)の改訂に関する報告、1 報は米国における有害事象 40 件の報告遅延に関する報告であった。申請者は、本剤投与によるインヒビター及び過敏症のリスクについては、使用上の注意において注意喚起が既になされており、また、米国で報告の遅延が認められた有害事象 40 件はいずれも使用上の注意から予測できる第 VIII 因子抑制であったことから、新たな対応は不要であると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 28 年 3 月 18 日までに、機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。

以上