

再審査報告書

令和 5 年 10 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|---|
| 販 売 名 | ① ベネフィクス静注用 500 ② ベネフィクス静注用 1000 ③ ベネフィクス静注用 2000 ④ ベネフィクス静注用 3000 |
| 有 効 成 分 名 | ノナコグアルファ（遺伝子組換え） |
| 申 請 者 名 | ファイザー株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）患者における出血傾向の抑制 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg)〕に応じて適宜増減する。 |
| 承 認 年 月 日 | ①②③平成 21 年 10 月 16 日 ④平成 25 年 9 月 2 日 |
| 再 審 査 期 間 | ①②③10 年 ④ ①の残余期間（平成 25 年 9 月 2 日～令和元年 10 月 15 日） |
| 承 認 条 件 | 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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本剤を使用した全症例を対象とした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。 |
| 備 考 | ①②③ワイス株式会社からファイザー製薬株式会社等を経て、令和 2 年 9 月 1 日付でファイザー株式会社へ製造販売承認が承継されている。ベネフィクス静注用 250 は平成 23 年 7 月 27 日付で承認整理されている。 |

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、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、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

ベネフィクス静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査（以下、「本調査」）が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| ベネフィクス 使用成績調査〔全例調査〕（プロトコル No.3090X1-4415） | |
|---|--|
| 目的 | 市販後の一定期間、本剤を投与されたすべての患者を対象として、製造販売後の使用実態下において以下の事項等を調査する。 1) 有害事象の発現状況 2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因 3) 有効性 |
| 重点調査項目 | インヒビター発現率、薬効減弱、アレルギー反応、血栓形成 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与されたすべての血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）患者 |
| 実施期間 | 平成 22 年 1 月～平成 28 年 12 月 |
| 目標症例数 | 300 例（うち PUPs ¹⁾ 20 例） |
| 観察期間 ³⁾ | PTPs ²⁾ ：本剤の投与開始日から 1 年間 PUPs：本剤の投与開始日から 2 年間 |
| 実施施設数 | 173 施設 |
| 収集症例数 | 314 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 312 例（うち PUPs 28 例） |
| 有効性解析対象症例数 | 285 例（うち PUPs 28 例） |
| 備考 | 1) 本剤投与前の本剤以外の血液凝固第 IX 因子製剤の総投与日数が 3 exposure days（実投与日数）までの患者（Previously untreated patients）2) 既に血液凝固第 IX 因子製剤で治療が開始されている患者（Previously treated patients）3) 6 カ月ごとの分冊型調査票を用いて調査を行い、6 カ月時点 316 例、12 カ月時点 262 例、18 カ月時点 19 例、24 カ月時点 17 例の調査票に基づき報告された |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査では 7 例 11 件の副作用が発現し、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 2.2%（7/312 例）であった。副作用発現症例はすべて PTPs であり、PUPs に副作用は認められなかった。本調査において発現した副作用は、頭痛 2 件、てんかん、浮動性めまい、咳嗽、呼吸困難、悪心、発疹、蕁麻疹、注射部位そう痒感及び抗第 IX 因子抗体陽性が各 1 件であった。

承認時までに実施した国内第 I / II 相試験（C9623-21-JP 試験、症例数 3 例）において副作用は認められていない。また、患者背景は異なるため直接比較は困難なものの、承認時までに実施し

た海外第Ⅲ相試験（3090A1-304-WW 試験）の副作用発現割合 8.8%（3/34 例）と比較しても本調査の副作用発現割合は高くはなく、認められた副作用の種類に特徴的なものもないことから、安全性上特筆すべき事項はないと考えた。

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目として、インヒビター発現率、薬効減弱、アレルギー反応及び血栓形成を設定した。

重点調査項目のうち、血栓形成が認められた症例はなかった。

インヒビター及び薬効減弱は PTPs の同一症例に 1 例認められた。当該症例は過去に他剤投与時にインヒビター（抗第 IX 因子抗体陽性）の発現歴があり、当該他剤で実施していた免疫寛容療法を本剤に切り替えて継続している際に再度インヒビターが検出されるとともに薬効減弱が認められた症例であり、当該症例の本調査における観察終了時点で転帰は未回復であった。このほか、本剤投与により新たに発生したインヒビターの報告はなかった。

アレルギー反応は PTPs に 3 例 3 件認められた。その内訳は、蕁麻疹、発疹及び注射部位そう痒感が各 1 例であり、いずれの症例も非重篤で転帰は回復であった。

以上、重点調査項目についても、安全性上特筆すべき事項はないと考えた。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 116 例 180 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 93 例 128 件、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 42 例 52 件であった。また、予測できない非重篤な副作用は 46 例 71 件であった。なお、感染症¹⁾ 報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で発現総数 3 件以上）は表 2 のとおりであった。いずれも患者背景等の他の要因が考えられる、又は情報が十分ではないことより本剤との関連性を特定できないものであることから、現時点では特段の対応は不要と考えた。

また、再審査期間中に収集した転帰死亡の副作用は 4 例 4 件（死亡 3 件、突然死 1 件）であった。いずれも剖検の有無は不明であり、本剤投与情報、経過等の詳細情報は得られておらず、本剤との関連性は特定できなかった。

表 2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用の発現状況

| 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 | 74 | 122 | 42 | 52 | 45 | 70 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 24 | 31 | 15 | 17 | 12 | 14 |
| 挫傷 | 8 | 8 | 8 | 8 | 0 | 0 |
| 損傷 | 7 | 7 | 2 | 2 | 5 | 5 |
| 転倒 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 靱帯捻挫 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 22 | 27 | 3 | 3 | 19 | 24 |
| 関節痛 | 8 | 8 | 1 | 1 | 7 | 7 |
| 四肢痛 | 7 | 8 | 0 | 0 | 7 | 8 |

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 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

| | | | | | | |
|-------------------|----|----|---|---|----|----|
| 関節腫脹 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 背部痛 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 | 20 | 7 | 7 | 12 | 13 |
| 死亡 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 末梢腫脹 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 7 | 4 | 5 | 2 | 2 |
| 紫斑 | 2 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 |
| 血腫 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |

MedDRA/J version 22.0

以上の検討から、申請者は現時点で更なる安全確保措置を講ずる必要はない旨説明している。

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

本剤の出血時並びに手術時及び抜歯等の処置時における補充療法の有効性評価は、出血時については出血エピソードにおける止血に要した投与回数、及び出血エピソードの各治療的投与に対する主観的評価を、手術時及び抜歯等の処置時については出血量及び輸血の必要性を考慮し、表 3 に示す「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階及び「判定不能」（有効性評価が不可能である状態）で担当医師による評価を行うこととされた。

定期補充療法及び短期の定期的な補充療法の有効性評価においては、上記のほか定期補充療法実施中の出血エピソード回数も考慮して同様に表 3 に示す基準で担当医師による評価が行われている。

表 3 有効性評価基準

| | |
|------|--|
| 著効 | 十分満足できる効果（同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤で得られる最も良い効果と同等でかつ同程度に迅速な改善が得られた。） |
| 有効 | 満足できる効果（同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤でよくみられる効果と同等でかつ同程度に迅速な改善が得られた。） |
| やや有効 | 満足できるとはいえない効果（同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤でよくみられる効果より劣る。） |
| 無効 | 全く改善しない（出血の原因となる他の因子がない状態で、日常的に止血管理が困難であった。） |

5.1.1 出血時補充療法

有効性解析対象症例 285 例のうち、出血時補充療法は 112 例（PTPs 97 例、PUPs 15 例）で計 1161 回の出血エピソードに実施され、671 件の有効性評価が得られた。

医師による有効性評価総数 671 件の内訳は、著効 33.4%（224 件）、有効 60.4%（405 件）、やや有効 5.4%（36 件）、無効 0.3%（2 件）及び判定不能 0.6%（4 件）であり、止血効果における有効率（著効＋有効）は 93.7%であった（表 4）。症例ごとに最も頻度が多い評価（最頻値）、最も悪い評価（最小値）、及び最も良い評価（最大値）を集計した有効性評価を表 5 に示す。出血時補充療法を実施した症例の出血回数、投与回数及び止血に要した投与回数の要約統計量の中央値はそれ

ぞれ 6 回、11 回、1.43 回であった。

表 4 出血時補充療法の 4 段階有効性評価結果

| | PTPs | PUPs | 合計 |
|--------------|------------|-----------|------------|
| 実施症例数 (例) | 97 | 15 | 112 |
| 有効性評価総数 (件) | 592 | 79 | 671 |
| 著効 (件 (%)) | 185 (31.3) | 39 (49.4) | 224 (33.4) |
| 有効 (件 (%)) | 368 (62.2) | 37 (46.8) | 405 (60.4) |
| やや有効 (件 (%)) | 34 (5.7) | 2 (2.5) | 36 (5.4) |
| 無効 (件 (%)) | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.3) |
| 判定不能 (件 (%)) | 3 (0.5) | 1 (1.3) | 4 (0.6) |

表 5 出血時補充療法の症例ごとの 4 段階有効性評価結果 (症例数 (%))

| | 最頻値 | | | 最小値 | | | 最大値 | | |
|-------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|---------------|
| | PTPs (257 例) | PUPs (28 例) | 合計 (285 例) | PTPs (257 例) | PUPs (28 例) | 合計 (285 例) | PTPs (257 例) | PUPs (28 例) | 合計 (285 例) |
| 実施症例数 | 97 (37.7) | 15 (53.6) | 112 (39.3) | 97 (37.7) | 15 (53.6) | 112 (39.3) | 97 (37.7) | 15 (53.6) | 112 (39.3) |
| 著効 | 28 (28.9) | 8 (53.3) | 36 (32.1) | 17 (17.5) | 7 (46.7) | 24 (21.4) | 48 (49.5) | 11 (73.3) | 59 (52.7) |
| 有効 | 60 (61.9) | 6 (40.0) | 66 (58.9) | 63 (64.9) | 6 (40.0) | 69 (61.6) | 46 (47.4) | 3 (20.0) | 49 (43.8) |
| やや有効 | 9 (9.3) | 1 (6.7) | 10 (8.9) | 15 (15.5) | 2 (13.3) | 17 (15.2) | 3 (3.1) | 1 (6.7) | 4 (3.6) |
| 無効 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1) | 0 (0.0) | 2 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 判定不能 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

5.1.2 手術及び抜歯等の処置時の補充療法

安全性解析対象症例 312 例のうち、手術及び抜歯等の処置時の補充療法は 23 例 (PTPs 12 例、PUPs 9 例、その他の疾患 2 例) に 30 件行われた。その他疾患 2 例 2 件を除く 21 例 28 件の有効性評価は、著効 35.7% (10 件)、有効 64.3% (18 件) であり、止血効果における有効率 (著効 + 有効) は 100.0% であった (表 6)。

表 6 手術及び抜歯等の処置時の補充療法の 4 段階有効性評価結果

| | PTPs | PUPs | 合計 |
|--------------|-----------|----------|-----------|
| 実施症例数 (例) | 12 | 9 | 21 |
| 有効性評価総数 (件) | 15 | 13 | 28 |
| 著効 (件 (%)) | 5 (33.3) | 5 (38.5) | 10 (35.7) |
| 有効 (件 (%)) | 10 (66.7) | 8 (61.5) | 18 (64.3) |
| やや有効 (件 (%)) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 無効 (件 (%)) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 判定不能 (件 (%)) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

5.1.3 定期補充療法

本調査においては、定期補充療法が実施された症例も収集されており (185 例 (うち PTPs 172 例、PUPs 13 例))、定期補充療法期間中の出血エピソード回数、出血エピソードにおける止血に要した投与回数、出血エピソードの各治療的投与に対する主観的評価を総合して表 3 に示す 4 段階及び「判定不能」の基準で 6 カ月ごとに担当医師による評価が 355 件行われた結果、著効又は有効は 95.5% (339 件) であった。

以上の検討から、申請者は有効性について新たな懸念点は認められない旨説明している。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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1件であり、研究報告はなかった。該当する措置報告（平成22年4月13日付報告）は、外国（米国）における国内未承認薬との処方過誤に関する報告であり、情報入手時点で対応要否等に係る検討を行い、同様の投薬過誤が起こる可能性はないため、国内での措置は不要と判断している。再審査申請時点で新たに対応が必要な事案はない。

7. その他

承認審査時の議論を踏まえ、製造販売後2年を目処に評価検討を行い、収集した情報を適切に医療現場に情報提供するとしていた件について、申請者は、本調査の中間解析時点における177例の患者背景、平均投与量、安全性、有効性評価、第IX因子上昇率等の調査概要について、適正使用情報のリーフレットとして医療機関に情報提供を行った旨、説明している。

8. 機構の評価

機構は、以上の使用成績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、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上