

再審査報告書

令和 5 年 12 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イロクテイト静注用 250 ② イロクテイト静注用 500 ③ イロクテイト静注用 750 ④ イロクテイト静注用 1000 ⑤ イロクテイト静注用 1500 ⑥ イロクテイト静注用 2000 ⑦ イロクテイト静注用 3000 ⑧ イロクテイト静注用 4000
有 効 成 分 名	エフラロクトグ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、1 日目に体重 1 kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1 kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1 kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1 kg 当たり 65 国際単位を投与する。
承 認 年 月 日	①～⑦平成 26 年 12 月 26 日 ⑧ 平成 30 年 12 月 12 日
再 審 査 期 間	①～⑦8 年 ⑧ 残余期間（平成 30 年 12 月 12 日～令和 4 年 12 月 25 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*：平成 29 年 2 月 1 日付でバイオベラティブ・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社に承継された。

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、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、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

イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に中和抗体（インヒビター）の発生が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更され、血栓塞栓症が重要な潜在的リスクに追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・ 中和抗体（インヒビター）の発生	・ ショック、アナフィラキシー ・ 血栓塞栓症	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査	・ 該当なし	・ 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の長期日常使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の実施を受託した医療機関において発売開始日以降に本剤の投与を受けた既治療の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者及びすべての未治療の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者。周術期における本剤の投与を受けた患者、心血管系イベントの既往歴がある患者も含む。
実施期間	平成 27 年 3 月～令和 2 年 10 月
目標症例数	既治療例：100 例、未治療例：20 例
観察期間	既治療例：本剤投与開始から 1 年、未治療例：本剤投与開始から 2 年
実施施設数	79 施設
収集症例数	165 症例（既治療例：141 例、未治療例：24 例）
安全性解析対象症例数	145 症例（既治療例：122 例、未治療例：23 例）
有効性解析対象症例数	136 症例*（既治療例：113 例、未治療例：23 例）
備考	*：安全性解析対象症例より既治療例の 9 例（有効性評価が未記載の 8 例、投薬状況が不明な 3 例（重複含む））が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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. 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象 145 例における副作用発現割合は 4.8% (7/145 例)、主な副作用（MedDRA 基本語別で 3 例以上）は第 VIII 因子抑制 2.1% (3/145 例) であり、承認時の国際共同第 III 相試験（以下、「997HA301 試験」）の日本人集団における副作用発現割合 14.3% (2/14 例) よりも高くなかった。安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク¹⁾に関連する副作用の発現状況は、表 4 のとおりであり、中和抗体（インヒビター）の発生 3 例はすべて第 VIII 因子抑制であった。本剤投与中に中和抗体（インヒビター）が発生する可能性がある旨は添付文書に記載済みであり、新たな対応は必要ないと考える。

表 4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	145 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
中和抗体（インヒビター）の発生*1	2 (1.4)	1 (0.7%)
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー*2	0	0

MedDRA/J Version (23.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

*1：PT の第 VIII 因子抑制、抑制抗体、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陽性、抗第 VIII 因子抗体増加及び抗第 VIII 因子抗体陽性

*2：SMQ（狭域）の過敏症、アナフィラキシー及びアナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態

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」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 83 例 124 件であった。なお、感染症²⁾ 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（MedDRA 基本語別で総数 2 例以上）は表 5 のとおりであり、出血関連事象（出血、内出血、歯肉出血、皮下出血、出血性関節症）については血液凝固第 VIII 因子欠乏患者の基礎疾患の影響が考えられた。急性心筋梗塞等の血栓塞栓症については、併用薬や合併症の影響等が考えられ、現時点では本剤との因果関係を明確に示唆するものではないと考えるが、今後も引き続き安全性情報の収集に努める。その他の副作用についても本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないこと等から、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

1) 再審査申請時の医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとされている血栓塞栓症は、本調査終了後に追加されたため、本調査の安全性検討事項には含まれない。

2) 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

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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	83	124	56	71	41	53
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	7	7	7	7	0	0
肝細胞癌	3	3	3	3	0	0
神経系障害	9	9	4	4	5	5
傾眠	2	2	0	0	2	2
心臓障害	3	3	3	3	0	0
急性心筋梗塞	2	2	2	2	0	0
血管障害	28	31	26	27	4	4
静脈障害	2	2	0	0	2	2
出血	26	27	24	25	2	2
内出血	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	15	18	5	5	11	13
歯肉出血	8	8	0	0	8	8
嘔吐	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	3	3	0	0	3	3
皮下出血	2	2	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害	19	25	13	15	10	10
出血性関節症	16	17	12	13	4	4
関節硬直	3	3	0	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症	8	11	4	4	6	7
転倒	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (25.1)

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。

本調査の有効性は、担当医師により「著効」、「有効」、「やや有効」及び「無効」と評価³⁾され、著効及び有効を「有効」、やや有効及び無効を「無効」と分類し、有効率を算出した。有効性解析対象症例 136 症例について、既治療例は表 6、未治療例は表 7 のとおりであった。既治療例の有効率は 94.7% (107/113 例)、各療法で 80%以上であった。なお、承認時までの臨床試験 (997HA301 試験) の日本人サブ解析 (既治療例 14 例) における出血時補助療法にて、「Excellent」又は「Good」と判定⁴⁾された場合を「有効」とした際の有効率は 83.8% (31/37 回) であった。

³⁾ 本調査の有効性の評価は以下のとおりである。

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 VIII 因子製剤で得られるもっともよ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 VIII 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 VIII 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。

⁴⁾ 997HA301 試験における有効性基準は以下のとおりである。

Excellent：初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が急激に軽減、及び／又は出血症状が急激に改善した。

Good：初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が明らかに軽減、及び／又は出血症状が明らかに改善したが、完全な回復には 24～48 時間後に 2 回以上の投与が必要になる可能性があった。

Moderate：初回投与から約 8 時間以内に、疼痛が軽減、又は出血症状が改善する効果がおそらく又はわずかに得られたが、2 回以上の投与を必要とした。

No Response：初回投与から約 8 時間以内に、改善がなかった、又は症状の悪化を認める。

表 6 既治療例における有効性

	症例数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	有効例 (有効率)
有効性解析対象症例	113	63 (55.8)	44 (38.9)	5 (4.4)	1 (0.9)	107 (94.7)
定期補充療法	106	60 (56.6)	41 (38.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	101 (95.3)
出血時から定期補充療法へのスイッチ (1回のみ)	1	0	1 (100)	0	0	1 (100)
出血時補充療法	5	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	4 (80.0)
その他の療法	1	0	1 (100)	0	0	1 (100)

表 7 未治療例における有効性

	症例数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	有効例 (有効率)
有効性解析対象症例	23	11 (47.8)	11 (47.8)	0	1 (4.3)	22 (95.7)
定期補充療法	15	6 (40.0)	8 (53.3)	0	1 (6.7)	14 (93.3)
出血時から定期補充療法へのスイッチ (1回のみ)	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	4 (100)
出血時補充療法	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (100)
その他の療法	1	1 (100)	0	0	0	1 (100)

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後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、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、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上