

再審査報告書

令和 8 年 1 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イデルビオン静注用 250 ② イデルビオン静注用 500 ③ イデルビオン静注用 1000 ④ イデルビオン静注用 2000 ⑤ イデルビオン静注用 3500
有 効 成 分 名	アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	CSL ベーリング株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{※1}	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。
承 認 年 月 日	1. ①～④ 平成 28 年 9 月 28 日 2. ⑤ 令和元年 8 月 21 日（剤形の追加） 3. ①～⑤ 令和 2 年 8 月 21 日（用法・用量の変更）
再 審 査 期 間	1. ①～④ 8 年 2. ⑤ 1.の残余期間（令和元年 8 月 21 日～令和 6 年 9 月 27 日） 3. ①～⑤ 1.の残余期間（令和 2 年 8 月 21 日～令和 6 年 9 月 27 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	^{※1} 初回承認時の用法・用量は以下のとおり。 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 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、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を超えないこと。

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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該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

イデルピオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000 及び同静注用 3500（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、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

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
・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	使用実態下における以下の事項を収集し、本剤の品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用発生状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 (4) 重点調査項目（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症、インヒビターの発生を含む）に関連する副作用の発生状況
安全性検討事項	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
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	本剤の投与を受けたすべての血液凝固第 IX 因子欠乏患者
実施期間	平成 29 年 6 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	70 例
観察期間	2 年間（再登録症例は追加で 2 年間）※
実施施設数	46 施設
収集症例数	111 例（別途再登録症例 15 例）
安全性解析対象症例数	111 例（別途再登録症例 15 例）
有効性解析対象症例数	102 例（定期的補充 94 例、出血時補充 52 例、手術時出血管理 21 例（重複あり））
備考	※用法・用量の変更（令和 2 年 8 月 21 日承認）により、21 日に 1 回投与が可能となったことを踏まえ、2 年間の観察期間終了後も投与継続している症例について再登録を行い、追加で 2 年間の観察を行った。

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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、表4のとおりであった。

重篤なインヒビターの発生が認められた3例は、いずれも15歳未満かつ血友病Bに対する治療歴を有する症例であった。インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症はいずれも「使用上の注意」において注意喚起を実施しており、発現傾向等にも著しい変化はないことから、現時点で追加の安全対策は不要と判断するが、今後も情報収集に努める。

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	111	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
インヒビターの発生 ^{※1}	3 (2.7)	0 (0)
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー ^{※2}	0	2 (1.8)
血栓塞栓症 ^{※3}	0	1 (0.9)

MedDRA/J version (27.0)

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：抗第IX因子抗体増加、抗第IX因子抗体陽性、抗第X因子活性異常、抗第X因子活性上昇、抗第X因子抗体陽性、抗体検査陽性、薬物半減期短縮、薬物特異性抗体陽性、第IX因子抑制、第X因子抑制、抗第IX因子を有する血友病B、抑制抗体陽性、中和抗体陽性、非中和抗体陽性、治療下の抗体増強陽性

※2：SMQ：ショック（狭域）、アナフィラキシー反応（狭域）、過敏症（狭域）

※3：SMQ：塞栓および血栓

使用成績調査における副作用発現割合は7.2%（8/111例）であり、認められた副作用は、第IX因子抑制3例、蕁麻疹2例、頸静脈血栓症、腹痛、紅斑、滑液嚢腫、筋肉内血腫、尿管結石症及び発熱各1例で、第IX因子抑制3例及び筋肉内血腫1例を除き、いずれも非重篤であった。

再登録症例における副作用発現割合は20.0%（3/15例）であり、認められた副作用は神経根障害、背部痛及び鷺足炎各1例で、いずれも非重篤であった。

投与期間中に1回以上21日間隔で投与された症例（37.8%、42/111例）における副作用発現割合は4.8%（2/42例）であり、発現した副作用は腹痛及び蕁麻疹各1例であった。これらの副作用は、19歳以上の症例で認められ、12歳未満及び12歳以上18歳以下の症例では副作用は認められなかった。なお、再登録症例においては21日間隔で投与された症例は認められなかった。

承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合10.0%（1/10例）と比較して、使用成績調査における副作用発現割合は同程度であり、「使用上の注意」から予測できない特定の副作用が発現している傾向も認められないことから、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。

¹⁾ 国際共同非盲検第II/III試験（3001試験）における日本人症例の結果

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 31 例 45 件、非重篤 55 例 86 件であり、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 5 例 8 件であった。なお、感染症報告²⁾はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 3 例以上）は表 5 のとおりであった。これらの副作用について、本剤との因果関係、患者背景等を考慮した結果、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

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	82	131	31	45	55	86
血管障害	8	9	8	9	0	0
出血	7	8	7	8	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害	4	6	0	0	4	6
鼻出血	4	6	0	0	4	6
筋骨格系および結合組織障害	20	29	10	18	10	11
関節痛	5	5	1	1	4	4
出血性関節症	7	14	7	14	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16	20	2	2	14	18
異常感	3	3	0	0	3	3
発熱	3	3	0	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症	18	25	6	6	12	19
挫傷	5	5	0	0	5	5
損傷	3	6	2	2	1	4
転倒	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (27.0)

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。

使用成績調査における有効性は、定期的補充投与、出血時補充投与及び手術時出血管理について、それぞれ検討した。評価は、調査担当医師による「有効」、「無効」、「評価不能」の 3 段階³⁾で行い、その結果は表 6～表 8 のとおりであった。承認時までの臨床試験における結果とは、有効性の評価基準が異なるため直接の比較は困難であるものの、使用成績調査における定期的補充投与、出血時補充投与及び手術時出血管理について「有効」とされた割合はいずれも 98%以上であり、有効性について特段の懸念は認められなかった。

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

³⁾ 本剤治療中（投与中）の血液凝固第 IX 因子活性値、出血傾向の抑制状況、止血に要した本剤投与回数等から、調査担当医師が総合的に評価した。

表 6 使用成績調査における有効性（定期的補充投与）

観察期間の区分 ⁴⁾	対象例数	例数 (%)			
		有効	無効	評価不能	不明・未記載
～6 カ月	94	93 (98.9)	0	1 (1.1)	0
7 カ月～12 カ月	91	90 (98.9)	0	1 (1.1)	0
13 カ月～18 カ月	89	88 (98.9)	0	0	1 (1.1)
19 カ月～24 カ月	86	85 (98.8)	0	1 (1.2)	0

表 7 使用成績調査における有効性（出血時補充投与）

対象例数	対象件数	件数 (%)			
		有効	無効	評価不能	不明・未記載
52	209	206 (98.6)	3 (1.4)	0	0

表 8 使用成績調査における有効性（手術時出血管理投与）

観察期間の区分 ⁴⁾	対象例数	例数 (%)			
		有効	無効	評価不能	不明・未記載
～6 カ月	9	9 (100.0)	0	0	0
7 カ月～12 カ月	7	7 (100.0)	0	0	0
13 カ月～18 カ月	3	3 (100.0)	0	0	0
19 カ月～24 カ月	6	6 (100.0)	0	0	0

6. 措置報告及び研究報告

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。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

⁴⁾ 調査票が 6 カ月ごとに分冊とされていたことから、有効性解析対象症例のうち分冊ごとに調査票が固定され、かつ該当する投与方法があった症例を、観察期間の区分ごとの対象例数とした。