

審査報告書

平成 25 年 4 月 3 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、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ノボセブン HI 静注用 1mg、同 2mg、同 5mg
[一 般 名]	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、活性型血液凝固第 VII 因子（遺伝子組換え）1.1mg、同 2.1mg、同 5.2mg を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 7 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	ワクチン等審査部

審查結果

平成25年4月3日

〔販 売 名〕	ノボセブン HI 静注用 1mg、同 2mg、同 5mg
〔一 般 名〕	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 11 月 30 日
〔審 査 結 果〕	

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」における「軽度から中等度の出血に対しては 270µg/kg（13.5KIU/kg）を単回投与することができる。*」の用法・用量の追加に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制 <u>後天性血友病患者の出血抑制</u> 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 (取消線部削除、下線部追加)
---------	---

〔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、2～5 分かけて静脈内に注射する。

- 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制*
- 初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
- なお、軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。

* 承認情報提供時に訂正

- 後天性血友病患者の出血抑制
初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60 $\sim$ 120 μ g/kg (3 $\sim$ 6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2 $\sim$ 3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
- 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
 15 $\sim$ 30 μ g/kg (0.75 $\sim$ 1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4 $\sim$ 6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
- 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制
 80 $\sim$ 120 μ g/kg (4.0 $\sim$ 6.0KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5 $\sim$ 2.5 時間ごとに投与する。
 (取消線部削除、下線部追加)

審査報告

平成 25 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノボセブン HI 静注用 1mg、同 2mg、同 5mg
[一 般 名]	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、活性型血液凝固第 VII 因子（遺伝子組換え）1.1mg、同 2.1mg、同 5.2mg を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制 <u>後天性血友病患者の出血抑制</u> 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制* （下線部追加）
[申請時用法・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、2～5 分かけて静脈内に注射する。

- 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制
初回投与量は 90 μ g/kg（4.5KIU/kg）とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg（3～6KIU/kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。なお、軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg（13.5KIU/kg）を単回投与することができる。
- 後天性血友病患者の出血抑制
初回投与量は 90 μ g/kg（4.5KIU/kg）とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg（3～6KIU/kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

*承認情報提供時に訂正

- 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
15～30 μ g/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
- 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制
80～120 μ g/kg (4.0～6.0KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。

(取消線部削除、下線部追加)

[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 7 号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

「エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）」（以下、「本剤」*）は、本邦において注射用ノボセブン 1.2mg 及び同 4.8mg が平成 12 年 3 月に承認され、現在、室温保存が可能な製剤であるノボセブン HI 静注用 1mg、同 2mg（いずれも平成 21 年 7 月承認）及び同 5mg（平成 21 年 10 月承認）が製造販売されている。

本邦では、血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制に対する本剤の用法・用量は、「初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。」として承認されている。

一方、欧州、豪州等では、当該適応に対する用法・用量は、「270 μ g/kg (13.5KIU/kg) の単回投与」も含め承認されており、反復投与時と遜色ない有効性及び安全性を有するとして、本剤による出血抑制に対する治療において、反復投与と並んで標準的に使用されている状況である。

本邦の既承認用法・用量の問題点として、繰り返し行われる静脈注射による患者の苦痛、穿刺に適した静脈の傷害、血管確保の困難性があること、血管の確保が困難になった場合、在宅自己注射療法の導入上の支障があること等から、本剤の用法・用量として、270 μ g/kg (13.5KIU/kg) の単回投与の追加要望が、一般社団法人日本血栓止血学会より厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）に提出された（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-65.pdf>）。

*承認情報提供時に訂正

平成 24 年 10 月 3 日に開催された第 13 回検討会議において、以下の①及び②に示す内容が総合的に評価された結果、本剤の「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」における「軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる」の用法・用量追加における有用性は、医学薬学上公知と判断可能として、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書:エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)*」(以下、「公知申請の該当性報告書」)が取りまとめられた。

- ① 本剤の 270 μ g/kg 単回投与は、海外では、イギリス、ドイツ、フランス等を含む欧州連合において平成 19 年 1 月 4 日に、豪州において平成 20 年 2 月 4 日に承認されており、平成 25 年 2 月現在、海外 77 か国で承認されている。また、海外で実施された臨床試験及び登録調査においては、本剤 90 μ g/kg の反復投与と比較して、270 μ g/kg 単回投与は同様の有効性を示し、安全性について問題は認められなかった。また、本剤の 270 μ g/kg 単回投与については各国のガイドラインにも記載されている。
- ② 国内では、臨床研究結果から本剤 90 μ g/kg の反復投与と比較して、270 μ g/kg 単回投与は同様の有効性が示唆されている。また、本剤の使用成績調査において 270 μ g/kg 単回投与の臨床使用実態が確認され、有効性及び安全性について問題は認められなかった。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 24 年 10 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」における「軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる」の用法・用量追加に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている用法・用量について、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 7 号)、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」(平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、用法・用量について検討を行った。

*承認情報提供時に訂正

(2) 用法・用量について

1) 用法・用量の記載について

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制に対して申請された用法・用量は、以下のとおりである。

初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。なお、軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。

(下線部追加)

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、上記用法・用量の変更について差し支えないと考える。

2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

申請された用法・用量である 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) 単回投与については、その後の本剤の追加投与の使用経験は限られていることから、公知申請の該当性報告書において、追加投与の際の投与量及び単回投与から再投与までの投与間隔は慎重に検討されるべきであり、用法・用量に関連する使用上の注意において、当該内容を注意喚起することが適切と指摘されている。機構は、公知申請の該当性報告書における記載及び提出された添付文書案の記載について検討した結果、以下のように記載することが適当と判断し、申請者はこれを了解した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病

270 μ g/kg (13.5KIU/kg) 単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。

3) 用法・用量の変更に伴う効能・効果の記載について

既承認の効能・効果は、「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制」である。しかしながら、本申請における用法・用量の変更は、先天性血友病患者についてのみであることから、本申請において、当該効能・効果を「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」及び「後天性血友病患者の出血抑制」に分けることとして記載の変更が申請されている。当該効能・効果の記載変更について、申請者は、以下のように説明した。

インヒビターを保有する先天性血友病と後天性血友病の病態生理は類似しているものの、発病経緯や基礎疾患に相違があり、出血症状や寛解治療法も異なるため（血栓止血誌 14: 107-121, 2003）、臨床においては先天性血友病と後天性血友病を明確に鑑別して治療を行う必要があると考える。さらに、後天性血友病患者に誤って本剤 270 μ g/kg の単回投与が行われることを避ける必要があることから、効能・効果及び用法・用量を先天性血友病及び後天性血友病の場合に分けて記載すべきであると考えます。

また、後天性血友病は血液凝固第 VIII 因子の自己抗体を保有する後天性血友病 A（血栓止血誌 22: 295-322, 2011）及び第 IX 因子の自己抗体を保有する後天性血友病 B に分類されることから、後天性血友病患者が血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有することは自明である。

したがって、効能・効果について、現行の記載である「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制」を「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制」及び「後天性血友病患者の出血抑制」に変更することは適切であると考え。

機構は、申請者の説明を了承し、効能・効果について以下のとおりとすることで差し支えないと考える。

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制

後天性血友病患者の出血抑制

（該当部分のみ記載、取消線部削除、下線部追加）

Ⅲ. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 7 号）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。

Ⅳ. 総合評価

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を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 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制
後天性血友病患者の出血抑制

先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

（取消線部削除、下線部追加）

[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、2～5 分かけて静脈内に注射する。

- 血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制*

*承認情報提供時に訂正

初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

なお、軽度から中等度の出血に対しては 270 μ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。

- 後天性血友病患者の出血抑制

初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

- 先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

15～30 μ g/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。

- 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

80～120 μ g/kg (4.0～6.0KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。

(取消線部削除、下線部追加)