

ノボサーティーン<sup>®</sup>静注用 2500  
に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社



## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2015年3月26日	薬効分類	876343
再審査期間	10年	承認番号	22700AMX00661000
国際誕生日	2012年7月31日		
販売名	ノボサーティーン®静注用 2500		
有効成分	カトリデカコグ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	含量： 1バイアル中 16.80 mg 含有 剤型： 注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。 体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。 なお、出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。		
効能又は効果	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>2. 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、一定期間は、可能な限り全症例を対象に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。</li> </ol>		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：  
令和4年12月27日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」使用成績調査（NN1841-4211）の【実施計画】を変更
2. 「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更）

変更理由：

1. 令和5年8月10日改正の「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&A」に基づく使用成績調査（NN1841-4211）実施計画書の改訂のため。
2. 記載整備のため（軽微変更）

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
該当なし	
重要な潜在的リスク	
中和抗体の発現	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 蛋白製剤の投与は、しばしば免疫反応を招くため。 本剤に対する中和抗体産生の報告はない。しかしながら、血漿由来の第 XIII 因子（FXIII）製剤の使用において中和抗体が産生したとの報告があり、本剤においても発現の可能性は否定できない。中和抗体の産生は、出血エピソードの頻発を招き、頭蓋内出血のリスクを高め、患者のクオリティ・オブ・ライフに著しい影響を与える可能性がある。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常の安全性監視活動  ・追加の安全性監視活動 ・使用成績調査</p> <p>【選択理由】 中和抗体産生のリスク及び臨床上の問題について評価し、その特性を明らかにするため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 ・中和抗体に関する情報は、<u>電子添文</u>の「重要な基本的注意」に記載する。</p> <p>【選択理由】 中和抗体のリスクについて、医療従事者及び患者へ注意喚起するため。</p>
ショック、アナフィラキシー	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 蛋白製剤の投与は、しばしば免疫反応を招くため。本剤は遺伝子組換え蛋白製剤であるため、常にアレルギー反応の潜在的リスクを伴う。アレルギー反応は「重症」「生命を脅かすもの」又は「死亡」につながる可能性がある。臨床開発プログラム中、本剤に対するアレルギー反応の報告はなかった。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常の安全性監視活動  ・追加の安全性監視活動 ・使用成績調査</p>

	<p>【選択理由】 アレルギー反応のリスクについて評価し、その特性を明らかにするため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動</li> <li>• アレルギー反応に関する情報は、<u>電子添文</u>の「慎重投与」「重大な副作用」に記載する。</li> </ul> <p>【選択理由】 起こり得るアレルギー反応について、医療従事者及び患者へ注意喚起するため。</p>

<b>塞栓及び血栓性の事象</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> FXIIIは凝固カスケードの中の最終段階で活性化される酵素である。FXIIIは遊離フィブリンポリマーを架橋結合させて高度に組織化された構造体を形成し、より強固なフィブリン塊にすることで、線溶抵抗性を高める。FXIIIは血栓形成を惹起させる作用はない。しかしながら、その作用機序から、既存の血栓を安定化させ血管閉塞を増加させるリスクを理論上有するため。非臨床試験の結果から、活性型FXIIIが血栓のリスクを増加させることが示唆された。特に<u>電子添文</u>に記載された条件以外での不適切な保管及び取扱いは、非蛋白分解性活性型血液凝固第XIII因子（rFXIIIa<sup>o</sup>）を増加させ、血栓のリスクを増加させる可能性がある。rFXIIIa<sup>o</sup>の増加は、本剤投与後の血栓性事象のリスクを増加させる可能性がある。血栓は生命を脅かすものであり、死亡につながる可能性がある。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常的安全性監視活動</li> <li>• 追加的安全性監視活動</li> <li>• 使用成績調査</li> </ul> <p>【選択理由】 血栓塞栓症のリスクについて評価し、その特性を明らかにするため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動</li> <li>• 血栓に関する情報は、<u>電子添文</u>の「慎重投与」に記載する。</li> </ul> <p>【選択理由】 不適切な投与及び保管に関連するrFXIIIa<sup>o</sup>の増加による、塞栓及び血栓性事象のリスクを最小化するため、血栓塞栓性の潜在的リスクについて医療従事者及び患者へ注意喚起を実施。</p>

<b>重要な不足情報</b>	
該当なし	

## 1.2 有効性に関する検討事項

<b>使用実態下における有効性</b>	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子（rFXIII）は生涯にわたって投与されることが想定されるが、臨床試験段階で得られた日本人患者における本製剤を出血時に投与した場合の有効性に関する情報は限られたものであるため。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 使用成績調査
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 本剤の有効性を評価することを目的とする。使用成績調査において、安全性情報と共に有効性に関する情報を収集する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常 of 医薬品安全性監視活動</b>	
	<b>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</b> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策 of 検討

## 追加の医薬品安全性監視活動

### 使用成績調査 (NN1841-4211)

#### 【安全性検討事項】

重要な潜在的リスク

- ・ 中和抗体の発現
- ・ ショック、アナフィラキシー
- ・ 塞栓及び血栓性の事象

#### 【調査目的】

本調査は、日常診療における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とする。

#### 【目的】

主要目的：

先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏患者における、本剤投与に関連する特定の副作用の発現、rFXIII 抗体産生、アレルギー反応、血栓塞栓性事象及び薬効欠如の検討

副次的目的：

- 先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏患者（小児、高齢者、妊婦及び授乳婦、ならびに腎機能障害の特別な集団を含む）における、通常診療下での本剤の全般的な安全性及び有効性を検討する
- 先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏患者において、予防治療以外の目的での本剤による治療についても評価する

#### 【実施計画】

◇ 調査期間

登録期間：2015年10月1日から2023年9月30日

調査期間（データ収集開始から調査終了）：2015年8月27日から2024年9月30日

◇ 対象集団

本調査は、登録期間中に本剤を使用した又は使用予定の患者を対象とする。

-選択基準

1. 調査担当医師によりノボサーティーン®による治療が必要と判断されている／判断された患者（性別・年齢不問）

-除外基準

本調査における除外基準はない。

#### 【調査方式】

全例調査方式

#### 【調査デザイン】

本調査は、先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏患者を対象として、本剤投与の安全性及び有効性を検討する、1群、多施設共同、非介入による製造販売後調査である。対照群の設定及び盲検化は実施しない。本調査の一環として製品の提供は行わない。薬剤の使用に関する指示は、通常の診療に基づき、医師の判断によってのみ行われる。

#### 【調査デザインの根拠】

上述の調査デザインの根拠は、先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏患者の使用実態下における、本剤の安全性及び有効性を評価することである。

先天性血液凝固 FXIII A サブユニット欠乏症の治療に用いられる本剤の既知の安全性情報をさらに



広げるうえで、本剤投与患者の観察期間を最長で9年とすることは適切かつ妥当であると考えられる。希少疾患であり、稀な有害事象に関する情報が非常に限られていることから、体系的な症例数算定は不可能である。対象集団が小さく、登録可能な患者数が限られること、また、先天性血液凝固 FXIII 欠乏症と診断されたすべての患者が、現在治療を必要としているとは限らないことが確認されている。

平成 25 年度 血液凝固因子製剤必要量調査報告<sup>1)</sup>によると、第 XIII 因子欠乏・異常症は 52 例登録され、うち 37 例（72%）が第 XIII 因子製剤による治療を受けたと報告されている。市販後にはこれら 37 例の約 10%が rFXIII 製剤に切り替わると予測すると、調査期間に新規治療患者として登録される患者は 4 例程度と考えられる。rFXIII 製剤の臨床試験（3720 試験）を継続中の 4 例の患者が、臨床試験終了後に調査に登録されると考えると、設定した調査期間中に 8 例前後の患者が登録されると見込んでいる。以上から、観察期間は適切かつ妥当であると考えられる。

「本剤を使用中又は使用予定のすべての患者を検討」することで、可能な限り多くの安全性及び有効性情報を収集する。

1) 血液製剤調査機構だより No.138 平成 25 年 12 月発行

**【予定する調査項目】**

・安全性に関する評価項目

中和抗体・治療効果不十分例、アレルギー反応、血栓塞栓性事象の発現状況

・有効性に関する評価項目

出血イベントの発現状況、出血原因（手術又は侵襲的処置の有無及び内容）、出血部位、治療に使用した薬剤、治療転帰

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

・安全性定期報告時（包括的な安全性情報の検討）

・最終調査報告書作成時（製造販売後調査におけるすべての有効性データのデータロック後の検討）

**【当該製剤の医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

リスク管理計画は、事前に定めた以下の節目となる予定の時期に見直される。

・新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。

・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査 (NN1841-4211)	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと

### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b> 1) <u>電子添文</u> 安全性の懸念事項は、 <u>電子添文</u> の「警告」「禁忌」「使用上の注意」に記載する。 <u>電子添文</u> は、CCDS 又は特定の副作用の累積状況に基づき、必要に応じて改訂される。 2) 医療従事者への提供 「 <u>電子添文</u> 」による情報提供。MR による医療従事者への十分な説明。
<b>追加のリスク最小化活動</b>
該当なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（EPPV）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2016年3月提出）
使用成績調査（NN1841-4211）	未定	・安全性定期報告時 ・調査開始後10年 （最終報告書作成時）	実施中	調査開始後10年（最終報告書作成時）
製造販売後臨床試験（F13CD-3720）	安全性解析対象： 60例（うち日本人5例）	・安全性定期報告時 ・治験総括報告書作成時	終了	作成済（2016年10月提出）

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査（NN1841-4211）	未定	・安全性定期報告時 ・調査開始後10年 （最終報告書作成時）	実施中	調査開始後10年（最終報告書作成時）
製造販売後臨床試験（F13CD-3720）	有効性解析対象： 60例（うち日本人5例）	・治験総括報告書作成時	終了	作成済（2016年10月提出）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（EPPV）	販売開始から6ヵ月後	終了