

審査報告書

平成 23 年 5 月 12 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]	①注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg ②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 22 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	①1 バイアル中、活性型血液凝固第 VII 因子（遺伝子組換え）1.32mg、同 5.10mg を含有する用時溶解して用いる注射剤 ②1 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（4）新効能医薬品及び（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 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 9 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]	生物系審査第一部

審査結果

平成 23 年 5 月 12 日作成

[販 売 名] ①注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg
②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 22 年 11 月 25 日
[審査結果]

平成 22 年 10 月 25 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) (血小板輸血不応のグランツマン血小板無力症)」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の「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」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
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)

[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。
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。

(下線部追加)

[指示事項]

本邦において、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に対する本剤の投与経験が極めて少ないことから、製造販売後において、本剤の当該効能に対する有効性及び安全性情報を収集すること。

審査報告

平成 23 年 5 月 12 日作成

I. 申請品目

- [販売名] ①注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg
②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 22 年 11 月 25 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中、活性型血液凝固第 VII 因子 (遺伝子組換え) 1.32mg、同 5.10mg を含有する用時溶解して用いる注射剤
②1 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
先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見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。
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。
GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見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
90 μ g/kg (80～120 μ g/kg) (4.5KIU/kg (4.0～6.0KIU/kg)) とし、2 時間 (1.5～2.5 時間) ごとに投与する。確実な止血のために、少なくとも 3 回投与する。
(下線部追加)

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

グランツマン血小板無力症は、血小板凝集に関与する血小板膜上の糖タンパク質 GP IIb-IIIa の量的又は質的異常により出血傾向をきたす先天性血小板機能異常症である。常染色体劣性遺伝形式をとる極めて稀な疾患であり、本邦における患者数については70例との報告（平成22年度血液凝固因子製剤必要量調査 血液製剤調査機構, 2010）や12例との報告（血液凝固異常症全国調査平成21年度報告書 エイズ予防財団, 2010）がある。本疾患の出血症状として、幼少時より紫斑や点状出血等の皮膚症状、鼻血や消化管出血等の粘膜出血がみられるが、筋肉、関節内等の深部出血は少ないとされている。また、患者の血小板数は正常範囲内であり、出血時間の著明な延長、リストセチン以外のアゴニストによる血小板凝集能の欠如を特徴とする（三輪血液病学第3版, 2006）。

グランツマン血小板無力症患者の止血困難時、外科的手術時、出産時等には血小板輸血が行われているが、輸血の繰り返しにより GP IIb-IIIa 又は HLA に対する同種抗体が発現し、血小板輸血不応状態となる場合がある（*Blood* 75:1383-95, 1990）。このような症例では止血管理が非常に困難となるが、近年、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤である注射用ノボセブン及びノボセブン HI 静注用（以下、「本剤」）の投与が有効であった症例が報告され（*Blood* 94:3951-3, 1999、*Thromb Haemost* 83:644-7, 2000 等）、2004年1月には欧州において「GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見られるグランツマン血小板無力症患者」の効能・効果を取得している。なお、グランツマン血小板無力症患者の止血治療における本剤の詳細な作用機序は明らかではないものの、本剤投与により血管障害部位局所でのトロンビン産生が増強され、GP IIb-IIIa 非依存的な血小板凝集が増強し、GP IIb-IIIa を欠損した血小板の凝集を補うと推測されている（*Blood* 103:1720-7, 2004）。

本剤は、インヒビターを保有する血友病患者における止血治療を目的として開発され、1995年12月にスイス、ノルウェーで承認されて以降、2011年4月時点で、「インヒビターを保有する先天性血友病」では100か国、「後天性血友病」では87か国、「先天性第 VII 因子欠乏症」では92か国、「グランツマン血小板無力症」では89か国で承認されている。本邦では2000年3月に「インヒビターを保有する先天性血友病」の効能・効果で承認された後、2004年11月に「後天性血友病」、2010年3月に「先天性第 VII 因子欠乏症」の効能・効果を取得している。

平成22年10月6日に開催された、厚生労働省の「第5回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」）において、以下の①及び②に示す内容を総合的に判断した結果、本剤の GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見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における有用性は医学薬学上公知と判断可能として、「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）（血小板輸血不応のグランツマン血小板無力症）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

- ① 海外では、グランツマン血小板無力症の適応については、2004年1月27日にイギリス、ドイツ、フランス等において承認されて以降、海外89か国で承認されている（2010年8月時点）。また、欧州における5年間の市販後調査を含め、グランツマン血小板無力症患者に対する海外での相当の臨床使用実績があり、医学書にも記載されている。英国ではガイドラインに記載されている。

② 国内では、適応外使用ではあるものの、症例報告及び医学書において有効例が紹介されている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 22 年 10 月 25 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「GP IIb-IIIa 及び／又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見られるグランツマン血小板無力症」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効能・効果及び用法・用量について、承認事項一部変更承認申請（以下、「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 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 9 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、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 効能・効果について

申請時の効能・効果は、以下のとおりである。

GP IIb-IIIa 及び／又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見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

申請者は、効能・効果の設定理由について以下のように説明した。

本剤の一部変更承認申請は「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 9 号）に基づく承認申請であるため、申請時の効能・効果は公知申請の該当性報告書に従った記載としている。当該効能・効果については、「公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて」（平成 22 年 10 月 25 日付保医発 1025 第 1 号）が発出され、既に保険適用されているが、日本小児血液学会及び日本小児がん学会に所属する医師から、抗体検査の実施可能性等に鑑み、当該効能・効果の「血小板輸血不応状態が過去又は現在見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」への変更が要望されている。

機構は、本邦の臨床現場において、抗 GP IIb-IIIa 抗体の存在を確認することは現実的に困難であることが想定されること、公知申請の該当性報告書及びその参考文献より、本剤の投与にあたり当該抗体検査が実施された症例は少ないと考えられること、一方、血小板に対する同種抗体以外の要因による血小

血小板輸血不応状態の患者に対しては、当該要因に対する治療を優先する必要があると考えられることから、
効能・効果の記載を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

効能・効果の記載を再検討した結果、①本邦の臨床現場において、抗 GP IIb-IIIa 抗体を同定するための標準化された検査法は存在せず、抗体検査の実施を求めることは困難であること、②本邦及び欧州における臨床実態として、グランツマン血小板無力症患者の治療の際に当該抗体検査が実施された症例は少ないこと、③グランツマン血小板無力症患者では GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する同種抗体が発現する可能性が高く、抗 GP Ib-IX 抗体等、GP IIb-IIIa 及び/又は HLA 以外の血小板膜糖たん白質に対する同種抗体のみを保有することが確認された症例の報告はなく、その可能性は非常に低いと考えられること、④本剤の作用機序は、血管障害部位局所におけるトロンビン産生の増強に伴う血小板膜糖たん白質非依存性の血小板凝集の増強及び止血栓の安定化であると考えられていることから、抗 GP Ib-IX 抗体等の同種抗体を保有する患者に対しても、GP IIb-IIIa 及び/又は HLA に対する同種抗体を保有する患者と同程度の有効性及び安全性が期待できること等を総合的に勘案し、効能・効果を「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」と設定することが適切と考える。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項においても「血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。」と記載することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 用法・用量について

1) 用法・用量の記載について

申請時の用法・用量は、以下のとおりである。

90 μ g/kg (80~120 μ g/kg) (4.5KIU/kg (4.0~6.0KIU/kg)) とし、2 時間 (1.5~2.5 時間) ごとに投与する。確実な止血のために、少なくとも 3 回投与する。

機構は、用法・用量における投与量 (90 μ g/kg (80~120 μ g/kg))、投与間隔 (2 時間 (1.5~2.5 時間) ごとに投与)、投与回数 (確実な止血のために、少なくとも 3 回投与) の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

用法・用量は、グランツマン血小板無力症患者における本剤の有効性及び安全性を評価するために実施した International Data Collection の情報等に基づき設定した。当該登録調査の際に、パイロット的臨床試験 (*Blood* 94:3951-3, 1999) での経験を基に、専門家から投与方法として「本剤をポーラス投与で、1回 \geq 80 μ g/kg、投与間隔 \leq 2.5 時間、少なくとも 3 回」が提案されたことを踏まえ、当該投与方法で治療された出血エピソードとそれ以外で治療された出血エピソードにおける有効性を比較したところ、当該投与方法で治療された出血エピソードの方が高い止血成功率を示す傾向にあったことから、当該投与方法は適切であると判断した。なお、1 回投与量の設定にあたり、既承認の効能・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) に係る用法・用量も考慮した。

機構は、投与量及び投与間隔については、中心的な値を規定する根拠が明確でないとする。一方、投与回数については、胃腸出血で 1~6 回 (中央値 5 回)、胃腸以外の出血で 1~48 回 (中央値 3 回) の

投与が行われていることから、止血を達成するために本剤を必ずしも3回以上投与する必要はなく、出血の程度や出血症状の臨床的改善の状況により投与回数を調整することが適切と考える。以上を踏まえ、用法・用量を以下のように修正することを求め、申請者は了解した。

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。

2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

申請者は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において下表のように情報提供すると説明した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇グランツマン血小板無力症

- (1) 持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与法はボラス注射とする。
- (2) 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

機構は、「(1) 持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与法はボラス注射とする。」の記載を追加した根拠について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

持続注入で止血が成功した出血エピソードは少なく、7件中6件が無効であった。侵襲的手技/手術では、持続注入が行われた6件すべてにおいて本剤は有効であったが、ボラス投与に比べ総投与量が多かった。また、本剤を長時間持続注入した際に、重篤な血栓症が2件（両脚静脈血栓症及び腎盂尿管血腫）報告されている（*Haemophilia* 6:349, 2000, *Thromb Haemost* 83:644-7, 2000）。これらを踏まえ、Poonらはグランツマン血小板無力症患者の止血及び出血予防を目的として本剤を投与する際には、ボラス投与が安全で有効であるとしている（*J Thromb Haemost* 2:1096-103, 2004）。以上より、欧州における添付文書と同様に、「(1) 持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与法はボラス注射とする。」を用法・用量に関連する使用上の注意に記載し、適正な使用方法を推奨することは重要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本申請の用法・用量、既承認の効能・効果に係る用法・用量のいずれにおいても持続注入を行う旨の記載はなく、用法・用量に関連する使用上の注意の項に持続注入の記載を追加することで、却って他の既承認効能・効果に対して適正でない使用を招く可能性があることから、「(1) 持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与法はボラス注射とする。」との記載は不適切と考える。ただし、申請者が説明するように、本剤を持続注入した症例について、重篤な血栓症が2件報告されていることを踏まえ、「9. その他の注意」の項を新たに設定し、適切に注意喚起するよう求めた。

申請者は、「9. その他の注意」として以下の記載を追加すると説明し、機構は了承した。

◇グランツマン血小板無力症

本剤を持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫）が報告されていることから、持続注入による投与は行わないこと。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、公知申請の該当性報告書において「製造販売後調査を実施し、臨床使用実態を把握する必要があると企業は説明している」と記載されていることから、本邦における製造販売後調査計画の骨子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在計画している製造販売後調査は、本剤を使用したグランツマン血小板無力症患者全例を対象とした4年間の調査であり、有効性に関して、調査期間内に発現した全出血エピソードの止血効果に関する情報及び手術時に使用した場合の止血効果に情報を収集し、安全性に関して、血栓塞栓性事象を含めた安全性情報全般を収集する。また、投与症例が妊婦症例であった場合には追跡調査を実施する。

なお、海外では既にGlanzmann's Thrombasthenia Registryとして本適応症に対する調査が実施されていることから、本邦における製造販売後調査についても、海外での調査方法、項目を参考に実施する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

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22年10月25日付薬食審査発1025第9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22年10月25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
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)

[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90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60～120µg/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ト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。

(下線部追加)

[指示事項]

本邦において、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に対する本剤の投与経験が極めて少ないことから、製造販売後において、本剤の当該効能に対する有効性及び安全性情報を収集すること。