

審査報告書

令和 6 年 8 月 7 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 1 mg シリンジ、同静注用 2 mg シリンジ、同静注用 5 mg シリンジ
- [一 般 名] エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にエプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）を 1.1 mg、同 2.1 mg 同 5.2 mg を含有する用時溶解注射剤
- [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] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づく申請
- [審査担当部] ワクチン等審査部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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、医学薬学上公知であると判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 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）

[用法及び用量]

本剤は製剤に添付された専用溶解用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患者の出血抑制

初回投与量は 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/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 µg/kg (13.5 KIU/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 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/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 µg/kg (0.75～1.5 KIU/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 µg/kg (4.0～6.0 KIU/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)

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 3 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ、同静注用 2 mg シリンジ、同静注用 5 mg シリンジ

[一 般 名] エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にエプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）1.1 mg、同 2.1 mg、同 5.2 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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)

[申請時の用法・用量]

本剤は製剤に添付された専用溶解用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患者の出血抑制
初回投与量は 90 $\mu\text{g/kg}$ (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 $\mu\text{g/kg}$ (3～6 KIU/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 $\mu\text{g/kg}$ (13.5 KIU/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 $\mu\text{g/kg}$ (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 $\mu\text{g/kg}$ (3～6 KIU/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 $\mu\text{g/kg}$ (0.75～1.5 KIU/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 µg/kg (4.0～6.0 KIU/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)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	10
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	10

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）を有効成分とする遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤で、「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」、「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」、及び「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」の効能・効果で承認されている。また、本薬は米国、欧州を含む 90 以上の国又は地域で承認されている。

グラントマン血小板無力症（GT）は、血小板膜糖タンパク質である GP IIb-IIIa の欠損又は異常により血小板凝集能が障害される常染色体潜性出血性疾患で、GP IIb-IIIa の発現量が正常の 5%以下は I 型、5～20%は II 型、GP IIb-IIIa の質的異常は variant 型に分類される。GT の有病率は一般的に約 1/1,000,000 と推定されているが、アラブ人、ペルシャ人等の特定の民族集団で高いことが知られており（Clin Appl Thromb Hemost 2009; 15: 152-65）、湾岸協力理事会を構成するペルシャ湾岸 6 カ国における有病率は 1/100,000～1/400,000 と報告されている（J Appl Hematol 2019; 10: 1-9）。GT 患者における治療は、軽度の出血に対しては局所圧迫、抗プラスミン剤の投与等が、重篤な出血や外科手術に対しては血小板輸血が実施されるが、血小板輸血を繰り返すことにより血小板や HLA に対する同種抗体が発現することが知られており、それにより血小板輸血不応状態となった場合には本薬を投与することとされている（https://www.shouman.jp/disease/details/09_20_033/、小児慢性特定疾病情報センター〔最終確認日：2024 年 7 月 3 日〕）。

本薬の GT に係る効能・効果は、本申請品目の前身である注射用ノボセブン 1.2 mg 他 1 規格及びノボセブン HI 静注用 1 mg 他 2 規格に対して 2011 年 6 月にその効能・効果が追加されたことに由来する。当該承認申請は、「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 日付け薬食審査発 1025 第 9 号）に基づく公知申請であり、当時の薬事・食品衛生審議会における事前評価及び機構における承認審査にあたっては、その時点での欧州における承認状況¹⁾等が参考にされた。その後、海外では欧州規制当局による市販後調査に関する要求事項の一環としてレジストリ調査（7.1.1 項）が実施され、その成績に基づき欧州では 2018 年に GT に係る効能・効果について、血小板に対する同種抗体の保有条件が削除されるとともに、血小板を直ちに使用することが困難な場合に使用可能となるよう変更された²⁾。また、米国では当該調査成績も含めて GT に係る承認申請がなされ、2014 年に血小板に対する同種抗体の保有を条件とせず承認されている³⁾。

以上のような状況を踏まえ、2022 年 12 月に一般社団法人日本血栓止血学会より、本薬を GT 患者に投与するにあたり、血小板に対する同種抗体の保有条件を削除すること及び血小板輸血を直ちに実施することが困難な場合にも使用可能とすることについて、厚生労働省に要望書が提出された。

申請者は、欧州における承認申請資料及び本邦での承認申請に必要と考える情報、すなわち前述のレジストリ調査成績、本邦で実施した観察研究における成績、公表文献等を精査した結果、臨床試験を新たに実施することなく、それらの資料により要望内容は医学薬学上公知であると判断したとして、「適

¹⁾ 欧州では 2004 年に「the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups: in patients with Glanzmann's thrombasthenia with antibodies to GP IIb-IIIa and/or HLA, and with past or present refractoriness to platelet transfusions」を効能・効果として承認された。

²⁾ 欧州における変更後の効能・効果は「the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups: in patients with Glanzmann's thrombasthenia with past or present refractoriness to platelet transfusions, or where platelets are not readily available」であり、現在も同じである。

³⁾ 米国における効能・効果は「treatment of bleeding episodes and perioperative management in adults and children with Glanzmann's thrombasthenia with refractoriness to platelet transfusions, with or without antibodies to platelets」である。

応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき、本薬の要望内容に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では評価資料の提出はなく、参考資料として表 1 に示すレジストリ調査及び観察研究の成績が提出された。また、診療ガイドライン及び公表文献における情報も提出された。

表 1 本申請における主な提出資料

資料区分	実施地域	試験名等	対象患者	登録例数	試験期間
参考	海外	レジストリ調査（F7HAEM-3521 試験）	GT 患者	218 例	2004 年 12 月～2011 年 12 月
	国内	観察研究（F7HAEM-4030 試験）	GT 患者	4 例	2013 年 6 月～2017 年 6 月

7.1 海外レジストリ調査及び国内観察研究

7.1.1 海外レジストリ調査（CTD 5.3.5.4-1：F7HAEM-3521 試験、2004 年 12 月～2011 年 12 月、参考）

フランス、アルジェリア、オランダ等の 15 カ国で収集された前向きレジストリである GTR を用いた調査（F7HAEM-3521 試験）により、GT 患者における出血エピソード及び手術時の止血管理に対する本薬の有効性及び安全性が検討された。

GTR に登録された 218 例について、133 例 492 回の入院時に本薬（1 投与あたりの投与量〔平均値±標準偏差〕は次のとおり。出血エピソードの治療：98±42 µg/kg/dose、手術時の止血管理：107±39 µg/kg/dose）が投与され、うち 94 例 333 回は出血エピソードの治療、77 例 159 回は手術時の止血管理が目的とされた。本薬初回投与時の年齢（平均値〔範囲〕）は 24.1〔0～80〕歳であり、12 歳未満：41 例（30.8%）、12～17 歳未満：16 例（12.0%）、18 歳以上：74 例（55.6%）、不明：2 例（1.5%）であった。

本薬が投与された被験者の病型は、I型：62例（46.6%）、II型：13例（9.8%）、variant型：3例（2.3%）、不明：55例（41.4%）、血小板輸血不応状態は、あり31例（23.3%）、なし63例（47.4%）、不明39例（29.3%）、抗血小板抗体は、あり60例（45.1%）、なし65例（48.9%）、不明8例（6.0%）であった。

本薬が投与された出血エピソード及び手術時の止血管理について、併用治療並びに血小板輸血不応状態及び抗血小板抗体の有無別の有効性は表2及び表3のとおりであった。また、報告された有害事象は表4のとおりであった。

表2 本薬が投与された出血エピソードにおける治療の有効性

	例数	出血エピソード数	出血エピソードにおける有効性 ^{a)}			
			有効	部分的有効	効果なし	評価不能・不明
全体集団	94	333	262 (78.7)	60 (18.0)	4 (1.2)	7 (2.1)
併用治療別						
併用治療なし	38	155	129 (83.2)	24 (15.5)	0	2 (1.3)
血小板輸血	10	14	12 (85.7)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
血小板輸血＋他の止血治療	34	54	35 (64.8)	18 (33.3)	1 (1.9)	0
血小板輸血以外の止血治療	55	110	86 (78.2)	17 (15.5)	3 (2.7)	4 (3.6)
血小板輸血不応状態／抗血小板抗体有無別						
血小板輸血不応状態あり	抗体あり	15	36	26 (72.2)	10 (27.8)	0
	抗体なし	5	31	23 (74.2)	6 (19.4)	1 (3.2)
	抗体不明	1	6	6 (100)	0	0
血小板輸血不応状態なし	抗体あり	14	47	30 (63.8)	12 (25.5)	2 (4.3)
	抗体なし	29	159	135 (84.9)	22 (13.8)	0
	抗体不明	5	9	5 (55.6)	4 (44.4)	0
血小板輸血不応状態不明	抗体あり	10	14	11 (78.6)	2 (14.3)	1 (7.1)
	抗体なし	13	27	22 (81.5)	4 (14.8)	0
	抗体不明	2	4	4 (100)	0	0

例数、回数又は回数 (%)

a) 有効：止血又は6時間以上出血がない、部分的有効：出血は減少したが持続している、効果なし：出血が不変又は悪化

表3 本薬が投与された手術時の止血管理における有効性

	例数	手術時の止血管理回数	手術時の止血管理における有効性 ^{a)}			
			有効	部分的有効	効果なし	評価不能・不明
全体集団	77	159	140 (88.1)	14 (8.8)	3 (1.9)	2 (1.3)
併用治療別						
併用治療なし	35	62	59 (95.2)	3 (4.8)	0	0
血小板輸血	4	4	4 (100)	0	0	0
血小板輸血＋他の止血治療	19	22	15 (68.2)	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)
血小板輸血以外の止血治療	42	71	62 (87.3)	7 (9.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
血小板輸血不応状態／抗血小板抗体有無別						
血小板輸血不応状態あり	抗体あり	16	40	38 (95.0)	2 (5.0)	0
	抗体なし	5	12	8 (66.7)	4 (33.3)	0
	抗体不明	1	1	1 (100)	0	0
血小板輸血不応状態なし	抗体あり	13	25	21 (84.0)	2 (8.0)	1 (4.0)
	抗体なし	19	37	35 (94.6)	1 (2.7)	0
	抗体不明	1	1	1 (100)	0	0
血小板輸血不応状態不明	抗体あり	10	20	14 (70.0)	4 (20.0)	1 (5.0)
	抗体なし	12	23	22 (95.7)	1 (4.3)	0
	抗体不明	0	0	0	0	0

例数、回数又は回数 (%)

a) 有効：正常な止血、部分的有効：軽度の出血傾向、効果なし：過度の出血傾向

表4 海外レジストリ調査で報告された有害事象

被験者 ^{a)}	血小板輸血 不応状態	抗血小板抗体	有害事象	重篤	本薬との 因果関係	転帰
A (5歳・男)	なし	なし	アレルギー反応	—	なし	回復
B (1歳・男)	あり	なし	細菌感染	—	なし	回復
			敗血症/呼吸機能不全/心臓代償不全	重篤	なし	回復
			くも膜下出血	重篤	なし	後遺症あり
C (1歳・男)	なし	あり	転倒による再出血及び血腫	重篤	なし	回復
D (1歳・女)	なし	不明	発熱	—	なし	不明
E (1歳・男)	なし	なし	38.5度の発熱	—	なし	回復
F (1歳・女)	なし	あり	頭痛	—	なし	回復
G (2歳・女)	あり	なし	深部静脈血栓症	重篤	あり	未回復
H (2歳・女)	なし	あり	悪心/呼吸困難/頭痛	—	あり	不明
I (4歳・男)	不明	あり	直腸出血	重篤	なし	回復

a) 本薬投与時の年齢を示す。

7.1.2 国内観察研究（CTD 5.3.5.4-2：F7HAEM-4030 試験、2013年6月～2017年6月、参考）

日本人 GT 患者における本薬の有効性及び安全性の情報を収集するため、本薬の GT に係る効能追加時に課された指示事項に基づく国内観察研究が実施され、その成績の概要は表5のとおりであった。

表5 国内観察研究における成績の概要

被験者	病型	血小板輸血		抗血小板抗体	本薬投与による治療					有害事象
		治療経験	不応状態		対象 ^{a)}	回数	平均投与量	併用治療	有効性 ^{b)}	
J (歳・女)		あり	なし	あり	出血	3 回	82.0 μg/kg/dose	血小板輸血	有効	報告なし
K (歳・男)		あり	なし	なし	出血 #1	3 回	63.0 μg/kg/dose	血小板輸血以外の止血治療	有効	報告なし
					出血 #2	2 回	67.2 μg/kg/dose	血小板輸血＋他の止血治療	有効	
					手術	1 回	210.1 μg/kg/dose	血小板輸血以外の止血治療	有効	
L (歳・女)		なし	なし	なし	出血	2 回	56.6 μg/kg/dose	なし	有効	報告なし
M (歳・女)		なし	不明	なし	出血	6 回	75.3 μg/kg/dose	血小板輸血以外の止血治療	有効	報告なし

a) 出血：出血エピソード、手術：手術時の止血管理

b) 出血エピソード有効（6時間以上出血がない）、部分的有効（出血は減少したが持続している）、効果なし（出血が不変又は悪化）又は評価不能

手術時の止血管理有効（正常な止血）、部分的有効（軽度の出血傾向）、効果なし（過度の出血傾向）又は評価不能

7.2 その他の情報

7.2.1 診療ガイドライン

代表的な診療ガイドラインにおける申請効能・効果に関する記載は、以下のとおりであった。

- The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation による診療ガイドライン（Br J Haematol 2006; 135: 603-33）：局所的処置及び抗線溶薬で出血管理が成功しない場合、治療の選択肢は血小板輸血、rFVIIa 又はその併用である。局所的処置や経口トラネキサム酸で止血が不十分な場合に、鼻出血や口腔出血等の出血部位を容易に評価できる、生命を脅かさない出血に対して、血小板輸血に優先して rFVIIa を使用することが可能である。
- GT の有病率が高いペルシャ湾岸地域 6 カ国からなる湾岸協力理事会におけるガイドライン（J Appl Hematol 2019; 10: 1-9）：より重度又は非反応性の出血（more severe or non-responsive bleeds）に対して血小板輸血で治療できるように、GT 患者の出血管理の第一選択の治療法として rFVIIa を用いることができる。

- French reference center による consensus recommendations (Orphanet J Rare Dis 2023; 18: 171) : 血小板輸血不応の場合、又は直ちに血小板が使用できない場合には、重度の出血や手術時に rFVIIa を投与することができる。

7.2.2 公表文献

GT 患者における本薬投与の有効性及び安全性に関する公表文献について、BIOSIS Previews、Current Contents Search、Embase 及び MEDLINE を用いて、「ノボセブレン（一般名、販売名、リコンビナント活性型第 VII 因子等を含む）」、「グランツマン」、「血小板無力症」、「抗体」等の検索条件により、抽出された計 161 件の文献のうち、抗血小板抗体を保有しない又は血小板輸血不応状態のない GT 患者に対する本薬投与の情報が記載されている公表文献は、表 6 に示す 6 報であった（最終確認日：2024 年 1 月 21 日）。

表 6 GT 患者に対する本薬投与の情報が記載されている公表文献

公表文献	概要
J Thromb Haemost 2004; 2: 1096-103	GT 患者 59 例（抗血小板抗体あり 29 例、血小板輸血不応状態あり 23 例）に本薬を投与したところ、手術時 29/31 件、出血エピソード時 77/103 件（うち 8 件で再出血あり）で本薬投与が有効であった。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症、片方の尿管の凝固各 1 件であった。
Haemophilia 2010; 16: 123 (28P11)	GT 患者 3 例（抗血小板抗体あり 2 例、血小板輸血に対してアレルギー反応あり 1 例）の抜歯時に本薬とトラネキサム酸を投与し、止血した。
Haemophilia 2011; 17: 858-69	女性 GT 患者 35 例における 40 件の妊娠時に、初回産後出血 13 件、続発性産後出血 9 件が報告され、初回産後出血 2 件（うち 1 件では抗体血小板抗体なし）及び続発性産後出血 2 件において、本薬は単剤あるいは血小板及び他の止血剤と併用して投与された。
Haemophilia 2012; 18: 49-50	抗血小板抗体を保有しない GT 患者 1 例の人工足関節留置手術に血小板輸血併用で術前、術後に本薬及びトラネキサム酸を投与した。術前術後に異常出血することなく、手術は成功した。
Haematologica Polonica 2015; 46: 88	抗血小板抗体を保有しない、過去の出血エピソード時に血小板輸血と本薬を使用したことがある GT 患者において、消化管出血に対して、血小板輸血、本薬・トラネキサム酸投与、内視鏡的レーザー凝固により止血。
EAHAD2023, PO277 (Haemophilia 2023; 29)	抗血小板抗体を保有しない GT 患者 8 例のうち 3 例で、出血予防を目的とした本薬の定期投与が実施された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、海外レジストリ調査及び国内観察研究の成績を踏まえた GT 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

海外レジストリ調査（7.1.1 項）について、本薬が投与された出血エピソードの治療（表 2）全体では 78.7%（262/333 回）の治療が有効と判定された。抗血小板抗体を保有しない集団（74.2～84.9%）及び血小板輸血不応状態のない集団（55.6～84.9%）において有効と判定された治療の割合は、既承認の抗血小板抗体を保有し血小板輸血不応状態のある集団の結果（72.2%）と同程度であった。なお、治療の内容には本薬に加え血小板輸血等の併用治療が実施されたものも含まれているが、併用治療別の部分集団間で、有効と判定された治療の割合に明らかな違いは認められなかった（64.8～85.7%）。

本薬が投与された手術時の止血管理（表 3）全体では 88.1%（140/159 回）の治療が有効と判定された。出血エピソードの治療と同様に、抗血小板抗体を保有しない集団（66.7～95.7%）及び血小板輸血不応状態のない集団（84.0～100%）において有効と判定された治療の割合は、既承認の抗血小板抗体を保有し血小板輸血不応状態のある集団の結果（95.0%）と同程度であった。また、併用治療別の部分集団でも、有効と判定された治療の割合に明らかな違いは認められなかった（68.2～100%）。

国内観察研究（7.1.2 項）では、抗血小板抗体を保有しない又は血小板輸血不応状態のない GT 患者 4 例において、出血エピソード 5 件及び手術時の止血管理 1 件で本薬が投与され、すべての治療が有効と判定された（表 5）。

以上の成績に加え、診療ガイドラインにおける記載や公表文献における投与経験の報告を踏まえると、本申請に係る本薬の有効性は認められているものとする。

機構は申請者の説明を了承し、提出された資料より、血小板に対する同種抗体を保有しない GT 患者及び血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に対する本薬の有効性は、いずれも医学薬学上公知であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、海外レジストリ調査及び国内観察研究の成績を踏まえた GT 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

海外レジストリ調査（7.1.1 項）で報告された有害事象は表 4 のとおりであり、添付文書に記載されている副作用を含め、抗血小板抗体や血小板輸血不応状態の有無による明確な違いは認められておらず、また、そのような違いを示唆する文献報告もなされていない。加えて、市販後データとして 2017 年 12 月 1 日～2022 年 12 月 31 日に収集した安全性情報には、GT 患者における副作用が 52 例 150 件（重篤 71 件、非重篤 79 件）含まれていたが、新たな安全性上の懸念は認められなかった。したがって、血小板に対する同種抗体を保有しない GT 患者及び血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に本薬を投与する際に注意すべき事象は、既承認の効能・効果における場合と同様であり、現在実施している安全対策を引き続き行うことにより安全性リスクは管理可能と考える。

機構は申請者の説明を了承し、提出された資料より、血小板に対する同種抗体を保有しない GT 患者及び血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に対する本薬の安全性はいずれも医学薬学上公知であり、既承認の効能・効果における安全対策を引き続き実施することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考える。

GT は、フィブリノゲン受容体である GP IIb-IIIa の欠損又は異常により発症する常染色体潜性の出血性疾患で、根本的な治療法はない。軽度の出血は局所圧迫、抗プラスミン剤等により管理可能であるが、重篤な出血や外科手術に対しては血小板輸血が必要となる。また、血小板輸血を繰り返すことにより血小板や HLA に対する同種抗体が発現して血小板輸血不応状態となった場合には、本薬を投与することとされている（https://www.shouman.jp/disease/details/09_20_033/、小児慢性特定疾病情報センター〔最終確認日：2024 年 7 月 3 日〕）。

しかし、緊急の対応を要する出血症状を呈している患者においては、しばしば同種抗体有無の確認が時間的に困難である点が医療上の課題である。また、重度の変異を有する I 型 GT 患者では抗血小板抗体である抗 GP IIb-IIIa 抗体を発現するリスクが高いと考えられることや、抗 GP IIb-IIIa 抗体を保有する妊婦では当該抗体が胎盤を通過し、胎児や新生児で血小板減少症や出血を引き起こす可能性があること

を考慮し、I 型 GT 患者や生殖年齢／前思春期の女性 GT 患者では血小板輸血の代わりに本薬の使用を推奨する報告（Expert Opin Orphan Drugs 2017; 5: 641-53）もある。

これらの背景情報、7.R.1 及び 7.R.2 項における検討、欧米における承認状況等を踏まえると、血小板輸血不応状態のある GT 患者に対しては、本薬は血小板に対する同種抗体の有無を問わず投与可能と考える。また、欧州では、血小板を直ちに使用することが困難な場合に本薬の使用が可能とされているが、「血小板を直ちに使用することが困難な場合」とは、申請者の説明によると血小板の入手が困難であり治療に使用できない医療環境を指し示すものとされている。一般に、血小板の入手が困難な医療環境は患者の状態に関係なく生じることから、このような医療環境においては血小板輸血不応状態の有無にかかわらず本薬投与が可能と考えられる。したがって、欧州では既に血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に対して本薬を投与することが一定の医療環境の下で許容されていること、7.R.1 及び 7.R.2 項に記載したとおり、血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えられること、上述したとおり I 型 GT 患者、生殖年齢／前思春期の女性 GT 患者等では血小板輸血不応状態のみられない場合でも本薬の投与が考慮されていることも踏まえると、本邦における本薬の投与対象の設定にあたっては、血小板輸血不応状態のみられない GT 患者への本薬投与の可否に着目した検討が必要と考える。その上で、海外レジストリ調査（7.1.1 項）での使用状況及び診療ガイドラインの記載（7.2.1 項）に加え、本薬の投与は GT に関する十分な知識を有する医師により判断されることを考慮すると、年齢、性別、臨床症状等の患者の状態のほか血小板製剤に係る医療環境をも勘案し、血小板輸血不応状態のみられない GT 患者に対して、血小板輸血に加えて本薬を治療選択肢とすることは可能と考える。また、これに関連して、効能・効果における「血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる」という規定を効能・効果に関連する注意に移した上で、本剤の投与が可能な対象患者について、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者に加え、一定の状況下では血小板輸血不応状態のみられない又は不明な GT 患者への投与も可能とする旨を注意喚起することが適切と考える。なお、海外レジストリ調査及び国内観察研究における本薬の平均投与量は概ね承認用量の範囲内であったことから、用法・用量の実質的な変更は不要と考える。

以上の検討より、本薬の効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量、及び用法・用量に関連する注意について、現行の記載を以下のとおり変更することが適切と判断した。

【効能・効果】

~~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

【効能・効果に関連する注意】

〈グランツマン血小板無力症〉

~~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。~~

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・ 血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者
- ・ 血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適当と判断される患者

【用法・用量】

- ・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 µg/kg (4.0～6.0 KIU/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。

【用法・用量に関連する注意】

~~〈グラントマン血小板無力症〉~~

~~血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グラントマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。~~

(現行の承認事項・注意喚起から下線部追加、取消線部削除)

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、本申請に係る本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であり、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 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

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして申請され、適合性調査の対象となる資料は提出されていない。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 6 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ、同静注用 2 mg シリンジ、同静注用 5 mg シリンジ
[一 般 名] エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について」及び「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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
(申請時より取消線部削除)

[用法・用量]

本剤は製剤に添付された専用溶解用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患者の出血抑制
初回投与量は 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/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 µg/kg (13.5 KIU/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 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/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 µg/kg (0.75～1.5 KIU/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 µg/kg (4.0～6.0 KIU/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。

(申請時より取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
EAHAD2023	16th Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2023	第 16 回欧州血友病学会
GP IIb-IIIa	glycoprotein IIb-IIIa	血小板膜糖タンパク IIb-IIIa
GT	Glanzmann's thrombasthenia	グランツマン血小板無力症
GTR	Glanzmann's thrombasthenia registry	グランツマン血小板無力症レジストリ
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
rFVIIa	recombinant activated human factor VII	遺伝子組換え活性型ヒト血液凝固第 VII 因子製剤
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え） 販売名：ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ、同 静注用 2 mg シリンジ、同静注用 5 mg シリンジ