

## 再審査報告書

令和4年11月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ノボエイト静注用 250 ② ノボエイト静注用 500 ③ ノボエイト静注用 1000 ④ ノボエイト静注用 1500 ⑤ ノボエイト静注用 2000 ⑥ ノボエイト静注用 3000
有 効 成 分 名	ツロクトコグ アルファ（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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状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 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1 kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 1 月 17 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

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、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施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

ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000（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<sup>1)</sup>。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等が実施されている。

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>インヒビター発生</li> <li>ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療歴のない患者における安全性</li> <li>長期投与における安全性</li> <li>小児における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与における有効性</li> </ul>		

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	使用実態下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の確認
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> <li>インヒビター発生</li> <li>ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応</li> </ul> <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul> <重要な不足情報> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療歴のない患者における安全性</li> <li>長期投与における安全性</li> <li>小児における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血友病 A（血液凝固第 VIII 因子欠乏症）患者
実施期間	平成 26 年 8 月～令和 2 年 11 月
目標症例数	40 例
観察期間	最大 2 年間
実施施設数	18 施設
収集症例数	40 症例

<sup>1)</sup> 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はなされていない。

安全性解析対象症例数	39 症例
有効性解析対象症例数	39 症例
備考	

表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 4 製造販売後臨床試験の概要

血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制並びに治療における本剤の安全性及び有効性の検討 (NN7008-3568 <sup>*1</sup> )																																	
目的	<p>主要な試験及び新たに出血時治療を受ける患者のサブ試験：重症型血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制（出血抑制治療の被験者のみ）並びに治療における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>手術サブ試験：重症型血友病 A 患者を対象とした、手術中の出血の抑制及び治療における本剤の有効性及び安全性の検討</p>																																
安全性検討事項	該当なし																																
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性																																
試験デザイン	国際共同、単群、非盲検、非無作為化臨床試験																																
対象患者	重症型血友病 A 患者																																
実施期間	平成 21 年 10 月～平成 28 年 6 月																																
用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>治療<sup>*2</sup></th> <th>投与量 (IU/kg)</th> <th>投与頻度</th> <th>FVIII 活性<sup>*3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血の抑制</td> <td>20～50</td> <td>2 日に 1 回</td> <td>トラフ値<math>\geq</math>0.01 IU/mL 又は検出限界</td> </tr> <tr> <td>出血の抑制</td> <td>20～60</td> <td>週 3 回</td> <td>トラフ値<math>\geq</math>0.01 IU/mL 又は検出限界</td> </tr> <tr> <td>出血の治療</td> <td>20～200<sup>*4</sup></td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>回収率<math>\geq</math>0.50 IU/mL</td> </tr> <tr> <td>薬物動態</td> <td>50<math>\pm</math>5</td> <td>単回</td> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>手術 1 日目</td> <td>20～200<sup>*4</sup></td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>トラフ値又は FVIII 活性<math>&gt;</math>0.5 IU/mL</td> </tr> <tr> <td>手術 2～7 日目</td> <td>20～200<sup>*4</sup></td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL</td> </tr> <tr> <td>手術 8 日目～回復の最終日</td> <td>20～200<sup>*4</sup></td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>各国又は地域のガイドライン</td> </tr> </tbody> </table> <p>IU：国際単位、FVIII：血液凝固第 VIII 因子</p>	治療 <sup>*2</sup>	投与量 (IU/kg)	投与頻度	FVIII 活性 <sup>*3</sup>	出血の抑制	20～50	2 日に 1 回	トラフ値 $\geq$ 0.01 IU/mL 又は検出限界	出血の抑制	20～60	週 3 回	トラフ値 $\geq$ 0.01 IU/mL 又は検出限界	出血の治療	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	回収率 $\geq$ 0.50 IU/mL	薬物動態	50 $\pm$ 5	単回	該当なし	手術 1 日目	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	トラフ値又は FVIII 活性 $>$ 0.5 IU/mL	手術 2～7 日目	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL	手術 8 日目～回復の最終日	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	各国又は地域のガイドライン
治療 <sup>*2</sup>	投与量 (IU/kg)	投与頻度	FVIII 活性 <sup>*3</sup>																														
出血の抑制	20～50	2 日に 1 回	トラフ値 $\geq$ 0.01 IU/mL 又は検出限界																														
出血の抑制	20～60	週 3 回	トラフ値 $\geq$ 0.01 IU/mL 又は検出限界																														
出血の治療	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	回収率 $\geq$ 0.50 IU/mL																														
薬物動態	50 $\pm$ 5	単回	該当なし																														
手術 1 日目	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	トラフ値又は FVIII 活性 $>$ 0.5 IU/mL																														
手術 2～7 日目	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL																														
手術 8 日目～回復の最終日	20～200 <sup>*4</sup>	試験責任医師の判断	各国又は地域のガイドライン																														
観察期間	約 72 カ月																																
予定症例数	有効性解析対象：187 例（うち日本人 5 例）																																
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FVIII インヒビター（0.6 ベセスダ単位 (BU) mL 以上）の発生頻度</li> </ul> </li> <li>• 安全性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度</li> </ul> </li> <li>• 有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 出血抑制治療期間中の年間出血率（出血抑制治療の被験者のみ）</li> <li>➢ 出血治療時の本剤の止血効果（無効、やや有効、有効又は著効）</li> <li>➢ 1 出血エピソードあたりに必要な本剤の投与回数</li> <li>➢ 出血治療時における本剤の最初の投与から出血をコントロールするまでの時間</li> <li>➢ 本剤の実用量の評価（IU/kg/出血エピソード）</li> <li>➢ 出血抑制治療における本剤の実用量の評価（出血抑制治療の被験者のみ）</li> </ul> </li> </ul>																																
投与症例数	213 例（日本人症例数：5 例 <sup>*5</sup> ）																																
安全性解析対象症例数	213 例（日本人症例数：5 例 <sup>*5</sup> ）																																

有効性解析対象症例数	213 例（日本人症例数：5 例*5）
備考	<p>*1：本試験は、国際共同第Ⅲ相試験（NN7008-3543 試験）、国内薬物動態試験（NN7008-3600 試験）等の試験を治験として開始したが、製造販売承認を取得後、製造販売後臨床試験に移行した。</p> <p>*2：被験者が 1 回に受ける治療は、これらの治療の中の 1 つのみとする。</p> <p>*3：用量調整は FVIII 活性トラフ値、手術中の持続注入の場合は FVIII 活性及び各被験者における出血等の臨床上の有効性評価に基づいて行う。</p> <p>*4：1 日の総投与量は 200 IU/kg を超えないこととする。</p> <p>*5：日本人症例 5 例について、3 例は NN7008-3543 試験完了後に NN7008-3600 試験へ移行後、本試験の主要な試験に参加、残り 2 例は NN7008-3543 試験から本試験の主要な試験に参加した。</p>

### 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 特定使用成績調査

特定使用成績調査（以下、「本調査」）の副作用発現割合は、5.1%（2/39 例）であり、発現した 2 例の副作用について、1 例でそう痒症（2.6%（1/39 例））、他の同一症例 1 例において硬膜下血腫（本剤投与から 23 日後）、第 VIII 因子抑制（本剤投与から 25 日後）及び抗第 VIII 因子抗体増加（本剤投与から 550 日後）各 2.6%（1/39 例）が発現した。承認時までの臨床試験（NN7008-3543 試験、NN7008-3600 試験等の併合解析）の副作用発現割合 7.9%（17/214 例）と同程度であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。

重要な不足情報について、「治療歴のない患者における安全性」に関して、1 例において、第 VIII 因子抑制、抗第 VIII 因子抗体増加、硬膜下血腫各 1 件の副作用が発現した。治療歴がある患者では、副作用発現割合が 3.0%（1/33 例）、治療歴がない患者では 20.0%（1/5 例）であった。<sup>2)</sup>

「長期投与における安全性」に関して、1 例において投与開始後 2 年目に抗第 VIII 因子抗体増加 1 件の副作用が発現した。投与開始から 1 年目まで（短期投与）の副作用発現割合は 5.1%（2/39 例）、投与開始 1 年以降 2 年目（長期投与）までの副作用発現割合は 3.7%（1/27 例）で、長期投与による副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

「小児における安全性」について、12 歳未満の小児における副作用は、患者 1 例から第 VIII 因子抑制（発現時 ■ 歳）、硬膜下血腫（発現時 ■ 歳）、抗第 VIII 因子抗体増加（発現時 ■ 歳）、各 16.7%（1/6 例）が発現し、12 歳以上での副作用発現割合は 3.0%（1/33 例）であった。

以上、各重要な不足情報について該当集団とそれ以外の集団の安全性を検討した結果、特段の問題はないと考える。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	39	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）

2) 安全性解析対象症例数 39 例のうち、1 例は治療歴不明又は未記載であった。

重要な特定されたリスク		
インヒビター発生*1	1 (2.6)	0
ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応*2	0	1 (2.6)

MedDRA/J version (23.1)

\*1 : MedDRA PT (後天性血友病、抗第Ⅷ因子抗体増加、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗第Ⅷ因子抗体検査、抗体検査、抗体検査異常、抗体検査陽性、自己抗体陽性、自己抗体検査、薬物特異性抗体陽性、第Ⅷ因子抑制、抗第Ⅷ因子を有する血友病 A、抑制抗体、中和抗体、中和抗体陽性、非中和抗体陽性) 及び有害事象フォームにてインヒビターと医師が判定した事象

\*2 : MedDRA SMQ (アナフィラキシー反応 (広域)、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (広域)、血管浮腫 (広域)、過敏症 (広域)、重症皮膚副作用 (広域)) 及び有害事象フォームにて過敏症と医師が判定した事象

## 4.2 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験 (以下、「本試験」) の副作用発現割合は 3.8% (8/213 例) であり、2 例以上発現した副作用は、関節障害 0.9% (2/213 例) であった。承認時までの本試験の副作用発現割合 1.1% (2/187 例) と大きく異ならなかった。なお、本試験において日本人の副作用発現はなかった。また、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現はなかった。

## 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 6 例 6 件であり、表 6 のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。また、年齢情報が得られている自発報告のうち、12 歳未満で報告された副作用は抗第Ⅷ因子抗体増加 3 例 3 件、第Ⅷ因子抑制 2 例 2 件、硬膜下血腫 1 例 1 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用について、情報不足等により、本剤との因果関係が明らかではないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。なお、インヒビター発現との関連が考えられる事象については、「重要な基本的注意」に記載済みである。

表 6 「使用上の注意」から予測できない副作用

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	6	6	1	1	5	5
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
耳鳴	1	1	0	0	1	1
血管障害	2	2	0	0	2	2
出血	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
悪心	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
そう痒症	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1	1	0	0
硬膜下血腫	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (24.1)

## 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。

### 5.1 特定使用成績調査

本調査における有効性は、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で評価され、「著効」又は「有効」を成功、「やや有効」、「無効」又は未記載を失敗として算出し、表 7 のとおりであった。また、年間出血率は、定期補充療法を受けた患者では 6.2 件/年であった。承認時までの臨床

試験では、出血時の治療におけるエピソード数合計の止血の成功率は 80.8% (403/499) ~92.1% (116/126)、定期補充療法を受けた被験者の推定年間出血率は 3.5~6.5 回/人・年であり本調査と同程度であった。

表 7 本調査における有効性

		出血時の治療	手術中の治療
エピソード数合計		383	14
4段階評価、件数(割合%)	著効	219 (57.2)	10 (71.4)
	有効	131 (34.2)	2 (14.3)
	やや有効	16 (4.2)	0
	無効	2 (0.5)	0
	未記載	15 (3.9)	2 (14.3)
2段階評価*1、件数(割合%)	成功	350 (91.4)	12 (85.7)
	失敗	33 (8.6)	2 (14.3)

\*1: 「著効」又は「有効」を成功と見なし、「やや有効」、「無効」又は未記載を失敗と見なす。

## 5.2 製造販売後臨床試験

止血効果について、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定され、表8のとおりであった。年換算推定出血率は、定期補充療法を受けた被験者では 2.4 回/人・年、出血時治療を受けた被験者では、24.0 回/人・年であった。手術時の有効性は、手術中及び手術後の大手術 (18 件) 及び小手術 (3 件) は著効又は有効と判定された。承認時までの本試験のエピソード数合計の止血の成功率は 87.2% (319/366)、全被験者における年間出血率は 3.5 回/人・年であり、本試験の最終結果と大きく異ならなかった。

なお、日本人 5 例の年換算推定出血率 (回/人・年) は全体症例数に対する日本人症例数が少なく比較することは困難であると考えられるものの、承認時までの試験における出血も含めた最終結果は、年換算推定出血率は 1.3 回/人・年、エピソード数合計の止血成功率は 46.7% (7/15) であった。

表 8 製造販売後臨床試験における有効性

		全体	定期補充療法	出血時治療
エピソード数合計		2,173	1,782	391
4段階評価、件数(割合%)	著効	1,195 (55.0)	950 (53.3)	245 (62.7)
	有効	783 (36.0)	650 (36.5)	133 (34.0)
	やや有効	177 (8.1)	164 (9.2)	13 (3.3)
	無効	9 (0.4)	9 (0.5)	0
成功率*1、件数(割合%)	成功	1,978 (91.0)	1,600 (89.8)	378 (96.7)
	失敗	195 (9.0)	182 (10.2)	13 (3.3)

\*1: 「著効」又は「有効」を成功と見なし、「やや有効」、「無効」又は評価欠測を失敗と見なす。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、出荷停止等の措置は実施していない。また、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、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上