ノボエイト® 静注用 250、500、1000、1500、2000、3000

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

再審査申請資料概要

ノボエイト® 静注用 250、500、1000、1500、2000、3000

（ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え））

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
資料概要 5
1.1. 再審査申請品目の概要 5
1.2. 承認時の状況 5
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理 5
1.2.2. 薬物動態 8
1.2.2.1. 薬物動態 8
1.2.2.2. 吸収 10
1.2.2.3. 分布 11
1.2.2.4. 代謝 11
1.2.2.5. 排泄 12
1.2.3. 臨床試験成績の概要 12
1.2.4. 承認条件 17
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯 17
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 17
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯 18
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 18
1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 19
1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要 19
1.3.4. 国内における使用状況 20
1.3.4.1. 出荷数量の推移 20
1.3.4.2. .推定使用患者数 21
1.3.5. 外国における承認、販売状況 21
1.4. 安全性に関する検討 27
1.4.1. 副作用・感染症発現状況 27
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 29
1.4.2.1. 市販直後調査 29
1.4.2.2. 使用成績調査 30
1.4.2.3. 製造販売後データベース調査 39
1.4.2.4. 製造販売後臨床試験 39
1.4.3. 安全性に関する措置 45

1.4.4. 安全性に関する研究報告 45
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 45
1.4.5.1. 小児［添付資料 **2.5.**製造販売後調査等の報告書 参照］ 45
1.4.5.2. 高齢者［添付資料 **2.5.**製造販売後調査等の報告書 参照］ 45
1.4.5.3. 妊婦 45
1.4.5.4. 腎機能障害を有する患者［添付資料 **2.5.**製造販売後調査等の報告書 参照］ 45
1.4.5.5. 肝機能障害を有する患者［添付資料 **2.5.**製造販売後調査等の報告書 参照］ 46
1.4.5.6. 製造販売後臨床試験における特定の背景を有する患者への投与に関する情報 ［添付資料 **2.5.**製造販売後調査等の報告書 参照］ 46
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果 46
1.4.7. その他の安全性に関する事項 46
1.4.7.1. 医薬品たるコンビネーション製品における機械器具部分に係る不具合・感染症症例の報告 46
1.4.7.2. 直近に入手した **PBRER／PSUR**（調査期間：**2020** 年 **11** 月 **1** 日～**2021** 年 **10** 月 **31** 日）の概要 46
1.4.7.3. 審査報告書にて製造販売後に求められた事項 47
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 47
1.4.8.1. 安全性検討事項 47
1.4.8.2. 重篤な副作用 51
1.4.8.3. 使用上の注意から予測できない副作用 51
1.5. 有効性に関する検討 51
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果 51
1.5.1.1. 使用成績調査 51
1.5.1.2. 製造販売後データベース調査 53
1.5.1.3. 製造販売後臨床試験 53
1.5.2. 有効性に関する措置 55
1.5.3. 有効性に関する研究報告 55
1.5.4. その他の有効性に関する事項 55
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 56
1.5.5.1. 有効性検討事項 56
1.6. 総合評価 56
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 56
1.6.2. 承認条件の見直しの要否 56
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否 56

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否.....56
1.7. 引用文献の一覧.....57

資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示す。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

【作用機序[1)]】

血液凝固第 VIII 因子（FVIII）は血液凝固に必須であり、FVIII が欠損した血友病 A 患者では止血が困難である。トロンビンにより活性化された活性型 FVIII（FVIIIa）は、活性化血小板膜上で活性型第 IX 因子（FIXa）の補因子として作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は第 X 因子（FX）を活性型第 X 因子（FXa）に変換する。引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。FVIII は H 鎖（A1、A2 及び B ドメイン）並びに L 鎖（A3、C1 及び C2 ドメイン）からなるたん白質で、B ドメインは 908 個のアミノ酸から成るが、ノボエイト（ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え））（以下、「本剤」）は FVIII の B ドメインから 21 個のアミノ酸以外を切断した構造をもち、トロンビンによる活性化を受けたヒトの内因性の FVIIIa と同様の分子形態となることにより、血液凝固因子としての薬理作用を示す。

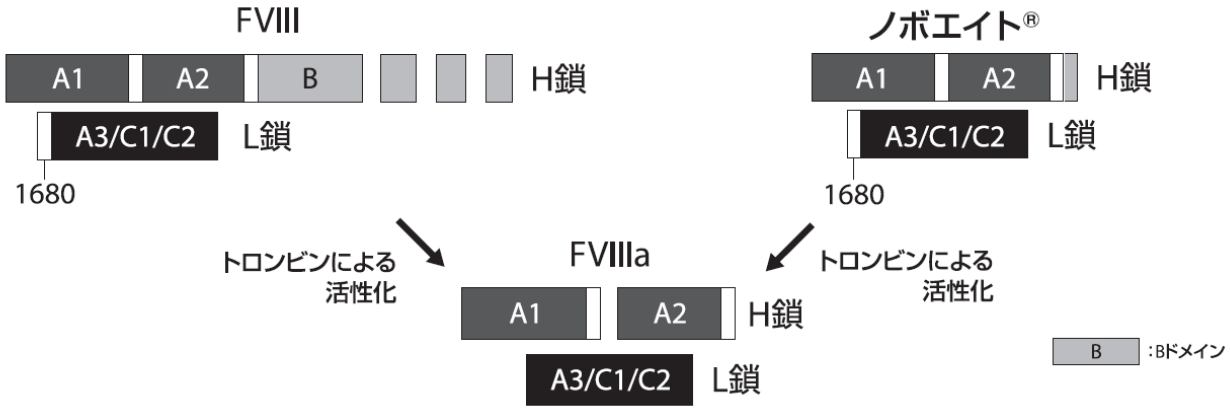


図 1　　FVIII の構造と活性化

【薬効薬理試験成績[1)]】

1) 血友病 A マウスにおける止血効果

血友病 A マウス（FVIII ノックアウト：FVIII-KO）の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた。

① 尾出血モデルにおける止血（マウス）

FVIII-KO マウス（雌雄各 4 匹／群）及び正常 C57BL/J6 マウス（雌雄各 4 匹／群）を 1%ペントバルビタール腹腔内投与により麻酔し、FVIII-KO マウスの 8 群に対し、本剤又はルリオクトコグ アルファ（以下、「全長型 rFVIII」）をそれぞれ 1、5、20 及び 200 IU/kg 投与した。

さらに、FVIII-KO マウス及び C57BL/J6 マウスの各 1 群に対し、本剤用の溶媒を投与した。被験薬投与後 5 分に尾先端 4mm の部位を切断し出血させた後、試験管中の生理食塩水（37℃、14mL）に尾部を浸し、出血時間及び出血量を 30 分間測定した。その結果、FVIII-KO マウスの溶媒投与群の出血時間及び出血量は、正常な C57BL マウス群に比較して有意な増加を示した。本剤及び全長型 rFVIII の 200IU/kg 投与により、FVIII-KO マウスの出血時間及び出血量は正常レベルとなった（FVIII-KO マウスの対照群と比較して、$p<0.05$）。

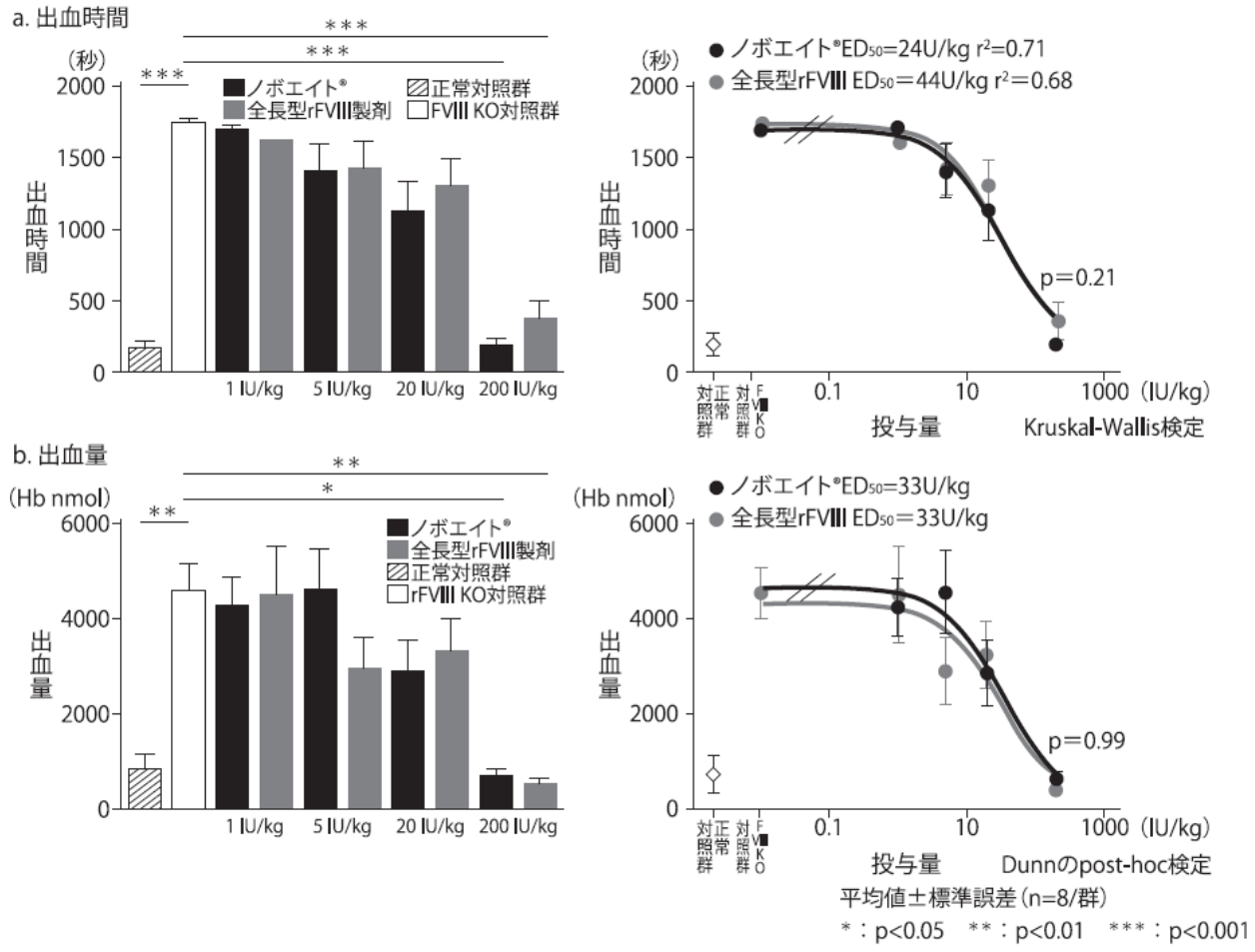


図 2　FVIII-KO マウスにおける出血時間及び出血量に関する用量反応性（左）及びシグモイド曲線（右）

② 膝関節損傷モデルにおける止血（マウス）

FVIII-KO マウス（雌雄各 12 群）に本剤（200IU/kg）、全長型 rFVIII（200IU/kg）又は本剤用の溶媒を関節出血誘発 5 分前に尾静脈から静脈内投与し、試験第 0 日の被験薬静脈内投与後 5 分に、麻酔下で 30G の注射針を関節腔に穿刺し、出血を誘発し、試験 1 日及び 3 日目に各群雌雄各 6 匹のマウスを安楽死させた。出血誘発時及び安楽死の直前に、膝関節の直径を測定した。その結果、試験 3 日の FVIII-KO マウスの膝関節の直径（mean±SD）は、溶媒対照群（haemophilic control）では 1.23±0.94mm であったのに対し、本剤投与群及び全長型 rFVIII 投与群では、それぞれ 0.32±0.39mm（p<0.01）及び 0.25±0.39mm（p<0.001）と、有意に小さかった。本剤投与群及び全長型 rFVIII 投与群間に有意差はみられなかった。

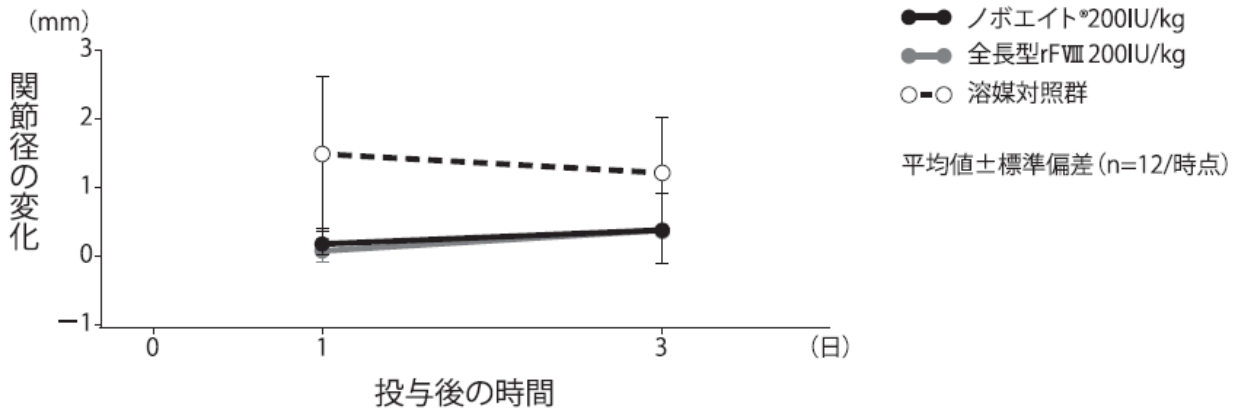


図 3　　本剤及び全長型 rFVIII 投与後の関節径の変化

また、安楽死処置時に各動物の膝関節を顕微鏡下で観察し、膝関節に誘発した出血を Valentino の Visual bleeding score（VBS）によりスコア化した。その結果、FVIII-KO マウスの VBS（mean±SD）は、溶媒対照群では 2.04±1.30 であったのに対し、本剤投与群及び全長型 rFVIII 投与群では、それぞれ 0.58±0.93（p<0.001）及び 0.50±1.06（p<0.001）と、有意に低かった。

表 1　　Valentino の Visual bleeding score（VBS）

スコア	関節嚢	関節腔内の血液の有無
0	膨満なし	認めず
1	膨満なし	認める
2	膨満あり緊張なし	認める
3	膨満あり緊張あり	認める

2) 血友病 A イヌにおける全血凝固時間及びトロンボエラストグラフィの評価

2 頭の血友病 A イヌ（K01 及び K18）を用い、2 日間の間隔を置いてクロスオーバーデザインで投与を行った。本剤又は全長型 rFVIII（それぞれ 100IU/kg）を、投与容量 0.5mL/kg、投与速度 0.7mL/分で

橈側皮静脈内に注入した。全血凝固時間（WBCT：Whole Blood Clotting Time）を測定した。WBCT は 28℃で 2 本のチューブを使用して実施した。1mL シリンジ中に全血 1mL を採取し、2 本のシリコン処理した試験管に均等に配分した。1 本目の試験管を 30 秒ごとに傾け、凝血塊形成後、2 本目の試験管を 30 秒ごとに傾け観察した。2 本目の試験管における凝血時間をエンドポイントとした。その結果、本剤及び全長型 rFVIII はともに静脈内注入により WBCT を正常化できることが示された。

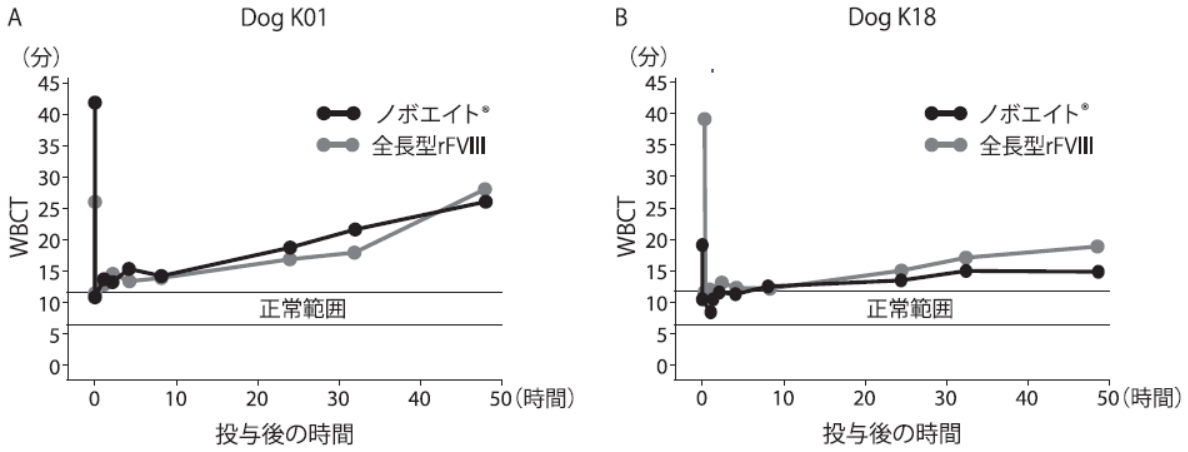


図 4　　2 頭の血友病 A イヌ（K01 及び K18）におけるクロスオーバー法による本剤及び全長型 rFVIII 投与時の WBCT

1.2.2. 薬物動態

1.2.2.1. 薬物動態

1) 重症型血友病 A 患者における薬物動態 [1)]

① 12 歳以上の日本人及び外国人の重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象に、本剤（50IU/kg）を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは表 2 の通りであった。

表 2　　12 歳以上の日本人及び外国人の重症型血友病 A 患者に静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータ

	日本人	外国人
症例数	6	20
回収率（IU/mL）/（IU/kg）	0.024 ± 0.005	0.020 ± 0.002
AUC （IU・h/mL）	23.14 ± 10.81	14.22 ± 3.75
$t_{½}$ （h）	12.61 ± 5.07	10.83 ± 4.95
C_{max} （IU/mL）	1.38 ± 0.37	1.07 ± 0.16

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

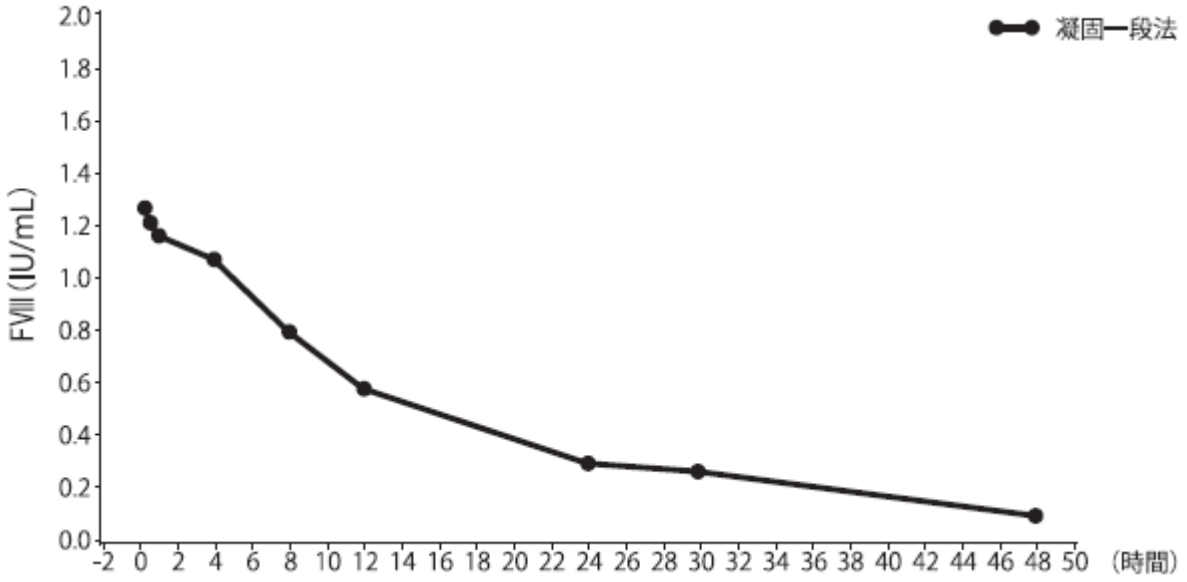


図 5　　重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移（日本人）

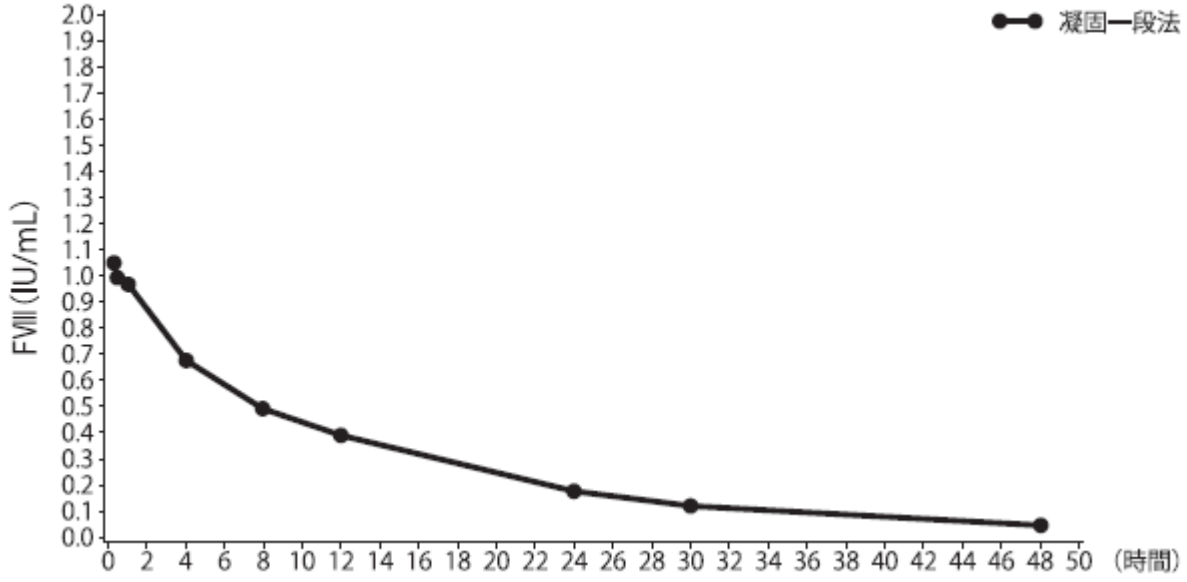


図 6　　重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移（外国人）

② 外国人小児の重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象に、本剤（50IU/kg）を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは表 3 の通りであった。

表 3　　外国人小児の重症型血友病 A 患者に静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータ

	6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満
症例数	14	14
回収率 （IU/mL）/（IU/kg）	0.018 ± 0.007	0.020 ± 0.004
AUC （IU・h/mL）	9.89 ± 4.14	11.09 ± 3.73
$t_{½}$ （h）	7.65 ± 1.84	8.02 ± 1.89
C_{max} （IU/mL）	1.00 ± 0.58	1.07 ± 0.35

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

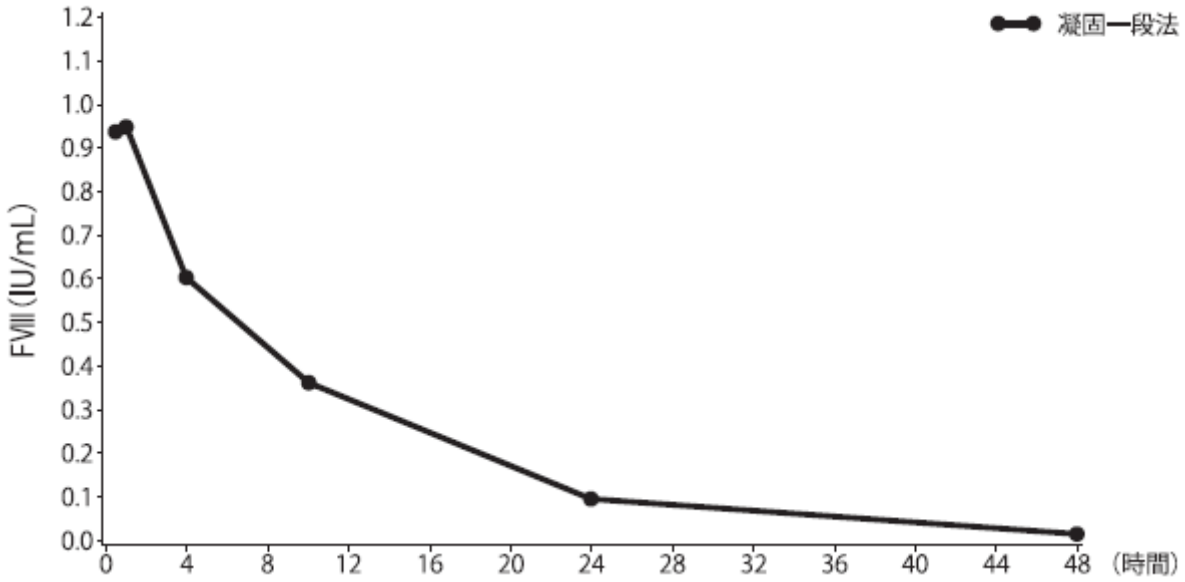


図 7　　重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移（外国人小児）

1.2.2.2. 吸収

該当資料なし

1.2.2.3. 分布

＜参考[1)]＞

雄性 C57Bl/6 系マウスに ^{125}I 標識ツロクトコグ アルファを投与した時、放射能の多くが肝臓をはじめに腎臓、肺及び脾臓といった血流量の多い臓器に認められた。甲状腺を除く全組織において放射能の組織／血液比は全観察期間を通じて 1 未満であり、^{125}I 標識ツロクトコグ アルファは特定の組織に蓄積しないことが示唆された。甲状腺においては投与後 30 分以降、放射能の組織／血液比が高値を示したが、これは恐らく遊離したヨウ素の放射能を反映したものと考えられた。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

1.2.2.4. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考[1)]＞

ツロクトコグ アルファは B ドメイン一部除去遺伝子組換え FVIII であり、除去部位以外の構造は内因性ヒト FVIII と同一である。血友病 A 患者における推定臨床用量は、健康なヒトの FVIII 活性を模倣しうる用量である。またツロクトコグ アルファの代謝経路は内因性 FVIII と同じであると考えられている。[2) 3) 4)]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

1.2.2.5. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

＜参考[1)]＞

ツロクトコグ アルファの排泄経路は内因性 FVIII と同じであると考えられる。分布試験においてマウスに ^{125}I 標識ツロクトコグ アルファを投与した際、肝臓、腎髄質及び膀胱で高い放射能が認められ、標識体は尿中及び糞中に排泄されることが示唆された。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

1.2.3. 臨床試験成績の概要

本剤の承認申請時に検討した有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧を表 4 に示す。また「承認時までの副作用・感染症の発現状況」については別紙様式 2 を添付する。

表 4　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

試験 ID	相	用法・用量	投与被験者数	試験デザイン
治療歴あり				
NN7008-3522 試験 （評価資料）	I	50 IU/kg（単回投与）	青年又は成人の重症型血友病 A 患者 23 例	**ヒトへの最初の投与試験** 血友病 A 患者を対象とした、薬物動態及び安全性を検討する、多施設、国際共同、非盲検、ヒトへの最初の投与、単回、逐次投与試験
NN7008-3893 試験 （評価資料）	I	50 IU/kg（単回投与）[a]	成人の重症型血友病 A 患者 4 例	**薬物動態試験（2 ロット）** 血友病 A 患者を対象とした、2 ロットのツロクトコグ アルファ単回投与後の薬物動態を検討する、多施設、非盲検試験
NN7008-3600 試験 （評価資料）	I	50 IU/kg（単回投与）[a]	成人の重症型血友病 A 患者 7 例 薬物動態：6 例	**日本人被験者を対象とした薬物動態** 日本人血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグ アルファの薬物動態を検討する、多施設、非盲検、単回投与試験
NN7008-3543 試験 （評価資料）	III	出血抑制： 20～40 IU/kg の 2 日に 1 回又は 20～50 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による 薬物動態： 50 IU/kg（単回投与） 出血抑制治療 3～6 ヵ月後に行った（ただし、PK セッション前には 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた）	全試験（サブ試験を含む）：青年及び成人の重症型血友病 A 患者 150 例 手術サブ試験：9 例 薬物動態： 22 例（3522 試験に参加した被験者）	**主要試験** 血友病 A 患者を対象とした、出血抑制治療及び出血時治療におけるツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討する、多施設、国際共同、1 群、非盲検試験 本試験には、手術時及び手術期間中の出血の抑制及び治療におけるツロクトコグ アルファの有効性及び安全性を検討するサブ試験を含む。 3522 試験を完了した被験者を対象に、出血抑制治療 3～6 ヵ月実施後のツロクトコグ アルファの薬物動態を評価した。
NN7008-3545 試験 （評価資料）	III	薬物動態： 50 IU/kg（単回投与） 各被験者が試験開始前まで使用していた FVIII 製剤：50 IU/kg（単回投与） 出血抑制： 25～50 IU/kg の 2 日に 1 回又は 25～60 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による	合計：小児（12 歳未満）重症型血友病 A 患者 63 例 薬物動態：28 例	**小児試験** 小児血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグ アルファの安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、非盲検、非対照試験
NN7008-3568 試験 （評価資料）	III	出血抑制： 20～50 IU/kg の 2 日に 1 回又は 20～60 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による	全試験（サブ試験を含む）： 小児、青年及び成人の重症型血友病 A 患者 187 例[b] 手術サブ試験：2 例	**継続試験** 血友病 A 患者を対象とした、出血抑制治療及び出血時治療におけるツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化、1 群、継続試験 手術時のツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討するサブ試験を含む

a：3600 試験及び 3893 試験では、3543 試験の投与方法に従った出血抑制治療の後、単回投与後の薬物動態を評価した（なお、PK セッション前には 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた）。
b：本試験は継続試験であるため、本データは 2011 年 11 月 21 日時点のものである。
IU：国際単位、PK：薬物動態

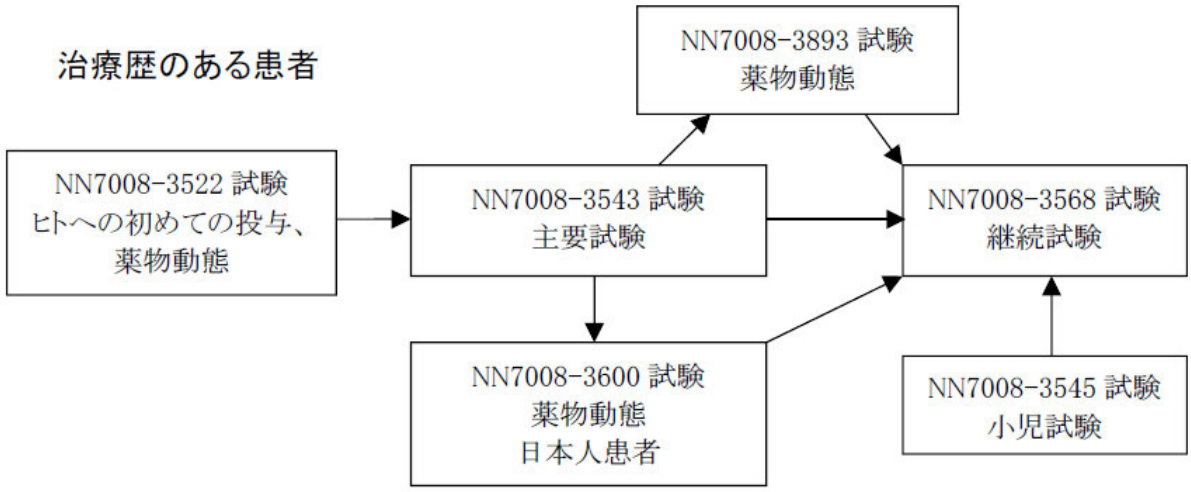


図 8 臨床開発プログラムにおける被験者の流れ

1）安全性

安全性評価は、完了した 5 試験すべての臨床試験から得られた情報、並びに、3568 試験について、2011 年 11 月 21 日（重篤でない有害事象）及び 2012 年 5 月 1 日（重篤な有害事象、インヒビター及び過敏反応）までに得られた安全性情報に基づいて実施した。治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象に含めた。ツロクトコグ アルファの臨床試験は 1 群の試験であったことから（ヒトへの初めての投与試験である 3522 試験を除く）、有害事象の発現頻度について対照薬との比較・検討はできなかった。

① FVIII インヒビター

完了した 5 試験および 3568 試験の Cut-off date（2012 年 5 月 1 日）時点までに、FVIII インヒビター（0.6BU 以上）の発生は報告されなかった。また、FVIII 活性（回収率）の評価に基づくインヒビターの発生の兆候も認められなかった。3543 試験における薬物動態の結果（ツロクトコグ アルファの初回投与から 3～6 ヵ月後）は 3522 試験で得られたツロクトコグ アルファの初回投与後と同様であり、出血抑制治療開始から 3～6 ヵ月後には FVIII 活性値の低い被験者はいなかった。インヒビター発生率は 0%であり、片側 97.5%信頼区間の上限値は 1.77%であった。

3545 試験では、22 ヵ月齢のブラジル人の男児が FVIII インヒビター陽性（1.3BU）であった。しかしながら、ツロクトコグ アルファの追加投与後、10 日後に別途採取された 2 回目の検体では陰性であったため、FVIII インヒビターの発生の定義には合致しなかった。インヒビター陽性力価が 1.3BU

であったことから、治験責任医師は治験薬の投与中止を決定した。被験者は、試験に参加してから20曝露日数のツロクトコグ アルファの投与を受けていた。

②アレルギー性過敏反応

完了した5試験および3568試験のCut-off date（2012年5月1日）時点までに、特に注目すべき医学的事象として報告された、ツロクトコグ アルファ投与と関連するアレルギー性過敏反応はなかった。

③血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は報告されなかった。

④投与過誤

完了した5試験および3568試験のCut-off date（2011年11月21日）時点までに、計34件の投薬過誤の事象が報告された。その大部分は投与量の間違い（薬物動態セッションにおけるウォッシュアウト期間前の意図的な過量投与及び投与量の計算ミスを含む）に関連するものであった。34件中にわずかな過量投与が3件報告されたが、いずれも過量投与による症状は報告されなかった。いずれの投薬過誤も重症度は軽度であり、被験者の安全性や治療結果への影響が考えらえる所見は認められなかった。

⑤治験の中止に至った有害事象

有害事象の発現により、2例（0.9%）の被験者が治験を中止した。1例は、ツロクトコグ アルファを投与するごとに約24時間継続する「疲労」の発現により治験を中止した。本事象の重症度は軽度とされ、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。被験者は本事象から回復した。他の1例は慢性的な「精神病性障害」により、曝露日数368日に治験を中止した。本事象はツロクトコグ アルファ投与との因果関係は「なし」と判定された。

効果不十分による中止、又は手術期間における有害事象の発現による中止は報告されなかった。

⑥安全性の結論

概して、ツロクトコグ アルファの忍容性は良好であり、報告された有害事象及び重篤な有害事象の中に予測できない種類のものは認められなかった。ツロクトコグ アルファの安全性プロファイルに、小児及び成人との間で違いはみられなかった。ツロクトコグ アルファの治療を継続することで、有害事象の発現率は経時的に低下した。このことは、ツロクトコグ アルファの曝露期間を増や

すことでリスクが増えることはないことを示唆している。2012 年 5 月 1 日時点で、FVIII インヒビター（0.6BU 以上）の発生は認められなかった。

2）有効性

出血抑制、出血時治療及び手術時におけるツロクトコグ アルファの有効性は、治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%以下）を対象として、3 つの第 3 相試験（多施設、非盲検、非対照）で検討された。試験デザインについての詳細は、表 4 を参照のこと。

①定期補充療法及び出血時治療における安全性及び有効性の検討[1)]

治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象とした、定期補充療法及び出血時治療における本剤の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照試験を 3 試験（NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験、NN7008-3568 試験）実施した。これら 3 試験の治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）213 例（インヒビターを保有しない 12 歳以上の青年及び成人患者が 150 例、12 歳未満の小児患者が 63 例）において、第 VIII 因子インヒビターの発生は認められなかった。213 例中 158 例/991 件の出血において、外傷性出血は小児患者で多く、自然出血は青年及び成人患者で多かった。出血の大部分は、重症度が軽度又は中等度の出血であり、最も出血が多かった部位は関節であった。止血効果は 991 件の出血のうち、838 件（84.6%）が「著効」又は「有効」、111 件（11.2%）が「やや有効」、17 件（1.7%）が無効、25 件（2.5%）が「不明」であり、898 件（90.6%）は 1～2 回の投与で止血した。出血抑制治療（定期補充療法）における年換算の推定出血率は 4.89 回／人・年であった。

表 5　　出血部位別の止血の成功率

出血部位	出血件数	成功率[注)]
関節	717	84.4%
皮下	41	87.8%
筋肉	70	85.7%
胃腸	5	60.0%
粘膜	10	90.0%
関節血症+その他部位	19	78.9%
その他	104	86.5%
不明	25	80.0%
合計	991	84.6%

注）成功率:止血効果が「著効」又は「有効」とされた出血の件数／全出血件数

②手術における有効性[1)]

外国人患者 11 例（青年 1 例及び成人 10 例）において 11 件の手術が行われ（大手術 10 件及び小手術 1 件）、すべての手術において止血治療は「著効」又は「有効」であった。

1.2.4. 承認条件

該当しない

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

2014 年 1 月 17 日に「ノボエイト静注用 250」、「ノボエイト静注用 500」、「ノボエイト静注用 1000」、「ノボエイト静注用 1500」、「ノボエイト静注用 2000」および「ノボエイト静注用 3000」の製造販売承認を取得した。承認日から再審査期間終了までの承認事項の一部変更については、以下の通りである。

申請年月日	承認年月日	再審査期間	変更内容
2012 年 12 月 27 日	2014 年 1 月 17 日	8 年	-
2015 年 5 月 1 日	2015 年 10 月 14 日	初回承認時に設定された期間の残余期間（2022 年 1 月 16 日まで）	成分及び分量又は本質、別紙規格、製造方法、貯蔵方法及び有効期間，規格及び試験方法，製造販売する品目の製造所
2016 年 8 月 31 日	2017 年 8 月 23 日	初回承認時に設定された期間の残余期間（2022 年 1 月 16 日まで）	製造方法、原薬の製造所
2017 年 9 月 27 日	2018 年 4 月 18 日	初回承認時に設定された期間の残余期間（2022 年 1 月 16 日まで）	別紙規格、製造販売する品目の製造所
2020 年 9 月 29 日	2021 年 7 月 14 日	初回承認時に設定された期間の残余期間（2022 年 1 月 16 日まで）	原薬の製造を行う製造所変更。原薬の製造所変更に伴う製造方法の変更、原薬の規格及び試験方法の変更及び製剤の規格及び試験方法の変更。追加安定性試験成績に基づく添付溶解液の有効期間の延長。

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

本剤の使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下の通りである。

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 3 月	−	−	初版作成
2014 年 12 月	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	市販直後調査 特定使用成績調査	市販直後調査の終了 特定使用成績調査の実施状況を実施中に変更
2018 年 3 月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後臨床試験	製造販売後臨床試験の終了
2018 年 8 月	追加の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査	特定使用成績調査の調査期間を延長

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査及び試験として、「日本の血友病 A 患者におけるノボエイト（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤）の長期投与の安全性及び有効性に関する多施設共同、非介入による製造販売後調査(NN7008-4105)」ならびに、「血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制及び治療における N8 の安全性及び有効性の検討(NN7008-3568)」を実施した。本特定使用成績調査の概要を別紙様式 5、本製造販売後臨床試験の概要を別紙様式 7 に示す。

調査及び臨床試験の詳細な報告書は添付資料とする。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

本剤の追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。追加のリスク最小化活動として市販直後調査を 2014 年 5 月 12 日～2014 年 11 月 11 日に実施した。市販直後調査中に重篤な副作用の報告はなかった。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

期間	本数	単位数
2014年1月17日～ 2014年4月30日		
2014年5月1日～ 2014年10月31日		
2014年11月1日～ 2015年4月30日		
2015年5月1日～ 2015年10月31日		
2015年11月1日～ 2016年10月31日		
2016年11月1日～ 2017年10月31日		
2017年11月1日～ 2018年10月31日		

期間	本数	単位数
	[redacted]	[redacted]
2018 年 11 月 1 日～ 2019 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
2019 年 11 月 1 日～ 2020 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
2020 年 11 月 1 日～ 2021 年 10 月 31 日	[redacted]	[redacted]
2021 年 11 月 1 日～ 2022 年 1 月 16 日	[redacted]	[redacted]

1.3.4.2. 推定使用患者数

特定使用成績調査（NN7008-4105）における総投与量の平均は 6178.89 IU/kg/年（n=38,SD=7297.63）、平均体重は 57.95 kg（n=37,SD=22.87）であったことから、再審査期間中の本剤の推定使用患者数は約[redacted]人・年（[redacted]）と算出された。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

ノボエイトは 2013 年 10 月 15 日にアメリカにおいて最初の承認がなされた。国際誕生日は 2013 年 10 月 15 日である。以来、日本、欧米の主要国・地域を含む世界 78 ヵ国以上で承認され、45 ヵ国で市販されている（2021 年 10 月現在）。

主要国における承認状況および販売状況を表 6 に示す。また、海外における効能・効果、及び用法・用量は表 7 の通りである。

表 6　　主要国における承認及び販売状況

国名	承認年月日	販売年月日
アメリカ※	2013 年 10 月 15 日	2015 年 4 月 6 日
イギリス	2013 年 11 月 13 日	2016 年 9 月 15 日
ドイツ	2013 年 11 月 13 日	2014 年 1 月 15 日
フランス	2013 年 11 月 13 日	2014 年 9 月 18 日
EU	2013 年 11 月 13 日	—
オーストラリア	2014 年 1 月 8 日	販売なし
カナダ	2014 年 12 月 8 日	2018 年 3 月 23 日
中国	2020 年 12 月 29 日	2021 年 7 月 22 日

※ 国際誕生日を持つ国

表 7　　海外における効能・効果及び用法・用量

国名	効能・効果
アメリカ	Novoeight is an Antihemophilic Factor (Recombinant) indicated for use in adults and children with hemophilia A for: • On-demand treatment and control of bleeding episodes • Perioperative management • Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes. Novoeight is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.
	用法・用量
	For intravenous injection after reconstitution only • Each vial of Novoeight contains the labeled amount of recombinant Factor VIII in international units (IU). • The required dosage is determined using the following formula:

	Dosage Required(IU) = Body Weight (kg) × Desired Factor VIII Increase (IU/dL or % normal) × 0.5 (IU/kg per IU/dL) • Frequency of Novoeight administration is determined by the type of bleeding episode and the recommendation of the treating physician.
欧州	効能・効果
	Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). NovoEight can be used for all age groups.
	用法・用量
	Treatment should be under the supervision of a doctor experienced in the treatment of haemophilia. <u>Treatment monitoring</u> During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated injections. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In a single dose pharmacokinetic study in adult patients the maximum exposure (C_{max}) and the total exposure (AUC) increased with increasing body mass index (BMI) indicating that dose adjustments may be required. An increase in dose may be required for underweight patients (BMI < 18.5 kg/m^2) and a decrease in dose may be required for obese patients (BMI ≥30 kg/m^2), but there is insufficient data to recommend specific dose adjustments. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Also there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to Ph. Eur. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

	Posology The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. The activity of factor VIII in plasma is expressed either as percentage (relative to normal level human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml normal human plasma. On-demand treatment The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dl) x 0.5 (IU/kg per IU/dl). The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery

Degree of haemorrhage/Type of surgical procedure	FVIII level required (%) (IU/dl)	Frequency of doses (hours)/Duration of therapy (days)
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20–40	Repeat every 12 to 24 hours, at least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing achieved
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30–60	Repeat infusion every 12–24 hours for 3–4 days or more until pain and acute disability are resolved
Life threatening haemorrhages	60–100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved
Surgery *Minor surgery including tooth extraction*	30–60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved
Major surgery	80–100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8–24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl)

Prophylaxis

For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A. The usual recommended doses are 20–40 IU of factor VIII per kg body weight every second day or 20–50 IU of factor VIII per kg body weight 3 times weekly. In adults and adolesents (>12 years) a less frequent regimen (40-60 IU/kg every third day or twice weekly) may be applicable. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

Surgery

There is limited experience of surgery in paediatric patients.

Elderly

There is no experience in patients >65 years.

Paediatric population

	For long term prophylaxis against bleeding in patients below the age of 12, doses of 25–50 IU of factor VIII per kg body weight every second day or 25–60 IU of factor VIII per kg body weight 3 times weekly are recommended. For paediatric patients above the age of 12 the dose recommendations are the same as for adults. Method of administration Intravenous use. The recommended infusion rate for NovoEight is 1–2 ml/min. The rate should be determined by the patient's comfort level.

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に収集された副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は別紙様式9、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」とする）に報告した副作用は別紙様式10に示す。なお、PMDAへの副作用報告は、製造販売承認時から全て電子的に報告しているため、別紙様式11は添付しない。

再審査期間中に報告された全ての副作用は14例19件（自発報告12例15件、特定使用成績調査2例4件）で、そのうち使用上の注意から予測できない副作用は6例6件（自発報告4例4件、特定使用成績調査2例2件）、重篤な副作用は2例4件（自発報告1例1件、特定使用成績調査1例3件）であった。

報告された全ての副作用のうち、最も報告が多かった事象の器官別大分類（SOC）は「臨床検査」で報告割合は36.8%（7/19件）、次いで「血液およびリンパ系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各15.8%（各3/19件）で、これらの事象で全体の68.4%の報告数であった。なお、再審査期間中に転帰が死亡とされた副作用は報告されなかった。

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
血液およびリンパ系障害	3	3	2	2	1	1
第ＶＩＩＩ因子抑制	3	3	2	2	1	1
免疫系障害	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	0	0	1	1
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	3	3	0	0	3	3
＊　そう痒症	1	1	0	0	1	1
発疹	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	1	1	0	0	1	1
臨床検査	5	7	1	1	4	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
血圧上昇	2	2	0	0	2	2
抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加	3	3	1	1	2	2
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

＊：使用上の注意から予測できない副作用　　MedDRA/J version（24.1）

1) 重篤な副作用

本剤の再審査期間中に報告された重篤な副作用は2例4件（自発報告1例1件、特定使用成績調査1例3件）で、その内訳は「第ＶＩＩＩ因子抑制」2例2件、「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」1例1件、「硬膜下血腫」1例1件であった（別紙様式10）。いずれの副作用もインヒビター発生との関連性が示唆される報告で、転帰は「第ＶＩＩＩ因子抑制」2例2件及び「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」1例1件は未回復、「硬膜下血腫」1例1件は回復と報告された。

2) 使用上の注意から予測できない副作用

本剤の再審査期間中に報告された使用上の注意から予測できない副作用は6例6件で、そのうち非重篤な副作用は「出血」2例2件、「耳鳴」、「悪心」、「そう痒症」各1例1件、重篤な副作用は「硬膜下血腫」1例1件であった（別紙様式9）。追跡調査ができなかったMarket Research Programmeから報告された「出血」2例2件及び患者から報告された「耳鳴」1例1件の転帰は不明、他の副作用はすべて回復と報告された。

3) 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用

①重要な特定されたリスク

- インヒビター発生

本剤の再審査期間中に報告された副作用5例6件のうち、血液凝固第ＶＩＩＩ因子インヒビターの発現に関連した報告は、「第ＶＩＩＩ因子抑制」3例3件、「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」3例3件で、うち重篤な副作用は2例3件であった。転帰は「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」1例1件が不明、他は全て未回復と報告された。

- 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

本剤の再審査期間中に報告された副作用のうち、MedDRA SMQ（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態、血管浮腫、過敏症、重症皮膚副作用（いずれも広域））に包含される事象（PT）は、「過敏症」、「そう痒症」、「発疹」、「蕁麻疹」各1例1件の計4例4件で、いずれも非重篤な副作用であった。転帰は「蕁麻疹」1例1件が不明、他の副作用は軽快もしくは回復と報告された。

②重要な潜在的リスク

該当なし

③重要な不足情報

- 治療歴のない患者における安全性

特定使用成績調査において、治療歴のない患者 1 例から「第ＶＩＩＩ因子抑制」、「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」、「硬膜下血腫」各 1 件が報告された（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 30 副作用の発現状況（前治療別、SAS））。

- 長期投与における安全性

特定使用成績調査において、長期投与の患者（投与開始から 2 年目まで）1 例から「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」1 件が報告された（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 35 副作用の期間別発現状況（SAS））。

- 小児における安全性

特定使用成績調査において、0 歳以上 6 歳未満の患者から 1 例から「第ＶＩＩＩ因子抑制」、「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」、「硬膜下血腫」各 1 件が報告された。6 歳以上 12 歳未満の患者 1 例から副作用は報告されなかった（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 33 副作用の発現状況（年齢層別、SAS））。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1. 市販直後調査

本剤の市販直後調査を 2014 年 5 月 12 日～2014 年 11 月 11 日に実施した。

調査対象医療機関数は[redacted]施設（病院のみ）で、処方医への直接調査により使用患者数は[redacted]人と推定された。

実施期間中に報告された副作用は計 3 例 3 件で、その内訳は「第ＶＩＩＩ因子抑制」2 例 2 件、「発疹」1 例 1 件であった。いずれも非重篤な副作用で、重篤な副作用は報告されなかった。また、実施期間中に講じた安全確保措置はなかった。

1.4.2.2. 使用成績調査

1）. 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

2）. 特定使用成績調査

本調査は、血友病 A 患者におけるノボエイトの日常診療下での長期投与における安全性及び有効性を評価するための、日本で実施された多施設、非介入の製造販売後調査であった。投与開始時、投与開始から 6 ヶ月後、12 ヶ月後及び 24 ヶ月後のデータを収集した。本調査では対照群は設定しなかった。来院の頻度とタイミングは、血友病 A の通常の治療に基づいていた。日常診療の一部として利用可能なデータを本調査にて収集した。患者は、調査担当医師が日本の添付文書に従って処方した市販薬のノボエイトによる治療を受けた。

①本調査の安全性に関する結果の概要

本調査では有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び本剤の医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項について検討をした。本調査の安全性に関する結果の概要を以下に示す。安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況を別紙様式 12 に、本調査における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15 に示す。

【有害事象】

有害事象の発現状況を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、表 8 に示す。少なくとも 1 件の有害事象を発現した患者は安全性解析対象集団（SAS）39 例のうち 13 例（33.3%）であり、有害事象の発現率は 60.4 件／100 曝露人・年であった。SOC 別で発現頻度が高かった有害事象は 9 例（23.1%）から報告された SOC「感染症および寄生虫症」であった。

有害事象を、発現日に基づき期間別（投与開始から 1 年目及び 2 年目）に要約し、表 9 に示す。少なくとも 1 件の有害事象を発現した患者の割合はいずれの期間でも同様であった。2 年目の有害事象の発現率は 1 年目の約 1/2 だった。

【副作用】

副作用の発現状況を SOC 及び PT 別に要約し、別紙様式 15 及び表 10 に示す。少なくとも 1 件の副作用を発現した患者は SAS のうち 2 例（5.1%）であり、副作用の発現率は 7.6 件／100 曝露人・年であった。

【重篤な有害事象】

重篤な有害事象の発現状況を SOC 及び PT 別に要約し、表 11 に示す。少なくとも 1 件の重篤な有害事象を発現した患者は SAS のうち 7 例（17.9%）であり、重篤な有害事象の発現率は 30.2 件／100 曝露人・年であった。

【重篤な副作用】

重篤な副作用の発現状況を SOC 及び PT 別に要約し、表 12 に示す。少なくとも 1 件の重篤な副作用を発現した患者は SAS のうち 1 例（2.6%）であり、重篤な副作用の発現率は 5.7 件／100 曝露人・年であった。この患者は、治療歴のない患者（PUP）で血友病 A は重症であり調査期間中に手術／侵襲的処置を受けていた。この患者から報告された重篤な副作用は「第 VIII 因子抑制」、「抗第 VIII 因子抗体増加」及び「硬膜下血種」であった。

表 8　　有害事象の発現状況

	全体	
安全性解析対象症例数	39	
有害事象の発現症例数	13	
有害事象の発現割合	33.3%	
有害事象の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	60.4	
有害事象の種類	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）
感染症および寄生虫症	9 (23.1)	[26.4]
気管支肺アスペルギルス症	1 (2.6)	[3.8]
胃腸炎	1 (2.6)	[1.9]
インフルエンザ	1 (2.6)	[1.9]
上咽頭炎	1 (2.6)	[1.9]
咽頭炎	1 (2.6)	[1.9]
肺炎	1 (2.6)	[1.9]
術後創感染	1 (2.6)	[1.9]
ヘリコバクター感染	1 (2.6)	[1.9]
RSウイルス感染	2 (5.1)	[3.8]
細菌性腸炎	1 (2.6)	[1.9]
血管デバイス感染	1 (2.6)	[3.8]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.6)	[1.9]
肺扁平上皮癌	1 (2.6)	[1.9]
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	[1.9]
第VIII因子抑制	1 (2.6)	[1.9]
心臓障害	1 (2.6)	[1.9]
心不全	1 (2.6)	[1.9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.1)	[3.8]
上気道の炎症	2 (5.1)	[3.8]
胃腸障害	2 (5.1)	[3.8]
胃腸出血	1 (2.6)	[1.9]
悪心	1 (2.6)	[1.9]
皮膚および皮下組織障害	2 (5.1)	[3.8]
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.6)	[1.9]
そう痒症	1 (2.6)	[1.9]
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.6)	[1.9]
骨粗鬆症	1 (2.6)	[1.9]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.1)	[3.8]
注射部位内出血	1 (2.6)	[1.9]
治療用製品効果不十分	1 (2.6)	[1.9]
臨床検査	1 (2.6)	[1.9]
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6)	[1.9]
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.7)	[9.4]
硬膜下血腫	1 (2.6)	[1.9]
脛骨骨折	1 (2.6)	[1.9]
外傷性出血	1 (2.6)	[1.9]
橈骨頭脱臼	1 (2.6)	[3.8]

MedDRA/J version (23.1)

表 9　　**有害事象の期間別発現状況**

時期	全体	1年目	2年目
安全性解析対象症例数	39	39	27
有害事象の発現症例数	13	10	6
有害事象の発現割合	33.3%	25.6%	22.2%
有害事象の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	60.4	80.1	41.4

表 10　　副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	39
副作用等の発現症例数	2
副作用等の発現割合	5.1 %
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	1 (2.6 %)
第VIII因子抑制	1 (2.6 %)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6 %)
そう痒症	1 (2.6 %)
臨床検査	1 (2.6 %)
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6 %)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6 %)
硬膜下血腫	1 (2.6 %)

MedDRA/J version (23.1)

表 11　　重篤な有害事象の発現状況

	全体	
安全性解析対象症例数	39	
有害事象の発現症例数	7	
有害事象の発現割合	17.9%	
有害事象の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	30.2	
有害事象の種類	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）
感染症および寄生虫症	4 (10.3)	[13.2]
気管支肺アスペルギルス症	1 (2.6)	[3.8]
術後創感染	1 (2.6)	[1.9]
RSウイルス感染	1 (2.6)	[1.9]
細菌性腸炎	1 (2.6)	[1.9]
血管デバイス感染	1 (2.6)	[3.8]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.6)	[1.9]
肺扁平上皮癌	1 (2.6)	[1.9]
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	[1.9]
第VIII因子抑制	1 (2.6)	[1.9]
心臓障害	1 (2.6)	[1.9]
心不全	1 (2.6)	[1.9]
胃腸障害	1 (2.6)	[1.9]
胃腸出血	1 (2.6)	[1.9]
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.6)	[1.9]
骨粗鬆症	1 (2.6)	[1.9]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)	[1.9]
治療用製品効果不十分	1 (2.6)	[1.9]
臨床検査	1 (2.6)	[1.9]
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6)	[1.9]
傷害、中毒および処置合併症	2 (5.1)	[3.8]
硬膜下血腫	1 (2.6)	[1.9]
脛骨骨折	1 (2.6)	[1.9]

MedDRA/J version (23.1)

表 12　　重篤な副作用の発現状況

	全体	
安全性解析対象症例数	39	
副作用等の発現症例数	1	
副作用等の発現割合	2.6%	
副作用等の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	5.7	
副作用等の種類	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	[1.9]
第VIII因子抑制	1 (2.6)	[1.9]
臨床検査	1 (2.6)	[1.9]
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6)	[1.9]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	[1.9]
硬膜下血腫	1 (2.6)	[1.9]

MedDRA/J version (23.1)

【インヒビター発生】

インヒビター発生は 1 例の PUP（PUP5 例のうちの 20.0%）から報告された。これは SAS（n=39）のうちの 2.6%、発現率は 3.8 件／100 曝露人・年であった。PTP（n=33）又は前治療が不明の患者（n=1）からインヒビター発生は報告されなかった。インヒビターが発生した患者は PUP で、血友病 A は重症、有害事象発現時の年齢は[redacted]歳、ベースライン時に腎／肝機能障害は無かった。調査期間中、定期補充療法、出血時治療及びその他の方法で治療され、また手術／侵襲的処置を受けていた。「第 VIII 因子抑制」の有害事象発現時は、定期補充療法にて治療しており、500IU の投与を週 3 回行っていた。有害事象発現時のインヒビターの測定結果は[redacted]BU/mL であった。投与開始から有害事象発現までは[redacted]日で、発現時までの総投与量は 7000IU（679.1IU/kg）、有害事象発現前の最終投与における 1 日あたりの投与量は 48.5IU/kg であった。インヒビター発生後、免疫寛容導入療法（ITI）を開始し 1000IU のノボエイトを連日投与した。本調査を継続していたが「抗第 VIII 因子抗体増加」の有害事象が報告された（有害事象発現時の年齢は[redacted]歳であった）。「抗第 VIII 因子抗体増加」の発現まで ITI は継続されており、発現時の投与量は 1500IU であった。「抗第 VIII 因子抗体増加」と関連して測定されたインヒビター値は[redacted]BU/mL であった。投与開始から有害事象発現までの日数は[redacted]日で、発現までの総投与量は 746000IU（64137.6IU/kg）、一日あたりの投与量の平均は 116.3IU/kg であった。ノボエイトの投与中止が決定され、本調査を中止した。中止までの曝露日数は[redacted]日であった。本患者は 2 件の手術（いずれも予定されていた手術）を受けており、そのうち 1 件でノボエイトが投与され止血

効果は「有効」と判定された。調査期間中、本患者にノボエイトが投与された出血は発生しなかった。

【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】

アレルギー反応／過敏症は 1 例から報告され、これは SAS（n=39）のうちの 2.6%であった。発現率は 1.9 件／100 曝露人・年であった。この有害事象は PTP から報告されたそう痒症（下層語）であり、この患者は本有害事象のため本調査を中止した。

【背景因子による安全性】

有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用は、治療法、前治療（治療歴の有無）、血友病 A の重症度、手術／侵襲的処置の有無、ベースラインにおける年齢及びベースラインにおける腎／肝機能障害の有無による部分集団別に要約した。これらの部分集団別の解析結果からは、各部分集団に含まれた患者数のばらつきは大きかったものの明らかな差は認められなかった。年齢層別の副作用の発現状況を表 13 に、腎／肝機能障害の有無別の副作用の発現状況を表 14 に示す。詳細は添付資料 2.5 に記載した。

表 13　副作用の発現状況（年齢層別）

	全体		0歳以上6歳未満		6歳以上12歳未満		12歳以上65歳未満		65歳以上	
安全性解析対象症例数	39		5		1		30		3	
副作用等の発現症例数	2		1		0		1		0	
副作用等の発現割合	5.1%		20.0%		0.0%		3.3%		0.0%	
副作用等の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	7.6		36.8		0.0		2.5		0.0	
副作用等の種類	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]
第VIII因子抑制	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (3.3)	[2.5]	0 (0.0)	[0.0]
そう痒症	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (3.3)	[2.5]	0 (0.0)	[0.0]
臨床検査	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]
硬膜下血腫	1 (2.6)	[1.9]	1 (20.0)	[12.3]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]	0 (0.0)	[0.0]

MedDRA/J version (23.1)

表 14　副作用の発現状況（腎／肝機能障害の有無別）

	全体		腎機能障害のある患者		腎機能障害のない患者		肝機能障害のある患者		肝機能障害のない患者	
安全性解析対象症例数	39		2		37		14		25	
副作用等の発現症例数	2		0		2		0		2	
副作用等の発現割合	5.1%		0.0%		5.4%		0.0%		8.0%	
副作用等の発現率 （曝露100人年当たりの件数）	7.6		0.0		8.2		0.0		11.7	
副作用等の種類	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）	N (%)	発現率 （件/100曝露人年）
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
第VIII因子抑制	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
そう痒症	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
臨床検査	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]
硬膜下血腫	1 (2.6)	[1.9]	0 (0.0)	[0.0]	1 (2.7)	[2.0]	0 (0.0)	[0.0]	1 (4.0)	[2.9]

MedDRA/J version (23.1)

【死亡】

本調査では死亡の報告は無かった。

【投与中止に至った有害事象】

投与中止に至った有害事象は 2 件であった。1 件はそう痒症（下層語）で、軽症の血友病 A の PTP より報告された。この患者の発現時の年齢は 3[redacted] 歳で、ベースライン時に腎／肝障害は無かった。ノボエイトを最後に投与してから有害事象の発現までの時間は[redacted] 時間（[redacted] 日）、有害事象発現までの総投与量は 9000IU であった。この有害事象の転帰は回復で、因果関係は調査担当医師及びノボノルディスク社ともに可能性小と評価した。もう 1 件は抗第 VIII 因子抗体増加（下層語）で、重症の血友病 A の PUP より報告された。発症時の年齢は[redacted] 歳であった。この患者のインヒビター発生についての詳細は、上段で述べた。

【妊娠】

本調査において、男性患者の女性パートナーの妊娠が 1 件報告された。実施計画書に従って、調査担当医師が妊娠を知りえた後にパートナーからの同意取得を試みたが、同意は得られなかった。そのため、この妊娠、胎児又は新生児に関する追加情報は得られなかった。

3）. 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.4.2.3. 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.4.2.4. 製造販売後臨床試験

血友病 A 患者を対象とした製造販売後臨床試験（NN7008-3568）

試験デザイン

血友病 A 患者を対象とした製造販売後臨床試験である NN7008-3568 試験（以下、「本試験」）は、安全性及び有効性を評価する非無作為化、非盲検、多施設国際共同、1 群、継続試験であった。本試験は、ツロクトコグ アルファの臨床試験プログラムの一環であり、予定された来院があるメイン試験、本試験中に手術を受ける患者を対象とする手術サブ試験、及び 6 か月の出血時治療を受ける患者のデータを集めるという薬事要件に基づく On-Demand サブ試験から構成された。メイン試験はツロクトコグ アルファの長期安全性（インヒビターの発生を含む）及び有効性を検討するためにデザインされており、本試験では、NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験、NN7008-3600 試験、NN7008-3893 試験及び NN7008-4015 試験の 5 試験のうちのいずれか 1 試験を完了した被験者がツロクトコグ アルファ投与を継続した。これら 5 試験からの患者の流れを図 9 に示す。

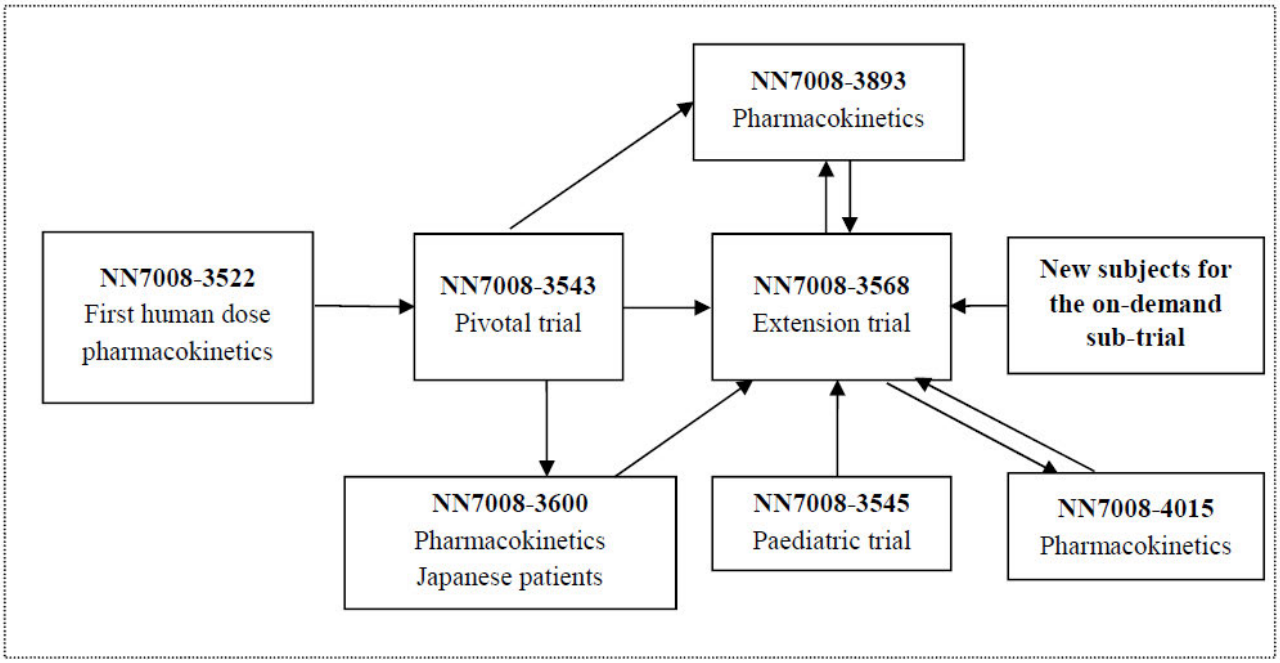


図 9　　ツロクトコグ アルファの臨床開発プログラムの患者の流れ

当該国でツロクトコグ アルファが市販されるまで、又は何らかの理由によって、ノボ ノルディスク社又は当該国の規制当局が、試験、試験の一部又は試験実施施設での試験の実施を中止するまで、各試験のすべての被験者は、本試験への参加が可能であった。ただし、当該国での市販にかかわらず、本試験の最終被験者の最終来院（LPLV）を 2016 年 6 月 30 日までに行うこととした。本試験のメイン試験は試験実施計画書どおりに LPLV を 2016 年 6 月 30 日に完了した。本試験で収集したデータの結果を以降に報告する。

本試験では、インヒビターを保有しない FVIII 活性が 1%以下の血友病 A 患者を対象に、ツロクトコグ アルファの長期安全性及び有効性を検討した。本試験ではメイン試験の他に手術に関連したサブ試験、

On-Demand サブ試験、PK サブ試験が含まれるが日本からの症例は参加していなかったため、本文書では結果を詳細に記載していない。

治療

メイン試験は次のツロクトコグ アルファによる治療を可能とした：定期補充療法（2 日に 1 回投与、週 3 回投与）及び出血時治療。

本試験の実施状況：

被験者の内訳

本試験では、登録された 214 例のうち、213 例にツロクトコグ アルファを投与した。1 例は投与前に試験を中止したため、最大の解析対象集団（FAS）に含まれなかった。

82 例が試験を中止した。中止理由は、2 例が有害事象、3 例が実施計画書の不遵守、13 例が中止基準に該当、64 例が「その他」であった。「その他」に分類された 64 例のうち、3 分の 2（43 例）は試験を中止して、ノボ ノルディスク社の Pathfinder™ 試験に参加した。Pathfinder™ 試験は PEG 化ツロクトコグ アルファ ペゴル（N8-GP）を検討した試験であった。

試験を中止した 82 例のうち 1 例は試験薬投与前に試験を中止したため、FAS に含まれなかった。したがって、FAS には 81 例の試験中止のみが含まれた。

本試験でツロクトコグ アルファが 1 回投与された 1 例が FAS に含まれた。しかし、当該被験者は、ツロクトコグ アルファを 1 回投与後まもなく、先行試験（NN7008-3543 試験）の最終来院日と同じ来院日に有害事象のために試験を中止した。中止理由は「その他」であった。

全体として、130 例がメイン試験を完了した。

メイン試験で定期補充療法を受けた被験者は 207 例で、出血時治療を受けた被験者は 9 例であった。出血時治療を受けた 9 例中 3 例は試験期間中にいくつかの時点で定期補充療法に移行したため、出血時治療及び定期補充療法のいずれの集計にも含まれた。定期補充療法を受けた被験者の大部分（82.2%）は週 3 回投与のスケジュールで試験を開始した。定期補充療法を受けた 46 例が試験期間中に 1 回以上投与頻度を変更した。

被験者背景

試験対象集団は、重症型（FVIII 活性が 1%以下）血友病患者の男性であり、4 つの年齢グループに分類された：年少小児（0 歳以上 6 歳未満）、年長小児（6 歳以上 12 歳未満）、青年（12 歳以上 18 歳未満）

及び成人（18 歳以上）。年齢は被験者が最初のツロクトコグ アルファの試験に登録した時の年齢と定義した。なお、日本からの症例は成人のみであった。

試験集団全体で、大部分は白人（83.1%）であり、次はアジア人（11.3%）であった。なお、日本からは 5 例の患者が登録された。

解析対象集団

本試験では 214 例が登録され、213 例がツロクトコグ アルファを投与された。ツロクトコグ アルファを投与されたすべての被験者は FAS に含まれ、有効性の解析に用いられた。安全性解析対象集団はツロクトコグ アルファを 1 回以上投与されたすべての被験者を含み、FAS と同一であった。

ツロクトコグ アルファへの曝露

213 例がツロクトコグ アルファを投与された。投与を受けたすべての被験者を含む安全性解析対象集団を対象に安全性に関するすべての評価を実施した。定期補充療法を受けた被験者の大部分（82.2%）は週 3 回投与のスケジュールで試験を開始した。定期補充療法を受けた 46 例が試験期間中に 1 回以上投与頻度を変更した。

定期補充療法：定期補充療法期間の総投与回数の平均値は、571.0 回／人であり、予想どおり総投与日数の 567.3 日／人と非常に近かった。大部分の投与は定期補充療法（平均値：554.6 回／人）であった。一方、定期補充療法期間中の出血時治療の投与回数（出血時及びその他の外科的手術中の投与を含む）の平均値は 16.3 回／人であった。

出血時治療：出血時治療期間の投与回数の平均値は、38.7 回／人であり、予想どおり総投与日数の 37.4 日／人と非常に近かった。出血抑制治療として投与された総投与回数の平均値は 7.8 回／人であった。一方、出血時治療期間中の出血時治療の総投与回数の平均値は 30.9 回／人であった。

本試験の長期安全性結果の概要

安全性のプライマリーエンドポイントは FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生頻度であった。本試験期間中に FVIII インヒビターの発生はみられず、インヒビターの発生リスクは低かった（95% CI≤1.4%）。

全体として、ツロクトコグ アルファを投与した 184 例（86.4%）（手術を経験した被験者を含む）に 1278 件の有害事象が報告され、発現率は 1.7 件／人・年（1278 件/756.7 人・年）であった（表 15）。

定期補充療法で発現率が高かった有害事象は頭痛（0.12 件／人・年）、鼻咽頭炎（0.09 件／人・年）、上気道感染（0.07 件／人・年）、咽頭炎（0.07 件／人・年）であった。

定期補充療法及び出血時治療で報告された有害事象は、主に MedDRA 器官別大分類（SOC）の感染症および寄生虫症〔386 件、被験者の 57.7%、主な基本語（PT）は鼻咽頭炎、上気道感染及び咽頭炎〕、傷害、中毒および処置合併症（203 件、被験者の 39.9%、主な PT は転倒、挫傷、及び靭帯捻挫）、胃腸障害（113 件、被験者の 33.3%、主な PT は嘔吐、歯痛、及び下痢）、筋骨格系および結合組織障害（124 件、被験者の 31%、主な PT は関節痛、背部痛、及び関節障害）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（93 件、被験者の 25.8%、主な PT は咳嗽、口腔咽頭痛、及びアレルギー性鼻炎）、及び神経系障害（114 件、被験者の 19.2%、主な PT は頭痛）であった。

ツロクトコグ アルファとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、213 例中 8 例に 12 件報告された。12 件中 11 件は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。他の 1 件は、メイン試験で出血時治療を受けた被験者に認められた急性心筋梗塞であり、重篤かつ重度であった。

重篤な有害事象が 41 例に 49 件（2 件の死亡を含む）報告された。46 件の重篤な有害事象は定期補充療法で、他の 1 件は出血時治療で、残りの 2 件は手術中に認められた。1 件を除くすべての重篤な有害事象のツロクトコグ アルファとの因果関係は、試験責任医師によって「なし」と判定された。

ツロクトコグ アルファとの因果関係は「あり」と判定された過敏症関連事象は認められなかった。

有害事象、臨床検査値及び他の安全性に関連する観察項目の結果から、ツロクトコグ アルファ投与による臨床的に重要な変化は示されなかった。

<u>結論</u>

有害事象及び重篤な有害事象はすでに実施した試験（NN7008-3545、NN7008-3543）でみられた傾向から予測される範囲内であった。FVIII インヒビターの発生はみられなかった。ツロクトコグ アルファ投与の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

表 15　有害事象（手術を含む）の概要（安全性解析対象集団）

	Small children (0 - <6 years)		Older children (6 - <12 years)		Adolescents (12 - <18 years)		Adults (>= 18 years)		Total including surgery	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
Number of patients	27		28		23		135		213	
Years in trial NN7008-3568	110.6		115.3		103.5		427.3		756.7	
Years on preventive regimen	110.6		115.1		102.3		410.1		738.2	
Years on on-demand regimen	0		0		1.1		15.4		16.5	
Years in surgery (including recovery)	0.0		0.2		0.1		1.8		2.0	
All adverse events	24 (88.9)	180 [1.627]	27 (96.4)	208 [1.804]	22 (95.7)	243 [2.348]	111 (82.2)	647 [1.514]	184 (86.4)	1278 [1.689]
Serious adverse events	5 (18.5)	6 [0.054]	9 (32.1)	9 [0.078]	6 (26.1)	6 [0.058]	21 (15.6)	28 [0.066]	41 (19.2)	49 [0.065]
MESI	2 (7.4)	3 [0.027]	0 (0.0)	0 [0.000]	3 (13.0)	3 [0.029]	5 (3.7)	6 [0.014]	10 (4.7)	12 [0.016]
Adverse events by severity										
Severe	4 (14.8)	6 [0.054]	5 (17.9)	7 [0.061]	4 (17.4)	7 [0.068]	18 (13.3)	22 [0.051]	31 (14.6)	42 [0.056]
Moderate	15 (55.6)	31 [0.280]	13 (46.4)	31 [0.269]	16 (69.6)	65 [0.628]	58 (43.0)	146 [0.342]	102 (47.9)	273 [0.361]
Mild	22 (81.5)	143 [1.293]	25 (89.3)	170 [1.474]	21 (91.3)	171 [1.652]	97 (71.9)	479 [1.121]	165 (77.5)	963 [1.273]
Adverse events by relationship										
Probably or possibly related	0 (0.0)	0 [0.000]	0 (0.0)	0 [0.000]	1 (4.3)	1 [0.010]	7 (5.2)	11 [0.026]	8 (3.8)	12 [0.016]
Unlikely related	24 (88.9)	180 [1.627]	27 (96.4)	208 [1.804]	22 (95.7)	242 [2.338]	109 (80.7)	635 [1.486]	182 (85.4)	1265 [1.672]
Missing	0 (0.0)	0 [0.000]	0 (0.0)	0 [0.000]	0 (0.0)	0 [0.000]	1 (0.7)	1 [0.002]	1 (0.5)	1 [0.001]
Adverse events Leading to withdrawal	0 (0.0)	0 [0.000]	0 (0.0)	0 [0.000]	0 (0.0)	0 [0.000]	2 (1.5)	2 [0.005]	2 (0.9)	2 [0.003]

1.4.3. 安全性に関する措置

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置は行わなかった。また、外国における措置も行わなかった。そのため、別紙様式 13 は作成していない。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構に報告した研究報告はなかった。そのため、別紙様式 14 は作成していない。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 小児［添付資料 2.5.製造販売後調査等の報告書 参照］

特定使用成績調査における年齢層別の副作用の発現状況を表 13 に示した。0 歳以上 6 歳未満の患者 5 例中 1 例（20.0%）から 3 件の副作用が報告された。6 歳以上 12 歳未満の患者 1 例から副作用は報告されなかった。

また、年齢情報が得られている自発報告のうち、小児（12 歳未満）に報告された副作用は「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」2 例 2 件、「第ＶＩＩＩ因子抑制」1 例 1 件で、いずれも非重篤な事象であった。

1.4.5.2. 高齢者［添付資料 2.5.製造販売後調査等の報告書 参照］

特定使用成績調査において、65 歳以上の患者 3 例から副作用は報告されなかった。

また、年齢情報が得られている自発報告のうち、高齢者（65 歳以上）からの副作用は報告されなかった。

1.4.5.3. 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

1.4.5.4. 腎機能障害を有する患者［添付資料 2.5.製造販売後調査等の報告書 参照］

特定使用成績調査におけるベースラインの腎機能障害の有無による部分集団別の解析結果は、表 14 に示した。腎機能障害のある患者 2 例から副作用は報告されなかった。

また、自発報告において腎機能障害のある患者からの副作用は報告されなかった。

1.4.5.5. 肝機能障害を有する患者［添付資料 2.5.製造販売後調査等の報告書 参照］

特定使用成績調査におけるベースラインの肝機能障害の有無による部分集団別の解析結果は、表 14 に示した。肝機能障害のある患者 14 例から副作用は報告されなかった。

自発報告において、C 型肝炎を合併している患者 1 例から「発疹」1 件が報告された。

1.4.5.6. 製造販売後臨床試験における特定の背景を有する患者への投与に関する情報［添付資料 2.5.製造販売後調査等の報告書 参照］

血友病 A 患者を対象とした製造販売後臨床試験である NN7008-3568 試験の試験対象集団は、重症型（FVIII 活性が 1%以下）血友病患者の男性であり、4 つの年齢グループに分類された：年少小児（0 歳以上 6 歳未満）、年長小児（6 歳以上 12 歳未満）、青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）。各年齢グループの年間出血率を、1.5.1.3 項に示し、有害事象の概要を表 15 に示した。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

1.4.7.1. 医薬品たるコンビネーション製品における機械器具部分に係る不具合・感染症症例の報告

再審査期間中に医薬品たるコンビネーション製品における機械器具部分に係る不具合・感染症症例の報告はなかった。

1.4.7.2. 直近に入手した PBRER／PSUR（調査期間：2020 年 11 月 1 日～2021 年 10 月 31 日）の概要

1) 推定曝露数

	当該期間	累積
臨床試験	－	466 人
市販後	[redacted] 人・年	[redacted] 人・年

2) 重要な安全性および有効性調査結果の概要

当該調査単位期間中に非臨床試験、臨床試験、市販後の情報源（非介入試験及び文献を含む）からベネフィット・リスクバランスに影響を与える新たな重要な情報は報告されなかった。また、オープン、

継続中、クローズとなったシグナルはなく、重要な潜在的リスクや特定されたリスクは新たに認められなかった。

〔臨床試験〕
本剤を用いた臨床試験で累積的に報告された重篤な有害事象（SAE）からは、安全性に関する重大な懸念は生じなかった。本剤に関連して報告された SAE は計 90 例 173 件だった。報告された SAE の大部分は SOC「感染症および寄生虫症」（46 件）、「血液およびリンパ系障害」（31 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（27 件）で、「血液およびリンパ系障害」では本剤の既知の class effects である「第ＶＩＩＩ因子抑制」（28 件）が最も突出した PT であった。

〔市販後〕
報告期間中、市販後の情報源から本剤の安全性プロファイルに影響を与える新たな重要な情報は報告されなかった。報告期間中および累積期間中に最も多く報告された副作用は、「筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 47 件、205 件）」、「一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 65 件、159 件）」、「傷害、中毒および処置合併症（それぞれ 54 件、126 件）」であった。

3) 総合的なベネフィット・リスク分析評価のまとめ

報告期間中、ベネフィット・リスク・プロファイルに影響を与えるような安全性に関する重大な懸念は生じなかった。したがって、本剤のベネフィット・リスク・プロファイルは引き続き良好である。本剤の有効性は臨床開発において一貫して実証されており、報告期間中に予期せぬ安全性の問題が生じることはなかった。

1.4.7.3. 審査報告書にて製造販売後に求められた事項

製造販売後において、重要な特定されたリスクとして「インヒビター発現」、「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」、重要な不足情報として「治療歴のない患者における安全性」、「長期投与における安全性」、「小児における安全性」の情報を収集することが求められた。結果は、1.4.2.2.使用成績調査の項、1.4.2.4.製造販売後臨床試験の項、1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察の項及び別紙様式 12 に記載の通りである。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 安全性検討事項

1) 重要な特定されたリスク

- インヒビター発生

本剤の再審査期間中に集積されたインヒビター発生に関連した副作用は、「第ＶＩＩＩ因子抑制」3 例 3 件、「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」3 例 3 件の計 5 例 6 件であった。症例の概要を表 16 に示す。これらは補充療法もしくは免疫寛容導入療法開始 7～45 日後の発現であり、比較的補充療法開始後の投与回数が少ない時期の発現であった。インヒビター発現リスク、特に血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことは使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行っている。また、再審査期間中の推定患者（[redacted] 人：「1.3.4. 国内における使用状況 2.推定使用患者数」参照）あたりの発症頻度は 5.6%（[redacted] 例）と推定され、これは約 24～44％と報告[5) 6) 7) 8) 9)]されている、重症から中等症の血友病 A 患者における累積発症率と比べて特に高い頻度ではなかった。従って、現行の安全性検討事項の内容、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は十分であり、更なる対応は不要と判断している。

表 16　　インヒビター発生症例の概要

No.	性別	年齢	事象名（LLT）	重篤性	投与開始から発現迄の期間（日）	転帰	第 VIII 因子製剤の治療歴	発現後投与状況
1	男	[redacted]	抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加	非重篤	[redacted]	不明	なし	継続
2	男	[redacted]	抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加	非重篤	[redacted]	未回復	不明	継続
3	男	[redacted]	第ＶＩＩＩ因子抑制	非重篤	[redacted]	不明	あり	中止（他剤へ変更）
4	男	2[redacted]	第ＶＩＩＩ因子抑制	重篤	[redacted]	未回復	なし	中止（他剤へ変更）
5*	男	[redacted]	第ＶＩＩＩ因子抑制	重篤	[redacted]	未回復	なし	継続
		[redacted]	抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加	重篤	[redacted]	未回復	あり	中止（他剤へ変更）

＊：投与開始[redacted] 日後にインヒビター発生が報告されたが、その後 ITI として投与は継続された。投与開始約[redacted] 年後にインヒビター高値が報告され、本剤の投与は中止、他剤へと変更された。

- 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

本剤の再審査期間中に、アレルギー／過敏症反応関連事象（MedDRA SMQ（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態、血管浮腫、過敏症、重症皮膚副作用（いずれも広域）に包含される PT）として、「過敏症」、「そう痒症」、「発疹」、「蕁麻疹」各 1 例 1 件の計 4 例 4 件が報告された。表 17 に各報告期間別の発生件数を示す。いずれも非重篤な事象であり、重篤なアレルギー／過敏症反応は報告されなかった。現在、使用上の注意の重大な副作用の項に「ショック、アナフィラキシー」を、その他の副作用の過敏症関連の事象として発疹を記載して既に注意喚起している。再審査期間中にショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応の発現頻度の増加傾向は認められなかったことから、現行の安全性検討事項の内容、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は十分であり、更なる対応は不要と判断している。

表 17　　各期間におけるショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応

副作用等の種類	報告期間における発現件数（発現日ベース）										
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪
過敏症									1		
そう痒症				1							
発疹		1									
蕁麻疹			1								

①2014 年 1 月 17 日～2014 年 4 月 30 日
②2014 年 5 月 1 日～2014 年 10 月 31 日
③2014 年 11 月 1 日～2015 年 4 月 30 日
④2015 年 5 月 1 日～2015 年 10 月 31 日
⑤2015 年 11 月 1 日～2016 年 10 月 31 日
⑥2016 年 11 月 1 日～2017 年 10 月 31 日
⑦2017 年 11 月 1 日～2018 年 10 月 31 日
⑧2018 年 11 月 1 日～2019 年 10 月 31 日
⑨2019 年 11 月 1 日～2020 年 10 月 31 日
⑩2020 年 11 月 1 日～2021 年 10 月 31 日
⑪2021 年 11 月 1 日～2022 年 1 月 16 日

2) 重要な潜在的リスク

該当なし

3) 重要な不足情報

● 治療歴のない患者における安全性

特定使用成績調査において、治療歴のある患者における副作用発現割合は 3.0%（1/33 例）、治療歴のない患者における副作用発現割合は 20.0%（1/5 例）であった（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 30 副作用の発現状況（前治療別、SAS））。このように計算上の副作用発現割合は差がみられているが、それぞれの患者数に差があること副作用発現症例自体が少なかったことを踏まえれば、治療歴の有無による影響はないものと考える。また、外来タンパク質に対する免疫系の自然な反応として、治療歴のない患者集団におけるインヒビター発生は、治療歴のある患者集団より頻度が高いことが予想されたが、再審査期間中に全ての情報源から報告されたインヒビター発生症例 5 例中、第 VIII 因子製剤による治療歴のある患者は 1 例、治療歴のない患者は 3 例、治療歴不明の患者は 1 例（表 16 インヒビター発生症例の概要）であり、本剤の治療歴の有無による影響はみられなかった。

以上より、治療歴の有無による安全性プロファイルに特段の違いはないと考え、安全性検討事項から本項を削除することが適切と考える。

● 長期投与における安全性

特定使用成績調査において、血友病 A 患者における本剤の日常診療下での長期投与における安全性を調査した結果、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。また、長期投与で報告された副作用は「抗第ＶＩＩＩ因子抗体増加」1 例 1 件、短期投与で報告された副作用は「第ＶＩＩＩ因子抑制」、「そう痒症」、「硬膜下血腫」各 1 例 1 件であったことから（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 35 副作用の期間別発現状況（SAS））、長期投与と短期投与の安全性プロファイルに特段の差はないと考える。

以上より、長期使用と短期使用における安全性プロファイルに特段の差はないと考え、安全性検討事項から本項を削除することが適切と考える。

● 小児における安全性

特定使用成績調査において、12 歳未満の小児における副作用発現割合は 16.7%（1/6 例）、12 歳以上 65 歳未満は 3.3%（1/30 例）、65 歳以上は 0%（0/3 例）（別添資料 2.5_製造販売後調査等の報告書 製造販売後調査 NSR EOT_JP-1.0 表 33 副作用の発現状況（年齢層別、SAS））で、各年齢層に含まれたそれぞれの患者数に差があること、副作用発現症例自体が少なかったことを踏

まえれば、年齢における影響はないものと考える。以上より、小児における安全性プロファイルに特段の問題はないと考え、安全性検討事項から本項を削除することが適切と考える。

1.4.8.2. 重篤な副作用

本剤の再審査期間中に報告された重篤な副作用は全てインヒビター発現に関連した事象であった。1.4.8 （1）安全性検討事項 1)重要な特定されたリスクのインヒビターの項に記載したとおり、インヒビター発現リスクは使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載し、既に注意喚起している。また、再審査期間中における推定患者（[redacted] 人：「1.3.4. 国内における使用状況 2.推定使用患者数」参照）あたりの発症頻度は 5.6%（[redacted] 例）と推定され、これは約 24～44%と報告[5) 6) 7) 8) 9)] されている、重症から中等症の血友病 A 患者における累積発症率と比べて特に高い発症頻度ではなかったことから、現行の安全性検討事項の内容、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は十分であり、更なる対応は不要と判断している。

1.4.8.3. 使用上の注意から予測できない副作用

本剤の再審査期間中に報告された使用上の注意から予測できない副作用は 6 例 6 件で、「出血」2 例 2 件、「耳鳴」、「悪心」、「そう痒症」、「硬膜下血腫」各 1 例 1 件であった。これらは本剤の薬効過少が関連していると考えられる事象、インヒビター発現との関連が考えられる事象、情報不足等により本剤との関連性が明らかではない事象であったことから、現時点では新たな対応の必要はないと考えて引き続き情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. 使用成績調査

1) 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

2) 特定使用成績調査

【出血時治療における止血効果】

出血時治療における止血効果を示す。本解析では治療を必要とした出血のうちノボエイトが投与されたものを対象とした。383 件の出血が報告され、そのうち 350 件（91.4%）が成功（著効〔57.2%〕及び有効〔34.2%〕）と判定され、33 件（8.6%）が失敗（やや有効〔4.2%〕、無効〔0.5%〕及び未記載〔3.9%〕）と判定された。止血効果は、前治療（PTP 又は PUP）、ベースラインにおける血友病 A の重

症度（重症、中等症、軽症）、手術／侵襲的処置の有無、ベースラインにおける年齢（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）及びベースラインにおける腎／肝機能障害の有無による部分集団別でも要約した。これらの部分集団解析で成功と判定された割合は 89.7～100%であった。各部分集団に含まれた出血数のばらつきは大きかったものの、これらの部分集団解析から明らかな差は認められなかった。ベースラインにおける血友病 A の重症度別の出血時治療における止血効果を表 18 に示す。

表 18　　出血時治療における止血効果（血友病 A の重症度別）

		全体	重症	中等症	軽症
出血件数		383	357	15	11
4段階評価	著効	219 (57.2%)	202 (56.6%)	10 (66.7%)	7 (63.6%)
	有効	131 (34.2%)	123 (34.5%)	4 (26.7%)	4 (36.4%)
	やや有効	16 (4.2%)	15 (4.2%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
	無効	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	未記載	15 (3.9%)	15 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2段階評価*	成功	350 (91.4%)	325 (91.0%)	14 (93.3%)	11 (100.0%)
	失敗	33 (8.6%)	32 (9.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
2段階評価**	成功	350 (95.1%)	325 (95.0%)	14 (93.3%)	11 (100.0%)
	失敗	18 (4.9%)	17 (5.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)

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

【手術中の止血効果】

外科手術中の止血効果を示す。14 件の出血が報告され、そのうち 12 件（85.7%）が成功（著効及び有効）と判定された。本解析では、治療を必要とした出血のうちノボエイトが投与されたものを対象とした。止血効果は、前治療（PTP 又は PUP）、ベースラインにおける血友病 A の重症度（重症、中等症、軽症）、ベースラインにおける年齢（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、ベースラインにおける腎／肝機能障害の有無による部分集団別でも要約した。これらの部分集団解析で成功と判定された割合は広範囲（0.0～100%）にばらついていた。各部分集団に含まれた出血件数のばらつきは大きかったものの、これらの部分集団解析から明らかな差は認められなかった。ベースラインにおける血友病 A の重症度別の手術中の止血効果を表 19 に示す。

表 19　　手術中の止血効果（血友病 A の重症度別）

		全体	重症	中等症	軽症
出血件数		14	10	3	1
4段階評価	著効	10 (71.4%)	7 (70.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)
	有効	2 (14.3%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	やや有効	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	無効	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	未記載	2 (14.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
2段階評価*	成功	12 (85.7%)	9 (90.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)
	失敗	2 (14.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
2段階評価**	成功	12 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (-)
	失敗	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (-)

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

【定期補充療法で治療した患者の年間出血率】

本調査期間中に定期補充療法で治療した患者（「定期補充療法のみ」及び「定期補充療法を含む」）の年間出血率の平均は、6.20 件／年（n=34、SD=8.18）であった。これは、定期補充療法（「定期補充療法のみ」及び「定期補充療法を含む」）で治療した期間（年）あたりの出血件数として算出した。年間出血率は、前治療（PTP 又は PUP）、ベースラインにおける血友病 A の重症度（重症、中等症、軽症）、手術／侵襲的処置の有無、ベースラインにおける年齢（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）及びベースラインにおける腎／肝機能障害の有無による部分集団別でも要約した。これらの部分集団解析の結果、年間出血率は 0.00 から 10.99 件／年の間であった。血友病 A の重症度別の部分集団解析（表 20）では、中等症の部分集団で最も年間出血率が高かった。中等症の患者の中には、定期補充療法による治療期間がごく短期間であった患者及び出血件数が多かった患者が含まれており、年間出血率が高くなったと考えられた。各部分集団に含まれた患者数のばらつきは大きく、これらの部分集団解析から何らかの傾向は認められなかった。

表 20　　定期補充療法で治療した患者の年間出血率（血友病 A の重症度別）

		全体	重症	中等症	軽症
年間出血率（件/年）	対象例数	34	26	4	4
	平均値±標準偏差	6 20±8 18	6 87±8 68	0 23±0 27	7 76±7 30
	最大値	24 7	24 7	0 5	15 2
	中央値	1 97	2 17	0 21	7 91
	最小値	0 0	0 0	0 0	0 0

3) 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.5.1.2. 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.5.1.3. 製造販売後臨床試験

NN7008-3568 試験の長期有効性結果の概要

<u>年間出血率</u>

定期補充療法を受けた全被験者の全出血エピソードの年換算推定出血率は、2.44 回／人・年（95%信頼区間：2.06–2.89 回／人・年）であり、総投与期間は 730.9 年であった。この年換算推定出血率は、年少小児で 1.86 回／人・年、年長小児で 2.88 回／人・年、青年で 1.96 回／人・年及び成人で 2.59 回／人・年であった。出血時治療を受けた全被験者の全出血エピソードの年換算推定出血率は、24.02 回／人・年（95%信頼区間：16.90–34.15 回／人・年）であり、総投与期間は 16.3 年であった。この年換算推定出血率は、メイン試験で出血時治療を受けた被験者では 18.49 回／人・年、On-Demand サブ試験の被験者では

32.36 回／人・年であった。メイン試験及び On-Demand サブ試験で出血時治療を受けた成人のみの年換算出血率は、24.96 回／人・年であった。

年間出血率の中央値

定期補充療法を受けた全被験者の全出血エピソードの年換算出血率の中央値は、1.37 回／人・年〔四分位範囲（IQR）：2.96〕であった。出血時治療を受けた全被験者の全出血エピソードの年換算出血率の中央値は、30.44 回／人・年（IQR：28.10）であった。

出血の詳細

FAS の 213 例中 183 例に 2173 件の出血が報告された。FAS（213 例）に認められた出血の大半（58.4%）は自然出血であり、41.6%は外傷性出血であった。

定期補充療法：定期補充療法（207 例）で認められた出血の大半（54.8%）は自然出血であり、45.1%は外傷性出血であった。年齢による自然出血及び外傷性出血の違いは、FAS で認められた違いと同程度であった。

出血時治療：出血時治療で認められた出血のうち、74.4%が自然出血、25.6%が外傷性出血であった。出血した症例のうち、94.1%は軽度又は中等度、5.9%は重度であった。出血の大部分（78.8%）は関節出血であり、これらのうち、38.6%は標的関節での出血であった。

止血効果

ツロクトコグ アルファの止血効果は事前に規定した 4 段階（無効、やや有効、有効又は著効）で評価され、治療を必要とする全出血について頻度と割合を示した。さらに、止血効果は成功（有効又は著効）及び失敗（無効又はやや有効）に分類された。FAS で 2173 件の出血が報告され、そのうち止血効果が著効と評価された出血が 1195 件（55.0%）、有効と評価された出血が 783 件（36.0%）、やや有効と評価された出血が 177 件（8.1%）、及び無効と評価された出血が 9 件（0.4%）であった。無効と評価された 9 件の出血は治療を必要とした。止血効果の評価が欠測している出血を治療失敗例としてみなした場合では、FAS での全体の出血治療の成功率は 91.0%であり、止血効果の評価が欠測している出血を除外した場合では、成功率は 91.4%であった。

定期補充療法：定期補充療法で 1782 件の出血が報告された。定期補充療法で止血効果が著効と評価された出血が 950 件（53.3%）、有効と評価された出血が 650 件（36.5%）、やや有効と評価された出血が 164 件（9.2%）、及び無効と評価された出血が 9 件（0.5%）であった。FAS の残りの 9 件の出血は止血効果が評価されなかった。止血効果の評価が欠測している出血を治療失敗例としてみなした場合では、定期補充療法の FAS での出血治療の成功率は 89.8%であったのに対し、止血効果の評価が欠測している出血を除外した場合では、成功率は 90.2%であった。

出血時治療：出血時治療で報告された 391 件の出血のうち、止血効果が著効と評価された出血が 245 件（62.7%）、有効と評価された出血が 133 件（34.0%）、及びやや有効と評価された出血が 13 件（3.3%）であった。出血時治療の FAS での出血治療の成功率は 96.7%であり、止血効果の評価が欠測している出血は認められなかった。

出血エピソードあたりに必要としたツロクトコグ アルファの投与回数

定期補充療法で認められた 1782 件の出血のうち、止血するまでのツロクトコグ アルファの投与回数は 1297 件（72.8%）では 1 回、275 件（15.4%）では 2 回、101 件（5.7%）では 3 回であった。定期補充療法で認められた出血の開始から止血までに要した投与回数の平均値は、1.7 回／出血であり、中央値は 1 回／出血であった。

出血時治療で認められた 391 件の出血のうち、止血するまでのツロクトコグ アルファの投与回数は 310 件（79.3%）では 1 回、61 件（15.6%）では 2 回、15 件（3.8%）では 3 回、5 件（1.3%）では 4 回であった。出血時治療で認められた出血の開始から止血までに要した投与回数の平均値は、1.3 回／出血であり、中央値は 1 回／出血であった。

手術時の有効性

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。

結論

ツロクトコグ アルファ投与による有効性は試験期間中継続していた。18 件の大手術及び 3 件の小手術に基づき、手術中及び手術後の止血の成功率は 100%であった。複数の感度分析により、本試験の主な結論が支持され、本試験の結果の頑健性が示された。

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中に、有効性に関する国内における緊急安全性情報、安全性速報、有効性に起因する回収及び出荷停止等の措置は行わなかった。また、外国における措置も行わなかった。そのため、別紙様式 13 は作成していない。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構に報告した有効性に関する研究報告はなかった。そのため、別紙様式 14 は作成していない。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

該当なし

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.5.1. 有効性検討事項

長期投与を行った製造販売後調査において定期補充療法における出血予防に対する有効性が示された。また、有効性に関する措置は行われず、有効性に関する研究報告は無かった。そのため、有効性検討事項を削除することが適切と考える。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

製造販売後調査（特定使用成績調査）の結果、自発報告の集積状況、研究報告、PBRER 等の情報も含めて検討した結果、さらなる注意喚起をすべき副作用はないと考える。また、現時点では［効能又は効果］、［用法・用量］に変更点はなく、現行通りとする。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

該当なし。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中に得られた情報からは、添付文書の改訂は不要と判断した。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

安全性検討事項の重要な不足情報（下記）については、情報集積がなされ、安全性プロファイルに特段の問題は認められなかったことから、安全性検討事項から削除することが適切と考える。

現行（2018 年 8 月 7 日提出）	改訂案	理由
1.1 安全性検討事項 重要な不足情報 治療歴のない患者における安全性 以下省略	削除	本患者群への使用例が集積され、その結果、治療歴の有無による安全性プロファイルに特段の違いは認められなかったため。
1.1 安全性検討事項 重要な不足情報 長期投与における安全性 以下省略	削除	本患者群への使用例が集積され、その結果、長期使用と短期使用における安全性プロファイルに特段の違いは認められなかったため。

1.1 安全性検討事項 重要な不足情報 小児における安全性 以下省略	削除	本患者群への使用例が集積され、その結果、小児における安全性プロファイルに特段の問題は認められなかったため。
1.2 有効性に関する検討事項 長期投与における有効性 以下省略	削除	長期投与例が集積され、その結果、長期投与における有効性に特段の問題は認められなかったため。

1.7. 引用文献の一覧

1）. ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボエイト静注用 医薬品インタビューフォーム

2）. Sarafanov, AG et al.： J Biol Chem, 276 : 11970, 2001

3）. Bovenschen, N et al.: Br J Haematol, 126 : 722, 2004

4）. Lenting, PJ et al.: J Thromb Haemost, 5 : 1353, 2007

5）. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.

6）. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasmaderived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2010;8(6):1256-65.

7）. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood. 2013;121(20):4046-55.

8）. Iorio A, Fischer K, Makris M. Large scale studies assessing anti-factor VIII antibody development in previously untreated haemophilia A: what has been learned, what to believe and how to learn more. Br J Haematol. 2017;178(1):20-31.

9）. Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. Haemophilia. 2017;23(3):353-61

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	①22600AMX00024000 ②22600AMX00025000 ③22600AMX00026000 ④22600AMX00027000 ⑤22600AMX00028000 ⑥22600AMX00029000		
承認年月日	2014 年 1 月 17 日		
薬効分類	876343	再審査期間	8 年
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		
含量及び剤形	含量：剤型 ①ノボエイト®静注用 250 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 250 国際単位：注射剤 ②ノボエイト®静注用 500 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 500 国際単位：注射剤 ③ノボエイト®静注用 1000 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 1000 国際単位：注射剤 ④ノボエイト®静注用 1500 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 1500 国際単位：注射剤 ⑤ノボエイト®静注用 2000 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 2000 国際単位：注射剤 ⑥ノボエイト®静注用 3000 ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1 バイアル中 3000 国際単位：注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。通常、1 回体重 1kg 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 1kg 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 1kg 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		
効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
薬価収載年月日	2014 年 4 月 17 日	発売年月日	2014 年 5 月 12 日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	該当なし		
備考	● 本製品はコンビネーション製品である。 製造販売後調査等管理責任者：製造販売後調査グループ [redacted] 担当者：製造販売後調査グループ [redacted] 連絡先：TEL：[redacted] FAX：[redacted]		

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名:NN7008-3522, NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3568

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	214
副作用等の発現症例数	17
副作用等の発現割合	7.9 %
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
精神障害	1 (0.5 %)
不眠症	1 (0.5 %)
神経系障害	2 (0.9 %)
浮動性めまい	1 (0.5 %)
頭痛	1 (0.5 %)
心臓障害	1 (0.5 %)
洞性頻脈	1 (0.5 %)
血管障害	2 (0.9 %)
高血圧	1 (0.5 %)
リンパ浮腫	1 (0.5 %)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5 %)
発疹	1 (0.5 %)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5 %)
筋骨格硬直	1 (0.5 %)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.8 %)
疲労	1 (0.5 %)
熱感	1 (0.5 %)
注射部位紅斑	3 (1.4 %)
発熱	2 (0.9 %)
末梢腫脹	1 (0.5 %)
臨床検査	4 (1.9 %)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5 %)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5 %)
心拍数増加	1 (0.5 %)
肝酵素上昇	2 (0.9 %)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.9 %)
挫傷	1 (0.5 %)
誤用量投与	4 (1.9 %)

MedDRA/J version (21.0)

Version 1.0　2021年1月22日作成

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

下線部：改訂箇所

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2015 年 10 月	適用上の注意の項の文言変更 **6. 適用上の注意** (3)在宅自己注射 1)患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃ 以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 12 ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。	製造販売承認事項一部変更承認取得に伴い、室温で保存した場合の使用期限を 6 カ月から 12 カ月に変更した。
2019 年 7-8 月	適用上の注意の項の文言追記 **6.適用上の注意** (3)在宅自己注射 1)患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましい。 ただし、冷蔵庫から取り出して 40℃以下で保存した場合、使用期限を超えない範囲で以下の期間内は使用できる。 ・30℃を超えない場合、冷蔵庫から取り出して 12 ヵ月以内 ・30℃を超えた場合、冷蔵庫から取り出して 3 ヵ月以内 2)冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。	自主改訂 我が国での環境気温に鑑み、在宅自己注射において、30℃を超え 40℃以下で保存した場合に使用可能な期間を追記した。

別紙様式４

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
● インヒビター発生 ● 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	● 該当なし	● 治療歴のない患者における安全性 ● 長期投与における安全性 ● 小児における安全性
有効性に関する検討事項		
● 長期投与における有効性		

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
● 市販直後調査 ● 特定使用成績調査（長期使用） ● 製造販売後臨床試験	● 特定使用成績調査（長期使用） ● 製造販売後臨床試験	● 市販直後調査

別紙様式 5

特定使用成績調査の概要

調査の名称：日本の血友病 A 患者におけるノボエイト（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤）の長期投与の安全性及び有効性に関する多施設共同、非介入による製造販売後調査(NN7008-4105)	
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＞ • インヒビター発生 • 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 ＜重要な潜在的リスク＞ • 該当なし ＜重要な不足情報＞ • 治療歴のない患者における安全性 • 長期投与における安全性 • 小児における安全性
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	血液凝固第 VIII 因子欠乏症患者
実施期間	2014 年 8 月 4 日～2020 年 11 月 10 日
目標症例数	40 症例
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
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	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更：2018 年 8 月に調査期間の延長を行った。

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

<table>
<tr><td colspan="2">調査の名称：血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制及び治療における N8 の安全性及び有効性の検討 (NN7008-3568)</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>メイン試験及び on-demand 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）及び治療におけるツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討する。
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ツロクトコグ アルファの有効性及び安全性の検討</td></tr>
<tr><td>安全性検討事項</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>有効性に関する検討事項</td><td>長期投与における有効性</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>国際共同、1 群、非盲検、非無作為化臨床試験</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>重症型血友病 A 患者</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2009 年 10 月 27 日～2016 年 6 月 30 日</td></tr>
<tr><td>用法・用量（対象群がある場合は対象群を含む）</td><td>
<table>
<tr><td>治療 [1]</td><td>投与量
（IU/kg/BW）</td><td>投与頻度</td><td>FVIII 活性 [2]</td></tr>
<tr><td>出血の抑制</td><td>20~50</td><td>2 日に 1 回</td><td>トラフ値≧ 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≧ 0.01 IU/mL
又は 検出限界</td></tr>
<tr><td>出血の治療</td><td>20~200[3]</td><td>試験責任医師の判断</td><td>回収率≧0.50IU/mL</td></tr>
<tr><td>PK</td><td>50±5</td><td>単回</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>手術 1 日目</td><td>20~200[3]</td><td>試験責任医師の判断</td><td>トラフ値又は FVIII 活性＞ 0.5 IU/mL</td></tr>
<tr><td>手術 2~7 日目</td><td>20~200[3]</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[3]</td><td>試験責任医師の判断</td><td>ローカルガイドライン</td></tr>
</table>
[1]: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。
[2]:用量調整はトラフ値（又は、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臨床上の有効性評価（例えば出血）に基づいて行う。
[3]:1 日の総投与量は 200IU/kg BW を超えないこととする。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>約 72 ヶ月</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>有効性解析対象：187 例（うち日本人 5 例）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>● 主要評価項目</td></tr>
</table>

	➢ FVIII インヒビター（0.6 BU/mL 以上）の発生頻度 ● 安全性評価項目 ➢ 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 ● 有効性評価項目 ➢ 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） ➢ 出血治療時のツロクトコグ アルファ　の止血効果（無効、やや有効、有効又は著効） ➢ 1 出血エピソードあたりに必要なツロクトコグ アルファの投与回数 ➢ 出血治療時におけるツロクトコグ アルファの最初の投与から出血をコントロールするまでの時間 ➢ ツロクトコグ アルファの実使用量の評価（IU/kg BW/出血エピソード） ➢ 出血抑制治療におけるツロクトコグ アルファの実使用量の評価（出血抑制治療の被験者のみ）
投与症例数	5 症例（日本人症例）
安全性解析対象症例数	5 症例（日本人症例）
有効性解析対象症例数	5 症例（日本人症例）
備考	試験の詳細な報告書：添付資料 2.5 なお、本製造販売後臨床試験は治験から継続して実施しており、製造販売承認を取得（2014 年 1 月 17 日）した後、製造販売後臨床試験として実施した。

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査における情報提供	
目的	本剤の販売開始直後において医療機関に対し確実な情報提供注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用および感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすること。
安全性検討事項	－
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回、医薬情報担当者から納入先医療機関に対して本剤の説明を行なった。さらに、因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね 1 ヵ月に 1 回程度、同様の活動を行った。
実施期間	2014 年 5 月 12 日～2014 年 11 月 11 日
備考	－

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

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 ）

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2014年1月17日 ～ 2014年4月30日	2014年5月1日 ～ 2014年10月31日	2014年11月1日 ～ 2015年4月30日	2015年5月1日 ～ 2015年10月31日	2015年11月1日 ～ 2016年10月31日	2016年11月1日 ～ 2017年10月31日	2017年11月1日 ～ 2018年10月31日	2018年11月1日 ～ 2019年10月31日	2019年11月1日 ～ 2020年10月31日	2020年11月1日 ～ 2021年10月31日	2021年11月1日 ～ 2022年1月16日	再審査期間中の合計
血液およびリンパ系障害					1	1						2
第VIII因子抑制					1	1						2
臨床検査							1					1
抗第VIII因子抗体増加							1					1
傷害、中毒および処置合併症						1						1
硬膜下血腫						1						1
出荷数量（本）												
ノボエイト静注用 250		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ノボエイト静注用 500		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ノボエイト静注用 1000		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ノボエイト静注用 1500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ノボエイト静注用 2000		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ノボエイト静注用 3000		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

MedDRA/J version 24.1

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症の発現状況

ノボエイト®静注用 特定使用成績調査

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）		
重要な特定されたリスク	-			-		
インヒビター発生 ※1	1	(2.6)	[3.8]	0	(0.0)	[0.0]
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	(0.0)	[0.0]	1	(2.6)	[1.9]
重要な潜在的リスク	-			-		
-	-			-		

MedDRA/J version (23.1)

[ ]：有害事象の発現率（曝露100人年当たりの件数）

※1インヒビター発生：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）およ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として定義された。

※2 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：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））および有害事象フォームにて過敏症と医師が判定した事象として定義された。

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

ノボエイト®静注用 特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	39
副作用等の発現症例数	2
副作用等の発現割合	5.1 %
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	1 (2.6 %)
第VIII因子抑制	1 (2.6 %)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6 %)
そう痒症	1 (2.6 %)
臨床検査	1 (2.6 %)
抗第VIII因子抗体増加	1 (2.6 %)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6 %)
硬膜下血腫	1 (2.6 %)

MedDRA/J version (23.1)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：血友病A患者を対象とした、出血の抑制及び治療におけるN8の安全性及び有効性の検討（NN7008-3568）第IIIb相臨床試験（全症例）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	213
副作用等の発現症例数	8
副作用等の発現割合	3.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
神経系障害	1（0.5%）
灼熱感	1（0.5%）
心臓障害	1（0.5%）
急性心筋梗塞	1（0.5%）
血管障害	1（0.5%）
充血	1（0.5%）
皮膚および皮下組織障害	2（0.9%）
皮膚灼熱感	1（0.5%）
苔癬様角化症	1（0.5%）
筋骨格系および結合組織障害	2（0.9%）
関節障害	2（0.9%）
筋骨格痛	1（0.5%）
四肢痛	1（0.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.5%）
末梢腫脹	1（0.5%）
臨床検査	1（0.5%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.5%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.5%）

MedDRA/J version(24.0)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：血友病A患者を対象とした、出血の抑制及び治療におけるN8の安全性及び有効性の検討（NN7008-3568）第IIIb相臨床試験（日本人症例）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5
副作用等の発現症例数	0
副作用等の発現割合	0.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
該当なし	

MedDRA/J version(24.0)