

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④-8
	成分名 (一般名)	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 1mg、2mg、5mg、8mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	重篤な産科危機的出血
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) を静脈内投与する。20 分以内に止血効果を認めない場合、さらに 1 回追加投与を行う。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象)	約 100 人 <推定方法> 英国における出産データを基にした記述的研究 ^{要望-1} において、重	

患者数、推定方法についても記載する。)	篤な産科危機的出血に対して子宮圧迫縫合・動脈結紮術・動脈塞栓術及び本剤投与のいずれかの治療を行った割合は、分娩 10,000 件当たり 2.2 件、0.022%であった。我が国の年間分娩数は約 100 万件であり、国内では動脈塞栓術が施行される症例が増えつつあることも考慮すると、子宮圧迫縫合・動脈結紮術・動脈塞栓術及び本剤投与を必要とするような産科危機的出血症例のうち、本剤投与の適応となるのは、多くても英国の頻度の半分程度と想定される。したがって、本剤の投与対象は年間約 100 人と推定される。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>) <ul style="list-style-type: none"> ● 日本産科婦人科学会の要望書内容に基づき、重篤な産科危機的出血に対するノボセブンの適用に関する開発の意思があることを表明する。ただし、臨床試験及び通常の医薬品製造販売後調査の実施は不可能である。本適応に関し公知申請が受け入れられること及び製造販売後調査の実施についても配慮されることを条件とする。
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 日本産科婦人科学会要望にあるように、周産期における出血は、本邦の妊産婦死亡の主要な原因であることから、出血に起因する妊産婦死亡を減少させることは、母児の健全な社会生活のみならず、本邦の保健行政にとっても極めて重要な事案であると考え。

<p>準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>日本産科婦人科学会要望にあるように、近年、英国及び豪州の診療ガイドラインや英国及び米国の主要な教科書において、外科的処置、子宮動脈塞栓術等の interventional radiology、輸血及び DIC に対する治療を十分に行っても止血が困難である極めて重篤な産科危機的出血に対して、本剤の投与を推奨する記載がなされるようになった。主要な先進国では産科危機的出血に対する治療法及び管理方法に特に差異はないことを考慮すると、日本人患者においても本剤の有用性が期待できると考えられる。したがって、臨床試験成績に基づいて承認されてはいないものの、本剤の医療上の有用性は「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当するとする日本産科婦人科学会の意見を否定するものではない。</p>
<p>備 考</p>	<p>現在承認されているあらゆる治療法をつくしても止血できない、致死的な産科出血を呈している患者を救命するための最終手段としてノボセブンが使用されることに同意する。</p> <p>安全性の観点からは、血液凝固異常のない患者においては rFVIIa による血栓形成のリスクを考慮する必要がある。したがって、本剤使用に関するリスクとベネフィットのバランスを考慮し、既存のあらゆる治療法に反応せず、危機的な状態にある患者のみを対象とするべきである。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1742 1385 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)										
米国	販売名 (企業名)									
	効能・効果									
	用法・用量									
	備考									
英国	販売名 (企業名)									

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			
備考			

欧米等6か国での標準的使用状況
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
み、該当国にチェックし、
該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量			

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本要望では、「重篤な産科危機的出血」を効能・効果としているが、その実質は、公表論文や海外のガイドラインに即し、十分な輸血、DIC治療等の外科的治療及びIVRを行っても止血しないような、特に重篤な産科出血である。血液凝固異常のない患者における本剤の血栓症発現のリスクを考慮すると、本剤の投与対象は他の治療法が奏功しない患者での使用に限られるべきであると考えるが、要望書3.(6)において指摘されているように、可能な限り子宮の温存をはかるべきであること、患者の全身状態や地域・施設の医療体制によっては外科的治療やIVRが行えない場合も考えられることから、本剤の投与前に行うべき治療を厳密に規定することは現実的ではない。さらに、海外のガイドラインに該当の情報がないことから、本剤投与の条件を出血量で規定することも困難である。

これらを考慮すると、要望書に記載されているように、本要望に関する効能・効果は、本剤投与の条件を詳細に規定せず、「重篤な産科危機的出血」とすることは妥当であると考える。

<要望用法・用量について>

本要望の用法・用量は「本剤 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) を静脈内投与する。20 分以内に止血効果を認めない場合、さらに 1 回追加投与を行う。」である。学会要望に記載のとおり、仏国における暫定的承認内容^{要望-3}、英国 RCOG ガイドライン^{要望-4}、オーストラリアガイドライン^{要望-6}、米国の教科書^{要望-14}、国内の産科救急ハンドブック^{要望-3,16}、国内の産婦人科診療ガイドライン^{要望-18}では用量は 90 µg/kg で投与することが推奨されている。20 分以内に止血効果を認めない場合更に 1 回投与を行う点については、海外ガイドライン及び教科書等で推奨されている内容であり^{要望-4,6,13,16}、要望に記載された本剤の用法・用量は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

「要望効能・効果について」に記載したとおり、本剤は、他の治療法を行っても止血できず、このままでは死に至る産科出血に対しての最終治療手段として使用されるべきであると考えられる（なお、学会の要望にあるように、可能な限り子宮の温存をはかる必要がある）。しかしながら、患者の状態及び医療体制を総合的に勘案した上で本剤投与の要否を判断する必要がある。適応追加の承認に合わせて、速やかに日本産科婦人科学会により診療ガイドラインが提示されることを要望する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本要望に係る適応は、上記 3.(6)に示すように他の治療法を行っても止血しないような重篤な産科危機的出血に「効能・効果」を限定しているため、前向き無作為化比較臨床試験は以下のように a)実施可能性の面、及び b)倫理的な面の双方から実施は困難である。

a)本要望に係る適用の対象となる患者は極めて限定されており（対象患者／年間出産数 \approx 1/10,000）、いつ・どこで発生するか予想することができない。さらに、急速に病態が変化する状況において救命を最優先して最終的な救命目的で使用されるものであり、前向きな臨床試験の実施による情報収集は実質的に不可能である。

b)上記 3.(1)～3.(5)に示すように、既に海外のガイドラインや教科書においても、収集された使用実績や登録調査の検討結果に基づいて本適応に対する本剤の使用に関する推奨内容が提示されている。さらに、国内においても使用実態調査の結果、海外における推奨内容と同様の投与方法で有効であったことが示されている。急速に病態が変化する危機的な状況において、すでに情報が得られている本剤の有効性・安全性を確認する臨床試験を実施することは、倫理的に問題となる。

以上から、臨床試験の実施は必要なく、公知申請が受け入れられるべきであると考えられる。さらに、通常の医薬品製造販売後調査は実施不可能であることに配

慮いただきたい。

市販後の適正使用の監視と有効性、安全性に関しては、日本産科婦人科学会が実施する登録事業においてエビデンスを集積することが可能であると考えます。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧