

(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	II-51
	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、同 2mg 及び同 5mg
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	血管確保が難しい場合、軽度から中等度の出血に対して 270µg/kg を単回投与する。
	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)
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 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 (開発が困難とする場合、その特段の理由) ただし、治験実施の困難性について、「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載した。	
「医療上の必要性に係る基準」への	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	

<p>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><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</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>要望された用法・用量が適用される疾患は、頭蓋内出血などの重篤な出血により生命に重大な影響を及ぼす危険性のある疾患である。</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><input checked="" type="checkbox"/>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>本用法・用量は英国、独国、仏国を含む欧州連合及び豪州で承認されている。米国においては、本用法・用量は未承認であるが、未承認である 250 ug/kg 以上の用量を投与された登録調査結果も報告されている^{要望-5,6)}。</p> <p>国内における血友病有病率、インヒビター保有率及び血友病保有患者に対するバイパス製剤の基本的な使用方法は、欧米と違いがなく、これまで実施された臨床試験及び市販後調査の結果からも、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に人種差はみられていない。したがって、本用法・用量は国内においても有用性が期待できると考える。</p>
<p>備考</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"> <thead> <tr> <th></th> <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> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></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	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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>

1) 海外文献：2011年12月21日時点で、学会要望と同じ方法で検索・選定し、さらに最近の学会抄録情報を追加した。

<海外における臨床試験等>

1) 通常承認用量 90 ug/kg を超えて投与したときの安全性

Shapiro AD et al.: Safety of exposure to recombinant activated FVII (rFVIIa) doses in patients with congenital hemophilia with inhibitors (CHWI) to factors VIII or IX. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9 (Suppl. 2), 2011) 1-97 (Abstract 471, P-TU-518)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04380.2.x/pdf>¹⁾

(概要) インヒビター保有血友病患者を対象とした、出血時投与におけるデータ (2つの前方視的無作為割付臨床試験、米国における日記による記録に基づいた前方視的調査研究、米国 Hemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) 登録調査及び国際登録調査 (ONE registry))、並びに予防投与におけるデータ (前方視的無作為割付臨床試験、後方視的チャート評価研究 (PRO-PACT)) をもとに、患者背景、rFVII の用量及び血栓症の頻度を解析した。420名の56,959出血のうち、出血時治療は2,782例、血友病Aは88%、年齢は18歳以上が37%であった。rFVIIが240 µg/kgを超えて投与された割合は14.9%で、このうち成人の割合は8,260出血の12.6%であった。これらの試験ならびに研究では血栓症の発現は1例もなかった。

<日本における臨床試験等>

1) 追加なし

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

1) 追加なし

(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) 追加なし

<日本における教科書等>

1) 追加なし

(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) 要望参考文献6(学会抄録)の公表論文。Haemophilia DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02612.x²⁾ (学会抄録内容とわずかな差異あり: 太字部 (概要) ガイドライン作成の情報収集のために行われた7名の国際専門家パネルによる国際調査。無作為に抽出された欧州と米国の血友病センターの医師47名に対する調査が行われた。調査結果では rFVIIa の初回投与量は 270 µg/kg が最も多く、回答者 44 (要望参考文献では 46) 名のうち、15歳未満では 22名、15歳以上では 23名が高用量単回投与を実施 (あるいは推奨) していた。

<日本におけるガイドライン等>

1) 追加なし

(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

1) 追加なし

(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>

1) 本剤の既承認効能・効果のとおりであり、妥当と考える。

<要望用法・用量について>

海外で承認された用法・用量と同じであり、当該用法・用量における本剤の安全性・有効性は国内外の公表論文から支持されていると考える。ただし、海外あるいは国内で行われた臨床試験の組み入れ基準において、「血管確保が難しい場合」と限定されたものはない。また、欧州の添付文書においても「血管確保が難しい場合」との限定はない。

本要望の 270 µg/kg 単回投与法は、血管確保が難しい場合のみならず、従来からの 90 µg/kg 複数回投与では止血効果を認めなかった患者に対して、止血効果を示すようになった症例も報告されている³⁾。

以上のことから、対象患者を「血管確保が難しい場合」に限定する必要はないと考える。

<臨床的位置づけについて>

参考文献 2 によれば、薬物クリアランス速度の速い小児にあっては、初回用量は 270 µg/kg が推奨されるとある。また、学会要望では 270 µg/kg の高用量単回投与は、複数回の血管確保を避けることができ、患者・家族の負担軽減、ひいては QOL 向上につながり、さらに在宅治療導入の障壁が低くなることで早期治療が可能になり、関節症の悪化が回避できるとある。

270 µg/kg の単回投与は、軽度から中等度の出血に対し、既承認の用法・用量とともに、本剤の有用な投与法と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

通常、用法・用量の追加を行う場合は、既承認用法・用量との比較試験が要求される。しかしながら、本要望の対象疾患は全国でも 100 名前後^{4), 5)}の患者しかいない希少疾患であるにも関わらず、本疾患を対象とした新しい治験薬の開発が弊社を含め、現在複数の企業から盛んに行われており、これらの治験の対象患者の確保はすでに困難な状況である。要望書の 3 に記載されているように、日本人での有効性及び安全性の検討は、医師主導臨床試験という形で、すでに行われており^{要望・12)}、その状況において再度重複する内容で、企業による臨床治験を行うことは非常に困難と考えられる。すでに欧州および豪州では本要望の用法・用量は承認されており、欧米では多くの臨床知見が公表されており、公知性が高い。さらに国内外の医療環境に大差なく、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に人種差は報告されていないことから、欧米の治療法は日本

でも有用と考える。さらに、国内における本要望の用法・用量を用いた医師主導臨床試験でも、海外の試験と同様の結果が出ている。したがって、新たな臨床試験の実施は不要と考える。

5. 備考

<その他>

1) 追加なし

6. 参考文献一覧

1) Shapiro AD et al.: Safety of exposure to recombinant activated FVII (rFVIIa) doses in patients with congenital hemophilia with inhibitors (CHWI) to factors VIII or IX. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9 (Suppl. 2), 2011) 1–97 (Abstract 471, P-TU-518)

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04380_2.x/pdf

2) B. Sorensen et al: On-demand treatment of bleeds in haemophilia patients with inhibitors: strategies for securing and maintaining predictable efficacy with recombinant activated factor VII. *Haemophilia* DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02612.x

3) Cooper HA et al: Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* 7: 517–22, 2001.

4) 瀧 正志ら: 血液凝固異常症全国調査 平成 21 年度報告書 p10, 財団法人エイズ予防財団.

5) 瀧 正志ら: 血液凝固異常症全国調査 平成 22 年度報告書 p10, 財団法人エイズ予防財団.