

(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-52
	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。)	子宮圧迫、子宮収縮剤の投与、種々の外科的処置、輸血 (新鮮凍結血漿の投与を含む)、アシドーシスの補正、血清カルシウムの補正、低体温に対する処置などを行っても止血されない、生命の危機に関わる産科出血の抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤 90 μ g/kg (4.5 KIU/kg) を単回投与する。20分以内に止血効果を認めないようであれば、更に1回投与を行う。
	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) 第1回受付時の要望番号67と同一要望内容であるが、今回、あらゆる他の治療に反応しない、本剤の投与を本当に必要とする患者に「効能・効果」を絞り込み、新たなエビデンスを追加して提出している。
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)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>ノボ ノルディスク社は以下のことを条件として開発の意思を表明する。</p> <p>1)前向き無作為化比較臨床試験は実施不可能であるため、本適応に関し公知申請による承認が受け入れられること</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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> <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>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第一位を占めていることから、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ている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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 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>今回要望の「効能・効果」は、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ず致死的な産科出血に対して、救命的治療法として期待できるため。</p>
<p>備考</p>	<p>ノボノルディスク社は、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ず、このままでは生命を落としてしまう産科出血を呈している患者を救命するためのノボセブン®の重要性について同意するものである。ただし、要望の適応については、前向き無作為化臨床試験は実施不可能であり、これまでに蓄積された登録調査ならびに症例検討及び症例報告に基づく公知申請による承認が唯一</p>

	の方法であると考え。安全性の観点からは、元来、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しない患者のみを対象とするべきである。
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

欧米等 6 개국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。)	<div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <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 </div> <p style="text-align: center;">〔欧米等 6 개국での承認内容〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">米国</td> <td style="width: 25%;">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 rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">英国</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 rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">独国</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 rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">仏国</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 rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">加国</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 rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">豪国</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> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		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	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
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	

	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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(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

1) 日本産婦人科・新生児血液学会及び厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」で実施する後方視的多施設共同研究

学会要望「(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 <日本における臨床試験等> 1) 小林隆夫、他:産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用成績.日産婦新生児血会誌. 20(1): S-47-8, 2010^{要望-9} で記述した調査の一部が Int J Hematol (On-line 版) で以下のように報告されている¹⁾。

2005年～2010年の間に、女性患者 25 症例に rFVIIa が投与された。rFVIIa 投与後、出血に関し、“止血”が 15 症例 (64%)、“出血量減少”が 8 症例 (32%) で、“不変”が 1 症例 (4%) であった。rFVIIa の初回投与後輸血量の有意な減少が認められた。rFVIIa 投与後に 2 症例 (15.4%) に子宮摘出術が必要であった。3 症例 4 件の無症候性血栓形成の報告があった。

症例 1: 総出血量は 55,660 mL であった。トラネキサム酸が使用され、超音波検査により無症候性の深部静脈血栓が認められた。

症例 2: rFVIIa 投与前に心停止を呈した。CT 検査において、無症候性の肺塞栓症及び深部静脈血栓が認められた。

症例 3: トラネキサム酸と併用して rFVIIa が 4 回投与された。rFVIIa 最終投与 2 日後の CT 検査において小さい肺の血栓症 (肺塞栓症合併) が疑われた。血栓に係る有害事象はいずれも無症候性であり、出血停止後の CT 又は超音波検査による注意深い検査の結果認められた。

3 症例の内 2 例でトラネキサム酸が使用されていたことから、トラネキサム酸は血栓症に対するリスクファクターである可能性が考えられた。

以上より、rFVIIa は大量の産科出血を伴う日本人患者に対する出血量の減少と子宮摘出を防止する有用な治療法となり得ることが示された。

(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) 本要望では、「子宮圧迫、子宮収縮剤の投与、種々の外科的処置、輸血 (新鮮凍結血漿の投与を含む)、アシドーシスの補正、血清カルシウムの補正、低体温に対する処置などを行っても止血されない、生命の危機に関わる産科出血の抑制」というように、あらゆる他の治療に反応しない、最後の治療手段として本剤の投与を必要とする患者に「効能・効果」を絞りこんでいる。学会からの要望にあるとおり、仏国における暫定的承認内容^{要望-1}、英国 RCOG ガイドライン^{要望-2}、オーストラリアガイドライン^{要望-4}、海外使用症例集積のメタ・アナリシスを基に作成した Franchini のガイドライン^{要望-10}、米国の教科書^{要望-12, 13}、国内の産科救急ハンドブック^{要望-15}、欧州の危機的出血における rFVIIa の適応外使用ガイドライン^{要望-16}、国内の産婦人科診療ガイドライン^{要望-17} では本要望のように最終手段として rFVIIa を用いる旨の記載になっている。

事実、海外の公表論文^{要望-10}、あるいは国内の登録調査^{要望-9}でも大多数の症例で、子宮収縮剤、外科的処置、輸血等を行った上、本要望のように最終手段として rFVIIa を使用している。

<要望用法・用量について>

1) 本要望の用法・用量は「本剤 90 μ g/kg (4.5 KIU/kg) を単回投与する。20分以内に止血効果を認めないようであれば、更に1回投与を行う。」である。学会要望に記載の通り、仏国における暫定的承認内容^{要望-1}、英国 RCOG ガイドライン^{要望-2}、オーストラリアガイドライン^{要望-4}、海外使用症例集積のメタ・アナリシスを基に作成した Franchini のガイドライン^{要望-10}、米国の教科書^{要望-12}、国内の産科救急ハンドブック^{要望-15}、国内の産婦人科診療ガイドライン^{要望-17}では用量は 90 μ g/kg で投与することが推奨されている。事実、海外使用症例集積のメタ・アナリシスでは中央値として 81.5 μ g/kg の rFVIIa が^{要望-10}、国内の使用症例でも、初回平均投与量は 84 μ g/kg で使用されている^{要望-9}。また、海外使用症例集積のメタ・アナリシスでは、投与回数の中央値が 1.1 回であった^{要望-10}。北ヨーロッパ9カ国における登録調査では、実際に rFVIIa が投与された回数は1回：82%、2回：15%、3回以上：3%であった^{要望-6}。20分以内に止血効果を認めないようであれば、更に1回投与を行うという部分は、英国 RCOG ガイドライン^{要望-2}、オーストラリアガイドライン^{要望-4}、Franchini のガイドライン^{要望-10}、B-Lynch ら欧米を中心に世界中の専門家が共著者に名を連ねている教科書^{要望-11}、国内の産科救急ハンドブック^{要望-15} で記載されている投与方法である。

<臨床的位置づけについて>

1) 現在承認されているあらゆる可能な治療法をつくしても止血できず、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なる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望に係る適応は、上記(6)に示すようにあらゆる他の治療に反応しない患者に「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いる(対象患者/年間出産数 \approx 1/10,000)ため いつ・どこで発生するか予想することができない。

b) 上記(1)~(5)に示すように、最終的な救命目的で使用される、既に国内外のガイドラインや教科書にも救命目的として記載されており、国内外で後ろ向きの登録調査において有用性および安全性が検討されているという各事情が存在する

以上から、弊社は本要望に係る適応の用法・用量及び有効性について、既存のあらゆる治療法に反応しない、死に瀕している対象患者において血栓症のリスクを超えたベネフィットを有するという主張を正当化するに足る頑健な臨床データが世界中で収集されていると考える。

5. 備考

＜その他＞上述の通り、前向き無作為化比較臨床試験は実施不可能であると考えられるが、特に日本人における安全性及び有用性をさらに検証するために、新規適応承認の後、日本人での登録調査を継続することを考慮してはどうかと考える。

6. 参考文献一覧

1) Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2011 Dec 9. [in print]