

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書

エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

「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患者の出血抑制」における「軽度から中等度の出血に対して、270µg/kgを単回投与する。」の用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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、同 5mg	
	会社名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
要望者名	一般社団法人日本血栓止血学会	
要望内容	効能・効果	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 <sup>(注1)</sup>
	用法・用量	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。 <sup>(注2)</sup>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	<p>(注1) 医療上の必要性が高いと判断され、開発要請されたものは、「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患者の出血抑制」である。</p> <p>(注2) 医療上の必要性が高いと判断され、開発要請されたものは、「軽度から中等度の出血に対して、270µg/kgを単回投与する。」である。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性について</p> <p>要望用法・用量における「軽度から中等度の出血」について、欧州の承認内容では関節内・筋肉内・粘膜内の軽度から中等度の出血が対象とされている。当該出血は必ずしも生命に重大な影響を与えないが、身体機能を損なうことにより日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>(2) 医療上の有用性について</p> <p>要望内容は英・独・仏・豪で承認され、独・加・豪等のガイドラインにも記載されており、国際登録調査において 250µg/kg 以上で投与されたのは全出血の 43%であったことが 2011 年</p>
--

に報告されている<sup>1)</sup>。また、過量投与による血栓塞栓症等、安全性上の特段の問題は報告されていない。以上より、要望内容は海外で標準的に使用されているものと考えられる。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	「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患者の出血抑制」の効能・効果に係る「軽度から中等度の出血に対して、270µg/kg を単回投与する。」の用法・用量については、承認されていない〔不承認〕（2012年4月27日現在）
備考	<p>企業の説明によると、不承認の経緯は以下の通りである。</p> <p>2006年11月15日に米国医薬食品局（以下、「FDA」）に対し、上記の用法・用量についてF7HAEM-1510試験<sup>3)</sup>、F7HAEM-2068試験<sup>4)</sup>及びそれらのメタ・アナリシスに基づき承認申請を行った。2007年8月31日にFDAより、メタ・アナリシスの妥当性及び前向き第Ⅲ相臨床試験の必要性について記載された complete response letter を受領した。企業は当該 letter の内容を検討した結果、2011年3月3日に上記の申請を取り下げた。</p> <p>注）F7HAEM-1510試験及びF7HAEM-2068試験の概要は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験について」の項に記載した。</p>
2) 英国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	<p>以下の患者集団における<u>出血の治療並びに手術又は侵襲的手技時の出血の予防</u>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対する 5 BU を超えるインヒビターを保有する先天性血友病患者</u></li> <li>- 第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤の投与に対し高度の既往反応が予測される先天性血友病患者</li> <li>- 後天性血友病患者</li> <li>- 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者</li> <li>- GPⅡb-Ⅲa 及び／又は HLA に対する抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在見られるグランツマン血小板無力症患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<インヒビターを保有する又は高度の既往反応が予測される <u>血友病A</u>

	<p><u>もしくはB&gt;</u></p> <p><b>用量</b>          出血発現後できる限り早い時点で投与する。静脈内ボラス投与の推奨初回用量は 90<math>\mu</math>g/kg である。初回用量の投与後、更に繰り返して投与することが可能である。治療期間及び投与の間隔は出血の重症度、実施する侵襲的手技又は手術によって異なる。</p> <p><b>小児の投与</b>          現在の臨床経験は小児と大人で用量が異なることを保証するものではないが、小児では大人よりクリアランスが早い。したがって大人と同じ血漿中濃度に到達するために小児では高用量が必要となるかもしれない。</p> <p><b>投与間隔</b>          止血を得るために、まず 2~3 時間ごとに投与する。          治療の継続が必要な場合には、有効な止血が得られた後、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長し、治療が必要と判断される期間は投与できる。</p> <p><u>軽度から中等度の出血（在宅治療を含む）</u>  <u>軽度から中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血の治療に対しては、早期処置が有効であることが示されており、以下の二つの用量による治療が推奨される。</u></p> <p>1) 3 時間ごとに 90<math>\mu</math>g/kg を 2~3 回投与する。更に治療が必要な場合、90<math>\mu</math>g/kg を 1 回投与することができる。          2) 270<math>\mu</math>g/kg を単回投与する。  <u>在宅治療は 24 時間以上行わないこと。</u>  <u>高齢者における 270<math>\mu</math>g/kg 単回投与の臨床経験はない。</u></p> <p><b>重篤な出血</b>          推奨初回用量は 90<math>\mu</math>g/kg とし、患者がかかりつけの病院に到着するまでの間に投与できる。それ以降の用量は出血の種類及び重症度によって異なる。初期は、臨床的改善が認められるまで、2 時間ごとに投与する。更に治療の継続が必要な場合、1~2 日間は投与間隔を 3 時間ごとに延長する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。大出血では、2~3 週間の治療が必要な場合があるが、臨床的に許されるならば、この期間以上</p>
--	--

	<p>に投与することができる。</p> <p>侵襲的手技／手術          初回用量は 90<math>\mu</math>g/kg とし、処置の直前に投与する。更に 2 時間後に同量を再度投与する。その後、24～48 時間は実施した処置及び患者の臨床状況に応じて 2～3 時間ごとに投与する。大手術の場合、6～7 日間は 2～4 時間ごとに投与する。その後、2 週間は、投与間隔を 6～8 時間ごとに延長することができる。大手術を受けている患者に対しては、治癒するまで最大 2～3 週間の治療を行うことができる。</p> <p>&lt;後天性血友病&gt;          用量及び投与間隔          出血開始後、できる限り早期に投与する。静脈内ボラス投与による推奨初回用量は 90<math>\mu</math>g/kg とする。初回用量の投与後、更に治療が必要な場合がある。治療期間及び投与の間隔は出血の重症度、実施する侵襲的手技又は手術によって異なる。          初期用量の間隔は 2～3 時間とする。有効な止血が得られた後、治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。</p> <p>&lt;第VII因子欠乏症&gt;          用量、用量範囲及び投与間隔          出血の治療並びに手術又は侵襲的手技を受ける患者の出血予防に用いる推奨用量範囲は 15～30<math>\mu</math>g/kg とし、止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。用量及び投与間隔は患者ごとに調整する。</p> <p>&lt;グランツマン血小板無力症&gt;          用量、用量範囲及び投与間隔          出血の治療並びに手術又は侵襲的手技を受ける患者の出血予防に用いる推奨用量は 90<math>\mu</math>g/kg (80～120<math>\mu</math>g/kg) とし、2 時間 (1.5～2.5 時間) ごとに投与する。有効な止血を確実に得るためには、少なくとも 3 回投与する。持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与経路はボラス注射である。          血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または英)	2007 年 1 月 4 日

国における開発の有無)	
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または独国における開発の有無)	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または仏国における開発の有無)	〃
備考	EU 中央審査方式での承認のため同上
5) 加国 <sup>6)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または加国における開発の有無)	「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患者の出血抑制」の効能・効果に係る「軽度から中等度の出血に対して、270μg/kg を単回投与する。」の用法・用量については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年4月28日現在)
備考	
6) 豪州 <sup>7)</sup>	
効能・効果	以下の患者集団における出血の管理並びに手術時の出血の予防。 <u>・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患者</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先天性第Ⅷ因子欠乏症患者</li> <li>・GPⅡb-Ⅲa 及び/又は HLA に対する抗体を有し、かつ過去又は現在血小板輸血不応状態のグランツマン血小板無力症患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<u>血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター</u> 止血コントロール : 35~120μg/kg を 2~3 時間ごとに、止血が得られるまで投与する。必要であれば、さらに 3~12 時間ごとに投与する。

	<p><u>軽度から中等度の出血 :</u></p> <p><u>軽度から中等度の関節内出血、筋肉内出血及び皮膚粘膜出血に対しては早期投与が有効であることが示されており、以下の二つの用量による治療が推奨される。</u></p> <p>1) 3時間ごとに 90<math>\mu</math>g/kg を 2~3 回投与する。</p> <p>2) 270<math>\mu</math>g/kg を単回投与する。</p> <p><u>在宅治療は 24 時間以上行わないこと。18 歳未満の小児における単回投与 (270<math>\mu</math>g/kg) を支持するデータはない。</u></p> <p>予防投与 : 月当たり 4 回以上の高頻度出血エピソードを有するインヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者においては、出血頻度を低下させるために 1 日 1 回 90<math>\mu</math>g/kg を投与することができる。</p> <p>手術時の予防投与 : 1~2 日間は 35~120<math>\mu</math>g/kg を 2~3 時間ごとに、その後は継続治療が必要ならば 2~6 時間ごとに投与する。</p> <p><u>第VII因子欠乏症</u></p> <p>15~30<math>\mu</math>g/kg を止血が得られるまで 4~6 時間ごとに投与する。用量及び注射頻度は患者ごとに調整する。</p> <p><u>グランツマン血小板無力症</u></p> <p>80~120<math>\mu</math>g/kg を最大 2.5 時間の間隔で投与する。有効な止血を確実に得るためには、少なくとも 3 回投与することが推奨される。侵襲的又は手術手技を受ける患者の出血予防には手技の程度によってノボセブンをより延長して使用する必要があるかもしれない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または豪州における開発の有無)	2008 年 2 月 4 日承認
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

Novo Nordisk A/S が実施した 2 つの海外臨床試験の成績 (概略) として、以下の内容が開発要請企業から提示されている。

1) 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患者の軽度から中等度の関節出血の治療を目的としたエプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) (以下、「本剤」) の使用 : 本剤の高用量単回投与 (1×270µg/kg) と標準用量反復投与 (3×90µg/kg) を比較する二重盲検試験 (F7HAEM-1510 試験)<sup>3)</sup>

(目的) 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患者の軽度から中等度の関節出血に対して、異なる 2 種類の投与方法 (標準用量反復投与と高用量単回投与) による本剤の有効性及び安全性を評価する。一過性の症状を伴い、患者の日常的な活動に影響を与えない出血を軽度の出血、著しい症状を伴い、患者の日常的な活動にやや影響を与える出血を中等度の出血と定義した。

(試験手法) 本試験は、関節出血の在宅治療において、2 種類の異なる投与方法による、本剤の有効性及び安全性を評価する無作為割付け、多施設共同、クロスオーバー、二重盲検試験である。適格とされた 24 例の被験者について各 2 回の関節出血がそれぞれ異なる用法・用量で治療されるようにデザインし、1 : 1 の割合で 2 群に無作為に割り付けた。なお、本試験は第Ⅳ相試験であり、フランス (2 施設)、ハンガリー (1 施設)、イスラエル (1 施設)、スペイン (2 施設)、トルコ (2 施設)、イギリス (3 施設) の 6 カ国、計 11 施設が参加した。

(用法・用量)

- 高用量 : 270µg/kg の本剤を関節出血治療時に静脈内注射し、その 3 時間後と 6 時間後にプラセボを投与。
- 標準用量 : 90µg/kg の本剤を関節出血治療時に静脈内注射し、その 3 時間後と 6 時間後に同じ用量で静脈内注射。

(有効性の結果)

- 疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価について、有効率は、高用量投与時で 65% (13/20 例)、標準用量投与時で 70% (14/20 例) であり、統計的に有意な用量間差は認められなかった。

(安全性の結果)

- 9 例で 16 件の治験薬投与後の有害事象が報告された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、有害事象の種類や頻度について、用量間に差は認められなかった。
- 治験薬投与後の重篤な有害事象は認められず、血栓塞栓性の有害事象、有害事象による試験中止も生じなかった。
- 血液凝固関連パラメータを含む臨床検査値、理学的検査所見及びバイタルサインの治験終了時の値をベースライン値と比較した場合、臨床的に問題となる変化は認められず、血液凝固カスケードの全身的な活性化又は凝固因子の消耗を示す徴候も認められなかった。

2) 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患者の軽度から中等度の関節出血の治療を目的とした本剤の使用 : 本剤の高用量単回投与 (1×

270 $\mu$ g/kg) 及び本剤の標準用量反復投与 (3 $\times$ 90 $\mu$ g/kg) 並びに FEIBA<sup>®</sup>を比較する 3 群 3 期クロスオーバー試験 (F7HAEM-2068 試験)<sup>4)</sup>

(目的) 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患者の関節出血に対して、本剤の高用量単回投与 (1 $\times$ 270 $\mu$ g/kg) 及び本剤の標準用量反復投与 (3 $\times$ 90 $\mu$ g/kg) 並びに FEIBA<sup>®</sup>の有効性と安全性を評価する。なお、FEIBA<sup>®</sup>は乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤であり、軽度及び中等度の出血の定義は F7HAEM-1510 試験と同じである。

(試験手法) 本試験は、関節出血の在宅治療において、本剤の高用量単回投与 (1 $\times$ 270 $\mu$ g/kg) 及び本剤の標準用量反復投与 (3 $\times$ 90 $\mu$ g/kg) 並びに FEIBA<sup>®</sup>による有効性及び安全性を評価する無作為割付け、多施設共同、3 群 3 期クロスオーバー試験である。適格とされた 42 例の被験者について各 3 回の関節出血がそれぞれ異なる用法・用量で治療されるようにデザインし、初回投与について 1 : 1 : 1 の割合で 3 つの用法・用量に無作為に割り付けた。なお、本試験は第Ⅳ相試験であり、米国 21 施設が参加した。

(用法・用量)

- 高用量 : 270 $\mu$ g/kg の本剤を関節出血治療時に静脈内注射し、その 3 時間後と 6 時間後にプラセボを投与。
- 標準用量 : 90 $\mu$ g/kg の本剤を関節出血治療時に静脈内注射し、その 3 時間後と 6 時間後に同じ用量で静脈内注射。
- FEIBA<sup>®</sup> : 75U/kg の FEIBA<sup>®</sup>を関節出血治療時に静脈内注射。

※本剤の 2 用量については二重盲検、FEIBA<sup>®</sup>については非盲検で実施。

(有効性の結果)

- 疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価について、有効率は本剤の高用量投与時で 37.5% (9/24 例)、標準用量投与時で 54.5% (12/22 例)、FEIBA<sup>®</sup>投与時で 27.3% (6/22 例) であり、用法・用量間に統計的に有意な差は認められなかった。

(安全性の結果)

- 14 例で 32 件の治験薬投与後の有害事象が報告された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。また、有害事象の種類や頻度について、本剤の高用量投与時及び標準用量投与時で差は認められなかった。
- 治験薬投与後の重篤な有害事象は 5 例で 11 件報告され、その内訳は出血 (各群 1 件の計 3 件)、関節痛 (標準用量反復投与群で 2 件)、感染 (標準用量反復投与群で 1 件、FEIBA<sup>®</sup>群で 1 件の計 2 件) 及び各 1 件の咽喉頭痛 (FEIBA<sup>®</sup>群)、呼吸停止 (標準用量反復投与群)、背部痛 (標準用量反復投与群)、治療効果減弱 (高用量単回投与群) であった。なお、血栓塞栓性又は致命的な事象は報告されず、全患者が全ての重篤な有害事象から回復した。また、有害事象による試験中止も生じなかった。
- 臨床検査値、理学的検査所見及びバイタルサインについて、治験終了時の値とベースライン値を比較して臨床的に重大な変化は認められなかった。



## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

#### <海外における報告>

1) Kavakli K, et al., NovoSeven® trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2006;95:600-605<sup>8)</sup>

F7HAEM-1510 試験の公表文献。

2) Young G, et al.: Single 270 microg kg-1-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg-1-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008;14:287-294<sup>9)</sup>

F7HAEM-2068 試験の公表文献。

3) Santagostino E, et al.: A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006;4:367-373<sup>10)</sup>

(目的) インヒビター保有血友病患者の関節内出血の家庭治療において、rFVIIa の標準用量及び高用量の治療効果、安全性及び治療コストを比較する。

(試験手法) イタリアで実施された前向き、多施設、無作為割付け、非盲検、クロスオーバー比較試験である。関節内出血に対する rFVIIa の投与方法を、90µg/kg 投与後、必要に応じて3時間毎に投与を繰り返す標準用量反復投与と 270µg/kg 単回投与の高用量単回投与に無作為に割り付け、クロスオーバーで投与した。18か月の試験期間で20例のインヒビター保有先天性血友病患者が組み入れられ、関節出血が生じた18例の患者の32出血エピソードに対して標準用量反復投与が、36出血エピソードに対して高用量単回投与がそれぞれ行われた。

有効性については、症状を0~100までの等級による Visual Analogue Scale (VAS) 及び「有効」、「やや有効」、「無効」の3段階評価が実施された。「有効」とされ、かつ VAS スコアで70以上の治療経過は「成功」と規定され、「無効」で VAS スコアが30以下の治療経過は「失敗」と規定された。これらを満たさない治療経過は「やや有効」とされた。

(有効性の結果) 成功率は標準用量反復投与時及び高用量単回投与時について、9時間で31%及び25%、24時間で53%及び59%、48時間で66%及び68%であり、用法・用量間に統計的に有意な差は認められなかった。

(安全性の結果) 標準用量反復投与時には有害事象は認められなかった。高用量単回投与実施例のうち1例で一過性の頭痛が2件発生した。

4) Kenet G, et al., A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven®). *J Thromb Haemost* 2003; 1:450-455<sup>11)</sup>

(目的等) インヒビター保有血友病患者の出血に対する rFVIIa の高用量単回投与及び点滴静注における有効性及び安全性等を比較するための非盲検臨床試験であり、National Israeli Hemophilia Center において 1999 年 10 月から 2001 年 11 月にかけて実施された。

(試験方法等) 3 例の患者の 244 出血エピソードについて、以下に示す 3 つの方法のいずれかで治療され、その内訳は CIa 法 ; 58 出血エピソード、CIb 法 ; 72 出血エピソード、Megadose 法 ; 114 出血エピソードであった。

(用法・用量)

- CIa 法 : 90 $\mu$ g/kg を静脈内投与後 15~16 $\mu$ g/kg/時間の開始速度で点滴静注する。
- CIb 法 : 180 $\mu$ g/kg を静脈内投与後 30 $\mu$ g/kg/時間の開始速度で点滴静注する。
- Megadose 法 : 300 $\mu$ g/kg を静脈内投与する。ただし、追加投与が必要と判断された場合には 3~4 時間以内に 200~300  $\mu$ g/kg を追加投与する。

(有効性の結果) 疼痛の改善までに要した時間 (中央値) は、CIa 法が 4 時間、CIb 法が 100 分、Megadose 法が 40 分であった。再出血 (rFVIIa 治療開始 24 時間以内に起こった同部位での出血) は CIa 法 10.5%、CIb 法 11.1%、Megadose 法 9.6% で、各群の有意差はなかった (P=0.95)。

(安全性の結果) 1 例で 2 回の発熱が rFVIIa 初回投与から 3 時間以内の 2 回目の Megadose 投与後に認められた他は、いずれの治療法においても血栓症又は他の有害事象は認められなかった。

5) Morfini M, et al.: Pharmacokinetics and safety of a 270 mcg kg<sup>-1</sup> dose of room temperature stable recombinant activated factor VII in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2011;17:860-866<sup>12)</sup>

(目的) rFVIIa の 270 $\mu$ g/kg 単回投与に係る薬物動態及び安全性の評価。

(試験手法及び結果) 23 名の先天性血友病 A 又は B 患者に 270 $\mu$ g/kg の rFVIIa が単回投与された。270 $\mu$ g/kg 単回投与における AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は、従来観察されている 90 $\mu$ g/kg 単回投与時のデータと用量依存性の整合性を示した。270 $\mu$ g/kg の高用量単回投与において血栓塞栓症など rFVIIa に関連した重篤な有害事象の発現は認められなかった。

6) Pan-Petes B., et al.: Single-dose (270 microg kg<sup>-1</sup>) recombinant activated factor VII for the treatment and prevention of bleeds in haemophilia A patients with inhibitors: experience from seven European haemophilia centres. *Haemophilia* 2009;15:760-765<sup>13)</sup>

ヨーロッパ 5 カ国における市販後の多施設症例集積に関する報告であり、臨床試験でない状況下での高用量単回投与法の使用経験を共有するため、8 例の患者の 270 $\mu$ g/kg 単回投与について後向きの調査が行われた。成人 6 例と小児 2 例 (19 か月~40 歳) の血友病 A 患者の標的関節を含む様々な出血時治療に rFVIIa が使用された。全例で止血が達成され、投与回数にはほ

とんどの症例で 1 回であった。血栓症や他の安全性に関する懸念は認められなかった。

7) Neufeld EJ, et al. On Behalf Of The HTRS Investigators: Exposure and safety of higher doses of recombinant factor VIIa  $\geq 250 \mu\text{g kg}^{-1}$  in individuals with congenital haemophilia complicated by alloantibody inhibitors: the Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry experience (2004-2008). *Haemophilia* 2011;17:650-656<sup>14)</sup>

(目的等) 米国の Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry (HTRS) による登録調査に関する報告である。HTRS 及び Novo Nordisk Inc. の共同の取組として、学会を母体とした出血性疾患の研究及び FDA の要求を満たした市販後調査の両方の目的で実施された。2004 年から 2008 年までに登録された 2041 出血エピソードのうち、172 出血エピソードについて、 $250\mu\text{g/kg}$  以上の rFVIIa が 1 回以上投与されていた。

(有効性の結果) 治療の反応は「止血」、「止血したが 48 時間以内に再出血」、「出血は低下したが止血せず」、「止血せず (又は改善なし)」に分類された。 $250\mu\text{g/kg}$  以上の rFVIIa で治療された出血エピソードの 93% (160/172) が「止血」とされた。

(安全性の結果)  $250\mu\text{g/kg}$  以上の投与症例において、rFVIIa に関連した重篤な有害事象や血栓性の合併症の報告はなかった。

8) Observational Registry of NovoSeven<sup>®</sup> Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors (ONE)<sup>1)</sup>

(目的等) インヒビター保有血友病患者の出血時の rFVIIa の高用量単回投与及び標準用量反復投与の使用状況及び投与方法における有効性及び安全性等を比較するための多施設登録集積研究であり、16 カ国、42 施設から 102 例の患者の情報が集められた。494 出血エピソードのうち  $120\mu\text{g/kg}$  以下が投与されたのは 156 出血エピソード (32%)、 $120\sim 250\mu\text{g/kg}$  が投与されたのは 127 出血エピソード (26%)、 $250\mu\text{g/kg}$  以上が投与されたのは 211 出血エピソード (43%) であった。また、全出血エピソードのうち軽度から中等度の出血エピソードは 233 出血エピソードであった。

(有効性の結果) 軽度から中等度の出血エピソードについて、初回投与から 9 時間後の止血効果の有効率は、 $120\mu\text{g/kg}$  以下で 63%、 $120\sim 250\mu\text{g/kg}$  で 60%、 $250\mu\text{g/kg}$  以上で 56% であった。全出血エピソードについては、有効率は  $120\mu\text{g/kg}$  以下で 68%、 $250\mu\text{g/kg}$  以上で 62% であり、著しい差異は認められなかった。

(安全性の結果) 1 例で 2 件の重篤な有害事象が報告され、いずれもカテーテル感染に起因する敗血症であったが、rFVIIa の投与との因果関係は「なし」と判断された。上記以外の重篤な有害事象は、血栓塞栓性事象を含め認められなかった。

9) Salaj P., et al., Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia* 2009;15:752-769<sup>15)</sup>

(目的等) 本研究はインヒビター保有先天性血友病患者を対象とした対照群のない後向き研究であり、15例の128件の出血エピソードが分析の対象とされた。

(有効性の結果) 出血後2時間以降に投与された患者については、高用量 rFVIIa が投与された場合に再出血が少なかった [15.8% (<120 $\mu$ g/kg)、9.1% (120~250 $\mu$ g/kg)、0% (>250 $\mu$ g/kg)]。なお、出血後2時間以内に初回投与された患者については、用量による差は認められなかった [5.7% (<120 $\mu$ g/kg)、4% (120~250 $\mu$ g/kg)、4.9% (>250 $\mu$ g/kg)]。

(安全性の結果) 有害事象の頻度及び種類について、用量による差は認められず、血栓塞栓性の有害事象はなかった。

10) Parameswaran R, et al., Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of hemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005;11:100-106<sup>16)</sup>

(目的等) インヒビター保有血友病患者の出血治療における有効性及び安全性に対する rFVIIa の用量の影響を評価するため、米国の Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry に2000年1月から2002年6月までに登録された38例のインヒビター保有血友病患者に認められた555出血エピソードのデータを、rFVIIaの投与量に応じて以下の4群に分類し、有効性と安全性を解析した後向き研究である。

(用法・用量)

- 第1群 : <100 $\mu$ g/kg (全出血エピソードの27%)
- 第2群 : 100~150 $\mu$ g/kg (全出血エピソードの28%)
- 第3群 : 150~200 $\mu$ g/kg (全出血エピソードの25%)
- 第4群 : >200 $\mu$ g/kg (全出血エピソードの21%)

(有効性の結果) rFVIIa投与72時間後の判定による止血成功率は、第1群で84.9%、第2群で84.4%、第3群で83.8%、第4群で97%であり、第4群の止血成功率と、第1群、第2群及び第3群を合わせた止血成功率の差は有意であった ( $p < 0.001$ )。また、止血に要した rFVIIa の投与回数はそれぞれ4.3回、5.2回、3.4回、2.3回であった。

(安全性の結果) 5例の患者で9件の有害事象が報告され、そのうち8件は「治療に反応せず出血持続」であった。用量群ごとの有害事象は、第1群で1件、第2群で7件、第3群で0件、第4群で1件であった。また、血栓症、DIC及び死亡は報告されなかった。

<国内における報告>

1) 白幡 聡、他: 国内における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (注射用ノボセブン<sup>®</sup>) の高用量単回投与に関する臨床研究 第I相試験結果—安全性についての報告, 血栓止血誌 2007;18:614-618<sup>17)</sup>

(目的) 日本人における rFVIIa 270 $\mu$ g/kg の単回投与に係る安全性を検討する。

(試験手法) 日本人のインヒビター保有血友病 A 又は B 患者 22 例を対象とした多施設共同、非盲検、非無作為化試験である。rFVIIa 270 $\mu$ g/kg を単回静脈内投与した。投与後 30 分におけ

る身体所見の観察、血液学的検査、生化学的検査等を実施し投与前後で比較した。

(安全性の結果) バイタルサインを含む身体所見、血液学的検査値及び生化学的検査値に異常は認められなかった。

2) 白幡 聡、他: 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(注射用ノボセブン®)の高用量単回投与に関する臨床研究.血栓止血誌 2008;19:244-256<sup>18)</sup>

(目的) 日本人における rFVIIa 270µg/kg の単回投与及び 90µg/kg の 3 回投与の有効性及び安全性を比較する。

(試験手法) 日本人のインヒビター保有血友病 A 又は B 患者 17 例を対象とした多施設共同、非盲検、無作為割付け、クロスオーバー試験である。関節出血発現から 1 時間以内に rFVIIa を 270µg/kg 単回投与又は 90µg/kg の 3 回投与を実施し、次の関節出血時に他方の投与方法を実施した。rFVIIa 投与前及び投与後 1、3、6、9 時間における疼痛及び関節可動性のデータをスコアリングし、合計が 6 点以上の場合を「有効」、5 点以下の場合を「無効」と定義した。両治療法の投与を受けた 15 例について ITT 解析を行った。

(有効性の結果) 有効率は 270µg/kg 単回投与時で 80% (12/15 例)、90µg/kg の 3 回投与時で 60% (9/15 例) であった。

(安全性の結果) いずれの投与時にも、DIC、深部静脈血栓症等の血栓症や重篤な有害事象は認められなかった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) rFVIIa の最適用量を作用機序及び過去の臨床研究のデータに基づき考察した論文  
Abshire TC, Dose Optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: improved efficacy with higher dosing. Semin Hematol 2004;41(suppl 1):3-7<sup>19)</sup>

小児及び思春期の患者では、出血後 300µg/kg のボラス投与が推奨される。成人患者では、通常の用法・用量 (90µg/kg、2~3 時間おきに 2~3 回投与) が推奨される。

2) 白幡 聡: 海外における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(注射用ノボセブン®)の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 2007;18:255-264<sup>20)</sup>

海外での rFVIIa の高用量単回投与法の症例観察及び臨床試験の成績を紹介している。高用量単回投与法の有効性及び安全性が、標準用量複数回投与法 (90µg/kg、3 回投与) と遜色ないことが示唆された旨考察している。

3) 白幡 聡、他: インヒビター保有患者の治療—バイパス製剤をめぐる最近の話題—日本小児血液学会雑誌 2008;22:167-172<sup>21)</sup>

上記2)で紹介された症例観察及び臨床試験の成績を含む、国内外でのインヒビターを保有する血友病患者のバイパス製剤に関する最近の話題を紹介している。rFVIIaの高用量単回投与法の有効性及び安全性が、標準用量複数回投与法(90 $\mu$ g/kg、3回投与)と遜色ないことが示唆された旨考察している。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) EBM 血液疾患の治療 2005-2006、中外医学社<sup>22)</sup>

瀧 正志、他: 難治性血友病患者(ハイレスポンダー、高力価のインヒビター陽性例)の治療はどのようにすればよいのか? (p.680-687)

「止血治療に用いるバイパス療法製剤の選択、投与量とその指標」の項目において、「rFVIIa 製剤の投与量は90~120 $\mu$ g/kgを3時間毎(小児では半減期が短いために2時間毎)に症状が改善するまで、数回繰り返して静注する。一般的に短時間の間に複数回の注射を必要とするため血管確保の困難な小児(特に在宅注射療法)では技術的な障壁となる。この点を解消する方法として、300 $\mu$ g/kgの超高用量ボラス単回投与法が試みられている。」と記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) Bundesärztekammer : Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2008.<sup>23)</sup>

p.94、チャプター7.4「Rekombinanter Faktor VIIa」の7.4.5.1「Blutungen und Prävention von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hemmkörper-Hämophilie」のボックス欄に「血液凝固第VIII因子又は第IX因子にインヒビターを有する先天性血友病患者においては、出血時に90~120 $\mu$ g/kgの用量のrVIIaを2~3時間の間隔で、止血が得られるまでボラス投与する。また、270 $\mu$ g/kgを単回投与することも可能である。」及び「血液凝固第VIII因子又は第IX因子にインヒビターを有する先天性血友病小児患者においては、出血時に90~270 $\mu$ g/kgの用量のrVIIaを1.5~2時間の間隔で止血されるまでボラス投与する。」との記載がある。

根拠文献(ガイドラインにおける参考文献番号):

Kavakli K, et al.<sup>8)</sup>(参考文献45)、Kenet G, et al.<sup>11)</sup>(参考文献46)及びSantagostino E, et al.<sup>10)</sup>(参考文献78)

2) The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada: A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX, 2010.<sup>24)</sup>

“Clinical management of inhibitor patients”の”Treatment of bleeding in congenital hemophilia A with inhibitors”のp.22の表に“Conventional: 90 $\mu$ g/kg q2-4 hours; most bleeds require 2-3 doses; severe bleeds require additional doses High dose: 270 $\mu$ g/kg x 1 dose; equally effective for joint bleeds- no experience in life threatening bleeds or in surgery”として「従来量: 90 $\mu$ g/kgを2~4時間ごと;多くの出血は2~3回の投与が必要;重篤出血には追加の投与が必要。高用量:270 $\mu$ g/kgを1回投与;関節出血には同様の効果 一生命を脅かす出血又は手術においては実績がない」

との記載がある。

根拠文献（ガイドラインにおける参考文献番号）：

Kavakli K, et al.<sup>8)</sup> (“Clinical management of inhibitor patients” の章 参考文献 2)

3) Australian Haemophilia Centre Directors’ Organisation: Guidelines for the treatment of inhibitors in Haemophilia A and Haemophilia B, 2010.<sup>25)</sup>

p.5、チャプター4.1.2. 「Recombinant Factor VIIa」において、“Recent evidence suggests that larger doses (e.g. 270 µg/kg) maybe as effective as repeated doses of 90 µg/kg.”として、「最近の研究結果から、高用量（270µg/kg 等）が 90µg/kg の反復投与と同等の効果があることが示唆されている」との記載がある。

根拠文献（ガイドラインにおける参考文献番号）：

Santagostino E, et al.<sup>10)</sup> (参考文献 5)

4) The Committee of Latin America on the Therapeutics of Inhibitor Groups : Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors- A Latin American perspective., MEDICINA (Buenos Aires), 2008; 68:227-242.<sup>26)</sup>

p.230、チャプター3. 「Treatment of bleeding episodes in congenital hemophilia A with inhibitors」中の Table 2 ハイレスポンドーインヒビター保有血友病 A の軽度及び中等度の出血の治療法に、rFVIIa 90~120µg/kg の 1.5~2 時間ごと（小児）、2~3 時間ごと（成人）の投与に加えて、270µg/kg の単回投与の記載がある。

根拠文献（ガイドラインにおける参考文献番号）：

Young et al.<sup>9)</sup> (参考文献 34)、Kenet et al.<sup>11)</sup> (参考文献 36)、Parameswaran et al.<sup>15)</sup> (参考文献 37)、Kavakli et al.<sup>8)</sup> (参考文献 38) 及び Santagostino et al.<sup>10)</sup> (参考文献 39)

5) The South African Haemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council: Treatment guideline for Haemophilia in South Africa, 2010.<sup>27)</sup>

p.19~20、「Factor VIII or IX Inhibitor Management Options」の Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) の欄に、「270µg/kg の単回投与が可能である」との記載がある。

根拠文献：ガイドライン中に記載なし

6) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会：インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. 血栓止血誌 2008;19: 520-539.<sup>28)</sup>

インヒビターを保有する先天性血友病患者の急性出血や手術時の止血治療について記載。治療法の実際の rFVIIa 製剤の項 (p.10) に、「なお、高用量単回投与 (270µg/kg を 1 回) が通常量の投与 (90µg/kg を 3 時間毎に 3 回) と同等に有効かつ安全であることが、海外のみならずわが国の医師主導の多施設共同研究において示された (Grade A, Level Ib)。高用量単回投与は患者・家族の負担を軽減し、QOL の改善につながるものであり、わが国での正式承認が待た

れる。」と記載されている。

根拠文献（ガイドラインにおける参考文献番号）：

Santagostino et al.<sup>10)</sup>（参考文献 81）、Kavakli et al.<sup>8)</sup>（参考文献 82）、Young et al.<sup>9)</sup>（参考文献 83）、白幡他<sup>18)</sup>（参考文献 84）及び白幡他<sup>19)</sup>（参考文献 85）

注）要望内容に係る部分は下線

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

### （2）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について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の（1）の項に示したとおり、本邦においては、270 $\mu$ g/kg の単回投与に係る臨床研究が2試験<sup>17),18)</sup>実施された。当該試験において、90 $\mu$ g/kg の反復投与と比較して、270 $\mu$ g/kg 単回投与は同様の有効性を示し、安全性についても特段の問題は認められなかった。なお、以下に示すノボセブン<sup>®</sup>の使用成績調査において、本邦で270 $\mu$ g/kg に相当する用量の単回投与が用いられていたことが確認されている。

使用成績調査は、本剤が使用された全症例を対象として、2000年5月11日から2010年3月9日にかけて実施された。インヒビターを保有する先天性血友病患者では144症例における2666出血エピソードに関する報告があり、本剤の初回投与が250～320 $\mu$ g/kg であった軽度から中等度の出血エピソードは4例16件であった。当該出血エピソードに対する止血効果は、著効（3エピソード）、有効（3エピソード）及びやや有効（10エピソード）であり、副作用は認められなかった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### （1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された3つの無作為化比較試験（F7HAEM-1510試験<sup>3)</sup>、F7HAEM-2068試験<sup>4)</sup>及びSantagostino et al.<sup>10)</sup>）において、270 $\mu$ g/kg の単回投与が90 $\mu$ g/kg の3回投与と同様の有効性を示した旨が記載されており、その他の報告においても同様に記載されている<sup>1),11),14),15),16)</sup>。また、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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kg の単回投与の用法・用量は、EUで中央審査方式により、また豪州で承認されており、各国のガイドラインに記載されている。以上より、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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kg の単回投与の用法・用量に係る外国人における有効性のエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。



本邦においては、270 $\mu$ g/kgの単回投与に係る臨床研究が2試験<sup>17), 18)</sup>実施されている。当該試験において、90 $\mu$ g/kgの反復投与と比較して、270 $\mu$ g/kg単回投与は同様の有効性を示した。また、使用成績調査結果から、本邦における270 $\mu$ g/kgの単回投与の臨床使用実態が確認されている。なお、健康成人を対象とした試験では、日本人と非日本人で本剤の薬物動態に著しい差異は認められておらず、血友病患者、先天性第VII因子欠乏症患者及びグランツマン血小板無力症患者のいずれにおいても、本剤の有効性に関する民族差・人種差を示唆する報告はない<sup>29)</sup>。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床研究成績及び臨床使用実態、並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、日本人の血液凝固第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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kgの単回投与による本剤の有効性は、医学薬学上公知と判断することは可能と考える。

## （2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外で実施された3つの無作為化比較試験（F7HAEM-1510試験<sup>3)</sup>、F7HAEM-2068試験<sup>4)</sup>及びSantagostino et al.<sup>10)</sup>）において、90 $\mu$ g/kgの反復投与と比較して、270 $\mu$ g/kg単回投与の安全性に特段の問題はなく血栓塞栓症の有害事象は認められなかった旨が記載されており、その他の報告においても同様に記載されている<sup>1), 11), 14), 15), 16)</sup>。また、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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kgの単回投与の用法・用量はEUで中央審査方式により、また豪州で承認されており、各国のガイドラインに記載されている。以上より、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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kgの単回投与の用法・用量に係る外国人における安全性のエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、270 $\mu$ g/kgの単回投与に係る臨床研究が2試験<sup>17), 18)</sup>実施された。当該試験において、90 $\mu$ g/kgの反復投与と比較して、270 $\mu$ g/kg単回投与の安全性に特段の問題は認められなかった。また、使用成績調査結果から、本邦における270 $\mu$ g/kgの単回投与の臨床使用実態が確認されており、副作用は認められなかった。なお、健康成人を対象とした試験では、日本人と非日本人で本剤の薬物動態及び安全性に差異は認められておらず、血友病患者、先天性第VII因子欠乏症患者及びグランツマン血小板無力症患者のいずれにおいても、本剤の安全性に関する民族差・人種差を示唆する報告はない<sup>29)</sup>。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床研究成績及び臨床使用実態、並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、日本人の血液凝固第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患者の軽度から中等度の出血に対する270 $\mu$ g/kgの単回投与による本剤の安全性は確認されており、許容可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外で実施された臨床試験及び登録調査において、90 $\mu$ g/kg の反復投与と比較して 270 $\mu$ g/kg 単回投与は同様の有効性を示し、安全性について特段の問題は認められなかった。本邦で実施された臨床研究結果は上記と同様であり、使用成績調査において本邦における 270 $\mu$ g/kg の単回投与の臨床使用実態が確認され、有効性及び安全性について特段の問題は認められなかった。また、当該用法・用量は EU で中央審査方式により、また豪州で承認されており、各国のガイドラインに記載されている。更に、国内外の血友病に係る医療環境に大きな差異はないと考えられ、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に関する民族差・人種差を示唆する報告はない。

以上より、検討会議は、日本人の血液凝固第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患者の軽度から中等度の出血に対する 270 $\mu$ g/kg の単回投与の有効性は、医学薬学上公知であると判断することは可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

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

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

### (2) 用法・用量について

「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」に係る用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意を付した上で以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)

本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。初回投与量は 90 $\mu$ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 $\mu$ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。なお、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患者の軽度から中等度の出血に対しては 270 $\mu$ g/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(下線部追記)

◇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  
 270µg/kg (13.5KIU/kg) 単回投与後の再投与の使用経験は限られているため、その後も治療  
 が必要と判断される場合は慎重に投与すること。

【設定の妥当性について】

要望内容は後天性血友病患者も対象としているが、欧州及び豪州では先天性血友病のみにおいて軽度から中等度の出血に対する 270µg/kg の単回投与が承認されており、後天性血友病患者を対象とした当該用法・用量に係る臨床試験等は実施されていない。また、要望内容は当該用法・用量を血管確保が難しい場合に限定しているが、欧州及び豪州の承認用法・用量にそのような規定はなく、血管確保が難しい場合に限定する必要性を示唆する報告はない。したがって、検討会議は、上記の用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、270µg/kg の単回投与後の再投与については、有効性及び安全性に関して十分なエビデンスは得られていないため、再投与の際の投与量及び単回投与から再投与までの投与間隔は慎重に検討されるべきであることから、用法・用量に関連する使用上の注意にて当該内容を注意喚起することが適切と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外及び本邦での臨床試験成績、国内の臨床使用実態、及び各国の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、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患者の軽度から中等度の出血に対する 270µg/kg の単回投与による本剤の有効性は期待され、安全性について、国内外の公表文献で報告された有害事象はいずれも既承認の用法・用量と比較して大きな差異はないと考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査は無いと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Observational Registry of NovoSeven<sup>®</sup> Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors (ONE), 2011  
[http://novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20110719-124220-544.pdf](http://novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20110719-124220-544.pdf)
- 2) 米国添付文書
- 3) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社社内資料 Trial ID: F7HAEM-1510: rFVIIa (NovoSeven<sup>®</sup>) for treatment of mild/moderate joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: A double-blind study of a single high dose versus standard multiple doses of rFVIIa, 2005
- 4) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社社内資料 Trial ID: F7HAEM-2068: NovoSeven<sup>®</sup> (rFVIIa) by Single Dose for Home Treatment of Joint Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors: A Pilot, Double-Blind Study Versus Standard Multiple Doses of NovoSeven<sup>®</sup> and Open-Label FEIBA<sup>®</sup>, 2006
- 5) EU 添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪州添付文書
- 8) Kavakli K et al.: NovoSeven<sup>®</sup> trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors., *Thromb Haemost*, 2006, 95: 600-605.
- 9) Young G et al.: Single 270 microg kg<sup>-1</sup>-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg<sup>-1</sup>-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*., 2008, 14: 287-294.
- 10) Santagostino E et al.: A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost.*, 2006, 4: 367-373.
- 11) Kenet G, et al.: A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven<sup>®</sup>). *J Thromb Haemost.*, 2003; 1: 450-455.
- 12) Morfini M, et al.: Pharmacokinetics and safety of a 270 mcg kg<sup>-1</sup> dose of room temperature stable recombinant activated factor VII in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2011;17: 860-866.
- 13) Pan-Petes B et al.: Single-dose (270 microg kg<sup>-1</sup>) recombinant activated factor VII for the treatment and prevention of bleeds in haemophilia A patients with inhibitors: experience from seven European haemophilia centres. *Haemophilia*, 2009, 15: 760-765.
- 14) Neufeld EJ et al.: On Behalf Of The HTRS Investigators: Exposure and safety of higher doses of recombinant factor VIIa  $\geq 250 \mu\text{g kg}^{-1}$  in individuals with congenital haemophilia complicated by alloantibody inhibitors: the Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry experience (2004-2008). *Haemophilia*, 2011;17: 650-656.

- 15) Salaj P et al.: Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: Analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic, *Haemophilia*, 2009;15: 752-769.
- 16) Parameswaran R, et al.: Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of hemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*, 2005;11: 100-106.
- 17) 白幡 聡他: 国内における遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究 第 I 相試験結果—安全性についての報告 血栓止血誌 2007;18:614-618
- 18) 白幡 聡他: 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究 血栓止血誌, 2008; 19:244-256.
- 19) Abshire, TC. : Dose Optimization of Recombinant Factor VIIa for Control of Mild to Moderate Bleeds in Inhibitor Patients: Improved Efficacy With Higher Dosing, *Semin. Hematol.* 2004; 41(suppl 1): 3-7.
- 20) 白幡 聡: 海外における遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究, 血栓止血誌 2007; 18: 255-264.
- 21) 白幡 聡他: インヒビター保有患者の治療—バイパス製剤をめぐる最近の話題—日本小児血液学会雑誌, 2008; 22: 167-172.
- 22) 瀧 正志、他: 難治性血友病患者 (ハイレスポンダー、高力価のインヒビター陽性例) の治療はどのようにすればよいのか? 押味和夫、他編、EBM 血液疾患の治療 2005-2006. 680-687, 2004. 中外医学社.
- 23) Bundesärztekammer : Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2008.
- 24) The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada: A Guide to the Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII and Factor IX, 2010.
- 25) Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation: Guidelines for the treatment of inhibitors in Haemophilia A and Haemophilia B, 2010.
- 26) The Committee of Latin America on the Therapeutics of Inhibitor Groups : Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors- A Latin American perspective., *MEDICINA* (Buenos Aires), 2008; 68:227-242.
- 27) The South African Haemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council: Treatment guideline for Haemophilia in South Africa, 2010.
- 28) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会: インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン, 血栓止血誌 2008;19: 520-539.
- 29) Marianne J. Fridberg, Ulla Hedner, Herold R Roberts and Elisabeth Erhardtson. A study of the pharmacokinetics and safety recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese

subjects. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2005; 16(4):259-66.