

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人日本血栓止血学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	第1位 (全1件の要望中)	
要望する医薬品	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 <sup>®</sup> HI 静注 1mg, 2mg, 5mg
	会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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、270 µg/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) 第1回受付時(2009年)の要望番号68と同一要望内容であるが、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。
「医療上の必要性	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 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) インヒビター保有先天性血友病ならびに後天性血友病は、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し得る疾患である。また、関節や筋肉内への出血は必ずしも生命に重大な影響を与えないが、四肢の身体機能を損なうことにより日常生活に著しい悪影響を及ぼす。</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 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在、我が国において、遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(以下、rFVIIa)は、初回は90 µg/kg、以後は60~120 µg/kgを止血が得られるまで2~3時間毎に繰返し静脈内投与する方法で使用されている。しかし、繰返し行う静脈注射は、患者の苦痛を増すだけでなく、穿刺に適した静脈を傷害し、血管の確保を一層困難にする。一般に血友病患者では、関節内出血時などに早期の止血治療を行うために幼少期からの在宅注射療法が勧められているが、血管の確保が難しくなると在宅注射療法の導入に支障をきたすばかりでなく、すでに導入している場合も中止を余儀なくされる。その結果、医療施設でrFVIIaの投与を受けることになるが、複数回の投与のために病院での長時間の滞在を強いられるなど、患者とその家族の負担は大きくなっている。その上、在宅注射療法が困難になれば、早期治療の機会を逸し関節症の悪化を助長することになる。3回の注射を1回で済ますことのできるrFVIIa 270 µg/kgの高用量単回投与は、時間的拘束や血管確保に対する患者・家族の負担、さらには関節症への悪影響を考えた時、QOL向上が期待できる治療法と考えられる<sup>1)</sup>。</p> <p>第1回の『医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見』受付時には、『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』で医療上の有用性が高いとは判断できないと評価された。その理由として、以下の点が指摘された。 (第1回目の評価) ア. rFVIIaの標準量複数回投与や他のバイパス止血製剤である活性型プロトロンビン複合体製剤APCC(ファイバ*; バクスター株式会社)の使用といった既存の他の治療法が国内にないわけではない。</p>
---	--

	<p>イ. 国内外の臨床研究で有効性・安全性は 90 µg/kg×3 回の治療と同程度とされている。投与回数の減少により利便性が向上しうることは理解するが、過量投与により血栓塞栓症のリスクが増大する可能性が否定できないことから、既存療法に比べ有効性・安全性等が明らかに優れているとは判断できない。</p> <p>ウ. 本用法・用量は欧州で既存の用法・用量に加えて承認されているが、標準的療法になっているとまでは言えない。</p> <p>前回の要望書提出から 2 年が経過した。その間に rFVIIa の高用量投与に関する海外の登録調査の結果が発表され、前回の提出時には十分に示せなかった情報が集積されており、以下に追加した。</p> <p>(今回の追加事項)</p> <p>ア. 前回の「rFVIIa の標準量複数回投与や他のバイパス止血製剤である活性型プロトロンビン複合体製剤 APCC の使用といった既存の他の治療法が国内にないわけではない」という評価に対して：</p> <p>APCC中に存在する第VIII因子や第IX因子に対して既往免疫反応やアレルギー反応を示す患者、さらに血漿由来製剤への混入を否定できないヒトパルボウイルスB19 に感作されていない患者ではAPCCの使用に医学的制限がある<sup>2)</sup>。一方、小児など血管の確保が難しい患者では、rFVIIa 90 µg/kgの複数回の投与を行うことがしばしば困難となる。このように、現在承認されている既存療法では治療に制限もしくは困難をきたす患者が存在する。</p> <p>イ. 前回の「過量投与により血栓塞栓症のリスクが増大する可能性が否定できない」という評価に対して：</p> <p>前回の海外での治験、国内での臨床試験のデータに加え、血栓塞栓症のリスクに関する安全性情報として薬物動態試験 (23 症例)<sup>3)</sup>、米国の登録調査 (172 出血)<sup>4)</sup>、One Registryと呼ばれる国際調査 (16 か国、42 施設、102 症例、494 出血)<sup>5)</sup>を追加した。いずれの試験あるいは調査においても血栓塞栓症に関する有害事象は報告されておらず、これらのデータは、前回不十分であった安全性のデータを補強するものである。</p> <p>ウ. 前回の「欧州で既存の用法・用量に加えて承認されているが、標準的療法になっているとまでは言えない」という評価に対して：</p> <p>今回追加されたOne Registryのデータでは 250 µg/kg以上を投与された出血は 43%であり、日本国内で承認されている用量 120 µg/kgを超える使用は 69%を占めていた<sup>5)</sup>。また、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 名に対する質問調査ではrFVIIaの初回投与量は</p>
--	---

	<p>270 µg/kgが最も多く、半数の回答者が、270 µg/kgの初回投与を実際に使用（あるいは推奨）していた<sup>6)</sup>。これらのデータは、前回示すことの出来なかった標準的療法としての位置づけを示すものである。</p> <p>以上のデータより、本要望は「医療上の有用性が高い」と判断される。</p>
備考	<p>前回、人免疫グロブリンGの皮下注射に対する要望（要望番号372）が、利便性の向上から医療上の必要性が高いと考えられ承認されている。本剤の適応拡大においても、利便性向上の観点からその医療上の有用性を承認いただきたい。</p>

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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
	米国	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>	
		販売名（企業名）	要望内容の承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名（企業名）	ノボ ノルディスク ファーマ	
	効能・効果	<p>下記患者における、出血の治療及び手術又は侵襲的手技を実施する場合の出血の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビター力価が5BUを超える</li> <li>・血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤投与に対する強い既往免疫反応が生ずる可能性のある先天性血友病患者</li> </ul>	
	用法・用量	<p>用量：出血の開始後できる限り早期に投与すること。開始用量として90 µg/kgを静脈内ボラス投与することを推奨する。初回投与後、投与を繰り返すことができる。出血の重症度あるいは実施される侵襲的手技又は手術に応じて、投与期間及び投与間隔を適宜調整すること。</p> <p>投与間隔：初期は、2～3時間ごとに、止血が得られるまで投与する。止血効果が得られた後も、治療が必要と判断される期間は、投</p>	

		<p>与間隔を徐々に4、6、8、12時間ごとへと延長する。</p> <p><u>軽度から中等度の出血（在宅治療を含む）：</u></p> <p>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。</p> <p>1) 3時間ごとに90 µg/kgを2~3回投与する。更に治療が必要な場合、90 µg/kgを1回投与することができる。</p> <p>2) <u>270 µg/kgを単回投与する。</u></p> <p>在宅治療は24時間以上行わないこと。</p> <p>重篤な出血：</p> <p>開始用量は90 µg/kgとすることが望ましく、患者が通常治療を受けている病院へ向かう途中で既に初回の投与を行うことが好ましい。それ以降は出血の種類及び重症度により増減する。初期は、臨床上改善が観察されるまで、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場合は投与間隔を徐々に4、6、8、12時間ごとへと延長して投与する。大出血では、2~3週間の治療が必要な場合がある。しかし臨床的に許されるならば、この期間を越えて投与することもできる。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
仏国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
加国	販売名（企業名）	要望内容の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

	豪国	販売名（企業名）	ノボ ノルディスク ファーマ
		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患者
		用法・用量	止血コントロール： 35～120 µg/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。  <u>軽度から中等度の出血</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。 1) 3 時間ごとに 90 µg/kg を 2～3 回投与する。 2) <u>270 µg/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。
		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。)	<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 [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>

1) 海外文献： 2011年7月8日、PubMed Advanced Search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)で検索

(VIIa OR VII OR rFVIIa) AND (single OR single-dose) AND hemophiliaの検索式を用いた。それにより121件の文献がヒットし、以後は個別に確認していき、無作為化比較試験、薬物動態試験を拾い上げた。

<海外における臨床試験等>

1) 無作為割付け多施設二重盲検比較対照国際試験（国際臨床治験）

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* 95: 600-605, 2006. <sup>7)</sup>

（概要）在宅治療を実施中の21名の患者を対象として、遺伝子組換え活性型凝固第VII因子(rFVIIa)を標準用量（90 µg/kgを3回投与）と高用量（270 µg/kg



の単回投与後、プラセボを 2 回投与) に分け、無作為に割付けられた順番に従ってクロスオーバーで投与した。治療効果については「Global Treatment Response」と呼ばれる評価方法が用いられた。有効率は、標準用量投与群が 70%、高用量投与群が 65%であり、両者の間に統計学的有意差は認められなかった。一方、有害事象の分布も、投与方法による差異は認めなかった。結論として、rFVIIa の高用量単回投与法は、従来の標準用量 3 回投与と比べて有効性、安全性の面で遜色のないことが二重盲検試験でも裏付けられた。本試験の結果を受けて 2007 年に欧州での 270 µg/kg の単回投与法が承認された。

## 2) 米国で行われた無作為割付け多施設二重盲検比較対照試験

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*. 14: 287-294, 2008. <sup>8)</sup>

(概要) 在宅治療を実施中の 21 名の患者を対象として、rFVIIa の標準用量 (90 µg/kg を 3 回投与) と高用量 (270 µg/kg の単回投与後、プラセボを 2 回投与) の比較を二重盲検で行い、rFVIIa と活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC) との比較を非盲検で行ったクロスオーバー試験である。

有効性の評価方法は、「救援治療の必要性」および前述の国際治験と同じ「Global Treatment Response」が用いられた。rFVIIa の標準用量と高用量単回投与法の比較について、救援治療が必要であったケースは、標準用量投与群が 9.1%、高用量単回投与群が 8.3%であった。Global Treatment Response は、両者の間に統計学的有意差は認められなかった。一方、有害事象の分布も、投与方法による差異は認めなかった。

## 3) イタリアで実施された無作為割付け多施設非盲検比較対照試験

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* 4: 367-373, 2006. <sup>9)</sup>

(概要) 18 名の患者で、関節内出血に対する rFVIIa の投与方法を、90 µg/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複数回投与群 (A 群; 32 出血)、と 270 µg/kg 単回投与群 (B 群; 36 出血) に無作為に振り分け、クロスオーバーで投与した。非盲検試験ではあるが前方視的無作為割付け試験において rFVIIa の高用量単回投与法は、従来の標準用量複数回投与法と比べて、有効性、安全性、経済性のいずれにおいても基本的差異はみられず、頻回の静脈投与による患者・家族の負担を軽減する良い方法であることが示唆された。

## 4) rFVIIa の 270 µg/kg 単回投与における薬物動態試験

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 [Epub ahead of print]<sup>3)</sup>

(概要) 無血清培地製剤の開発に際し、細胞株を BHK から CHO に変更したが、この報告では旧製剤 (BHK) における薬物動態試験について記載されている。23 名の先天性血友病患者に 270 µg/kg の rFVIIa が単回投与された。270 µg/kg 単回投与における AUC<sub>last</sub> および C<sub>max</sub> は、90 µg/kg 単回投与時の 3 倍であった。270 µg/kg の高用量単回投与において血栓症など rFVIIa に関連した重篤な有害事象は認めなかった。

#### 5) 市販後の多施設症例集積

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 15: 760-765, 2009.<sup>10)</sup>

(概要) 5 か国、患者 8 例における使用経験を後方視的に検討した。成人 6 例と小児 2 例 (19 か月~40 歳) のターゲットジョイントを含む様々な出血時治療に、rFVIIa 270 µg/kg の単回投与方法が使用された。全例で止血が得られ、投与回数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。患者および医療従事者の全員が、複数回投与方法より単回投与方法を支持した。主な利点として、QOL の改善、利便性、投与の容易さ、コンプライアンス向上、より早期の止血、投与に関連する痛みの減少、痛みの早期緩和があげられていた。

rFVIIa 270 µg/kg の単回投与方法は有効で安全な止血治療法であり、患者特に血管確保が困難な患者や、注射に対して恐怖感をもつ患者に有効であることが示された。

#### 6) 米国の登録調査 Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry (HTRS)

Neufeld EJ et al.: On Behalf Of The HTRS Investigators: Exposure and safety of higher doses of recombinant factor VIIa  $\geq 250 \mu g kg^{-1}$  in individuals with congenital haemophilia complicated by alloantibody inhibitors: the Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry experience (2004-2008). Haemophilia 17:650-656, 2011.<sup>4)</sup>

(概要) 米国では 270 µg/kg 単回投与が承認されていないが、2004 年から 2008 年までに登録された 2,041 出血のうち、172 出血 (インヒビター保有先天性血友病患者 25 名) で 250 µg/kg 以上の投与が行われていた。250 µg/kg 以上の投与で rFVIIa に関連した重篤な有害事象や血栓症の報告は認めなかった。

#### 7) 軽度~中等度の出血時における rFVIIa の実際の医療現場における使用状況、

有効性、安全性、QOLを調査するための前方視的国際観察研究

NovoSeven (rFVIIa) Observational Study (Study ID: F7HAEM-3507) Report Abstract.

[http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20110719-124220-544.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20110719-124220-544.pdf)<sup>5)</sup>

(概要) 16 か国、42 施設から 102 名の患者の情報が集められた。494 出血のうち日本国内で承認されている用量である 120 µg/kg 以下で投与されたのは 156 出血 (32%)、120~250 µg/kg で投与されたのは 127 出血 (26%)、250 µg/kg 以上で投与されたのは 211 出血 (43%) であり、日本国内で承認されている用量を超えた使用は、全出血のうち 69%を占めていた。初回投与から 9 時間後の止血効果については、120 µg/kg 以下で 63%、120~250 µg/kg で 60%、250 µg/kg 以上で 56%であり、用量間で基本的差異は認めなかった。また、血栓症は報告されなかった。

<日本における臨床試験等>

1) 高用量単回投与に関する日本の医師主導による臨床試験 (安全性に関する第 I 相試験)

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 18: 614-618, 2007. <sup>11)</sup>

(概要) 22 名 (5 歳から 56 歳) の対象患者に対して、出血時 (6 名) または非出血時 (16 名) に rFVIIa 270 µg/kg を単回投与後、検査データ、身体所見、有害事象などの安全性を検討した結果、わが国の血友病患者においても rFVIIa 高用量単回投与の安全性が裏付けられた。そこで、有効性とさらなる安全性を検討するため、270 µg/kg 単回投与と 90 µg/kg 3 回投与のクロスオーバー方式による第 II 相試験に進んだ。

2) 日本で実施された医師主導による無作為割付け多施設非盲検比較対照試験  
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 19: 244-256, 2008. <sup>12)</sup>

(概要) 前出の安全性試験に引き続き、17 名の患者に対して 270 µg/kg の高用量単回投与と 90 µg/kg の標準量 3 回投与における有効性と安全性の差異を、無作為割付けクロスオーバー方式で検討した。評価方法は前述の国際治験と同じ「Global Treatment Response」が用いられた。第 II 相試験において 270 µg/kg 単回投与法は、標準投与法に比べ、同等以上の有効性を示した。また、安全性においても、高用量単回投与法で新たに問題となる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

1) 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 22: 167-172, 2008. <sup>13)</sup>

(概要) 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用性についても紹介されている。

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®) の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 18: 255-264, 2007. <sup>1)</sup>

(概要) 海外での rFVIIa の高用量単回投与法の症例観察、および臨床試験の成績を紹介している。

### (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) なし

<日本における教科書等>

1) 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. <sup>14)</sup>

「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」の項目で、rFVIIa の高用量単回投与法が紹介されている。

「rFVIIa 製剤の投与量は 90~120 µg/kg を 3 時間毎 (小児では半減期が短いため 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 µg/kg の超高用量ボラス単回投与法が試みられている。」と本文中に記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Sorensen B et al, : On-demand Treatment Of Bleeds In Hemophilia Patients With Inhibitors: Strategies For Securing And Maintaining Predictable Efficacy With Recombinant Activated Factor VII. ISTH 2011 Kyoto [P-WE-514] <sup>6)</sup>

(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 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) 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 19： 520-539, 2008.  
2)

（概要）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。「なお、高用量単回投与（270 µg/kg を 1 回）が通常量の投与（90 µg/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（GradeA, 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。

（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) 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) 既に承認されている効能・効果である。

<要望用法・用量について>

1) 欧米の臨床試験だけでなく、国内の臨床試験においても、有効性と安全性が示されており、要望用法・用量の妥当性を支持するものである。

欧米ではノボ ノルディスク社が、標準的な用量である 90 µg/kg の 3 回投与と、その 3 倍量に相当する 270 µg/kg の単回投与の有効性と安全性を比較する臨床試験を実施し、270 µg/kg の単回投与は安全で、止血効果は標準用量の 3 回投与と同等であることが示された<sup>7)8)9)</sup>。この成績に基づき、欧州では 2007 年、270 µg/kg の単回投与法が rFVIIa の用法・用量に追加承認された。国内でも 2003 年にそれまでの欧米の臨床研究の成績を勘案して、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会が rFVIIa 高用量単回投与に関する臨床試験の実施をノボ ノルディスク社に要請したが、同社は諸般の事情から、日本では同様の臨床試験を実施しないことを決定した。そこで、2004 年 8 月から日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会所属の部会員が中心となり、医師主導の臨床研究（研究責任医師 白幡聡）として、日本人のインヒビター保有血友病患者を対象に、ノボ ノルディスク社が欧州で実施した臨床試験の追試験を行った<sup>11), 12)</sup>。この臨床研究で、我が国のインヒビター保有血友病患者における

270 µg/kg の単回投与の安全性が実証されるとともに、標準的な投与方法である 90 µg/kg、3 時間毎の 3 回投与と比べて、少なくとも同等以上の有効性があることが示された。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望の用法・用量により、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 向上につながる。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される。

現在、我が国において、rFVIIa は、初回は 90 µg/kg、以後は 60～120 µg/kg を止血が得られるまで 2～3 時間毎に繰り返して静脈内投与する方法で使用されている。しかし、繰り返し行う静脈注射は、患者の苦痛を増すだけでなく、穿刺に適した静脈を傷害し、血管の確保を一層困難にする。一般に血友病患者では、関節内出血時などに早期の止血治療を行うために幼少期からの在宅注射療法が勧められているが、血管の確保が難しくなると在宅注射療法の導入に支障をきたすだけでなく、すでに導入している場合も中止を余儀なくされる。その結果、医療施設で rFVIIa の投与を受けることになるが、複数回の投与のために病院での長時間の滞在を強いられるなど、患者とその家族の負担は大きくなっている。その上、在宅注射療法が困難になれば、早期治療の機会を逸し、関節症の悪化を助長することになる。3 回の注射を 1 回で済ますことのできる rFVIIa 270 µg/kg の高用量単回投与は時間的拘束や血管確保に対する患者・家族の負担軽減、さらには関節症への悪影響を考えた時、QOL 向上を期待できる治療法と考えられる<sup>1)</sup>。(1. 要望内容に関連する事項「医療上の必要性に係る基準」への該当性 2. 医療上の有用性の項の前半部と同じ記載)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 前述のように欧州では 2007 年、患者・家族の負担軽減のため 270 µg/kg の単回投与方法が rFVIIa の用法・用量に追加承認された。また、国内の医師主導の臨床試験においても、日本人のインヒビター保有血友病患者における 270 µg/kg の単回投与方法の有効性と安全性が示された。よって追加試験なしに rFVIIa 270 µg/kg の単回投与方法の承認を取得できるよう格段のご配慮をお願いするものである。

5. 備考

<その他>

- 1) 本要望の対象となるインヒビターを保有する血友病患者は国内ではおよそ 100 名が登録されている<sup>15)</sup>。

## 6. 参考文献一覧

- 1) 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 18: 255-264, 2007.
- 2) 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 19: 520-539, 2008.
- 3) Morfini M et al.: Pharmacokinetics and safety of a 270 mcg kg(-1) dose of room temperature stable recombinant activated factor VII in patients with haemophilia. Haemophilia 2011 [Epub ahead of print]
- 4) 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 17:650-656, 2011.
- 5) NovoSeven (rFVIIa) Observational Study (Study ID: F7HAEM-3507) Report Abstract.  
[http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20110719-124220-544.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20110719-124220-544.pdf)
- 6) Sorensen B et al.: On-demand Treatment Of Bleeds In Hemophilia Patients With Inhibitors: Strategies For Securing And Maintaining Predictable Efficacy With Recombinant Activated Factor VII. ISTH 2011 Kyoto [P-WE-514]
- 7) 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 95: 600-605, 2006.
- 8) 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. 14: 287-294, 2008.
- 9) 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 4: 367-373, 2006.

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

11) 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 18: 614-618, 2007.

12) 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 19: 244-256, 2008.

13) 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 22: 167-172, 2008.

14) 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.

15) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 p10, 2010 エイズ予防財団