

平成22年2月22日  
厚生労働省共用第8会議室  
午後4時から

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第2部  
議事第2次部会

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品ベクティビックス点滴静注100mg及び同点滴静注100mg「タケダバイオ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品ドキシソルビシン塩酸塩注射液50mg「サンド」の毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

議題1 医薬品注射用ノボセブン1.2mg及び注射用同4.8mg並びに同H静注用1mg、同H静注用2mg及び同H静注用5mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の再審査結果について

議題3 優先審査指定品目の審査結果について

4 その他

議題1 希少疾病用医薬品の指定解除の申し出について

5 閉会

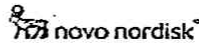
平成 22 年 2 月 22 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ベクティビックス点滴静注100mg (武田薬品工業(株))	製 販	承 認	<u>パニツムマブ (遺伝 子組換え)</u>	KRAS 遺伝子野生型の治癒切 除不能な進行・再発の結腸・ 直腸癌を効能・効果とする新 有効成分含有医薬品	8年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定) 生物由来製品 (予定)
同 点滴静注100mg「タケダバイオ」 (武田バイオ開発センター(株))	製 販	承 認				
<報告品目>						
2 注射用ノボセブン 1.2mg 注射用 同 4.8mg 同 HI 静注用 1mg 同 HI 静注用 2mg 同 HI 静注用 5mg (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	<u>エプタコグ アル ファ (活性型) (遺伝 子組換え)</u>	先天性第 VII 因子欠乏症患者 における出血傾向の抑制の 効能・効果を追加とする新効 能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成22 年3月9 日まで)	原体：劇薬 (済) 製剤：非該当 (済) 生物由来製品 (済)

(部会報道発表用)

1	販売名	注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg、ノボセブン HI 静注用 1mg、同 2mg、同 5mg
2	一般名	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中 エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) 1.32mg、同 5.10mg、同 1.1mg、同 2.1mg、同 5.2mg 含有
5	用法・用量	<p>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。</p> <p>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</p> <p>初回投与量は 90<math>\mu</math>g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120<math>\mu</math>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。</p> <p><u>先天性第Ⅷ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</u></p> <p><u>15～30<math>\mu</math>g/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。</u></p> <p><u>また、投与間隔も適宜調整できる。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>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</p> <p><u>先天性第Ⅷ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

添付文書案



\*\* 年 月改訂(第10版)  
\*2009年8月改訂(第9版)

日本標準商品分類番号	87634
------------	-------

注射用ノボセブン®1.2mg  
\* 生物由来製品  
処方せん医薬品<sup>㉔</sup>  
注射用ノボセブン®4.8mg

NovoSeven®  
遺伝子組換え活性化型血液凝固第Ⅶ因子製剤

製剤	注射用ノボセブン 1.2mg	注射用ノボセブン 4.8mg
承認番号	21200AMY00045000	21200AMY00047000
薬価収載	2000年5月	
販売開始	2000年5月	
効能追加	XXXX年XX月	

貯 法:凍結を避け、2～8℃で遮光して保存  
使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること  
注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

\*\* 本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中に BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品(血液製剤代替医薬品)であるため、血友病及び先天性第Ⅶ因子欠乏症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔組成・性状〕、〔使用上の注意〕2. 重要な基本的注意(1)患者への説明、〔有効成分に関する理化学的知見〕及び〔取扱い上の注意〕記録の保存の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (1)敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者  
〔エンドトキシン血症に伴う DIC 誘発の危険性を否定できないため〕
- (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

\*〔組成・性状〕

1バイアル中

製剤		注射用ノボセブン	
		1.2mg	4.8mg
有効成分	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)	1.32mg <sup>㉔</sup>	5.10mg <sup>㉔</sup>
	添加物		
	グリシルグリシン	2.90mg	11.22mg
	D-マンニトール	66.0mg	255.0mg
	ポリソルベート 80	0.15mg	0.60mg
	塩化カルシウム水和物	3.23mg	12.50mg
	塩化ナトリウム	6.42mg	24.82mg
性状・外形	本剤は白色の粉末または塊で、水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。		
添付溶解液 (1バイアル中)	注射用水	2.2mL	8.5mL
溶解後の有効成分濃度	0.6mg/mL		
pH	5.4～6.0(添付溶解液で溶解時)		
浸透圧(生理食塩液に対する比)	0.9～1.1(添付溶解液で溶解時)		

㉔)有効成分1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造(培養)工程において、BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ腺由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造(精製)工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

\*\*〔効能又は効果〕【用法及び用量】

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。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第Ⅶ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	初回投与量は90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60～120µg/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。
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30µg/kg(0.75～1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 大手術、進行性アテローム硬化症、滅菌剤及びDICの患者  
〔これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高まっている可能性がある。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。〕
  - マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

\*\*2. 重要な基本的注意

- 患者への説明
  - 本剤の血友病及び先天性第Ⅶ因子欠乏症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全には排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

2) 本剤の精製工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程で、マウス抗FVIIモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いている。この抗FVIIモノクローナル抗体を産生させるマウスハイブリードマ細胞株のセルバンク作成時の培地成分の一部に、カナダ及び米国産のウシ胎仔血清を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。

TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い(感染リスクは1/∞)が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

(2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。

**(3) 血友病患者における注意**

- 1) 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。
- 2) 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。
- 3) 血液凝固第IX因子に対するインヒビターを保有する患者においては、本剤の手術時での使用経験は外国における小手術のみである。
- 4) 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。
- 5) 外国において、承認されている出血の種類及び程度別の用法・用量は以下のとおりである。

**①軽度～中等度の出血**

軽度～中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血に対する在宅治療での初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とする。止血が得られるまで3時間ごとに同量を投与する。ただし、投与回数は1～3回とし、止血後、効果を維持するために更に1回投与を行う。

**②重篤な出血**

初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とし、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、臨床的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。しかし臨床的に許されるならば、この期間以上に治療することもできる。

**③手術時**

初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とし、手術直前に投与する。更に2時間後に同量を再投与する。その後、24～48時間は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3時間ごとに投与する。大手術後には、最初の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。大手術を行った場合、治療するまで2～3週間の治療を行うことができる。

**(4) 先天性第VII因子欠乏症患者における注意**

- 1) 本剤の投与は先天性第VII因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。
- 2) 原則として本剤の投与前と投与後にプロロンピン時間を測定すること。また、第VII因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 3) 外国において、本剤を投与した第VII因子欠乏症患者に第VII因子に対する抗体<sup>リ</sup>やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロロンピン時間の短縮及び第VII因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第VII因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロロンピン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。

**3. 相互作用**

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
抗線溶剤 トナネキサム酸 アミノカプロン酸 等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

**\*\*4. 副作用**

**◇血友病患者**

国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められていない。

なお、外国で実施された血友病A又は血友病B患者を対象とした臨床試験において、総症例298例1,939出血中、本剤との関連性が疑われる副作用が182件/81例(1出血あたりの発現率9.4%)認められた。この内、重篤なものは21件/14例(1出血あたりの発現率1.1%)、重篤でないものは161件/73例(1出血あたりの発現率8.3%)であった。その主なものは発熱、疼痛、頭痛、嘔吐、血圧変動、皮膚過敏症等であった。(承認時)

**◇先天性第VII因子欠乏症患者**

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第VII因子欠乏症患者12例(6例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は2例7件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008年3月時)

なお、外国で実施された適応外・緊急使用プログラム(32例)において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件(抗第VII因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

**(1) 重大な副作用**

**血栓症(頻度不明):**血小板数及びフィブリンゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系異常が起こることがある。また虚血性心疾患(心筋梗塞等)、脳血管障害(脳梗塞等)、腸管虚血等の動脈性血栓症、あるいは肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等の静脈性血栓症が起こることがある。このような徴候・症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、痒疹感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロロンピン時間短縮

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

**7. 過量投与**

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

**8. 適用上の注意**

**(1) 調製方法**

1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、静かに円を描くように

回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)

2) 溶解後は、直ちに使用すること。

(2) 投与時

\*\*1) シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、投与量とほぼ同量の空気をバイアル内に注入した後、溶解した液を吸引すること。

2) 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

(3) 保存時(溶解後)

1) 溶解後、直ちに使用しない場合は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)

2) 溶解した液はプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないこと。

(4) その他

溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

**\*\*【薬物動態】**

◇血友病患者<sup>2)</sup>

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、非出血時に本剤を120μg/kg静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである(標準血漿(健康者約50名の血漿プール)の第Ⅶ因子凝固活性を100%とした)。

例数	Cmax(%)* <sup>1)</sup>	AUC(%・hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5** <sup>2)</sup>

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者<sup>3)</sup>

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15μg/kg 及び30μg/kg を単回投与したとき、2 用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった。

**\*\*【臨床成績】**

◇血友病患者<sup>4)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90μg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60～120μg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)であった。

また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考) 外国臨床試験

(1) 軽度～中等度の出血(在宅治療)<sup>5)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者52例614出血において、本剤を原則として90μg/kgを3時間ごとに1～3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	評価なし (%)
合計	614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度	239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度	375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)

出血部位	関節内	490	452 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116	107 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0
	部位不明	2	2 (100%)	0	0	0

(2) 重篤な出血<sup>6)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血(CNS出血)において、本剤90μg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与(投与量は必要に応じて120μg/kgまで増量)した。止血後は必要に応じて3～4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%(10/11出血)、無効9.1%(1/11出血)であった。11例中1例(1出血)は、本剤の投与に関係なく死亡した。

(3) 手術時<sup>7)</sup>

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例(大手術6例、小手術8例)において、90μg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2～6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった。

	例数	手術中 (%)	手術後(%)						
			0tr	8tr	24tr	48tr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)

◇先天性第Ⅳ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10～35μg/kgを2～8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった<sup>8)</sup>。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16～35μg/kg 投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

(参考) 適応外・緊急使用プログラム<sup>9)</sup>

外国で実施された適応外・緊急使用プログラムの32例(手術26件、出血エピソード43出血)において、推奨用法・用量として15～30μg/kg(実投与量5～98μg/kg、中央値22μg/kg)を4～6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

注) 生命を脅かす出血の緊急治療や手術中の止血維持のため、他に代替治療法がない場合に本剤が適応外で使用された海外6カ国における緊急使用プログラム

**\*\*【薬効薬理】**

止血効果

*In vitro*試験において、第Ⅶ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた<sup>10)</sup>。

また、抗第Ⅶ因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ<sup>11)</sup>又は、血友病A及びBのイヌ<sup>12)</sup>において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった<sup>13)</sup>。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

有効成分エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)は、ヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌され

たエプタコグ アルファ(遺伝子組換え)を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造(培養)工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造(精製)工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名:エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)  
[命名法:JAN]  
eptacog alfa (activated) (genetical recombination)  
[命名法:JAN]

分子式:  $C_{1982}H_{2054}N_{560}O_{618}S_{28}$

分子量: 45,513.22

構造式: 406個のアミノ酸からなる糖たん白質

性状: 本品は無色の液である。

ノボセプン®及びNovo Seven®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

製造販売元 ノボ ルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp



000000

### 【取扱い上の注意】

#### \*\*記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病及び先天性第Ⅷ因子欠乏症患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 【承認条件】

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

### 【包装】

注射用ノボセプン® 1.2mg: 1バイアル(日局注射用水2.2mL添付)

注射用ノボセプン® 4.8mg: 1バイアル(日局注射用水8.5mL添付)

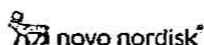
### \*\*【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M. : Blood Coagulation and Fibrinolysis, 9, S119(1998)
- 2) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 3) Berrettini M, et al. : Haematologica, 86, 640(2001)
- 4) Shirahata, A. et al. : Int J Hematol, 73, 517(2001)
- 5) Key, N. S. et al. : Thromb Haemost, 80, 912(1998)
- 6) Arkin, S. et al. : Haemostasis, 28, 93(1998)
- 7) Shapiro, A. D. et al. : Thromb Haemost, 80, 773(1998)
- 8) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, 17, 695(2006)
- 9) Telgt, D. S. C. et al. : Thromb Res, 56, 603(1989)
- 10) ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病モデルにおける止血効果(社内資料)
- 11) Brinkhous, K. M. et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 86, 1382(1989)
- 12) Diness, V. et al. : Thromb Res, 67, 233(1992)

### 【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)  
受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)  
午前9時～午後6時



日本標準商品分類番号 87634

製剤	ノボセブン HI 静注用 1mg	ノボセブン HI 静注用 2mg	ノボセブン HI 静注用 5mg
承認番号	22100AMX01787000	22100AMX01788000	22100AMX02273000
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始			
効能追加	2010年X月	2010年X月	2010年X月

\* 2010年X月改訂(第2版)  
2010年X月作成(第1版)

**ノボセブン®HI 静注用 1mg**  
**ノボセブン®HI 静注用 2mg**  
**ノボセブン®HI 静注用 5mg**  
**NovoSeven®**  
遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤

生物由来製品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

貯 法:凍結を避け、室温(1~30℃)で遮光して保存  
使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること  
注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中に BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品(血液製剤代替医薬品)であるため、血友病及び先天性第Ⅶ因子欠乏症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔組成・性状〕、〔使用上の注意〕2. 重要な基本的注意(1)患者への説明、〔有効成分に関する理化学的知見〕及び〔採取上の注意〕記録の保存の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (1)敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者  
[エンドキシン血症に伴う DIC 誘発の危険性を否定できないため]
- (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1バイアル中

製剤	ノボセブン HI 静注用			
	1mg	2mg	5mg	
有効成分				
エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)	1.1mg <sup>2)</sup>	2.1mg <sup>2)</sup>	5.2mg <sup>2)</sup>	
添加物	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg
	ポリソルベート 80	0.08mg	0.15mg	0.36mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.54mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は白色の粉末または塊で、添付溶解液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			

添付溶解液 (1バイアル中)	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL
溶解後の有効成分濃度		1mg/mL		
pH		5.5~6.5(添付溶解液で溶解時)		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		0.9~1.1(添付溶解液で溶解時)		

注)有効成分1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造(培養)工程において、BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造(精製)工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

【効能又は効果】【用法及び用量】

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。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第Ⅶ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	初回投与量は90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60~120µg/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。



先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30μg/kg (0.75～1.5KIU/kg)
	止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 大手術、進行性アテローム硬化症、挫滅創及びDICの患者  
[これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。]
- (2) マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

#### \*2. 重要な基本的注意

##### (1) 患者への説明

- 1) 本剤の血友病及び先天性第Ⅶ因子欠乏症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全には排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
- 2) 本剤の精製工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程で、マウス抗FⅦモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いている。この抗FⅦモノクローナル抗体を産生させるマウスハイブリドーマ細胞株のセルバンク作成時の培地成分の一部に、カナダ及び米国産のウシ胎仔血清を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。

TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い(感染リスクは1/∞)が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

- (2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。

##### (3) 血友病患者における注意

- 1) 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。
- 2) 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。
- 3) 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者においては、本剤の手術時での使用経験は外国における小手術のみである。
- 4) 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。
- 5) 外国において、承認されている出血の種類及び程度別の用法・用量は以下のとおりである。

##### ①軽度～中等度の出血

軽度～中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血に対する在宅治療での初回投与量は90μg/kg (4.5KIU/kg)とする。止血が得られるまで3時間ごとに同量を投与する。ただし、投与回数は1～3回とし、止血後、効果を維持するために更に1回投与を行う。

##### ②重篤な出血

初回投与量は90μg/kg (4.5KIU/kg)とし、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、臨床的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。しかし臨床的に許されるな

らば、この期間以上に治療することもできる。

##### ③手術時

初回投与量は90μg/kg (4.5KIU/kg)とし、手術直前に投与する。更に2時間後に同量を再投与する。その後、24～48時間は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3時間ごとに投与する。大手術後には、最初の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。大手術を行った場合、治療するまで2～3週間の治療を行うことができる。

#### (4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

- 1) 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。
- 2) 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 3) 外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体<sup>リ</sup>やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。

#### 3. 相互作用

##### 【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
抗線溶剤 トナキサム酸 アミノカロン酸 等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

#### \*4. 副作用

##### ◇血友病患者

国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められていない。

なお、外国で実施された血友病A又は血友病B患者を対象とした臨床試験において、総症例298例1,939出血中、本剤との関連性が疑われる副作用が182件/81例(1出血あたりの発現率9.4%)認められた。この内、重篤なものは21件/14例(1出血あたりの発現率1.1%)、重篤でないものは161件/73例(1出血あたりの発現率8.3%)であった。その主なものは発熱、疼痛、頭痛、嘔吐、血圧変動、皮膚過敏症等であった。(承認時)

##### ◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第Ⅶ因子欠乏症患者12例(5例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は2例7件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008年3月時)

なお、外国で実施された適応外・緊急使用プログラム(32例)において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件(抗第Ⅶ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

##### (1) 重大な副作用

**血栓症(頻度不明)**: 血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系異常が起こることがある。また虚血性心疾患(心筋梗塞等)、脳血管障害(脳梗塞等)、腸管虚血等の動脈性血栓症、あるいは肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等の静脈性血栓症が起こることがある。このような徴候・症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、痒痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

7. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1)調製方法

- 1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)
- 2) 溶解後は、直ちに使用すること。

(2)投与時

\*1) シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、投与量とほぼ同量の空気をバイアル内に注入した後、溶解した液を吸引すること。

- 2) 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

(3)保存時(溶解後)

- 1) 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)
- 2) 溶解した液はプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないこと。

(4)その他

溶解後、完全に溶けなかつたり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

\*【薬物動態】

◇血友病患者<sup>2)</sup>

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、非出血時に本剤を120µg/kg静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである(標準血漿(健康者約50名の血漿プール)の第Ⅷ因子凝固活性を100%とした)。

例数	Cmax (%) <sup>注1)</sup>	AUC (%・hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
8	777 ± 89	2,648 ± 422	3.5 <sup>注2)</sup>

平均±SD、注1)投与前補正值、注2)調和平均

◇先天性第Ⅷ因子欠乏症患者<sup>3)</sup>

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15µg/kg 及び 30µg/kg を単回投与したとき、2 用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは 70.8 と 79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は 280 と 290mL/kg、平均滞留時間は 3.8 と 3.75 時間、半減期は 2.82 と 3.11 時間、血漿回収率 18.94 と 22.2%であった。

【臨床成績】

◇血友病患者<sup>4)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90µg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120µg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)

であった。

また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考)外国臨床試験

(1)軽度~中等度の出血(在宅治療)<sup>5)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者52例614出血において、本剤を原則として90µg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	評価なし (%)
合計	614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度	239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度	375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)
出血部位	関節内	452 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6 (83.3%)	5 (16.7%)	1	0
	部位不明	2 (100%)	0	0	0

(2)重篤な出血<sup>6)</sup>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血(CNS出血)において、本剤90µg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与(投与量は必要に応じて120µg/kgまで増量)した。止血後は必要に応じて3~4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%(10/11出血)、無効9.1%(1/11出血)であった。11例中1例(1出血)は、本剤の投与に関係なく死亡した。

(3)手術時<sup>7)</sup>

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例(大手術6例、小手術8例)において、90µg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2~6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった。

	例数	手術中 (%)	手術後(%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)

◇先天性第Ⅷ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35µg/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった<sup>8)</sup>。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16~35µg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

(参考)適応外・緊急使用プログラム<sup>9)</sup>

外国で実施された適応外・緊急使用プログラムの32例(手術26件、出血エピソード43出血)において、推奨用法・用量として15~30µg/kg(実投与量6~98µg/kg、中央値22µg/kg)を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

②生命を脅かす出血の緊急治療や手術中の止血維持のため、他に代替治療法がない場合に本剤が適応外で使用された海外6カ国における緊急使用プログラム

### \*【薬効薬理】

#### 止血効果

*In vitro*試験において、第Ⅶ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた<sup>2)</sup>。

また、抗第Ⅶ因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ<sup>10)</sup>又は、血友病A及びBのイヌ<sup>11)</sup>において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった<sup>12)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)は、ヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌されたエプタコグ アルファ(遺伝子組換え)を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造(培養)工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造(精製)工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名:エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)

[命名法:JAN]

eptacog alfa (activated) (genetical recombination)

[命名法:JAN]

分子式: C<sub>1982</sub>H<sub>3054</sub>N<sub>550</sub>O<sub>619</sub>S<sub>28</sub>

分子量: 45,513.22

構造式: 406個のアミノ酸からなる糖たん白質

性状: 本品は無色の液である。

#### 【取扱い上の注意】

##### \*記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病及び先天性第Ⅶ因子欠乏症患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

#### 【承認条件】

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

#### 【包装】

ノボセブン<sup>®</sup>HI静注用1mg: 1バイアル(専用溶解用液1.1mL添付)

ノボセブン<sup>®</sup>HI静注用2mg: 1バイアル(専用溶解用液2.1mL添付)

ノボセブン<sup>®</sup>HI静注用5mg: 1バイアル(専用溶解用液5.2mL添付)

#### \*【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M. : Blood Coagulation and Fibrinolysis, 9, S119(1998)
- 2) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 3) Berrettini M, et al. : Haematologica, 86, 640(2001)
- 4) Shirahata, A. et al. : Int J Hematol, 73, 517(2001)
- 5) Key, N. S. et al. : Thromb Haemost, 80, 912(1998)
- 6) Arkin, S. et al. : Haemostasis, 28, 93(1998)
- 7) Shapiro, A. D. et al. : Thromb Haemost, 80, 773(1998)
- 8) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, 17, 695(2006)
- 9) Telgt, D. S. C. et al. : Thromb Res, 56, 603(1989)

10) ウサギ抗Ⅶ抗体誘発血友病モデルにおける止血効果(社内資料)

11) Brinkhous, K. M. et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 86, 1382(1989)

12) Diness, V. et al. : Thromb Res, 67, 233(1992)

#### 【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)  
受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)  
午前9時～午後6時

ノボセブン<sup>®</sup>及びNovo Seven<sup>®</sup>はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp



000000

平成22年2月22日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	デスマプレシン注4協和	協和発酵キリン(株)	デスマプレシン酢酸塩水和物	下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理 軽症・中等症血友病A(第四因子凝固活性が2%以上の患者) Type I・Type II Aのvon Willebrand病	10年	昭和63年9月20日

## TMA-15 の研究開発中止について

(TMA-15: 抗Ⅱ型志賀様毒素ヒト型化モノクローナル抗体)

帝人ファーマ株式会社

2010年2月22日

## 1. 結論

帝人ファーマ株式会社は、志賀様毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing *Escherichia coli* : 以下「STEC」と記載) の感染による溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome : 以下「HUS」と記載) の発症を予防し、重篤化を阻止する薬剤として、TMA-15の開発を進めてきた。鋭意検討を行ってきたものの、以下の理由により、会社としてTMA-15の開発を断念することを決定した。

- 1) 海外第Ⅱ相臨床試験の結果、エンドポイントであるHUSの発症率が低く、TMA-15の有効性を確認出来なかった。
- 2) 海外第Ⅱ相臨床試験及び疫学調査試験を通して、HUSの代替指標、HUSの発症を予測するマーカー、いずれも見出せなかった。
- 3) 臨床試験での有効性検証が困難な場合に非臨床試験成績に基づいて有効性を評価する申請区分 (Subpart H申請) の可能性をFDAと交渉したが、否定された。
- 4) 海外アライアンスによる開発継続を模索し、国内/海外の大手製薬企業からベンチャー企業までコンタクトしたが、アライアンス契約合意に至った製薬企業はなかった。
- 5) 結果として、TMA-15の有効性を示す用法・用量を確認出来ておらず、今後もその見込みが立たない。

## 2. 開発中止に至る経緯 (要約)

帝人ファーマ (2003年まで帝人株式会社、同年に分社化し帝人ファーマ株式会社 : 以下「帝人ファーマ」と記載) は、STECの感染によるHUS発症の予防や重篤化の阻止を目的として、抗Ⅱ型志賀様毒素ヒト型化モノクローナル抗体 (以下「TMA-15」と記載 : 2001年4月にオーファン指定 ; (15 薬) 第153号) の開発を進めてきた。TMA-15の臨床開発計画については、当時の医薬品機構及び厚生省と複数回の相談を実施した。その結果、海外治験で本剤の有効性を立証し、国内では健康成人のPKブリッジング試験と患者を対象としたオープン試験 (安全性に重きをおいた臨床試験) を実施する方針に至った。これに基づき、米国にてIND申請を行って海外治験を開始したが、海外第Ⅱ相臨床試験では、TMA-15の有効性を確認出来なかった。有効性評価のエンドポイントであるHUSの発症率が非常に低かったことから、疫学調査試験を実施し、HUSよりも感度の高い代替指標やHUS発症予測マーカーを探索したが、有用な指標は見出せなかった。これらの結果から、臨床試験で有効性を確認するためには大規模な臨床試験が必要で、その実施は極めて困難であると認識した。

そこで、新たな開発方針の可能性を求め、21 CFR Part 601 Subpart H区分 (Animal Rule : 臨床試験での有効性検証が困難な場合に、非臨床試験成績に基づいて有効性評価を行う申請区分) での申請 (以下「Subpart H申請」と記載) の可能性についてFDAに相談した。FDAはこれを否定しなかったため、米国のSubpart H申請を基本にした開発方針に変更した。この方針の妥当性については、総合機構 (以下「機構」と記載) から帝人ファーマの考え

方を否定するものではないとの助言を頂いた。しかし、具体的な承認申請データパッケージを確認するために再度FDAに相談したところ、本剤は原則、Subpart H申請の適用外との見解を示した。

FDAとの相談結果を踏まえ、国内承認申請に必要な試験デザインについて機構の対面助言を実施した。その結果、オーファン薬であったとしても、統計学的有意差を示す試験デザインでの実施が必要との助言を頂いた。

これらを踏まえ、残された可能性として、開発を分担するアライアンス先探索を実施した。国内/海外の大手製薬企業からベンチャー企業までアライアンス先候補とコンタクトしたが、最終的なアライアンス契約合意には至らなかった。アライアンス契約に至った企業もなかったことから、帝人ファーマとして、これ以上TMA-15の開発を継続することは困難であると判断した。