

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
第 次 第 部 会 議

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品パージェタ点滴静注420mg/14mL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及び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
(資料No.1)
- 議題2 医薬品オレンシア皮下注125 mgシリンジ1 mL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及び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
(資料No.2)
- 議題3 アミルレプリン酸塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.3)
- 議題4 リファキシミンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.4)
- 議題5 ベバシズマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.5)
- 議題6 医薬品細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ)「バクスター」及び細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ)「タケダ」5mL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及び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
(資料No.9)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ノボセプン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
(資料No.6)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(ミカファンギンナトリウム:アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症等(成人)) (資料No.7-1)
(ミカファンギンナトリウム:アスペルギルス属及びカンジダ属による真菌血症等(小児)) (資料No.7-2)
(ミカファンギンナトリウム:造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防) (資料No.7-3)
- 議題3 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(資料No.10)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について
(資料No.8)

5. 閉 会

平成25年4月25日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	パージェタ点滴静注用 420mg/14mL	中外製薬㈱	製販	承認	ペルツスマブ(遺伝子組換え)	HER2陽性手術不能又は再発乳癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	オレンシア皮下注125 mgシリンジ1 mL	プリストル・マイヤーズ㈱	製販	承認	アバタセプト(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)を効能・効果とする新投与経路・新剤型・新用量医薬品	—	6年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	①細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ「バクスター」) ②細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ「タケダ」)5mL	①バクスター㈱ ②武田薬品工業㈱	製販	承認	細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプ)	パンデミックインフルエンザの予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ノボセプン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㈱	製販	一変 一変 一変	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単回投与を追加する新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	リファキシミン	<p>肝性脳症</p> <p>※ ①平成20年厚生労働省患者調査で肝硬変又は肝不全と報告されている患者数と肝性脳症発症率等②合成二糖類製剤及び分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA製剤)の売上げ③本邦における肝硬変患者数の文献調査と肝性脳症発症率等から算出した結果、本邦における患者数は、21,000～42,000例と推定されたことから、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えます。</p> <p>肝性脳症は、肝硬変等の重篤な肝障害等に起因する重篤な合併症であり、意識障害等から昏睡に至る再発性の精神神経症状を誘発し、患者のQOLを著しく低下させる。予後は悪く、初回発症後の1年生存率は50%前後とされている。</p> <p>肝性脳症の発症メカニズムとして循環血中アンモニア濃度の上昇が重要視されることから、アンモニアの産生・吸収抑制又は代謝・排泄促進を目的とした薬剤が投与される。本邦では、合成二糖類(ラクツロース又はラクチール)が基本的に処方されるが、これらは下痢、鼓腸及び腹部痙痛等の副作用を生じやすく、過量投与では下痢による脱水のため肝性脳症の悪化又は再発を来すこともある。また、骨格筋におけるアンモニア代謝促進作用が期待されるBCAA製剤は末期昏睡型では効果が一過性に終わることも少なくない。この他に、カナマイシン等の難吸収性抗菌薬が適応外使用されることもあるが、腎毒性や聴器毒性等の副作用の問題があり、継続的な使用は困難である。本薬は難吸収性のリファマイシン系抗菌薬であり、幅広い抗菌スペクトルを有しており、腎毒性及び聴器毒性のリスク、並びに他剤との相互作用のリスクは低いとされていることから、医療上の必要性はあると考えます。</p> <p>現在、肝性脳症患者を対象に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施されており、さらに、国内第Ⅲ相試験も計画されている。2012年9月現在、米国及びEU等34の国において、肝性脳症関連の適応で承認されており、本薬の開発の可能性はあると考えます。</p>	あすか製薬株式会社

<p>2 アミノレブリン酸塩酸塩</p>	<p>筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化</p> <p>※ 筋層非浸潤性膀胱癌は、膀胱の尿路上皮粘膜から発生する悪性腫瘍のうち、膀胱の筋層に浸潤していない初期の膀胱癌である。本邦での患者数は、国立がん研究センターがん対策情報センターによる報告やその他の文献等により約15,000人～17,000人と推定されており、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>筋層非浸潤性膀胱癌の基本的な初期治療として、膀胱温存を目指した内視鏡による経尿道的膀胱腫瘍摘除術(TURBT)が行われるが、術後の再発がみられる場合があり、腫瘍の完全切除が重要とされている。</p> <p>TURBT前に本剤を投与することで、特に、微少な病変や上皮内癌、異形成など、従来の膀胱鏡検査では確認が難しい平坦な病変を検出しやすくなることが期待される。現在、膀胱癌における光線力学的診断を目的とした体内診断薬は承認されておらず、本剤の使用が、腫瘍残存率の低下、ひいては再発の抑制につながることを期待され、想定どおりの薬効を示した場合の医療上の有用性は高いと考える。</p> <p>本剤は、今年3月に「悪性神経膠腫の腫瘍摘出手術中における腫瘍組織の可視化」を効能・効果として承認された。また、筋層非浸潤性膀胱癌については、我が国で2004年から開始された臨床研究において、本剤が経口投与された135例、838検体のうち、励起光下及び白色光下での感度は89.7%及び38.6%、特異度は66.1%及び97.4%という結果が得られており、現在、高度医療の枠組みでさらなる臨床研究が実施されている。また、筋層非浸潤性膀胱癌を対象とし、本剤による蛍光切除術の診断能、安全性及び臨床推奨用量の検討を行う、国内第Ⅱ/Ⅲ相の医師主導治験も実施中である。以上のことから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	<p>ノーベルファーマ株式会社</p>
----------------------	--	---------------------

3	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	<p>悪性神経膠腫</p> <p>※ 悪性神経膠腫は、神経膠細胞由来の脳腫瘍・脊髄腫瘍のうち、悪性度の高い膠芽腫や退形成性星状細胞腫等からなる予後の悪い致死的な疾患であり、年間発生患者数は1,700例と推計されている。</p> <p>本邦では、テモゾロミド及びカルムスチン脳内留置用剤が承認されているが、これらで効果不十分の場合には、有効な治療薬はないことから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、米国等で再発膠芽腫を適応として承認されているほか、国内でテモゾロミドと放射線療法による治療歴を有する悪性神経膠腫の再発患者を対象とした第Ⅱ相試験が実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> <p>※ なお、本剤は、平成24年9月13日付けで希少疾病用医薬品に指定されており、今般、予定される効能又は効果を膠芽腫から悪性神経膠腫に拡大することを予定しているものである。</p>	中外製薬株式会社
---	----------------	---	----------

(新聞発表用)

1	販 売 名	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 ・ 分 量	1 バイアル中、活性型血液凝固第 VII 因子 (遺伝子組換え) 1.1mg、同 2.1mg、同 5.2mg を含有する。
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 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。</p> <p><u>なお、軽度から中等度の出血に対しては 270μg/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。</u></p> <p><u>後天性血友病患者の出血抑制</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</p> <p>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。</p> <p>血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制</p> <p>80～120μg/kg (4.0～6.0 KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。</p> <p>(取消線部は今回削除、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>後天性血友病患者の出血抑制</u></p> <p>先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</p> <p>血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制</p> <p>(取消線部は今回削除、下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取り扱い区分：1-(6) 新用量医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> 「添付文書(案)」は、別紙(1)として添付 <p>本剤は、遺伝子組換え活性型ヒト血液凝固第VII因子製剤であり、今回、「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・用量の追加について申請したものである。</p>

**201X年XX月改訂(第5版)
*2011年8月改訂

日本標準商品分類番号	87634
------------	-------

製剤	承認番号	効能追加	薬価収載	販売開始
ノボセブンHI 静注用 1mg	22100AMX01787000			
ノボセブンHI 静注用 2mg	22100AMX01788000	2011年6月	2010年4月	2010年4月
ノボセブンHI 静注用 5mg	22100AMX02273000			

ノボセブン[®]HI 静注用 1 mg
ノボセブン[®]HI 静注用 2 mg
ノボセブン[®]HI 静注用 5 mg
NovoSeven[®] HI

生物由来製品
処方せん医薬品[※]

遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤

貯法: 凍結を避け、室温(1~30°C)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、先天性第VII因子欠乏症及びگرانツマン血小板無力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

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、ブタ脾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。

【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 [※]	2.1mg [※]	5.2mg [※]
	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
添付物	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	7.64mg
	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。

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。なお、軽度から中等度の出血に対しては270µg/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。
** 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。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるگرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80~120µg/kg (4.0~6.0 KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5~2.5時間ごとに投与する。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

◇**グランツマン血小板無力症**
血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

****<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

◇**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) 単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。

◇**グランツマン血小板無力症**
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。

【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）

- * (1) 大手術後、挫滅創、播種性血管内凝固症候群(DIC)、進行性アテローム硬化症、肝炎のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児
[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。本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。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

・重要な基本的注意

*** (1) 患者への説明**

本剤の血友病、先天性第Ⅷ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力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) 本剤の承認時（2000年3月）に外国において、承認されていた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Ⅷ因子欠乏症患者における注意

- 1) 本剤の投与は先天性第Ⅷ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Ⅷ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Ⅷ因子欠乏症患者に第Ⅷ因子に対する抗体¹⁾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Ⅷ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Ⅷ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。
- (5) **グランツマン血小板無力症患者における注意**
本剤の投与はグランツマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

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は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Ⅷ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Ⅷ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、海外6カ国における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Ⅷ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

(1) 重大な副作用

- *1) **血栓塞栓症(頻度不明)**: 動脈血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等)、静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等)が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- *2) **播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)**: 播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあり、観察を十分に行い、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検査異常が認めら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、そう痒感

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。なお、高齢者への270 μ g/kg単回投与における安全性は確立していない(使用経験がない)。

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)投与时

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°C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、完全に溶けなかったり液が無色透明にならない場合は使用しないこと。

9. その他の注意

◇グラントマン血小板無力症

本剤を持続注入した症例で、血栓症(肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫)が報告されている^{2),3)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

【薬物動態】

◇血友病患者⁴⁾

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120 μ g/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(% ^{注1})	AUC(% \cdot hr)	t _{1/2} (hr)
8	777 \pm 89	2,648 \pm 422	3.5 ^{注2)}

平均 \pm 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⁵⁾

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15 μ g/kg及び30 μ g/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79.1mL/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⁶⁾

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90 μ g/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120 μ g/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)

** (1)90 μ g/kg投与⁷⁾

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90 μ g/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 (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%)	0	0
	部位不明	2 (100%)	0	0	0

** (2)270 μ g/kg単回投与^{8),9)}

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90 μ g/kgの3回投与(標準投与方法)と270 μ g/kgの単回投与(単回投与方法)を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与方法は標準投与方法と同様の有効性を示した⁸⁾。

投与群/指標	止血の成功 ^{注1)}	止血有効率 ^{注2)}
標準投与方法群	85.7% (18/21 出血)	70% (14/20 出血)
単回投与方法群	90.5% (19/21 出血)	65% (13/20 出血)

注1) 48時間以内に追加の止血治療を必要としない患者の割合

注2) 全般的な治療反応指標(疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価)

また、インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤の標準投与方法、単回投与方法及び活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC)750 μ g/kgの単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験(本剤投与方法については二重盲検)を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、本剤の単回投与群でAPCCの単回投与群よりも有意に低かった(p=0.032)。全般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3群間に有意差はなかった⁹⁾。

投与群/指標	追加止血薬の投与 ^{注3)}	止血有効率 ^{注4)}
標準投与方法群	9.1% (2/22 出血)	54.5% (12/22 出血)
単回投与方法群	8.3% (2/24 出血)	37.5% (9/24 出血)
APCC単回投与群	36.4% (8/22 出血)	27.3% (6/22 出血)

注3) 9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合

注4) 全般的な治療反応指標(疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価)

2. 重篤な出血¹⁰⁾

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90 μ g/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120 μ g/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¹¹⁾

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、90 μ g/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VII因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35 μ g/kgを2~8時間ごとに(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¹²⁾。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】海外6カ国における緊急使用プログラム

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者を対象とした海外6カ国における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。

◇グランツマン血小板無力症患者

海外14カ国、37施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症(ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む)の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて80µg/kg以上を2.5時間以内の投与間隔で3回以上反復投与した場合、本剤投与後48時間以内に止血できた出血エピソードの割合は78.0%(32/41件)であった²⁾。

【薬効薬理】

血効果

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、ロトリロ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¹³⁾。

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¹⁴⁾又は、血友A及びBのイヌ¹⁵⁾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¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

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、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実施する。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アトランス試験を実施し適格性を確認している。

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]

子式: C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₆₀O₈₁₁S₂₈

分子量: 45,513.22

造式: 406個のアミノ酸からなる糖たん白質

状: 本品は無色の液である。

【取扱い上の注意】

録の保存

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、本剤を友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与(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、住等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

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られており、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、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事後調査を実施すること。

【包装】

ボセブンHI静注用1mg: 1バイアル(専用溶解用液1.1mL添付)

ボセブンHI静注用2mg: 1バイアル(専用溶解用液2.1mL添付)

ボセブン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) Poon M-C. et al.: J Thromb Haemost, **2**, 1096 (2004)
- 3) d'Oiron R. et al.: Thromb Haemost, **83**, 644 (2000)
- 4) 血友病患者における薬物動態 (社内資料)
- 5) Berrettini M. et al.: Haematologica, **86**, 640 (2001)
- 6) Shirahata, A. et al.: Int J Hematol, **73**, 517 (2001)
- 7) Key, N. S. et al.: Thromb Haemost, **80**, 912 (1998)
- 8) Kavakli, K. et al.: Thromb Haemost, **95**, 600 (2006)
- 9) Young, G. et al.: Haemophilia, **14**, 287 (2008)
- 10) Arkin, S. et al.: Haemostasis, **28**, 93 (1998)
- 11) Shapiro, A. D. et al.: Thromb Haemost, **80**, 773 (1998)
- 12) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, **17**, 695 (2006)
- 13) Telgt, D. S. C. et al.: Thromb Res, **56**, 603 (1989)
- 14) ウサギ抗Ⅶ抗体誘発血友病Aモデルにおける止血効果 (社内資料)
- 15) Brinkhous, K. M. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382 (1989)
- 16) 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®及びNovoSeven®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



平成25年3月13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	①ファンガード点滴用50mg ②ファンガード点滴用75mg ③ファンガード点滴用25mg	アステラス製薬株式会社	ミカファンギンナトリウム	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症 (※本再審査は成人に対する用法について)	①②:8年、 ③:①②の残余期間(平成18年4月20日～平成22年10月7日)	①②平成14年10月8日 ③平成18年4月20日
2	①ファンガード点滴用50mg ②ファンガード点滴用75mg ③ファンガード点滴用25mg	アステラス製薬株式会社	ミカファンギンナトリウム	アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症 (※本再審査は小児に対する用法・用量について)	4年	平成18年4月20日
3	①ファンガード点滴用50mg ②ファンガード点滴用75mg ③ファンガード点滴用256mg	アステラス製薬株式会社	ミカファンギンナトリウム	造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防	4年	平成19年1月26日

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(24薬)第283号	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	膠芽腫	中外製薬株式会社	平成24年9月13日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

フィブロガミンP 静注用（一般名：ヒト血漿由来乾燥血液凝固第 XIII 因子）

予定される適応：後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向の効能・効

果及び用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。