

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（案）
 エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
 血小板輸血不応のグランツマン血小板無力症

1. 要望内容の概略について¹⁾

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：注射用ノボセブン、ノボセブンHI 静注用	
	会社名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
要望者名	日本小児血液学会、日本小児がん学会	
要望内容	効能・効果	血小板膜蛋白 GP IIb-IIIa 或いは HLA に対する抗体を保有するため、血小板輸血に対する治療効果が見込めないグランツマン血小板無力症患者の出血抑制
	用法・用量	1 回投与量として 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2 時間ごとに投与する。十分な止血効果を得るために少なくとも 3 回は投与すること。なお、投与量及び投与回数は、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。 持続輸注では効果を認めないことがあるので、ボラス投与が推奨される。 血小板輸血に反応する場合は、血小板輸血を第一選択とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

要望における医療上の必要性は、(1) 適応疾病の重篤性に関しては、(ア) 生命に重大な影響がある疾患（致死的疾患）、に該当する。また、(2) 医療上の有用性に関しては、(ア) 既存の療法が国内にない、に該当する。

根拠：グランツマン血小板無力症は、血小板輸血に不応である場合、有効な療法がないため

に出血死に至ることのある疾患である。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	要望内容については承認されていない（調査年月日 2010年2月24日現在）
用法・用量	要望内容については承認されていない（調査年月日 2010年2月24日現在）
承認年月（または米国における開発の有無）	要望内容については承認されていない（調査年月日 2010年2月24日現在）
備考	企業は、2004年6月に米国で承認申請を行ったが、2005年5月にFDAから有効性に関する更なるエビデンスを求められ、対照群を置いた前向き臨床試験の実施は現実的ではないことから、2009年9月に申請を取下げたと説明している。
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p>（一重下線：要望内容に関連する箇所）</p> <p><u>NovoSevenの適応症は、以下の患者集団における出血の治療並びに手術又は侵襲的手技時の出血の予防である。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対する5BUを超えるインヒビターを保有する先天性血友病患者 - 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 - 後天性血友病患者 - 先天性第VII因子欠乏症患者 - <u>GP IIb-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</u>
用法・用量	<p>（一重下線：要望内容に関連する箇所）</p> <p><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血友病AもしくはB></p> <p>用量</p> <p>NovoSevenは、出血発現後できる限り早い時点で投与する。静脈内ボース投与の推奨初回用量は90 µg/kgである。NovoSevenは初回用量</p>

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。

小児の投与

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の rFVIIa が必要となるかもしれない。

投与間隔

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。

軽度から中等度の出血（在宅治療を含む）

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。

- 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。
- 2) 270 µg/kg を単回投与する。

在宅治療は24時間以上行わないこと。

高齢者における270 µg/kg 単回投与の臨床経験はない。

重篤な出血

推奨初回用量は90 µg/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、この期間以上に投与することができる。

	<p>侵襲的手技／手術 初回用量は 90 µg/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およ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><後天性血友病> 用量及び投与間隔 NovoSeven は出血開始後、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 µg/kg とする。NovoSeven 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><第 VII 因子欠乏症> 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 µg/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><グランツマン血小板無力症> 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 µg/kg (80～120 µg/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>
承認年月（または英国における開発の有	2004 年 1 月 27 日

無)	
備考	<p>要望内容との相違点</p> <p>効能・効果：英国では「出血の治療並びに手術又は侵襲的手技時の出血の予防」となっているが、要望書は「出血抑制」となっている。</p> <p>用法・用量：英国では「90 µg/kg (80~120 µg/kg) とし、2 時間 (1.5~2.5 時間) ごとに投与する」と投与量の幅を設けられている。これに対して要望書には幅が設けられていない代わりに、適宜増減記載が設けられている。</p>
3) 独国	
効能・効果	英国に同じ (中央審査方式による承認)
用法・用量	英国に同じ (中央審査方式による承認)
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	英国に同じ (中央審査方式による承認)
備考	英国に同じ (中央審査方式による承認)
4) 仏国	
効能・効果	英国に同じ (中央審査方式による承認)
用法・用量	英国に同じ (中央審査方式による承認)
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	英国に同じ (中央審査方式による承認)
備考	英国に同じ (中央審査方式による承認)

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

<p>第 II/III 相海外臨床試験</p> <p>カナダにおいてグランツマン血小板無力症の小児患者 4 例を対象として、GCP に準拠したオープン臨床試験が行われた³⁾。当該試験の概要を以下に示す。</p>
<p>治験の標題： グランツマン血小板無力症患者を対象としたノボセブン® [エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)、以下ノボセブンと略す] の臨床試験</p>
<p>治験責任医師名： Man-Chiu Poon, Christine Demers, François Jobin, John W.Y. Wu</p>
<p>治験実施施設： Alberta Children's Hospital and Centre Hospitalier de Baie des Chaleurs, Canada</p>
<p>公表文献 (引用文献)： Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JW. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. Blood. 1999;94(11):3951-3.</p>

治験期間： 1997～1999年	開発のフェーズ： 第Ⅱ/Ⅲ相
目的： グランツマン血小板無力症患者における出血時治療及び手術時の出血予防におけるノボセブンの有効性及び安全性を検討する。	
治験方法： 非盲検下で、有効性及び安全性データを集積した。	
計画及び解析された被験者数： グランツマン血小板無力症患者4例（出血エピソード22件、手術1件）	
診断及び主要な組入れ基準： <ul style="list-style-type: none"> ● グランツマン血小板無力症患者 ● 圧迫、鼻のパッキング又はトロンビンの局所投与等の保守的治療では出血がコントロールできない、あるいは、手術実施予定の患者 	
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノボセブン 90 µg/kg を、止血が得られるまで2時間ごとに静脈内に注射する。	
投与期間： 臨床的改善が観察されるまで。	
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： なし	
評価基準－有効性： ノボセブン投与後の止血効果	
評価基準－安全性： 有害事象	
統計手法： 記述統計量を示す。また、個別データを一覧に示す。	
被験者背景： 小児被験者4例で観察された出血エピソード22件及び手術1件につき、ノボセブンの投与が行われた。22件の出血エピソードの内訳は、鼻出血11件、口腔咽頭出血7件、胃腸出血3件及び外傷後顔面血腫1件であった。	
有効性の結果： 出血エピソード19件において止血が得られるまでの時間を記録した。16件（84%）では24時間以内に止血が得られた。このうち3件では再出血がみられたがノボセブンの追加投与により止血が得られた。残りの3件（16%）では24時間後に止血した。手術を実施した1件では、出血過多を認めることなく手術を行うことができた。	
安全性の結果： 有害事象は認められなかった。	
結論： グランツマン血小板無力症患者の出血時治療及び手術時の出血予防に関し、ノボセブンは有効かつ安全であった。	
本治験は、ヘルシンキ宣言の精神及びGCPを遵守して実施された。	

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

1) 海外公表文献（1995年1月～2003年2月）における症例報告

1995年1月1日から2003年2月1日の間に、グランツマン血小板無力症に対しノボセブンを使用した10症例が公表論文に報告されている^{4) ,5) ,6) ,7) ,8) ,9) ,10) ,11)}。これらのうち、ほとんどの症例は International Data Collection¹²⁾ に含まれているものである。International Data Collection 以外で報告された症例は4例であった^{5) ,9) ,10) ,11)}。

公表論文で報告された10症例では、出血エピソード9件及び侵襲的手技／手術5件において、ノボセブンを投与された。10例の患者背景、ノボセブンの用法・用量及び有効性の要約を下表に示す。出血エピソード9件中6件、侵襲的手技／手術では5件すべてにおいて、止血が得られている。7例は、血小板輸血不応又は抗血小板抗体保有例であった。

公表論文（1995年1月1日から2003年2月1日）における報告：患者背景、ノボセブンの用法・用量及び有効性

年齢 (歳)	性別	Anti-plt*	使用理由	ノボセブンの用法・用量	有効性
2	男	No	鼻出血、局所処置及び YAG レーザー照射で止血できず	初回 110 µg/kg 110 µg/kg を 1.5 時間ごと 4 回 110 µg/kg を 2 時間ごと 2 日間 110 µg/kg を 3 時間ごと 2.5 日間	初回投与後 3 時間で止血
5	男	Yes	鼻出血、局所処置、トラネキサム酸及び DDAVP 静脈内投与で止血できず 鼻出血、局所処置及び DDAVP 静脈内投与で止血できず	90 µg/kg 180 µg/kg 2 日後、脱脂綿除去前に 270 µg/kg	止血せず 初回投与後に出血減少
30	女	Yes	① 肘部出血性関節症 ② 肘部出血性関節症	① 初回 90 µg/kg、その後 90 µg/kg を 4 時間ごとに 2 回 ② 初回 90 µg/kg、その後 90 µg/kg を 4 時間ごとに 2 回	① 止血 ② 止血
10	不明	Yes	扁桃出血	初回 300 µg/kg、その後 300 µg/kg を 12 時間ごとに 2 回	止血
33	女	Yes	椎間板切除術後出血	60 µg/kg	止血
1.5	女	No	カテーテル (Port-a-Cath®) の挿入	処置直前に 300 µg/kg、その後 300 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回	出血過多なし
43	女	Yes	鎖骨下中心静脈カテーテルの除去	静脈ライン除去直前に 110 µg/kg、その後 9 µg/kg/h で 67 時間持続注入	出血過多なし

46	男	Yes	内視鏡下ポリープ切除	内視鏡検査直前に 70 µg/kg、その後 12 µg/kg/h で4日間持続注入、Day 8~11 まで 12 µg/kg/h で持続注入	生検及びポリープ切除部位の止血成功 再出血なし
72	女	Yes	①手術前 (Day 0~2) の腸出血 ②部分的腸管切除術 (Day 2) ③外傷性鼻咽頭出血 (Day 2-12)	初回 90 µg/kg、手術後 16 日 (Day 0~16) まで 30 µg/kg/h で持続注入	①止血せず ②出血過多なし ③トラネキサム酸を追加投与した翌日まで止血せず
60	男	Yes	近位十二指腸切除術、胃空腸吻合を伴う遠位胃切除術、Roux-en-Y 再建術	術直前に 90 µg/kg、術後 5 日 (Day 5) まで 20 µg/kg/h で持続注入	出血過多なし

*: 血小板輸血不応又は抗血小板抗体保有

2) 海外公表文献 (2003 年 2 月~2010 年 6 月) における症例報告

13) ,14) ,15) ,16) ,17) ,18) ,19) ,20) ,21) ,22) ,23) ,24) ,25) ,26) ,27) ,28) ,29) ,30) ,31) ,32) ,33)

1) で示した 10 例の公表論文以降のアップデートを行った。2003 年 2 月から 2010 年 6 月 1 日時点のデータを PubMed で検索した。検索式は以下のとおりである。

Search	Most Recent Queries
#9	Search #7 AND #8
#8	Search Glanzmann OR Glanzmann's OR thrombasthenia
#7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#6	Search NovoSeven
#5	Search recombinant factor VIIa
#4	Search recombinant activated factor VII
#3	Search recombinant activated FVII
#2	Search recombinant ((FVII) OR FVIIa)
#1	Search ((rhFVIIa) OR rFVIIa) OR rFVII

3) 国内公表文献 (2003 年 2 月~2010 年 6 月) における症例報告 ³⁴⁾ ,³⁵⁾

2010年6月2日時点のデータを JMEDPlus (JST) で検索した。検索式は以下のとおりである。

血小板無力症 AND rFVIIa

又は

血小板無力症 AND ノボセブン

2) 及び 3) を合わせ、海外では 78 件、国内では 2 件（下表中の No.1 及び No.6）、合計 80 件の報告があった。個々の論文の評価基準が異なるため、Poon MC の International Data Collection¹²⁾ の評価基準に基づき、48 時間以内の止血の有無により有効性を検討した。80 件の患者背景、ノボセブンの用法・用量、有効性及び安全性の要約を下表に示す。手術、処置、分娩に関するものは 30 件であった。報告された 30 件のうち、有効性の評価が可能であった報告で、48 時間以内に止血できたのは 27 件（このうち血小板輸血不応又は抗血小板抗体保有例からの報告 11 件）中 26 件（同 10 件）であった。月経、鼻出血、外傷等、一般的出血に関する報告は 50 件であった。そのうち、有効性の評価が可能であった報告で、48 時間以内に止血できたのは 25 件（このうち血小板輸血不応又は抗血小板抗体保有例からの報告 3 件）中 18 件（同 3 件）であった。有害事象は特に報告されていない。なお、これらの症例の一部は次に紹介する Poon MC の International Data Collection¹²⁾ でも報告されている。

公表論文（2003 年 2 月から 2010 年 6 月 1 日）における報告：患者背景、ノボセブンの用法・用量、有効性及び安全性の要約

No.	年齢 (年)	性別	Anti-plt*	使用理由 ^s	ノボセブン用法・ 用量	有効性 [#]	安全性	参考文献
1	59	男	Y/Y	腹腔鏡下 胃全摘 ^s	90 µg/kg を 2 時間 ごとに 3 回	Y 術中軽度の出血 傾向を認めたが、 出血量は 270 mL。術後出血傾 向なし	記載なし	34
2	24	女	Y/U	月経出血 過多	90 µg/kg を 2 時間 ごとに 6 回	Y (14 時間以内)	血栓塞栓 性事象の 発現なし	13
3	42	女	N/N	子宮全摘 ^s	皮切直前に 160 µg/kg。術中及び術 後 6 時間は 90 µg/kg を 1 時間ご と。その後 80 µg/kg を 1.5 時間ごと。 術後 Day 1 は 2 時 間ごと、Day 2 は 4 時間ごと、Day 3~ 4 は 6 時間ごと、 Day 5~7 は 8 時間 ごと、Day 8~10 は	Y 出血エピソード なし 赤血球輸血の必 要なし	記載なし	14

					12 時間ごとに投与。			
4	16	男	Y/U	扁桃摘出 ^s	60 µg/kg を 2 回、 100 µg/kg を 6 回	Y	ノボセブン投与から 5 ヶ月後の追跡調査時まで血栓塞栓性事象の発現なし	15
5	48	女	Y/Y	①出血性胃ポリープによる胃腸出血 ②腹腔鏡下胃切除 ^s	①40～50 µg/kg を 2 回 ②40～50 µg/kg を 数回	①Y ②Y (出血過多なし)	①②：記載なし	16
6	34	女	Y/Y	分娩後出血 ^s	90 µg/kg を 3 回	Y 分娩後出血が続いたが、ノボセブン投与翌日より出血量は著明に低下	記載なし	35
7	24	男	N/U	鼻ポリープ切除 ^s	術前に 90 µg/kg を 2 時間ごとに 2 回。 4 時間以内に 2 回追加投与	Y 手術は問題なく終了	記載なし	17
8	8	男	U/U	鼻変形の整復術 ^s	術直前に 90 µg/kg、 術後は 2 時間ごとに 3 回	Y 出血はコントロールされた	合併症なし 翌日に退院	18
9	17	女	U/U	関節鏡下足関節手術 ^s	90 µg/kg を 3 時間ごとに 3 回、その後 90 µg/kg を 6 時間ごとに 12 回	Y (6 時間以内)	有害事象なし	19
10	6	女	U/U	①3 歳時：舌裂傷 ②臀部血腫	①90 µg/kg を 1 回 ②90 µg/kg を 3 時間ごとに 6 回	①Y (6 時間以内) ②Y (6 時間以内)	①②：有害事象なし	19
11	2	男	U/U	①1.5 歳時：顔面血腫 ②環状切除 ^s ③2.8 歳	①90 µg/kg を 1 回 ②90 µg/kg を 6 時間ごとに 7 回 ③90 µg/kg を 6 時間ごとに 2 回	①Y (6 時間以内) ②Y (6 時間以内) ③Y (6 時間以内)	①～③：有害事象なし	19

				時：母指 血腫				
12	9	男	U/U	複数抜歯 ^s	30 µg/kg を 1 回	Y (6 時間以内)	有害事象 なし	19
13	11	男	N/U	精巣固定 ^s	術前に 90 µg/kg、術 後 2 時間ごとに 2 回	Y 出血過多なし	6 ヶ月後 の追跡調 査まで有 害事象な し	20
14	55	男	Y/Y	真珠腫除 去 ^s	90 µg/kg を 2 時間 ごとに 24 時間、66 µg/kg を 2 時間ごと に 24 時間、53 µg/kg を 2 時間ごとに 24 時間	Y 出血量は通常ど おり	投与中の 血栓塞栓 症の発現 なし	21
15	41	女	U/U	抜歯 (2 本) ^s	抜歯前に 1.2 mg を 1 回	Y 出血なく抜歯	記載なし	22
16	17	女	U/U	①関節出 血 (肘) ②関節出 血 (肘) ③関節出 血 (肘) ④関節出 血 (肘) ⑤関節出 血 (指) ⑥関節出 血 (肘) ⑦関節出 血 (足首) ⑧関節出 血 (肘) ⑨関節出 血 (膝)	①100 µg/kg を 2 回 ②50 µg/kg を 1 回 ③50 µg/kg 持続注 入 ④50 µg/kg を 28 回 ⑤87 µg/kg を 15 回 ⑥87 µg/kg を 14 回 ⑦92 µg/kg を 10 回、46 µg/kg を 8 回 ⑧81 µg/kg を 17 回 ⑨81 µg/kg を 15 回	①Y (4 時間投与) ②Y (2 時間投与) ③Y (6 時間投与) ④N (7 日間投与) ⑤N (66 時間投 与) ⑥Y (26 時間投 与) ⑦N (48 時間投 与) ⑧N (100 時間投 与) ⑨N (69 時間投 与)	①～⑨と も、ノボ セブン投 与に関連 する有害 事象なし	23
17	14	男	U/U	抜歯 (7 本) ^s	96 µg/kg を 8 回	Y (再出血なく 24 ～48 時間に止血)	ノボセブ ン投与に 関連する 有害事象 なし	23
18	7	男	U/U	①鼻出血 ②血腫、 裂傷	①109 µg/kg を 4 回 ②120 µg/kg を 3 回	①、②とも、Y (再 出血なく 6～24 時 間に止血)	①② と も、ノボ セブン投 与に関連 する有害 事象なし	23
19	8	男	U/U	咽頭出血	100 µg/kg を 6 回	N (48 時間以内に	ノボセブ	23

						止血せず、及び／又は抗線溶剤以外の薬剤投与)	ン投与に関連する有害事象なし	
20	6	男	U/U	抜歯（3本） [§]	180 µg/kg を 7 回	Y（再出血なく 6～24 時間に止血）	ノボセブン投与に関連する有害事象なし	23
21	2	男	U/U	①鼻出血 ②鼻出血、咽頭出血 ③血腫、裂傷	①120 µg/kg を 12 回 ②140 µg/kg を 7 回 ③160 µg/kg を 5 回	①N（投与後 48 時間以内に再出血） ②、③Y（再出血なく 6～24 時間に止血）	①～③とも、ノボセブン投与に関連する有害事象なし	23
22	8	男	Y/U	心肺バイパス下心室中隔欠損症修復及び肺動脈狭窄症矯正 [§]	90 µg/kg を 2 時間ごとに 4 回	N 術後 1 日目の排液管からの出血量は 450 mL（この年齢の患者の心肺バイパス術後の標準的出血量の 2 倍）。その後 3 日間の総出血量は 150、65、40 mL。5 日目に排液管を除去。挿管部位の血液滲出なし。	ノボセブン投与に関連する有害事象なし	24
23	19	女	Y/Y	卵巣腫瘍除去（子宮内膜症） [§]	術前及びその後 66 時間、90 µg/kg を 1.5～2 時間ごとにその後 Day 9 まで 3 時間ごと（合計 78 回）	Y 出血過多なし 赤血球輸血の必要なし	有害事象なし	25
24	21	男	Y/U	急性虫垂炎のため緊急腹部手術 [§]	90 µg/kg を 2 時間ごとに 12 時間、その後 3 時間ごとに 12 時間、Day 1 では 4 時間ごと	Y 出血量 100～200 mL。創縫合前に止血したが、経鼻胃管挿入部位の出血は手術終了後も持続。術後 2 日には鼻咽頭部の出血なし。	記載なし	26
25	11	男	U/U	①鼻出血 ②抜歯後出血 [§]	①60 µg/kg を 2 回、その後 80 µg/kg を 2 時間ごとに 2 回	①Y（6～12 時間に止血） ②Y（6 時間以内	①②：記載なし	27

					②60 µg/kg を 2 時間ごとに 2 回	に止血)		
26	1	女	U/U	①生後 6 日に胃出血 ②転倒後の鼻出血	①110 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ②110 µg/kg を 1.5 時間ごとに 4 回	①、②とも Y (6 時間以内に止血)	①② : 記載なし	27
27	31	女	U/U	分娩 ^s	36 µg/kg を 2 時間ごとに 2 回	Y 総出血量 800 mL	記載なし	28
28	5	男	Y/U	環状切除後の大量出血 ^s	120 µg/kg を 3 時間ごとに 12 回、その後 75 µg/kg を 3 回	Y 投与初日は完全には止血せず。3 時間ごとに 12 回投与後出血量が減少。治療終了時には完全な止血が得られた。	記載なし	29
29	6	女	Y/U	鼻出血	90 µg/kg を 2 時間ごとに 2 回	Y (30 分以内に止血)	記載なし	29
30	不明	女	Y/Y	①鼻出血 ②鼻出血 ③鼻出血 ④鼻出血 ⑤鼻出血 ⑥鼻出血 ⑦鼻出血 ⑧月経出血過多	①100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ②100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ③100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ④100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑤200 µg/kg を 1 回 ⑥100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑦100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑧200 µg/kg を 1 回	①I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ②I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ③I (6 時間以内に出血量減少) ④I (6 時間以上経過後に出血量減少) ⑤I (6 時間以内に出血量減少) ⑥I (6 時間以上経過後に出血量減少) ⑦I (6 時間以内に出血量減少) ⑧I (6 時間以上経過後に出血量減少)	①～⑧ : 記載なし	30
31	不明	不明	Y/Y	①鼻出血 ②鼻出血 ③鼻出血 ④鼻出血 ⑤鼻出血 ⑥鼻出血 ⑦鼻出血	①100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ②100 µg/kg を 1 回 ③100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ④100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回	①I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ②I (6 時間以内に出血量減少) ③I (6 時間以上経過後に出血量減少)	①～⑨ : 記載なし	30

				⑧鼻出血 ⑨関節出血(足首)	⑤100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑥100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑦100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑧100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑨200 µg/kg を 1 回	少) ④I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ⑤I (6 時間以内に出血量減少) ⑥I (6 時間以上経過後に出血量減少) ⑦I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ⑧I (6 時間以内に出血量減少) ⑨I (6 時間以上経過後に出血量減少)		
32	不明	不明	Y/Y	①歯肉出血 ②針穿刺 ③口腔内出血 ④鼻出血 ⑤鼻出血 ⑥鼻出血 ⑦膝外傷 ⑧抜歯 ^s ⑨抜歯 ^s	①100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ②100 µg/kg を 1 回 ③100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ④100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑤100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑥100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ⑦100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 2 回 ⑧100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回 ⑨100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回	①I (6 時間以内に止血) ②I (6 時間以内に止血) ③I (6 時間以内に止血) ④I (6 時間以内に出血量減少又は止血得られず) ⑤I (6 時間以内に出血量減少) ⑥I (6 時間以上経過後に出血量減少) ⑦I (6 時間以内に止血) ⑧I (6 時間以内に止血) ⑨I (6 時間以内に止血)	①～⑧ : 記載なし	30
33	不明	不明	N/N	腸管生検 ^s	100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回	I (6 時間以内に止血)	記載なし	30
34	不明	不明	Y/Y	顔面・肩・臀部外傷	100 µg/kg を 1.5 時間ごとに 3 回	I (6 時間以内に止血)	記載なし	30
35	32	女	Y/Y	椎間板切除 ^s	4.8 mg を 1 回	Y 投与直後に止血	記載なし	31
36	6	男	U/U	口腔全体の処置治療(抜歯 2	4 回投与(術前、術後 12 時間、34 時間、8 日)	Y 術中の過剰な出血はなかったが、	記載なし	32

				本、歯髄切断1本、充填5本、ステンレス製歯冠装着5本) ^s		術後 34 時間及び術後 8 日 (セルロイドスプリント除去後)、充填歯部位に軽度の毛細管性出血あり		
37	24	女	U/U	①外科的埋伏歯除去 1 本、抜歯 1 本 ^s ②外科的埋伏歯除去 2 本 ^s	①8.4 mg を 1 回 ②8.4 mg を 1 回	①、②とも Y (単回投与のみで出血がコントロールできた)	①②：記載なし	32
38	10	男	U/U	外科的埋伏歯除去 2 本、歯石除去 ^s	6.6 mg を 1 回	Y (単回投与のみで出血がコントロールできた)	記載なし	32
39	9	男	Y/Y	腎盂切石 ^s	術後 1 日目に 100 µg/kg を合計 12 回、2 日目は 3 時間ごと、3 日目は 4 時間ごと	Y 術中大きな出血はなかったが、手術終了時に手術部位からの軽度血液滲出あり。腎盂切石後に肉眼的及び顕微鏡的血尿が観察された期間は止血機能障害のない患者と同程度。	記載なし	33

*: 血小板輸血不応／抗血小板抗体保有：Y=有、N=無、U=不明

#: Y=48 時間以内に止血、N=48 時間以内に止血が得られなかった、I=データがないため、申請者による評価不能

^s: 手術、処置又は分娩に関する使用

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

1) 海外市販後調査

2004 年にノボ ノルディスク社は、当時の European Medical Evaluation Agency (EMA) から EU 加盟国でのグランツマン血小板無力症に対する承認を得た。EMA は、ノボセブンの当該疾患における更なる有効性と安全性の確認のために、6 年間の市販後調査を要求し、現在までに 5 年間のデータが集積されている³⁶⁾。以下にその概要を示す。

市販後観察登録調査の概要

標題：

グランツマン血小板無力症患者に対するノボセブンの投与：前向き観察登録調査

責任医師名： Prof. M.C. Poon, University of Calgary, Calgary Alberta T2N 2T9, Canada	
実施施設： 10カ国、19施設（ドイツ3、ハンガリー3、パキスタン1、オーストリア1、イタリア4、スペイン2、ブルガリア1、イギリス2、オランダ1及びフランス1施設）	
公表文献： <ul style="list-style-type: none"> • Poon MC, Zotz R, Di Minno G, Abrams ZS, Knudsen JB, Laurian Y. Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII (rFVIIa) and other hemostatic agents. Seminar in Hematology 2006;43 (suppl 1):S33-S35. • Poon MC, Zotz R, Di Minno G, Abrams Z, Knudsen JB, Laurian Y. Treatment of Glanzmann's thrombasthenia: A prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII (rFVIIa) and other hemostatic agents. XXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Sydney, Australia, August 6-12, 2005 	
治験期間： 2004年12月31日～2009年12月11日	開発のフェーズ： 市販後登録調査よりデータ収集
目的： <ul style="list-style-type: none"> • 血小板輸血に対して不応又はその既往のあるグラントマン血小板無力症患者における出血時治療及び侵襲的手技／手術時の出血予防におけるノボセブンの有効性及び安全性を検討する。 • 日常臨床における、グラントマン血小板無力症患者の出血エピソード及び全身的な止血治療を要する手術（抗線溶剤又は他の薬剤の使用の有無に関わらず）の転帰を記載する。 	
方法： <ul style="list-style-type: none"> • 本報告は、4回目の中間解析データに基づくものであり、2009年12月11日までに登録されたデータを含む。多国籍市販後観察調査。血小板輸血に対して不応又はその既往のあるグラントマン血小板無力症患者におけるノボセブンの有効性及び安全性を評価する。 • 本調査対象データのソースである Glanzmann's Thrombasthenia Registry には、参加医療機関において全身的な止血管理・治療（抗線溶剤又は他の薬剤の使用の有無に関わらず）が行われた、広範囲にわたるグラントマン血小板無力症患者のデータも含まれている。 • Glanzmann's Thrombasthenia Registry は、ノボ ノルディスク社が提案した市販後調査計画が EMEA のヒト用医薬品委員会（CHMP）に承認された後、2004年に国際的諮問機関（The Glanzmann expert panel）及びノボ ノルディスク社によって開始された。 	
計画及び解析された被験者数： 本報告は、2009年12月11日までにグラントマン血小板無力症患者 57例 242件（出血エピソード 218件、手術 31件）から得られたデータに基づく。このうち9例は出血エピソードと手術の両方に登録が行われた。	
診断及び主要な組入れ基準： <ul style="list-style-type: none"> • グラントマン血小板無力症患者（血小板凝集能欠如又は低下、血餅退縮異常及び出血時間の延長、又は血小板機能検査の異常を特徴とする先天性の出血疾患を有する患者と定義） • 血小板数及び血小板の形態は正常。最も適した診断基準は、フローサイトメトリー及び遺伝子欠損の特定を含む GP IIb-IIIa 受容体の定量的及び定性的評価である。 	
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： <ul style="list-style-type: none"> • すべての患者は、当該国の治療方法に従って投与された。この登録調査のために特に提供した薬剤はない。 • ノボセブンの投与は、EUにおける添付文書に従って、あるいは担当医師の医学的判断に基づき行われた。EUにおいて推奨された用法・用量は以下のとおりである： グラントマン血小板無力症患者の出血時治療及び侵襲的手技／手術時の出血予防に対し、体重あたり 90 µg (80～120 µg) を2時間ごとに投与する。十分な止血効果を得るために少なくとも3回は投与すること。 	

<p>投与期間： 担当医師の判断により、患者ごとに異なる</p>
<p>評価基準－有効性： <u>出血エピソードに対する投与</u> 出血エピソードに対しノボセブンが投与された患者について、治療終了時に以下のスケールで有効性を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有効^a：止血が得られた。 ● やや有効^b：出血は減少したが、持続した。 ● 無効^b：出血は不変又は悪化した。 ● 評価不能^c <p>a) 有効と考えられる場合は止血が得られた時間を 6 時間以内、6～24 時間、24 時間以上に分類して記録</p> <p>b) やや有効又は無効と評価された場合は、他に実施した治療法を記載する。</p> <p>c) 評価不能の場合はその理由を記載する。</p> <p><u>手術時の投与</u> 手術時にノボセブンが投与された患者について、以下のスケールで有効性を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有効：通常の止血 ● やや有効^a：軽度の出血傾向 ● 無効^a：出血過多の傾向 ● 評価不能^b <p>a) やや有効又は無効と評価された場合は、他に実施した治療法を記載する。</p> <p>b) 評価不能の場合はその理由を記載する。</p>
<p>評価基準－安全性： 有害事象（特に血栓塞栓性事象に関連する合併症及び併用薬剤、特に抗線溶剤に着目した）、プロトロンビン時間、血小板数及びフィブリノーゲン</p>
<p>統計手法 <u>有効性エンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 出血エピソードへの投与：医療従事者／患者による概括有効性評価（投与終了時） ● 手術時の投与：外科医による概括止血評価 <p><u>安全性エンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 出血時投与及び予防的投与時とも、ノボセブン投与中及び投与後の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 ● 臨床検査値（プロトロンビン時間、血小板数、フィブリノーゲン）の変動（可能な場合） <p>有効性及び投与情報を要約した。有効性データは次のように層別した：出血エピソード；中等度、重度、手術；大手術、小手術。さらに、小児及び 18 歳未満の患者におけるノボセブンの有効性に関するデータを別途要約した。統計解析は計画されなかった。</p>
<p>被験者背景：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● グランツマン血小板無力症患者 57 例（男性 25 例、女性 32 例）。年齢 0.1～64 歳。57 例中 32 例（56%）が小児又は 18 歳未満であった。 ● 16 例は I 型グランツマン血小板無力症、5 例は II 型グランツマン血小板無力症であった。30 例は疾患型が不明であり、5 例は疾患型に関するデータが登録されなかった。 ● 血小板抗体は 13 例で認められた。血小板輸血不応の既往は 5 例にみられ、このうち 3 例では血小板抗体も保有していた。 ● 手術時にノボセブンの投与を受けた 12 例のうち、2 例は血小板輸血不応の既往があった。

有効性の結果：

- 以下の結果は 2009 年 12 月 11 日までに登録されたデータに基づく。

出血エピソードに対する投与

- ノボセブンが投与された出血エピソード 68 件のうち、19 件はノボセブン単独投与が行われた。他の出血エピソードでは、ノボセブン投与前又はノボセブンと併用して、他の薬剤が投与された。抗線溶剤（トラネキサム酸）及び血小板製剤がもっとも多く使われた併用薬剤であった。ノボセブンが投与された出血エピソードの過半数では、概括有効性評価は「有効」であった。ノボセブンが投与された 68 件の出血エピソードのうち、50 エピソードは中等度、18 エピソードは重度であった。中等度の出血エピソードでは、重度のエピソードに比べ、概括有効性が「有効」であった出血が多かった（80% vs. 67%）。
- 登録された 57 例の患者のうち、32 例（56%）は 18 歳未満であり、このうち 12 例で合計 50 件（登録された 18 歳未満の患者全体における出血エピソード 169 件のうち）の出血エピソードがみられた。登録された患者全体では、ノボセブンが投与された出血エピソードの過半数において、概括有効性評価は「有効」であった。重度の出血エピソード 18 件のうち 16 件は 18 歳未満の患者でみられた。18 歳未満の患者においても、中等度の出血エピソードでは、重度のエピソードに比べ、概括有効性が「有効」であった出血が多かった（82% vs. 63%）。
- 全 242 件の出血エピソードのうち 37 例 150 エピソードでは、ノボセブン以外の薬剤が投与された。最も多く用いられた止血剤は血小板製剤及びトラネキサム酸であった。ノボセブンが投与されなかった出血エピソードの過半数では、2 種類以上の治療法が用いられた。ノボセブン以外の止血治療が行われた出血エピソード 150 件のうち、127 件が中等度、23 件が重度であった。

手術時の投与（予防的投与）

- 12 例 24 件の手術においてノボセブンが投与された。概括有効性は、ノボセブンが投与された手術 24 件中 21 件（88%）で「有効」、2 件で「やや有効」、1 件で「無効」と評価された。9 例 19 件の手術では、ノボセブンに加え他の止血剤（トラネキサム酸及び血小板製剤）が併用投与された。小手術 19 件における概括有効性は、18 件（95%）で「有効」、1 件で「やや有効」と評価された。大手術 3 件では、概括有効性は「有効」2 件、「やや有効」1 件であった。
- 18 歳未満の患者では、小手術 1 例 2 件、大手術 1 例 1 件においてノボセブンが投与された。18 歳未満の患者においてノボセブンが投与された合計 3 件の手術における概括有効性は、すべて「有効」であった。
- 6 例 7 件の手術では、ノボセブン以外の止血剤が投与された（7 件中 3 件では薬剤の情報がなかった）。（薬剤の情報が得られている）ノボセブンが投与されなかった 4 件の手術における概括有効性は、「有効」2 件、「無効」1 件、「評価不能」1 件であった。ノボセブンが投与されなかった大手術 1 件における概括有効性は、「評価不能」であった。
- 18 歳未満の患者 2 例 3 件の小手術では、ノボセブン以外の止血剤が投与された。概括有効性は「有効」2 件、「無効」1 件であった。ノボセブン以外の止血剤が投与された 18 歳未満の患者における大手術はなかった。

安全性の結果：

- ノボセブンが投与された患者では、有害事象（血栓塞栓性事象を含む）及び予測されない臨床検査値異常の報告はなかった。
- ノボセブン、抗線溶剤、あるいはノボセブンと抗線溶剤の併用のいずれにおいても、血栓塞栓性事象の報告はなかった。

結論：

大多数の患者において、ノボセブンの単独投与又は他の止血剤との併用投与は、出血時の治

療又は手術時の出血予防に関し、有効又はやや有効であった。血栓塞栓性事象の報告はなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神及び Good Pharmacoevidence Practice を遵守して実施された。

2) International Data Collection

Poon MC 他、International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group¹²⁾ .

1999 年、グランツマン血小板無力症患者の止血におけるノボセブンの有効性と安全性を調査するための International Data Collection が開始された。2004 年 2 月に発表された論文¹²⁾ では、17 カ国、49 施設から得られたノボセブン投与例 59 例における 34 件の手術と 108 件の出血エピソードについて報告されている。患者の内訳は、男性 24 例、女性 35 例、年齢は 1～72 歳であった。この論文は、現時点でのエビデンスを示す代表的な文献である。

目的：ノボセブンのグランツマン血小板無力症患者の止血における、有効性と安全性を調査するための International Data Collection が行われた。

患者：59 例の患者における 34 件の手術と 108 件の出血エピソードについてまとめられた。29 例は現在あるいは過去に血小板に対する抗体を保有しており、23 例は血小板輸血不応例であった。

結果：手術においては 29/31 件で有効、出血エピソードでは 77/103 件で有効*であった。(※：48 時間以内に止血できた場合が有効と規定された。) ただし 8 件は再出血を認めた。重度の出血エピソードにおいて 80 µg/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群では、他の投与方法に比べ有意に止血成功率が高かった [77% (24/31) 対 48% (19/40)]。止血後も維持目的でノボセブンが投与された群では、止血後 48 時間の再出血率が有意に低かった。

ノボセブンの投与に関連する重篤な有害事象が 2 件報告された。1 件は深部静脈血栓症から肺塞栓症を併発した事例で、もう 1 件は尿管に血栓が見られた事例である。2 件ともノボセブンとの因果関係は可能性ありと判断されている。2 例とも、大手術において、抗線溶剤を併用し、高用量のノボセブンを持続注入で投与された症例である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) William's Hematology, 7th ed. Lichtman 他編、MaGraw-Hill Medical 出版, P1802, USA, 2006³⁷⁾ .
本教科書では下記のように記載されている。

「rFVIIa はこれまで、グランツマン血小板無力症の止血治療に使用されており、一定の効果を認めている。しかし、全例で有効だったわけではない。また、まれに血栓症の報告もあり、投与方法が確立しているわけではない。従って rFVIIa は抗血小板抗体が発生した血小板輸血不応状態の場合に使用されるべきである。」

2) Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. Green 他編、Wolters Kluwer/ Lippincott Williams &

Wilkins 出版, P1371, USA, 2009³⁸⁾ .

本教科書では下記のように記載されている。

「rFVIIa は血小板輸血不応症の既往のあるものや、抗血小板抗体が発生した患者の初期止血の治療に用いられることがある。」

3) EBM 血液疾患の治療 2005-2006. 押味和夫他編、p640, 中外医学社, 2004³⁹⁾ .

本書では下記のように記載されている。

「頻回輸血により血小板輸血不応状態の場合や緊急性のある場合、rFVIIa 製剤が有効であるという報告がある。」

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

Bolton-Maggs PH 他、A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol. 2006 Dec;135(5):603-33⁴⁰⁾ .

英国血友病センター専門医会による先天性の血小板疾患に対するガイドライン。最近の知見、診断方法、出血治療、特に手術や出産についての治療方法を提案している。

特にグランツマン血小板無力症に対しては、血小板輸血により、HLA や GP IIb-IIIa に対する同種抗体を避けるために、局所処置や抗線溶剤の効果が見られない時は、輸血を行う前に考慮すると記載されている^{注)}。その他、歯科処置、小手術、大手術におけるノボセブンの具体的な使用方法が記載されている。また、出産におけるノボセブンの使用方法が記載されている。

注) 海外においても承認されている使用法ではない。

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

国内臨床使用実態

日本小児血液学会及び日本小児がん学会からの指摘にあるように、グランツマン血小板無力症は非常に稀な疾患であり、本邦における登録症例数は 12 例⁴¹⁾、あるいは 57 例⁴²⁾ と報告されている。血小板膜糖蛋白 GP IIb-IIIa あるいは HLA に対して抗体を保有する症例はさらに限定される。本邦でのグランツマン血小板無力症に対するノボセブンの使用例も、2000 年の発売後、現在まで 2 例であり、無作為化比較試験を行うことは現実的に不可能であると企業は説明している。

(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

本邦では症例論文で 1 例（国内市販後調査（2000 年 3 月～2010 年 2 月）⁴³⁾と同一症例）、学会抄録で 1 例報告されている。

1) 国内症例 1、下記症例論文、市販後調査より³⁵⁾

杉原 清香他、分娩後出血に対し、活性型第 VII 因子製剤の投与が有効であった血小板無力症. 臨床血液 2008 Jan;49(1):46-50.

血小板輸血に不応性のグランツマン血小板無力症の患者に対して、ノボセブン (rFVIIa) を投与した国内の症例報告。分娩後の持続性出血に rFVIIa が奏効した。

症例は 34 歳女性。幼少時より出血傾向を認め、32 歳時に血小板無力症と診断。妊娠 36 週に帝王切開術による分娩目的で入院。血小板輸血後、帝王切開を施行し、重篤な出血を認めず無事に出産した。産後 9 日より持続性の子宮出血が出現、連日の血小板輸血を行ったが出血が持続したため、rFVIIa 90 µg/kg を 3 回投与、翌日より出血量は著明に低下した。有害事象は特に認められなかった。

2) 国内症例 2、下記学会抄録より³⁴⁾

杉村啓二郎他、血小板無力症の胃癌患者に対し腹腔鏡補助下胃全摘術を施行した 1 例.

日本臨床外科学会雑誌 2009 Oct;70 (増刊号):763.

抗血小板抗体を保有するグランツマン血小板無力症の患者に対して、腹腔鏡補助下胃全摘術時にノボセブンを投与した国内の症例報告。

症例は 59 歳男性。過去頻回血小板輸血を受けていた。早期胃癌の診断を受け、胃全摘術を行う際、HLA 適合血小板を 40 単位輸血、90 µg/kg の rFVIIa を 3 回、2 時間おきに投与した。術中軽度の出血傾向を認めたものの、出血量は 270 mL であった。術後出血傾向は認めなかった。

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

グランツマン血小板無力症は希少疾患であるため、その出血エピソードにおける止血治療及び手術/侵襲的手技時の出血予防におけるノボセブンの使用経験は多くない。しかしながら、4.、5.に示したように、海外臨床試験、International Data Collection、市販後調査及び公表論文により、ノボセブンがグランツマン血小板無力症患者の出血治療及び手術/侵襲的手技時の出血予防において有効であることが示されている。海外臨床試験、International Data Collection、市販後調査及び公表論文では、小児を含む幅広い年齢層の患者においてノボセブンの有効性が示されている。市販後調査では、小児のグランツマン血小板無力症患者において重度の出血の割合が高かったが、ノボセブンの有効性は成人患者と同様であり、年齢による差異は認められない。

また、6. (2) に示したように、日本人患者も少数であるが、この疾患の止血治療におけるノボセブンの有効性を報告した論文が公表されている^{34) 35)}。

本疾患の遺伝子変異、表現型、出血傾向等は症例ごとに多様であるが病態生理に関して人種

差はない⁴⁴⁾、⁴⁵⁾。また、健康成人を対象とした試験では、日本人と外国人間でノボセブンの薬物動態・安全性に相違は認められていない⁴⁶⁾。血小板無力症患者の止血治療におけるノボセブンの作用機序は、活性化血小板膜上での第 X 因子の活性化の増強及び GP IIb-IIIa 非依存性の血小板凝集の惹起によると考えられている。血友病患者、健常者、第 VII 因子欠乏症患者および血小板無力症患者のいずれにおいても、ノボセブンの有効性や安全性に関する人種差を示唆する報告はない。

以上、健康成人におけるノボセブンの薬物動態は日本人と外国人とで同様であること、グランツマン血小板無力症の病態生理は民族間に差はないと考えられること、数は少ないが日本人患者における有効例も報告されていることから、海外で認められた、血小板膜糖蛋白 GP IIb-IIIa 或いは 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に対するノボセブンの有効性は、日本人患者においても同様であると検討会議は判断した。

(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

グランツマン血小板無力症は希少疾患であるため、その出血エピソードにおける止血治療及び手術／侵襲的手技時の出血予防におけるノボセブンの使用経験は多くない。しかしながら、海外臨床試験、International Data Collection、市販後調査、公表論文及びノボ ノルディスク社 International Product Safety 部門に伝達された自発報告により、ノボセブンがグランツマン血小板無力症患者の出血治療及び手術／侵襲的手技時の出血予防において安全であることが示されている。

2003 年以降の公表論文では、ノボセブンの投与に関連する有害事象は特に報告されていない。また、2004 年 12 月より開始された市販後調査（観察登録調査）において有害事象は報告されなかった。1996 年から 2002 年までにノボ ノルディスク社に集積された情報に基づくノボセブンの安全性評価は以下のとおりである。

1) 有害事象

重篤な有害事象 5 例（死亡 1 例を含む）、重篤でない有害事象 1 例が報告された。臨床試験では重篤な有害事象は報告されていない。重篤な有害事象 5 例中 3 例は担当医師によりノボセブンとの因果関係ありと判断され、2 例（1 例は死亡）は因果関係なしと判定された。

2) 死亡

症例 1：GP IIb-IIIa に対する抗体を保有する男性患者。胃腸出血に対し血小板輸血を行ったが、止血が得られず、ノボセブンを投与された。ノボセブン 3 回投与後に無効と判断され、他の止血剤は投与されなかった。ノボセブン初回投与の翌日に、止血が得られないまま敗血症により死亡。担当医師は、死亡とノボセブンとの因果関係はないと判断した¹²⁾。

3) 重篤な有害事象

- 症例 2：72 歳女性。血管異形成による反復腸管出血を示す血小板輸血不応患者。腸管出血の治療並びに開腹術及び腸管部分切除術中の出血管理のためにノボセブンを投与。中

心静脈カテーテル挿入前にノボセブン 90 µg/kg をボーラス静脈内投与し、その後 Day 0 から Day 16 まで 30 µg/kg/hr で持続注入した。手術は Day 2 に実施された。

手術部位に出血性合併症はなかったが、Day 2 から Day 12 まで外傷性鼻咽頭損傷による鼻出血が持続し、ノボセブンでは止血しなかった。トラネキサム酸の静脈内投与を Day 11 から 10 日間実施した。トラネキサム酸投与開始の翌日に止血した。Day 13 に両側性四肢痛を、ノボセブンの投与を中止した 5 日後に胸痛を発現した。検査の結果、両足の静脈血栓症及び肺塞栓症と報告された。血栓塞栓性合併症は非分画ヘパリンの投与により消失した。担当医師は当該事象とノボセブンとの因果関係ありと判断し、ノボセブンの高速持続注入、長期間の投与及び患者の運動不足が原因であるとコメントした^{6),12)}。

- 症例 3 : GP IIb-IIIa に対する抗体を保有する 24 歳女性。右側卵管卵巣摘出術及び左側卵巣摘出術施行。術中に血小板を輸血され、重度の発熱反応を発現した。毛細血管性出血の治療のためノボセブン(初回 90 µg/kg ボーラス投与後、12~25 µg/kg/h で 5 日間持続注入。抗線溶剤を併用)を投与。ノボセブン持続注入を終了した 11 日後に腎盂、尿管及び膀胱に血塊がみられた。ノボセブン投与(1.2 mg ボーラス投与 78 回)下で尿管 JJ ステントを挿入。術後にマロリー・ワイス裂傷部からの出血が認められたが、ノボセブン投与(90 µg/kg、2 時間ごとのボーラス投与)により止血した。担当医師により、本事象とノボセブンとの因果関係はありと判断された^{12),47)}。
- 症例 4 : 8 歳男児。停留精巣を補整するための外科的処置中にノボセブンを投与(80 µg/kg を 2 時間ごとにボーラス投与。抗線溶剤及び血小板輸血を併用)。2 回目のノボセブン投与後 1.5 時間に血管神経性浮腫を発現、デキサメタゾン及び抗ヒスタミン投与により消失した。担当医師により、本事象とノボセブンとの因果関係はありと判断された。
- 症例 5 : マロリー・ワイス裂傷からの持続性胃腸出血患者。ICU において敗血症を発現。担当医師は、本事象とノボセブンとの因果関係はないと判断した¹²⁾。

なお、5. (2) 2) の International Data Collection で報告された、ノボセブンとの因果関係が「可能性あり」と判断された重篤な有害事象 2 例は、前述の症例 2 及び 3 に該当する。

以上、海外では、グランツマン血小板無力症患者の出血治療及び手術/侵襲的手技時の出血予防におけるノボセブンの使用に関し、持続注入と抗線溶剤の併用において 2 件の血栓塞栓性有害事象が報告されていることから、血栓塞栓性有害事象の発現には注意を要するが、それ以外の重大な安全性の懸念はないと考えられる。

また、(1) に記載したように、血友病患者、健常者、第 VII 因子欠乏症患者および血小板無力症患者のいずれにおいても、ノボセブンの安全性に関する人種差は認められていない。さらに、小児患者における安全性には成人患者との差異は報告されていない。

したがって、海外で認められた、血小板膜糖蛋白 GP IIb-IIIa 或いは 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に対するノボセブンの安全性は、日本人患者においても同様であると検討会議は判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 国内では症例報告及び医学書において適応外使用の有効例が紹介されている。
- 海外では欧米4カ国中、英、独、仏の3カ国において承認を取得しており、英国ではガイドラインに記載されている。また、欧州における5年間の市販後調査を含め、グランツマン血小板無力症患者に対する海外での相当の臨床使用実績があり、医学書にも記載されている。

上述の国内外の状況から、本剤の要望に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると検討会議は判断した。

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

血小板に対し反応性を保持しているグランツマン血小板無力症患者の止血管理における第一選択療法は、血小板輸血である。海外臨床試験、International Data Collection 及び市販後国際登録調査においても、血小板輸血不応又はその既往のあるグランツマン血小板無力症患者を対象として検討／調査が行われ、ノボセブンの有効性及び安全性が示されている。海外（EU）の効能・効果は「出血の治療並びに手術又は侵襲的手技時の出血の予防」と使用状況に関して具体的に記載されている。しかしながら、国内既承認の血液凝固因子製剤の効能・効果の記載を踏まえ、他剤と同様に「出血傾向の抑制」とすることが適切と判断した。

（一重下線：国内外で添付文書の記載が異なる箇所）

EU 添付文書²⁾

NovoSeven の適応症は、以下の患者集団における出血の治療並びに手術又は侵襲的手技時の出血の予防である。

- GP IIb-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

国内添付文書^{48), 49)} (案)

GP IIb-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の出血傾向の抑制

(2) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量について、①国内外の臨床使用成績により有効性が示され、安全性も忍容範囲と考えられること、②血小板無力症の遺伝子変異、表現型、出血傾向等は症例ごとに多様であるが病態生理に関して人種差は報告されていないこと^{44), 45)}、③健康成人を対象とした薬物動態・安全性データにおいて国内外差は認められていないこと⁴⁶⁾、④インヒビタ

一保有血友病患者において、小児では成人よりクリアランスが早い⁵⁰⁾ものの、血友病患者や先天性第 VII 因子欠乏症患者同様、現時点の臨床使用データからは小児と成人における用量の差別化は認められていないことを総合的に勘案し、本邦における用法・用量を海外と同様、成人と小児の区別をすることなく設定することは適切と判断した。

なお、国内既承認用法・用量に KIU 換算も記載していることから、本効能・効果に関しても同様の記載を追加することが適切と判断した。また、推奨投与法や第一選択療法は、「用法・用量に関する使用上の注意」に記載する方が適切と判断した。

(一重下線：国内外で添付文書の記載が異なる箇所)

EU 添付文書²⁾

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 µg/kg (80~120 µg/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てい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。

国内添付文書^{48),49)} (案)

90 µg/kg (80~120 µg/kg) (4.5 KIU/kg (4.0~6.0 KIU/kg)) とし、2 時間 (1.5~2.5 時間) ごとに投与する。確実な止血のために、少なくとも 3 回投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 持続注入では有効性が得られないことがあるため、推奨投与法はボラス注射とする。
- (2) 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。

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

本剤の要望に対する有効性及び安全性が、医学薬学上公知であることを示す国内外エビデンスは十分であると考えるが、本邦における本剤の使用症例数が 2 例と限られていることから、製造販売後調査を実施し、臨床使用実態を把握する必要があると企業は説明している。

(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

血小板投与不応例以外への投与状況を含め、海外におけるグランツマン血小板無力症治療の市販後調査も参考に調査項目を決め、全例を対象とした製造販売後調査を計画することも企業において検討されている。

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 平成 21 年、日本小児血液学会/日本小児がん学会、適応外薬の要望
- 2) Summary of Product Characteristics (EU 添付文書)
- 3) Clinical Trial [Recombinant factor VIIa (NovoSeven[®]) in Patients with Glanzmann's Thrombasthenia], Integrated Clinical Trial Report, Synopsis, Novo Nordisk A/S, 2003 Mar.
- 4) Tengborn L, Petruson B. A Patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1996;75:981-2.
- 5) Chuansumrit A, Sangkapreecha C, Hathirat P. Successful epistaxis control in a patient with Glanzmann thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1999;82:1778.
- 6) d'Oiron R, Menart C, Trzeciak MC, et al. Use of recombinant VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost.* 2000;83:644-7.
- 7) Patel RK, Savidge GF, Rangarajan S. Use of recombinant factor VIIa for post-operative haemorrhage in a patient with Glanzmann's thrombasthenia and human leucocyte antigen antibodies. *Br J Haematol.* 2001;114:245-6.
- 8) Ancliff P, Liesner R, Khair K, Hann I. The use of recombinant factor VIIa in a patient with severe Glanzmann's thrombasthenia to facilitate insertion of a Port-a-Cath. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999;10:447-8.
- 9) Campos M, Lima M, Morais S, Justica B. Clinical experience with rFVIIa as an universal haemostatic agent [abstract]. *Haemostasis.* 2000;30:42-3.
- 10) van Buuren HR, Wielenga JJ. Successful surgery using recombinant factor VIIa for recurrent, idiopathic nonulcer duodenal bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2134-6.
- 11) Ameri A, Stolte S. Correlation of activated clotting time (ACT) with rFVIIa infusion and clinical efficacy in a patient with Glanzmann thrombasthenia and platelet alloantibodies. *Thromb Haemost.* 2002;87:1084.
- 12) Poon MC, d'Oiron R, von Depka M, Khair K, Ne'grier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M for members of the International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost.* 2004;2(7):1096-103.
- 13) Balci YI, Karabulut A, Kabukcu S, Sari I, Keskin A. Intensive Menstrual Bleeding Successfully Treated With Recombinant Factor VIIa in Glanzmann Thrombasthenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 May 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20460355.
- 14) Lison S, Spannagl M, Heindl B. Perioperative haemostatic management of Glanzmann thrombasthenia for abdominal surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(5):371-3. PubMed PMID: 19367156.
- 15) Erduran E, Aksoy A, Zaman D. The use of recombinant FVIIa in a patient with Glanzmann thrombasthenia with uncontrolled bleeding after tonsillectomy. *Blood Coagul Fibrinolysis.*

- 2009;20(3):215-7. PubMed PMID: 19657319.
- 16) Bakdash S, Lyons JM, Bastacky SI, Pezzone MA, McGee JB, Schoen RE, Regueiro M, Lee KK, Bontempo FA. Management of persistent gastric bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Am J Hematol.* 2008;83(5):411-5. PubMed PMID: 18186523.
 - 17) Gunaydin B, Ozkose Z, Pezek S. Recombinant activated factor VII and epsilon aminocaproic acid treatment of a patient with Glanzmann's thrombasthenia for nasal polipectomy. *J Anesth.* 2007;21(1):106-7. Epub 2007 Jan 30. PubMed PMID: 17285428.
 - 18) Bay A, Oner AF. Glanzmann thrombasthenia successfully operated for nasal deformation with recombinant factor VIIA. *Indian Pediatr.* 2006;43(12):1094. PubMed PMID: 17202611.
 - 19) Valentino LA. Use of rFVIIa in 4 children with Glanzmann thrombasthenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(10):653-8. PubMed PMID: 17023825.
 - 20) Ismael F, van der Meer J, de Wolf JT, Kuizenga K, Aarts LP, Hendriks HG. Thromboelastographic evaluation of recombinant factor VIIa in a child with Glanzmann's thrombasthenia. *Anesth Analg.* 2006;103(3):791-2. PubMed PMID: 16931713.
 - 21) Dargaud Y, Bordet JC, Trzeciak MC, Vinciguerra C, Negrier C. A case of Glanzmann's thrombasthenia successfully treated with recombinant factor viia during a surgical procedure: observations on the monitoring and the mechanism of action of this drug. *Haematologica.* 2006;91(6 Suppl):ECR20. PubMed PMID: 16785139.
 - 22) Lombardo VT, Sottilotta G. Recombinant activated factor VII combined with desmopressin in preventing bleeding from dental extraction in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(1):115-6. PubMed PMID: 16444446.
 - 23) Hennewig U, Laws HJ, Eisert S, Göbel U. Bleeding and surgery in children with Glanzmann thrombasthenia with and without the use of recombinant factor VIIa. *Klin Padiatr.* 2005;217(6):365-70. PubMed PMID: 16307424.
 - 24) Yilmaz BT, Alioglu B, Ozyurek E, Akay HT, Mercan S, Ozbek N. Successful use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) during cardiac surgery in a pediatric patient with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(6):843-5. PubMed PMID: 15690232.
 - 25) Coppola A, Tufano A, Cimino E, Agangi A, Maruotti GM, Martinelli P, Di Minno, G. Recombinant factor VIIa in a patient with Glanzmann's thrombasthenia undergoing gynecological surgery: open issues in light of successful treatment. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1450-2. PubMed PMID: 15583755.
 - 26) Uzunlar HI, Eroglu A, Senel AC, Bostan H, Erciyes N. A patient with Glanzmann's thrombasthenia for emergent abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(4):1258-60, table of contents. PubMed PMID: 15385386.
 - 27) Kaleelrahman M, Minford A, Parapia LA. Use of recombinant factor VIIa in inherited platelet disorders. *Br J Haematol.* 2004;125(1):95-6. PubMed PMID: 15015980.
 - 28) Kale A, Bayhan G, Yalinkaya A, Yayla M. The use of recombinant factor VIIa in a primigravida with Glanzmann's thrombasthenia during delivery. *J Perinat Med.* 2004;32(5):456-8. PubMed PMID: 15493726.
 - 29) Çağlar K, Cetinkaya A, Aytaç S, Gümrük F, Gürgey A. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(6):435-8. PubMed PMID: 14631616.
 - 30) Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol.* 2003;121(3):477-81. PubMed PMID: 12716372.
 - 31) Bell JA, Savidge GF. Glanzmann's thrombasthenia proposed optimal management during surgery and delivery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(2):167-70. PubMed PMID: 12812388.
 - 32) Chuansumrit A, Suwannuraks M, Sri-Udomporn N, Pongtanakul B, Worapongpaiboon, S. Recombinant activated factor VII combined with local measures in preventing bleeding from invasive dental procedures in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(2):187-90. PubMed PMID: 12632030.
 - 33) Devecioğlu O, Ünüvar A, Anak S, Bilge I, Ander H, Ziyilan O. Pyelolithotomy in a patient with Glanzmann thrombasthenia and antiglycoprotein IIb/IIIa antibodies: the shortest possible duration of treatment with recombinant activated factor VII and platelet transfusions. *Turk J*

- Pediatr. 2003;45(1):64-6. PubMed PMID: 12718376.
- 34) 杉村啓二郎, 瀧口修司, 山崎誠, 宮田博志, 中島清一, 藤原義之, 西田俊朗, 森正樹, 土岐祐一郎, 富山佳昭. 血小板無力症の胃癌患者に対し腹腔鏡補助下胃全摘術を施行した1例. 日本臨床外科学会雑誌増刊号 2009; 70:763
 - 35) 杉原清香他、分娩後出血に対し、活性型第VII因子製剤の投与が有効であった血小板無力症. 臨床血液 2008;49(1):46-50.
 - 36) Treatment of Glanzmann's Thrombasthenia: A Prospective Observational Report (Registry ID:F7GLANZ), Observational Registry Report, Synopsis. Novo Nordisk A/S, 2010 Feb.
 - 37) William's Hematology, 7th ed. Lichtman 他編、McGraw-Hill Medical 出版, P1802, USA, 2006.
 - 38) Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. Green 他編、Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 出版, P1371, USA, 2009
 - 39) EBM 血液疾患の治療 2005-2006. 押味和夫他編、p640, 中外医学社, 2004
 - 40) Bolton-Maggs PH 他、A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol. 2006;135(5):603-33.
 - 41) 血液凝固異常症全国調査平成20年度報告書 財団法人エイズ予防財団,2009
 - 42) 平成20年度血液凝固因子製剤必要量調査 財団法人血液製剤調査機構
 - 43) ノボセブン国内市販後調査(2000年3月~2010年2月): Glanzmann 症候群
 - 44) 藤村欣吾、血小板の機能異常: 三輪血液病学、第3版、浅井茂隆、池田康夫、内山卓(監修)、pp 1650-72、文光堂、東京、2006年
 - 45) George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. Blood 1990;75:1383-95.
 - 46) 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.
 - 47) Robinson KL, Savoie H, Street AM. Thrombotic complications in two patients receiving NovoSeven [abstract]. Haemophilia. 2000;6:349.
 - 48) 注射用ノボセブン添付文書
 - 49) ノボセブン HI 静注用添付文書
 - 50) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven®) in children vs. adults with haemophilia A. haemophilia A. 2004;10:352-9.