

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2024 年 9 月 24 日

PRESS-24-25

遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤「ノボセブン®HI 静注用シリンジ」、グランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制を新効能とする製造販売承認事項一部変更承認を取得

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 (代表取締役社長: キヤスパー ブッカ マイルヴァン、本社: 東京都千代田区) は、本日、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤であるノボセブン®HI 静注用 1 mg シリンジ、同静注用 2 mg シリンジ、同静注用 5 mg シリンジ [一般名: 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®) について、「グランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制」を新効能とする製造販売承認事項一部変更承認を取得したことをお知らせします。

ノボセブン®のグランツマン血小板無力症に係る効能又は効果は、2011 年 6 月に「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」¹⁾に基づく公知申請として、その当時の欧州における承認状況等を参考に「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」を適応症として承認されました。

その後、海外では欧州規制当局による市販後調査に関する要求事項の一環として実施されたレジストリ調査結果に基づき、欧州では 2018 年にグランツマン血小板無力症に係る効能又は効果について、血小板に対する同種抗体の保有条件が削除されるとともに、血小板を直ちに使用することが困難な場合に使用可能となるよう変更されました。米国ではレジストリ調査成績も含めてグランツマン血小板無力症に係る承認申請がなされ、2014 年に血小板に対する同種抗体の保有を条件とせず承認されました。

以上のような状況を踏まえ、2022 年 12 月に一般社団法人 日本血栓止血学会より、本薬をグランツマン血小板無力症患者に投与するにあたり、血小板に対する同種抗体の保有条件を削除することおよび血小板輸血を直ちに実施することが困難な場合にも使用可能とすることについて、厚生労働省に要望書が提出されました。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社は、欧州における承認申請資料および日本で実施した観察研究における成績、公表文献等を精査した結果、臨床試験を新たに実施することなく、それらの資料により要望内容は医学薬学上公知であると考え、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」²⁾に基づき、本薬の要望内容に係る承認事項一部変更承認申請を 2023 年 10 月に行いました。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 開発本部 本部長 マルチン ジヒマは次のように述べています。「本日、ノボセブン®が日本でも、欧州や米国と同様に、治療を必要とするグランツマン血小板無力症患者さんの出血に対し、これまでより柔軟にお使いいただけるようになったことを大変嬉しく思います。ノボセブン®はグランツマン血小板無力症患者の出血時の治療薬として承認されておりましたが、同種抗体や血小板輸血不応状態の制限があったため、一部の患者さんにはお使いいただくことができませんでした。今回、この適応症にかかる制限を削除することができたことは、血小板輸血による抗体産生等を懸念することなく速やかに出血治療が行えることとなり、患者さんの治療の選択肢が広がる能性があると期待しています。承認事項一部変更承認

申請の原動力となりました要望書を提出いただいた日本血栓止血学会の先生方の熱意とご協力に感謝いたします。」

グランツマン血小板無力症について

グランツマン血小板無力症は、血小板膜糖タンパク質であるGP IIb-IIIa の欠損または異常により血小板凝集能が障害される希少な先天性常染色体潜性出血性疾患です。GP IIb-IIIa複合体は活性化血小板上における血小板の凝集に関与しており、血小板の凝集はこの複合体とフィブリノゲンとの結合を介しています^{3,4}。グランツマン血小板無力症の有病率は一般的に約1/1,000,000と推定されていますが、アラブ人、ペルシャ人等の特定の民族集団で高いことが知られており⁵、湾岸協力理事会を構成するペルシャ湾岸6カ国における有病率は1/100,000～1/400,000と報告されています⁶。日本では、2012年および2013年に実施された先天性出血性疾患および先天性血栓性疾患に関する他の調査では、それぞれ81例および57例のグランツマン血小板無力症患者が登録されていました⁷。

グランツマン血小板無力症患者における治療は、軽度の出血に対しては局所圧迫、抗プラスミン剤の投与等が、重篤な出血や外科手術に対しては血小板輸血が実施されますが、血小板輸血を繰り返すことにより血小板やヒト白血球抗原に対する同種抗体が発現することが知られており、それにより血小板輸血不応状態となった場合にはノボセブン®が投与されていました。今回の承認事項一部変更承認により、血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適当と判断される場合にも、ノボセブン®を投与することが可能となりました。

レジストリ調査 (F7HAEM-3521試験)⁸について

フランス、アルジェリア、オランダ等の15カ国で収集された前向きレジストリ調査 (F7HAEM-3521 試験) において、グランツマン血小板無力症患者における出血エピソードおよび手術時の止血管理に対するノボセブン®の有効性および安全性が検討されました。

調査に登録された218例のうち、133例492回の入院時にノボセブン®が投与されました (94例333回は出血エピソードの治療、77例159回は手術時の止血管理が目的とされました)。出血エピソードの治療全体では78.7% (262/333回) の治療が有効と判定されました。抗血小板抗体を保有しない集団 (74.2～84.9%) および血小板輸血不応状態のない集団 (55.6～84.9%) において有効と判定された治療の割合は、既承認の抗血小板抗体を保有し血小板輸血不応状態のある集団の結果 (72.2%) と同程度でした。手術時の止血管理全体では88.1% (140/159回) の治療が有効と判定されました。出血エピソードの治療と同様に、抗血小板抗体を保有しない集団 (66.7～95.7%) および血小板輸血不応状態のない集団 (84.0～100%) において有効と判定された治療の割合は、既承認の抗血小板抗体を保有し血小板輸血不応状態のある集団の結果 (95.0%) と同程度でした。報告された有害事象には抗血小板抗体や血小板輸血不応状態の有無による明確な違いは認められませんでした。

ノボセブン® [一般名: エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)] について

ノボセブン®は遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤であり、日本においては以下の効能又は効果が承認されています。また、ノボセブン®は、日本以外にも、米国、欧州を含む90以上の国または地域で承認されています。

ノボセブン®の日本における効能又は効果、ならびに用法及び用量 (2024年9月24日現在)

(下線部: 2024年9月24日承認)

本剤は製剤に添付された専用溶解用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	用法及び効果
血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制	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

お問い合わせ先
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

100-0005
東京都千代田区丸の内 2-1-1
明治安田生命ビル

報道関係者用
Tel: 03-6266-1700
医療機関・薬局・患者様用
Tel: 0120-180363
(フリーダイヤル)

ウェブサイト:
www.novonordisk.co.jp
www.novonordisk.com

	<p>～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>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。</p>
後天性血友病患者の出血抑制	<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>
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	<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>
<u>グランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制*</u>	<p>80～120µg/kg (4.0～6.0KIU/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>

* 効能又は効果に関連する注意

<グランツマン血小板無力症>

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

○血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者

○血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不相当と判断される患者

参照資料

1. 平成22年10月25日付け薬食審査発1025第9号
2. 平成11年2月1日付け研第4号、医薬審第104号
3. Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. Blood Rev. 2002;16(3):193-202.
4. Poon MC. Clinical use of recombinant human activated factor VII (rFVIIa) in the prevention and treatment of bleeding episodes in patients with Glanzmann's thrombasthenia. Vascular Health and Risk Management. 2007;3(5):655-64.
5. Kannan M, Saxena R. Glanzmann's thrombasthenia: an overview. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(2):152-65.
6. Tarawah A, Owaidah T, Al-Mulla N, et al. Management of Glanzmann's thrombasthenia – Guidelines based on an expert panel consensus from Gulf Cooperation Council countries. J Appl Hematol. 2019; 10: 1-9.
7. 血液製剤調査機構. 平成25年度(2013年度)血液凝固因子製剤必要量調査. 血液製剤調査機構だより. 2013.
8. Poon MC. The use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia. Thromb Haemost. 2021;121:332–340.

ノボ ノルディスクについて

ノボ ノルディスクは、1923年創立のデンマークに本社を置く世界有数のヘルスケア企業です。私たちのパーパスは、糖尿病で培った知識や経験を基に、変革を推進し深刻な慢性疾患を克服することです。その目的達成に向け、科学的革新を見出し、医薬品へのアクセスを拡大するとともに、病気の予防ならびに最終的には根治を目指して取り組んでいます。ノボ ノルディスクは現在 80カ国に約 66,000人の社員を擁し、製品は約 170カ国で販売されています。日本法人のノボ ノルディスク ファーマ株式会社は 1980年に設立されました。詳細はウェブサイトをご覧ください。(www.novonordisk.co.jp)

お問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

100-0005
東京都千代田区丸の内 2-1-1
明治安田生命ビル

報道関係者用
Tel: 03-6266-1700
医療機関・薬局・患者様用
Tel: 0120-180363
(フリーダイヤル)

ウェブサイト:
www.novonordisk.co.jp
www.novonordisk.com