

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

ノボエイト® 静注用 250

ノボエイト® 静注用 500

ノボエイト® 静注用 1000

ノボエイト® 静注用 1500

ノボエイト® 静注用 2000

ノボエイト® 静注用 3000

NovoEight® for i.v. Injections

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（添付溶解液4mL）中 ノボエイト®静注用250：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250国際単位含有 ノボエイト®静注用500：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）500国際単位含有 ノボエイト®静注用1000：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1000国際単位含有 ノボエイト®静注用1500：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1500国際単位含有 ノボエイト®静注用2000：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2000国際単位含有 ノボエイト®静注用3000：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）3000国際単位含有
一般名	和名：ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Turoctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年1月17日 薬価基準収載年月日：2014年4月17日 販売開始年月日：2014年5月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363（フリーダイヤル） 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp/

本IFは2025年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	27
1. 販売名	3	8. 副作用	28
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	29
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	30
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	32
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	32
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	34
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	34
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	34
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	34
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	35
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	35
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	35
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	35
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	35
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	37
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	37
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	37
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	38
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	38
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	41
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XIII. 備考	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	43
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	43
VII. 薬物動態に関する項目	21		
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	23		
6. 代謝	24		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		
9. 透析等による除去率	24		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノボ ノルディスク社はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生され、製造工程でヒト・動物由来たん白を使用しない遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤であるツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）〔製品名：ノボエイト®静注用（以下、「本剤」）〕を開発した。

血液凝固第 VIII 因子（FVIII）は血液凝固に必須であり、FVIII が欠損した血友病 A 患者では止血が困難になる。トロンビンにより活性化された活性化型 FVIII（FVIIIa）は、活性化血小板膜上で活性化型第 IX 因子（FIXa）の補因子として作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は第 X 因子（FX）を活性化型第 X 因子（FXa）に変換する。FXa は引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。

FVIII は H 鎖（A1、A2 及び B ドメイン）並びに L 鎖（A3、C1 及び C2 ドメイン）からなるたん白質で、B ドメインは 908 個のアミノ酸から成るが、本剤は FVIII の B ドメインから 21 個のアミノ酸以外を切断した構造をもち、トロンビンによる活性化を受けてヒトの内因性の FVIIIa と同様の分子形態となることにより、血液凝固因子としての薬理作用を示す。また、本剤は市販されているヒトアルブミンを含まない全長型 rFVIII 製剤と同様の薬理的及び薬物動態的な特性を有する。

本剤の開発は、海外において 2009 年 3 月から重症型血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（NN7008-3522 試験）が開始され、同年 4 月から本邦を含む海外 15 国が参加する重症型血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NN7008-3543 試験）が開始された。

海外では欧州及び米国において、2012 年 10 月 15 日に承認申請が行われ、米国において 2013 年 10 月 15 日に、また、欧州では 2013 年 11 月 13 日に承認された。本邦では、2012 年 12 月に承認申請を行い、2014 年 1 月 17 日、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果にて承認された。

2015 年 10 月、一部変更申請承認を取得し、患者が家庭で保存する場合において、室温で保存した場合は、12 ヶ月以内まで使用することが可能となった。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤は製造工程でヒト又は動物由来たん白質を使用しない B ドメイン切断型遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤である。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用(1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 精製工程で 20nm フィルターを使用しており、ウイルス粒子などの病原性物質が最終製品に混入するリスクを低減している。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(1)電子添文 9.1.1 の（解説）」の項参照）
- 国際共同試験において、ノボエイト®を投与した安全性評価対象症例 214 例（国内 9 例、海外 205 例）中 17 例（国内 2 例、海外 15 例）（7.9%）に 26 件の副作用が認められた。その主なものは注射部位紅斑 3 件/3 例（発現症例率 1.4%）、肝酵素上昇 4 件/3 例（発現症例率 1.4%）及び発熱 2 件/2 例（発現症例率 0.9%）であった。（承認時）重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤には含有量の異なる 6 種類（250、500、1000、1500、2000、3000 国際単位）の製剤がある。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X.管理的事項に関する項目 14.保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノボエイト®静注用 250、ノボエイト®静注用 500、ノボエイト®静注用 1000、ノボエイト®静注用 1500、
ノボエイト®静注用 2000、ノボエイト®静注用 3000

(2) 洋名

NovoEight® 250、NovoEight® 500、NovoEight® 1000、NovoEight® 1500、NovoEight® 2000、NovoEight® 3000

(3) 名称の由来

NovoEight： “Novo Nordisk 社の開発した factor eight 製剤” より由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Turoctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
turoctocog alfa（INN）

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

ツロクトコグ アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～750 番目及び 1638～2332 番目のアミノ酸に相当する。ツロクトコグ アルファは 761 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 176,000）である。ツロクトコグ アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₇₄₈₀H₁₁₃₇₉N₁₉₉₉O₂₁₉₄S₆₈

分子量：約 176,000

5. 化学名（命名法）又は本質

Human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated (rINN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：N8、NN7008、NNC0155-0000-0004

rFVIII

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色透明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	-20℃±5℃	4週間	気密容器 (低密度ポリエチレン製瓶、 又は、ポリエチレンテレフタ レート製容器)	力価、比活性及び純度の減少傾向が認められ、1週間後に規格値を下回った。高分子たん白質の増加傾向が認められ、3週間後に規格値を超過した。
加速試験	-40℃±5℃	4週間		変化なし
長期保存試験	-80℃±10℃	24ヵ月		変化なし

測定項目：性状^{*}、pH^{*}、力価、比活性、含量、純度、高分子たん白質、その他類縁物質^{*}

※苛酷試験では実施せず

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) SDS-PAGE

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー








IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（用時溶解）

(2) 製剤の外観及び性状

製 剤	ノボエイト®静注用					
	250	500	1000	1500	2000	3000
形 状						
添付溶解液 (溶解液シリンジ)						
性状・剤形	本剤は凍結乾燥した白色～微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。					

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約 2（生理食塩液に対する比、生理食塩液の浸透圧を 286mOsm として算出）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル中

製 剤		ノボエイト®静注用					
		250	500	1000	1500	2000	3000
有効成分	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添 加 剤	L-ヒスチジン	6mg					
	精製白糖	12mg					
	ポリソルベート 80	0.4mg					
	塩化ナトリウム	36mg					
	L-メチオニン	0.22mg					
	塩化カルシウム二水和物	1.0mg					
	水酸化ナトリウム	適量					
	塩酸	適量					

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ中

製 剤		ノボエイト®静注用					
		250	500	1000	1500	2000	3000
添付溶解液シリンジ		日本薬局方 生理食塩液 4mL					
溶解後の有効成分濃度 (IU/mL)		62.5	125	250	375	500	750

添付溶解液はプレフィルドシリンジである。

4. 力価

発色基質定量法により求めるとき、表示力価を示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来たん白質 (HCP)、抗 FVIII モノクローナル抗体など

(2) 目的物質由来不純物

高分子たん白質、ダイマー、その他類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (光安定性)	光安定性試験ガイドラインに準じて実施 (総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上で曝光)		密封容器 (無色ガラス製バイアル) 及び 二次包装材	二次包装材中に保存した製剤は光に対して安定であった。 一次包装 (無色ガラス製バイアル) のみの製剤は、光に対して安定であったが、光に対する感受性の兆候が認められた。

測定項目：凍結乾燥粉末の性状、溶状、pH、力価、純度、含量、高分子たん白質、その他類縁物質

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40°C±2°C 75±5%RH 遮光	6 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての項目が規格内であったが、水分値、高分子タン白質、その他類縁物質は増加傾向であった。
長期保存試験	5°C±3°C 遮光	30 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての項目が規格内であった。
	30°C±2°C 75±5%RH 遮光	12 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての項目が規格内であったが、水分値及びその他類縁物質は増加傾向であった。

測定項目：凍結乾燥粉末の性状、再溶解時間、水分、溶状、pH、力価、純度、含量、高分子たん白質、その他類縁物質、不溶性微粒子*、無菌試験*

※長期保存試験のみ実施

在宅自己注射にて使用する場合の保存時の安定性

在宅自己注射にて使用する場合を想定し、保存時の安定性について以下の条件で試験を実施した。

試験結果を以下に示す。

保存条件/保存期間	保存形態	結果
5°C±3°C/遮光で 18 ヶ月保存後 30°C±2°C/75±5%RH/遮光で 12 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての項目が規格内であったが、水分値及びその他類縁物質は増加傾向であった。
5°C±3°C/遮光で 27 ヶ月保存後 40°C±2°C/75±5%RH/遮光で 3 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての項目が規格内であったが、水分値、高分子たん白質、その他類縁物質は増加傾向であった。

測定項目：凍結乾燥粉末の性状、再溶解時間、水分、溶状、pH、力価、純度、含量、高分子たん白質、その他類縁物質、不溶性微粒子、無菌試験

添付溶解液：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40°C±2°C 75±5%RH 暗所	6 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	全ての項目が規格内であり、変化はなかった。
長期保存試験	5°C±3°C 暗所	42 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	全ての項目が規格内であり、変化はなかった。
	30°C±2°C 65±5%RH 暗所	42 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	全ての項目が規格内であり、変化はなかった。

測定項目：日局試験項目に準拠

7. 調製法及び溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C±3°C	24 時間	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	全ての試験項目において、規格内であった。
30°C±2°C	24 時間	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	保存時間 4 時間のうちに高分子タン白質のわずかな増加が認められた。

測定項目：溶状、pH、力価、純度、含量、高分子たん白質、不溶性微粒子 等

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

ノボエイト®静注用 250×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

ノボエイト®静注用 500×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

ノボエイト®静注用 1000×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

ノボエイト®静注用 1500×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

ノボエイト®静注用 2000×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

ノボエイト®静注用 3000×1 バイアル（溶解液シリンジ（4mL）1 個添付）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

<ノボエイト®静注用 250、500、1000、1500、2000、3000>

バイアル	ガラス
ゴム栓	クロロブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム、プラスチック

<添付溶解液>

シリンジ	I 型ホウケイ酸ガラス
プランジャー（ゴムピストン）	プロモブチルゴム
シリンジ施栓系	プロモブチルゴム、ポリカーボネート、ポリプロピレン
ピストン棒	ポリプロピレン
バックストップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

世界血友病連盟の血友病治療ガイドライン¹⁾では、「血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤は成人では 3mL/分を超えない速度で、年齢の低い患者には 100 単位/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する。」ことが推奨されている。

臨床試験を通し本剤の投与を 1～2mL/分での注射速度で静脈内に注射した結果、急性反応を含む有害事象は生じなかったため設定した。

in vitro 試験及び臨床第 1 相試験の結果、ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え) と同等の薬理学的特性及び薬物動態が示された。さらに、本剤とルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え) の 3 つの臨床第 3 相試験成績 (NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験および NN7008-3543、Part C 試験) を比較した結果、それぞれにおいて両者の有効性及び安全性は同様であったため、本剤は有効性及び安全性においてルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え) と同じ臨床的位置づけと考えられることから、本剤の対象患者は既承認 FVIII 製剤と同様の「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」を設定した。

定期補充療法を行った 3 つの臨床試験 (NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験および NN7008-3568 試験) のプロトコールにおいて、用量・用法は「FVIII 20～40 IU/kg を 2～3 日の間隔で投与する。症例によっては、特に若年者は投与間隔を短くするか投与量を増やす必要がある¹⁾」、「血友病 A 患者では一回 25～40IU/kg を週に 3 回投与する²⁾」旨のガイドラインの記述を基に、若年患者において半減期が短い可能性も考慮して設定した。臨床試験の結果、全体における年換算出血率は 4.89 回/人・年であり、出血予防効果が示された。これは市販されている遺伝子組換え FVIII 製剤における報告と同様であり、出血時治療の患者における出血率に比し著しく低い。これらのことから、3 試験のプロトコールに準じて「定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。」を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

1 国際単位 (IU) の第 VIII 因子活性は健康人の血漿 1mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1 IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

必要な単位 (IU) = 体重 (kg) × 第 VIII 因子の目標上昇値 (%又は IU/dL) × 0.5 (IU/kg/IU/dL)

出血症状の程度に応じて必要な期間、以下の表に示す第 VIII 因子活性 (%又は IU/dL) を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/ 外科手術の種類	必要な第 VIII 因子 活性値 (%) (IU/dL)	投与の間隔 (時間) : 治療期間 (日)
<u>出血</u> 軽度 関節内出血、筋肉内出血 又は口腔内出血の早期	20~40	12~24 時間毎 : 疼痛が改善し、出血エピソードが回復するまで
中等度 より進行した関節内出血、 筋肉内出血又は血腫	30~60	12~24 時間毎 : 疼痛や急性の障害が回復するまで 3~4 日又はそれ以上
重度 生命を脅かす出血	60~100	8~24 時間毎 : 危機的状況から脱するまで
<u>外科手術</u> 小手術 抜歯を含む	30~60	24 時間毎 : 必要に応じて回復するまで
大手術	80~100 (手術前~術後)	8~24 時間毎に注射し、第 VIII 因子レベルを創傷が治癒するまで維持する。引き続き 7 日間、第 VIII 因子レベルを 30~60% (IU/dL) に維持する

(解説)

本項は、適切な本剤の使用を推進するために設定された。

必要な単位の計算式は血友病 A 患者に対する FVIII 製剤の用量設定に広く用いられており、ガイドラインにも示されている¹⁾²⁾。また、出血エピソード及び外科手術における用量の指標は欧州医薬品庁 (EMA) のヒト血漿由来及び遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤の core SmPC (Summary of Product Characteristics) のガイドライン (1999)³⁾ に基づいて、用法・用量の包括的指針として設定された。出血エピソード及び外科手術に際して、本剤を使用するときの用量設定時の指標とすること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験 ID	相	用法・用量	投与被験者数	試験デザイン
治療歴あり				
NN7008-3522 試験 (評価資料)	I	50 IU/kg (単回投与)	青年又は成人の重症型血友病 A 患者 23 例	ヒトへの最初の投与試験 血友病 A 患者を対象とした、薬物動態及び安全性を検討する、多施設、国際共同、非盲検、ヒトへの最初の投与、単回、逐次投与試験

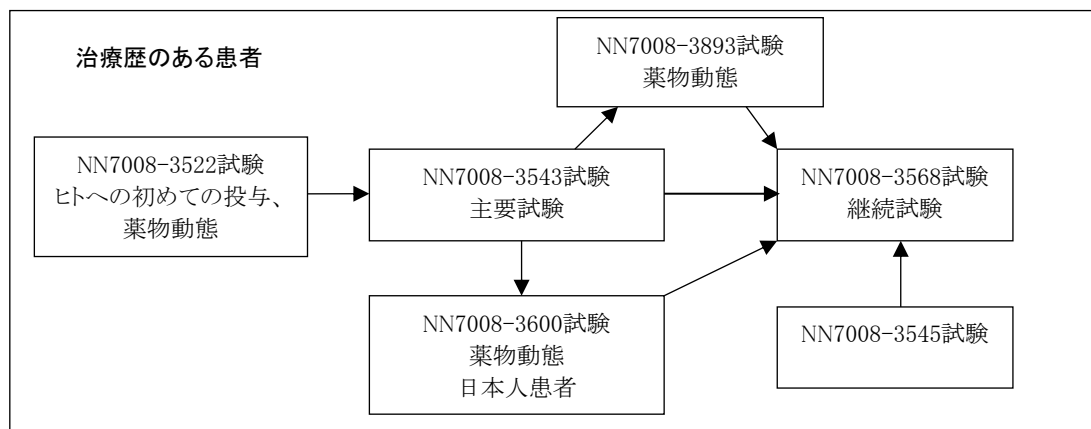
試験 ID	相	用法・用量	投与被験者数	試験デザイン
治療歴あり				
NN7008-3893 試験 (評価資料)	I	50 IU/kg (単回投与) ^a	成人の重症型血友病 A 患者 4 例	薬物動態試験 (2 ロット) 血友病 A 患者を対象とした、2 ロットのツロクトコグ アルファ単回投与後の薬物動態を検討する、多施設、非盲検試験
NN7008-3600 試験 (評価資料)	I	50 IU/kg (単回投与) ^a	成人の重症型血友病 A 患者 7 例 薬物動態：6 例	日本人被験者を対象とした薬物動態 日本人血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグ アルファの薬物動態を検討する、多施設、非盲検、単回投与試験
NN7008-3543 試験 (評価資料)	III	出血抑制： 20～40 IU/kg の 2 日に 1 回 又は 20～50 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による 薬物動態： 50 IU/kg (単回投与) 出血抑制治療 3～6 ヶ月後に行った (ただし、PK セッション前には 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた)	全試験 (サブ試験を含む)：青年及び成人の重症型血友病 A 患者 150 例 手術サブ試験：9 例 薬物動態： 22 例 (3522 試験に参加した被験者)	主要試験 血友病 A 患者を対象とした、出血抑制治療及び出血時治療におけるツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討する、多施設、国際共同、1 群、非盲検試験 本試験には、手術時及び手術期間中の出血の抑制及び治療におけるツロクトコグ アルファの有効性及び安全性を検討するサブ試験を含む。 3522 試験を完了した被験者を対象に、出血抑制治療 3～6 ヶ月実施後のツロクトコグ アルファの薬物動態を評価した。
NN7008-3545 試験 (評価資料)	III	薬物動態： 50 IU/kg (単回投与) 各被験者が試験開始前まで使用していた FVIII 製剤： 50 IU/kg (単回投与) 出血抑制： 25～50 IU/kg の 2 日に 1 回 又は 25～60 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による	合計：小児 (12 歳未満) 重症型血友病 A 患者 63 例 薬物動態：28 例	小児試験 小児血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグ アルファの安全性、有効性及び薬物動態を検討する、多施設、非盲検、非対照試験
NN7008-3568 試験 (評価資料)	III	出血抑制： 20～50 IU/kg の 2 日に 1 回 又は 20～60 IU/kg の週 3 回投与 出血時治療及び手術時治療：治験責任医師の判断による	全試験 (サブ試験を含む)： 小児、青年及び成人の重症型血友病 A 患者 187 例 ^b 手術サブ試験：2 例	継続試験 血友病 A 患者を対象とした、出血抑制治療及び出血時治療におけるツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討する、多施設、国際共同、非盲検、非無作為化、1 群、継続試験 手術時のツロクトコグ アルファの安全性及び有効性を検討するサブ試験を含む

a：3600 試験及び 3893 試験では、3543 試験の投与方法に従った出血抑制治療の後、単回投与後の薬物動態を評価した (なお、PK セッション前には 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた)。

b：本試験は継続試験であるため、本データは 2011 年 11 月 21 日時点のものである。

IU：国際単位、PK：薬物動態

ツロクトコグ アルファの臨床開発プログラムにおける被験者の流れ



(2) 臨床薬理試験

該当資料なし（薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 定期補充療法及び出血時治療における安全性及び有効性の検討⁴⁾⁵⁾⁶⁾

治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象とした、定期補充療法及び出血時治療における本剤の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照試験を 3 試験（NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験、NN7008-3568 試験）実施した。

これら 3 試験の治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）213 例（インヒビターを保有しない 12 歳以上の青年及び成人患者が 150 例、12 歳未満の小児患者が 63 例）において、第 VIII 因子インヒビターの発生は認められなかった。

213 例中 158 例/991 件の出血において、外傷性出血は小児患者で多く、自然出血は青年及び成人患者が多かった。出血の大部分は、重症度が軽度又は中等度の出血であり、最も出血が多かった部位は関節であった。

止血効果は 991 件の出血のうち、838 件（84.6%）が「著効」又は「有効」、111 件（11.2%）が「やや有効」、17 件（1.7%）が無効、25 件（2.5%）が「不明」であり、898 件（90.6%）は 1～2 回の投与で止血した。

出血部位別の止血の成功率

出血部位	出血件数	成功率 ^{注)}
関節	717	84.4%
皮下	41	87.8%
筋肉	70	85.7%
胃腸	5	60.0%
粘膜	10	90.0%
関節血症+その他部位	19	78.9%
その他	104	86.5%
不明	25	80.0%
合計	991	84.6%

注) 成功率：止血効果が「著効」又は「有効」とされた出血の件数/全出血件数

出血抑制治療（定期補充療法）における年換算の推定出血率は 4.89 回／人・年であった。

② 手術における有効性⁴⁾⁶⁾

外国人患者 11 例（青年 1 例及び成人 10 例）において 11 件の手術が行われ（大手術 10 件及び小手術 1 件）、すべての手術において止血治療は「著効」又は「有効」であった。

2) 安全性試験

① 定期補充療法及び出血時治療における安全性及び有効性の検討⁴⁾⁵⁾⁶⁾

「1」有効性検証試験①」の項参照

② 小児血友病 A 患者に対する安全性⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

NN7008-3522 試験、NN7008-3893 試験、NN7008-3600 試験、NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験、NN7008-3568 試験のカットオフ日までに報告された出血抑制の投与及び出血時の治療投与における有害事象が発現した症例数と件数を年齢層ごとに分けて評価したところ、6 歳未満では 19/31 例（61.3%）54 件、6 歳から 11 歳では 18/32 例（56.3%）46 件、12 歳以上 18 歳未満では 19/24 例（79.2%）66 件、18 歳以上では 98/127 例（77.2%）337 件であった。また、被験者当たりの 1 年間の有害事象発現件数（件／人・年）は、6 歳未満では 3.53、6 歳から 11 歳では 2.44、12 歳から 18 歳未満では 2.71、18 歳以上の成人で 2.30 であり、6 歳未満の集団では他の年齢の集団と比較して発現頻度が高かった。6 歳未満の集団で他の年齢の集団よりも多く報告された有害事象は、上気道感染（6 歳未満：16.1%（5/31 例）、6 歳以上：3.3%（6/183 例）、発熱（6 歳未満：9.7%（3/31 例）、6 歳以上：5.5%（10/183 例）、嘔吐（6 歳未満：9.7%（3/31 例）、6 歳以上：1.1%（2/183 例）及び咳嗽（6 歳未満：9.7%（3/31 例）、6 歳以上：3.8%（7/183 例）であった。インヒビターの発現はカットオフ日までどの年齢の集団群においても見られず、安全性プロファイルは小児と成人との間で違いはなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査

以下に示す特定使用成績調査が実施された。

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	使用実態下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の確認
安全性検討事項	<重要な特定されたりスク> ・インヒビター発生 ・ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応 <重要な潜在的リスク> 該当なし <重要な不足情報> ・治療歴のない患者における安全性 ・長期投与における安全性 ・小児における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血友病 A（血液凝固第 VIII 因子欠乏症）患者

実施期間	平成 26 年 8 月～令和 2 年 11 月
目標症例数	40 例
観察期間	最大 2 年間
実施施設数	18 施設
収集症例数	40 症例

特定使用成績調査（以下、「本調査」）の副作用発現割合は、5.1%（2/39 例）であり、発現した 2 例の副作用について、1 例でそう痒症（2.6%（1/39 例））、他の同一症例 1 例において硬膜下血腫（本剤投与から 23 日後）、第 VIII 因子抑制（本剤投与から 25 日後）及び抗第 VIII 因子抗体増加（本剤投与から 550 日後）各 2.6%（1/39 例）が発現した。承認時までの臨床試験（NN7008-3543 試験、NN7008-3600 試験等の併合解析）の副作用発現割合 7.9%（17/214 例）と同程度であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は下表のとおりであった。

特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	39	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
インヒビター発生*1	1 (2.6)	0
ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応*2	0	1 (2.6)

*1：MedDRA PT（後天性血友病、抗第 VIII 因子抗体増加、抗第 VIII 因子抗体陽性、抗第 VIII 因子抗体検査、抗体検査、抗体検査異常、抗体検査陽性、自己抗体陽性、自己抗体検査、薬物特異性抗体陽性、第 VIII 因子抑制、抗第 VIII 因子を有する血友病 A、抑制抗体、中和抗体、中和抗体陽性、非中和抗体陽性）及び有害事象フォームにてインヒビターと医師が判定した事象

*2：MedDRA SMQ（アナフィラキシー反応（広域）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（広域）、血管浮腫（広域）、過敏症（広域）、重症皮膚副作用（広域））及び有害事象フォームにて過敏症と医師が判定した事象

重要な不足情報について、「治療歴のない患者における安全性」に関して、1 例において、第 VIII 因子抑制、抗第 VIII 因子抗体増加、硬膜下血腫各 1 件の副作用が発現した。治療歴がある患者では、副作用発現割合が 3.0%（1/33 例）、治療歴がない患者では 20.0%（1/5 例）であった。（安全性解析対象症例数 39 例のうち、1 例は治療歴不明又は未記載であった。）

「長期投与における安全性」に関して、1 例において投与開始後 2 年目に抗第 VIII 因子抗体増加 1 件の副作用が発現した。投与開始から 1 年目まで（短期投与）の副作用発現割合は 5.1%（2/39 例）、投与開始 1 年以降 2 年目（長期投与）までの副作用発現割合は 3.7%（1/27 例）で、長期投与による副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

「小児における安全性」について、12 歳未満の小児における副作用は、患者 1 例から第 VIII 因子抑制、硬膜下血腫、抗第 VIII 因子抗体増加、各 16.7%（1/6 例）が発現し、12 歳以上での副作用発現割合は 3.0%（1/33 例）であった。以上、各重要な不足情報について該当集団とそれ以外の集団の安全性を検討した結果、特段の問題はないと考える。

② 製造販売後臨床試験

以下に示す製造販売後臨床試験が実施された。

血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制並びに治療における本剤の安全性及び有効性の検討（NN7008-3568*1）	
目的	主要な試験及び新たに出血時治療を受ける患者のサブ試験：重症型血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制（出血抑制治療の被験者のみ）並びに治療における本剤の安全性及び有効性を検討する。

	手術サブ試験：重症型血友病 A 患者を対象とした、手術中の出血の抑制及び治療における本剤の有効性及び安全性の検討																																			
安全性検討事項	該当なし																																			
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性																																			
試験デザイン	国際共同、単群、非盲検、非無作為化臨床試験																																			
対象患者	重症型血友病 A 患者																																			
実施期間	平成 21 年 10 月～平成 28 年 6 月																																			
用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>治療*2</th> <th>投与量 (IU/kg)</th> <th>投与頻度</th> <th>FVIII 活性*3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血の抑制</td> <td>20～50</td> <td>2 日に 1 回</td> <td>トラフ値\geq0.01IU/mL 又は検出限界</td> </tr> <tr> <td>出血の抑制</td> <td>20～60</td> <td>週 3 回</td> <td>トラフ値\geq0.01IU/mL 又は検出限界</td> </tr> <tr> <td>出血の治療</td> <td>20～200*4</td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>回収率\geq0.50IU/mL</td> </tr> <tr> <td>薬物動態</td> <td>50\pm5</td> <td>単回</td> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>手術 1 日目</td> <td>20～200*4</td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>トラフ値又は FVIII 活性 >0.5IU/mL</td> </tr> <tr> <td>手術 2～7 日目</td> <td>20～200*4</td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL</td> </tr> <tr> <td>手術 8 日目～ 回復の最終日</td> <td>20～200*4</td> <td>試験責任医師の判断</td> <td>各国又は地域のガイドラ イン</td> </tr> </tbody> </table>				治療*2	投与量 (IU/kg)	投与頻度	FVIII 活性*3	出血の抑制	20～50	2 日に 1 回	トラフ値 \geq 0.01IU/mL 又は検出限界	出血の抑制	20～60	週 3 回	トラフ値 \geq 0.01IU/mL 又は検出限界	出血の治療	20～200*4	試験責任医師の判断	回収率 \geq 0.50IU/mL	薬物動態	50 \pm 5	単回	該当なし	手術 1 日目	20～200*4	試験責任医師の判断	トラフ値又は FVIII 活性 >0.5IU/mL	手術 2～7 日目	20～200*4	試験責任医師の判断	推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL	手術 8 日目～ 回復の最終日	20～200*4	試験責任医師の判断	各国又は地域のガイドラ イン
	治療*2	投与量 (IU/kg)	投与頻度	FVIII 活性*3																																
	出血の抑制	20～50	2 日に 1 回	トラフ値 \geq 0.01IU/mL 又は検出限界																																
	出血の抑制	20～60	週 3 回	トラフ値 \geq 0.01IU/mL 又は検出限界																																
	出血の治療	20～200*4	試験責任医師の判断	回収率 \geq 0.50IU/mL																																
	薬物動態	50 \pm 5	単回	該当なし																																
	手術 1 日目	20～200*4	試験責任医師の判断	トラフ値又は FVIII 活性 >0.5IU/mL																																
	手術 2～7 日目	20～200*4	試験責任医師の判断	推奨されるトラフ値又は FVIII 活性 0.5 IU/mL																																
	手術 8 日目～ 回復の最終日	20～200*4	試験責任医師の判断	各国又は地域のガイドラ イン																																
IU：国際単位、FVIII：血液凝固第 VIII 因子																																				
観察期間	約 72 カ月																																			
予定症例数	有効性解析対象：187 例（うち日本人 5 例）																																			
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ FVIII インヒビター（0.6 ベセスダ単位（BU）mL 以上）の発生頻度 ・ 安全性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 ・ 有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 出血抑制治療期間中の年間出血率（出血抑制治療の被験者のみ） ➢ 出血治療時の本剤の止血効果（無効、やや有効、有効又は著効） ➢ 1 出血エピソードあたりに必要な本剤の投与回数 ➢ 出血治療時における本剤の最初の投与から出血をコントロールするまでの時間 ➢ 本剤の実用量の評価（IU/kg/出血エピソード） ➢ 出血抑制治療における本剤の実用量の評価（出血抑制治療の被験者のみ） 																																			
投与症例数	213 例（日本人症例数：5 例*5）																																			
安全性解析対象症例数	213 例（日本人症例数：5 例*5）																																			
有効性解析対象症例数	213 例（日本人症例数：5 例*5）																																			
備考	<p>*1：本試験は、国際共同第 III 相試験（NN7008-3543 試験）、国内薬物動態試験（NN7008-3600 試験）等の試験を治験として開始したが、製造販売承認を取得後、製造販売後臨床試験に移行した。</p> <p>*2：被験者が 1 回に受ける治療は、これらの治療の中の 1 つのみとする。</p>																																			

	<p>*3：用量調整は FVIII 活性トラフ値、手術中の持続注入の場合は FVIII 活性及び各被験者における出血等の臨床上的有効性評価に基づいて行う。</p> <p>*4：1 日の総投与量は 200IU/kg を超えないこととする。</p> <p>*5：日本人症例 5 例について、3 例は NN7008-3543 試験完了後に NN7008-3600 試験へ移行後、本試験の主要な試験に参加、残り 2 例は NN7008-3543 試験から本試験の主要な試験に参加した。</p>
--	--

製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）の副作用発現割合は 3.8%（8/213 例）であり、2 例以上発現した副作用は、関節障害 0.9%（2/213 例）であった。承認時までの本試験の副作用発現割合 1.1%（2/187 例）と大きく異ならなかった。なお、本試験において日本人の副作用発現はなかった。また、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

人血液凝固第 VIII 因子

ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

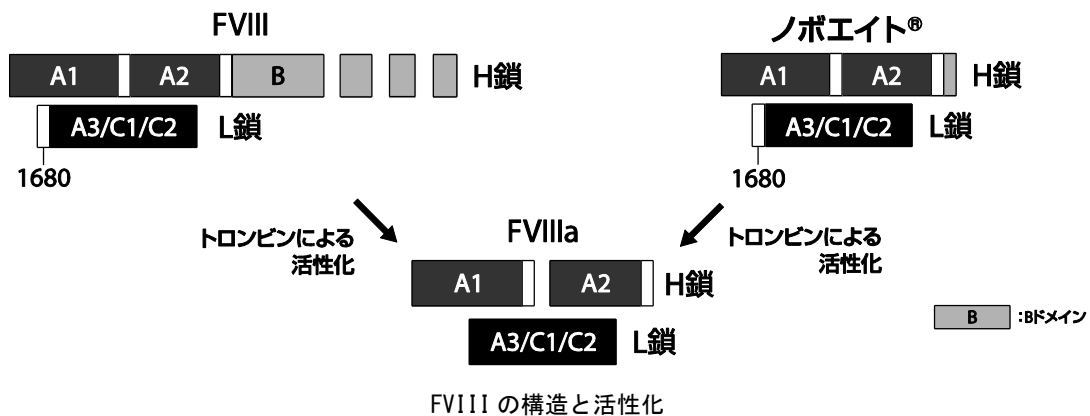
オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) は血液凝固に必須であり、FVIII が欠損した血友病 A 患者では止血が困難である。トロンビンにより活性化された活性型 FVIII (FVIIIa) は、活性化血小板膜上で活性型第 IX 因子 (FIXa) の補因子として作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は第 X 因子 (FX) を活性型第 X 因子 (FXa) に変換する。引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。

FVIII は H 鎖 (A1、A2 及び B ドメイン) 並びに L 鎖 (A3、C1 及び C2 ドメイン) からなるたん白質で、B ドメインは 908 個のアミノ酸から成るが、本剤は FVIII の B ドメインから 21 個のアミノ酸以外を切断した構造をもち、トロンビンによる活性化を受けたヒトの内因性の FVIIIa と同様の分子形態となることにより、血液凝固因子としての薬理作用を示す。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血友病 A マウスにおける止血効果

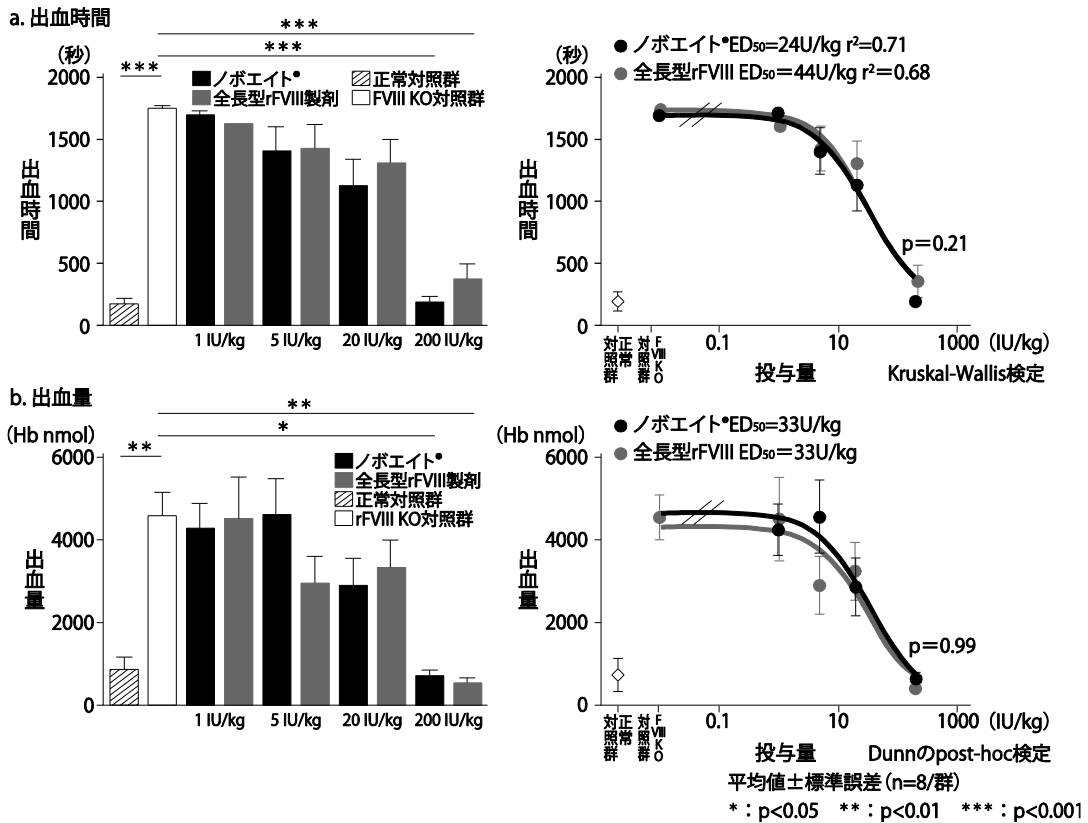
血友病 A マウス (FVIII ノックアウト: FVIII-KO) の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた。

① 尾出血モデルにおける止血 (マウス)¹⁰⁾

FVIII-KO マウス (雌雄各 4 匹/群) 及び正常 C57BL/J6 マウス (雌雄各 4 匹/群) を 1% ペントバルビタール腹腔内投与により麻酔し、FVIII-KO マウスの 8 群に対し、本剤又はルリオクトコグ アルファ (以下、「全長型 rFVIII」) をそれぞれ 1、5、20 及び 200 IU/kg 投与した。さらに、FVIII-KO マウス及び C57BL/J6 マウスの各 1 群に対し、本剤用の溶媒を投与した。

被験薬投与後 5 分に尾先端 4mm の部位を切断し出血させた後、試験管中の生理食塩水 (37°C、14mL) に尾部を浸し、出血時間及び出血量を 30 分間測定した。

その結果、FVIII-KO マウスの溶媒投与群の出血時間及び出血量は、正常な C57BL マウス群に比較して有意な増加を示した。本剤及び全長型 rFVIII の 200 IU/kg 投与により、FVIII-KO マウスの出血時間及び出血量は正常レベルとなった (FVIII-KO マウスの対照群と比較して、 $p < 0.05$)。

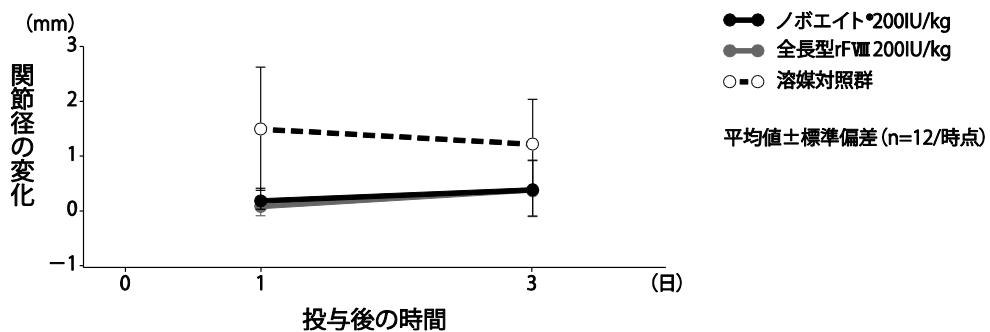


FVIII-KO マウスにおける出血時間及び出血量に関する用量反応性 (左) 及びシグモイド曲線 (右)

② 膝関節損傷モデルにおける止血 (マウス)¹¹⁾

FVIII-KO マウス (雌雄各 12 群) に本剤 (200 IU/kg)、全長型 r FVIII (200 IU/kg) 又は本剤用の溶媒を関節出血誘発 5 分前に尾静脈から静脈内投与し、試験第 0 日の被験薬静脈内投与後 5 分に、麻酔下で 30G の注射針を関節腔に穿刺し、出血を誘発し、試験 1 日及び 3 日目に各群雌雄各 6 匹のマウスを安楽死させた。

出血誘発時及び安楽死の直前に、膝関節の直径を測定した。その結果、試験 3 日の FVIII-KO マウスの膝関節の直径 (mean±SD) は、溶媒対照群 (haemophilic control) では 1.23±0.94 mm であったのに対し、本剤投与群及び全長型 r FVIII 投与群では、それぞれ 0.32±0.39 mm (p<0.01) 及び 0.25±0.39 mm (p<0.001) と、有意に小さかった。本剤投与群及び全長型 r FVIII 投与群間に有意差はみられなかった。



本剤及び全長型 r FVIII 投与後の関節径の変化

また、安楽死処置時に各動物の膝関節を顕微鏡下で観察し、膝関節に誘発した出血を Valentino の Visual bleeding score (VBS) によりスコア化した。

その結果、FVIII-KO マウスの VBS (mean±SD) は、溶媒対照群では 2.04±1.30 であったのに対し、本剤投与群及び全長型 rFVIII 投与群では、それぞれ 0.58±0.93 (p<0.001) 及び 0.50±1.06 (p<0.001) と、有意に低かった。

Valentino の Visual bleeding score (VBS)¹²⁾

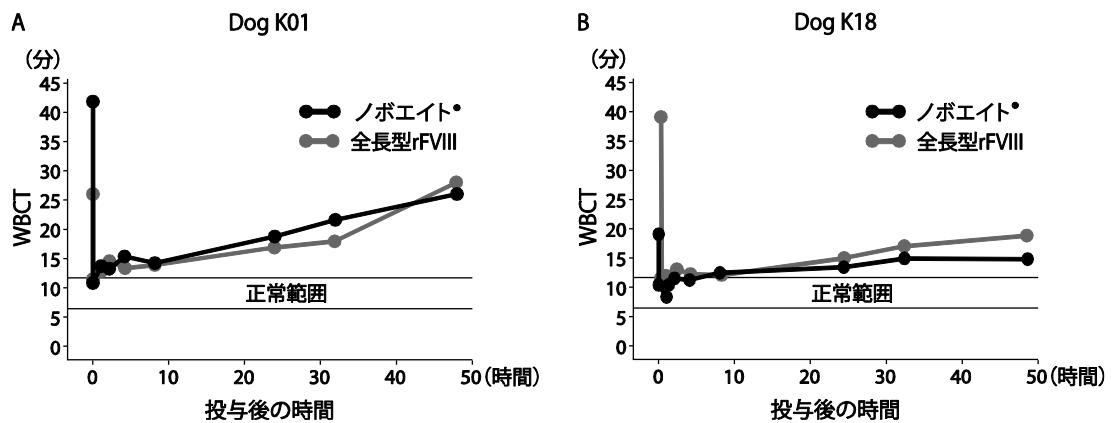
スコア	関節囊	関節腔内の血液の有無
0	膨満なし	認めず
1	膨満なし	認める
2	膨満あり緊張なし	認める
3	膨満あり緊張あり	認める

2) 血友病 A イヌにおける全血凝固時間及びトロンボエラストグラフィの評価¹³⁾

2頭の血友病 A イヌ (K01 及び K18) を使い、2 日間の間隔を置いてクロスオーバーデザインで投与を行った。本剤又は全長型 rFVIII (それぞれ 100 IU/kg) を、投与容量 0.5 mL/kg、投与速度 0.7 mL/分で橈側皮静脈内に注入した。全血凝固時間 (WBCT : Whole Blood Clotting Time) を測定した。

WBCT は 28℃ で 2 本のチューブを使用して実施した。1 mL シリンジ中に全血 1 mL を採取し、2 本のシリコン処理した試験管に均等に配分した。1 本目の試験管を 30 秒ごとに傾け、凝血塊形成後、2 本目の試験管を 30 秒ごとに傾け観察した。2 本目の試験管における凝血時間をエンドポイントとした。

その結果、本剤及び全長型 rFVIII はともに静脈内注入により WBCT を正常化できることが示された。



2頭の血友病 A イヌ (K01 及び K18) におけるクロスオーバー法による本剤及び全長型 rFVIII 投与時の WBCT

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

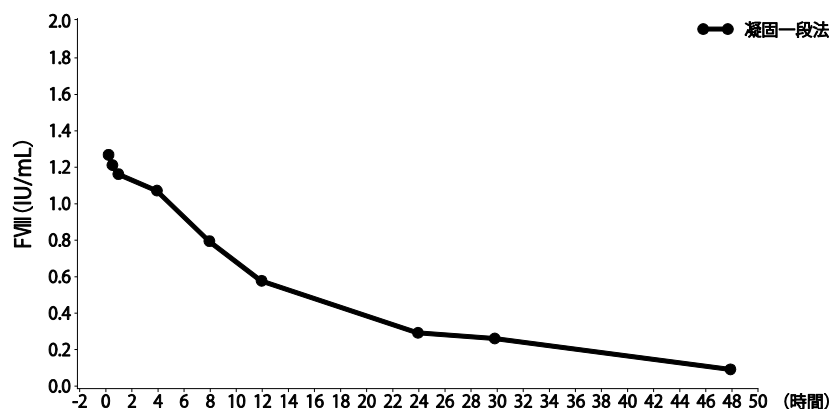
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 重症型血友病 A 患者における薬物動態

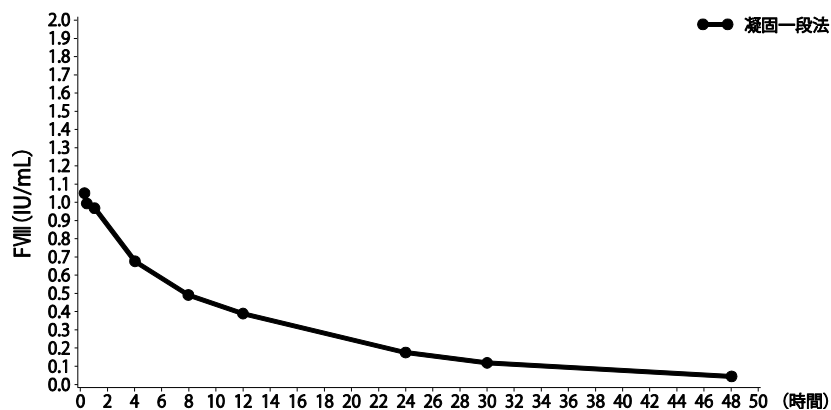
- ① 12歳以上の日本人及び外国人の重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象に、本剤（50 IU/kg）を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	日本人 ⁹⁾	外国人 ⁷⁾
症例数	6	20
回収率 (IU/mL) / (IU/kg)	0.024 ± 0.005	0.020 ± 0.002
AUC (IU・h/mL)	23.14 ± 10.81	14.22 ± 3.75
t _{1/2} (h)	12.61 ± 5.07	10.83 ± 4.95
C _{max} (IU/mL)	1.38 ± 0.37	1.07 ± 0.16

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD



重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移 (日本人)

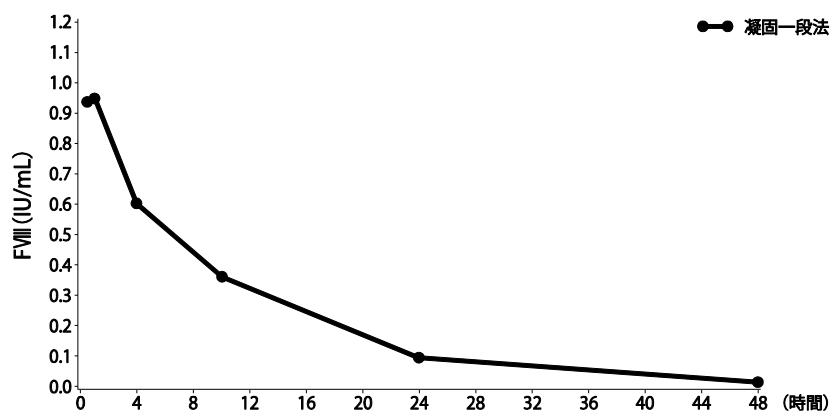


重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移 (外国人)

- ② 外国人小児の重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%以下）を対象に、本剤（50 IU/kg）を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	6 歳未満 ⁵⁾	6 歳以上 12 歳未満 ⁵⁾
症例数	14	14
回収率 (IU/mL) / (IU/kg)	0.018 ± 0.007	0.020 ± 0.004
AUC (IU・h/mL)	9.89 ± 4.14	11.09 ± 3.73
t _{1/2} (h)	7.65 ± 1.84	8.02 ± 1.89
C _{max} (IU/mL)	1.00 ± 0.58	1.07 ± 0.35

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD



重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移 (外国人小児)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

<参考>

雄性 C57Bl/6 系マウスに ^{125}I 標識ツロクトグ アルファを投与した時、放射能の多くが肝臓をはじめに腎臓、肺及び脾臓といった血流量の多い臓器に認められた。甲状腺を除く全組織において放射能の組織/血液比は全観察期間を通じて 1 未満であり、 ^{125}I 標識ツロクトグ アルファは特定の組織に蓄積しないことが示唆された。甲状腺においては投与後 30 分以降、放射能の組織/血液比が高値を示したが、これは恐らく遊離したヨウ素の放射能を反映したものと考えられた。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

ツロクトコグアルファは B ドメイン一部除去遺伝子組換え FVIII であり、除去部位以外の構造は内因性ヒト FVIII と同一である。血友病 A 患者における推定臨床用量は、健康なヒトの FVIII 活性を模倣しうる用量である。またツロクトコグアルファの代謝経路は内因性 FVIII と同じであると考えられている^{14) 15) 16)}。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>

ツロクトコグアルファの排泄経路は内因性 FVIII と同じであると考えられる。分布試験においてマウスに ¹²⁵I 標識ツロクトコグアルファを投与した際、肝臓、腎髄質及び膀胱で高い放射能が認められ、標識体は尿中及び糞中に排泄されることが示唆された。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 患者の血中に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率や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。

（解説）

本項は血液凝固第 VIII 因子製剤に共通の注意事項である。

血友病患者では、第 VIII 因子が欠損または低下しているため、血液凝固第 VIII 因子製剤を繰り返し投与することにより、第 VIII 因子に対する抗体（インヒビター）が発生することがある。インヒビターが発生した場合、血液凝固第 VIII 因子製剤を投与しても期待する止血効果が得られなくなる可能性がある。

8.2 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

（解説）

在宅自己注射療法（家庭療法）を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解・習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防方法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等があげられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討する。

血液凝固因子製剤の在宅自己注射時に発生が懸念される緊急性を要する有害事象として、ショック及びアナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応、重症出血、不十分な止血効果、注射用量過誤などが挙げられる。在宅において、患者に何らかの有害事象が発生した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の有効成分であるツロクトグ アルファ (遺伝子組換え) はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造されている。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで CHO 細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

本剤は5段階の精製工程 [界面活性剤処理、イムノアフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、ナノフィルトレーション (20nm のフィルターを使用)、ゲル濾過] を実施しており、ハムスター細胞由来のたん白質は十分に除去され、規格値以下に管理している。しかしながら、ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、ごく微量に残存するハムスター細胞由来のたん白質によって重篤な過敏症状の発現につながる恐れがある。従って、このような患者に投与する場合は観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は直ちに適切な処置が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 本剤の成分又は他の第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分 (「IV. 2. 製剤の組成」参照) や他の第 VIII 因子製剤 (「X. 6. 同一成分・同効薬」参照) に過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症発現の可能性がある。これらの患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与し、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は直ちに適切な処置を行う必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施されていない。

(解説)

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることから医薬品の副作用が発現しやすくなる。また、10～49歳に比べて、60歳以上ではインヒビター発生率が2倍程度高かったという報告¹⁷⁾があることから、高齢者ではインヒビターの発生頻度が高くなる可能性があり、十分に注意する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」 参照

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

じん麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

他の血液凝固第 VIII 因子製剤の記載に準じて本項を記載した。

本剤の開発段階において、国内外で実施された臨床試験ではショック及びアナフィラキシーの報告はなかった。しかしながら、血液凝固第 VIII 因子製剤等のたん白製剤では、一般的にアナフィラキシーを含むアレルギー反応が起こることがあり、十分注意が必要である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹	
肝 臓	肝酵素 (ALT、AST 等) 上昇		
循 環 器		高血圧、心拍数増加、洞頻脈	
精神神経系		めまい、頭痛、不眠症	
筋・骨格		筋骨格硬直	
注 射 部 位	注射部位反応 (紅斑等)		
そ の 他		浮腫、発熱、疲労、熱感	インヒビター発生

(解説)

インヒビター (頻度不明) : 市販後において、国内でインヒビターが発生した症例が報告されたことから設定した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用発現件数
214 例	17 例	7.9%	26 件

副作用の種類	副作用発現		備考
	症例数 (%)	件数	
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.8)	8	
注射部位紅斑	3 (1.4)	3	
熱感	1 (0.5)	1	
発熱	2 (0.9)	2	
疲労	1 (0.5)	1	
末梢性浮腫	1 (0.5)	1	
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.9)	5	
誤用量投与	4 (1.9)	4	
挫傷	1 (0.5)	1	
臨床検査	4 (1.9)	5	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	(肝酵素上昇)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	(肝酵素上昇)
肝酵素上昇	2 (0.9)	2	
心拍数増加	1 (0.5)	1	日本人
血管障害	2 (0.9)	2	
リンパ浮腫	1 (0.5)	1	日本人
高血圧	1 (0.5)	1	
神経系障害	2 (0.9)	2	
頭痛	1 (0.5)	1	
浮動性めまい	1 (0.5)	1	日本人
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1	
筋骨格硬直	1 (0.5)	1	日本人
心臓障害	1 (0.5)	1	
洞性頻脈	1 (0.5)	1	
精神障害	1 (0.5)	1	
不眠症	1 (0.5)	1	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	1	
発疹	1 (0.5)	1	

MedDRA/J 15.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。

(解説)

本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。

14.1.2 他の製剤と混注しないこと。

(解説)

他剤との混注や配合変化に関するデータはない。配合変化が起こる可能性や、効果に影響する可能性があるので、他の製剤との混注は行わないこと。

14.1.3 溶解後の保存

(1) 溶解後は直ちに使用すること。

(2) 溶解後、2～8℃で保存する場合は24時間以内に使用すること。30℃以下で保存する場合は4時間以内に使用すること。30℃以下で4時間を超えて保存する場合、分解物が認められる可能性がある。

(3) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。

(解説)

14.1.3 (1) 溶解後は直ちに使用すること。すぐに使用できない場合は、「VIII. 11. 適用上の注意 14.1.3 (2)」に従って保存すること。

14.1.3 (2) 溶解後、すぐに使用できない場合は上記に従い、汚染に十分注意して保存すること（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」参照）。

14.1.3 (3) 溶解後の液は、細菌汚染等を防ぐため、バイアル中に保存する。また、溶解の際に使用したバイアルアダプターとシリンジはつけたままにする。

14.1.4 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(解説)

使用後の残液は溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性があるため、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

溶解時に沈殿・混濁が認められるものや溶解後に凍結したものは使用しないこと。

(解説)

本剤の溶解後の液は無色澄明～微乳白色である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないこと。また、溶解後に凍結した場合、凍結により成分が変化している可能性があるため使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましい。

ただし、冷蔵庫から取り出して 40℃以下で保存した場合、使用期限を超えない範囲で以下の期間内は使用できる。

- ・30℃を超えない場合、冷蔵庫から取り出して 12 ヶ月以内
- ・30℃を超えた場合、冷蔵庫から取り出して 3 ヶ月以内

(解説)

本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」であるが、家庭で保存する場合は上記の方法で保存することができる。本剤の長期安定性試験により使用期限内 (24 ヶ月) に 30℃で保存した場合、6 ヶ月間の安定性が確認されている。(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照)

14.3.2 冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

(解説)

再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されておらず、温度の変化が安定性に影響を与える可能性がある。室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないよう、指導すること。

14.3.3 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

(解説)

本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭での保管に際しては、当該患者及び保護者以外の家族の誤用を避けるため、十分注意する必要がある。

14.3.4 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

(解説)

本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存する。

14.3.5 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

(解説)

本剤にはバイアルアダプター、翼付針等の医療機器が添付されている。適切な廃棄方法を患者に指導する必要がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

(解説)

本剤は von Willebrand 因子を含んでおらず、von Willebrand 病の治療は適応ではない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

雄性カニクイザルで実施した安全性薬理の検討において、行動・自律神経系及び神経学的な検討、呼吸数又は呼吸深度、腎機能パラメータ、血圧、心拍数ならびに心電図の間隔及び波形など、安全性薬理の評価パラメータに対する影響はみられなかったことから安全性上の懸念はなく、無毒性量（NOAEL）は最高用量の 5000 IU/kg/日であった。

カニクイザルにおける安全性薬理試験の要約

器官系	投与経路	用量（IU/kg/日）	性・動物数/群	特記所見
中枢神経系	静脈内	0（対照群）, 50, 1000, 5000	雄 対照群：5、本剤投与群：8	なし NOAEL：5000 IU/kg/日
呼吸器系	静脈内	0（対照群）, 50, 1000, 5000	雄 対照群：5、本剤投与群：8	なし NOAEL：5000 IU/kg/日
腎機能	静脈内	0（対照群）, 50, 1000, 5000	雄 対照群：5、本剤投与群：8	なし NOAEL：5000 IU/kg/日
心血管系	静脈内	50, 250, 500, 1250, 2500, 5000（IU/kg） （単回投与）	各用量2頭（各動物は投与時期を変えて2種の用量を投与された）	なし NOAEL：5000 IU/kg
心血管系	静脈内	0（対照群）, 50, 1000, 5000 （反復投与）	雄 対照群：5、本剤投与群：8	なし NOAEL：5000 IU/kg/日

(3) その他の薬理試験

「(2) 安全性薬理試験」の項参照

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	用量（IU/kg）	無毒性量（IU/kg）	試験結果
カニクイザル（雄）	50～5000	5000 IU/kg	ツロクトコグ アルファを50～5000 IU/kgの用量で雄性カニクイザルへ単回静脈内投与した結果、本剤による局所性及び全身性の有害作用は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	用量（IU/kg/日）	投与期間	無毒性量 ^{注)} （IU/kg/日）	試験結果
CD系ラット（雌雄）	0 50 250 1250	14日	1250	ツロクトコグ アルファに対し概して忍容性を示し、局所毒性又は全身毒性を示す所見は 1250 IU/kg/日の用量でも認められなかった。 ツロクトコグ アルファ抗体の産生がほぼ全ての投与動物で認められ、投与 8日～投与最終日にかけて曝露量が徐々に減少した。APTTの有意な延長が回復試験群動物で認められ、抗体が中和作用を有することを反映しているものと考えられた。

動物種	用量 (IU/kg/日)	投与 期間	無毒性量 ^{注)} (IU/kg/日)	試験結果
カニクイザル (雄)	0 50 1000 5000	14日	5000	ツロクトコグ アルファの 5000 IU/kg/日までの静脈内投与に対し忍容性を示した。ツロクトコグ アルファ抗体の産生が多数の投与動物で認められ、その多くは中和作用を示すものであった。中和抗体を有する全ての動物で投与10～14日にAPTTの延長が認められ、病理組織学的検査では出血傾向の増強が投与各群において認められた。

注) 免疫原性に関連しない無毒性量 (NOAEL)。免疫原性に関連した影響 (異種蛋白に対する抗体産生) に関する NOAEL は算出できなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

受胎能に関する試験は実施していないが、性成熟した雌雄ラットを用いた反復投与毒性試験において生殖器官の病理組織学的検査により受胎能に関する評価を行った。その結果、生殖器官に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験ならびにウサギを用いた静脈内投与時及び誤投与 (動脈内及び静脈周囲) 時の投与部位反応を検討する試験によって評価した。その結果、いずれの動物種においても局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：

ノボエイト®静注用 250 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト®静注用 500 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト®静注用 1000 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト®静注用 1500 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト®静注用 2000 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト®静注用 3000 ：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)：生物由来製品

2. 有効期間

30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有、

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

- 溶解方法説明書(患者用注意文書)

「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同効薬：

ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)：アドベイト®注射用

オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)：コージネイト®FS バイオセット

人血液凝固第Ⅷ因子：クロスエイト®MC 静注用、クロスエイト®M 静注用、

コンファクト®F 注射用、コンコエイト®-HT

7. 国際誕生年月日

2013年10月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日 ^{注)}	販売開始年月日
ノボエイト [®] 静注用 250	2014年1月17日	22600AMX00024000	2014年4月17日	2014年5月12日
ノボエイト [®] 静注用 500		22600AMX00025000		
ノボエイト [®] 静注用 1000		22600AMX00026000		
ノボエイト [®] 静注用 1500		22600AMX00027000		
ノボエイト [®] 静注用 2000		22600AMX00028000		
ノボエイト [®] 静注用 3000		22600AMX00029000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022年12月21日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2014年1月17日～2022年1月16日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ノボエイト [®] 静注用 250	6343440D1023	6343440D1023	123330801	622333001
ノボエイト [®] 静注用 500	6343440D2020	6343440D2020	123331501	622333101
ノボエイト [®] 静注用 1000	6343440D3026	6343440D3026	123332201	622333201
ノボエイト [®] 静注用 1500	6343440D4022	6343440D4022	123333901	622333301
ノボエイト [®] 静注用 2000	6343440D5029	6343440D5029	123334601	622333401
ノボエイト [®] 静注用 3000	6343440D6025	6343440D6025	123335301	622333501

14. 保険給付上の注意

血友病治療においては、通常の医療保険に加えて、国や自治体の定める「特定疾病療養受療証」、「小児慢性特定疾患治

療研究事業（20歳未満）」、「先天性凝固因子障害治療研究事業（20歳以上）」が利用できる。

平成26年4月17日付保医発0417第4号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。①本製剤は、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下、「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

②本製剤は、針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Srivastava, A. et al.: Haemophilia. 2013; 19: e1-47 (PMID: 22776238)
- 2) インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン, 日本血栓止血学会 学術標準化委員会 血友病部会
- 3) Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products : EMA/CHMP/BPWG/1619/1999 rev.1, 2012
- 4) 社内資料:第3相臨床試験(NN7008-3543)
- 5) 社内資料:第3相臨床試験(NN7008-3545)
- 6) 社内資料:第3相臨床試験(NN7008-3568)
- 7) 社内資料:第1相臨床試験(NN7008-3522)
- 8) 社内資料:第3相臨床試験(NN7008-3893)
- 9) 社内資料:第1相臨床試験(NN7008-3600)
- 10) 社内資料:Elm, T.: In vivo dose-response of N8 and Advate in the tail bleeding model in haemophilia A mice
- 11) 社内資料:Tranholm, M.: The effect of N8 and Advate in a joint bleeding model in haemophilia A mice
- 12) Valentino, L.A. et al.: Haemophilia. 2004; 10: 280-7 (PMID: 15086328)
- 13) 社内資料:Ezban, M.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of N8 and Advate in two Hemophilia A dogs
- 14) Sarafanov, AG et al.: J Biol Chem. 2001; 276: 11970-9 (PMID: 11278379)
- 15) Bovenschen, N et al.: Br J Haematol. 2004; 126: 722-5 (PMID: 15327526)
- 16) Lenting, PJ et al.: J Thromb Haemost. 2007; 5: 1353-60 (PMID: 17425686)
- 17) Hay, C. et al.: Blood. 2011; 117: 6367-70 (PMID: 21471523)

2. その他の参考文献

- ・日笠 聡ほか: 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン, 血栓止血誌, 14 : 350, 2003

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年11月時点において、海外ではドイツ、デンマーク、オーストリア、フランス、オランダ、スウェーデン、スイス、イタリア、ノルウェー、アメリカ、英国を含む約60カ国で販売されている。

米国の添付文書（2020年7月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2014年	販売名	NovoEight																
剤形規格	Novoeight® is available as a lyophilized powder in single-dose vials of 250, 500, 1000, 1500, 2000 and 3000 international units.																				
効能・効果	<p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Novoeight®, Antihemophilic Factor (Recombinant), is a human antihemophilic factor (human blood coagulation factor VIII (FVIII)) indicated for use in adults and children with hemophilia A for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · On-demand treatment and control of bleeding episodes · Perioperative management · Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes <p>Novoeight® is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p>																				
用法・用量	<p>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>For intravenous injection after reconstitution only.</p> <p>2.1 Dose</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dosage and duration of treatment depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition. Careful monitoring of replacement therapy is necessary in cases of major surgery or life-threatening bleeding episodes. · Each vial of Novoeight® contains the labeled amount of recombinant factor VIII in international units (IU). One IU of factor VIII activity corresponds to the quantity of factor VIII in one milliliter of normal human plasma. The calculation of the required dosage of factor VIII is based on the empirical finding that one IU of factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by two IU/dL. This relationship causes a factor of 0.5 to be present in the dose calculation formula shown below. · The required dosage can be determined using the following formula: $\text{Dosage (IU)} = \text{Body Weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII Increase (IU/dL or \% normal)} \times 0.5$ The final dose calculated is expressed as IU. · Base the dose and frequency of Novoeight® on the individual clinical response. Patients may vary in their pharmacokinetic and clinical responses [See Clinical Pharmacology (12.3)]. <p><u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u></p> <p>A guide for dosing Novoeight® for on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1. Dose to maintain a plasma factor VIII activity level at or above the plasma levels (in % of normal or in IU/dL) outlined in Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Bleeding Episodes</th> <th>Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)</th> <th>Frequency of Doses (hours)</th> <th>Duration of Therapy (days)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding</td> <td>20-40</td> <td>12-24</td> <td>At least 1 day until bleeding resolution is achieved</td> </tr> <tr> <td>Moderate Muscle bleeding, bleeding into the oral cavity or mild head trauma</td> <td>30-60</td> <td>12-24</td> <td>Until pain and acute disability are resolved (approximately 3-4 days)</td> </tr> <tr> <td>Major Life or limb threatening hemorrhage, Gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures</td> <td>60-100</td> <td>8-24</td> <td>Until resolution of bleed (approximately 7-10 days)</td> </tr> </tbody> </table>					Type of Bleeding Episodes	Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)	Frequency of Doses (hours)	Duration of Therapy (days)	Minor Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding	20-40	12-24	At least 1 day until bleeding resolution is achieved	Moderate Muscle bleeding, bleeding into the oral cavity or mild head trauma	30-60	12-24	Until pain and acute disability are resolved (approximately 3-4 days)	Major Life or limb threatening hemorrhage, Gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures	60-100	8-24	Until resolution of bleed (approximately 7-10 days)
Type of Bleeding Episodes	Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)	Frequency of Doses (hours)	Duration of Therapy (days)																		
Minor Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding	20-40	12-24	At least 1 day until bleeding resolution is achieved																		
Moderate Muscle bleeding, bleeding into the oral cavity or mild head trauma	30-60	12-24	Until pain and acute disability are resolved (approximately 3-4 days)																		
Major Life or limb threatening hemorrhage, Gastrointestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures	60-100	8-24	Until resolution of bleed (approximately 7-10 days)																		

用法・用量	<u>Perioperative Management</u>			
	A guide for dosing NovoEight® during surgery (perioperative management) is provided in Table 2. Consider maintaining a plasma factor VIII activity level at or above the plasma levels (in % of normal or in IU/dL) outlined in Table 2.			
	Table 2: Dosing for Perioperative Management			
	Type of Surgery	Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)	Frequency of Doses (hours)	Duration of Therapy (days)
	Minor Including tooth extraction	30-60	24	At least 1 day until healing is achieved
Major Intracranial, intra-abdominal, intrathoracic, or joint replacement surgery	80-100 (pre-and post-operative)	8-24	Until adequate wound healing, then continue therapy for at least 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dL)	
<u>Routine Prophylaxis</u>				
A guide for dosing NovoEight® for routine prophylaxis is included below in Table 3.				
Table 3: Dosing for Routine Prophylaxis				
Patient Population	Factor VIII Dose Required (IU/kg)	Frequency of Doses		
Adults and adolescents (≥ 12 years)	20-50	3 times weekly		
	20-40	Every other day		
Children (<12 years)	25-60	3 times weekly		
	25-50	Every other day		

欧州の添付文書（SPC）（2021年5月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2014年
販売名	NovoEight	剤形規格	Powder and solvent for solution for injection 250IU, 500IU, 1000IU, 1500IU, 2000IU, 3000IU
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). NovoEight can be used for all age groups.		
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Treatment should be under the supervision of a doctor experienced in the treatment of haemophilia. <u>Treatment monitoring</u> During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated injections. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In a single dose pharmacokinetic study in adult patients the maximum exposure (C _{max}) and the total exposure (AUC) increased with increasing body mass index (BMI) indicating that dose adjustments may be required. An increase in dose may be required for underweight patients (BMI <18.5 kg/m ²) and a decrease in dose may be required for obese patients (BMI ≥30 kg/m ²), but there is insufficient data to recommend specific dose adjustments, see section 5.2. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Also there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to Ph. Eur. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.		

	<p><u>Posology</u></p> <p>The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and the patient's clinical condition.</p> <p>The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. The activity of factor VIII in plasma is expressed either as percentage (relative to normal level human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).</p> <p>One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml normal human plasma.</p> <p><u>On-demand treatment</u></p> <p>The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula:</p> <p style="text-align: center;">Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dl) x 0.5 (IU/kg per IU/dl).</p>																								
用法・用量	<p>The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.</p> <p>In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:</p> <p>Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery</p> <table border="1" data-bbox="344 884 1452 1440"> <thead> <tr> <th>Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure</th> <th>FVIII level required (%) (IU/dl)</th> <th>Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><u>Haemorrhage</u></td> </tr> <tr> <td>Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding</td> <td>20-40</td> <td>Repeat every 12 to 24 hours, at least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing achieved</td> </tr> <tr> <td>More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma</td> <td>30-60</td> <td>Repeat infusion every 12-24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved</td> </tr> <tr> <td>Life threatening haemorrhages</td> <td>60-100</td> <td>Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>Surgery</u></td> </tr> <tr> <td><i>Minor surgery including tooth extraction</i></td> <td>30-60</td> <td>Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved</td> </tr> <tr> <td><i>Major surgery</i></td> <td>80-100 (pre- and postoperative)</td> <td>Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Prophylaxis</u></p> <p>For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A. The usual recommended doses are 20–40 IU of factor VIII per kg body weight every second day or 20–50 IU of factor VIII per kg body weight 3 times weekly. In adults and adolescents (>12 years) a less frequent regimen (40-60 IU/kg every third day or twice weekly) may be applicable. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.</p> <p><u>Surgery</u></p> <p>There is limited experience of surgery in paediatric patients.</p> <p><u>Elderly</u></p> <p>There is no experience in patients >65 years.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>For long term prophylaxis against bleeding in patients below the age of 12, doses of 25–50 IU of factor VIII per kg body weight every second day or 25–60 IU of factor VIII per kg body weight 3 times weekly are recommended. For paediatric patients above the age of 12 the dose recommendations are the same as for adults.</p>	Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure	FVIII level required (%) (IU/dl)	Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)	<u>Haemorrhage</u>			Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat every 12 to 24 hours, at least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing achieved	More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30-60	Repeat infusion every 12-24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved	Life threatening haemorrhages	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved	<u>Surgery</u>			<i>Minor surgery including tooth extraction</i>	30-60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved	<i>Major surgery</i>	80-100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl)
Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure	FVIII level required (%) (IU/dl)	Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)																							
<u>Haemorrhage</u>																									
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat every 12 to 24 hours, at least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing achieved																							
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30-60	Repeat infusion every 12-24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved																							
Life threatening haemorrhages	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved																							
<u>Surgery</u>																									
<i>Minor surgery including tooth extraction</i>	30-60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved																							
<i>Major surgery</i>	80-100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl)																							

	<p><u>Method of administration</u> Intravenous use. The recommended infusion rate for NovoEight is 1–2 ml/min. The rate should be determined by the patient’s comfort level. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p>
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法及び用量	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

米国の添付文書 (2020 年 7 月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> As hemophilia mainly affects males, there are no adequate and well-controlled studies using Novoeight® in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with Novoeight®. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. There is no reliable data on the incidences specific to the hemophilia A population.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of Novoeight® in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for Novoeight® and any potential adverse effects on the breastfed infant from Novoeight® or from the underlying maternal condition.</p>
欧州の添付文書 (SPC) (2021 年 5 月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation Animal reproduction studies have not been conducted with NovoEight. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breastfeeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.</p>

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施されていない。</p>
--

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2020 年 7 月)	<p>8.4 Pediatric Use Children have shorter half-life and lower recovery of factor VIII than adults. Because clearance (based on per kg body weight) has been demonstrated to be higher in the pediatric population, higher or more frequent dosing based on body weight may be needed. [See <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>] Safety and efficacy studies have been performed in 146 pediatric patients <18 years of age. Ninety (including all 59 PUPs) of these subjects (62%) were <6 years of age, 32 (22%) were 6 to <12 years of age, and 24 (16%) were adolescents (12 to <18 years of age). Subjects during routine prophylaxis and treatment of bleeds received Novoeight® at the dose levels described in Tables 1 and 3. A total of 1290 bleeds in 127 subjects were treated with Novoeight®. The majority of the bleeds 1162 (90%) were of mild/moderate severity. Of these 1290 bleeds, 1140 (88%) were rated excellent or good in their response to treatment with Novoeight® and in 17 (1%) the response to treatment was unknown. A total of 1100 (85%) of the bleeds were resolved with one or two injections of Novoeight®. Routine prophylactic treatment has been shown to reduce joint bleeding. [See <i>Clinical Studies (14)</i>]</p>
-------------------------	--

<p>欧州の添付文書 (SPC) (2021年5月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <u>Paediatric population</u> For long term prophylaxis against bleeding in patients below the age of 12, doses of 25–50 IU of factor VIII per kg body weight every second day or 25–60 IU of factor VIII per kg body weight 3 times weekly are recommended. For paediatric patients above the age of 12 the dose recommendations are the same as for adults. 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> The listed warnings and precautions apply both to adults and children.</p>
--	--

本邦における用法及び用量は以下のとおりである（下線部は小児に関する記載）。なお、本邦では小児への投与に関する使用上の注意は設定していない。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。
通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を隔日投与、又は20～50国際単位を週3回投与し、12歳未満の小児に対しては体重1kg当たり25～50国際単位を隔日投与、又は25～60国際単位を週3回投与する。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- 溶解方法説明書(患者用注意文書)

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/novoeight.html>

「ノボエイト®静注用」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」

VV-REG-587095_2512_5

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



ノボエイト®及び NovoEight®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。