

# 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 2013 に準拠して作成

遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤

**ノボエイト® 静注用 250**

**ノボエイト® 静注用 500**

生物由来製品

**ノボエイト® 静注用 1000**

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**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**

ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

NovoEight®

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ノボエイト®静注用 250 : 1 バイアル 250 国際単位(添付溶解液 4mL) ノボエイト®静注用 500 : 1 バイアル 500 国際単位(添付溶解液 4mL) ノボエイト®静注用 1000 : 1 バイアル 1000 国際単位(添付溶解液 4mL) ノボエイト®静注用 1500 : 1 バイアル 1500 国際単位(添付溶解液 4mL) ノボエイト®静注用 2000 : 1 バイアル 2000 国際単位(添付溶解液 4mL) ノボエイト®静注用 3000 : 1 バイアル 3000 国際単位(添付溶解液 4mL)
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 発売年月日	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 発売年月日: 2014 年 5 月 12 日
開発・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) 受付: 月曜日から金曜日まで(祝日・会社休日を除く) 午前 9 時～午後 6 時 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.novonordisk.co.jp">http://www.novonordisk.co.jp</a>

本 IF は、2015 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方法から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

# 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	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	20
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	9. 高齢者への投与	22
7. CAS 登録番号	2	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	23
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	24
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	24
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	26
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	26
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	26
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	33
11. 力価	6	7. 容器の材質	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	9. 国際誕生年月日	33
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	7	11. 薬価基準収載年月日	34
1. 効能又は効果	7	12. 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	34
2. 用法及び用量	7	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	34
VI. 薬効薬理に関する項目	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	16. 各種コード	34
2. 薬理作用	11	17. 保険給付上の注意	34
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	35
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	35
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	35
3. 吸収	16	XII. 参考資料	36
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	36
5. 代謝	16	2. 海外における臨床支援情報	38
6. 排泄	17	XIII. 備考	39
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	39
8. 透析等による除去率	17		

# 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・動物由来たん白質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。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 か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・製剤学的特性

- 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。(p.11 「2. 薬理作用-(1) 作用部位・作用機序」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。(p. 19 「5. 慎重投与内容とその理由-(1)-(解説)」参照)
- 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。

## 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:  $C_{7480}H_{11379}N_{1999}O_{2194}S_{68}$   
分子量: 約 176,000

### 5. 化学名(命名法)

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

### 7. CAS 登録番号

1192451-26-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
本品は無色澄明の液である。
- (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°C±5°C	4週間	気密容器 (低密度ポリエチレン製瓶)	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°C±5°C	4週間		変化なし
長期保存試験	-80°C±10°C	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

- (1) SDS-PAGE
- (2) 液体クロマトグラフィー

#### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

製剤	ノボエイト®静注用					
	250	500	1000	1500	2000	3000
規格	ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え) 1バイアル中					
	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
注射剤の区分	凍結乾燥注射剤(用時溶解)					
バイアルの容量	5mL					
性状	本剤は凍結乾燥した白色～微黄色の粉末または塊である。 (添付の溶解液全量で溶解後は無色澄明～微乳白色の液となる。)					

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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)

#### (3) 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

(1バイアル中)

有効成分	ノボエイト®静注用					
	250	500	1000	1500	2000	3000
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

#### (2) 添加物

(1バイアル中)

添加物	ノボエイト®静注用					
	250	500	1000	1500	2000	3000
緩衝剤 : L-ヒスチジン	6mg					
安定剤 : 精製白糖	12mg					
界面活性剤: ポリソルベート 80	0.4mg					
安定剤 : 塩化ナトリウム	36mg					
抗酸化剤 : L-メチオニン	0.22mg					
安定剤 : 塩化カルシウム二水和物	1.0mg					
pH調節剤 : 水酸化ナトリウム	適量					
pH調節剤 : 塩酸	適量					

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし



(4) 添付溶解液の組成及び容量

(1 シリンジ中)

添付溶解液	ノボエイト®静注用					
	250	500	1000	1500	2000	3000
日本薬局方 生理食塩液	4mL					

添付溶解液はプレフィルドシリンジである。

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤は添付溶解液の全量を用いて溶解する。

(1) 調製時

- 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 溶解後は、直ちに使用すること。
- 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。

(2) 保存時 (溶解後)

- 1) 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。
- 2) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。
- 3) 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。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

\* 5. 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 <sup>2</sup> 以上で曝光)		密封容器 (無色ガラス製バイアル) 及び 二次包装材料	二次包装材料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℃±2℃ 75±5%RH 遮光	6 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	変化なし
長期保存試験	5℃±3℃ 遮光	30 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	変化なし
	5℃±3℃/遮光で 18 ヶ月保存後 30℃±2℃/75±5%RH /遮光で 12 ヶ月		密封容器 (無色ガラス製バイアル)	変化なし
	30℃±2℃ 75±5%RH 遮光	12 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	変化なし

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

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ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし
長期保存試験	5°C±3°C 暗所	42ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし
	30°C±2°C 65±5%RH 暗所	42ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし

測定項目: 日局試験項目に準拠

## 6. 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たん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

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

SDS-PAGE

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

発色基質定量法により求めるとき、表示力価を示す。

## 12. 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

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. 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. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

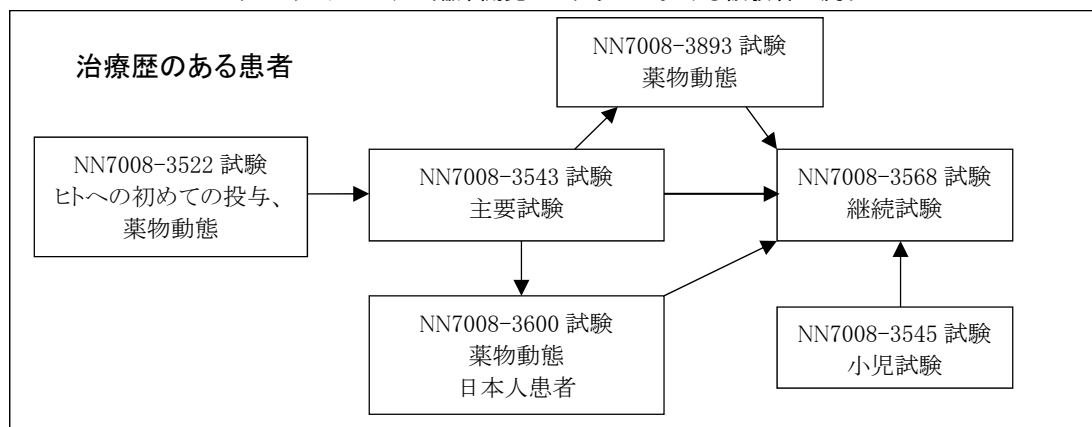
試験 ID	相	用法・用量	投与被験者数	試験デザイン
<b>治療歴あり</b>				
NN7008-3522 試験 (評価資料)	I	50 IU/kg(単回投与)	青年又は成人の重症型血友病 A 患者 23 例	<b>ヒトへの最初の投与試験</b> 血友病 A 患者を対象とした、薬物動態及び安全性を検討する、多施設、国際共同、非盲検、ヒトへの最初の投与、単回、逐次投与試験
NN7008-3893 試験 (評価資料)	I	50 IU/kg(単回投与) <sup>a</sup>	成人の重症型血友病 A 患者 4 例	<b>薬物動態試験(2 ロット)</b> 血友病 A 患者を対象とした、2 ロットのツロクトグ 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) <sup>a</sup>	成人の重症型血友病 A 患者 7 例 薬物動態:6 例	<b>日本人被験者を対象とした薬物動態</b> 日本人血友病 A 患者を対象とした、ツロクトグ 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)	<b>主要試験</b> 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	<b>小児試験</b> 小児血友病 A 患者を対象とした、ツロクトグ 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 <sup>b</sup>  手術サブ試験: 2 例	<b>継続試験</b> 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) 臨床効果

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<sup>1)2)3)</sup>

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で多かった。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 <sup>注)</sup>
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<sup>2)3)</sup>

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。

(3) 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」参照)

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

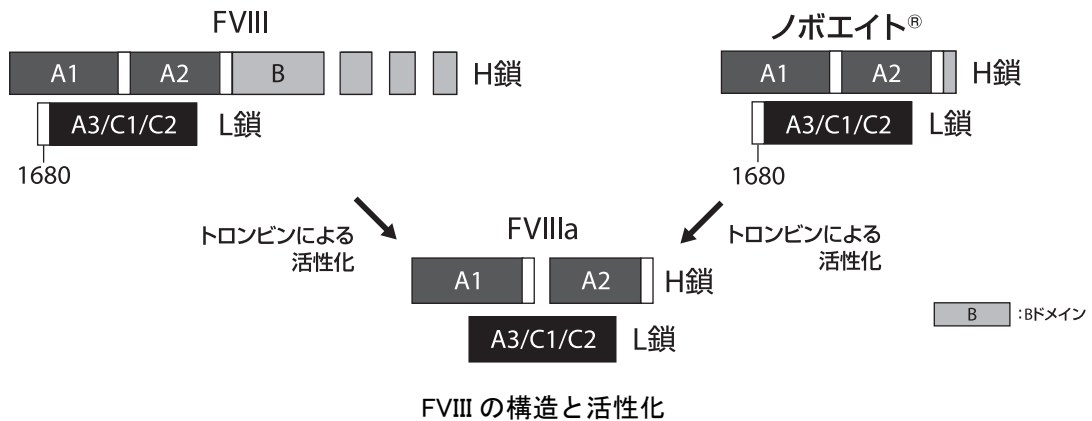
人血液凝固第 VIII 因子  
ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)  
オクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

### 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、プロトロンビンをとロンビンに変換し、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

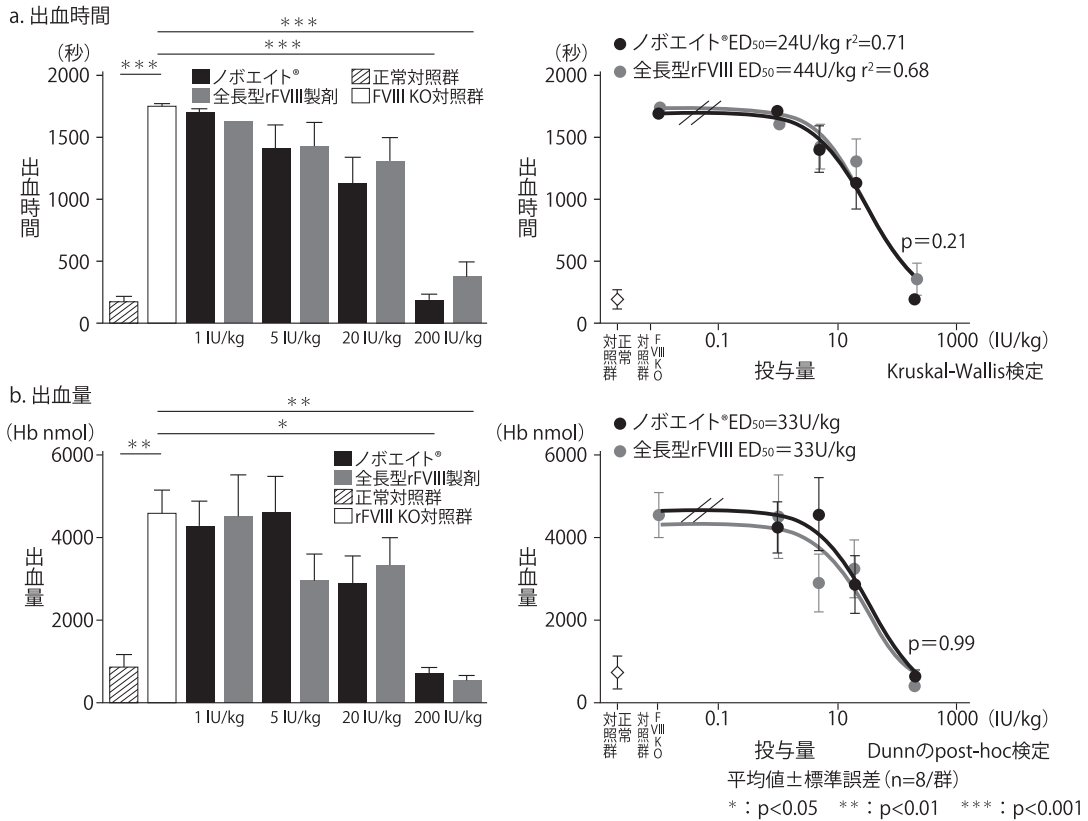
血友病 A マウス(FVIII ノックアウト:FVIII-KO)の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた。

##### ① 尾出血モデルにおける止血(マウス)<sup>4)</sup>

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℃、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、 $p < 0.05$ )。

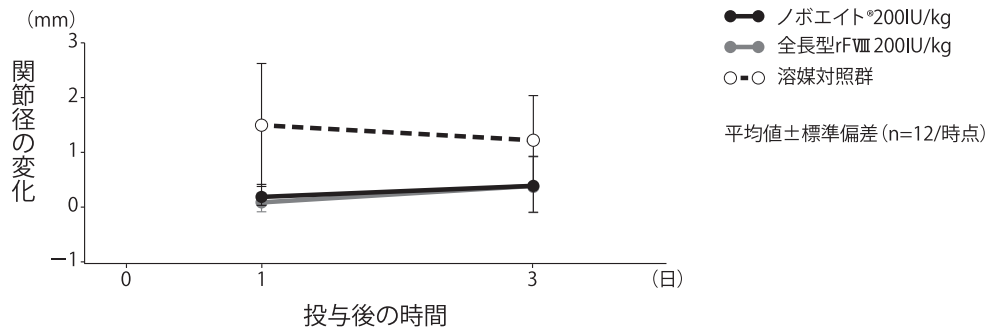


FVIII-KO マウスにおける出血時間及び出血量に関する用量反応性(左)及びシグモイド曲線(右)

② 膝関節損傷モデルにおける止血(マウス)<sup>5)</sup>

FVIII-KO マウス(雌雄各 12 群)に本剤(200 IU/kg)、全長型rFVIII(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rFVIII 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rFVIII 投与群間に有意差はみられなかった。



本剤及び全長型rFVIII 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)<sup>6)</sup>

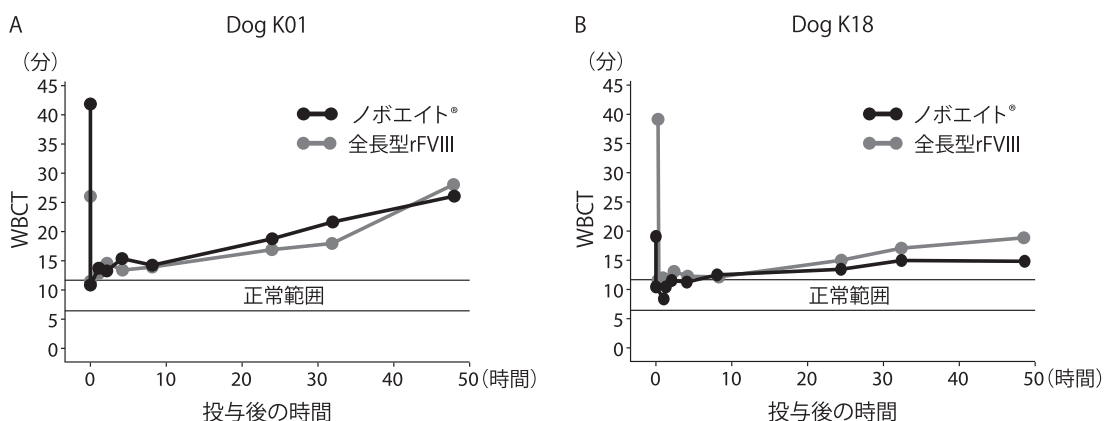
スコア	関節囊	関節腔内の血液の有無
0	膨満なし	認めず
1	膨満なし	認める
2	膨満あり緊張なし	認める
3	膨満あり緊張あり	認める

## 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<sup>7)</sup>

2 頭の血友病 A イヌ (K01 及び K18) を用い、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°C 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 1mL 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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間  
該当資料なし

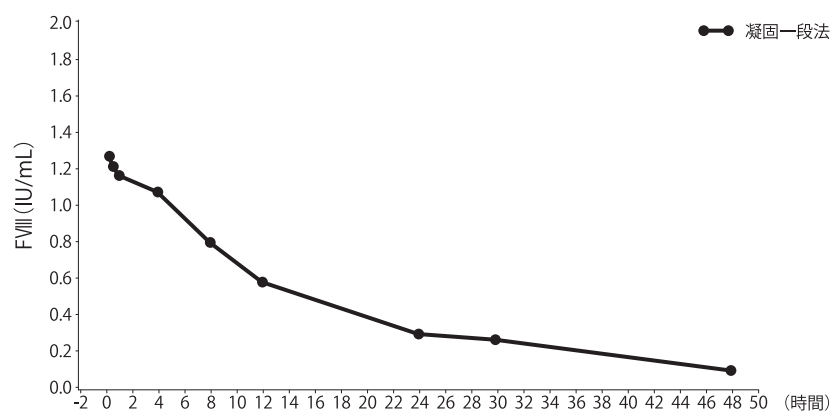
### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 重症型血友病 A 患者における薬物動態

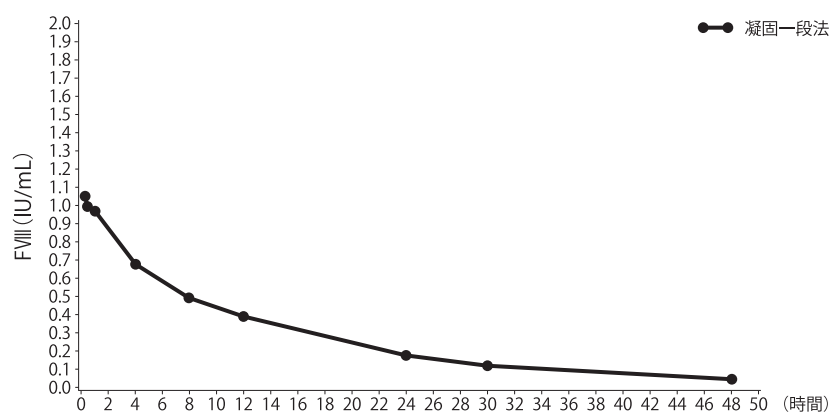
① 12 歳以上の日本人及び外国人の重症型血友病 A 患者(FVIII 活性が 1%以下)を対象に、本剤(50 IU/kg)を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	日本人 <sup>8)</sup>	外国人 <sup>9)</sup>
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)

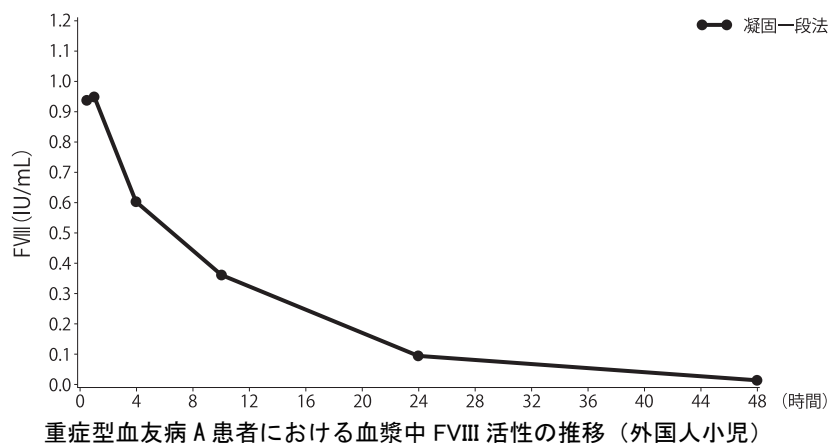


重症型血友病 A 患者における血漿中 FVIII 活性の推移 (外国人)

- 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 <sup>1)</sup>	6 歳以上 12 歳未満 <sup>1)</sup>
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 <sub>1/2</sub> (h)	7.65 ± 1.84	8.02 ± 1.89
C <sub>max</sub> (IU/mL)	1.00 ± 0.58	1.07 ± 0.35

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積  
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

3. 吸収  
該当資料なし

4. 分布  
<参考>

雄性 C57Bl/6 系マウスに  $^{125}\text{I}$  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、 $^{125}\text{I}$  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

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路  
<参考>

ツロクトグ 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 活性を模倣する用量である。またツロクトグ 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<sup>10)11)12)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種  
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比率  
該当資料なし

- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

## 6. 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 <sup>125</sup>I 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

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

1 国際単位(IU)の第 VIII 因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2IU/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。

$$\text{必要な単位(IU)} = \text{体重(kg)} \times \text{第 VIII 因子の目標上昇値(\%又は IU/dL)} \times 0.5(\text{IU/kg/IU/dL})$$

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)
<b>出血</b>		
<b>軽度</b> 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
<b>中等度</b> 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
<b>重度</b> 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
<b>外科手術</b>		
<b>小手術</b> 抜歯を含む	30～60	24 時間毎:必要に応じて回復するまで
<b>大手術</b>	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<sup>13)14)</sup>。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)<sup>15)</sup>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. 慎重投与内容とその理由

(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コグ 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。

(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. 製剤に関する項目-2.製剤の組成」参照)や他の第 VIII 因子製剤(「X. 管理的事項に関する項目-8.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。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。(「副作用」の項参照)

(解説)

血液凝固第 VIII 因子製剤等のたん白製剤では、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、他の血液凝固第 VIII 因子製剤で、アナフィラキシー様症状が報告されている。

開発段階において、国内外で実施された本剤の臨床試験では、アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応は報告されていないが、発疹等のアレルギーの可能性のある事象が報告されている。

本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症等の症状等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

(2) 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。

(3) 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国際共同治験において、本剤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)

(解説)

「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、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。



(3) その他の副作用

	1%以上	1%未満
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

(4) 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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

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

(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<sup>16)</sup>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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

(解説)

妊婦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。

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 溶解後は直ちに使用すること。
- 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)

- 1) 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。
- 2) 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ため、他の製剤との混注は行わないこと。
- 3) 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、「適用上の注意(2)保存時(溶解後)」に従って保存すること。
- 4) 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ので、使用しないこと。

### (2) 保存時(溶解後)

- 1) 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。
- 2) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。
- 3) 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)

- 1) 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. 製剤に関する項目-6. 溶解後の安定性」参照)

- 2) 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。
- 3) 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。

(3) 在宅自己注射

- \* 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が、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で12ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 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。
  - 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。
  - 4) 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)

- 1) 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ヵ月)に30℃で保存した場合、6ヵ月間の安定性が確認されている。ただし、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。  
(「IV. 製剤に関する項目-5. 製剤の各種条件下における安定性」参照)
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

## 15. その他の注意

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。

## 16. その他

## 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」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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(NOEL)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 NOEL: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 NOEL: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 NOEL: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 NOEL: 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 NOEL:5000 IU/kg/日

#### (4) その他の薬理試験

「(3) 安全性薬理試験」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	ソロクトグ 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 <sup>注)</sup> (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。
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(NOEL)。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NOELは算出できなかった。

## (3) 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。

## (4) その他の特殊毒性

### 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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 250 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 500 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 1000 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 1500 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 2000 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ノボエイト<sup>®</sup>静注用 3000 :生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

ソロクトコグ アルファ(遺伝子組換え) :生物由来製品

### \* 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

有効期間:ノボエイト製剤;製造後 30 ヶ月

添付溶解液;製造後 42 ヶ月

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃で遮光して保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

処方箋医薬品 :注意一医師等の処方箋により使用すること

#### 記録の保存

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

(解説)

本剤は生物由来製品に分類されているが、用法、効能及び効果について代替性のある血液製剤(特定生物由来製品)が存在するため医療現場の混乱を避けるという観点から、また本剤は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対する長期投与を行うという観点から、厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発 0703 第 1 号 平成 27 年 7 月 3 日付)により特定生物由来製品と同様に取り扱うことが求められている。

\* (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド:有り、くすりのしおり:有り

以下に患者用注意文書を示す。

**大切な注意です。必ずお読みください。**

**ノボエイト<sup>®</sup>静注用を注射される方へ**

1. ノボエイト静注用の種類をご確認ください。  
ノボエイト静注用には含有量の異なる6種類(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)の製剤がございます。使用される前にご確認ください。

2. ノボエイト静注用の保存に関する注意
  - 1) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意してください。
  - 2) 使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

〈溶解するまでの保存方法〉

- 1) 冷蔵庫(2～8℃)に入れ、食物などとは区別して外箱などに入れたまま、清潔にして保存してください。ただし、凍らせないようにしてください。(フリーザーの中には入れないでください。)凍った場合は使用しないでください。
- 2) 家庭では室温(30℃以下)で保存することもできます。この場合は、使用期限を超えない範囲で12ヵ月以内に使用してください。一度室温で保存したものは、再び冷蔵庫に戻さないでください。外箱などに入れたまま、直射日光を避けて保存してください。

〈溶解後の保存方法〉

- 1) 溶解後は直ちに使用してください。
- 2) 溶解後すぐに使用できない場合
  - ・ 室温で保存する場合は、4時間以内に使用してください。
  - ・ 冷蔵庫で保存する場合は、24時間以内に使用してください。
- 3) 溶解した液は感染を防ぐため、バイアルアダプターとシリンジをつけたまま、バイアル中に保存してください。シリンジに入れたまま保存しないでください。
- 4) 溶解した液を凍らせないようにしてください。凍った場合は使用しないでください。また、直射日光を避けて保存してください。

3. ノボエイト静注用の使用に関する注意

- 1) 注射時期、注射回数、注射手技などについては、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- 2) 注射する前には手指を石けんでよく洗い、溶解操作を行う場所(机の上など)は整頓し、清潔にしてください。
- 3) 溶解に際しては、必ず裏面の溶解方法説明書をお読みください。
- 4) バイアルにはいつているノボエイト静注用の粉末は白色～微黄色です。変色している場合は使用しないでください。また、溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色(わずかに不透明)です。完全に溶けなかった場合、浮遊物がある又は変色している場合は、使用しないでください。

4. 中心静脈カテーテル、ポート又は末梢ルートから投与する場合の注意

- 1) 本剤の溶解液シリンジはガラス製で標準的なルアーロックコネクタに接続するようにデザインされています。内部に管があるニードルレスコネクタ(ニードルレスバルブ)を使用した場合、溶解液シリンジが接続できないことがあります。このようなニードルレスコネクタと溶解液シリンジを接続した場合、本剤の注入ができなかったり、ニードルレスコネクタが破損することがあります。ニードルレスコネクタを使用して本剤を注入する場合には、使用するニードルレスコネクタで推奨する方法に従ってください。一部のニードルレスコネクタでは標準的なルアーロック式プラスチック製シリンジ(滅菌済み)を用いて、溶解後の溶液を吸引して使用することが推奨されています。この手順は、溶解方法説明書の「4.ノボエイト静注用の溶解」の④の手順の後に行います。
- 2) 清潔(無菌状態)にした上で投与してください。カテーテル、ポート及びニードルレスコネクタ等の使用法は医療従事者にお尋ねください。一部の中心静脈カテーテルやポートでは10mL以上のシリンジの使用が推奨されています。
- 3) 投与前又は投与後にラインをフラッシュする場合は、生理食塩液を使用してください。

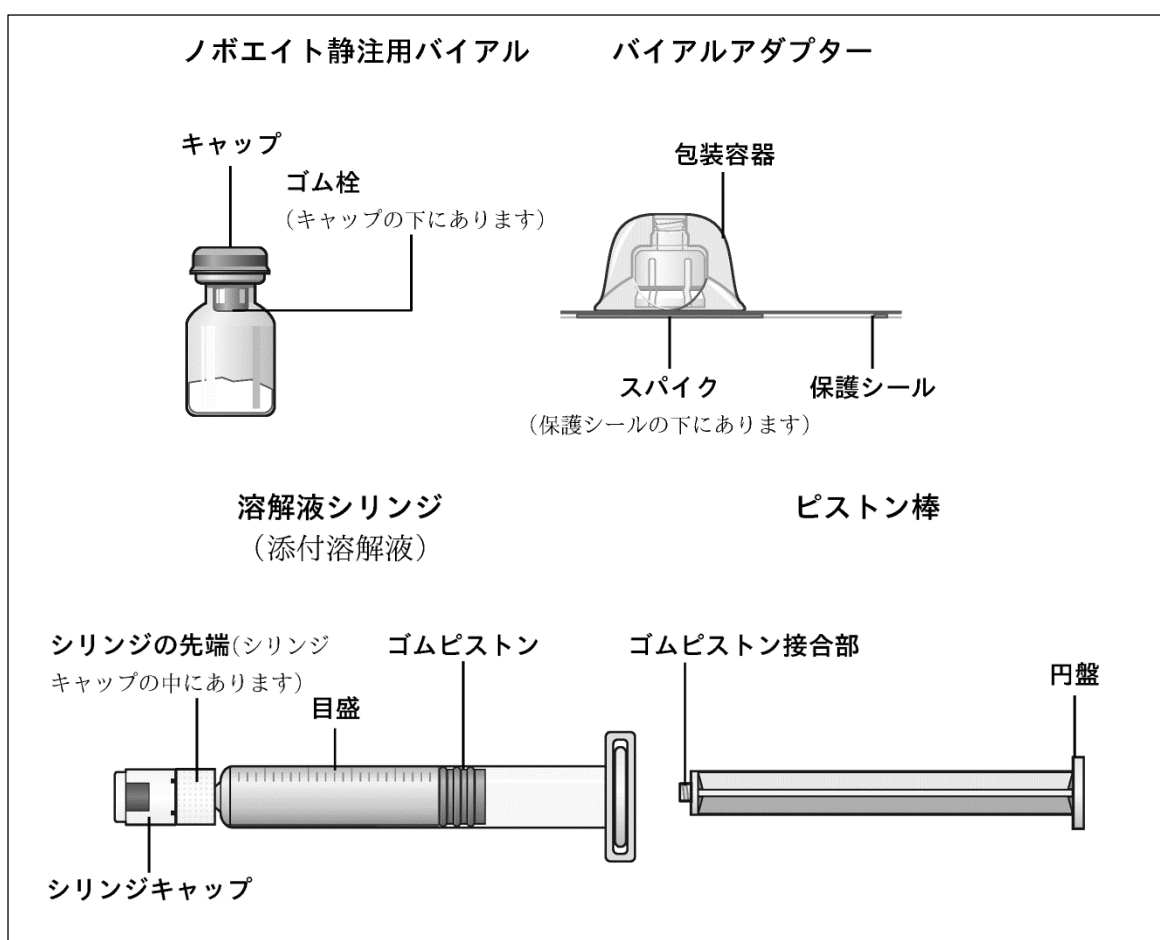
5. バイアルアダプター、翼付針、アルコール綿、絆創膏等に関する主な注意点

- 1) 1回限りの使用になっていますので再使用はしないでください。
- 2) 原則として、添付されている以外の医療機器は使用しないでください。
- 3) 万一包装等に破損や異物の付着等の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 4) 使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- 5) 包装を開封したらすぐに使用してください。
- 6) 水ぬれに注意し、直射日光及び高温・多湿を避けて保存してください。
- 7) 翼付針の針先及びシリンジ接合部分、バイアルアダプターのスパイク及びシリンジ接合部分、シリンジの先端、ピストン棒の側面及びゴムピストン接合部、絆創膏のパット部分には手指で触れないでください。

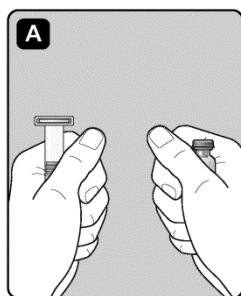
- 8) バイアルアダプター及び翼付針の使用中は破損、接合部のゆるみ及び液漏れ等について確認してください。
  - 9) アルコール綿は粘膜・創傷面には使用しないでください。目に入らないように注意してください。また、医師の治療を受けている人、本人又は家族がアレルギー体質の人、薬によりアレルギーを起こしたことがある人は使用前に医師に相談してください。
  - 10) アルコール綿・絆創膏の使用後、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等があらわれた場合は使用を中止し、主治医に相談してください。
6. 使用済みの機器の廃棄
- 使用済みの注射針、シリンジ、バイアルアダプター等は取扱いに十分注意し、医療従事者から指示された方法に従って処分してください。なお、使用後のバイアルアダプターはバイアルに接続したまま処分してください。



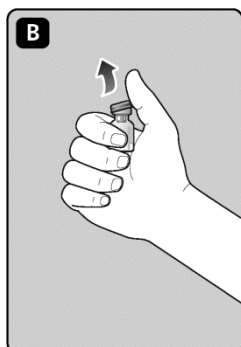
<溶解方法>



1. バイアルと溶解液シリンジの準備



- 本品を必要な数用意します。
- 使用期限を確認します。
- 製剤名と単位数を確認し、正しい製品かを確かめます。
- 手を洗います。清潔なタオル等で、きちんと手を乾かしてください。
- ノボエイト静注用の箱からノボエイト静注用バイアル(バイアル)と溶解液シリンジを取り出します。この時にはピストン棒はトレーから出さないでください(汚染を防止するため)。
- バイアルと溶解液シリンジを室温に戻します。手で握って、手のぬくもりと同じくらいになるまで温めます。



- バイアルのキャップをはずします。キャップがゆるんでいる、又はキャップがない場合は、そのバイアルを使用しないでください。
- アルコール綿でゴム栓を拭き、使用する前に数秒間、乾くのを待ちます。

**⚠ 注意**  
 ◆感染防止のため、アルコール綿でゴム栓を拭いた後は、ゴム栓に触らないようにしてください。

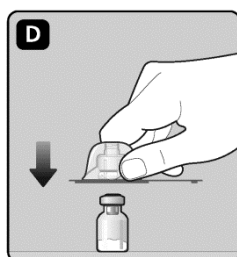
## 2. バイアルアダプターの取り付け



- ・ ノボエイト静注用輸注セットの箱からバイアルアダプターを出し、保護シールをはがします。

### ⚠ 注意

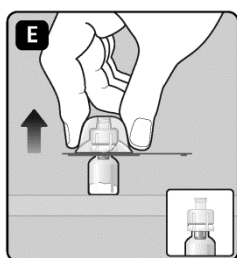
- ◆保護シールが完全に貼られていない、又は破損している場合、そのバイアルアダプターを使用しないでください。
- ◆このときにはまだ包装容器からバイアルアダプターは取り出さないでください。
- ◆針刺しや感染の可能性があるため、バイアルアダプターのスパイクには触らないでください。



- ・ 平らで固い面の上にバイアルを置いてください。
- ・ バイアルアダプターを包装容器ごとバイアルにはまるまで、上からまっすぐに、しっかりと押し込みます。

### ⚠ 注意

- ◆スパイクをゴム栓の中心部以外に差し込まないでください。また、斜めに差し込まないでください。
- ◆一度バイアルアダプターをはめ込んだら、バイアルから外さないでください。

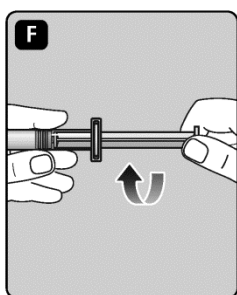


- ・ 図のように、親指と人差し指で包装容器を両側から軽くつまみ、バイアルアダプターから外します。

### ⚠ 注意

- ◆バイアルアダプターと一緒に持ち上げないように注意してください。

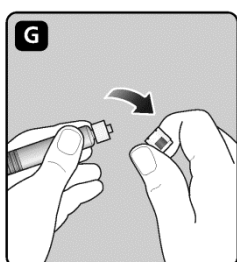
## 3. ピストン棒と溶解液シリンジの取り付け



- ・ ピストン棒を、円盤を持ってトレーから取り出し、すぐに、溶解液シリンジ内にあるゴムピストンに、抵抗を感じるまで時計回りに回して取り付けます。

### ⚠ 注意

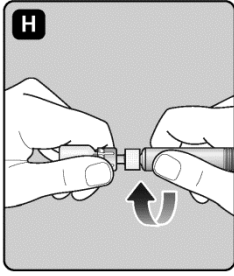
- ◆ピストン棒の円盤以外の部分に触らないように注意してください(感染防止のため)。



- ・ 溶解液シリンジのキャップ部分を折り目から外れるまで下に折り曲げ、シリンジキャップを外します。

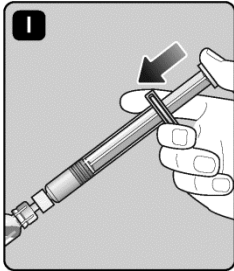
### ⚠ 注意

- ◆シリンジキャップを外すとシリンジの先端が出てきます。触らないようにしてください(感染防止のため)。
- ◆シリンジキャップがゆるんでいる、又は、キャップがついていない場合、その溶解液シリンジは使用しないでください。

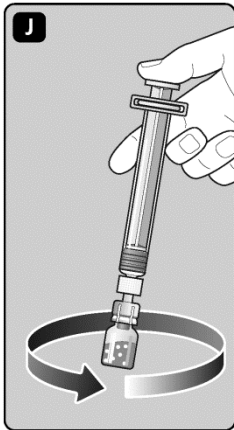


- 図のようにバイアルアダプターを押さえ、溶解液シリンジをバイアルアダプターの上部に、抵抗を感じるまで時計回りに回して取り付けます。

#### 4. ノボエイト静注用の溶解



- バイアルを下にし、溶解液シリンジを少し傾けて持ってください。
- 片方の手でバイアルをしっかり持ち、ゆっくりとピストン棒を押して、すべての溶解液をバイアルの中に注入します。



- ピストン棒を押し続けながら、粉末がすべて溶けきるまで、バイアルを静かに回します。

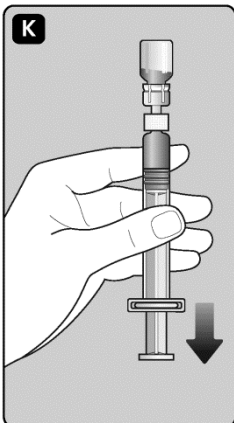
#### ⚠ 注意

◆泡立ちますので、バイアルは激しく振らないでください。

- 溶液を確認してください。通常の色は無色澄明～わずかに乳白色(わずかに不透明)です。浮遊物がある、又は変色している場合は、その溶液は使用せず、新しいものをお使いください。

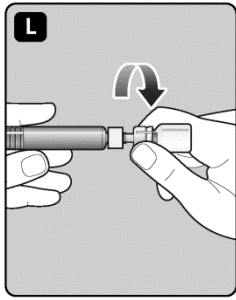
- 溶解後、すぐに注射してください。感染の原因となるおそれがあります。  
すぐに注射できない場合の保存方法は27ページの<溶解後の保存方法>を参照してください。

複数のバイアルを使用する場合は、**A** から **J** の手順を繰り返し行ってください。



- ピストン棒を完全に押した状態で、シリンジとバイアルを逆さまにします。
- ピストン棒を押すのを止め、溶液がシリンジ内に移動する間は、ピストン棒が自然と後ろに押し戻されるようにします。
- 溶液がシリンジに吸い込まれるように、ピストン棒を下に向けて引きます。
- シリンジ内に空気が入りすぎた場合は、バイアルに空気を戻してください。
- バイアルを逆さに保っている間にシリンジをやさしく指ではじき、気泡を上部に集めます。
- すべての気泡が抜けるまで、ピストン棒を静かに押しってください。

1本すべての投与が必要ではない場合は、シリンジについている目盛を使用して、主治医に指示された量をシリンジに移してください。



- ・バイアルアダプターを回し、バイアルと一緒に外してください。

**⚠ 注意**

- ◆感染防止のため、シリンジの先端には触らないでください。

## 5. ノボエイト溶液の注射

以上で注射の準備ができました。

- ・主治医から指示された方法で注射してください。
- ・2分から4分かけて、ゆっくり注入してください。

**⚠ 注意**

- ◆本剤を他の薬剤と混ぜないでください。
- ◆使用後の残液は、感染のおそれがありますので、使用しないでください。

## 6. 廃棄

- ・使用後は、医療従事者の指示に従い危険のないように廃棄してください。

**⚠ 注意**

- ◆廃棄する前に機器を分解しないでください。
- ◆本品を再使用しないでください。

- (3) 調剤時の留意点について  
該当資料なし

**5. 承認条件等**  
該当しない

- 6. 包装**  
 ノボエイト®静注用 250 ×1バイアル  
 ノボエイト®静注用 500 ×1バイアル  
 ノボエイト®静注用 1000×1バイアル  
 ノボエイト®静注用 1500×1バイアル  
 ノボエイト®静注用 2000×1バイアル  
 ノボエイト®静注用 3000×1バイアル

添付溶解液:プレフィルドシリンジ「日本薬局方 生理食塩液」 4mL×1 シリンジ付き

**7. 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	クロモブチルゴム
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

**8. 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

**9. 国際誕生年月日**  
2013年10月15日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

	製造販売承認年月日	承認番号
ノボエイト®静注用 250	2014年1月17日	22600AMX00024000
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

**11. 薬価基準収載年月日**

	薬価基準収載年月日
ノボエイト®静注用 250	2014年4月17日
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	

**12. 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

**13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

8年:2014年1月17日~2022年1月16日

**\* 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**16. 各種コード**

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ノボエイト®静注用 250	123330801	6343440D1023	622333001
ノボエイト®静注用 500	123331501	6343440D2020	622333101
ノボエイト®静注用 1000	123332201	6343440D3026	622333201
ノボエイト®静注用 1500	123333901	6343440D4022	622333301
ノボエイト®静注用 2000	123334601	6343440D5029	622333401
ノボエイト®静注用 3000	123335301	6343440D6025	622333501

**17. 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。

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 第3相臨床試験(NN7008-3545) (社内資料)
- 2) 第3相臨床試験(NN7008-3543) (社内資料)
- 3) 第3相臨床試験(NN7008-3568) (社内資料)
- 4) Elm, T.: In vivo dose-response of N8 and Advate in the tail bleeding model in haemophilia A mice (社内資料)
- 5) Tranholm, M.: The effect of N8 and Advate in a joint bleeding model in haemophilia A mice (社内資料)
- 6) Valentino, L.A. et al.: Haemophilia, 10 : 280, 2004
- 7) Ezban, M.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of N8 and Advate in two Hemophilia A dogs (社内資料)
- 8) 第1相臨床試験(NN7008-3600) (社内資料)
- 9) 第1相臨床試験(NN7008-3522) (社内資料)
- 10) Sarafanov, AG et al.: J Biol Chem, 276 : 11970, 2001
- 11) Bovenschen, N et al.: Br J Haematol, 126 : 722, 2004
- 12) Lenting, PJ et al.: J Thromb Haemost, 5 : 1353, 2007
- 13) Srivastava, A. et al.: Haemophilia, 19 : e1, 2013
- 14) 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
- 15) Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products : EMA/CHMP/BPWG/1619/1999 rev.1, 2012
- 16) Hay, C. et al.: Blood 117 : 6367, 2011

## 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

2015年4月現在、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、アメリカの日本を含む計11カ国で販売されている。

米国の添付文書(2015年3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-use vials of 250, 500, 1000, 1500, 2000 and 3000 international units.																				
効能・効果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Novoeight®, Antihemophilic Factor (Recombinant), is indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency or classic hemophilia) for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Control and prevention of bleeding episodes</li> <li>· Perioperative management</li> <li>· Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes</li> </ul> <p>Novoeight® is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p>																				
用法・用量	<p><b>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>For intravenous injection after reconstitution only.</b></p> <p><b>2.1 Dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 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.</li> <li>· Each vial of Novoeight® contains the labeled amount of recombinant factor VIII in international units (IU).</li> </ul> <p><b>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.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· The required dosage can be determined using the following formula:  <math display="block">\text{Dosage (IU)} = \text{Body Weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII Increase (IU/dL or \% normal)} \times 0.5</math> <p><b>The final dose calculated is expressed as IU/kg per IU/dL</b></p> </li> <li>· Base the dose and frequency of Novoeight® on the individual clinical response. Patients may vary in their pharmacokinetic and clinical responses.</li> </ul> <p><i>Control and Prevention of Bleeding Episodes</i></p> <p>A guide for dosing Novoeight® for the control and prevention of bleeding episodes is provided in Table 1. Dosing should aim at maintaining 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><b>Table 1: Dosing for Control and Prevention of Bleeding Episodes</b></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><b>Minor</b> 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><b>Moderate</b> 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><b>Major</b> 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> <p><i>Perioperative Management</i></p> <p>A guide for dosing Novoeight® during surgery (perioperative management) is provided in Table 2. Consideration should be given to maintaining a plasma factor VIII activity level at or above the plasma levels (in % of normal or in IU/dL) outlined in Table 2.</p> <p><b>Table 2: Dosing for Perioperative Management</b></p>					Type of Bleeding Episodes	Factor VIII Level Required (IU/dL or % of normal)	Frequency of Doses(hours)	Duration of Therapy (days)	<b>Minor</b> Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding	20-40	12-24	At least 1 day until bleeding resolution is achieved	<b>Moderate</b> 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)	<b>Major</b> 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)																		
<b>Minor</b> Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeding	20-40	12-24	At least 1 day until bleeding resolution is achieved																		
<b>Moderate</b> 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)																		
<b>Major</b> 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)
<b>Minor</b> Including tooth extraction	30-60	24	At least 1 day until healing is achieved
<b>Moderate</b> 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)

*Routine Prophylaxis*  
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 (days)
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) (2015年4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	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b> Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). NovoEight can be used for all age groups.</p>								
用法・用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b> Treatment should be initiated under the supervision of a doctor experienced in the treatment of haemophilia. <i>Previously untreated patients</i> The safety and efficacy of NovoEight in previously untreated patients have not yet been established. No data are available. <u>Posology</u> The dosage 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. The number of units of factor VIII 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). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml normal human plasma. <i>On demand treatment</i> 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: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dl) x 0.5 (IU/kg per IU/dl).</p> <p>The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. 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: Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery</p> <table border="1"> <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><u>Haemorrhage</u> 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</td> </tr> </tbody> </table>			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
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							

	More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30-60	achieved 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
	<i>Surgery</i> <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><i>Prophylaxis</i> 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 some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.</p> <p><i>Treatment monitoring</i> 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. 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. Individual patients may vary in their response to factor VIII, achieving different levels of in vivo recovery and demonstrating different half-lives.</p> <p><i>Surgery</i> There is no experience in surgery of paediatric patients.</p> <p><i>Older people</i> There is no experience in patients &gt;65 years.</p> <p><i>Paediatric population</i> 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> <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・効果、用法・用量

効能・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・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1回体重1 kg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. 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 (2015年3月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with Novoeight®. It is also not known whether Novoeight® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Novoeight® should be given to a pregnant woman only if clearly needed.</p> <p><b>8.3 Nursing Mothers</b> It is not known whether Novoeight® is excreted in human milk. Because many drugs are</p>
-------------------	--

	excreted in human milk, caution should be exercised when NovoEight <sup>®</sup> is administered to a nursing woman. Prescribe NovoEight <sup>®</sup> only if clinically indicated.
欧州の添付文書(SPC)(2015年4月)	<b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b> 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 breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.

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。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。

## (2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書(2015年3月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> 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 Clinical Pharmacology (12.3)] Safety and efficacy studies have been performed in 79 previously treated pediatric patients <16 years of age. Thirty-one of these subjects (39%) were <6 years of age, 32 (41%) were 6 to <12 years of age, and 16 (20%) were adolescents (12 to <16 years of age). All subjects received preventive treatment every other day or three times weekly at the dose levels described in Table 3. A total of 244 bleeds in 54 subjects were treated with NovoEight <sup>®</sup> . The majority of the bleeds (91%) were of mild/moderate severity, 41% of the bleeds were spontaneous and 58% of the bleeds were localized in joints. Of these 244 bleeds, 210 (86%) were rated excellent or good in their response to treatment with NovoEight <sup>®</sup> and 3 (1.2%) were rated as having no response. A total of 222 (91%) of the bleeds were resolved with one or two injections of NovoEight <sup>®</sup> . Routine prophylactic treatment has been shown to reduce joint bleeding. [See Clinical Studies (14)]
欧州の添付文書(SPC)(2015年4月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> 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. <b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> <u>Paediatric population</u> The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

本邦における用法・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、1～2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。  
通常、1回体重1 kg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

### その他の関連資料

該当資料なし

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

75-4856-03

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](http://www.novonordisk.co.jp)

