

2024年7月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号
876349

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
シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

ヌーイック® 静注用250
ヌーイック® 静注用500
ヌーイック® 静注用1000
ヌーイック® 静注用2000

ヌーイック® 静注用2500
ヌーイック® 静注用3000
ヌーイック® 静注用4000

NUWIQ® FOR I.V. INJECTION

剤 形	凍結乾燥注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1バイアル中 ヌーイック®静注用250：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250IU含有 ヌーイック®静注用500：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）500IU含有 ヌーイック®静注用1000：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1000IU含有 ヌーイック®静注用2000：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2000IU含有 ヌーイック®静注用2500：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2500IU含有 ヌーイック®静注用3000：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）3000IU含有 ヌーイック®静注用4000：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）4000IU含有
一 般 名	和名：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Simoctocog Alfa (Genetical Recombination) (JAN) simoctocog alfa (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2021年1月22日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2021年5月19日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日：2021年8月2日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：藤本製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	藤本製薬株式会社 学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：月～金 9時～17時（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujimoto-pharm.co.jp/

本 IF は、2022 年 6 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（<http://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、「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を活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。

略語表	1
-----------	---

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	2
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1) 承認条件	3
(2) 流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
(1) 和名	4
(2) 洋名	4
(3) 名称の由来	4
2. 一般名	4
(1) 和名（命名法）	4
(2) 洋名（命名法）	4
(3) ステム	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
(1) 外観・性状	6
(2) 溶解性	6
(3) 吸湿性	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8

7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
(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	11
(2) 包装	11
(3) 予備容量	11
(4) 容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	15
(3) 用量反応探索試験	16
(4) 検証的試験	16
(5) 患者・病態別試験	25
(6) 治療の使用	25
(7) その他	25

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
(1) 作用部位・作用機序	26
(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
(3) 作用発現時間・持続時間	27

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	28
(1) 治療上有効な血中濃度	28
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(3) 中毒域	30
(4) 食事・併用薬の影響	30
2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 解析方法	30
(2) 吸収速度定数	30
(3) 消失速度定数	30
(4) クリアランス	30
(5) 分布容積	30
(6) その他	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
(1) 解析方法	31
(2) パラメータ変動要因	31
4. 吸収	31

5. 分布.....	31
(1) 血液－脳関門通過性.....	31
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	31
(3) 乳汁への移行性.....	31
(4) 髄液への移行性.....	31
(5) その他の組織への移行性.....	31
(6) 血漿蛋白結合率.....	31
6. 代謝.....	31
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率.....	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31
7. 排泄.....	31
8. トランスポーターに関する情報.....	31
9. 透析等による除去率.....	31
10. 特定の背景を有する患者.....	31
11. その他.....	31

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.....	32
2. 禁忌内容とその理由.....	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	32
5. 重要な基本的注意とその理由.....	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	32
(2) 腎機能障害患者.....	33
(3) 肝機能障害患者.....	33
(4) 生殖能を有する者.....	33
(5) 妊婦.....	33
(6) 授乳婦.....	33
(7) 小児等.....	33
(8) 高齢者.....	33
7. 相互作用.....	33
(1) 併用禁忌とその理由.....	33
(2) 併用注意とその理由.....	33
8. 副作用.....	33
(1) 重大な副作用と初期症状.....	33
(2) その他の副作用.....	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	34
10. 過量投与.....	34
11. 適用上の注意.....	34
12. その他の注意.....	35
(1) 臨床使用に基づく情報.....	35
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	35

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	36
(1) 薬効薬理試験.....	36
(2) 安全性薬理試験.....	36
(3) その他の薬理試験.....	36
2. 毒性試験.....	36
(1) 単回投与毒性試験.....	36

(2) 反復投与毒性試験.....	36
(3) 遺伝毒性試験.....	36
(4) がん原性試験.....	36
(5) 生殖発生毒性試験.....	36
(6) 局所刺激性試験.....	37
(7) その他の特殊毒性.....	37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	38
2. 有効期間.....	38
3. 包装状態での貯法.....	38
4. 取扱い上の注意.....	38
5. 患者向け資材.....	38
6. 同一成分・同効薬.....	38
7. 国際誕生年月日.....	38
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.....	39
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.....	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	39
11. 再審査期間.....	39
12. 投薬期間制限に関する情報.....	39
13. 各種コード.....	39
14. 保険給付上の注意.....	39

X I. 文献

1. 引用文献.....	40
2. その他の参考文献.....	40

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	41
2. 海外における臨床支援情報.....	42

X III. 備考..... 43

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	用量で標準化した時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BU	ベセスダ単位
CL	クリアランス
C_{max}	血漿中最高濃度
$C_{maxnorm}$	用量で標準化した血漿中最高濃度
IU	国際単位
MRT	平均滞留時間
$T_{1/2}$	消失半減期
V_{ss}	定常状態の分布容積
VWF	フォン・ヴィレブランド因子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヌーイック静注用（一般名：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え））は、Octapharma AG（本社：スイス）が創製したヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fにより産生された遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤である。

本剤はBドメイン除去型で、化学修飾や他のタンパク質との融合をおこなっていない。

Octapharma AGは本来ヒトに存在する血液凝固第Ⅷ因子に近い製剤を開発するため、ヒト由来の細胞であるヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fを宿主細胞として本剤を開発した。一般的に、タンパク質は生合成過程において翻訳後修飾を受けることで機能が調節されている。タンパク質の翻訳後修飾の一つである糖鎖付加は、ヒトとハムスターやマウスでは異なることが知られている。本剤はヒト由来の細胞を用いているため、ハムスターやマウス由来の細胞を用いて産生される遺伝子組換え型製剤でみられる糖鎖であるN-グリコシルノイラミン酸（Neu5Gc）やGal α （1,3）Galは認められていない。

本剤の臨床開発プログラムは、欧州連合のガイドライン及び米国のガイドラインを考慮し策定され、2009年から開始された。

本剤は2014年7月に「血友病A患者における出血の治療と予防のための薬剤」として、欧州医薬品庁（EMA）により承認された。2015年9月には「血友病Aの成人及び小児患者における出血エピソードのオンデマンド療法及び止血管理、手術時の出血管理、出血エピソードの発現頻度を減少させるための定期補充療法」を適応として米国食品医薬品庁（FDA）により承認された。

本邦における承認申請には治療歴のある重症血友病A患者（PTP）を対象とした6つの試験と治療歴のない重症血友病A患者（PUP）を対象とした試験並びにその継続試験を用いた。このうち日本人を含む治療歴のある成人重症血友病A患者を対象とした国際共同治験GENA-21b試験を主要な試験として、藤本製薬が2020年1月に医薬品製造販売承認を申請した。2021年1月22日に、「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認された。

2021年時点では、すべての年齢層の血友病A患者における出血の治療及び予防を対象に、米国、オーストラリア及び欧州各国を含む50以上の国又は地域で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ヒト胎児由来腎細胞株 HEK293F を用いて製造された B ドメイン除去型、非修飾、非融合の遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤である。

(5ページ参照)

- (2) 血漿中消失半減期（凝固一段法）（平均値±標準偏差）は、外国人成人では 15.3±3.8 時間、日本人成人では 17.3±4.9 時間、小児では 12.5±4.2 時間を示した。

(28、30ページ参照)

- (3) 成人患者の定期補充療法（定期補充療法第Ⅰ期）における年換算出血率（全出血）の中央値は 0.0 回/人・年であり、個別化定期補充療法（定期補充療法第Ⅱ期）においては 2.04 回/人・年であった。（国際共同第Ⅲb 相臨床試験）

(17 ページ参照)

- (4) 小児患者の定期補充療法における月間出血率（全出血）の中央値は 0.156 回/人・月、月間出血率（自然出血）の中央値は 0.0 回/人・月であった。（海外第Ⅲ相臨床試験）

(20 ページ参照)

- (5) 個別化定期補充療法（定期補充療法第Ⅱ期）において、最終的に計画された投与間隔の中央値は 84.0 時間であった。（国際共同第Ⅲb 相臨床試験）

(18 ページ参照)

- (6) 出血時の治療において 1 回又は 2 回の投与で止血した出血エピソードは、成人で 79.7%、小児で 81.3%であった。（国際共同第Ⅲb 相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験）

(18、20ページ参照)

(7) 治療歴のない患者(PUP)105例におけるインヒビター発現率は26.7% (28例)であった。(海外第Ⅲ相臨床試験)

(24 ページ参照)

(8) 重大な副作用としてショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。主な副作用(1%以上)として発疹、発熱、インヒビターの発生が報告されている。詳しくは電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(33 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

250、500、1000、2000、2500、3000、4000国際単位の7つの規格があり、いずれも溶解液は 2.5mL である。

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	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
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	無	—

(2021年2月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
インヒビターの発生	ショック、アナフィラキシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ヌーイック®静注用250
ヌーイック®静注用500
ヌーイック®静注用1000
ヌーイック®静注用2000
ヌーイック®静注用2500
ヌーイック®静注用3000
ヌーイック®静注用4000

(2) 洋 名

NUWIQ® FOR I. V. INJECTION

(3) 名称の由来

New (新しい) + high IQ (高い知能) より、Nuwiqと命名した。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Simoctocog Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

simoctocog alfa (INN)

(3) ス テ ム

-cog: 血液凝固因子

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG
LLGPTIQAEV YDTVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV
LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS
ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN
HRQASLEISP ITFLTAQTLL MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL
TDSEMDVVRF DDNSPSFIQ IRSAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG
RKYKKVRFMA YDTEFTKRE AIQHESGILG PLYGEVGDG LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR
LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP LLICYKESVD
QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC
LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH KMYEDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHQA YRYRRG

L 鎖

EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL
RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS
LISYEEDQRQ GAEPKRNFKV PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC
HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT
LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKQCTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYQWAP KLARLHYS GS INAWSTKEPF
SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKH
IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN MFATWSPSKA
RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV KSLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG
KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{7459}H_{11340}N_{1992}O_{2171}S_{62}$ (タンパク質部分)

分子量：約170,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：シモクトコグ 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1～756番目及び1,649～2,332番目のアミノ酸残基に相当する。シモクトコグ アルファは、756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170,000）である。シモクトコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fにより産生される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Human-cl rhFⅧ (Human cell line derived recombinant Factor Ⅷ)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(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	結果
長期安定性試験	-70℃	24 ヵ月	規格内

測定項目：性状、pH、第Ⅷ因子活性、確認試験（SDS-PAGE）、純度試験、総タンパク質、比活性及び微生物限度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

SDS-PAGE

ペプチドマップ

定量法

力価（発色合成基質法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

溶解液シリンジ（プレフィルドシリンジ「日本薬局方 注射用水2.5mL」）を添付したコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

規格	250IU	500IU	1000IU	2000IU
薬剤 バイアル (ラベル の色)	 (水色)	 (ピンク)	 (深緑)	 (オレンジ)
規格	2500IU	3000IU	4000IU	
薬剤 バイアル (ラベル の色)	 (茶色)	 (グレー)	 (黄緑)	
プレフィ ルドシリ ンジ				

色・性状：本剤は白色の塊又は白色の粉末である（凍結乾燥製剤）。添付の溶解液を加えるとき、無色の澄明な液となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.5-7.5（添付溶解液で溶解したとき）

浸透圧比（生理食塩水に対する比）：2.0-2.7（添付溶解液で溶解したとき）

(5) その他

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

販売名	ヌーイック®静注用						
	250	500	1000	2000	2500	3000	4000
有効成分 (1 バイアル中)							
シモクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	250 IU	500 IU	1000 IU	2000 IU	2500 IU	3000 IU	4000 IU
添加剤 (1 バイアル中)							
精製白糖	13.5mg						
塩化ナトリウム	45mg						
L-アルギニン塩酸塩	13.5mg						
塩化カルシウム水和物	0.75mg						
クエン酸ナトリウム水和物	3mg						
ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	3mg						
水酸化ナトリウム	適量						

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

1シリンジ中 日本薬局方 注射用水2.5mLを含有する。

4. 力価

血液凝固第Ⅷ因子としての凝固活性（国際単位、凝固一段法）で表示される。

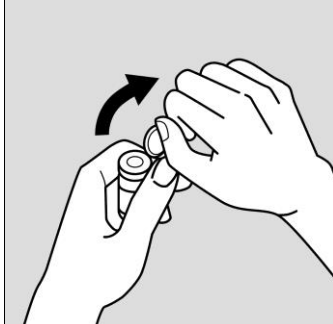
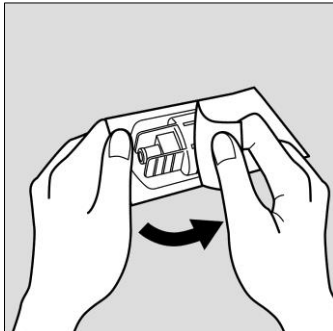
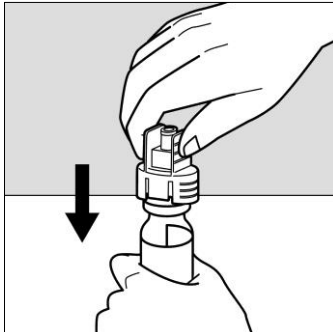
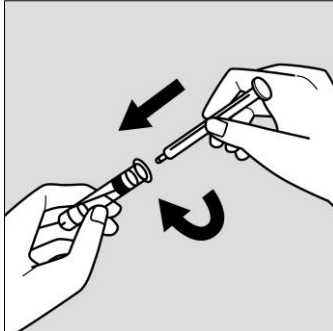
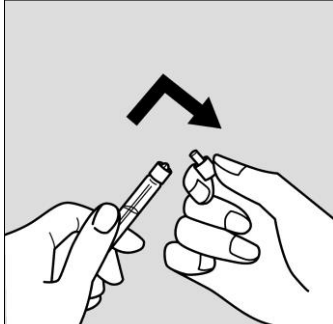
5. 混入する可能性のある夾雑物

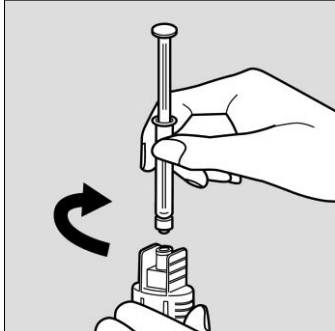
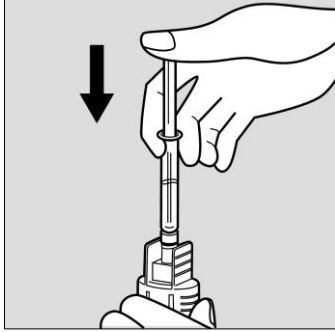
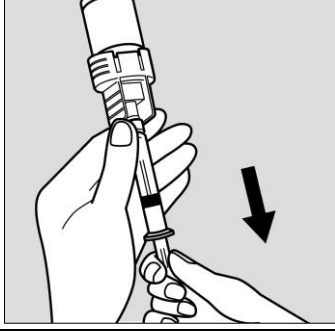
製造工程由来不純物：エンドトキシン、微生物、宿主細胞由来DNA、E1Aアデノウイルス遺伝子、宿主細胞由来タンパク質など

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ブチルゴム栓 及び ガラスバイアル	規格内
加速試験	25±2℃／60±5% RH	12 ヶ月		品質の変化が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外線放射エネルギー200W・h/m ² 以上			規格内
溶解後安定性試験	15～25℃	溶解後 3 時間		規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

	1. シリンジ（注射用水入り）と薬剤の入ったバイアルを室温に戻す。手と同じ温かさになるまで両手で持ってもよい。他の方法でバイアル及びシリンジを温めないこと。溶解中もこの温度を維持すること。 2. バイアルのプラスチック製キャップを取る（ゴム栓の中心部分が露出する）。バイアル上部の灰色の栓又は金属リングは取り除かないこと。
	3. バイアルのゴム栓を中心にふた全体をアルコール綿で拭き、アルコールを乾かす。 4. バイアルアダプターの入ったパッケージの紙製カバーをめくる。
	5. バイアルを水平な台に置き、しっかりと握り、バイアルアダプターを持ち、バイアルアダプターをバイアルのゴム栓の中央にかぶせる。バイアルアダプターをしっかりと押し込み、カチッと音がするまで穿刺部をゴム栓に挿入する。
	6. シリンジの入ったパッケージの紙製のカバーをめくり、プランジャーロッド（押子）の端を持つ。プランジャーロッドのネジ部分をシリンジのプランジャーに付け、ネジが見えなくなるまで時計回りに回す。
	7. シリンジから、プラスチック製キャップのミシン目で折り取る。シリンジの先端には触れないこと。

	8. シリンジを手ごたえがあるまで時計回りに回し、バイアルアダプターにしっかり接続する。
	9. プランジャーロッドを押して、溶解液をバイアルにゆっくり注入する。 10. シリンジを付けたまま、バイアルを緩やかに揺り動かすか、数回円を描くように回して粉末を溶かす。振とうしないで、粉末が完全に溶けるまで待つこと。 11. 投与前に、不溶性異物がないか最終溶液を目視し、溶液は無色澄明で、目視できる浮遊物が無いことを確認する。濁り又は異物が認められる場合は使用しないこと。
	12. シリンジに付いたバイアルを上下逆さまにして、最終溶液をゆっくりとシリンジ内に吸引する。必ずバイアルの中身が全部シリンジに移行したことを確認すること。 13. 溶液を入れたシリンジを反時計回りに回転し、バイアルアダプターから取り外し、空のバイアルは廃棄する。 14. この時点で、溶液はすぐに使用できるように調製されているので、冷蔵しないこと。
	15. 注射する部位をアルコール綿で清拭する。 16. 翼付針をシリンジに付け、翼付針を選定された静脈に挿入する。静脈を分かりやすくするために駆血帯を使用した場合は、溶液の注入を開始する前に駆血帯を外すこと。フィブリン血栓が形成されるリスクがあるため、血液をシリンジに逆流させないこと。 17. 溶解液を緩徐に静脈内注射し、4mL/分を超えない速度で注入すること。

溶解後の溶液は、常温で少なくとも3時間の安定性を認めた。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」参照）

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

該当しない

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
該当しない

(2) 包装

スーイック静注用250×1バイアル
スーイック静注用500×1バイアル
スーイック静注用1000×1バイアル
スーイック静注用2000×1バイアル
スーイック静注用2500×1バイアル
スーイック静注用3000×1バイアル
スーイック静注用4000×1バイアル

添付溶解液プレフィルドシリンジ
「日本薬局方 注射用水2.5mL」×1シリンジ付き

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス
ゴム栓：ブチルゴム
シリンジ：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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、緩徐に静脈内投与する。1 分間に 4mL を超える注射速度は避けること。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の症状に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。患者の状態に応じ、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 65 国際単位を超えない範囲で、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節することもできる。12 歳未満の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～50 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

出血時の投与に関する用法・用量の設定

臨床試験において、出血時は出血の重症度及び患者の状態に応じ 20～60IU/kg を投与することと規定されていた。出血時の 1 回投与量の中央値は、GENA-01 試験では 30.0 (範囲 7～61) IU/kg、GENA-03 試験では 40.0 (範囲 25～88) IU/kg、GENA-08 試験では 32.1 (範囲 20～53) IU/kg、GENA-21 試験では 34.1 (範囲 11～64) IU/kg、GENA-21b 試験では 36.2 (範囲 17～73) IU/kg であり、これらの投与量で出血に対する有効性が示された。

以上の試験結果に加え、本邦における治療ガイドラインにおける推奨用量、既承認の遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤の用法・用量も考慮し「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の症状に応じて適宜増減する。」と設定した。

定期的な投与に関する用法・用量の設定

臨床 4 試験 (GENA-03 試験、GENA-08 試験、GENA-21b 試験 [定期補充療法第Ⅰ期]、GENA-21 試験 [定期補充療法第Ⅰ期]) では、30～40IU/kg を週 3 回又は隔日投与した。これらの臨床試験における年換算出血率 (全出血) が出血時投与を実施した GENA-01 試験より低かったことから、本剤の定期的な投与による出血傾向の抑制効果が示された。

また、GENA-21b 試験の定期補充療法第Ⅱ期では患者ごとの薬物動態に基づく投与間隔の延長を検討した。最高用量 65IU/kg で目標トラフ値 (0.01IU/mL 以上) を維持可能な最長の投与間隔を患者ごとに算出した。実投与間隔の中央値は 83.9 (範囲 48～131) 時間、年換算出血率 (全出血) の中央値は 2.04 回/人・年であり、投与間隔を 3～5 日の範囲で患者の状態に応じて変更した場合も定期的な投与の有効性を期待できる。

以上の試験成績から「定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。患者の状態に応じ、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 65 国際単位を超えない範囲で、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節することもできる。」と設定した。

小児への定期的な投与に関する用法・用量の設定

治療歴のある 12 歳未満の小児を対象とした GENA-03 試験では 30～40IU/kg を週 3 回又は隔日投与し、定期的な投与の有効性が示された。また、治療歴のない 0～12 歳の患者を対象とした GENA-05 試験では 20～50IU/kg を投与し、定期的な投与の有効性が示された。

小児は一般に第Ⅷ因子の回収率が低く半減期が短いこと²⁾、小児対象の臨床試験で 40～50IU/kg を定期的に投与された患者に安全性上の問題は生じなかったことから、「12 歳未満の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 30～50 国際単位を週 3 回又は隔日投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 体重1kg当たり1国際単位の本剤を投与することにより、血漿中の第Ⅷ因子レベルが2% (2IU/dL) 上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出する。

$$\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値 (\%又は IU/dL)}}{0.5 [(IU/kg) / (IU/dL)]}$$

- 7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。

下表に示す血液凝固第Ⅷ因子活性 (%又はIU/dL) を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

出血の程度	必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
軽度： 表在筋出血、軟組織出血、口腔内出血	20-40	12-24	少なくとも1日、出血症状が回復するまで
中等度及び重度： 筋肉内出血、口腔内出血、関節内出血、既知の外傷	30-60	12-24	出血症状が回復するまで3～4日間又はそれ以上
生命を脅かす出血： 頭蓋内出血、腹腔内出血、消化管出血、胸腔内出血、中枢神経系の出血、咽頭後間隙の出血、腸腰筋鞘の出血、眼/網膜の出血、骨折又は頭部外傷	60-100	8-24	出血リスクが消失するまで

- 7.3 周術期（手術前後の出血管理）の本剤の投与方法を以下に示す。

下表に示す血漿中第Ⅷ因子活性 (%又はIU/dL) を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

手術の種類	必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
小手術： 抜歯を含む	30-60 (手術前後)	8-24	少なくとも1日、治癒まで
大手術： 頭蓋内手術、腹腔内手術 又は人工関節置換術	80-100 (手術前後)	8-24	十分な創傷治癒が得られるまで、引き続き7日間は血液凝固第Ⅷ因子活性を30～60% (IU/dL) に維持できるよう追加投与する。

(解説)

本剤の「必要量 (IU) の計算式」は血友病A患者に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の用量設定に広く用いられており、WFH (World Federation of Hemophilia ; 世界血友病連盟) 及び日本血栓止血学会によるガイドラインにも示されている^{3,4)}。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型血液凝固第Ⅷ因子製剤のcore SmPC (Summary of Product Characteristics) のガイドライン⁵⁾に基づき、用法・用量の包括的指針として記載した。

- 7.4 定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。

[17.1.1 参照]

(解説)

薬物動態パラメータ、患者の臨床状態及び臨床反応を考慮した国際臨床試験 (GENA-21b試験及びGENA-21試験) に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	区分	相	地域	試験デザイン	試験対象 症例数 計画時の年齢	主な評価項目
GENA-21b ⁶⁾	評価	IIIb	国際 共同	前向き 非盲検 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 58 例（日本人 11 例を含む） 18 歳以上	有効性 安全性 薬物動態
GENA-01 ⁷⁾	評価	II	海外	前向き 無作為化 クロスオーバー 非盲検 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 22 例 12 歳以上 65 歳以下	薬物動態 有効性 安全性 免疫原性
GENA-08 ⁸⁾	評価	III	海外	前向き 非盲検 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 32 例 12 歳以上	有効性 薬物動態 安全性 免疫原性
GENA-03 ⁹⁾	評価	III	海外	前向き 非対照 非盲検 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 59 例 2 歳以上 12 歳以下	有効性 薬物動態 安全性 免疫原性
GENA-21 ¹⁰⁾	評価	IIIb	海外	前向き 非盲検 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 66 例 18 歳以上	有効性 薬物動態 安全性
GENA-05 ¹¹⁾	評価	III	海外	前向き 非盲検 非対照 多施設共同	治療歴のない重症血友病 A 患者 110 例 年齢制限なし	免疫原性 有効性 薬物動態 安全性
GENA-13 ¹²⁾	参考	III	海外	非盲検 GENA-03 の延 長試験 多施設共同	治療歴のある重症血友病 A 患者 GENA-03 試験を完了した患者 49 例	安全性 免疫原性 有効性 薬物動態
GENA-15 ¹³⁾	参考	III	海外	前向き 非盲検 非対照 多施設共同	重症血友病 A 患者 GENA-05 試験を完了した患者 48 例	免疫原性 有効性 安全性

(2) 臨床薬理試験

治療歴のある重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ相試験（GENA-01 試験、海外データ）⁷⁾

ヌーイック承認時に評価された試験のため承認時の成績を掲載しているが、一部承認された用法及び用量外の成績が含まれる。

目的	治療歴のある重症血友病A患者を対象として、ヌーイックの薬物動態をオクトコグ アルファと比較検討する。	
試験デザイン	前向き、無作為化、実薬対照、クロスオーバー、非盲検、多施設共同試験	
対象	12～65歳の治療歴のある重症血友病A患者（第Ⅷ因子活性が1%以下）※ 22例 ※インヒビターを保有している又は過去に保有した既往がある患者は除外した（インヒビター力価：0.6BU以上）。	
方法	薬物動態評価期間（パートⅠ）：患者は、ヌーイックを投与してからオクトコグ アルファを投与する群、及びオクトコグ アルファを投与してからヌーイックを投与する群に無作為化した。ヌーイック又はオクトコグ アルファの投与量はいずれも50IU/kg（表示力価）とし、各製剤の投与間に96時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 出血時補充療法（パートⅡ）：パートⅠを終了した患者全例に対し、出血時補充療法を継続した。出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。	
	軽度の出血	20～30IU/kgを12～24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	中等度～重度の出血	30～40IU/kgを12～24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	重度～生命を脅かす出血	初回投与50～60IU/kg、その後20～25IU/kgを8～12時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与
評価項目	（1）主要評価項目 ヌーイックとオクトコグ アルファの用量で標準化したAUC（AUC_{norm}）（第Ⅷ因子活性）の比較 （2）副次評価項目 薬物動態の評価項目：AUC_{norm}以外の薬物動態パラメータ 有効性評価項目：出血時補充療法における4段階評価※ ※「著効」：1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる、「有効」：1回の投与後約8～12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血の徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要、「やや有効」：最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要、「無効」：投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要 周術期補充療法における4段階評価 安全性評価項目：有害事象、免疫原性	
解析計画	平均AUC _{norm} について、ヌーイックのオクトコグ アルファに対する幾何平均比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内であるか否かを検討するために統計解析を実施した。	
結果	（本試験の主要評価項目「ヌーイックとオクトコグ アルファの用量で標準化したAUC（AUC_{norm}）（第Ⅷ因子活性）の比較」の結果は「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」を参照） （1）出血時補充療法の有効性（副次的評価項目） 22例で発現した計986件の出血エピソードでヌーイックが投与された。986件の出血エピソードのうち、642件（65.1%）が自然出血、341件（34.6%）は外傷性出血、3件（0.3%）が他の理由による出血であった。出血エピソードの治療時における投与1回当たりの投与量の中央値は30.0IU/kgであった。止血成功と評価された割合（「著効」又は「有効」）は94.4%であり、96.8%の出血エピソードは、1～2回の投与で止血した。 （2）安全性 試験期間を通して本剤及び対照薬に副作用は認められなかった。 本試験において、第Ⅷ因子に対するインヒビターは全例で検出されなかった。第Ⅷ因子に対する一過性の非中和抗体が1例で認められた（スクリーニング時に出現し、試験期間中に消失）。	

(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

治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした個別化定期補充療法に関する第Ⅲb 相試験 (GENA-21b 試験、国際共同試験)⁶⁾

ヌーイック承認時に評価された主要な試験のため承認時の成績を掲載しているが、一部承認された用法及び用量外の成績が含まれる。

目的	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法第Ⅱ期 (個別化定期補充療法) の有効性及び安全性を検討する。	
試験デザイン	前向き、非盲検、多施設共同試験	
対象	18 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者 (第Ⅷ因子活性が 1%未満) 58 例 (日本人 11 例)	
選択基準	・既往歴に基づき重症血友病 A の患者 (第Ⅷ因子活性が 1%未満) ・18 歳以上の男性患者 ・第Ⅷ因子製剤による曝露日数 150 日以上の治療 (遵守状況が良好な定期補充療法又は出血時補充療法) 歴がある患者 ・試験開始前 6 ヶ月間の投与及び出血頻度に関する明確な記録がある患者 ・免疫応答性 (CD4 陽性細胞数 200/ μ L 超) を有する患者 など	
除外基準	・血友病 A 以外の血液凝固障害を有する患者 ・現在又は既往歴に基づく過去のインヒビター活性が 0.6BU 以上である患者 ・重度の肝疾患又は腎疾患 (ALT 及び AST: 基準値上限の 5 倍超、クレアチニン: 120 μ mol/L 超) を有する患者 ・スクリーニング来院前 14 日以内に第Ⅷ因子治療薬以外の治療薬投与を受けた患者	
方法	薬物動態評価期間 (72 時間): ヌーイックを 60 $\pm$ 5IU/kg 投与した。 定期補充療法第Ⅰ期: ヌーイック 30 $\sim$ 40IU/kg を隔日又は週 3 回の頻度で 1 $\sim$ 3 ヶ月投与した。 定期補充療法第Ⅱ期: 薬物動態評価期間に得られた個々の患者の薬物動態データに基づき、第Ⅷ因子活性トラフ値 0.01IU/mL 以上に維持できる最長の投与間隔を設定することを目標としてヌーイックを最大 65IU/kg で投与した。期間は第Ⅰ期終了後 6 ヶ月間とした。自然出血の頻度及び重症度に応じて約 5IU/kg を増量可能とし増量後も許容できない出血が発現した場合は投与間隔を短くすることとした。 出血時補充療法: 出血の部位、程度及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。	
	軽度の出血	20 $\sim$ 30IU/kg を 12 $\sim$ 24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	中等度 $\sim$ 重度の出血	30 $\sim$ 40IU/kg を 12 $\sim$ 24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	重度 $\sim$ 生命を脅かす出血	初回投与 50 $\sim$ 60IU/kg、その後 20 $\sim$ 25IU/kg を 8 $\sim$ 12 時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与
	周術期補充療法: 手術の種類に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。	
	小手術 (抜歯を含む)	目標ピーク値の約 50 $\sim$ 60%に到達するように手術前 3 時間以内に 25 $\sim$ 30IU/kg を投与し、その後、完全に治癒するまで 12 $\sim$ 24 時間ごとに反復投与する。トラフ値を約 30%に維持すること。
	大手術	目標ピーク値の約 100%に到達するように手術前 3 時間以内に 50IU/kg を投与し、必要であれば、初めは 6 $\sim$ 12 時間後、完全に治癒するまで 6 日間以上反復投与する。トラフ値を約 50%に維持すること。

評価項目	(1) 主要評価項目 定期補充療法第Ⅱ期期間中の年換算出血率（全出血）の、GENA-01 試験（出血時補充療法期間中）に比較した 50%の低減 (2) 副次評価項目 有効性評価項目：定期補充療法第Ⅱ期期間中の年換算出血率（自然出血）の GENA-01 試験に比較した 50%の低減、定期補充療法第Ⅱ期期間中の週 2 回以下の投与間隔の年換算出血率（全出血）の GENA-01 試験に比較した 50%の低減、定期補充療法第Ⅱ期の投与間隔、第Ⅷ因子活性で評価したヌーイックの薬物動態 安全性評価項目：有害事象、免疫原性（インヒビター） (3) その他の評価項目 出血時補充療法における4段階での評価※ ※「著効」：1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる、「有効」：1回の投与後約8～12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血の徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要、「やや有効」：最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要、「無効」：投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要 周術期補充療法における4段階評価※ ※外科医による評価（手術終了時） 「著効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長で予測される平均失血量以下であった、「有効」：術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった、「やや有効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた、「無効」：止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった 血液専門医による評価（術後期間終了時） 「著効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血（手術合併症によるもの）は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた、「有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした、「やや有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした、「無効」：コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした ヌーイックの投与量に関するデータ、VWF 抗原レベルとヌーイックの消失半減期との相関関係、ABO 血液型とヌーイックの消失半減期との相関関係												
解析計画	確証的な片側一標本ポアソン検定により、定期補充療法第Ⅱ期中の年換算出血率（全出血）が、GENA-01 試験（出血時補充療法期間中）における年換算出血率（全出血）を 50%以上下回るかを検討した。日本人サブグループ解析を行うことが事前規定された。												
結果	(1) 定期補充療法に対する有効性 i) 定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期（個別化定期補充療法）における年換算出血率（全出血） 評価期間ごとの年換算出血率（全出血）（回/人・年）は以下のとおりであった。 <table><tr><td>評価期間</td><td>例数</td><td>平均値±標準偏差</td><td>中央値 [範囲]</td></tr><tr><td>第Ⅰ期</td><td>56</td><td>3.85±6.98</td><td>0 [0, 24.7]</td></tr><tr><td>第Ⅱ期</td><td>56</td><td>4.67±6.46</td><td>2.04 [0, 26.8]</td></tr></table> ii) 定期補充療法第Ⅱ期と出血時補充療法時（GENA-01 試験）との年換算出血率（全出血）の比較（主要評価項目） 定期補充療法第Ⅱ期期間中、56 例中 34 例（60.7%）で出血エピソードが発現し、年換算出血率（全出血）^{*1}（回/人・年）の平均値（中央値）は 4.67（2.04）であった。 出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した第Ⅱ期の年換算出血率（全出血）（回/人・年）は 4.87（95%信頼区間：4.06～5.79、97.5%信頼区間：3.96～5.93）であり、95%信頼区間及び 97.5%信頼区間の上限値が、比較対照とされた GENA-01 試験の年換算出血率（全出血）（49.36）の 50%（24.68）を下回ったことから、主要評価項目が達成された。	評価期間	例数	平均値±標準偏差	中央値 [範囲]	第Ⅰ期	56	3.85±6.98	0 [0, 24.7]	第Ⅱ期	56	4.67±6.46	2.04 [0, 26.8]
評価期間	例数	平均値±標準偏差	中央値 [範囲]										
第Ⅰ期	56	3.85±6.98	0 [0, 24.7]										
第Ⅱ期	56	4.67±6.46	2.04 [0, 26.8]										

結果

出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した定期補充療法第Ⅱ期の年換算出血率（全出血）

項目	GENA-01 試験 (n=22)	GENA-21b 試験 (n=56)
年換算出血率（全出血）※ ¹ （回／人・年）	49.36	4.87
97.5%信頼区間※ ²		3.96～5.93
95%信頼区間※ ²		4.06～5.79

※¹ GENA-21b試験：出血エピソード数/（治療期間日数－周術期の補充療法期間の日数）× 365.25日、GENA-01試験：出血エピソード数/（治療期間日数）× 365.25日

※² ポアソン分布でのパラメータの両側 95%及び 97.5%信頼区間（後者は第Ⅰ種過誤の Bonferroni の補正に必要）

iii) 定期補充療法第Ⅱ期における投与間隔（副次評価項目）

定期補充療法第Ⅱ期の最初の投与計画では患者の 62.5%において、第Ⅰ期の週 3 回又は隔日投与から、投与間隔を 84 時間（週 2 回投与）以上に延長することが予定された。最終の投与計画では、患者の 51.8%において投与間隔を 84 時間（週 2 回）以上に延長することが予定された。最終の投与計画の投与間隔中央値は 84.0 時間であった。最終の投与計画において、投与間隔が 3～5 日であった患者は 71.4%であった。1 回の投与量は 18.1～71.8IU/kg であった。定期補充療法第Ⅱ期の期間中の 1 週間当たりの本剤の投与量中央値は、第Ⅰ期の中央値よりも約 17%少なかった（第Ⅱ期:83.9IU/kg、第Ⅰ期:101.1IU/kg）。

(2) 出血時補充療法に対する有効性（その他の評価項目）

56例中35例で発現した143件の出血エピソードが本剤で治療された。止血成功と評価された割合（「著効」又は「有効」）は74.9%であり、79.7%の出血エピソードは本剤の1～2回の投与で止血した。

(3) 周術期補充療法に対する有効性（その他の評価項目）

6 例で実施された 12 件の手術で周術期補充療法が行われた。大手術は 8 件、小手術は 4 件であった。外科医と血液専門医による合同の全体的有効性評価は、10 件で「著効」、1 件で「有効」、1 件で記録なしであった。

(4) 薬物動態（副次的評価項目）

「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 安全性

副作用は 58 例中 1 例（1.7%）に 3 件（胸痛 1 件、浮動性めまい 2 件）が発現した。いずれの副作用も転帰は「回復」であった。

本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。インヒビターは全例で検出されなかった。

治療歴のある重症血友病 A 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（GENA-03 試験、海外データ）⁹⁾
ヌーイック承認時に評価された試験のため承認時の成績を掲載しているが、一部承認された用法及び用量外の成績が含まれる。

目的	治療歴のある重症血友病 A 小児患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法、出血時補充療法の有効性及び安全性を検討する。										
試験デザイン	前向き、非対照、非盲検、多施設共同試験										
対象	2～12 歳の治療歴のある重症血友病 A 小児患者（第Ⅷ因子活性が 1%未満）※59 例 （2～5 歳：29 例、6～12 歳：30 例） ※インヒビターを保有している又は過去に保有した既往がある患者は除外した（インヒビター力価：0.6BU 以上）。										
方法	薬物動態/生体内回収率評価：ヌーイック及び本試験参加前に使用していた第Ⅷ因子製剤※を 50IU/kg（表示力価）投与した。 ※血漿由来第Ⅷ因子製剤又は全長型遺伝子組換え凝固第Ⅷ因子製剤 定期補充療法：ヌーイック 30～40IU/kg を隔日又は週 3 回の頻度で 6 ヶ月かつ 50 曝露日以上投与した。効果が不十分な場合（自然出血が 1 ヶ月に 2 件以上）は、1 回当たり 5IU/kg の増量が 2 回まで認められた。 出血時補充療法：出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。 <table border="1"> <tr> <td>軽度の出血</td><td>20～30IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与</td></tr> <tr> <td>中等度～重度の出血</td><td>30～40IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与</td></tr> <tr> <td>重度～生命を脅かす出血</td><td>初回投与 50～60IU/kg、その後 20～25IU/kg を 8～12 時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与</td></tr> </table> 周術期補充療法：手術の種類に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。 <table border="1"> <tr> <td>小手術 （抜歯を含む）</td><td>目標ピーク値の約 50～60%に到達するように手術前 3 時間以内に 25～30IU/kg を投与し、その後、完全に治癒するまで 12～24 時間ごとに反復投与する。トラフ値を約 30%に維持すること。</td></tr> <tr> <td>大手術</td><td>目標ピーク値の約 100%に到達するように手術前 3 時間以内に 50IU/kg を投与し、必要であれば、初めは 6～12 時間後、完全に治癒するまで 6 日間以上反復投与する。トラフ値を約 50%に維持すること。</td></tr> </table>	軽度の出血	20～30IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与	中等度～重度の出血	30～40IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与	重度～生命を脅かす出血	初回投与 50～60IU/kg、その後 20～25IU/kg を 8～12 時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与	小手術 （抜歯を含む）	目標ピーク値の約 50～60%に到達するように手術前 3 時間以内に 25～30IU/kg を投与し、その後、完全に治癒するまで 12～24 時間ごとに反復投与する。トラフ値を約 30%に維持すること。	大手術	目標ピーク値の約 100%に到達するように手術前 3 時間以内に 50IU/kg を投与し、必要であれば、初めは 6～12 時間後、完全に治癒するまで 6 日間以上反復投与する。トラフ値を約 50%に維持すること。
軽度の出血	20～30IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与										
中等度～重度の出血	30～40IU/kg を 12～24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与										
重度～生命を脅かす出血	初回投与 50～60IU/kg、その後 20～25IU/kg を 8～12 時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与										
小手術 （抜歯を含む）	目標ピーク値の約 50～60%に到達するように手術前 3 時間以内に 25～30IU/kg を投与し、その後、完全に治癒するまで 12～24 時間ごとに反復投与する。トラフ値を約 30%に維持すること。										
大手術	目標ピーク値の約 100%に到達するように手術前 3 時間以内に 50IU/kg を投与し、必要であれば、初めは 6～12 時間後、完全に治癒するまで 6 日間以上反復投与する。トラフ値を約 50%に維持すること。										
評価項目	（1）主要評価項目 定期補充療法における有効性※ ※「著効」：月間出血率（自然出血）0.75 未満、「有効」：月間出血率（自然出血）0.75～1、「やや有効」：月間出血率（自然出血）1 超～1.5、「不十分」：月間出血率（自然出血）1.5 超 出血時補充療法における 4 段階評価※ ※「著効」：1 回の投与後約 8 時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる、「有効」：1 回の投与後約 8～12 時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大 2 回までの投与が必要、「やや有効」：最初の投与後約 12 時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には 2 回を超える投与が必要、「無効」：投与後 12 時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には 2 回を超える投与が必要 （2）副次評価項目 有効性評価項目：周術期補充療法における 4 段階評価※など ※外科医による評価（手術終了時） 「著効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長 of の患者で予測される平均失血量以下であった、「有効」：術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった、「やや有効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた、「無効」：止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった 外科医及び血液専門医による評価（術後期間終了時） 「著効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血（手術合併症によるもの）は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた、「有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした、「やや有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要										

	とした、「無効」：コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした 薬物動態の評価項目：試験参加前まで使用していた第Ⅷ因子製剤と比較した AUC、生体内回収率、$T_{1/2}$、C_{max}、MRT、V_{ss} 及び CL 安全性評価項目：有害事象、免疫原性（インヒビター）など
結果	(1) 定期補充療法に対する有効性 i) 月間出血率 投与開始以降、出血エピソードが発現しなかった患者は 59 例中 20 例 (33.9%) であった。月間出血率（全出血）（回/人・月）の中央値は 0.156 であり、月間出血率（自然出血）（回/人・月）の中央値は 0 であった。 ii) 月間出血率（自然出血）に対する全般的有効性評価（主要評価項目） 月間出血率（自然出血）に対する有効性は「著効」56 例 (94.9%)、「有効」1 例 (1.7%) であった。 (2) 出血時補充療法に対する有効性（主要評価項目） 59 例中 32 例で発現した 108 件の出血エピソードが本剤で治療された。止血成功と評価された割合（「著効」又は「有効」）は 82.4%であり、81.3%の出血エピソードが本剤の 1～2 回の投与で止血した。 (3) 周術期補充療法に対する有効性（副次的評価項目） 6 例で実施された 6 件の手術で周術期補充療法が行われた。手術はすべて大手術であった。外科医と血液専門医による合同の全体的有効性評価は、5 件で「著効」、1 件で「評価せず」であった。 (4) 薬物動態 「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照 (5) 安全性 副作用は 59 例中 2 例 (3.4%) に 2 件（背部痛 1 件、頭痛 1 件）が発現した。いずれの副作用も転帰は「回復」であった。 本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。インヒビターは全例で検出されなかった。 第Ⅷ因子に対する非中和抗体が 2 例で検出された。1 例は試験終了時に定期補充療法の有効性及び大手術の周術期補充療法が「著効」と評価され、他の 1 例は試験期間終了時に定期補充療法の有効性が「著効」と評価された。

治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした個別化定期補充療法に関する第Ⅲb 相試験 (GENA-21 試験、海外データ) ¹⁰⁾

ヌーイック承認時に評価された試験のため承認時の成績を掲載しているが、一部承認された用法及び用量外の成績が含まれる。

目的	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法第Ⅱ期（個別化定期補充療法）の有効性及び安全性を検討する。	
試験デザイン	前向き、非盲検、多施設共同試験	
対象	18 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者（第Ⅷ因子活性が 1%未満） 66 例	
選択基準	・既往歴に基づく重症血友病 A 患者（第Ⅷ因子活性が 1%未満） ・18 歳以上の男性患者 ・第Ⅷ因子製剤による曝露日数 150 日以上の治療歴（遵守状況が良好な定期補充療法又は出血時補充療法）がある患者 ・試験開始前 6 ヶ月間の投与及び出血頻度に関する明確な記録がある患者 ・免疫応答性（CD4 陽性細胞数 200/μL 超）を有する患者 ・既往歴に基づき HIV 陰性である、陽性の場合はウイルス量が 200 粒子/μL 未満もしくは 400,000 コピー/mL 未満である患者 - など	
除外基準	・血友病 A 以外の血液凝固障害を有する患者 ・現在又は既往歴に基づく過去のインヒビター活性が 0.6BU 以上である患者 ・重度の肝疾患又は腎疾患（ALT 及び AST 値：基準値上限の 5 倍超、クレアチニン：120 μmol/L 超）を有する患者 ・スクリーニング来院前 14 日以内（ドイツでは 30 日以内）に第Ⅷ因子治験薬以外の治験薬投与を受けた患者	
方法	薬物動態評価期間（72 時間）：ヌーイックを 60$\pm$5IU/kg 投与した。 定期補充療法第Ⅰ期：ヌーイック 30$\sim$40IU/kg を隔日又は週 3 回の頻度で 1$\sim$3 ヶ月投与した。 定期補充療法第Ⅱ期：薬物動態評価期間に得られた個々の患者の薬物動態データに基づき、第Ⅷ因子活性トラフ値1%以上に維持できる最長の投与間隔を設定することを目標としてヌーイックを最大80IU/kgで投与した。期間は第Ⅰ期終了後6ヵ月間とした。自然出血の頻度及び重症度に応じて約5IU/kgを増量可能とし増量後も許容できない出血が発現した場合は投与間隔を短くすることとした。 出血時補充療法：出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。	
	軽度の出血	20 $\sim$ 30IU/kg を 12 $\sim$ 24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	中等度 $\sim$ 重度の出血	30 $\sim$ 40IU/kg を 12 $\sim$ 24 時間ごとに出血症状が消失するまで投与
	重度 $\sim$ 生命を脅かす出血	初回投与 50 $\sim$ 60IU/kg、その後 20 $\sim$ 25IU/kg を 8 $\sim$ 12 時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与
	週術期補充療法：手術の種類に応じ、推奨の用法・用量を以下のように定め、ヌーイックを投与した。	
	小手術 (抜歯を含む)	目標ピーク値の約 50 $\sim$ 60%に到達するように手術前 3 時間以内に 25 $\sim$ 30IU/kg を投与し、その後、完全に治癒するまで 12 $\sim$ 24 時間ごとに反復投与する。トラフ値を約 30%に維持すること。
	大手術	目標ピーク値の約 100%に到達するように手術前 3 時間以内に 50IU/kg を投与し、必要であれば、初めは 6 $\sim$ 12 時間後、完全に治癒するまで 6 日間以上反復投与する。トラフ値を約 50%に維持すること。

評価項目	(1) 主要評価項目 定期補充療法第Ⅱ期期間中の年換算出血率（全出血）の、GENA-01 試験（出血時補充療法期間中）に比較した 50%の低減												
	(2) 副次評価項目 有効性評価項目：定期補充療法第Ⅱ期期間中の年換算出血率（自然出血）の GENA-01 に比較した 50%の低減、週 2 回以下の定期補充療法での年換算出血率（全出血）の GENA-01 試験に比較した 50%の低減、定期補充療法第Ⅱ期期間中の投与間隔中央値、定期補充療法第Ⅱ期期間中のヌーイック使用データ 薬物動態の評価項目：第Ⅷ因子活性で評価したヌーイックの薬物動態 安全性評価項目：有害事象、免疫原性（インヒビター）												
	(3) その他の評価項目 出血時補充療法における 4 段階評価※ ※「著効」：1 回の投与後約 8 時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる、「有効」：1 回の投与後約 8～12 時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大 2 回までの投与が必要、「やや有効」：最初の投与後約 12 時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には 2 回を超える投与が必要、「無効」：投与後 12 時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には 2 回を超える投与が必要 周術期補充療法における 4 段階評価※ ※外科医による評価（手術終了時） 「著効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長で患者で予測される平均失血量以下であった、「有効」：術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった、「やや有効」：術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた、「無効」：止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった 血液専門医による評価（術後期間終了時） 「著効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血（手術合併症によるもの）は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた、「有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした、「やや有効」：手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした、「無効」：コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした 第Ⅷ因子トラフ値でのトロンビン生成測定法分析と出血回数（出血率）との相関関係、VWF 抗原量とヌーイックの消失半減期との相関関係												
解析計画	確証的な片側一標本ポアソン検定により、定期補充療法第Ⅱ期期間中の年換算出血率（全出血）が、GENA-01 試験（出血時補充療法期間中）における年換算出血率（全出血）を 50%以上下回るかを検討した。												
結果	(1) 定期補充療法に対する有効性 i) 定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期（個別化定期補充療法）における年換算出血率（全出血） 評価期間ごとの年換算出血率（全出血）は（回/人・年）以下のとおりであった。												
	<table><tr><td>評価期間</td><td>例数</td><td>平均値±標準偏差</td><td>中央値 [範囲]</td></tr><tr><td>第Ⅰ期</td><td>65</td><td>3.16±7.64</td><td>0 [0, 34.2]</td></tr><tr><td>第Ⅱ期</td><td>65</td><td>1.45±3.51</td><td>0 [0, 17.5]</td></tr></table>	評価期間	例数	平均値±標準偏差	中央値 [範囲]	第Ⅰ期	65	3.16±7.64	0 [0, 34.2]	第Ⅱ期	65	1.45±3.51	0 [0, 17.5]
	評価期間	例数	平均値±標準偏差	中央値 [範囲]									
第Ⅰ期	65	3.16±7.64	0 [0, 34.2]										
第Ⅱ期	65	1.45±3.51	0 [0, 17.5]										
※データは、外れ値である患者 1 例を除外した感度分析のデータである。 ii) 定期補充療法第Ⅱ期と出血時補充療法時（GENA-01 試験）との年換算出血率（全出血）の比較（主要評価項目） 出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した第Ⅱ期の年換算出血率（全出血）※ ¹ （回/人・年）は 3.13（95%信頼区間：2.56-3.80、97.5%信頼区間：2.49-3.90）であり、95%信頼区間及び 97.5%信頼区間の上限値が、比較対照とされた GENA-01 試験の年換算出血率（全出血）（49.36）の 50%（24.68）を下回ったことから、主要評価項目が達成された。													

結果	出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した定期補充療法第Ⅱ期の年換算出血率（全出血）		
	項目	GENA-01 試験（n=22）	GENA-21 試験（n=66）
	年換算出血率（全出血）※ ¹ （回／人・年）	49.36	3.13
	97.5%信頼区間※ ²		2.49～3.90
	95%信頼区間※ ²		2.56～3.80
※¹ GENA-21試験：出血エピソード数／（治療期間日数－周術期の補充療法期間の日数）× 365.25日 GENA-01試験：出血エピソード数／（治療期間日数）× 365.25日 ※² ポアソン分布でのパラメータの両側95%及び97.5%信頼区間（後者は第Ⅰ種過誤のBonferroniの補正に必要） iii) 定期補充療法第Ⅱ期における投与間隔（副次評価項目） 定期補充療法第Ⅱ期 6 ヶ月間における実際の投与間隔は、患者あたりの投与間隔中央値では中央値 81.0 時間（平均値：76.3 時間）、患者あたりの投与間隔平均値では中央値 83.1 時間（平均値：78.2 時間）であり、投与間隔は最大 5 日まで延長された。 (2) 出血時補充療法に対する有効性（その他の評価項目） 66例中24例で発現した174件の出血エピソードが本剤で治療された。止血成功と評価された割合（「著効」又は「有効」）は92.5%であり、91.4%の出血エピソードは本剤の1～2回の投与で止血した。 (3) 周術期補充療法に対する有効性（その他の評価項目） 3例で実施された3件の手術（大手術3件）で、手術前後に本剤が投与された。全体の有効性評価は、2件が「著効」、1件が「有効」と評価された。 (4) 安全性 副作用は66例中1例（1.5%）に2件（倦怠感1件、浮動性めまい1件）が発現した。いずれの副作用も転帰は「回復」であった。 本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。インヒビターは全例で検出されなかった。			

2) 安全性試験

治療歴のない重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GENA-05 試験、海外データ) ¹¹⁾

ヌーイック承認時に評価された試験のため承認時の成績を掲載しているが、一部承認された用法及び用量外の成績が含まれる。

目的	治療歴のない重症血友病 A 患者を対象として、ヌーイックの免疫原性を検討する。
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	治療歴のない重症血友病 A 患者 (第Ⅷ因子活性が 1%未満) [*] 110 例 ※年齢制限は設けなかったが、主に新生児又は乳児であった。
方法	最初の出血エピソードがあった時点から定期補充療法を開始することが推奨されたが、定期補充療法を行うか出血時補充療法を行うかは、治験責任医師が最終的に決定した。試験期間中、定期補充療法から出血時補充療法への移行、出血時補充療法から定期補充療法への移行いずれも可能とした。 定期補充療法：ヌーイックの推奨用量は 20～50IU/kg とし、投与頻度は患者の臨床状態に応じて判断した。適切な反応が見られない場合には、治験責任医師の判断で投与頻度又は用量を調節することを可とした。 出血時補充療法：出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、ヌーイックの投与量及び投与間隔を適宜調節して投与した。 周術期補充療法：手術の種類及び各患者の生体内回収率に応じ、ヌーイックの投与量及び投与間隔を適宜調節して投与した。
評価項目	(1) 主要評価項目 免疫原性 (2) 副次評価項目 有効性評価項目：定期補充療法実施時の月間出血率 (自然出血)、出血時補充療法に対する有効性、周術期補充療法に対する有効性 安全性評価項目：有害事象、生体内回収率
結果	(1) 免疫原性 (主要評価項目) ヌーイック投与後にインヒビター検査を実施した 105 例中 28 例 (26.7%、95%信頼区間：18.5～36.2) でインヒビター (0.6BU 以上) が発現した。そのうち高力価インヒビター (5BU 以上) であったのは 17 例 (16.2%、95%信頼区間：9.7～24.7)、低力価インヒビター (5BU 未満) であったのは 11 例 (10.5%、95%信頼区間：5.3～18.0) であった。低力価インヒビターを発現した 11 例のうち 5 例は一過性のインヒビターであった。最初にインヒビターが発現するまでの曝露日数は平均 12.3 日、中央値 11.0 日 (範囲 4～34 日) であり、全例で 34 曝露日数以内であった。また、F8 遺伝子変異別のサブグループ解析を行ったところ、インヒビターは Null 変異の 90 例中 27 例 (30.0%)、Non-null 変異の 12 例中 0 例 (0%) で発現した。 (2) 安全性 副作用は 108 例中 45 例 (41.7%) に 70 件発現し、インヒビターの発生 28 例 (25.9%)、発熱 20 例 (18.5%)、発疹 5 例 (4.6%)、過敏症 2 例 (1.9%)、じん麻疹及び悪寒各 1 例 (0.9%) であった。転帰はインヒビターの発生 14 件で「未回復」、インヒビターの発生 1 件で「不明」、過敏症 1 件で「軽快」、その他は「回復」であった。 本試験において、重篤な副作用は 108 例中 29 例 (26.9%) に発現し、内訳はインヒビターの発生 28 例 (25.9%)、発熱 3 例 (2.8%) 及び発疹 1 例 (0.9%) であった。投与中止に至った副作用は 108 例中 2 例 (1.9%) に発現し、1 例はじん麻疹、1 例はインヒビターの発生であった。 本試験において、死亡は認められなかった。

(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

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調査・試験の概要

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

実施予定の調査：一般使用成績調査

(7) その他

該当資料なし

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

(1) 血漿由来第Ⅷ因子製剤

一般名：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

(2) 遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤

一般名：ルリオクトコグ アルファ、エフラロクトコグ アルファ、ツロクトコグ アルファ、オクトコグ ベータ、ルリオクトコグ アルファ ペゴル、ロノクトコグ アルファ、ダモクトコグ アルファ ペゴル、ツロクトコグ アルファ ペゴル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

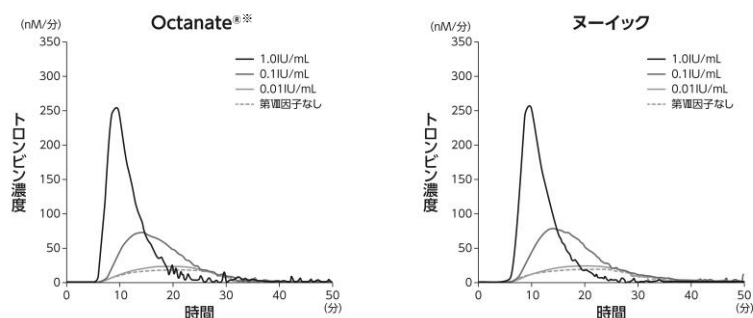
血液凝固第Ⅷ因子は正常な血液凝固にとって必須であり、その欠乏は出血性疾患である血友病Aを引き起こす。第Ⅷ因子は、活性化第Ⅸ因子の補因子として内因系凝固経路の第Ⅹ因子活性化複合体を形成する。血液凝固経路によってフィブリン網が形成され、止血作用を示す。本剤はヒト細胞株由来遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤であり、欠乏した第Ⅷ因子を一時的に置き換えることにより出血傾向を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁴⁾

*In vitro*試験

1) トロンビン生成

本剤によるトロンビン生成量及び生成速度は以下のとおりであった。

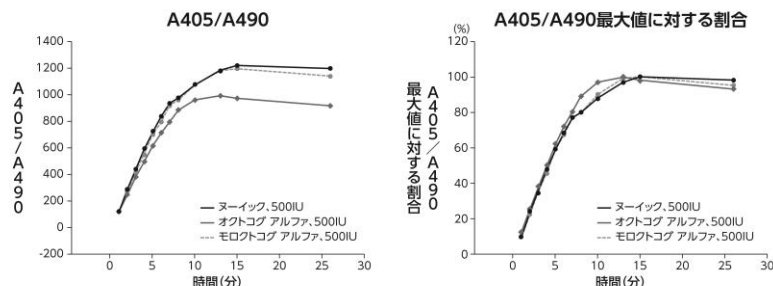


方法：本剤によるトロンビン生成量を評価した。トロンビン生成量は、蛍光光度計により測定した。

※VWF含有血漿由来第Ⅷ因子製剤

2) 活性型第Ⅹ因子（第Ⅹa因子）の生成

本剤による第Ⅹa因子生成パターン※は、以下のとおりであった。



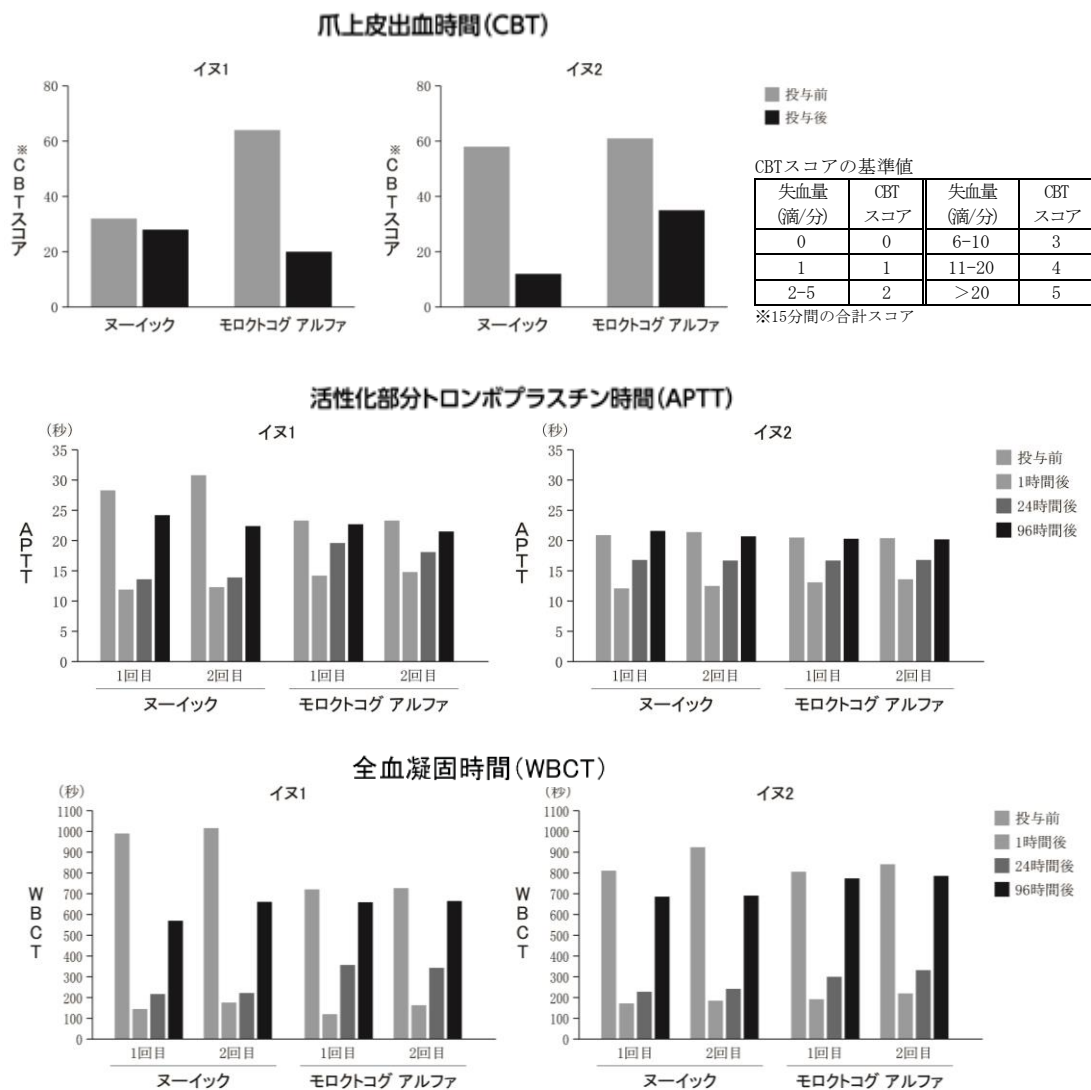
方法：本剤、モロクトコグ アルファ、オクトコグ アルファに第Ⅸa因子、第Ⅹ因子を添加し、第Ⅹa因子生成評価を行った。第Ⅹa因子は吸光度（A405/A490）により測定した。

※第Ⅹa因子（A405/A490）最大値に対する割合

In vivo試験

血友病AイヌモデルにおけるヌーイックのCBT、APTT、WBCTへの影響

本剤及びモロクトコグ アルファの投与後の止血作用の指標である爪上皮出血時間（CBT）、凝固作用の指標である活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、全血凝固時間（WBCT）は以下のとおりであった。



方法：イヌ2匹（血友病Aモデル）に本剤（2匹とも1日目）及びモロクトコグ アルファ（1匹は5日目、もう1匹は7日目）を投与した後のCBT、APTT及びWBCTを測定した。

(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

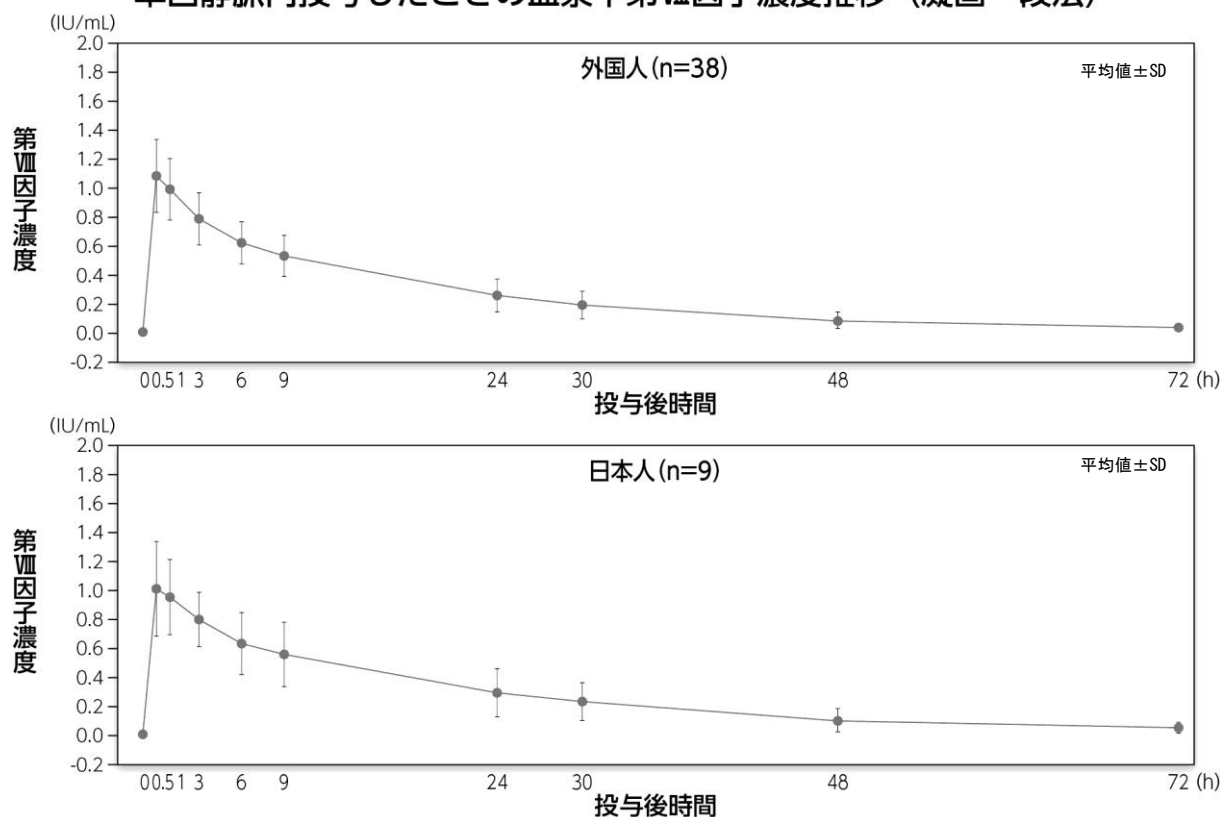
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 18 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者（第Ⅷ因子活性が 1%未満）47 例（外国人 38 例、日本人 9 例）に本剤 $60 \pm 5 \text{ IU/kg}$ を単回静脈内投与したとき、血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁵⁾。

単回静脈内投与したときの血漿中第Ⅷ因子濃度推移（凝固一段法）



定量下限 ($<0.009 \text{ IU/mL}$) 未満の第Ⅷ因子活性値は0とした。薬物動態解析に用いられなかった測定値は除外した。実際の用量で標準化した。

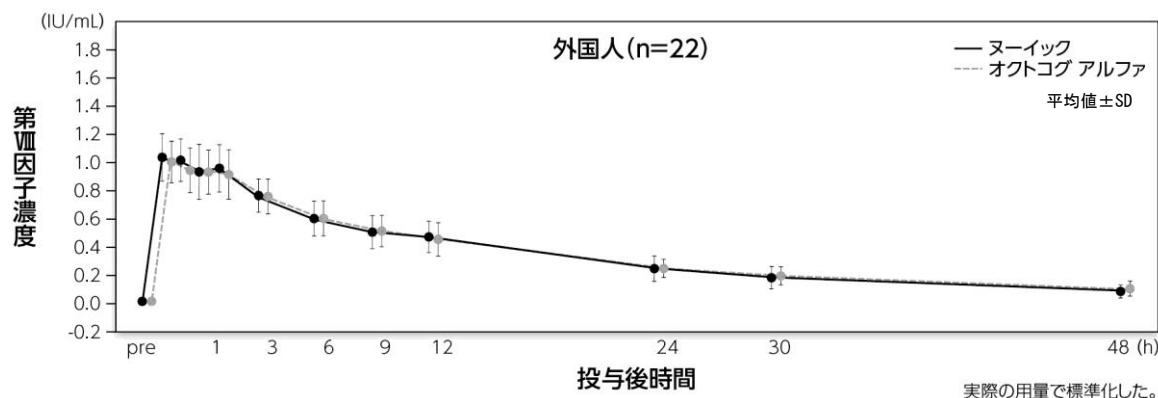
パラメータ	外国人 (n=38)		日本人 (n=9)	
	凝固一段法	発色合成基質法	凝固一段法	発色合成基質法
AUC_{norm} (hr · IU/mL / (IU/kg))	0.296 ± 0.103	0.331 ± 0.120	0.329 ± 0.167	0.371 ± 0.196
C_{maxnorm} (IU/mL / (IU/kg))	0.018 ± 0.004	0.022 ± 0.005	0.017 ± 0.005	0.021 ± 0.004
生体内回収率 (IU/kg 当たりの%)	1.801 ± 0.393	2.167 ± 0.489	1.664 ± 0.537	2.051 ± 0.428
$T_{1/2}$ (消失相 (hr))	15.347 ± 3.777	13.683 ± 7.319	17.322 ± 4.882	15.826 ± 4.253
MRT (hr)	20.220 ± 5.464	17.607 ± 6.105	23.052 ± 7.836	20.103 ± 7.448
CL (mL/hr/kg)	3.885 ± 1.694	3.890 ± 1.701	3.748 ± 1.655	3.361 ± 1.541
V_{ss} (mL/kg)	72.139 ± 16.472	71.197 ± 16.101	76.121 ± 16.952	58.747 ± 13.994

平均値 ± SD

AUC_{norm} =用量で標準化した時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積； C_{maxnorm} =用量で標準化した血漿中最高濃度

- 2) 12～65 歳の治療歴のある重症血友病 A 患者 22 例（第Ⅷ因子活性が 1%以下）に本剤及びオクトコグ アルファ 50IU/kg を単回静脈内投与したとき、血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁶⁾。

単回静脈内投与したときの血漿中第Ⅷ因子濃度推移（凝固一段法）



パラメータ（凝固一段法）	ヌーイック	オクトコグ アルファ
AUC_{norm} (hr·IU/mL/ (IU/kg))	0.37 ± 0.11	0.38 ± 0.10
$C_{max, norm}$ (IU/mL/ (IU/kg))	0.022 ± 0.003	0.021 ± 0.003
生体内回収率 (IU/kg 当たりの%)	2.14 ± 0.27	2.03 ± 0.28
$T_{1/2}$ (消失相 (hr))	17.1 ± 11.2	18.8 ± 5.9
MRT (hr)	22.5 ± 14.2	24.2 ± 6.8
CL (mL/hr/kg)	2.96 ± 0.97	2.82 ± 0.72
V_{ss} (mL/kg)	59.8 ± 19.8	64.8 ± 12.8

平均値±SD

AUC_{norm} =用量で標準化した時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積； $C_{max, norm}$ =用量で標準化した血漿中最高濃度

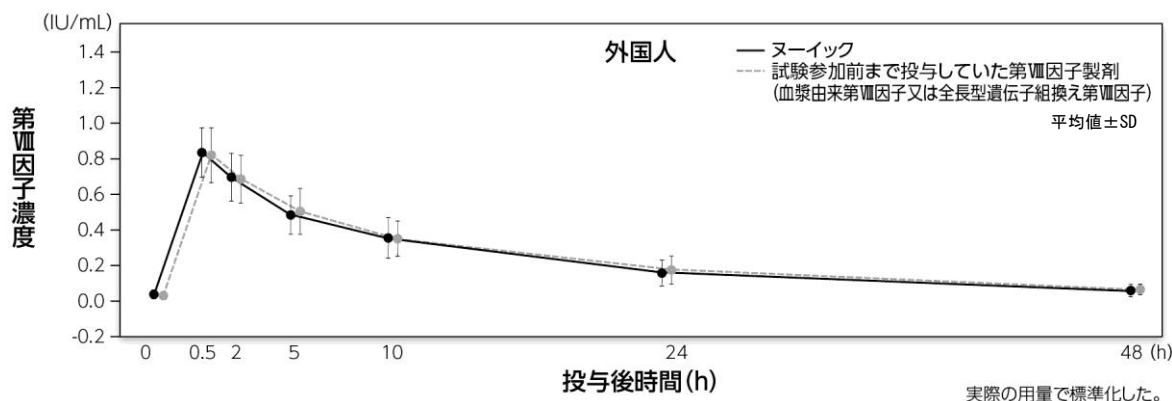
オクトコグ アルファに対する本剤の AUC_{norm} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は凝固一段法で 0.97 [0.859～1.088] であり、90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、本剤とオクトコグ アルファが生物学的に同等であることが示された。

パラメータ（凝固一段法） (n=22)	ヌーイック	オクトコグ アルファ
AUC_{norm} (hr·IU/mL/ (IU/kg)) (平均値±SD)	0.37 ± 0.11	0.38 ± 0.10
幾何平均の比[90%信頼区間]※	$0.97 [0.859 \sim 1.088]$	

※オクトコグ アルファに対するヌーイックの比較

- 3) 2～12 歳の治療歴のある重症血友病 A 患者 26 例（第Ⅷ因子活性が 1%未満）（2～5 歳 13 例、6～12 歳 13 例）に本剤 50IU/kg を単回静脈内投与したとき、血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁷⁾。

単回静脈内投与したときの血漿中第Ⅷ因子濃度推移（凝固一段法）



パラメータ（凝固一段法）	全体 (n=26)	2～5 歳 (n=13)	6～12 歳 (n=13)
AUC_{norm} ($hr \cdot IU/mL / (IU/kg)$)	0.24 ± 0.08	0.22 ± 0.10	0.26 ± 0.06
$C_{max, norm}$ (IU/mL / (IU/kg))	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.002	0.017 ± 0.004
生体内回収率 (IU/kg 当たりの%)	1.607 ± 0.288	1.572 ± 0.167	1.641 ± 0.377
$T_{1/2}$ (消失相 (hr))	12.50 ± 4.17	11.91 ± 5.36	13.08 ± 2.59
MRT (hr)	15.82 ± 5.51	15.11 ± 7.35	16.53 ± 2.87
CL (mL/hr/kg)	4.73 ± 1.87	5.41 ± 2.32	4.05 ± 0.92
V_{ss} (mL/kg)	67.18 ± 13.27	68.29 ± 10.42	66.07 ± 15.99

平均値 ± SD

AUC_{norm} =用量で標準化した時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積； $C_{max, norm}$ =用量で標準化した血漿中最高濃度

(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

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(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

(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

該当資料なし

(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

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

小児については「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」参照

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. 治療に関する項目」を参照すること。

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 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 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。

8.3 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。

8.4 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が認められた場合や注射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）

8.1 血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、一般的な注意事項として設定した。

8.2 血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴がある血友病A患者を対象とした臨床試験にてインヒビターの発生は認められていないが、血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のない患者を対象とした臨床試験（GENA-05試験）にて26.7%（28例/105例）に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの発生の報告がある。本剤を投与しても予想した血液凝固第Ⅷ因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、インヒビターの発生を疑うよう注意喚起のため設定した。

8.3 個々の患者の状態に応じた血液凝固第Ⅷ因子レベルを維持することが重要であるため設定した。

8.4 本剤は在宅治療にて自己注射を行うことが想定されるため、一般的な注意事項として設定した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又は他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.1 参照]

（解説）

本剤の成分や他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し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ため設定した。

(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。

(解説)

本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験は実施していない。また、妊婦に対するデータが存在しないため、妊娠中の本剤投与に係る安全性は確立されていないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本剤の非臨床試験では乳汁移行試験は実施していない。また、本剤の乳汁中への移行、乳児に対する影響及び乳汁産生に対する影響に係るデータが存在しないため、授乳婦に対する本剤投与に係る安全性は確立されていないことから設定した。

(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。一般に生理機能が低下している。

(解説)

本剤の臨床試験において65歳以上の患者は含まなかったこと、また一般に高齢者では、肝機能や腎機能など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可能性があるため一般的な注意事項として設定した。

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。

(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、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈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[9.1.1参照]。

(解説)

本剤の血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のない患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(GENA-05試験)において、過敏症が2例(外国症例)報告されているが、ショック、アナフィラキシーの報告はない。しかし、本剤はタンパク製剤であることから、ショックやアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応が発現する可能性があるため、十分な注意が必要である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
免疫系障害		過敏症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい
皮膚および皮下組織障害	発疹	じん麻疹
筋骨格系および結合組織障害		背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	倦怠感、胸痛、悪寒
血液およびリンパ系障害	インヒビターの発生 ^{注)}	

注) [17.1.5 参照]

(解説)

本剤の臨床試験成績に基づき設定した。

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 調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液は暗所で常温（15～25℃）にて3時間保存することができる。3時間以内に使用しない場合は、廃棄すること。

14.1.5 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。

14.2 薬剤投与時の注意

溶解した液は、無色澄明で沈殿を認めない。沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 本剤を患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保管することが望ましいが、常温（15～25℃）で保管することもできる。常温で保存した場合は、使用期限を超えない範囲で3カ月以内（250IUバイアルのみ1カ月以内）に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 子供による誤用を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。

14.3.3 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管すること。

14.3.4 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)

14.1.1 注射部位の疼痛、血管痛等の発生を防ぐために設定した。また、本剤のUSPI及びSmPC並びに類薬の電子添文に基づき設定した。

14.1.3 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設定した。

14.1.4 溶解後の安定性試験において、常温（15～25℃）保存で3時間は安定であることが確認されている。

14.1.5 溶解後長期間保管した場合、細菌増殖による汚染の可能性があるので設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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因子は含んでいない。また、Von Willebrand病の適用はないため設定した。

(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¹⁸⁾

項目	動物種	評価項目・方法等	最大投与量	主な所見
中枢神経系	カニクイザル (雄雌各3匹/群)	一般状態	500IU/kg (28日間連続 静脈内投与)	本剤の投与に関連する中枢神経系への影響なし
心血管系		心電図		本剤の投与に関連する心血管系への影響なし
呼吸系		一般状態、病理組織学的検査		本剤の投与に関連する呼吸系への影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁹⁾

動物種	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)
雌雄ラット (SD)	静脈内	10,000	肝臓及び腎臓の蒼白化、脾臓のうっ血	10,000 超
雌雄カニクイザル	静脈内※	50、500、1,500	毒性変化なし	1,500 超

※28日間反復投与毒性試験のための用量設定試験において急性毒性を評価した。

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

動物種	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見	無毒性量 (IU/kg)
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間 (1回/1日) +休薬2週間	0、50、500	500IU/kg 群：出血（鼠径部、後腹膜等）、脾臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺及び心臓の蒼白化、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値 回復性：あり（出血を除く）	50

(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

(6) 局所刺激性試験²¹⁾

動物種	投与経路	用量 (IU)	主な所見
ウサギ/NZW	静脈周囲	40	異常所見なし
ウサギ/NZW	静脈周囲	160、200、240、320	異常所見なし

(7) その他の特殊毒性²²⁾

免疫原性試験

Ex vivo 試験 (T 細胞アッセイ EpiScreen™ 試験)

試験系	主な所見
ヒト末梢血単核細胞	第Ⅷ因子のリンカー配列に変異を加えた複数のペプチドに対する T 細胞応答を検討した結果、第Ⅷ因子のリンカー配列に重要な T 細胞エピトープは含まれないことが示された。

In vivo 試験

動物種	性別/匹数	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見
イヌ/ビーグル犬	雄2	静脈内	単回投与	125	1匹でインヒビターが検出された。
サル/カニクイザル	50IU/kg: 雄1、雌1	静脈内	21日間 (1～7、11、14、21日 に投与)	50	Day25に1匹で抗第Ⅷ因子抗体が検出された。 Day55に1匹で低力価インヒビター (<3BU) が検出された。
	500→ 1,500IU/kg: 雄1、雌1		500IU/kg 21日間 (1～7、11、14、21日 に投与) 1,500IU/kg 13日間 (29～41日、隔日投 与)	500、 1,500	Day25以降、2匹に抗第Ⅷ因子抗体が検出された。
サル/カニクイザル	50IU/kg: 雄3、雌3	静脈内	28日間 (連日)	50	Day21に1匹 (抗体価21.2 μ g/mL)、Day29に3匹 (41.4、23.0、22.2 μ g/mL) でバックグラウンド値をわずかに超える抗第Ⅷ因子抗体価が認められた。 28日間の投与期においてインヒビターは検出されなかった。
	500IU/kg: 雄5、雌5			500	Day13にほとんどのサルで検出可能レベルの抗第Ⅷ因子抗体価の増加がみられ、Day29まで増加し続けた。また、Day13以降にインヒビターが検出され、Day29において平均インヒビター力価が最大となった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ヌーイック®静注用250 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用500 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用1000 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用2000 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用2500 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用3000 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
ヌーイック®静注用4000 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：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、生物由来製品

2. 有効期間

24箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ヌーイックをご使用になる方とご家族の方へ」

「ヌーイック®静注用 溶解・注射方法」

「ヌーイックQ&A」

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

なし

同効薬

- ・ 遺伝子組換え単鎖血液凝固第Ⅷ因子製剤 ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- ・ 遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子 Fc 領域融合タンパク質製剤 エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
- ・ 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）
- ・ 遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
- ・ ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤 ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
- ・ ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
- ・ ペグ化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 ペゴル（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2014年7月22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	承認番号	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
ヌーイック 静注用 250	30300AMX 00012000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 500	30300AMX 00006000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 1000	30300AMX 00007000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 2000	30300AMX 00008000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 2500	30300AMX 00009000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 3000	30300AMX 00010000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日
ヌーイック 静注用 4000	30300AMX 00011000	2021 年 1 月 22 日	2021 年 5 月 19 日	2021 年 8 月 2 日

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

該当しない

11. 再審査期間

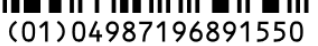
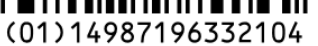
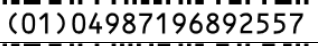
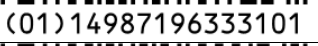
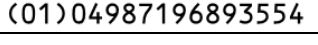
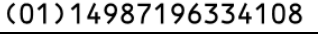
8年（2021年1月22日～2029年1月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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	HOT（13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
ヌーイック静注用250	1991284010101	6343457D1029	629912801
ヌーイック静注用500	1991291010101	6343457D2025	629912901
ヌーイック静注用1000	1991307010101	6343457D3021	629913001
ヌーイック静注用2000	1991314010101	6343457D4028	629913101
ヌーイック静注用2500	1991321010101	6343457D5024	629913201
ヌーイック静注用3000	1991338010101	6343457D6020	629913301
ヌーイック静注用4000	1991345010101	6343457D7027	629913401

販売名	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
スーイック 静注用250	 (01)04987196887553	 (01)14987196328107
スーイック 静注用500	 (01)04987196888550	 (01)14987196329104
スーイック 静注用1000	 (01)04987196889557	 (01)14987196330100
スーイック 静注用2000	 (01)04987196890553	 (01)14987196331107
スーイック 静注用2500	 (01)04987196891550	 (01)14987196332104
スーイック 静注用3000	 (01)04987196892557	 (01)14987196333101
スーイック 静注用4000	 (01)04987196893554	 (01)14987196334108

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、国や自治体が定めている「特定疾病療養費」及び「小児慢性特定疾患（20歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」の助成が受けられる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：製剤の安定性（2021年1月22日承認、CTD2.3.P.8）
- 2) Blanchette V.S. et al. J Thromb Haemost. 2008; 6: 1319-26 (PMID:18503631)
- 3) Srivastava A. et al. Haemophilia. 2013;19: e1-47 (PMID:22776238)
- 4) 日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会, インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版.
- 5) Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products rev.3, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.3, 2018 July 26.
- 6) 承認時評価資料：GENA-21b試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 7) 承認時評価資料：GENA-01試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.2）
- 8) 承認時評価資料：GENA-08試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.3）
- 9) 承認時評価資料：GENA-03試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.4）
- 10) 承認時評価資料：GENA-21試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.5）
- 11) 承認時評価資料：GENA-05試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.6）
- 12) 承認時評価資料：GENA-13試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.7）
- 13) 承認時評価資料：GENA-15試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.10）
- 14) 承認時評価資料：効力を裏付ける試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2）
- 15) 承認時評価資料：GENA-21b試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.2.1）
- 16) 承認時評価資料：GENA-01試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.2.2）
- 17) 承認時評価資料：GENA-03試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.2.4）
- 18) 承認時評価資料：安全性薬理試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4）
- 19) 承認時評価資料：単回投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.2）
- 20) 承認時評価資料：反復投与毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3）
- 21) 承認時評価資料：局所刺激性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.7）
- 22) 承認時評価資料：その他の毒性試験（2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は欧州連合で2014年7月に承認取得した。2021年2月現在50以上の国又は地域で承認されている。

国名	会社名	剤形	承認日※1	1 バイアル中の分量（国際単位）						
				250	500	1000	2000	2500	3000	4000
欧州※2	Octapharma AG	注射剤	2014年7月22日	○	○	○	○	○	○	○
アイスランド			2014年7月22日	○	○	○	○	○	○	○
リヒテンシュタイン			2014年7月22日	○	○	○	○	○	○	○
ノルウェー			2014年7月22日	○	○	○	○	○	○	○
カナダ			2014年10月23日	○	○	○	○	○	○	○
オーストラリア			2014年11月5日	○	○	○	○	-	-	-
米国			2015年9月4日	○	○	○	○	○	○	○

○：承認済み、-：未承認

販売名	国名	効能又は効果	用法又は用量									
Nuwiq powder and solvent for solution for injection	欧州※2	血友病A（先天性第Ⅷ因子欠乏症）患者を対象とした出血の治療及び予防	<u>出血時補充療法</u> 第Ⅷ因子の必要量※3は、体重1kg当たり1国際単位（IU）の第Ⅷ因子により、血漿中第Ⅷ因子活性が通常の活性の約2%又は2IU/dL上昇するという経験則に基づいて算出する。 <u>定期補充療法</u> ※4 重度の血友病A患者の出血に対する長期補充療法の用量は、通常第Ⅷ因子20～40IU/kg、2～3日おきの投与である。 <u>小児患者</u> 成人と同様であるが、高頻度又は高用量の投与が必要になる場合がある。									
NUWIQ	米国	NUWIQは遺伝子組換え抗血友病因子〔血液凝固第Ⅷ因子〕製剤であり、血友病Aの成人及び小児患者における以下の治療に適応をされる： ・出血時補充療法及び管理 ・周術期の出血管理 ・出血頻度を低減する定期補充療法 本剤は、von Willebrand病に対する適応はない。	溶解後に静注すること。 ・本剤の各バイアルには、第Ⅷ因子含有量の実測量が国際単位（IU）で記載されている。 ・青年及び成人患者に対しては、必要とされる投与量を以下の計算式に基づいて算出する： 必要量（IU）=体重（kg）×血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又はIU/dL）×0.5〔（IU/kg）／（IU/dL）〕 ・投与量及び投与期間は、第Ⅷ因子欠乏症の重症度、出血の部位及び程度、第Ⅷ因子レベル、並びに患者の臨床症状に応じて適宜調節する。 ・定期補充療法における投与量及び投与頻度： <table><tr><td>患者</td><td>投与量（IU/kg）</td><td>投与頻度</td></tr><tr><td>成人及び青年〔12～17歳〕</td><td>30～40</td><td>隔日</td></tr><tr><td>小児〔2～11歳〕</td><td>30～50</td><td>隔日又は週3回</td></tr></table>	患者	投与量（IU/kg）	投与頻度	成人及び青年〔12～17歳〕	30～40	隔日	小児〔2～11歳〕	30～50	隔日又は週3回
患者	投与量（IU/kg）	投与頻度										
成人及び青年〔12～17歳〕	30～40	隔日										
小児〔2～11歳〕	30～50	隔日又は週3回										

※1 用量間で承認日が異なる場合、最も早い用量の承認日を示した。

※2 ベルギー、ブルガリア、チェコ、デンマーク、ドイツ、エストニア、アイルランド、ギリシャ、スペイン、フランス、クロアチア、イタリア、キプロス、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、ハンガリー、マルタ、オランダ、オーストリア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロベニア、スロバキア、フィンランド、スウェーデン、英国（承認時加盟国）

※3 第Ⅷ因子必要量（IU）＝体重（kg）×第Ⅷ因子の目標上昇値（%又はIU/dL）×0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)] 第Ⅷ因子の目標上昇値（%）＝2×投与量（IU）/体重（kg）

※4 レジメンは、患者の反応に基づいて調整する場合がある。場合によっては（特に若年患者では）高頻度又は高用量の投与が必要となる場合がある。

なお、本邦における用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認事項とは異なる。

＜本邦における用法及び用量＞

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。1 分間に 4mL を超える注射速度は避けること。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の症状に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～40国際単位を週3回又は隔日投与する。患者の状態に応じ、投与量は1回体重1kg当たり65国際単位を超えない範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節することもできる。12歳未満の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～50国際単位を週3回又は隔日投与する。

2. 海外における臨床支援情報

日本の電子添付の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）、欧州の分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with NUWIQ use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with NUWIQ. It is not known whether NUWIQ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. NUWIQ should be given to a pregnant woman only if clearly needed. 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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of NUWIQ in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NUWIQ and any potential adverse effects on the breastfed infant from NUWIQ or from the underlying maternal condition.

(2020 年 9 月時点)

欧州の分類

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with Nuwiq.

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, Nuwiq should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated. There are no fertility data available.

(2020 年 7 月 16 日時点)

XIII. 備考

該当資料なし

