

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)) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	3
表目次	3
略語一覧.....	4
1.5.1. 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.1.1 はじめに.....	5
1.5.1.2 血友病 A の病態.....	5
1.5.1.3 血友病の疫学的背景.....	6
1.5.1.4 血友病 A の補充療法.....	7
1.5.1.5 血液凝固第 VIII 因子の作用機序.....	7
1.5.2. 開発の経緯.....	8
1.5.2.1 開発の経緯.....	9
1.5.2.1.1 医薬品第 II 相試験終了後相談.....	11
1.5.2.1.2 医薬品品質相談.....	14
1.5.3. 品質.....	16
1.5.3.1 ツロクトコグアルファ.....	16
1.5.3.2 製剤の組成.....	17
1.5.3.3 安定性.....	17
1.5.4. 非臨床試験.....	19
1.5.5. 臨床試験.....	20
1.5.5.1 臨床データパッケージ.....	20
1.5.5.2 臨床開発プログラムにおける被験者の流れ.....	22
1.5.5.3 臨床試験の概略.....	22
1.5.5.3.1 第 1 相臨床試験 (NN7008-3522, 3893, 3600 試験).....	22
1.5.5.3.2 第 3 相臨床試験 (NN7008-3543, 3545, 3568 試験).....	23
1.5.6. 特長及び有用性.....	25
1.5.7. 参考文献.....	28

図目次

	ページ
図 1.5.3-1	ツロクトコグ アルファの FVIII ドメイン (A1, a1, A2, a2, B, a3, A3, C1, C2) と 翻訳 後修飾を示したツロクトコグ アルファの構造 16
図 1.5.3-2	FVIII の構造及び活性化 17
図 1.5.5-1	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 22

表目次

	ページ
表 1.5.1-1	血友病患者の疫学及び治療に関する国内外の比較 6
表 1.5.2-1	開発の経緯図 8
表 1.5.2-2	非臨床データパッケージ (機構相談時) 12
表 1.5.2-3	臨床試験データパッケージ (機構相談時) 13
表 1.5.2-4	開発過程で実施した主な製法変更 14
表 1.5.2-5	各原薬処方における添加剤の組成 14
表 1.5.5-1	臨床データパッケージ (すべて評価資料) 20

略語一覧

EMA	: European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FDA	: US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FIX	Factor IX (血液凝固第 IX 因子)
FVIII	Factor VIII (血液凝固第 VIII 因子)
FX	Factor X (血液凝固第 X 因子)
PMDA	Pharmaceutical and Medical Device Agency (医薬品医療機器総合機構)
rFVIII	Recombinant Factor FVIII (遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子)
VWF	von Willebrand factor (フォン ヴィレブランド因子)

1.5.1. 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

血友病 A は、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する。血友病 A 患者の治療の基本は、止血に必要十分量の FVIII を投与する補充療法である。現在、本邦では、血漿由来 FVIII 製剤 2 製剤 (クロスエイト[®]M 及びコンファクト[®]F)、遺伝子組換え FVIII (rFVIII) 製剤 2 製剤 (コージネイト[®]FS 及びアドベイト[®]) が市販されている。このうち、動物由来の蛋白を使用しない製造工程 (血清無使用: serum free) によって開発された第三世代の製剤はアドベイト[®]のみである。血漿由来製剤及び動物由来の蛋白が用いられている遺伝子組換え製剤において、ウイルス感染症の報告は現在のところないが、ウイルスや未知の病原物質の伝播を完全には否定できない。無血清製造工程により製造された遺伝子組換え製剤は、血液媒介感染症のリスクを著しく減少させることから、米国血友病協会 (NHF) の医学及び科学諮問委員会 (MASAC) から補充療法の最適な製剤として評価されている。

ノボ ノルディスク社は、「第三世代」の B-ドメイン除去型 rFVIII 製剤であるツロクトコグアルファを開発した。FVIII は、A、B 及び C の 3 つのドメインから構成される。天然型の B ドメインは 908 個のアミノ酸より成るが、本剤の B ドメインは天然型 B ドメインの N 末端側及び C 末端側を含む 21 個のアミノ酸を残して切断している。B ドメインは FVIII の生物学的特性には関与しないことが知られている¹。

ツロクトコグアルファは、化合物の構造及び非臨床試験の結果から、薬物動態プロファイル及び止血効果ならびに効力は、市販されている遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤と同程度であることが期待された。また、臨床開発は、欧州医薬品庁 (EMA) の FVIII 及び第 IX 因子 (FIX) 製剤の臨床試験計画に関するガイドライン“Guideline on the Clinical Investigation of recombinant Factor VIII and IX Products (Draft, CPMP/BPWG/1561/99 ver.1, 19 July 2007)”、“Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived Factor VIII products (Draft, EMEA/CHMP/BWP/144533/2009)”² 及び国際血栓止血学会 (ISTH) のガイドライン³に準拠して実施した。

1.5.1.2 血友病 A の病態

血友病 A は、X 染色体の長腕に位置する FVIII 遺伝子の変異に起因する X 連鎖劣性の先天性出血性疾患である。

血友病 A は出生男児 5,000 人に約 1 人の割合で発現する⁴。世界血友病連盟 (WFH) によると、全世界の血友病 A 患者数は 250,000 人~300,000 人に上り、そのうち 90,000 人~100,000 人が何らかの血友病の治療を受けている。FVIII 製剤で治療を受ける重症型血友病 A 患者の約 35%は FVIII に対するインヒビターが発生する^{5,6,7}。

血友病 A 患者では、FVIII が欠損又は欠乏しているか、もしくは生化学的に機能が不十分な FVIII 分子が生成される。FVIII が欠損又は欠乏していると、血液凝固第 X 因子 (FX) の活性化に重度の障害が生じ、結果としてトロンビンバーストが遅れ、十分な止血ができなくなる。したがって、血友病患者で形成される止血栓はもろく、通常の線溶活性により容易に溶解し、止血が損なわれ、出血エピソードの延長及び再出血につながる⁸。このことは内出血時に特に問題となる。出血エピソードは、特に重症型血友病患者において、外傷後又は自然に発症する。

血友病患者の特徴的な出血は、関節内出血や筋肉内出血などの深部出血である。関節内出血は、膝関節、足関節、股関節、肘関節、肩関節など機械的負荷のかかる大関節に多い。筋肉内出血も下肢を中心に四肢の筋肉出血が多い。これらの出血は、軽度の外力や外傷に起因することもあるが、日常生活の中で明らかな誘因がなく自然に出血をきたすこともある。その他の出血として、皮下出血、血尿、口腔内出血をきたすこともある。ときに、生命危機的な出血として、中枢神経系の出血、頸部軟部組織出血、消化管出血をきたすこともある。

1.5.1.3 血友病の疫学的背景

血友病には、FVIII 及び FIX の量的低下あるいは質的異常により、血漿中 FVIII 活性及び FIX 活性の低下を示す血友病 A と血友病 B があり、X 連鎖劣性遺伝形式によることから通常、男性に発症する。本邦では 2011 年に 4,475 人の血友病 A 及び 971 人の血友病 B 患者が登録されている⁹。血友病の有病率は男性 10,000~17,000 人に 1 人であり、血友病 A と血友病 B の比率はおおよそ 4~5 : 1 である^{10,11}。これらの有病率や血友病 A と血友病 B の比率に人種差はないとされている。血友病患者の疫学的背景及び出血傾向の病態は本邦と海外で相違はない。

[表 1.5.1-1](#) に血友病患者の疫学及び治療に関する国内外の比較を示す。

表 1.5.1-1 血友病患者の疫学及び治療に関する国内外の比較

	日本	海外
血友病の有病率	男性約 11,400 人に 1 人 血友病 A : 4,475 人、血友病 B : 971 人	男性 10,000~17,000 人に 1 人 血友病 A : 80~85%、血友病 B : 15~20%
治療ガイドライン	日本血栓止血学会 学術標準化委員会 血友病部会	英国、米国、ニュージーランド、オーストラリア、世界血友病財団
第 VIII 因子製剤	血漿由来 FVIII 製剤、rFVIII 製剤	血漿由来 FVIII 製剤、rFVIII 製剤
第一選択	ガイドラインに言及なし	英国、米国、オーストラリアで rFVIII 製剤

1.5.1.4 血友病 A の補充療法

米国、欧州及び日本における血友病 A 患者に対する標準的な治療法は、高純度の血漿由来又は rFVIII 製剤の静脈内投与による補充療法である。補充療法は、出血エピソードの抑制治療（定期補充療法）又は出血時の止血治療として用いられている。幼少の早い時期に（出血が頻発する前に）開始する定期補充療法は、重症型血友病 A 患者（FVIII 活性が 1%未満）に最適な治療法として、米国血友病協会（NHF）の医学及び科学諮問委員会（MASAC）ならびにその他の国（英国¹²、イタリア¹³、オーストラリア¹⁴、ニュージーランド¹⁵）のガイドラインにより推奨されている。

補充療法による重大な合併症は、インヒビターの発生である。インヒビターは、補充療法のために投与される FVIII 分子に対する免疫反応により生成される中和抗体である。

1.5.1.5 血液凝固第 VIII 因子の作用機序

FVIII は血液凝固に必須であり、FVIII が欠損した血友病 A 患者では出血エピソードを繰り返す。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 FIX（FIXa）の補酵素として作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は FX を活性型 FX（FXa）に変換する。引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。FVIII は大きな複合糖蛋白であり、肝臓で合成され、フォン ヴィレブランド因子（VWF）と非共有結合した複合体として循環している。VWF と複合体を形成することにより FVIII はクリアランス受容体及びリン脂質表面との結合が妨げられる。VWF と複合体を形成した FVIII の血漿中半減期はヒトで約 12 時間であるが、VWF と結合していない場合の半減期は短く 2 時間未満である。

1.5.2. 開発の経緯

表 1.5.2-1 に開発の経緯図を示す。

表 1.5.2-1 開発の経緯図

試験項目	試験期間	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
非臨床試験									
薬効薬理試験	2006.12-2011.9		■						
安全性薬理試験	2007.11-2011.5			■					
薬物動態試験	2007.7-2011.12		■						
毒性試験	2007.11-2011.11			■					
臨床試験									
第 1 相 NN7008-3522	2009.3-2009.10				■				
第 1 相 NN7008-3893	2011.6-2011.9						■		
第 1 相 NN7008-3600	2010.11-2011.10						■		
第 3 相 NN7008-3543	2009.4-2011.9				■				
第 3 相 NN7098-3545	2010.6-2011.11					■			
第 3 相 NN7008-3568	2009.10-実施中 (cut-off: 2011.11)					■			

1.5.2.1 開発の経緯

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）によって開発された B-ドメイン除去型 rFVIII 製剤である。

ヒト FVIII 遺伝子は、2,351 個のアミノ酸残基からなり「シグナルペプチド-A1-A2-B-A3-C1-C2」のドメイン構造を有する前駆体をコードしている。分泌の過程で 19 個のアミノ酸残基からなるシグナルペプチドが開裂することで前駆体はさらに修飾され、重鎖 A1-A2-B 及び軽鎖 A3-C1-C2 の 2 本鎖の分子構造へと変換する。2 本鎖は Ca^{2+} 等のメタルイオンを介して結合する。前駆体が B ドメイン内のいくつかの部位で開裂することから、FVIII は不均一な部分的に開裂したペプチドの集合体として循環している。循環している内因性 FVIII で最少のものは、740 個のアミノ酸残基からなる重鎖と 684 個のアミノ酸残基からなる軽鎖から構成される。重点的な検討を行った結果、B ドメインを大きく切断した FVIII（ツロクトコグアルファ等）でも B ドメインを全て除去した FVIII でも生物活性の減弱は認められなかったことから、B ドメインは FVIII の機能に必須ではないものと考えられた。B ドメインの一部を除去した rFVIII 製剤としては他に Refacto AF[®] 及び Xyntha[®] が海外で承認されている。それらの有効性やインヒビター発生率を含めた安全性は全長型 rFVIII 製剤と同等であることが知られている¹。

本剤の非臨床安全性評価プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のバイオテクノロジー応用医薬品に関するガイドライン“Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals S6 (R1), 2011”及び“Guidance on Nonclinical Safety Studies for the conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3 (R2), 2009”のバイオ医薬品に関連する記載に従って計画された。また、臨床開発プログラムは、EMA の FVIII 及び FIX 製剤の臨床試験計画に関するガイドライン“Guideline on the Clinical Investigation of recombinant Factor VIII and IX Products (Draft, CPMP/BPWG/1561/99 ver.1, 19 July 2007)”、“Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (Draft, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009)”² 及び国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン³ に基づいて策定された。

本邦でも次に示す理由によりグローバル開発に参加することが可能と考えられた。

- 血友病 A 患者を含む血友病患者の疫学的背景、出血傾向の病態及び出血抑制の治療コンセプトや治療に使用されている製剤は国内外で基本的な差異がなく、FVIII の薬効に関する人種差を示唆する報告はないこと
- 血友病の治療は、血液凝固因子の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる疾患に対する補充療法であることから、人種による違いではなく、個々の患者の薬物動態プロファイルや出血症状の重症度を考慮して行われること
- 種々の FVIII 製剤で実施された薬物動態プロファイルでも、日本人と外国人で同様であること

国際共同開発への参加に先立ち、2009年5月22日に非臨床データパッケージ、及び臨床データパッケージについて、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対する医薬品第II相試験終了後相談を実施した（[1.5.2.1.1](#)項参照）。

その結果、非臨床データパッケージについては「本邦における臨床試験開始までに検討すべき項目としては十分と考える。」、第3a相国際共同治験へ参加することを含む臨床データパッケージについては、「出血時治療については提示した臨床データパッケージで評価することに異論はない」、「日本人症例数は全体症例数の約10%とすることで異論はない」旨の見解が得られたことから、2009年より第3a相国際共同治験（NN7008-3543試験）に参加した。なお、「適切な対照群を設定した上で、出血予防の有効性及び安全性が評価できるのであれば、出血予防の効能・効果の取得は可能である」旨の助言も併せて示されたが、参加を予定していたNN7008-3543試験は上述の通りガイドラインに則って計画され、かつ既に開始されていたことから、プロトコールの変更は行わず、1群、非盲検の多施設共同国際共同治験として実施された。なお、定期補充療法の有効性は、年換算の出血率を **historical control**（文献の **review**）と比較しており、また、前治療剤との比較は薬物動態試験で行われた。

また、「第3a相試験において日本人の薬物動態を確認しないのであれば、別途日本人を対象とした薬物動態試験を実施する必要がある」旨のコメントに基づき、NN7008-3543試験を終了した日本人患者を対象に第1相薬物動態試験（NN7008-3600試験）を実施した。さらに、これらの試験に参加した患者を対象とした第3相安全性継続試験（NN7008-3568試験）にも参加し、現在、継続実施中である。

非臨床試験データパッケージについては、機構相談時に示したパッケージ（表 1.5.2.1.1）に加え、PMDAからの助言に基づき、第2の動物種として雌雄ラットを用い2週間反復投与毒性試験（試験番号 211030）を実施した。

ラット反復投与毒性試験の投与期間は、本剤の抗原性を検討するため実施したラット2及び4週間免疫原性試験（試験番号 210401）の結果に基づき2週間と設定したものであり、当該試験では投与開始から2週間以内にツロクトコグアルファ抗体の産生及びFVIII活性の減少が認められたことから、ラットへ2週間以上投与してもヒトの安全性に関連する情報は得られないと判断した。

品質については、2012年11月14日に医薬品品質相談を実施した（[1.5.2.1.2](#)項参照）。

その結果、「開発中の製造方法変更に係る同等性／同質性評価のための試験項目及び比較評価に不足はない」、及び「6製剤の安定性試験へのブラケットティング法の適用については受入可能」との見解が得られた。また、

については、
旨を指摘された。これに対し、

を用いて申請する方針に変更した。

品質の恒常性及び規格の妥当性評価については、以下の理由により 500 IU 製剤及び 1500 IU 製剤については各 1 ロットの試験成績に限られているものの、6 含量 (250, 500, 1000, 1500, 2000 及び 3000 IU) 全 29 ロットの総データに基づき評価できると考えていた。

- 一つの共通工程で製造される。
- 製造時の分解プロファイルに関して同等/同質である。
- 力価及び含量に関して正規化データは同等/同質である。

このことについて、相談時に提出した申請資料案を基に PMDA より「原則として、承認申請される各含量の製剤について、実生産を反映する製造方法で製造した 3 バッチ分以上の規格試験成績を承認申請時に提出する必要があると考える」旨の見解が示された。本件に関しては、2012 年 12 月 14 日に申請に必要な規格試験成績について PMDA と再度協議を行った。

また、製剤のプロセス・バリデーションの考え方の適切性については、PMDA 品質管理部に相談するようとの見解が示されたことから、2012 年 12 月 17 日に同部に対して別途相談を行った。同相談時には結論は得られなかったものの、申請を否定するものではない旨の見解が得られたことから、本剤の申請を行うこととした。

本剤の溶解液は、開発当初よりノボ ノルディスク社が開発・製造したバイアル製剤を臨床開発等に使用してきた。しかしながら、2010 年に Vetter Pharma-Fertigung 社 (ドイツ) 製のシリンジに、溶解液「生理食塩液」を封入したプレフィルド・シリンジ製剤を使用する方針に変更した。この方針変更が主な臨床開発プログラムを完了した後に行われたことから、当該プレフィルド・シリンジ製剤の臨床使用経験はないものの、患者の利便性を高めるための変更であり、本剤の品質、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすものではないと考えている。

以上より、今般、本邦においても、グローバル開発の方針に従い、欧米と同一の申請資料に基づき、製造販売承認申請することとした。

1.5.2.1.1 医薬品第 II 相試験終了後相談

2009 年 5 月 22 日に本剤の医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し、PMDA より以下の見解が得られた。

(1) 非臨床試験データパッケージについて

[表 1.5.2-2](#) に示す非臨床試験データパッケージについて、

- 臨床試験に女性が組み込まれないことから、本邦における臨床試験開始までに検討すべき項目としては十分と考える。

- 承認申請までに検討すべき項目としては不十分である。本邦における女性血友病 A 患者の治療実態を踏まえると、本剤が女性患者に使用される可能性は否定できない。また、本剤はいずれの既存の FVIII 製剤ともアミノ酸配列と糖鎖構造が異なる新規製剤であり、既存の FVIII 製剤の試験成績から本剤の安全性を説明するだけでは不十分である。雌雄ラットを用いた反復投与毒性試験を実施し、生殖器官への影響を含む本剤の安全性を評価する必要があると考える。試験において中和抗体により本剤の薬理作用又は毒性が減弱したとしても、十分な暴露量があれば本剤の安全性評価に資するものとする。

表 1.5.2-2 非臨床データパッケージ（機構相談時）

試験	動物種	試験項目
薬効薬理	<i>in vitro</i>	トロンビン生成アッセイ、本剤を Advate [®] 、ReFacto AF [®] 及び Haemate [®] と比較
	<i>in vitro</i>	表面プラズモン共鳴応用分子間相互作用解析（BIACORE システム）による VWF 結合親和性測定、本剤を ReFacto [®] と比較
	<i>in vitro</i>	ELISA による VWF 結合親和性測定、本剤を Advate [®] 及び ReFacto AF [®] と比較
	<i>in vitro</i>	SDS-PAGE 法及びウエスタンブロット法による FVIII 関連ペプチドの同定
	<i>in vitro</i>	モノクローナル抗体との結合定数、本剤を Advate [®] 及び ReFacto AF [®] と比較
	FVIII-KO マウス	尾出血モデルへの静脈内投与時における出血時間及び出血量、本剤を Advate [®] と比較
	FVIII-KO マウス	膝部損傷モデルへの静脈内投与時における visual bleeding score、本剤を Advate [®] と比較
安全性薬理	血友病 A イヌ	クロスオーバー法による PK/PD 試験、静脈内投与後の全血凝固時間（WBCT）、本剤を Advate [®] と比較
	雄性カニクイザル	単回静脈内投与後の中枢神経系／一般行動、呼吸機能、腎機能及び心血管系への影響（単回投与毒性試験において実施）
薬物動態	雄性カニクイザル	反復静脈内投与後の心血管系への影響（14 日間反復投与毒性試験において実施）
	FVIII-KO マウス	本剤、Advate [®] 及び ReFacto AF [®] の単回静脈内投与によるファーマコキネティクス
	血友病 A イヌ	本剤及び Advate [®] の単回静脈内投与（クロスオーバー法）によるファーマコキネティクス
	雄性カニクイザル	単回静脈内投与時のトキシコキネティクス（単回投与毒性試験において実施）
毒性	雄性カニクイザル	反復静脈内投与時のトキシコキネティクス（14 日間反復投与毒性試験において実施）
	雄性カニクイザル	漸増法単回投与毒性試験
	雄性カニクイザル	14 日間反復静脈内投与毒性試験及び 6 日間回復試験
	雄性カニクイザル	局所刺激性（単回及び 14 日間反復静脈内投与毒性試験で実施）
	<i>in vitro</i>	健康なヒト及びカニクイザルの血漿中における種間交差反応性（トロンビン生成に対する影響）

(2) 臨床試験データパッケージについて

- [表 1.5.2-3](#)に示す臨床試験データパッケージを以て効能・効果「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者の出血治療及び出血予防、並びに手術又は侵襲的手技における止血管理」を取得することは困難であるが、適切な対照群を設定した上で、出血予防の有効性及び安全性が評価されるのであれば、当該効能・効果の取得は可能である。
- 期待される臨床試験結果が示されれば、アドベイト[®]と同じ効能・効果を以て申請することは否定しない。

表 1.5.2-3 臨床試験データパッケージ（機構相談時）

試験名	主な目的	対象、症例数	状況
承認申請に用いる試験			
第 1 相 NN7008-3522 (評価資料)	本剤単回投与後の薬物動態、安全性の評価 (Advate [®] との比較)	治療歴のある男性血友病 A 患者、12~55 歳、23 例	実施中 国際共同治験 (EU を中心とした 9 か国。日本不参加)
第 3a 相 NN7008-3543 (評価資料)	出血予防及び出血時治療、並びに手術時に用いたときの本剤の有効性、安全性、薬物動態 (NN7008-3522 試験からの継続患者のみ) の評価	治療歴のある男性血友病 A 患者、12~65 歳、140 例	準備中 国際共同治験 (EU、米国、アジアを含む 26 か国：日本参加予定)
承認申請後も継続して行う試験			
第 3b 相 NN7008-3545	小児を対象とした出血予防及び出血時治療に用いたときの本剤の有効性、安全性、薬物動態の評価	治療歴のある小児男性血友病 A 患者、0~6 歳、30 例	計画中 国際共同治験 (日本参加予定)
第 3b 相 NN7008-3568	出血予防及び出血時治療、並びに手術時に用いたときの本剤の安全性の評価 (NN7008-3543 及び 3545 の継続試験)	NN7008-3543 及び 3545 試験から移行	計画中 (日本参加予定)
第 4 相 NN7008-3553	製造販売後の検討	NN7008-3568 試験から移行する被験者を含み 200 例以上	計画中 (日本参加予定)

- 上記データパッケージで「出血時治療」について評価することに異論はない。
- 承認申請時には、既存製剤に対する本剤の位置づけを説明する必要がある。同じ第三世代のアドベイト[®]と本剤の有効性、安全性の相対的な関係について説明すること。
- 第 3a 相試験における日本人症例数を全体の約 10%とすることについては、異論はない。

(3) 日本人患者における薬物動態試験について

- 本剤は新規製剤であり、既存製剤における薬物動態の検討結果をもとに本剤の薬物動態についても国内外差がないと判断することは困難である。

- 第3a相試験において日本人の薬物動態を確認しないのであれば、別途日本人を対象とした薬物動態試験を実施する必要がある。

1.5.2.1.2 医薬品品質相談

2012年11月14日に本剤の医薬品品質相談を実施し、PMDAより以下の見解が得られた。

(1) [REDACTED]について

- [REDACTED]

(2) 原薬の同等性/同質性について

- 開発時に行った製法変更（表1.5.2-4参照）に関し、製造販売予定製剤の原薬（処方 [REDACTED]）と各開発時点で製造した原薬（処方 [REDACTED] 及び [REDACTED]；各原薬処方における添加剤の組成は表1.5.2-5参照）との同等性/同質性評価のために実施した試験項目及び比較評価について、不足はない。

表 1.5.2-4 開発過程で実施した主な製法変更

大きな工程変更の概要	原薬処方	用途
初期工程 ウイルスろ過導入	処方 [REDACTED]	非臨床試験バッチ 第1相臨床試験バッチ 第3相臨床試験バッチ
原薬処方変更	処方 [REDACTED]	第3相臨床試験バッチ
ステップ [REDACTED] のカラム樹脂変更	処方 [REDACTED]	PPQ（工程能適格性確認）バッチ 製造販売予定製剤

表 1.5.2-5 各原薬処方における添加剤の組成

組成	処方 [REDACTED]	処方 [REDACTED]	処方 [REDACTED]*
塩化ナトリウム	[REDACTED]	[REDACTED]	36 g/L [REDACTED]
精製白糖	[REDACTED]	[REDACTED]	12 g/L [REDACTED]
L-ヒスチジン	[REDACTED]	[REDACTED]	6 g/L [REDACTED]
塩化カルシウム二水和物	[REDACTED]	[REDACTED]	1 g/L [REDACTED]
ポリソルベート 80	[REDACTED]	[REDACTED]	0.4 g/L [REDACTED]
L-メチオニン	[REDACTED]	[REDACTED]	0.22 g/L [REDACTED]
pH	[REDACTED]	[REDACTED]	6.9

* : 原薬と製剤の処方を合致するために、処方 IIa の全ての組成濃度を 1.032 で除した (3%補正した)。

(3) 製剤のプロセス・バリデーションへのブラケットティング法の適用について

- プロセス・バリデーションの考え方の適切性については、GMP 適合性調査において判断される事項であるため、別途、PMDA の品質管理部に相談すること。

(4) 製剤の規格試験方法設定のための試験成績について

- 品質の恒常性及び規格値の妥当性を評価するために、原則として承認申請される各含量の製剤について、実生産を反映する製造方法で製造した 3 バッチ以上の規格試験成績を承認申請時に提出する必要があると考える。なお、製造のスケールについては、パイロットスケールや試験室スケールであっても実生産を反映していれば可能と考える。

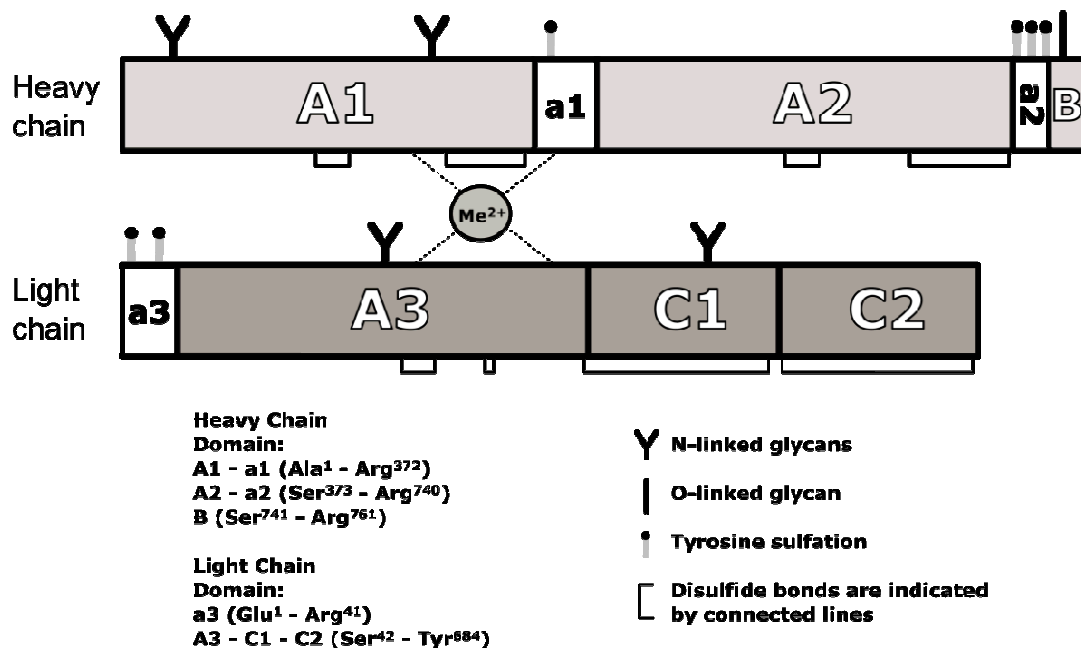
(5) 製剤の安定性試験へのブラケットティング法の適用について

- 6 含量の製剤の安定性を検討する試験計画として、提示したブラケットティング法の適用は受入可能と考える。

1.5.3. 品質

1.5.3.1 ツロクトコグ アルファ

ツロクトコグ アルファは rFVIII であり、チャイニーズ・ハムスター・卵巣 (CHO) 細胞で産生される。図 1.5.3-1 にツロクトコグ アルファの構造と翻訳後修飾の概要を示す。



Me²⁺は2価の金属イオンの存在を示す。

図 1.5.3-1 ツロクトコグ アルファの FVIII ドメイン (A1, a1, A2, a2, B, a3, A3, C1, C2) と翻訳後修飾を示したツロクトコグ アルファの構造

翻訳後修飾を除くと分子量は 166 kDa である。ツロクトコグ アルファ分子は 87 kDa の H 鎖と 79 kDa の L 鎖から構成されるポリペプチドであり、これらの鎖は非共有結合性の相互作用で結合している。これらの鎖は野生型 FVIII では B ドメインで結合されるが、ツロクトコグ アルファは野生型 B ドメインの 21 アミノ酸を含む切断型 rFVIII である。トロンビンによる開裂で活性化後に得られる rFVIIIa は、野生型 FVIIIa と同じ構造をとる (図 1.5.3-2 参照)。

ツロクトコグ アルファの翻訳後修飾には、ジスルフィド架橋形成、チロシン硫酸化及び糖化が含まれる。ツロクトコグ アルファにはチロシン硫酸化部位が 6 箇所存在し、これらはいずれも特定されている。糖化部位は N 型及び O 型であり、完全に若しくは一部が糖化される。L 鎖に存在する N 型糖化部位は 2 箇所、H 鎖に存在する N 型糖化部位は 2 箇所存在し、分岐構造のほとんどがシアル化されている。L 鎖には O 型糖化部位が 2 箇所存在し、O 型糖化部位の 1 箇所は B ドメインに存在する。ツロクトコグ アルファ分子のほとんどで L 鎖の 2 箇所の O 型糖化部位は糖化されておらず、したがって、図 1.5.3-1 には示していない。

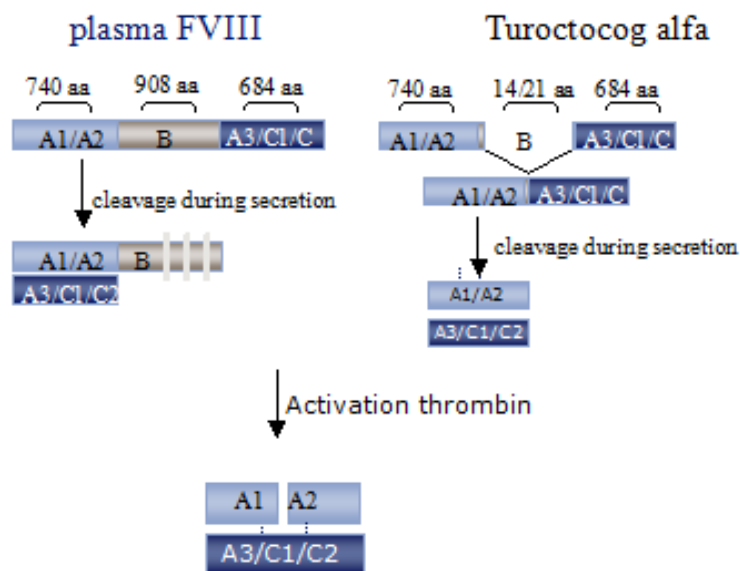


図 1.5.3-2 FVIII の構造及び活性化

1.5.3.2 製剤の組成

本剤は、単回使用バイアルに充てんされた無菌の凍結乾燥粉末であり、添付する 0.9% の生理食塩液に再溶解して用いる。

本剤は 1 バイアル当たり、250 IU、500 IU、1000 IU、1500 IU、2000 IU 及び 3000 IU の 6 含量から構成される。再溶解する粉末は、白色～微黄色の凍結乾燥粉末又は塊であり、再溶解後の液は無色透明～微乳白色である。

本剤は用時、0.9% の生理食塩液 4.0 mL に溶解する。各バイアルにはツロクトコグアルファが 250～3000 IU 採取容量中に含まれる (pH 6.9)。

臨床試験においては、バイアルに封入した添付溶解液を用いて本剤を溶解していたが、調製時の利便性を向上するため、市販用としてプレフィルド・シリンジに封入した添付溶解液を開発し、薬剤バイアルと合わせてキット製品として製造販売承認申請することとした。

1.5.3.3 安定性

本申請で推奨する製剤の長期保存は 2~8℃ で 2 年間までであり、これには患者の家庭での使用を考慮して、6 箇月を超えない単一期間の室温保存 (30℃ 以下) が含まれる。申請時、正式な安定性試験用バ

ッチの試験結果は 18 箇月、予備安定性試験用バッチの試験結果は 24 箇月である。審査期間中に正式な安定性試験用バッチの 24 箇月のデータを提出する予定である。

1.5.4. 非臨床試験

ツロクトコグ アルファの非臨床安全性評価プログラムは、先天性血友病 A の男性における臨床使用を支持するために、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のバイオテクノロジー応用医薬品に関するガイドラインである“Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals S6 (R1), 2011”及び“Guidance on Nonclinical Safety Studies for the conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3 (R2), 2009”のバイオ医薬品に関連する記載に従って計画した。

In vivo での安全性評価試験は、薬理反応を示すラット及びカニクイザルの 2 種を用い、2 週間までの期間で実施した。当初は、臨床開発を支持するためにカニクイザル 1 種のみを用いた。その後、PMDA の助言に基づき、第 2 の動物種としてラットを用いた毒性評価を実施した。非臨床試験における投与経路は、臨床経路として予定されている静脈内投与を選択した。全ての重要な安全性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(GLP) に従って実施した。遺伝毒性試験及びがん原性試験は、本剤の分子特性及び治療レジメンを考慮すると適合しないと判断し実施しなかった。同様の理由で、生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた試験は実施しなかった。局所刺激性はラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として評価し、さらに、ウサギを用いた局所刺激性試験において評価した。

In vitro 試験及び *in vivo* 試験により、ツロクトコグ アルファは市販されている FVIII 製剤と同様の薬理的及び薬物動態的な特性を有することが確認された^{16,17,18,19}。

また、非臨床試験において、ラット及びカニクイザルは最高用量である 1,250 IU/kg/日 (ラット) 及び 5,000 IU/kg/日 (サル) までツロクトコグ アルファに対する良好な忍容性を示した。

反復投与毒性試験において認められた所見は、FVIII に交差反応性を示す中和抗体産生による後天性血友病様所見であった。このような異種蛋白に対する抗体産生は、市販されている FVIII 製剤の非臨床試験で既知であることから、予測されていたことである。ヒト蛋白の動物における免疫学的特性がヒトにおける免疫反応を予測するものとは考え難い。

予測されたとおり免疫原性がみられたものの、その他にツロクトコグ アルファ投与に関連した有害所見はラット及びサルにおいて認められなかった。免疫原性に関連しない毒性所見に基づく無毒性量 (NOAEL) はラットで 1,250 IU/kg/日、サルで 5,000 IU/kg/日であると推察された。

サルにおいて交差反応性を示す中和抗体による後天性血友病様所見が認められたことと、ラットにおいて抗体産生が認められたことから、2 週間を超えるツロクトコグ アルファの毒性試験を実施しても、毒性評価に意義のある情報又はヒトへの投与に際しての安全性評価に有用な情報は得られないものと考えられた。

ツロクトコグ アルファ製剤に含まれる添加剤及び不純物は、いずれも臨床使用上の問題となるものではないと考えられた。

結論として、ツロクトコグ アルファの非臨床安全性プロファイルは、ヒトでの使用に関する安全性上の懸念を有さず、他の FVIII 製剤と同様であると考えられた。

1.5.5. 臨床試験

1.5.5.1 臨床データパッケージ

ツロクトコグアルファの臨床開発はEMAのFVIII製剤及びFIX製剤の臨床試験計画に関するガイドライン“Guideline on the Clinical Investigation of recombinant Factor VIII and IX Products (Draft, CPMP/BPWG/1561/99 ver.1, 19 July 2007)、“Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (Draft, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009)”²及び国際血栓止血学会

(ISTH)のガイドライン³に基づいて2009年に開始された。グローバル臨床開発プログラムは、5つの完了した臨床試験（臨床薬理試験3試験、主要試験1試験、及び小児試験1試験）、及び現在継続実施中の継続安全性試験1試験から構成されている。本邦の承認申請に際しても、日本人データを含む同6試験からなるグローバル臨床開発プログラムを臨床データパッケージ（評価資料）とした。

本剤の臨床データパッケージを[表 1.5.5-1](#)に示す。

表 1.5.5-1 臨床データパッケージ（すべて評価資料）

試験 ID 相	投与量	被験者数	実施の状況	試験の概略	実施国
NN7008-3522 第1相	50 IU/kg（単回投与） Advate [®] ：50 IU/kg（単回投与）	重症型血友病 A 患者 23 例（青年及び成人）	完了	- ヒトへの初めての投与試験 血友病 A 患者を対象とした、薬物動態及び安全性を検討する多施設、国際共同、非盲検、単回、順次投与の、ツロクトコグアルファを初めてヒトに投与する試験	ドイツ、イタリア、スイス、イスラエル
NN7008-3893 第1相	50 IU/kg（単回投与）	重症型血友病 A 患者 4 例（成人）	完了	- 薬物動態試験（2ロット） 血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグアルファ単回投与時の薬物動態を検討する多施設、非盲検、無作為化試験	英国、マレーシア
NN7008-3600 第1相	50 IU/kg（単回投与）	重症型血友病 A 患者 7 例（成人）	完了	- 日本人患者を対象とした薬物動態試験 日本人血友病 A 患者を対象とした、ツロクトコグアルファの薬物動態を検討する、多施設、非盲検、非無作為化、単回投与試験	日本
NN7008-3543 第3相	- 出血抑制： 週3回 20～50 IU/kg 又は 2日に1回 20～40 IU/kg を投与 出血時治療：	- 全試験（サブ試験を含む）：	完了	- 主要試験 重症型血友病 A 患者を対象とした、出血の抑制及び治療におけるツロクトコグアルファの安全性及び有効性を検討す	ブラジル、クロアチア、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、マレーシア

試験 ID 相	投与量	被験者数	実施の状況	試験の概略	実施国
	<p>治験責任医師の判断に従い、FVIII回収率が0.5 IU/mL超になるように投与</p> <p>手術時の治療： 治験責任医師の判断に従い、FVIIIトラフ値が0.5 IU/mL超になるように投与。投与は、各治験実施医療機関の標準治療に従う</p>	<p>重症型血友病 A 患者 150 例 (青年及び成人)</p> <p>手術サブ試験： 重症型血友病 A 患者 9 例 (青年及び成人)</p>		<p>多施設、国際共同、1 群、非盲検試験</p> <p>手術中及び手術期間の出血の抑制及び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サブ試験を含めた。</p>	<p>ア、ロシア、セルビア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国</p>
<p>NN7008-3545 第 3 相</p>	<p>– 出血抑制： 週 3 回 25～60 IU/kg 又は 2 日に 1 回 25～50 IU/kg を投与</p> <p>出血時治療： 治験責任医師の判断に従い、FVIII回収率が0.5 IU/mL超になるように投与</p>	<p>重症型血友病 A 患者 63 例 (12 歳未満の小児)</p> <p>薬物動態：28 例</p>	完了	<p>– 小児試験</p> <p>治療歴のある重症型血友病 A の小児患者を対象とした、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、非盲検、非対照試験</p>	<p>ブラジル、イタリア、リトアニア、マケドニア、マレーシア、ポーランド、ロシア、セルビア、台湾、トルコ、米国</p>
<p>NN7008-3568 第 3 相</p>	<p>– 出血抑制： 週 3 回 20～60 IU/kg 又は 2 日に 1 回 20～50 IU/kg を投与</p> <p>出血時治療： 治験責任医師の判断に従い、FVIII回収率が0.5 IU/mL超になるように投与</p> <p>手術時の治療： 治験責任医師の判断に従い、FVIIIトラフ値が0.5 IU/mL超になるように投与。投与は、各治験実施医療機関の標準治療に従う</p>	<p>重症型血友病 A の小児患者 55 例及び青年及び成人患者 109 例)</p> <p>サブ試験 (手術)：2 例</p> <p>(Cut-off date である 2011 年 11 月 21 日時点)</p>	実施中	<p>– 継続試験</p> <p>血友病 A 患者を対象とした、出血抑制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、非無作為化、継続試験</p> <p>手術中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</p>	<p>ブラジル、クロアチア、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、リトアニア、マケドニア、マレーシア、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国</p>

1.5.5.2 臨床開発プログラムにおける被験者の流れ

本剤の臨床開発プログラムにおける被験者の流れを [図 1.5.5-1](#) 示す

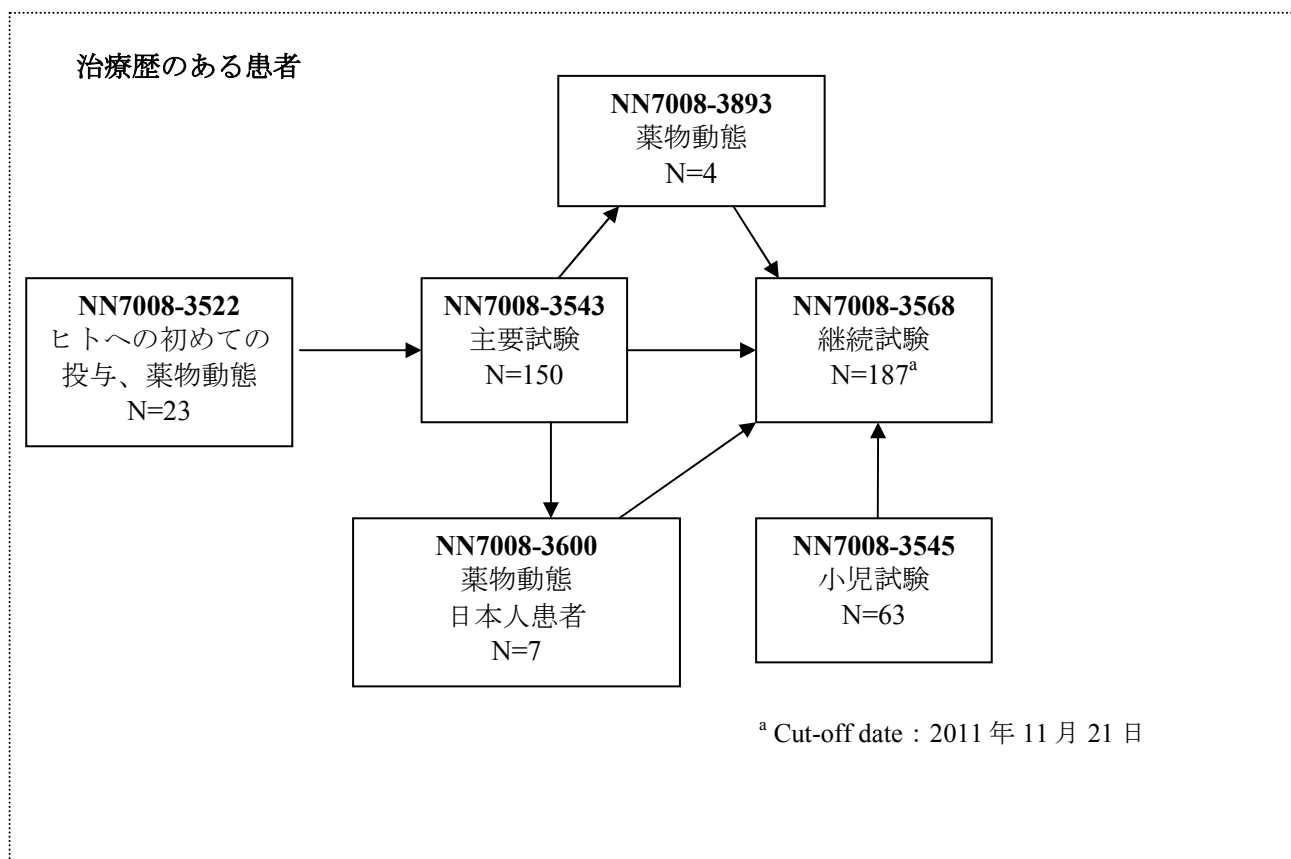


図 1.5.5-1 ツロクトコグ アルファの臨床開発プログラムにおける被験者の流れ

1.5.5.3 臨床試験の概略

1.5.5.3.1 第1相臨床試験 (NN7008-3522, 3893, 3600 試験)

第1相臨床試験は、血友病 A 患者を対象に薬物動態 3 試験 (NN7008-3522, 3893, 3600 試験) を実施した。

NN7008-3522 試験は、血友病 A 患者 23 例を対象にツロクトコグ アルファの単回投与時の薬物動態プロファイルを市販の Advate[®]と比較検討したヒトへの最初の投与試験であり、主要な薬物動態試験である。

NN7008-3893 試験は、新規 FVIII 製剤の薬物動態評価には被験薬 3 ロットの試験成績が必要であるとの EMA の要求事項を満たすために、NN7008-3543 試験を終了した血友病 A 患者 6 例を対象に、2 ロットのツロクトコグ アルファを被験薬として実施した。

NN7008-3600 試験は、PMDA からの日本人患者による薬物動態試験が必要との要求に基づき、NN7008-3543 試験を終了した日本人血友病 A 患者を対象として実施した。

これらの薬物動態試験の結果、インヒビターを保有しない非出血状態の血友病 A 患者において、静脈内単回投与時の薬物動態プロファイルは、本剤と Advate[®] で同様であることが確認された。また、日本人被験者を対象に実施した NN7008-3600 試験では、NN7008-3522 試験とは被験者の年齢の違いが関与したと考えられる若干の違いが見られたが、全体としては同様の薬物動態プロファイルが得られた。

1.5.5.3.2 第 3 相臨床試験 (NN7008-3543, 3545, 3568 試験)

第 3 相臨床試験として、日本人患者を含む重症型血友病 A 患者を対象とした検証的試験 (NN7008-3543 試験)、小児患者を対象とした検証試験 (NN7008-3545 試験) 及び延長試験 (両試験の延長試験、NN7008-3568 試験) を実施した。

NN7008-3543 試験は、日本人被験者が参加した多施設国際共同治験であり、青年及び成人のインヒビターを保有しない治療経験のある男性重症型血友病 A 患者を対象とする 1 群、非盲検試験である。出血抑制 (週 3 回 20~50 IU/kg 又は 2 日に 1 回 20~40 IU/kg を投与)、出血時治療 (治験責任医師の判断に従い、FVIII 回収率が 0.5 IU/mL 超になるように投与) 及び手術時 (治験責任医師の判断に従い、FVIII トラブ値が 0.5 IU/mL 超になるように投与。投与は、各治験実施医療機関の標準治療に従う) におけるツロクトコグアルファの安全性及び有効性を検討した。

NN7008-3545 試験は、12 歳未満のインヒビターを保有しない治療経験のある男性重症型血友病 A 患者を対象とする 1 群、非盲検、多施設共同、国際共同治験である。出血抑制 (週 3 回 25~60 IU/kg 又は 2 日に 1 回 25~50 IU/kg を投与) 及び出血時治療 (治験責任医師の判断に従い、FVIII 回収率が 0.5 IU/mL 超になるように投与) におけるツロクトコグアルファの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。なお、日本人患者は参加していない。

NN7008-3568 試験は、3543 試験、3545 試験、3600 試験及び 3893 試験を完了した被験者を対象に、ツロクトコグアルファを継続投与する非盲検の安全性継続試験として、ツロクトコグアルファの長期安全性及び有効性を検討した。被験者は出血抑制治療又は出血時治療を選択した。すなわち、出血抑制治療では、被験者は予定された出血抑制のための投与に加え、破綻出血に対する追加投与 (緊急出血時治療) を受けることとし、また、出血時治療では、出血時の治療及び一時的な出血抑制のための治療 (例えば身体活動前) を行こととした。Cut-off date である 2011 年 11 月 21 日まで、出血時治療を選択した被験者はいなかった。さらに、手術時治療では、ツロクトコグアルファのボラス投与及び持続注入のいずれかを選択できることとした。本試験では、手術を行う医療機関がツロクトコグアルファを時間通りに提供することができ、その手順と記録を確実に行うことができる場合には、緊急手術を行うことができることとした。

これらの試験では、計 170 人の患者が 6 ヶ月以上、また 68 人の患者は 12 ヶ月以上、ツロクトコグアルファによる出血抑制治療を受けた。治療期間を通じて年換算の出血率の増加はなく、ツロクトコグアルファの治療効果は治療期間全体にわたり維持された。ツロクトコグアルファは出血抑制治療期間中、全体として 4.89 出血／患者／年の年換算出血率であり、強力な出血予防効果を示した。これは市販されている rFVIII 製剤での報告と同様であり、出血時治療の患者における出血率に比し大幅に低い。さらに、最後に出血抑制治療の注射をしてから時間依存性に出血頻度が増えたことでもツロクトコグアルファの予防効果が表されていた。これらの所見はすべて、ツロクトコグアルファの定期補充療法が、血友病 A 患者の出血抑制に有効であることを示している。

また、3 試験の試験成績を併合した結果、出血エピソード発現時の止血治療の成功率は 84.6%であった。止血効果が記録されなかったエピソードを除いた止血成功率は 86.8%であった。全ての出血エピソード中 898 出血 (90.6%) は、1 回又は 2 回のツロクトコグアルファの注射により止血が得られており、出血時の治療効果は他の rFVIII 製剤と同様であった。さらに、ツロクトコグアルファを用いたすべての手術において止血が得られ、手術中及び手術後の止血に十分な効果を示した。

一方、ツロクトコグアルファの忍容性は概して良好であり、予測できない有害事象は認められず、かつ、小児及び成人との間で安全性プロファイルに差異はみられなかった。また、本剤による治療期間が長いほど有害事象の発現率が減少していた。このことは、本剤の長期投与によるリスクの増大がないことを示唆している。なお、2012 年 5 月 1 日時点までに FVIII インヒビター (0.6 BU 以上) の発生に関する報告はない。

1.5.6. 特長及び有用性

本剤は、以下の特長を有する第三世代の FVIII 製剤である。2.5.1.3 項に示した通り、既に本邦でも承認され、広く医療の場で使用されているアドベイト®と同列に位置づけられ、安全な補充療法と安定的供給を担保した最先端の rFVIII 製剤の一つとして、本邦の血友病 A 治療に必要な薬剤である。

- (1) 無血清製造工程により製造され、血液感染性疾患へのリスクを著しく減少させた第三世代の rFVIII 製剤である。
- (2) 6 種類 (250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000IU) の含量の製剤が取り揃えられていることから、医療の現場において、個々の患者の治療において適正投与量から見た最適用量を選択することが可能である。また、複数の製剤を組み合わせる必要性が低い。
- (3) 本品は、薬剤バイアルと、溶解液をあらかじめシリンジに封入した添付プレフィルド・シリンジからなる利便性の高いキット製品であるとともに、溶解操作における汚染の軽減が期待できる。
- (4) 血友病に対して行う血液凝固因子製剤の補充療法では、同種抗体 (インヒビター) の発生が最も一般的かつ重要な合併症である。本剤の開発に際しては、214 例の重症血友病 A 患者が本剤の投与を経験しているが、現在までにインヒビターの発現は認められていない。

欧州及び米国では本剤について各々、以下の適応症案を以て 2012 年 10 月 15 日に承認申請を行った。

欧州 : Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)

米国 : Control and prevention of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)
Perioperative management of patients with haemophilia
Routine prophylaxis

本邦では、欧州及び米国と同一のデータパッケージにより以下の製剤について製造販売承認申請することとした。

申請する製剤 :

- 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

効能又は効果：

効能・効果は、本剤は出血抑制、出血時治療及び手術時の治療に有効と考えられるものの、PMDAの助言及び本邦既承認製剤の適応症を考慮し、「血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）患者における出血傾向の抑制」とすることとした。

用法及び用量：

用法・用量は、欧米と同様に血友病 A に対する治療ガイドラインに則った以下の用法・用量を設定することとした。

本剤は添付溶解液の全量を用いて溶解し、1～2 mL/分で緩徐に静脈内に注射する。投与量及び補充療法の期間は第 VIII 因子欠乏の重症度、出血の部位や程度及び患者の臨床状況により適宜増減する。

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

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

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。

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

定期補充療法

重症型血友病 A 症例の長期間の定期補充療法として、通常、体重(kg)あたり 20~40 IU を隔日投与、又は 20~50 IU を週 3 回投与する。12 歳未満の小児には体重(kg)あたり 25~50 IU を隔日投与、又は 25~60 IU を週 3 回投与することを推奨する。

1.5.7. 参考文献

- ¹ Toole JJ, Pittmann DD, Orr EC, Murtha P, Wasley LC, Kaufman RJ. A large region (95 kDa) of human factor VIII is dispensable for in vitro procoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:5939-42
- ² EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009). Draft, 2009.
- ³ Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 21-3-2001. ISTH website.
- ⁴ US Department of Health Education and Welfare Publications no (NIH), Study to evaluate supply and demand relationships for AHF and PTC through 1980; 77 – 1274.
- ⁵ Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339(8793):594-598.
- ⁶ Gouw SC, van der Bom JG, and van den Berg HM for the CANAL Study group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-4654.
- ⁷ Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, and Collins PW, on behalf of United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117(23): 6367-6370.
- ⁸ Hemostasis: The Prevention of Blood Loss. In: Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS, editors. *Human Physiology*. McGraw-Hill, Inc., 1994: 741-750
- ⁹ 瀧正志：血液凝固異常症全国調査。平成19年度報告書。財団法人エイズ予防財団。2008
- ¹⁰ 福井 弘、田中一郎。血友病の疫学。藤巻道男、長尾大（編集）、血友病の診療、血液製剤調査機構、東京：宇宙堂八木書店、1993: 7-16.
- ¹¹ Arun B, Kessler CM. Clinical manifestations and therapy of the hemophiliac. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, ed. *Hemostasis and Thrombosis*, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 815-24.
- ¹² Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133(6):591-605.
- ¹³ Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11(6):611-619.
- ¹⁴ Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO). Guidelines for the treatment of inhibitors in haemophilia A.
- ¹⁵ Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand. Management of Haemophilia - Treatment protocols. 2004.
- ¹⁶ Thim L, Vandahl B, Karlsson J, Klausen NK, Pedersen J, Krogh TN, Kjalke M, Petersen JM, Jihnsen LB, Bolt G, Nørby PL and Steenstrup TD. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia* 2010; 16, 349–359.
- ¹⁷ Christiansen MLS, Balling KW, Persson E, Hilden I, Bagger-Sørensen A, Sørensen BB, Viuff D, Segel S, Klausen NK, Ezban M, Lethagen S, Steenstrup TD, and Kjalke M. Functional characteristics of N8, a new recombinant FVIII. *Haemophilia* 2010; 16, 878–887.
- ¹⁸ Elm T, Karpf DM, Øvlisen K, Pelzer H, Ezban M, Kjalke M, and Tranholm M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new recombinant FVIII (N8) in haemophilia A mice. *Haemophilia* 2012; 18: 139–145.
- ¹⁹ Karpf DM, Kjalke M, Thim L, Agersø H, Merricks EP, Defriess N, Nichols TC, and Ezban M. Pharmacokinetics and ex vivo whole blood clot formation of a new recombinant FVIII (N8) in haemophilia A dogs. *Haemophilia* 2011; 17, e963–e968.

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次



	ページ
目次	2
1.6.1. 外国における使用状況.....	3
1.6.2. 企業中核データシート（CCDS）	10

1.6.1. 外国における使用状況

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により開発された遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤 [一般名：ツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）] である。

本剤について既に製造販売承認を取得している国はなく、欧州及び米国にて 2012 年 10 月 15 日に承認の申請を行ったところである。

本邦で申請する添付文書（案）と企業中核データシート（CCDS）の比較を以下に示す。

	ノボエイト [®] 添付文書（案）	CCDS
販売名	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	
剤型・含量	本剤は薬剤バイアルと添付溶解液シリンジ（プレフィルドシリンジ「生理食塩液」）からなる。 薬剤バイアル： 250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、 1500 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位 添付溶解液（1 シリンジ中）：4 mL	

	ノボエイト® 添付文書 (案)	CCDS
		[REDACTED]
4. 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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	[REDACTED]
5. 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。	[REDACTED]
		[REDACTED]
6. 適用上の注意		[REDACTED]
(1) 調製時	<ol style="list-style-type: none"> 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。 	[REDACTED]
(2) 保存時 (溶解後)	<ol style="list-style-type: none"> 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。 	[REDACTED]
(3) 在宅自己注射	<ol style="list-style-type: none"> 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6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。 	[REDACTED]

	ノボエイト® 添付文書 (案)	CCDS
	<p>3) 子供による誤用等为了避免のため、薬剤の保管に十分注意すること。</p> <p>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。</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
その他の注意	本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	
取扱い上の注意	<p>記録の保存</p> <p>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。</p>	

1.6.2. 企業中核データシート (CCDS)

本剤の CCDS を添付する。

Company Core Data Sheet

NovoEight[®]

250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU

Author

Novo Nordisk A/S

Table of Contents

Page

Table of Contents.....2

[Redacted content]



ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.7.1. 同種同効品一覧表	3

1.7.1. 同種同効品一覧表

ツロクトコグアルファ製剤は、無血清製造工程により製造された第三世代の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤である。

本邦では他に、遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤として「アドベイト[®]注射用 250/500/1000/2000 [一般名：ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）]」及び「コージネイト[®]FS バイオセット注 250/500/1000/2000 [一般名：オクトコグアルファ（遺伝子組換え）]」が承認販売されている。本剤とこれら 2 製剤の比較を以下に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
販売名	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 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	遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤 アドベイド注射用 250 アドベイド注射用 500 アドベイド注射用 1000 アドベイド注射用 2000	遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤 コージネイト FS バイオセット注 250 コージネイト FS バイオセット注 500 コージネイト FS バイオセット注 1000 コージネイト FS バイオセット注 2000
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	バクスター株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日		・ 2006 年 10 月 20 日 (250・500・1000 単位) ・ 2010 年 1 月 15 日 (2000 単位)	・ 2005 年 3 月 23 日 (250・500・1000 単位) ・ 2011 年 1 月 14 日 (2000 単位)
再審査期間		2006 年 10 月 20 日～2014 年 10 月 19 日	該当しない
規制区分		生物由来製品、処方せん医薬品	特定生物由来製品、処方せん医薬品
剤形・含量	注射剤・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・250 単位, 500 単位, 1000 単 位, 2000 単位	注射剤・250 単位, 500 単位, 1000 単 位, 2000 単位
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	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿 中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血 傾向を抑制する。	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対し、血漿 中の血液凝固第 VIII 因子を補い、その出血 傾向を抑制する。

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	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)
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。</p>	<p>本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重 1kg 当たり 10～30 単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。</p>	<p>本剤を添付の溶解液 2.5 mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。</p> <p>なお、1 分間に 5 mL を超える注射速度は避けること。用量は、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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	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)
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1 国際単位 (IU) の第 VIII 因子活性は健康人の血漿 1 mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1 kg 当たり 1 IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。</p> <p>必要な単位(IU) = 体重(kg) × 第 VIII 因子の目標上昇値(%又は IU/dL) × 0.5(IU/kg/IU/dL)</p> <p>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。</p>	<p>輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 10mL を超えない速度でゆっくり注入すること。</p>	<p>輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 5 mL を超えない速度でゆっくり注入すること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)												
用法・用量に 関連する使用 上の注意 (続き)	出血エピソード及び外科手術における用 量の指標 <table border="1" data-bbox="463 515 978 1197"> <thead> <tr> <th data-bbox="463 515 633 643">出血の程度/ 外科手術の 種類</th> <th data-bbox="642 515 790 643">必要な第 VIII因子活 性値 (%) (IU/dL)</th> <th data-bbox="799 515 978 643">投与の間隔 (時 間): 治療期間 (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="463 649 633 873"> 出血 軽度 関節内出 血、筋肉内 出血又は口 腔内出血の 早期 </td> <td data-bbox="642 649 790 873">20~40</td> <td data-bbox="799 649 978 873">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="463 879 633 1070"> 中等度 より進行し た関節内出 血、筋肉内 出血又は血 腫 </td> <td data-bbox="642 879 790 1070">30~60</td> <td data-bbox="799 879 978 1070">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="463 1077 633 1197"> 重度 生命を脅か す出血 </td> <td data-bbox="642 1077 790 1197">60~100</td> <td data-bbox="799 1077 978 1197">8~24 時間毎: 危機的状況か ら脱するまで</td> </tr> </tbody> </table>	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)	出血 軽度 関節内出 血、筋肉内 出血又は口 腔内出血の 早期	20~40	12~24 時間 毎: 疼痛が改 善し、出血エ ピソードが回 復するまで	中等度 より進行し た関節内出 血、筋肉内 出血又は血 腫	30~60	12~24 時間 毎: 疼痛や急 性の障害が回 復するまで 3~4 日又はそ れ以上	重度 生命を脅か す出血	60~100	8~24 時間毎: 危機的状況か ら脱するまで		
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)													
出血 軽度 関節内出 血、筋肉内 出血又は口 腔内出血の 早期	20~40	12~24 時間 毎: 疼痛が改 善し、出血エ ピソードが回 復するまで													
中等度 より進行し た関節内出 血、筋肉内 出血又は血 腫	30~60	12~24 時間 毎: 疼痛や急 性の障害が回 復するまで 3~4 日又はそ れ以上													
重度 生命を脅か す出血	60~100	8~24 時間毎: 危機的状況か ら脱するまで													

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)			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)
用法・用量に 関連する使用 上の注意 (続き)	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)		
	外科手術 小手術 抜歯を含む	30~60	24 時間毎: 必 要に応じて回 復するまで		
	大手術	80~100 (手術前か ら術後)	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		

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
警告	記載なし	記載なし	記載なし
【禁忌】 (次の患者には使用しないこと)	記載なし	記載なし	記載なし
【原則禁忌】 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	記載なし	本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
使用上の注意 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	(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 (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	(1) マウスモノクローナル抗体により精製した生物学的製剤又は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 (2) 第 VIII 因子製剤に過敏症の既往歴のある患者	(1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) ヒト血漿由来の第 VIII 因子製剤に過敏症の既往歴のある患者
2. 重要な基本的注意	(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。（「3.副作用」の項参照） (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	(1) アナフィラキシー様症状が起こる可能性があるので、観察を十分に行うこと。 (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	[患者への説明] 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、製品中に残存するヒト血漿たん白に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 (1) 本剤の培養培地にはヒト血漿たん白溶液が使用されている。製品中に残存するヒト血漿たん白の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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. 重要な基本的注意	<p>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。</p> <p>(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</p>	<p>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。</p>	<p>抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA, HCV-RNA 及び HIV-RNA について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後のヒト血漿たん白の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃, 10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス不活化・除去効果を有することが確認されている。また、本剤の精製工程において TNBP/ポリソルベート 80 による SD 処理※を実施している。しかし、現在の製造工程では、ウイルスを完全に不活化・除去することが困難である。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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. 重要な基本的注意 (続き)	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。		<p>※ SD 処理： Solvent/Detergent Treated Solvent [有機溶媒：TNBP (Tri-n-Butyl-Phosphate)] Detergent [界面活性剤：ポリソルベート 80]</p> <p>(2) アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。</p> <p>(3) 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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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. 重要な基本的注意 (続き)			(4) 大量投与により血管内に凝固による 栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
3. 副作用	<p>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）</p> <p>(1) 重大な副作用 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。</p>	<p>海外臨床試験を含む対象 208 例（国内 15 例、海外 193 例）中 20 例（国内 3 例、海外 17 例）（9.6%）に臨床検査値の変動を含む 41 件の副作用が報告された。その主なものは頭痛（1.9%）、浮動性めまい（1.4%）、ほてり（1.0%）及びそう痒症（1.0%）であった（承認時）。また、海外において、市販後にアナフィラキシー様症状、疲労、鼻咽頭炎、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹及び潮紅が報告された。</p> <p>(1) 重大な副作用 アナフィラキシー様症状（頻度不明）： 呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等のアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>本剤の承認時での調査例数 20 例中 1 例（5.0%）に CD 4 上昇、CD 8 低下及び CD 4 /CD 8 比上昇が認められた。また、コージェイトでの承認時及び市販後の使用成績調査・特別調査（長期使用症例）での調査症例 742 例中 40 例（5.39%）に副作用が認められた。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用 アナフィラキシー（頻度不明）： アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)																																																																												
3. 副作用 (続き)	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝酵素 (ALT, AST 等) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧, 心拍 数増加, 洞頻 脈</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい, 頭痛, 不眠症</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>筋骨格硬直</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位反応 (紅斑等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫, 発熱, 疲 勞, 熱感</td> </tr> </tbody> </table>		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 勞, 熱感	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>上腹部痛、 下痢、悪心</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身障害 及び投与 局所様態</td> <td></td> <td>胸痛、異常 感、発熱、 悪寒</td> <td>疲労、倦怠 感、注射部 位反応</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系 障害</td> <td></td> <td></td> <td>ALT 上昇</td> </tr> <tr> <td>感染症及 び寄生虫 症</td> <td></td> <td></td> <td>鼻咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>傷害、中 毒及び処 置合併症</td> <td></td> <td>処置後局所 反応、処置 後出血、処 置後合併症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>凝固第Ⅷ因 子量減 少、ヘマト クリット減 少、単球数 増加、臨床 検査異常</td> <td>抗リン脂質 抗体陽性、 抗第Ⅷ因子 抗体陽性</td> </tr> <tr> <td>神経系障 害</td> <td>浮動性 めま い、頭 痛</td> <td>味覚異常、 片頭痛、記 憶障害、振 戦</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明	胃腸障害		上腹部痛、 下痢、悪心		全身障害 及び投与 局所様態		胸痛、異常 感、発熱、 悪寒	疲労、倦怠 感、注射部 位反応	肝胆道系 障害			ALT 上昇	感染症及 び寄生虫 症			鼻咽頭炎	傷害、中 毒及び処 置合併症		処置後局所 反応、処置 後出血、処 置後合併症		臨床検査		凝固第Ⅷ因 子量減 少、ヘマト クリット減 少、単球数 増加、臨床 検査異常	抗リン脂質 抗体陽性、 抗第Ⅷ因子 抗体陽性	神経系障 害	浮動性 めま い、頭 痛	味覚異常、 片頭痛、記 憶障害、振 戦		<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5% 未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹, 蕁 麻疹</td> <td>瘙癢</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気</td> <td>嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与部 位</td> <td>血管痛</td> <td></td> <td>注射部位 反応</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p>※このような場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p>		0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症		発疹, 蕁 麻疹	瘙癢	消化器	嘔気	嘔吐		投与部 位	血管痛		注射部位 反応	その他			発熱
	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 勞, 熱感																																																																													
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																																												
胃腸障害		上腹部痛、 下痢、悪心																																																																													
全身障害 及び投与 局所様態		胸痛、異常 感、発熱、 悪寒	疲労、倦怠 感、注射部 位反応																																																																												
肝胆道系 障害			ALT 上昇																																																																												
感染症及 び寄生虫 症			鼻咽頭炎																																																																												
傷害、中 毒及び処 置合併症		処置後局所 反応、処置 後出血、処 置後合併症																																																																													
臨床検査		凝固第Ⅷ因 子量減 少、ヘマト クリット減 少、単球数 増加、臨床 検査異常	抗リン脂質 抗体陽性、 抗第Ⅷ因子 抗体陽性																																																																												
神経系障 害	浮動性 めま い、頭 痛	味覚異常、 片頭痛、記 憶障害、振 戦																																																																													
	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明																																																																												
過敏症		発疹, 蕁 麻疹	瘙癢																																																																												
消化器	嘔気	嘔吐																																																																													
投与部 位	血管痛		注射部位 反応																																																																												
その他			発熱																																																																												

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)																
3. 副作用 (続き)		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害</td> <td></td> <td>呼吸困難</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び 皮下組織 障害</td> <td>そう痒 症</td> <td>多汗症</td> <td>蕁麻疹、紅 斑、斑状皮 疹</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>ほてり</td> <td>血腫、リン パ管炎、蒼 白</td> <td>潮紅</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	頻度不明	呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		呼吸困難		皮膚及び 皮下組織 障害	そう痒 症	多汗症	蕁麻疹、紅 斑、斑状皮 疹	血管障害	ほてり	血腫、リン パ管炎、蒼 白	潮紅	
	1%以上	1%未満	頻度不明																
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		呼吸困難																	
皮膚及び 皮下組織 障害	そう痒 症	多汗症	蕁麻疹、紅 斑、斑状皮 疹																
血管障害	ほてり	血腫、リン パ管炎、蒼 白	潮紅																
4. 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 ので、患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下している ので、患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下してい るので、患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。																
5. 妊婦、産 婦、授乳婦へ 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。	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 上回ると判断される場合のみ投与する こと。	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 と判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立し ていない。]																
6. 小児等へ の投与	記載なし	記載なし	記載なし																

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般的名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
7. 臨床検査 結果に及ぼす 影響	記載なし	記載なし	記載なし
8. 過量投与	記載なし	記載なし	記載なし
9. 適用上の 注意	<p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 添付の溶解液以外は使用しないこと。 他の製剤と混注しないこと。 溶解後は直ちに使用すること。 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。 <p>(2) 保存時（溶解後）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 溶解した液はバイアル中にて保存すること。 	<p>(1) 調製時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 添付の溶解液以外は使用しないこと。 他の製剤と混注しないこと。 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。 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。 <p>(2) 投与時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。 一度溶解したものは室温にて3時間以内に使用すること。 	<p>(1) 調製時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 他剤との混合注射を避けること。 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。[本剤は保存剤が含有されていないため。] 溶解した液を使用する際には、ろ過網のあるセットを用いること。 <p>(2) 投与時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 溶解時に不溶物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。 一度溶解したものは3時間以内に使用すること。 凍結した溶液は使用しないこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧（続き）

一般名称	ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	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)
9. 適用上の注意 (続き)	<p>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。</p> <p>(3) 在宅自己注射</p> <p>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6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。</p> <p>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。</p> <p>3) 子供による誤用等を防ぐため、薬剤の保管に十分注意すること。</p> <p>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。</p>	<p>(3) 家庭療法時：</p> <p>1) 子供の手の届かないところへ保管すること。</p> <p>2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。</p> <p>3) 患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6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。</p>	<p>(3) 家庭療法時：</p> <p>1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。この場合には、使用期限を超えない範囲で6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。</p> <p>2) 子どもの手の届かないところへ保管すること。</p> <p>3) 使用済のシリンジ、翼付針等の処理については、主治医の指示に従うこと。</p>
10. その他の注意	本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

表 1.7-1 同種同効品一覧 (続き)

一般名称	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	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)
貯法	凍結を避け、2～8℃で遮光して保存	凍結を避け、2～8℃で保存すること。	凍結を避け、2～8℃ (冷蔵庫) で保存
有効期間	2年	2年	2年6ヵ月
添付文書の作 成年月日		2011年4月改訂 (第9版)	2011年11月改訂 (250/500/1000 IU:第10 版及び2000 IU:第2版)

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次.....	2
1.8.1. 添付文書（案）.....	3
1.8.2. 効能又は効果及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1 効能又は効果.....	7
1.8.2.2 設定根拠.....	7
1.8.3. 用法又は用量及びその設定根拠.....	9
1.8.3.1 用法又は用量.....	9
1.8.3.2 設定根拠.....	10
1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12
1.8.5. 参考文献.....	15

1.8.1. 添付文書（案）



遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^{注)}

ノボエイト[®] 静注用 **250**
ノボエイト[®] 静注用 **500**
ノボエイト[®] 静注用 **1000**
ノボエイト[®] 静注用 **1500**
ノボエイト[®] 静注用 **2000**
ノボエイト[®] 静注用 **3000**

NovoEight[®]

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
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
注) 注意— 医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	876349	
承認番号	250	
	500	
	1000	
	1500	
	2000	
3000		
薬価収載		
販売開始		

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアルと添付溶解液シリンジ（プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL）からなる。

1 バイアル中

製 剤	ノボエイト [®] 静注用						
	250	500	1000	1500	2000	3000	
有効成分	ツロクトコグ アルファ（遺 伝子組換え）	250 国際 単位	500 国際 単位	1000 国際 単位	1500 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
添 加 物	L-ヒスチジン	6 mg					
	精製白糖	12 mg					
	ポリソルベ ート 80	0.4 mg					
	塩化ナトリウ ム	36 mg					
	L-メチオニン	0.22 mg					
	塩化カルシウ ム二水和物	1.0 mg					
	水酸化ナトリ ウム	適量					
	塩酸	適量					
性状・剤型	本剤は凍結乾燥した白色～微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。						
添付溶解液シリンジ（1シリンジ中）	日局 生理食塩液 4 mL						
溶解後の有効成分濃度（IU/mL）	62.5	125	250	375	500	750	
pH	6.9						
浸透圧比*	約 1（生理食塩液に対する比）						

*生理食塩液の浸透圧を 240 mOsm/kg 以上として算出

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、精製工程のアフィ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。

【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 1 kg 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 1 kg 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1 国際単位(IU)の第 VIII 因子活性は健常人の血漿 1 mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1 kg 当たり 1 IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。
必要な単位(IU) = 体重(kg) × 第 VIII 因子の目標上昇値(% 又は IU/dL) × 0.5(IU/kg/IU/dL)

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

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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
- (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

2. 重要な基本的注意

- (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。（「3.副作用」の項参照）
- (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。
- (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。

3. 副作用

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）

(1) 重大な副作用

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。

(2) 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. 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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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。

6. 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。

(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。

(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 6 ヶ月以内に使用し、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。

7. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

【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 ¹⁾	外国人 ²⁾
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

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 ³⁾	6 歳以上 12 歳未満 ³⁾
例数	14	14
回収率 (IU/mL) / (IU/kg)	0.018 ± 0.007	0.020 ± 0.004
AUC (IU・h/mL)	9.89 ± 4.14	11.09 ± 3.73
t _{1/2} (h)	7.65 ± 1.84	8.02 ± 1.89
C _{max} (IU/mL)	1.00 ± 0.58	1.07 ± 0.35

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

【臨床成績】

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^{3),4),5)}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 ^a
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%

^a 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。

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⁴⁾。

【薬効薬理】

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⁶⁾。また、血友病 A イヌにおいて全血凝固時間が正常化した⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

〔Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)〕 JAN

分子式：C₇₄₈₀H₁₁₃₇₉N₁₉₉₉O₂₁₉₄S₆₈

本質：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。

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

ノボエイト[®] 静注用 250×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
 ノボエイト[®] 静注用 500×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
 ノボエイト[®] 静注用 1000×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
 ノボエイト[®] 静注用 1500×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
 ノボエイト[®] 静注用 2000×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]
 ノボエイト[®] 静注用 3000×1 バイアル
 [プレフィルドシリンジ「生理食塩液」4mL×1 シリンジ付き]

【主要文献】

- 1) 第 1 相臨床試験 (NN7008-3600) (社内資料)
- 2) 第 1 相臨床試験 (NN7008-3522) (社内資料)
- 3) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3545) (社内資料)
- 4) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3543) (社内資料)
- 5) 第 3 相臨床試験 (NN7008-3568) (社内資料)
- 6) Elm T. et al, Haemophilia 2012;18:139-145
- 7) 血友病 A イヌにおける PK/PD (社内資料)

【文献請求先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
 Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)
 受付：月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
 午前 9 時~午後 6 時

ノボエイト[®]及び NovoEight[®]は Novo Nordisk Health Care AG の商標登録です。

製造発売元

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

1.8.2. 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.2.1 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

1.8.2.2 設定根拠

先天性血友病 A の出血抑制、止血治療及び手術時の出血抑制におけるツロクトコグアルファの有効性に関しては、治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした、3つの、多施設、オープンラベル、非対照、第 III 相試験（NN7008-3543 試験、NN7008-3543 試験、及び NN7008-3568 試験）において検討された。日本人患者はその内の NN7008-3543 試験及び NN7008-3568 試験に組み入れられている。

全体で 170 人の患者が 6 ヶ月以上、また 68 人の患者は 12 ヶ月以上、ツロクトコグアルファによる出血抑制治療を受けた。治療期間を通じて年換算の出血率の増加はなく、ツロクトコグアルファの治療効果は治療期間全体にわたり維持された。ツロクトコグアルファによる出血抑制治療期間中、全体における年換算出血率は 4.89 回／人・年であり、強力な出血予防効果が示された。これは市販されている遺伝子組換え FVIII 製剤での報告と同様であり、出血時治療の患者における出血率に比し大幅に低い。さらに、最後に出血抑制治療の注射をしてから時間依存性に出血頻度が増えたことから、ツロクトコグアルファの予防効果が表された。これらの所見はすべて、ツロクトコグアルファの定期補充療法が、血友病 A 患者の出血抑制に有効であることを示している。

3 試験全体のデータを併合したデータにおける出血時治療時の止血治療の成功率は 84.6%であった。止血効果が記録されなかったエピソードを除いた止血成功率は 86.8%であった。全ての出血エピソード中 898 出血（90.6%）は、1 回又は 2 回のツロクトコグアルファの投与により止血が得られており、出血時の治療効果は他の遺伝子組換え FVIII 製剤と同様であった。さらに、ツロクトコグアルファを使用したすべての手術において止血が得られ、手術中及び手術後の止血に十分な効果が示された。

臨床試験に参加した国の間で全般的にこれらの有効性の結果は同様であった。また、日本人患者を対象とした薬物動態試験（NN7008-3600 試験）の結果も、全般として他国の患者の結果（NN7008-3522 試験、NN7008-3543 試験、及び NN7008-3589 試験）と同様であった。

また、本剤は M2.5.1.3 項に示した通り、*in vitro* 試験及び第 1 相臨床試験の結果、Advate[®]と同等の薬理学的特性及び薬物動態が示された。また、本剤と Advate[®]の第 3 相試験成績を比較すると、青年及び成人の血友病 A 患者を対象にした試験（表 2.5.11）、小児を対象にした試験（表 2.5.12）、及び外科手術における有効性と安全性の試験（表 2.5.13）それぞれにおいて両者の有効性及び安全性は同様であった。

上述の通り、臨床試験は先天性血友病 A 患者を対象として実施したが、先天性血友病 A 以外の血液凝固第 VIII 因子欠乏症として後天性血友病 A がある。2003 年の本邦の調査では、後天性血友病 A の止血治療に用いられた製剤のうち FVIII 製剤の使用例が最も多く 56 例中 23 例（41%）であった¹。その

止血効果は「有効」2例、「やや有効」4例、「無効」が14例であった。その後の2008年の調査では、FVIII製剤は55例中6例のみに使用され、止血効果は「有効」2例、「やや有効」1例、「無効」3例であった²。これらの調査報告から、「有効」及び「やや有効」を含めたFVIII製剤の有効率は、およそ30から50%と推定される。また、後天性血友病Aに対するFVIII製剤の安全性に関しては、臨床上懸念となるような有害事象は知られていない。

後天性血友病A診療ガイドラインによると、止血治療に関する推奨の中に、「インヒビター力価が低く、FVIII:Cが検出される場合にはDDAVPまたは第VIII因子製剤によりFVIII:Cが上昇する可能性がある。この場合には必ずFVIII:Cの注意深いモニタリングを実施すべきである（Grade C, Level IV）。」と記載されている³。したがって、先天性血友病A以外の第VIII因子欠乏症の止血治療において、ツロクトコグアルファはアドベイトと同様の有効性と安全性が期待される。

以上より、本剤は有効性及び安全性においてアドベイトと同じ臨床的位置づけであり、本剤の対象患者は既承認FVIII製剤と同様の「血液凝固第VIII因子欠乏患者」とすることが妥当と考えられた。

一方、本剤がB-ドメイン除去型遺伝子組換えFVIII製剤であることを考慮すると、既存の全長型FVIII製剤と全く同一のものではないことから、アドベイトの効能又は効果にある「血漿中の血液凝固第VIII因子を補う」については該当しないと判断した。

以上より、本剤の効能又は効果として「血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を設定した。

1.8.3. 用法及び用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量

本剤を添付溶解液の全量で溶解し、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 1 kg 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 1 kg 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。

1.8.3.2 用法及び用量に関連する使用上の注意

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

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

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

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

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

1.8.3.3 設定根拠

世界血友病連盟の血友病治療ガイドライン⁴では、「血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) 製剤は成人では 3 mL/分を超えない速度で、年齢の低い患者には 100 単位/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する。」ことが推奨されている。ツロクトコグアルファの臨床試験を通して、製剤の投与は 1~2 mL/分での注射速度をプロトコールに規定しており、その結果、急性反応を含む有害事象は発生しなかった。これらより、

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。

を設定した。

また、本剤は M2.5.1.3 項に示した通り、*in vitro* 試験及び臨床第 1 相試験の結果、Advate[®]と同等の薬理学的特性及び薬物動態が示された。さらに、本剤と Advate[®]の臨床第 3 相試験成績を比較すると、青年及び成人の血友病 A 患者を対象にした試験 (表 2.5.1 1)、小児を対象にした試験 (表 2.5.1 2)、及び外科手術における有効性と安全性の試験 (表 2.5.1 3) それぞれにおいて両者の有効性及び安全性は同様であった。従って、本剤は有効性及び安全性においてアドベイトと同じ臨床的位置づけと考えられることから、本剤の対象患者は既承認 FVIII 製剤と同様の

通常、1 回体重 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。

とすることが妥当と判断した。

一方、定期補充療法を行った 3 つの臨床試験 (NN7008-3543 試験、NN7008-3545 試験及び NN7008-3568 試験) のプロトコールにおいて、用量・用法は「FVIII 20~40 IU/kg を 2~3 日の間隔で投与する。症例によっては、特に若年者は投与間隔を短くするか投与量を増やす必要がある」⁴、「血友病 A 患者では一回 25~40 IU/kg を週に 3 回投与する」⁵旨のガイドラインの記述を基に、若年患者において半減期が短い可能性も考慮して設定した。臨床試験の結果、全体における年換算出血率は 4.89 回/人・年であり、出血予防効果が示された。これは市販されている遺伝子組換え FVIII 製剤における報告と同様であり、出血時治療の患者における出血率に比し著しく低い。これらのことから、3 試験のプロトコールに準じて、

定期的投与する場合、通常、体重 1 kg 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 1 kg 当たり 25~50 国際単位を隔日投与、又は 25~60 国際単位を週 3 回投与する。

を設定した。

さらに、より適切な本剤の使用を推進するため、以下の用法及び用量に関連する使用上の注意を設

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

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

上記の計算式は、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^{4,6}。ツロクトコグアルファの単回投与後の薬物動態プロファイルは Advate[®]と同様であり (NN7008-3522 試験)、小児患者に対する単回投与後の薬物動態プロファイルは、試験前まで使用していた FVIII 製剤と同様であった (NN-7008-3545 試験) こと、また、ツロクトコグアルファの平均回収率は 6 歳未満、6 歳～12 歳未満、12 歳以上の 3 群でそれぞれ、0.018、0.02、0.02 (IU/mL)/(IU/kg)であったことから、上記の計算式を適用できると判断した。

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

は、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 SPC のガイドライン (1999)⁵から引用した。

臨床試験においては、ツロクトコグアルファによる出血時の治療用量は、FVIII 活性 0.5 IU/mL (50%) を目安に担当医師の判断により決められた。投与回数や間隔も担当医師の判断で決められた。担当医師は、広く認知されている血友病 A 患者の治療ガイドライン^{4,6}に準じてツロクトコグアルファの投与量や投与法を設定したと考えられた。臨床試験全体のデータを合わせた結果、止血治療の成功率は 84.6%であった。止血効果が記録されなかったエピソードを除いた止血成功率は 86.8%であった。全ての出血エピソード中 898 出血 (90.6%) は 1 回又は 2 回のツロクトコグアルファの投与により止血が得られており、出血時の治療効果は他の遺伝子組換え FVIII 製剤と同様であった。したがって、出血時の用法・用量の包括的指針として出血エピソードにおける用量の指標を示すことは、臨床実地上有用であると考えた。

ツロクトコグアルファを用いた手術時臨床試験では、施設の標準的治療法にしたがって実施された。プロトコールではツロクトコグアルファ投与法の簡単な指針として、手術時期 (手術日および術後 7 日目まで) は最低活性レベルが 0.5 IU/mL 以上になることを目安に、術後 8 日目から回復するまでは施設の方針にしたがって投与することと規定した。全 11 症例の手術が実施され、内 10 例が大手術、1 例が小手術であった。ツロクトコグアルファを用いたすべての手術において止血が得られ、手術中及び手術後の止血に十分な効果を示した。このことより、手術時の用法・用量の包括的指針として外科手術における用量の指標を示すことは、臨床実地上有用であると考えた。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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</p> <p>(2) 本剤の成分又は他の第 VIII 因子製剤に過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生されることから、これに対する過敏症に既往歴のある患者に対する注意喚起を設定した。</p> <p>本剤の有効成分は遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子であることから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。（「3.副作用」の項参照）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>臨床試験における報告はない（CTDM2.7.4-2.1.4.2 Allergic type hypersensitivity reactions 参照）が、発現の可能性は否定できないことから、注意喚起を設定した。</p> <p>カットオフ日（2011年11月21日）までに臨床試験における報告はなかった（CTD M2.7.4-2.1.4.1 Immunogenicity 参照）が、発現の可能性は否定できないことから、注意喚起を設定した。なお、FVIII 製剤による治療歴のない重症型血友病 A 患者を対象として実施中の NN7008-3809 試験において 1 例の発現が報告された。</p> <p>本剤は在宅自己注射療法において使用が想定されることから、注意喚起を設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠																								
<p>3. 副作用</p> <p>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）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>ショック、アナフィラキシー</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 1077 979 1352"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝酵素（ALT, AST 等）上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧, 心拍数増加, 洞頻脈</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい, 頭痛, 不眠症</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>筋骨格硬直</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位反応（紅斑等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫, 発熱, 疲労, 熱感</td> </tr> </tbody> </table>		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	<p>国内外で実施した臨床試験における副作用発現率（CTD M2.7.4-2.1.1 Common adverse event, Appendix I Table 8 参照）に基づき設定した。</p> <p>国内外で実施した臨床試験では、cut-off date までに「重大な副作用」に相当する副作用の発現は認められていないが、発現の可能性は否定できないことから、他の血液凝固第 VIII 因子製剤の副作用の記載を参考に設定した。</p> <p>国内外で実施された臨床試験において発現した副作用を発現頻度別に分類して設定した。</p>
	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																							
<p>4. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p>																								
<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。</p>	<p>他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p>																								
<p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。</p> <p>2) 他の製剤と混注しないこと。</p> <p>3) 溶解後は直ちに使用すること。</p>	<p>医療過誤防止のために設定した。</p> <p>CCDS 6.2 及び他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p>																								

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>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。</p> <p>(2) 保存時 (溶解後)</p> <p>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。</p> <p>2) 溶解した液はバイアルにて保存すること。</p> <p>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。</p> <p>(3) 在宅自己注射</p> <p>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6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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>CCDS 6.3 及び CTD M3.2.P.8.3 を基に設定した。</p> <p>溶解後の薬剤の品質に関する使用上の注意として設定した。</p> <p>CCDS 6.4 及び CTD M3.2.P.8.1 を基に設定した。</p> <p>CCDS 6.6 及び 他の血液凝固第 VIII 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p>7. その他の注意</p> <p>本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。</p>	<p>本剤は von Willebrand 因子を含まず、von Willebrand 病は適応でないため設定した。</p>
<p>取扱い上の注意</p> <p>記録の保存</p> <p>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 因子欠乏症患者に投与 (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。</p>	<p>厚生労働省告示第207号「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」(平成15年5月19日)に基づき設定した。</p>

1.8.5. 参考文献

- ¹ 嶋 緑倫、田中一郎、川合陽子、辻 肇、中村 伸、森田隆史. 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 血栓止血誌 2003;14:107-121
- ² 田中一郎、天野景裕、瀧 正志ら. わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に対する3年間の継続調査—予後因子に関する検討—. 血栓止血誌 2008;19:140-153
- ³ 田中一郎、天野景裕、松下 正ら. 後天性血友病 A 診療ガイドライン. 一般社団法人日本血栓止血学会. 2011年、東京
- ⁴ Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2012;1-47
- ⁵ Guideline on core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. Rev.1, 2007 of EMEA/CPMP/BPWG/1619/1999
- ⁶ 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

ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.9. 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)	3
1.9.2 国際一般名 (INN)	6

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

医薬品一般的名称 (JAN) は、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 (平成 24 年 11 月 2 日 薬食審査発 1102 第 2 号「医薬品の一般的名称について」) により、以下の通り通知された。

登録番号 23-5-B2

JAN (日本名) : ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)

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 YDTVVITLKN MASHPVSLSHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRV DDDNSPSFIQ IRVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDV LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KVMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
QNPPVLKRHQ R

```


分子式及び分子量

$C_{7480}H_{11379}N_{1999}O_{2194}S_{68}$: 166,591.88 (タンパク質部分, 2本鎖)

H鎖 $C_{3927}H_{5981}N_{1043}O_{1163}S_{33}$: 87,468.94

L鎖 $C_{3553}H_{5398}N_{956}O_{1031}S_{35}$: 79,122.94

本質記載

(日本名)

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。

(英名)

Turoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog which corresponds to amino acids 1 - 750 and 1638 - 2332 of human blood coagulation factor VIII. Turoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 176,000) composed of an H chain consisting of 761 amino acid residues and an L chain consisting of 684. Turoctocog Alfa is produced by Chinese hamster ovary cells.

1.9.2 国際一般名 (INN)

Recommended INN は List 66 (WHO Drug Information Vol.25, No.3, 2011) に記載されていたが、List 69 (WHO Drug Information Vol.27, No.1, 2013) AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS にて修正された。以下に最新の INN を示す。

Recommended INN: List 69

WHO Drug Information Vol. 27, No. 1, 2013

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 66
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 66
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 66
(WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011)

p. 332 turoctocogum alfa #

turoctocog alfa

replace the description, the molecular formula and the structure by the following
 human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated des-(751-1637)-human coagulation factor VIII-(1-1648)-peptide containing 92 kDa factor VIIIa heavy chain compound with human coagulation factor VIIIa light chain glycosylated (glycoform alfa produced in CHO cells)

C₇₄₈₀H₁₁₃₈₁N₁₉₉₉O₂₁₉₅S₆₈ (peptide)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSFPF	NTSVVYKKTLL	50
FVEFTDHLFN	IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	100
VGVSYWKAASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKNN	EEAEDYDDDL	350
TDSEMDVVRV	DDDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	400
APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIG	RKYKKVREMA	YTDETFKTR	AIQHESGILG	450
PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRLYSRR	LPKGVKHLKD	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYYSFVNME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTE	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMVEEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNSRHPS	750
QNPPVLRHQ	R				761

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

				EI	1650
TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTRHYFI	1700
AAVERLWDYG	MSSSPHVLRN	RAQSGSVQPF	KKVVFQEFTD	GSFTQPLYRG	1750
ELNEHLGLLG	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RPYSFYSSLI	SYEEDQRQGA	1800
EPRKNFVKPN	ETKTYFWKVQ	HHMAPTKEDEF	DCKAWAYFSD	VDLEKDVHSG	1850
LIGPLLVCHT	NTLNPAHGRQ	VTVQEFALFF	TIFDETKSWY	FTEENMERNCR	1900
APCNIQMEDP	TFKENYRFHA	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGSN	1950
ENIHSIHFSG	HVFTVRKKEE	YKMALYNLYP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	2000
LIGEDLHAGM	STLFLVYSNK	CQTPGLMASG	HIRDFQITAS	GQYQWAPKL	2050
ARLHYSGSIN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGKIQGAR	QKFSLLYISQ	2100
FIIMYSLD GK	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGIKHNI	NPPIIARYIR	2150
LHPTHYSIRS	TLRMEMLGCD	LNSCSMPLGM	ESKAI SDAQI	TASSYFTNMF	2200
ATWSPSKARL	HLQGRSNAWR	PQVNNPKEWL	QVDFQRTMKV	TGVTQGVKS	2250
LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQGNQDSF	TPVVNSLDPP	2300
LLTRYLR IHP	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY		2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Sulfated residues (Y) / Résidus sulfatés (Y) / Restos sulfatados (Y)
 Tyr-346 Tyr-718 Tyr-719 Tyr-723 Tyr-1664 Tyr-1680

Glycosylation sites (N, S) / Sites de glycosylation (N, S) / Posiciones de glicosilación (N, S)
 Asn-41 Asn-239 Ser-750 Asn-1810 Asn-2118

ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
1.10.2. 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ	7

1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<p>化学名・ 別名</p>	<p>(日本名) : ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え) (英名) : Turoctocog Alfa (Genetical Recombination) 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。</p>
<p>構造式</p>	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合</p> <p>H 鎖</p> <pre> ATTRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKKTLL FVEFTDHLFN IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSQP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRP DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGDV LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSFFVNME RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH KMYEDTTLT FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYEE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS QNPPVLKRHQ R </pre> <p>L 鎖</p> <pre> EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPKRNFKV PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYQGWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY </pre>

市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ツロクトコグアルファ（遺伝子組換え） 製剤：</p> <p>①ノボエイト[®]静注用 250：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）250 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p> <p>②ノボエイト[®]静注用 500：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）500 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p> <p>③ノボエイト[®]静注用 1000：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）1000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p> <p>④ノボエイト[®]静注用 1500：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）1500 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p> <p>⑤ノボエイト[®]静注用 2000：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）2000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p> <p>⑥ノボエイト[®]静注用 3000：1バイアル中にツロクトコグアルファ（遺伝子組換え）3000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</p>																						
毒性	<p>急性</p> <table border="1" data-bbox="411 1111 1445 1182"> <tr> <td>概略の致死量 (IU/kg)</td> <td>静脈内</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>♂5000 超</td> </tr> </table> <p>亜急性</p> <table border="1" data-bbox="411 1256 1445 1570"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間(週)</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (IU/kg/日)</th> <th>無毒性量 (IU/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>2</td> <td>静脈内</td> <td>0 50 250 1250</td> <td>♀♂1250</td> <td>内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による APTT の延長</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>2</td> <td>静脈内</td> <td>0 50 1000 5000</td> <td>♂<50 (免疫原性に関連するもの) 5000 (免疫原性に関連しないもの)</td> <td>内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による出血及び APTT の延長</td> </tr> </tbody> </table> <p>慢性 実施せず。</p>	概略の致死量 (IU/kg)	静脈内	サル	♂5000 超	動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg/日)	主な所見	ラット	2	静脈内	0 50 250 1250	♀♂1250	内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による APTT の延長	サル	2	静脈内	0 50 1000 5000	♂<50 (免疫原性に関連するもの) 5000 (免疫原性に関連しないもの)	内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による出血及び APTT の延長
概略の致死量 (IU/kg)	静脈内																						
サル	♂5000 超																						
動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg/日)	主な所見																		
ラット	2	静脈内	0 50 250 1250	♀♂1250	内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による APTT の延長																		
サル	2	静脈内	0 50 1000 5000	♂<50 (免疫原性に関連するもの) 5000 (免疫原性に関連しないもの)	内因性 FVIII に対して中和作用を有する交差抗体の産生による出血及び APTT の延長																		
副作用	<p>副作用発現率：17 例/214 例＝7.9%</p> <p>副作用の種類 件数</p> <p>注射部位紅斑 3 件</p> <p>肝酵素上昇 3 件</p> <p>発熱 2 件</p>																						
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社																						

1.10.2. 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

一般名：	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
販売名：	ノボエイト静注用 250, 同 500, 同 1000, 同 1500, 同 2000, 同 3000
申請者：	ノボ ノルディスクファーマ株式会社
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：	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 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 1 kg 当たり 25~50 国際単位を隔日投与、又は 25~60 国際単位を週 3 回投与する。</p>
生物由来原材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原材料	<input type="checkbox"/> 人由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター・卵巣細胞 (CHO XXXXXXXXXX 細胞株)，抗 FVIII モノクローナル抗体
生物由来原料の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（原薬製造工程ステップ 6 のアフィニティークロマトグラフィーの抗体カラム充てん剤）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

ウイルスクリアラ ンス試験結果の概 要：	別紙様式 2 参照
----------------------------	-----------

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	チャイニーズ・ハムスター・卵巣細胞 (CHO ██████████ 細胞株)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別添 1 参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	本宿主細胞の不活化及び除去処理工程はない。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 3 参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添1 CHO細胞の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

宿主細胞のセルバンクであるマスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）に実施した特性解析の結果を表 1-1 及び表 1-2、表 2-1 及び表 2-2、表 3 に示す。セルバンクの特性解析は、平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」についての要求どおりに実施した。

表 1-1 MCB の試験、評価基準及び試験結果

試験	評価基準	試験結果
無菌試験（細菌及び真菌が存在しない）	細菌又は真菌を検出せず	細菌又は真菌は検出されず
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマは検出されず
目的物質の確認試験	適合：■■■ ng/mL 以上	適合
生菌数試験	平均 80%以上、最低 75%以上 (3 バイアルを試験)	96.4%、98.5%、97.7%
細胞発育性試験	細胞増殖から製造をサポートするものでなければならない	増殖は許容可能

表 1-2 MCB の補足的な試験

試験	試験結果
cDNA 配列決定	予測される配列と同じ配列
1 細胞当たりの cDNA コピー数	■■■～■■■
宿主細胞ゲノムにおけるツロクトコグ アルファ cDNA の組込みパターン	予測されたとおりの組込みパターン。即ち、リサーチセルバンクサンプルで得られた組込みパターンと同じ。

表 2-1 WCB の試験、評価基準及び試験結果

試験	評価基準	試験結果
無菌試験(細菌及び真菌が存在しない)	細菌又は真菌を検出せず	細菌又は真菌は検出されず
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマを検出せず	マイコプラズマは検出されず
目的物質の確認試験	適合 : █████ ng/mL 以上	適合
生菌数試験	平均 80%以上、最低 75%以上 (3 バイアルを試験)	99.3%、98.7%、98.8%
細胞発育性試験	細胞増殖から製造をサポートするものでなければならない	増殖は許容可能

表 2-2 WCB の補足的な試験

試験	試験結果
cDNA 配列決定	予測される配列と同じ配列
1 細胞当たりの cDNA のコピー数	████ ~ █████
宿主細胞ゲノムにおけるツロクトコグ アルファ cDNA の組込みパターン	予測されたとおりの組込みパターン。即ち MCB サンプルで得られた組込みパターンと同じ。
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████

表 3 MCB 及び WCB のウイルス試験結果

試験	MCB	WCB
内在性ウイルス粒子（特にレトロウイルス）の試験		
拡張 S+L フォーカス形成試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
透過型電子顕微鏡	A 及び C 型 RVLP	A 及び C 型 RVLP
逆転写酵素試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
非内在性及び外来性ウイルス粒子の試験		
外来性ウイルス検出に関する <i>in vitro</i> 試験 (MRC-5、Vero、CHO、324K)	ウイルス陰性	ウイルス陰性
ウイルス汚染の <i>in vivo</i> 試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
ハムスター抗体産生試験 (HAP)	ウイルス陰性	未実施
マウス抗体産生試験 (MAP)	ウイルス陰性	未実施
ウシウイルスの検出	ウイルス陰性	未実施
マイコプラズマ、細菌、真菌の非存在を確認する試験		
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ陰性	マイコプラズマ陰性
無菌試験（細菌及び真菌）	細菌及び真菌陰性	細菌及び真菌陰性
6 個のアイソザイム	ハムスター	ハムスター

別添 2 製造工程の概要 (流れ図)

_____ : ウイルスの不活化及び除去工程

原薬 :

製造工程	ステップ	工程内容
細胞培養工程		
		WCB バイアル
	1 (C1)	種培養試験室での細胞増殖
	2 (C2)	バイオリアクターでの細胞増殖
	3 (C3)	生産バイオリアクターでの細胞培養
	4 (C4)	回収物の清澄化
捕捉工程		
	5 (Z1)	混合モードクロマトグラフィーによる捕捉 (洗浄剤による洗浄を含む) _____ による洗浄及び _____ 樹脂
精製工程		
	6 (Z2)	アフィニティークロマトグラフィーによる精製 _____ アフィニティークラム樹脂
	7 (Z3)	陰イオン交換クロマトグラフィーによる精製 _____ 陰イオン交換カラム樹脂
	8 (K1)	孔径 20 nm のフィルターによるウイルスクリアランスろ過 _____ フィルター (孔径 20 nm)
	9 (Z4)	サイズ排除クロマトグラフィーによる精製及び緩衝液交換
		原薬 (凍結)
備考 C : 細胞培養工程 Z : クロマトグラフィー工程 K : ろ過工程		

製剤：

緩衝液調製



混合



無菌ろ過 (窒素下)



バイアル充てん (半締め栓)



凍結乾燥及び完全締め栓



バイアルへキャップ取り付け



QA 出荷



表示及び包装

別添3 ウイルスクリアランス試験結果の概要

原薬の精製工程にはウイルススクリアランス工程として、ステップ5の「洗浄剤（XXXXXXXXXX）によるエンベロープウイルスのウイルス不活化」及び「混合モードクロマトグラフィーによるウイルスのツロクトコグ アルファからの分離」、ステップ6の「アフィニティークロマトグラフィーによるウイルスのツロクトコグ アルファからの分離」、ステップ7の「陰イオン交換クロマトグラフィーによるウイルスのツロクトコグ アルファからの分離」及びステップ8の「ナノフィルトレーション（孔径 20 nm）によるウイルスの除去」を設定している。ウイルススクリアランス工程は、エクトロピックマウス白血病ウイルス（eMuLV）、マウス微小ウイルス（MVM）、レオウイルス（Reo）及びウシエンテロウイルス（BEV）を用いて評価した（表1参照）。その結果、本精製工程には十分なウイルススクリアランス能があり、外来性感染性物質の安全性に懸念はない。

表1 ウイルスクリアランス評価試験の結果

ステップ	eMuLV (クリアランス、log ₁₀)	MVM (クリアランス、log ₁₀)	Reo (クリアランス、log ₁₀)	BEV (クリアランス、log ₁₀)
ステップ5 (Z1): XXXX 分間の XXXXXXXXXX 洗浄を含む XXXXXXXXXX 樹脂を用いた捕 捉工程***	XXXXXXXXXX **	XXXX *****、 XXXX XXXXXXXXXX *****	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
ステップ6 (Z2): XXXX XXXXXXXXXX アフィニティークロ マトグラフィー	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
ステップ7 (Z3): XXXX 陰イオン交換クロマトグラフ ィー	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX *****	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
ステップ8 (K1): XXXX ウイルス減少ろ過	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
総クリアランス（最小値）	>17.6	9.3	6.6*	>14.1
総クリアランス（平均値）	>18.0	9.5	6.8*	>15.3

* ウイルスろ過の影響は評価していないが保守的な見積もりではXXXXXXXXXXに相当し、XXXXXXXXXXを十分に超える累積クリアランスを保証している。

** eMuLVはXXXX分後に不活化された。

*** XXXXXXXXXX 接触時間をXXXX分及びXXXX分として処理を行い、完全な MuLV 不活化を示した。

**** 平均は2回測定の低減率が試験のXXXXSDXXXXのときにのみ計算する。それ以外の場合は最低値を記載。

***** 総クリアランスの計算に用いていない値。

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	抗 FVIII モノクローナル抗体
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（原薬製造工程ステップ 6 のアフィニティークロマトグラフィーの抗体カラム充てん剤）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別添 4 参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	抗 FVIII モノクローナル抗体の精製工程には、プロテイン A 捕捉ステップ、陽イオン交換ステップ及び陰イオン交換ステップがあり、ウイルスクリアランス専用の 2 つのステップとしての低 pH 処理及び孔径 20 nm のウイルスフィルターろ過がある。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 5 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 6 参照

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添4 CHO細胞の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

抗 FVIII モノクローナル抗体は CHOK1SV 細胞で発現させ、動物由来原材料を用いずに製造する。抗 FVIII モノクローナル抗体の製造に用いる原材料マスターセルバンク (RMCB) に実施した特性解析の結果を表 1 に示す。セルバンクの特性解析は、平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」についての要求どおりに実施した。

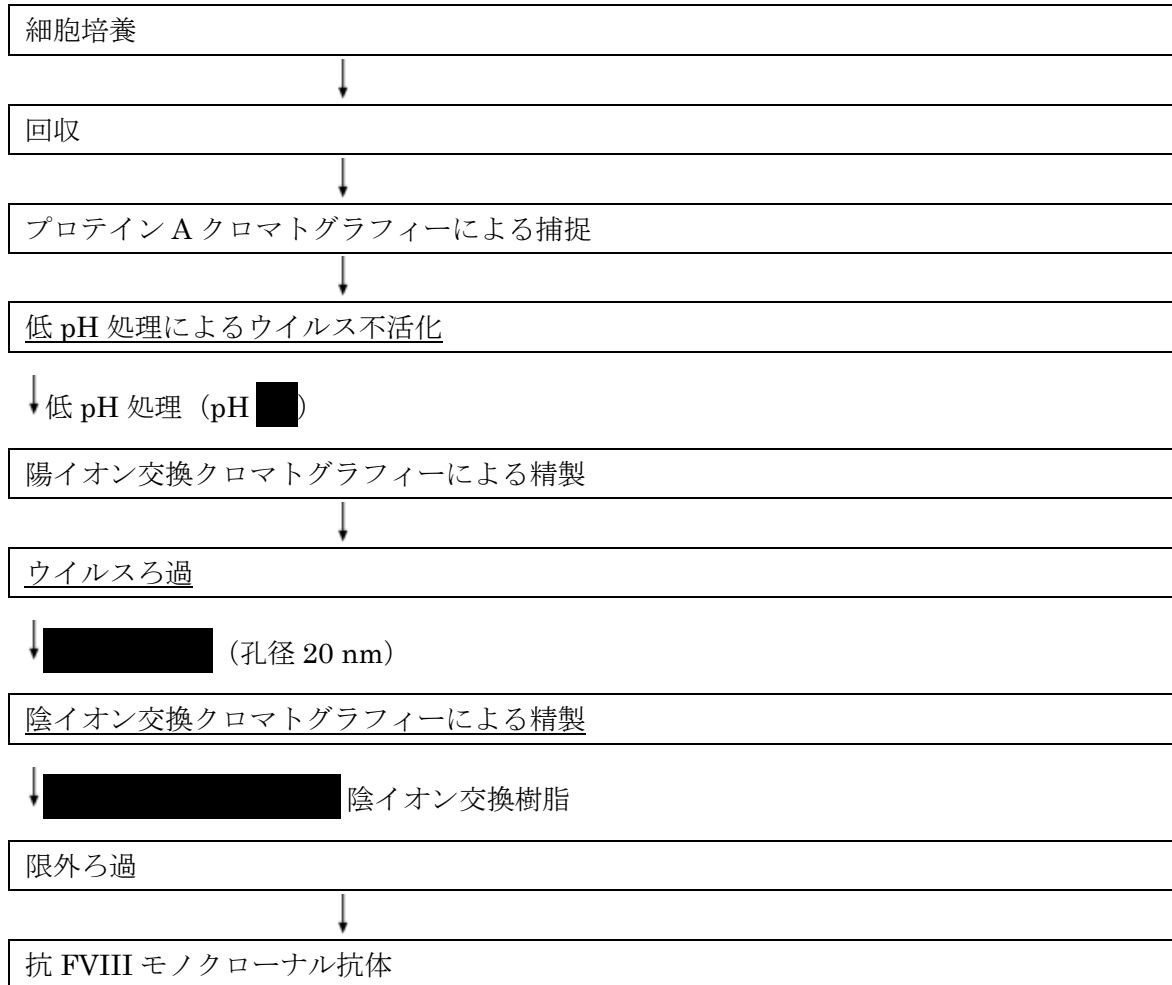
表 1 抗 FVIII モノクローナル抗体を製造する RMCB のウイルスの試験結果

試験	RMCB	CAL*
内在性ウイルス粒子 (特にレトロウイルス) の試験		
拡張 S+L フォーカス形成試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
透過型電子顕微鏡	A 及び C 型 RVLP	A 及び C 型 RVLP
逆転写酵素試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
非内在性及び外来性ウイルス粒子の試験		
外来性ウイルス検出に関する <i>in vitro</i> 試験 (MRC-5、Vero、CHO)	ウイルス陰性	ウイルス陰性
ウイルス汚染に関する <i>in vivo</i> 試験	ウイルス陰性	ウイルス陰性
ハムスター抗体産生試験 (HAP)	ウイルス陰性	未実施
ウシウイルスの検出	ウイルス陰性	ウイルス陰性
非ウイルス試験		
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ陰性	未実施
無菌試験 (細菌及び真菌)	細菌及び真菌陰性	未実施
6 個のアイソザイム解析による確認試験	チャイニーズ・ハムスター起源	チャイニーズ・ハムスター起源
抗 FVIII 重鎖及び軽鎖の cDNA 配列	H 鎖と L 鎖の予想配列と同一	未実施

* CAL : 細胞齢の上限にまで培養された細胞。

別添 5 製造工程の概要 (流れ図)

_____ : ウイルスの不活化及び除去工程



別添 6 ウイルスクリアランス試験結果の概要

抗 FVIII モノクローナル抗体の精製工程にはウイルススクリアランス工程として、低 pH 処理 (pH 3.7)、ナノフィルトレーション (孔径 20 nm) 及び陰イオン交換クロマトグラフィーを設定している。ウイルススクリアランス工程は、エコトロピックマウス白血病ウイルス (eMuLV)、マウス微小ウイルス (MVM) 及びウシエンテロウイルス (BEV) を用いて評価した (表 1 参照)。その結果、本精製工程には十分なウイルススクリアランス能があり、外来性感染性物質の安全性に懸念はない。

表 1 抗 FVIII モノクローナル抗体のウイルススクリアランスデータ

精製ステップ	eMuLV クリアランス (log ₁₀)	MVM クリアランス (log ₁₀)	BEV クリアランス (log ₁₀)
低 pH 処理 (pH 3.7)	15.7*	9.5	7.1
ナノフィルトレーション (孔径 20 nm の 0.2 μm)	16.1*	9.6**	7.3
陰イオン交換膜	15.7	9.5	7.1
推定総クリアランス (最小値)	>15.7	9.5	>7.1
推定総クリアランス (平均値)	>16.1	9.6	>7.3

*ウイルススクリアランス試験でウイルスは回収されなかった。

**平均は 2 回測定の低減率が試験の SD 0.2 のときにのみ計算する。それ以外の場合は最低値を記載。

1.12.1 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S 原薬（ツロクトコグアルファ（遺伝子組換え））

資料番号	表題
3.2.S.1	一般情報
3.2.S.1.1	名称
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	構造
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	一般特性
3.2.S.1.3	General Properties
3.2.S.2	製造
3.2.S.2.1	製造業者
3.2.S.2.1	Manufacturer
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
3.2.S.2.2	Process Description for Cell Culture
3.2.S.2.2	Process Description for Capture and Purification
3.2.S.2.2	Column Lifetime - Conditions of Use and Reuse
3.2.S.2.2	Filling, Storage and Transportation (Shipping)
3.2.S.2.2	Batch and Scale Definition for the Drug Substance Process
3.2.S.2.3	原材料の管理
3.2.S.2.3	Source, History and Generation of the Cell Substrate
3.2.S.2.3	Overview of the Cell Banking System of the turoctocog alfa Cell Line
3.2.S.2.3	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank of the turoctocog alfa Cell Line
3.2.S.2.3	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank of the turoctocog alfa Cell Line
3.2.S.2.3	Media used for the Manufacture of Master Cell Bank and Working Cell Bank for the turoctocog alfa Cell Line
3.2.S.2.3	Characterisation of EPC and CLA of the turoctocog alfa Cell Line
3.2.S.2.3	Specification and Analysis
3.2.S.2.3	Raw Materials used for Propagation and Cell Culture
3.2.S.2.3	Raw Materials used for Capture and Purification
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.4	In-Process Controls for Cell Culture
3.2.S.2.4	In-Process Controls for the Capture and Purification Process
3.2.S.2.4	Description of in vitro Assay for Adventitious Viruses
3.2.S.2.4	Stability for Intermediates in the Drug Substance Manufacturing Process
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.S.2.5	Process Evaluation for Cell Culture
3.2.S.2.5	Process Evaluation for the Capture and Purification Process
3.2.S.2.5	Reduction of Process Related Impurities in the Purification Process
3.2.S.2.5	Process Performance Qualification of the Cell Culture Process
3.2.S.2.5	Process Performance Qualification of the Capture and Purification Processes
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development
3.2.S.2.6	Comparability of Current and Former Manufacturing Processes
3.2.S.3	特性
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics
3.2.S.3.1	Biological Activity
3.2.S.3.2	不純物

3.2.S.3.2	Impurities
3.2.S.4	原薬の管理
3.2.S.4.1	規格及び試験方法
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）
3.2.S.4.2	Analytical Development for Drug Substance
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-441 - Identity by SDS-PAGE
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-435 - Identity and Purity by -HPLC
3.2.S.4.2	Analytical Procedure M042 - Content and HMWP by -HPLC
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-442 - CHO HCP Elisa
3.2.S.4.2	Analytical Procedure Y9-443 Anti FVIII mAb leakage ELISA
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-437 Carbohydrate Map by -HPLC
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-438 Thrombin Map by -HPLC
3.2.S.4.2	Analytical procedure Y9-439 - Potency by Chromogenic Substrate Assay
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-441 Identity by SDS-PAGE
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-435 Identity and Purity by -HPLC
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure M042 Content and HMWP by -HPLC
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-442 CHO HCP ELISA
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-443 Anti FVIII mAb leakage ELISA
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-437 Carbohydrate Map by -HPLC
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-438 Thrombin Map by -HPLC
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure Y9-439 Potency by Chromogenic Substrate Assay
3.2.S.4.4	ロット分析
3.2.S.4.4	Batch Analyses
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
3.2.S.4.5	Justification of Specification
3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.5	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material, Batch No. 7008 PRM0910
3.2.S.5	Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material , Batch No. 7008 SRM0910
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.6	PE Bulk Container with PE Stopper
3.2.S.6	Compatibility of Drug Substance with the Container Closure System
3.2.S.7	安定性
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.S.7.3	安定性データ
3.2.S.7.3	Primary Stability Data for Drug Substance
3.2.S.7.3	Supportive Stability Data for Drug Substance
3.2.S.7.3	Stability Data for Drug Substance from Process Performance Qualification
3.2.S.7.3	Forced Degradation Study of Drug Substance and Drug Product

3.2.P 製剤（ノボエイト静注用250/500/1000/1500/2000/3000）

資料番号	表題
3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.1	Description and Composition of Drug Product
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.1.1	原薬

3.2.P.2.1.2	添加剤
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product
3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.2.1	製剤設計
3.2.P.2.2.2	過量仕込み
3.2.P.2.2.3	物理的科学的及び生物学的性質
3.2.P.2.2	Drug Product
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development for Drug Product
3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.4	Container Closure System for Drug Product
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes for drug Product
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.2.6	Compatibility for Drug Product
3.2.P.3	製造
3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.1	Manufacturers of Drug Product
3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.2	Batch Formula for Drug Product
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.4	Justification of In-Process Controls for Attachment of scale to Syringe for Administration
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates for Drug Product
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.P.3.5	Process Validation Overview for Drug Product
3.2.P.3.5	Process Justification Summary for Drug Product
3.2.P.3.5	Process Performance Qualification Summary for Drug Product
3.2.P.3.5	Verification of Attachment of Scale to Syringe for Administration
3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.1	Excipient Specification for Drug Product
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	該当資料なし
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	該当資料なし
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	該当資料なし
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
	該当資料なし
3.2.P.4.6	新規添加剤
	該当資料なし
3.2.P.5	製剤の管理
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.1	Specification for Drug Products 250IU 500IU 1000IU 1500IU 2000IU and 3000IU
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.5.2	Analytical Development for Drug Product
3.2.P.5.2	Overview of Analytical Procedures for Drug Product
3.2.P.5.2	Analytical Procedure F7-200 Appearance of Powder and Reconstitution Time
3.2.P.5.2	Analytical procedure M015 Water Determination by

3.2.P.5.2	Analytical procedure Y9-434 Quantitative Determination of Methionine	HPLC
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.P.5.3	Validation of analytical Procedure F7-200 Appearance of Powder and Reconstitution Time	
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure M015 Water Determination by Near Infrared Analysis	
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure Y9-434 Quantitative Determination of Methionine IP-HPLC	
3.2.P.5.4	ロット分析	
3.2.P.5.4	Batch Analyses for Drug Product	
3.2.P.5.5	不純物の特性	
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities for Drug Product	
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.5.6	Justification of Specification for Drug Products 250 IU, 500 IU, 1000IU, 1500IU, 2000IU and 3000IU	
3.2.P.6	標準品又は標準物質	
3.2.P.6	Reference Standards or Materials for Drug Product	
3.2.P.7	容器及び施栓系	
3.2.P.7	Vial System 5ml System Report for EMK-511	
3.2.P.7	Vial 5 ml High Neck Component Report for 20-018-10	
3.2.P.7	Lyophilisation Stopper Component Report for 21-079-56	
3.2.P.7	Dosing accuracy qualification	
3.2.P.8	安定性	
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion for Drug Product	
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.P.8.2	Stability Protocol and Commitment for Process Qualification Performance and Confirming batches for Drug Product	
3.2.P.8.3	安定性データ	
3.2.P.8.3	Primary Stability Data for Drug Product	
3.2.P.8.3	Supportive Stability Data for Drug Product	
3.2.P.8.3	Stability Data for Process Performance Qualification Batches for Drug Product	
3.2.P.8.3	In-use Stability Data for Drug Product	
3.2.P.8.3	Photostability Data for Drug Product	

3.2.P 製剤（添付溶解液）

資料番号	表題
3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.1	Description and Composition of Sodium Chloride Solution
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.1.1	原薬
3.2.P.2.1.2	添加剤
3.2.P.2.1	Components of Sodium Chloride Solution
3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.2.1	製剤設計
3.2.P.2.2.2	過量仕込み
3.2.P.2.2.3	物理的科学的及び生物学的性質
3.2.P.2.2	Sodium Chloride Solution
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development for Sodium Chloride Solution
3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.4	Container Closure System for Sodium Chloride Solution

3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes for Sodium Chloride Solution
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.2.6	Compatibility for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3	製造
3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.1	Manufacturers for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.2	Batch Formula for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.P.3.5	Process Validation for Sodium Chloride Solution
3.2.P.3.5	Terminal Sterilisation Qualification for Sodium Chloride Solution
3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.1	Excipient Specification for Sodium Chloride Solution
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	該当資料なし
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	該当資料なし
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	該当資料なし
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
	該当資料なし
3.2.P.4.6	新規添加剤
	該当資料なし
3.2.P.5	製剤の管理
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.1	Specification for Sodium Chloride Solution JP
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
	該当資料なし
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	該当資料なし
3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.4	Batch analyses for Sodium Chloride Solution JP
3.2.P.5.5	不純物の特性
	該当資料なし
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.5.6	Justification of Specifications for Sodium, Chloride Solution JP
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.6	Reference Standards or Materials for Sodium Chloride Solution
3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.7	Syringes 5ml System Report for EMK 0583
3.2.P.7	Rubber Plunger Component Report for Vetter 10001588EU
3.2.P.7	Syringe Barrel 5ml Component Report for Vetter 10001654EU
3.2.P.7	Syringe Closure System Component Report for Vetter 50003655EU
3.2.P.8	安定性
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論

3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion for Sodium Chloride SolutionJP
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment for Sodium Chloride Solution
3.2.P.8.3	安定性データ
3.2.P.8.3	Stability Data for Sodium Chloride Solution JP

3.2.A その他

資料番号	表題
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.1	Facility for turoctocog alfa drug substance Manufacture EU
3.2.A.1	Appendix C Floor Plans turoctocog alfa drug substance Manufacture
3.2.A.1	Appendix D Flow Plans turoctocog alfa drug substance Manufacture
3.2.A.1	Facility and Equipment for Drug Product Manufacture
3.2.A.1	Floor Plans HAC
3.2.A.1	Facility for Formulation, Filling of Sodium Chloride Solution
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix A Overview of Vetter Langenarten Site
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix B Floor Plan for Vetter Langenarten Site Ground Floor
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix C Area Plan Clean Room VLA3
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix D Air Classification Clean Room VLA3
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix E Vetter Flow of Empty Syringes
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix F Vetter Flow of Closure Components
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix G Vetter Flow of Stoppers
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix H Flow of Filled Syringes/Terminal Sterilisation
3.2.A.1	Sodium Chloride Solution Appendix I Vetter Flow of Personnel in Clean Room VLA3
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.S.2.3	Justification of Test Package for Virus and Mycoplasma Safety Testing of Cell Banks
3.2.A.2.01	3.2.A.2.01 Arentsen A.C. (GLP study 208103) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z1) of the NN7008 purification process, using Murine Leukemia virus. 2008
3.2.A.2.02	3.2.A.2.02 Bindslev L. (GLP study 208069) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z1) of the NN7008 purification process, using Parvovirus. 2011
3.2.A.2.03	3.2.A.2.03 Bindslev L. (GLP study 208148) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z1) of the NN7008 purification process, using Reovirus. 2011
3.2.A.2.04	3.2.A.2.04 Bindslev L. (GLP study 208143) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z1) of the NN7008 purification process, using bovine enterovirus 2011
3.2.A.2.05	3.2.A.2.05 Bindslev L. (GLP study 208104) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z2) of the NN7008 purification process, using Murine Leukemia virus. 2011
3.2.A.2.06	3.2.A.2.06 Bindslev L. (GLP study 208074) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z2) of the NN7008 purification process, using Parvovirus. 2011
3.2.A.2.07	3.2.A.2.07 Bindslev L. (GLP study 208140) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z2) of the NN7008 purification process, using Reovirus. 2011
3.2.A.2.08	3.2.A.2.08 Bindslev L. (GLP study 208141) Virus clearance evaluation of the [REDACTED] column (Z2) of the NN7008 purification process, using Bovine enterovirus. 2011
3.2.A.2.09	3.2.A.2.09 Bindslev L. (GLP study 208132) Virus clearance evaluation of the anion exchange column (Z3) of the NN7008 purification process, using Parvovirus. 2008
3.2.A.2.10	3.2.A.2.10 Bindslev L. (GLP study 208115) Virus filtration of Retrovirus (K1) in the NN7008 purification process 2012
3.2.A.2.11	3.2.A.2.11 Bindslev L. (GLP study 208113) Virus filtration of parvovirus (K1) in the NN7008 purification process. 2011
3.2.A.2.12	3.2.A.2.12 Bindslev L. (GLP study 208172) Virus filtration of Bovine enterovirus (K1) in the NN7008 purification process. 2011

3.2.A.2.13	3.2.A.2.13 Bindslev L. Resin lifetime for rFVIII Z1 regarding virus clearance, (), MuLV, Reo, BEV and MVM. 2012
3.2.A.2.14	3.2.A.2.14 Bindslev L. Resin lifetime for rFVIII Z2 regarding virus clearance, (), Reo, BEV and MVM. 2012
3.2.A.2.15	3.2.A.2.15 Bindslev L. Resin lifetime for rFVIII Z3 regarding virus clearance, (), MVM. 2012
3.2.A.2.16	3.2.A.2.16 Bindslev L. Process challenge for rFVIII Z1 regarding virus clearance (), 2011
3.2.A.2.17	3.2.A.2.17 Bindslev L. "Process challenge for rFVIII Z2 regarding virus clearance () column)". 2011
3.2.A.2.18	3.2.A.2.18 Bindslev L. & Arentsen A.C. "Process challenge for rFVIII K1 regarding virus clearance (20nm filtration)". 2010
3.2.A.2.19	3.2.A.2.19 Bindslev, L. GLP study no. 208076. Amended Final Report "Virus clearance evaluation of pH inactivation of eMuLV during purification for ()", 2011.
3.2.A.2.20	3.2.A.2.20 Arentsen, A.C. GLP study no. 211209. "Virus clearance evaluation of the virus filtration step (K3) in the () purification process, using eMuLV", 2011.
3.2.A.2.21	3.2.A.2.21 Arentsen, A.C. GLP study no. 211210. "Virus clearance evaluation of the virus filtration step (K3) in the () purification process, using MVM", 2011.
3.2.A.2.22	3.2.A.2.22 Arentsen, A.C. GLP study no. 211211. "Virus clearance evaluation of the virus filtration step (K3) in the () purification process, using BEV", 2011.
3.2.A.2.23	3.2.A.2.23 Bindslev L. GLP study no. 211206. "Virus clearance of anion exchange membrane of eMuLV in the () purification process", 2011.
3.2.A.2.24	3.2.A.2.24 Bindslev L. GLP study no. 211207. "Virus clearance of anion exchange membrane of MVM in the () purification process", 2011.
3.2.A.3	添加剤
	該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表題
3.2.R	Raw Data Listing
1.13	Operational Process Parameters - Minor change notification matter

3.3 文献

資料番号	表題
3.3	Wei Wang, Y John Wang, Drew N Kelner, Coagulation factor VIII, structure and stability, International Journal of Pharmaceutics 259 (2003) 1-15
3.3	Thomas Österberg, Angelica Fatouros and Marianne Mikaelsson, Development of a Freeze-Dried Albumin-Free Formulation of Recombinant Factor VIII SQ Pharmaceutical Research Vol. 14, No. 7, 1997 892-898
3.3	Hanne Nedergaard, MSc, et al, In Vitro Stability of Lyophilized and Reconstituted Recombinant Actovated Factor VII Formulated for Storage at Room Temperature, Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 7, 2008 1309-1315
3.3	Angelica Fatouros, Brita Sjöström, Recombinant factor VIII SQ - the influence of formulation parameters of structure and surface adsorption, International Journal of Pharmaceutics 194 (2000) 69-79
3.3	Angelica Fatouros, Thomas Österberg, Marianne Mikaelsson, Recombinant factor VIII SQ-influence of oxygen, metal ions, pH and ionic strength on its stability in aqueous solution, International Journal of Pharmaceutics 155 (1997) 121-131
3.3	T. Österberg, A. Fatouros, E. Neidhardt, N Warne, and M. Mikaelsson, B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII formulation and Stability, seminars in Hematology, Vol 38, No 2, Suppl 4 (April), 2001: pp 40-43

3.3	Toshinori Hoshi and Stefan H. Heinemann, Regulation of cell function by methionine oxidation and reduction, <i>Journal of Physiology</i> (2001), 531.1, pp.1-11
3.3	L.Thim, B. Vandahl, J. Karlsson, et al Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8) <i>Haemophilia</i> (2010), 16, 349-359
3.3	Brad A. McMullen, Kazuo Fujikawa, Earl W. Davie, et al Locations of disulfide bonds and free cysteines in the heavy and light chains of recombinant human factor VIII (antihemophilic factor A) <i>Protein science</i> (1995) 4:740-746
3.3	Peter Lind, Kerstin Larsson, Jack Spira, et al Novel forms of B-domain-deleted recombinant factor VIII molecules Construction and biochemical characterization, <i>EUR.J.Biochem.</i> 232, 19-27 (1995)
3.3	C. Nick Pace, Felix Vajdos, Lanette Fee, et al How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. <i>Protein Science</i> (1995) 4:2411-2423
3.3	H. Sandberg, A. Almstedt, J. Brandt et al, Structural and Functional Characterization of B-Domain deleted Recombinant Factor VIII, <i>Seminars in Hematology</i> , Vol 38, No 2, Suppl 4 (april, 2001: pp4-12
3.3	Betty W. Shen, Paul Clint Spiegel, Cong-Hwan Chang, et al The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII, <i>Blood</i> 2008 111: 1240-1247 Prepublished online October 26, 2007;doi: 10.1182/blood-2007-08-109918
3.3	Jacky Chi Ki Ngo, Mingdong Huang, David A. Roth Bruce Furie, Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor Ixa-Factor VIIIa Complex, <i>Structure</i> 16, 597-606, April 2008
3.3	Reed J. Harris, Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture, <i>Journal of Chromatography A</i> , 705 (1995) 129-134
3.3	Sanj Raut, Sarah Daniels, Alan Heath, An International Collaborative Study to Assign Value to The 8th WHO International Standard for Blood Coagulation Factor VIII Concentrate, WHO/BS/09.2117
3.3	D. Viuff, TW. Barrowcliffe, T. Saugstrup, M. Ezban, D. Lillicrap, International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance, <i>Haemophilia</i> (2011), 17, 695-702
3.3	Massefylde af N8 formuleringer (1.075 ml fyldevolumen)
3.3	G. Bovec, S., Broumis, C., Adcock, W., Fang, R., and Uren, E., Inactivation kinetics of model and relevant blood-borne viruses by treatment with sodium hydroxide and heat, <i>Biologicals</i> , 26, 237-244, 1998.
3.3	F. Boschetti, N. et al., Stability of minute virus of mice against temperature and sodium hydroxide?. <i>Biologicals</i> , 31, 181-185, 2003.14
3.3	Allen PV, Dukes GR, Gerger ME. Determination of release limits: A general methodology. <i>Pharm Res</i> 1991;8:1210-1213.

1.12.2 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 非臨床試験報告書

資料番号	表題
4.2.1	薬理試験
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.1.1	Study No.: MKja070801 Species cross reactivity of N8 to the rat and cynomolgus coagulation system
4.2.1.1.2	Study No.: EgPe0805 ELISA analysis of N8 binding to von Willebrand factor and comparison with Advate and ReFacto
4.2.1.1.3	Study No.: Telm070501 In vivo dose-response of N8 and Advate in the tail bleeding model in haemophilia A mice.
4.2.1.1.4	Study No.: AGRU240608 Kinetic analysis of FVIII binding to different anti-FVIII monoclonal antibodies by surface plasmon resonance.
4.2.1.1.5	Study No.: EgPe070901 N8 interaction with von Willebrand factor assessed using surface plasmon resonance
4.2.1.1.6	Study No.: MiE070601 Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of N8 and Advate in two Hemophilia A dogs
4.2.1.1.7	Study No.: SAQ070601 The effect of N8 and Advate in a joint bleeding model in haemophilia A mice
4.2.1.1.8	Study No.: MKja080602 The effect of N8 in thrombin generation assays
4.2.1.1.9	Study No.: MKja080601 Western blotting of N8 and commercially available FVIII compounds
4.2.1.1.10	Study No.: Mkja110902 Characterization of the FVIII-720 variant
4.2.1.2	副次的薬理試験
	該当資料なし
4.2.1.3	安全性薬理試験
	該当資料なし
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	該当資料なし
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.1.1	Study No.: 208063 Validation of a Chromogenic Assay for Quantification of FVIII Activity in Cynomolgus Plasma
4.2.2.1.2	Study No.: 208166 Incurred Sample Reproducibility of Cynomolgus Samples from Study 208012 when Using the Chromogenic FVIII Assay
4.2.2.1.3	Study No.: 208165 Long Term Stability of NNC 0155-0000-0004 (rFVIII) in cynomolgus citrate plasma
4.2.2.1.4	Study No.: 211288 Incurred Sample Reproducibility of FVIII Activity in Samples from 211030 “N8: 14 Day Intravenous (Bolus) Administration Toxicity Study in the Rat”
4.2.2.1.5	Study No.: 211010 Validation of a FVIII Chromogenic Assay for Quantification of FVIII Activity in Citrated Rat Plasma
4.2.2.1.6	Study No.: 207434 Validation of anti-rFVIII antibody assay for monkey citrate plasma samples
4.2.2.1.7	Study No.: 208094 Validation of neutralising activity of anti-FVIII antibodies measured in FVIII activity assay (chromogenic)
4.2.2.1.8	Study No.: 210365 Validation of a Radio Immunoassay for Detection of anti-N8 Antibodies in Rat Plasma
4.2.2.1.9	Study No.: 211444 Long-term stability of turoctocog alfa spiked in rat citrate plasma
4.2.2.2	吸収
4.2.2.2.1	Study No.: DKPF070802 Pharmacokinetics of N8, Advate and Refacto administered i.v. in FVIII KO mice

4.2.2.3	分布
4.2.2.3.1	Study No.: 208356 A quantitative whole body autoradiography study on C57Bl/6 and vWF KO mice after a single dose of N8
4.2.2.4	代謝
	該当資料なし
4.2.2.5	排泄
	該当資料なし
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	該当資料なし
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.1.1	Study No.: 207402 Single Intravenous Dose Escalation and Toxicokinetic Study in the Male Cynomolgus Monkey
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.2.1	Study No.: 211030 14 Day Intravenous administration toxicity study in the rat
4.2.3.2.2	Study No.: 208012 14 Day Intravenous Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Male Cynomolgus Monkey Followed by a 6 Day Recovery Period
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験
	該当資料なし
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験
	該当資料なし
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	該当資料なし
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	該当資料なし
4.2.3.4.3	その他の試験
	該当資料なし
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	該当資料なし
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	該当資料なし
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	該当資料なし
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	該当資料なし
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.6.1	Study No.: 211272 Local Tolerance Study in Rabbits 4 Days after Perivenous, Intravenous and Intraarterial Injection
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	該当資料なし

4.2.3.7.4	依存性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.7	その他の試験
4.2.3.7.7.1	Study No.: 210401 2 and 4 Weeks Immunogenicity Study in Sprague Dawley Rats

4.3 参考文献

資料番号	表題
4.3.1	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL et al. Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation. <i>Toxicol Sci.</i> 2007; 97: 226-236.
4.3.2	Bovenschen N, van Dijk KW, Havekes LM, Mertens K, van Vlijmen BJ. Clearance of coagulation factor VIII in very low-density lipoprotein receptor knockout mice. <i>Br J Haematol</i> 2004;126:722-5.
4.3.3	Brinkhous KM, Sandberg H, Widlund L, Read M, Nichols T, Sigman J, et al. Preclinical Pharmacology of Albumin-Free B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII. <i>Demin Thromb Hemost</i> 2002;28(3): 269-72
4.3.4	Brinkhous KM, Sandberg H, Garris JB, Mattsson C, Palm M, Griggs TR et al. Purified human factor VIII procoagulant protein: Comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1985; 82: 8752-8756
4.3.5	Christiansen MLS, Balling KW, Persson E, Hilden I, Bagger Soerensen A, Soerensen BB. et al. Functional Characteristics of N8, a new recombinant FVIII Haemophilia (2010), 16, 878-887
4.3.6	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelly M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendation for the bioanalytical method validation of ligand binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. <i>Pharm Res</i> 2003;20(11):1885-1900.
4.3.7	EMA/CHMP/SWP/4446/2000. Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts of Metal Reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/SWP/4446/2000 London.
4.3.8	EMA's Scientific Discussion on Advate, EMA 2005
4.3.9	EMA's Scientific Discussion on ReFacto, EMA 2004
4.3.10	FDA's Summary Basis of Approval on ReFacto, March 2000, Reference Number 98-013
4.3.11	FDA's Summary Basis of Approval on Xyntha. 25 January 2008. Reference number 125264
4.3.12	Gnidehou S, Caillou B, Talbot M, Ohayon R, Kaniewski J, Noel-Hudson M et al. Iodothyrosine dehalogenase I (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site. <i>FASEB</i> 2004; 18, 1574-1576
4.3.13	Guidance for the Industry: Bioanalytical Methods Validation. US dept. of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA), CDER and CVM. Rockville, MD. May 2001.
4.3.14	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. <i>J Immunol Methods.</i> 2007;321(1-2):1-18
4.3.15	ICH Topic Q3C (R4): Impurities - Guideline for Residual Solvents. 2009
4.3.16	Karges HE, Funk KA, Ronneberger H. Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals, <i>Arzneimittelforschung</i> 1994; 44(6): 793-797
4.3.17	Kirkman SK, Hultin TA, Scatina J. Distribution and excretion of 125I-ardeparin, a low molecular weight heparin, in rats and beagle dogs. <i>Drug Metab Disp</i> 1994; 22 (1): 175-176.
4.3.18	Kuntz I, Powers KW, Hsu CS, Rose KD. Cyclic Oligomer Formation in the Copolymerization of Isoprene with Isobutylene. <i>Makromol. Chem. Macromol. Symp.</i> 1988; 13/14: 337-362.
4.3.19	Lenting PJ, van Schooten CJM, Denis CV. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. <i>J Thromb Haemost</i> 2007; 5: 1353-1360.
4.3.20	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products, <i>J Immunol Methods.</i> 2004;289(1-2):1-16.

4.3.21	Morfini M, Mannucci PM, Tenconi PM, Longo G, Mazzucconi MG, et al. Pharmacokinetics of monoclonally-purified and recombinant factor VIII in patients with severe von Willebrand disease. <i>Thromb Haemost</i> 1993, 70: 270–272.
4.3.22	Ravanat C, Freund M, Dol F, Cadroy Y, Roussi J, Incardona F, et al. Cross-reactivity of human molecular markers for detection of prethrombotic states in various animal species. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> (1995;6(5):446-55).
4.3.23	Sandberg H, Agerkvist I, Lindner E, Martinelle K, Winge S, Cordula C, et al. <i>J Thromb Haemost</i> , 2007;5 Suppl 2: Abstract P-T-027
4.3.24	Sarafanov AG, Ananyeva NM, Shima M, and Saenko EL. Cell Surface Heparan Sulfate Proteoglycans Participate in Factor VIII Catabolism Mediated by Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein. <i>JBC</i> , 2001; 276 (15): 11970-11979
4.3.25	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the Validation of Immunoassays used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. <i>Pharm Biomed Anal.</i> 2008; 48:1267–1281
4.3.26	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J et al. Workshop/Conference Report - Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. <i>AAPS J.</i> 2007; 9: E30-E42.
4.3.27	Vlot AJ, Koppelman SJ, van den Berg MH, Bouma BN, Sixma JJ. The Affinity and Stoichiometry of Binding of Human Factor VIII to von Willebrand Factor. <i>Blood</i> 1995 Jun 01;85(11):3150-3157

1.12.3 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

資料番号	表題
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.1.4.1	International, Multi-centre, Randomized, Blinded Study assessing the Activity of N8 in Spiked Plasma Samples
5.3.1.4.2	Study No.: 209090 Bioanalytical Report of FVIII clotting activity analyses of NNC-0155-0000-0004 (N8) and Advate® samples from trial NN7008-3522: “A Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A Trial phase: 1
5.3.1.4.3	Study No.: 0895 a Analytical Report FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3522
5.3.1.4.4	Study No.: 0895b Analytical Report Determination of FVIII-Inhibitor concentration in human citrate plasma samples
5.3.1.4.5	Study No.: 209140 NNC 0155-0000-0004 (turoctocog alfa) FVIII Clotting Activity Analyses of Samples from Trial NN7008-3543 Trial Phase: 3
5.3.1.4.6	Study No.: 903a FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3543
5.3.1.4.7	Study No.: 903b Detection and Quantification of FVIII inhibitors in samples from trial NN7008-3543
5.3.1.4.8	Study No.: 993a FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3545
5.3.1.4.9	Study No.: 993b FVIII activity analysis with a clotting assay of samples from trial NN7008-3545
5.3.1.4.10	Study No.: 993c Detection and Quantification of FVIII inhibitors in samples from trial NN7008-3545
5.3.1.4.11	Study No.: 1052a FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3600
5.3.1.4.12	Study No.: 1052b FVIII activity analysis with a clotting assay of samples from trial NN7008-3600
5.3.1.4.13	Study No.: 1052c Detection and Quantification of FVIII inhibitors in samples from trial NN7008-3600
5.3.1.4.14	Study No.: 1079a FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3893
5.3.1.4.15	Study No.: 1079b FVIII activity analysis with a clotting assay of samples from trial NN7008-3893
5.3.1.4.16	Study No.: 1079c Detection and Quantification of FVIII inhibitors in samples from trial NN7008-3893
5.3.1.4.17	Study No.: 208462 NNC 0155-0000-0004 Validation of a FVIII Clotting Activity Assay for Quantification of FVIII Activity in Citrated Human Plasma
5.3.1.4.18	Study No.: 208469 NNC 0155-0000-0004 Validation of a FVIII Clotting Activity Assay for Quantification of Advate® (Baxter) Activity in Citrated Human Plasma

5.3.1.4.19	Study No.: 211372 N8 Validation of FVIII analysis in human citrate plasma using a clotting assay
5.3.1.4.20	Study No.: 210151 N8 and Advate® Validation of FVIII analysis in human citrate plasma using a chromogenic assay
5.3.1.4.21	Study No.: 209116 NNC 0155-0000-0004 (N8) and Advate® Incurred Sample Reproducibility of FVIII Clotting Activity Analyses of NNC 0155-0000-0004 (N8) and Advate® Samples from Trial NN7008-3522: “A Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A Trial phase: 1 ”
5.3.1.4.22	Study No.: 211531 Incurred Sample Reproducibility of FVIII activity analysis with a clotting assay (calibration with SHP) of samples from trial NN7008-3893 Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A
5.3.1.4.23	Study No.: 211435 Incurred Sample Reproducibility of FVIII activity analysis with a chromogenic assay of samples from trial NN7008-3522 211435 A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	該当資料なし
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	該当資料なし
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	該当資料なし
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.3.5.1	Study No.: NN7008-3522 A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A
5.3.3.5.2	Study No.: NN7008-3600 Multi-centre, Open-label, Non-randomised Single Dose Trial Investigating the Pharmacokinetics of turoctocog alfa in Japanese patients with Haemophilia A
5.3.3.5.3	Study No.: NN7008-3893 Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of turoctocog alfa in Patients with Haemophilia A
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	該当資料なし
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	該当資料なし
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	該当資料なし
5.3.5.2	非対照試験報告書

5.3.5.2.1	Study No.: NN7008-3543 A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Efficacy and Safety of turoctocog alfa in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects with Haemophilia A
5.3.5.2.2	Study No.: NN7008-3545 A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of turoctocog alfa in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A
5.3.5.2.3	Study No.: NN7008-3568 Safety and Efficacy of turoctocog alfa in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
	Integrated Summary of Safety - refer to module 2 section 2.7.4
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
	該当資料なし
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
	該当資料なし
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録

5.4 参考文献

資料番号	表題
5.4.1	Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. <i>Semin Thromb Hemost</i> 2002; 28(3):247-256.
5.4.2	Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. <i>Haemophilia</i> 2003; 9(SUPPL. 1):101-110.
5.4.3	Bjorkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. <i>Blood</i> 2012; 119(2):612-618.
5.4.4	Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. <i>Haemophilia</i> 2004; 10(5):593-628.
5.4.5	Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). 2001.
5.4.6	Di PJ, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J et al. ReFacto and Advate®: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. <i>Haemophilia</i> 2007; 13(2):124-130.
5.4.7	Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). <i>Haemophilia</i> 2006; 12(2):124-127.
5.4.8	EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009). 2009.
5.4.9	EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.
5.4.10	Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. <i>Thromb Haemost</i> 1998; 79(4):872-875
5.4.11	Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den BH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. <i>Blood</i> 2007; 109(11):4648-4654

5.4.12	Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. <i>J Thromb Haemost</i> 2010; 8(6):1256-1265
5.4.13	Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 21-3-2001. ISTH website.
5.4.14	Ota S, McIlmont M, Carcao MD, Blanchette VS, Graham N, Paradis E et al. Definitions for haemophilia prophylaxis and its outcomes: the Canadian consensus study. <i>Haemophilia</i> 2007; 13(1):12-20.
5.4.15	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J et al. Workshop/Conference Report - Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. <i>The APPS Journal</i> 2007; 9(1):E30-E42
5.4.16	WFH. Guidelines for the Management of Hemophilia. 2005
5.4.17	White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. <i>Thromb Haemost</i> 2001; 85(3):560