

# ノボサーティーン静注用 2500 (カトリデカコグ（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

## ノボサーティーン静注用 2500

### 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 起原及び発見の経緯 .....                   | 5   |
| 1.5.1.1 先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の背景 .....    | 5   |
| 1.5.1.2 血液凝固第 XIII 因子 .....             | 6   |
| 1.5.1.3 遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子の開発の根拠 ..... | 7   |
| 1.5.2 開発の経緯 .....                       | 9   |
| 1.5.2.1 品質 .....                        | 9   |
| 1.5.2.2 非臨床試験 .....                     | 10  |
| 1.5.2.3 臨床開発 .....                      | 11  |
| 1.5.2.3.1 臨床開発プログラム .....               | 11  |
| 1.5.2.3.2 日本における臨床データパッケージ .....        | 13  |
| 1.5.2.3.3 各試験の概要 .....                  | 14  |
| 1.5.2.4 規制当局との協議 .....                  | 16  |
| 1.5.2.4.1 EMA との協議 .....                | 16  |
| 1.5.2.4.2 FDA との協議 .....                | 16  |
| 1.5.2.4.3 日本の規制当局（PMDA）との協議 .....       | 16  |
| 1.5.2.4.4 日本における希少疾病用医薬品の指定 .....       | 17  |
| 1.5.2.5 海外の審査状況 .....                   | 18  |
| 1.5.3 開発の経緯図 .....                      | 19  |
| 1.5.4 特長及び有用性 .....                     | 20  |
| 参考文献 .....                              | 22  |

図目次

|                                 | ページ |
|---------------------------------|-----|
| 図 1.5.1-1 血漿中の FXIII の活性化 ..... | 7   |
| 図 1.5.3-1 開発の経緯図 .....          | 19  |

表目次

|                                       | ページ |
|---------------------------------------|-----|
| 表 1.5.2-1 rFXIII の構造 .....            | 9   |
| 表 1.5.2-2 日本の承認申請における臨床データパッケージ ..... | 13  |

## 略語一覧

|                          |   |                                                                                                                |
|--------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AUC                      | : | area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）                                                          |
| AUC <sub>0-X days</sub>  | : | area under the plasma activity/concentration-time curve from zero to X days（時間 0 から投与後 X 日の血漿中活性／濃度－時間推移曲線下面積） |
| BLA                      | : | Biologics Licensing Application（生物学的製剤承認申請）                                                                    |
| CHMP                     | : | Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会）                                                |
| EMA                      | : | European Medicines Agency（欧州医薬品庁）                                                                              |
| FDA                      | : | Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）                                                                         |
| FXIII                    | : | coagulation factor XIII（血液凝固第 XIII 因子）                                                                         |
| FXIIIa                   | : | Activated coagulation factor XIII（活性型血液凝固第 XIII 因子）                                                            |
| IU                       | : | international units（国際単位）                                                                                      |
| MAA                      | : | Marketing Authorisation Application（欧州における販売承認申請）                                                              |
| PMDA                     | : | Pharmaceutical and Medical Device Agency（医薬品医療機器総合機構）                                                          |
| rFXIII                   | : | recombinant human coagulation factor XIII（遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子）                                                 |
| rFXIIIa <sup>o</sup>     | : | non-proteolytically activated rFXIII（非蛋白分解性活性型 rFXIII）                                                         |
| rFXIII <sub>Avecia</sub> | : | 外部製造所 Avecia 社で製造された原薬を用いた製剤                                                                                   |
| rFXIII <sub>NN</sub>     | : | ノボ ノルディスク社で製造された原薬を用いた製剤                                                                                       |

## 試験一覧

臨床試験の試験番号は、以下のように各試験の 4 桁の固有の番号を用いて表示する。

| 試験番号                               | 試験名の表示  |
|------------------------------------|---------|
| 健康被験者                              |         |
| F13-1661（UKHV-1）                   | 1661 試験 |
| F13-1662（112C01.0）                 | 1662 試験 |
| NN1841-3788                        | 3788 試験 |
| NN1810-3733                        | 3733 試験 |
| 先天性 FXIII 欠乏症患者                    |         |
| F13-1663（CD1.3）                    | 1663 試験 |
| F13CD-1725                         | 1725 試験 |
| F13CD-3720（F13CD-1725 の延長試験：現在実施中） | 3720 試験 |
| F13CD-3760                         | 3760 試験 |
| F13CD-3835（F13CD-3720 の延長試験：現在実施中） | 3835 試験 |
| NN1841-3868（現在実施中）                 | 3868 試験 |
| 心臓手術施行患者                           |         |
| F13CARD-1660                       | 1660 試験 |
| NN1810-3540                        | 3540 試験 |

## 1.5.1 起原及び発見の経緯

### 1.5.1.1 先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の背景

先天性血液凝固第 XIII 因子（FXIII）欠乏症は、FXIII の欠乏によって起こり、生命を脅かす結果を招く可能性がある、常染色体劣性の希少な出血性疾患である。有病率はおおよそ 200 万人当たり 1 人と推定されている<sup>1,2,3</sup>。先天性 FXIII 欠乏症と診断されている患者は全世界で 1,126 人と推定されている<sup>4</sup>。日本では、平成 25 年度の血液凝固異常症全国調査によると、67 名（男性 33 名、女性 34 名）の先天性 FXIII 欠乏・低下／異常症患者が登録されている<sup>5</sup>。一方、血液製剤調査機構による平成 25 年度の調査では、先天性の FXIII 欠乏・異常症患者数は 52 名と報告されている<sup>6</sup>。

先天性 FXIII 欠乏症には、欠乏しているサブユニットにより、A サブユニット欠乏症と B サブユニット欠乏症の 2 つの表現型がある。先天性 FXIII 欠乏症患者の大多数（95%）は、酵素活性を有する A サブユニットをコードする遺伝子変異に起因する<sup>7</sup>。分子遺伝学的解析により、FXIII 欠乏症はきわめて不均質な遺伝的疾患であることが示されている<sup>8</sup>。大半の症例は重度の遺伝子異常を有するが、遺伝子変異の不均質性により、出血のパターン、出血傾向及び重症度は症例ごとに異なる<sup>9</sup>。FXIII が正常な人の FXIII 活性は幅広く、おおよそ 50～220%<sup>10</sup>であるのに対し、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者の大多数では、FXIII 活性は 1%未満である。FXIII 活性は 3～10%<sup>a</sup>程度まで低下しても、ほとんどの患者で自然出血は十分抑制されると考えられている<sup>11,12,13</sup>が、より高い FXIII 活性があるにも関わらず出血が起こることも報告されている<sup>12</sup>。FXIII 活性が 5～30%あれば自然出血を抑制するのに十分であると考えられる<sup>10</sup>。FXIII 活性が 11%を超える患者は重度の出血から保護されていると考えられている<sup>3</sup>。FXIII 欠乏症では標準的な凝固検査結果は正常であり、診断のためには種々の感度をもつ特殊な FXIII 活性測定を実施する必要がある<sup>11,13</sup>。このため正しく診断がなされていない症例がある可能性もあり、実際に FXIII 欠乏症を有する患者数は現在推定されているよりも多いと考えられている<sup>13</sup>。

先天性 FXIII 欠乏症を有する新生児においては、遅発性の臍帯出血が一般的にみられる特徴であり<sup>7,11</sup>、多くの症例は生後早期に診断を受けて FXIII の補充療法が開始される。FXIII 欠乏症患者の多くは重度の出血症状を起こす。特に、生命を脅かす可能性のある頭蓋内出血を高い頻度で発症する。未治療の患者の約 30%が頭蓋内出血を発現するとの報告がある<sup>7,11</sup>が、この頻度は最も重症型の血友病患者やタイプ 3 の von Willebrand 病を含む他の先天性出血障害における頭蓋内出血の頻度より高い。頭蓋内出血は先天性 FXIII 欠乏症患者の死因又は障害の主要な要因である<sup>10,11,13</sup>。また、先天性 FXIII 欠乏症患者は一般集団に比べはるかに若年において頭蓋内出血を発症することから、頭蓋内出血の発生は患者の健康関連 Quality of Life（QoL）に大きく影響を及ぼし、一般的に長期間にわたる医療費の増大及び生産性の低下を招くと考えられる<sup>14</sup>。

さらに、先天性 FXIII 欠乏症患者は、生涯にわたり、皮膚、皮下組織、関節、筋肉に遷延する出血を繰り返す。出血は軽い外傷後しばらく経過した後に発生することが特徴である<sup>7,11,13</sup>。筋肉や関節の出

<sup>a</sup> 1 IU/mL = 100%.

血は、明らかな外傷や激しい運動をした後でなくても起こることがある。予想しない関節出血や筋肉出血は重症型血友病 A や血友病 B よりも頻度が低く、関節出血は関節腔よりも関節周囲に発生するのが通常である<sup>13</sup>。外科処置に伴う出血、創傷治癒の遷延、反復流産もまた FXIII 欠乏症に伴う症状である。

#### 1.5.1.2 血液凝固第 XIII 因子

FXIII はトランスグルタミナーゼ前駆体であり、血液凝固カスケードの中で最終段階の酵素である。FXIII は、線溶の阻害や創傷治癒の促進に関与するフィブリンや他の蛋白に架橋を作ることにより、止血の維持に重要な役割を果たしている。

FXIII は血漿中では FXIII A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>ヘテロテトラマー (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) として存在し、2 個の FXIII A サブユニット (A<sub>2</sub>) 及び 2 個の FXIII B サブユニット (B<sub>2</sub>) から構成される。FXIII A サブユニットは FXIII 酵素の触媒部位を有している。一方、FXIII B サブユニットは FXIII A サブユニットの担体分子として機能する。トロンビンによる蛋白質分解により FXIII A サブユニットは FXIII B サブユニットから遊離し、FXIII の酵素活性部位が露呈する<sup>15</sup>。担体である FXIII B サブユニットは、健康な人では血漿中でヘテロテトラマーの形態に加え 50%が遊離蛋白の形で循環している<sup>16,17</sup>。

血管壁の損傷に伴って凝固カスケードが活性化される。その結果、フィブリノゲンがフィブリンモノマーに転換し、さらに重合化により傷害部位にフィブリン塊が形成される<sup>18</sup>。FXIII が血管壁の損傷部位においてトロンビンにより活性化される際に、FXIII A サブユニットは FXIII B サブユニットから遊離し、FXIII の酵素活性部位が露呈する (図 1.5.1-1 参照)<sup>10,15</sup>

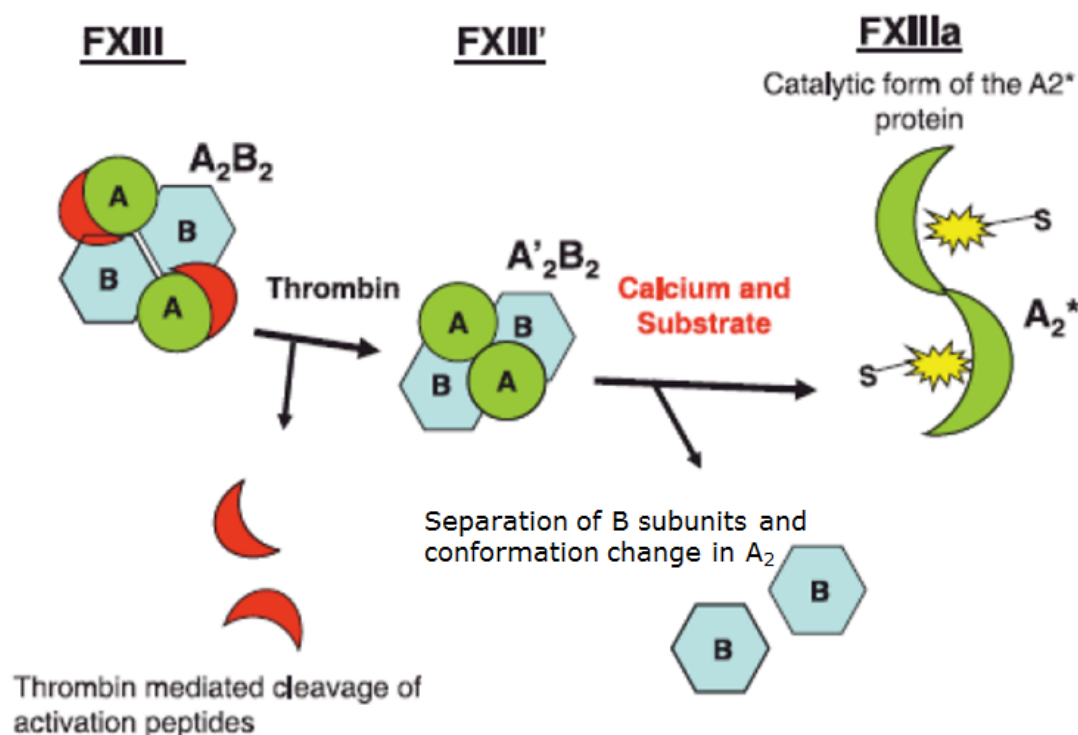


図 1.5.1-1 血漿中の FXIII の活性化

活性型 FXIII はフィブリンに結合し、数箇所のアミド結合に触媒作用を及ぼし、隣接するフィブリン分子間を架橋結合させる<sup>19,20</sup>。この架橋結合はフィブリン塊の機械的強度を高め、早期の線溶を抑制する<sup>21,22</sup>。さらに、FXIII は、線溶の抑制や創傷治癒の促進に関与する多くの血漿蛋白及び細胞外マトリックス蛋白をフィブリン塊の中に取り込む。これらの蛋白には、プラスミンによるフィブリン塊の分解に対する主要なインヒビターである抗線溶蛋白の  $\alpha_2$  アンチプラスミンも含まれる<sup>23,24</sup>。このように FXIII は血液凝固塊の機械的強度及び生理的な性質を変化させ、正常の止血には欠かせない機能を有する<sup>15,25,26</sup>。

先天性 FXIII 欠乏症においては、初期の凝固塊形成はしばしば十分に行われ、出血は抑制される。しかしながら、フィブリンの架橋結合及び  $\alpha_2$  アンチプラスミンの凝固塊への取り込みに必要な FXIII 活性が不十分であるために、凝固塊の強度が減弱し、早期に凝固塊の溶解が起こる。FXIII の補充を行わなければ、外傷の数時間後に再出血（遷延性出血）が起こることもあり、また、一回の外傷によって数日から数週間継続する難治性の出血エピソードを引き起こす場合もある。

### 1.5.1.3 遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子の開発の根拠

FXIII 欠乏症に関連する臨床症状を有するすべての患者に、FXIII の定期補充療法が広く推奨されている。FXIII は循環血液中の半減期 ( $t_{1/2}$ ) が長く、低濃度であっても十分な止血効果をもたらすことが

知られており、このため予防的な治療法が特に適している。大半の先天性 FXIII 欠乏症患者は FXIII の定期補充療法を受けており、この治療により頭蓋内出血を含む重篤な出血はほとんど予防できることが報告されている<sup>1,10,11,12,13</sup>。

FXIII 欠乏症の現在の治療オプションは、クリオプレシピテート、新鮮凍結血漿及び使用可能であれば血漿由来 FXIII 濃縮製剤の静脈内投与である。日本では、主に血漿由来 FXIII 濃縮製剤であるフィブログミン<sup>®</sup>P が使用されている。ヒト由来の病原物質伝播の可能性に対する安全性の懸念から、遺伝子組換え技術を応用して製造する製剤が開発され、先天性出血性疾患に推奨される標準的な治療法となっているが、先天性 FXIII 欠乏症患者のための遺伝子組換え製剤はまだ日本では発売されていない。この充足されていない医療ニーズを解決するために、ノボ ノルディスク社は遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子製剤 (rFXIII) を開発した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質

原薬

有効成分である rFXIII〔一般的名称 (JAN) : カトリデカコグ (遺伝子組換え) 〕を含む緩衝液 ( mmol/L L-ヒスチジン、 %ポリソルベート 20 及び %精製白糖、pH 約 ) を原薬としている。原薬の製造工程においてヒトあるいは動物由来原材料は一切使用していない。

rFXIII は、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を宿主に用いる遺伝子組換え技術を応用して製造する。酵母の細胞内で翻訳後修飾を伴わない N-アセチル化成熟蛋白質として産生し、ジスルフィド結合は存在しない。N 末端の活性化ペプチドはトロンビンによる活性化過程で開裂して生成するアミノ酸 1-37 からなる。

rFXIII は 2 個の rFXIII A サブユニットから構成されるホモダイマー (rA<sub>2</sub>) で、内因性 FXIII A サブユニットホモダイマーと構造的に同一である。投与後、rFXIII は血漿中の内因性 FXIII B サブユニットと結合し、ヘテロテトラマー (rA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) を形成する。rFXIII の分子式及び質量を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1 rFXIII の構造

|     |                                                                                                                        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分子式 | C <sub>3708</sub> H <sub>5735</sub> N <sub>1013</sub> O <sub>1111</sub> S <sub>28</sub> (acetylated N-terminal Serine) |
| 分子量 | 83179 Da                                                                                                               |

原薬の製造工程は ZymoGenetics 社で開発され、初期の非臨床試験の数試験に用いられた。臨床試験の開始前に原薬の製造所を Avecia 社に移管し、第 1 相及び第 3 相臨床試験用の製剤の開発を行った。第 3 相臨床試験期間中に原薬の製造はノボ ノルディスク社に移管された。

Avecia 社で製造された原薬 (rFXIII<sub>Avecia</sub> 原薬) 及びノボ ノルディスク社で製造された原薬 (rFXIII<sub>NN</sub> 原薬) を比較するため、原薬の品質上の同質性／同等性を広範囲に検討した。

構造特性解析試験の結果、rFXIII<sub>Avecia</sub> 原薬及び rFXIII<sub>NN</sub> 原薬の構造は同一であることが確認された。また、物理的・化学的性質及び不純物の同等性／同質性が確認された。rFXIII<sub>NN</sub> には新たな不純物は認められなかった。さらに、健康被験者を対象に rFXIII<sub>Avecia</sub> 原薬と rFXIII<sub>NN</sub> 原薬から製造された製剤 (rFXIII<sub>Avecia</sub> 及び rFXIII<sub>NN</sub>) の生物学的同等性を検討する臨床試験 (3788 試験) を実施した。本試験の結果、rFXIII<sub>Avecia</sub> 及び rFXIII<sub>NN</sub> の AUC<sub>0-28days</sub> 比の推定値の 90%信頼区間は、生物学的に同等と判断するのに必要な範囲内であった。薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントも両原薬から製造された製剤の生物学的同等性に関する結論を支持するものであった。

以上、品質上の同質性／同等性の検討及び生物学的同等試験から、rFXIII<sub>Avecia</sub> 及び rFXIII<sub>NN</sub> は同等／同質であると考えられた。

## 製剤

製剤は、原薬及び添加剤を含む凍結乾燥粉末注射剤である。製剤を添付溶解液で溶解した後、静脈内投与する。添付溶解液 3.2 mL で溶解して得られる無色澄明の液（pH は 8.0）の 3 mL 中にカトリデカコグ（遺伝子組換え）が 15mg（約 2500 IU）含まれる。注射剤に含まれる添加剤は、XXXXXXXXXXである L-ヒスチジン、XXXXXXXXXX塩化ナトリウム〔XXXXXXXXXX非蛋白分解性活性型 rFXIII（rFXIIIa°）生成量を最小に抑える〕及び精製白糖（XXXXXXXXXX rFXIII の XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）の生成を防ぐ）及びXXXXXXXXXXポリソルベート 20（XXXXXXXXXXのため）である。

rFXIIIa°は血栓塞栓症のリスクを増大させる可能性があるため、開発時にはXXXXXXXXXXにおける rFXIIIa°の生成量を最小にすることを主な焦点とした。検討の結果、XXXXXXXXXXの rFXIIIa°生成量が少ない処方を得られた。この処方は、長期保存試験（5℃±3℃保存）では、XXXXXXXXXX及び rFXIIIa°の生成量が少なく、純度の低下は認められず、比活性が一定であった。また、開発期間中に用いた種々の処方及び製造工程における出荷判定試験成績及び安定性試験成績を比較した結果、rFXIIIa°及びXXXXXXXXXXの量は開発初期より少なくなり、製剤の生物学的特性は維持されており、品質が顕著に向上していることが確認されている。

安定性試験成績に基づき、本製剤の貯法として、「2～8℃で、遮光保存するとき有効期間 24 ヶ月」を申請する。

### 1.5.2.2 非臨床試験

rFXIII の非臨床安全性評価プログラムは、男女の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者への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 ICH S6 及び ICH M3 のバイオテクノロジー応用医薬品に関する記述に従い計画された。In vivo 安全性試験は、薬理反応を示す 2 種の動物、すなわちラット及びカニクイザルを用いて、それぞれ 4 及び 27 週間までの投与期間で実施した。非臨床試験における投与経路は、臨床投与経路である静脈内とした。すべ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）に準拠して実施した。本剤の分子特性及び治療方法を考慮した結果、遺伝毒性試験及びがん原性試験による評価の意義は低いと判断し、これらの試験は行わなかった。同様の理由から、生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた毒性試験も実施しなかった。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、さらにウサギを用いた局所刺激性試験により評価した。

種々の *in vitro* 及び *in vivo* の薬理試験により、rFXIII が内因性 FXIII で文献報告されているもの<sup>27,28</sup>と同一の薬力学的特性を有することが示された。すなわち、フィブリンを架橋結合させ抗線溶蛋白である  $\alpha_2$  アンチプラスミンを止血栓に取り込むことで、止血栓強度及び抗線溶作用を増強させた。また、安全性薬理においては、臨床用量の範囲では安全性に問題がないことが示された。

また、ラット及びカニクイザルに単回又は反復投与した薬物動態試験及び毒性試験においても rFXIII の十分な特性解析がなされ、そのプロファイルは内因性 FXIII と類似していると考えられた。

ラット及びカニクイザルの単回及び反復投与（それぞれ 4 及び 27 週投与）毒性試験を実施した結果、ラットでは 2505 IU/kg/日、カニクイザルでは 501～1336 IU/kg/2 週（それぞれ臨床推奨用量 35 IU/kg/月の 24～72 倍、14～38 倍）まで忍容性が認められた。これらの用量は無毒性量（NOAEL）であると考えられた。認められた毒性（血栓症、虚血性壊死及び死亡）は、活性型 rFXIII（rFXIIIa）による架橋形成及び血管閉塞の原因となる高分子蛋白質複合体（HMEC）形成に関連するものと考えられる。それに続いて、虚血及び細胞損傷が起こり、凝固カスケードが活性化され、最悪の場合致死的な DIC（播種性血管内凝固症候群）が起こる。病理組織学的検査所見の内容、臨床病理学的変化及び血漿中の HMEC 存在<sup>29,30</sup>との相互関係は、一連の毒性事象を支持している。したがって、認められた毒性は過剰な薬理作用によるものと考えられた。

本薬の局所刺激性は、ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験ならびにウサギの局所刺激性試験において評価した。概して、本薬に局所刺激性は認められないか、臨床的に許容されうる軽微な反応を認めるのみであった。

開発初期段階では、初期の酵母菌株（ZM146）で産生した rFXIII 原薬を用いてラット及びイヌにおける非臨床プログラムを実行した。この原薬は本質的に異なる成分を含有していたが、これらの毒性試験情報は、海外の規制当局との協議の議事録に引用されていること、また、その試験データは毒性発現に関連する rFXIIIa<sup>o</sup>の重要性を立証していることから、毒性に関する情報提供のために成績を提示する。

以上のように、試験において認められた毒性は、rFXIII 及び rFXIIIa の高用量に対する反応として予測されたものであり、内因性 FXIII 及び FXIIIa の既知の薬理作用と一致するものであった。また、rFXIII は異種物質であることから、ラット及びカニクイザルでは免疫反応、すなわち脾臓におけるリンパ過形成又は抗 rFXIII 抗体産生が認められた。

ノボ ノルディスク社は、rFXIII の非臨床プログラムが FXIII A サブユニット欠乏症患者の男女に対する rFXIII の月 1 回 35 IU/kg 静脈内投与による長期使用を支持するのに十分なものであると考えた。

### 1.5.2.3 臨床開発

#### 1.5.2.3.1 臨床開発プログラム

先天性 FXIII 欠乏症患者における rFXIII の臨床開発は、希少であるが重大な出血を伴う本疾患に対して安全かつ有効な補充療法を提供する目的で、2003 年に開始した。

これまでに、先天性 FXIII 欠乏症の適応を支持する 5 つの第 1 相臨床試験が完了している。このうち 1 試験は先天性 FXIII 欠乏症患者を対象とし（1663 試験）、4 試験は健康被験者を対象として実施した

〔1661 試験、1662 試験、3733 試験（日本人健康被験者を対象）及び 3788 試験（生物学的同等性試験）〕。

[1.5.2.1](#) に示したように、非臨床試験及び大部分の臨床試験は、外部製造所 Avecia 社で製造された原薬及びこの原薬を用いて製造した製剤が使用されたが、rFXIII 原薬の製造はその後、ノボ ノルディスク社へ移管された（[表 1.5.2-2](#) 参照）。したがって、健康被験者を対象に rFXIII<sub>Avecia</sub> 原薬と rFXIII<sub>NN</sub> 原薬から製造された製剤（rFXIII<sub>Avecia</sub> 及び rFXIII<sub>NN</sub>）の生物学的同等性を検討する臨床試験（3788 試験）を実施した。

治療を目的とした検証的試験である第 3 相臨床試験（1725 試験）では、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象として rFXIII 35 IU/kg を月 1 回投与した。この主要第 3 相臨床試験の延長試験（3720 試験）は、現在進行中である（それぞれの被験者の居住国での本剤の発売、あるいは参加国ごとに治験実施計画書で規定した日まで継続する予定）。3720 試験は、より多くの安全性データを得るため、新たな被験者を組み入れることができるよう治験実施計画書を改訂した。また、欧州医薬品庁（EMA）の小児対象治験計画コミットメント（EMA Pediatric Investigation Plan commitment）に従い、小児患者を対象とした単回投与試験（3760 試験）において、6 歳未満の小児先天性 FXIII 欠乏症患者における rFXIII の薬物動態及び安全性プロファイルを検討した。この年齢グループは、第 3 相検証的試験には含まれていない。この小児試験は 2010 年 11 月に開始した。また、3760 試験を完了した小児患者を対象とし、延長試験である長期安全性試験 3835 試験を実施しており、最後の患者の投与終了は 2015 年 6 月の予定である。

さらに、EMA の助言により、市販後の rFXIII の安全性プロファイルを立証する目的で、ファーマコビジランスプランの一部として製造販売後観察試験を 2013 年 5 月に開始している（3868 試験）。この試験の被験者の組み入れは 2018 年 6 月まで行う予定である。

また、rFXIII は「人工心肺下の手術時における術後同種血輸血の回避」の適応の取得を目的として、冠動脈バイパスを用いた心臓手術を受ける患者を対象に 2 つの試験〔第 1 相及び第 2 相臨床試験（1660 試験及び 3540 試験）〕を実施した。これら 2 試験の目的は、心臓手術において、現行の術中の抗線溶薬治療に加え、rFXIII を投与することによるベネフィットが得られるかどうかを評価することであった。しかしながら、同種血輸血の回避に対する rFXIII の効果はみられなかったため、心臓手術における適応の検討は 2011 年に中止された。これら心臓手術施行患者を対象とした試験から得られた安全性データは、本剤の安全性プロファイルをサポートするエビデンスとなると考え、本申請に含めることとした。なお、心臓手術施行患者と先天性 FXIII 欠乏症患者では対象集団が大きく異なることに注意が必要である。心臓手術施行患者は平均して非常に高齢であり、重症疾患により集中治療下で大手術を受けていた。

### 1.5.2.3.2 日本における臨床データパッケージ

日本における臨床データパッケージは、20 年 月に実施した対面助言における助言に基づき構成した（[1.5.2.4.3](#) 参照）。

日本の承認申請における臨床データパッケージを[表 1.5.2-2](#)に示す。

表 1.5.2-2 日本での承認申請における臨床データパッケージ

| 試験番号                                       | 相     | 投与量                           | 投与被験者数              | 試験デザイン                                                                  | 使用した製剤の原薬の製造所 | 実施国                    |
|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|
| <b>健康被験者</b>                               |       |                               |                     |                                                                         |               |                        |
| 1661 試験                                    | 第 1 相 | 2, 6, 12, 30, 60 IU/kg 又はプラセボ | 50（実薬 40 + プラセボ 10） | 健康被験者（男女）を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                       | Avecia        | 英国                     |
| 1662 試験                                    | 第 1 相 | 12, 30 IU/kg 又はプラセボの 5 日間連続投与 | 24（実薬 16 + プラセボ 8）  | 健康被験者（男女）を対象とした 5 日間連続投与後の安全性及び薬物動態の検討                                  | Avecia        | 英国                     |
| 3788 試験                                    | 第 1 相 | 35 IU/kg                      | 50（すべて実薬）           | 健康被験者（男性）を対象とした Avecia 製剤と Novo Nordisk 製剤の単回投与後の生物学的同等性及び薬物動態の検討       | Avecia 及び NN  | 英国                     |
| 3733 試験                                    | 第 1 相 | 12, 35 IU/kg 又はプラセボ           | 24（実薬 16 + プラセボ 8）  | 健康日本人被験者（男性）を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                    | Avecia        | 日本                     |
| <b>先天性 FXIII 欠乏症患者</b>                     |       |                               |                     |                                                                         |               |                        |
| 1663 試験                                    | 第 1 相 | 2, 7, 24, 60, 89 IU/kg        | 9（すべて実薬）            | 先天性 FXIII 欠乏症患者を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                 | Avecia        | 米国                     |
| 1725 試験<br>主要試験                            | 第 3 相 | 35 IU/kg                      | 41（すべて実薬）           | 先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした月 1 回補充療法の有効性（出血予防）及び安全性の検討                | Avecia        | カナダ、英国、米国他（計 11 カ国）    |
| 3720 試験<br>主要試験の延長試験 <sup>a</sup><br>（進行中） | 第 3 相 | 35 IU/kg                      | 60（すべて実薬）           | 1725 試験の延長試験<br>先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした安全性及び有効性（出血予防及び破綻出血の治療）の検討 | Avecia 及び NN  | カナダ、英国、米国、日本他（計 12 カ国） |
| 3760 試験<br>小児試験                            | 第 3 相 | 35 IU/kg                      | 6（すべて実薬）            | 先天性 FXIII A サブユニット欠乏症小児患者（1～6 歳未満）における単回投与後の薬物動態及び安全性の検討                | NN            | イスラエル、英国、米国            |
| 3835 試験<br>小児試験の延長試験 <sup>b</sup><br>（進行中） | 第 3 相 | 35 IU/kg                      | 6（すべて実薬）            | 3760 試験の延長試験<br>先天性 FXIII A サブユニット欠乏症小児患者（1～6 歳）における月 1 回補充療法の安全性の検討    | NN            | イスラエル、英国、米国            |

| 心臓手術施行患者（参考資料） |       |                                |                                  |                                                                       |        |                                       |
|----------------|-------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 1660 試験        | 第 1 相 | 12, 25, 35, 50 IU/kg<br>又はプラセボ | 43<br>(実薬 35 +<br>プラセボ 8)        | 心臓手術を受ける患者を対<br>象とした rFXIII 単回投与後<br>の安全性及び薬物動態の検<br>討                | Avecia | デンマ<br>ーク、ドイ<br>ツ、米国                  |
| 3540 試験        | 第 2 相 | 17.5, 35 IU/kg 又は<br>プラセボ      | 409<br>(実薬 281 +<br>プラセボ<br>128) | 人工心肺下の手術における<br>同種血輸血の回避に対する<br>rFXIII 補充投与の効果、及<br>び安全性プロファイルの検<br>討 | Avecia | カナダ、<br>英国、米<br>国、日本<br>他<br>(計 9 カ国) |

Avecia: 外部製造所 Avecia 社、NN: ノボ ノルディスク社

a: 3720 試験では 2013 年 12 月 31 日までに合計 60 例の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者が治験薬の投与を受けた。

b: 3835 試験は、cut-off date 2013 年 1 月 15 日までのデータを示す。

### 1.5.2.3.3 各試験の概要

#### 第 1 相臨床試験

健康被験者を対象とした 4 試験（1661 試験：単回投与薬物動態試験、1662 試験：反復投与薬物動態試験、3788 試験：生物学的同等性試験、3733 試験：日本人健康被験者における単回投与薬物動態試験）、並びに先天性 FXIII 欠乏症患者を対象とした 1 試験（1663 試験：単回投与薬物動態試験）において、本剤の安全性及び薬物動態を検討した。

これら第 1 相臨床試験の結果、検討した薬物動態及び薬力学的作用プロファイル特性は目標とする、先天性 FXIII 欠乏症患者における月 1 回予防治療を支持するものであった。第 1 相臨床試験において、臨床的に問題となる安全性の所見は認められなかった。

また、3788 試験では、 $AUC_{0-28days}$  に基づき  $rFXIII_{Avecia}$  及び  $rFXIII_{NN}$  の生物学的同等性が示された。薬物動態のセカンダリーエンドポイントの結果も、2 つの原薬の生物学的同等性を支持するものであった。

#### 第 3 相臨床試験

先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした 4 つの第 3 相臨床試験を実施した。そのうち 2 試験が完了しており（1725 試験及び 3760 試験）、それぞれの延長試験（3720 試験及び 3835 試験）は進行中である。

1725 試験は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とし、 $rFXIII$  35 IU/kg の月 1 回補充療法の有効性及び安全性を検討する、前向き、1 群、非盲検試験であった。41 例の被験者が参加し、平均投与期間は 322 日間であった。

$rFXIII$  の投与期間中、4 例に FXIII 含有製剤による治療を要する出血（以下、治療を要する出血）が 5 件報告された。この 5 件はいずれも外傷によるものであった。 $rFXIII$  投与期間中に頭蓋内出血は報告されなかった。治療を要する出血の平均出血率は 0.138 回／人・年と低かった。

プライマリーエンドポイントの解析において、年齢で調整した治療を要する出血の平均出血率は 0.048 回／年（95%信頼区間：0.009, 0.250、治験対象患者の平均年齢 26.4 歳に調整したモデルによる推定値）であった。

先天性 FXIII 欠乏症患者からレトロスペクティブに収集したデータと比較すると、1725 試験における出血頻度は、出血時治療を受けている被験者の出血率 2.91 回／年より有意に低く、定期補充療法を受けている被験者の出血頻度（平均約 0.3 回／年）と同程度、あるいは数値として低かった。

3720 試験は、主要試験である 1725 試験の延長試験である。3720 試験の主要目的は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした月 1 回補充療法の長期安全性及び有効性（出血予防及び破綻出血の治療）を検討することであった。1725 試験に参加した被験者には、安全性の評価を目的とした延長試験である 3720 試験への参加の機会を提供した。延長試験では新たな被験者の組み入れも行われ、2013 年 12 月 31 日時点において、5 例の日本人患者を含む 60 例が治験薬投与を受けている。当該延長試験は現在進行中であるが、本製造販売承認申請のため、3720 試験において日本人被験者 5 例が最低投与期間である 52 週の月 1 回投与を終えた時点で中間解析を行った（cut-off date：2013 年 12 月 31 日）。その結果、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者における治療を要する出血の予防に rFXIII の月 1 回投与が有効であることが示された。また、治療を要する出血の年間平均出血率は低かった（0.042 回／人・年）ことから、本延長試験は、主要試験（1725 試験）において治療を要する出血率が低かったことを裏付けた。

安全性については、1725 試験及び 3720 試験のいずれにおいても、血栓塞栓性の事象、アレルギー反応、及び生命を脅かすような有害事象の発現は報告されなかった。4 例に一過性で中和作用のない低力価の抗 rFXIII 抗体産生が認められたが、臨床的に問題になるものではなかった。

以上から、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者において、rFXIII の月 1 回投与は治療を要する出血の予防に有効であり、安全性上の懸念を示すものはないと考えられた。

さらに、3720 試験において rFXIII の月 1 回補充療法後の、定常状態における薬物動態プロファイルの評価した結果、rFXIII 35 IU/kg の月 1 回補充療法は、適切な血漿中濃度を達成するのに十分であり、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者において臨床的に有効であると考えられた。

3760 試験は、先天性 FXIII A サブユニットが欠乏している小児患者（1 歳～6 歳未満）を対象とし、rFXIII 単回静脈内投与後の薬物動態及び安全性プロファイルを検討する試験であった。35 IU/kg の用量では、投与後 1 時間に FXIII 活性が正常範囲まで増加し、投与間隔全期間を通して正常値の 10%超を維持した。このことから、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症の小児患者において、この投与方法が止血に必要な FXIII 活性を維持するのに適切であることが示唆された。また、全身曝露の  $AUC_{0-30 \text{ days}}$  は、健康被験者及び成人の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象として過去に実施した rFXIII 臨床試験の結果と一致するものであった。

rFXIII の薬物動態特性は、6 歳未満の小児、6 歳以上の小児、青年及び成人で同様であった。3760 試験の延長試験（3835 試験）は現在進行中である。

#### 1.5.2.4 規制当局との協議

rFXIIIの開発プログラムは、「先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏症患者の出血予防」の適応の取得を目的とし、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、医薬品医療機器総合機構（PMDA）を含む各国の規制当局と協議を行い、策定された。

FDA、EMA 及び PMDA との主な協議事項を以下に示す。

##### 1.5.2.4.1 EMA との協議

第 3 相臨床試験（1725 試験）の開始前である 20 年 月に、EMA より を得た。ノボ ノルディスク社と EMA は、 について合意に至った。その後、20 年 月及び 月に （ ） を実施した。これにより、 を確認した。また、MAA には も確認した。さらに、20 年 月に申請前相談を行い、 について協議した。

##### 1.5.2.4.2 FDA との協議

である 20 年に、 に関して FDA と協議を行い、ノボ ノルディスク社と FDA は について合意に至った。

20 年 月には、FDA との Meeting を実施し、生物学的製剤承認申請（BLA）に含める 及び を確認し、BLA で定める について検討した。さらに、20 年 月に実施した Meeting において、BLA に含める 、 、 及び を確認した。

非臨床試験に関する海外の規制当局との主要な協議事項及び対応の詳細は、[Module 2.4.1](#)、[表 2.4.1](#)を参照のこと。

##### 1.5.2.4.3 日本の規制当局（PMDA）との協議

日本における臨床データパッケージ及び開発プログラムは、20 年 月 日に実施した対面助言（申請前相談）で協議された。

この相談において PMDA から「

」旨の助言を受けた。詳細な議論の結果、実施中の第 3 相臨床試験（3720 試験、主要臨床試験の延長試験）の治験実施計画書を改訂したうえで、この試験に少数の日本人患者を含めるという戦略が PMDA に了承された。さらに PMDA から、ヒストリカルコントロールを使用する根拠及び適応症等を含む種々の点について、日本における新薬申請において明らかにすべき点が示された。また、PMDA より本剤の希少疾病用医薬品の指定申請を検討するよう助言を受けた（対面助言議事録：Module 1.13.2.1 参照）。

さらなる議論を行うため、20 年 月 日にフォローアップ面談（事前面談）を実施した。当該面談では、承認申請には 3720 試験の中間報告書〔日本人被験者が最低参加期間（52 週）を終了した時点までの総括報告書〕の成績を提出すること、倫理面を考慮して当該試験は日本において rFXIII が発売される日まで継続するデザインとすることが PMDA に了承された。また、3720 試験において日本人被験者の薬物動態評価のための採血は 6 ヶ月間（最初の 6 回の投与後）実施することも了承された。

非臨床開発プログラムは、rFXIII の冠動脈バイパスを用いた心臓手術を受ける患者を対象とした臨床試験を開始する前の 20 年 月に、医薬品後期第 II 相試験開始前相談にて「人工心肺下の手術時における術後同種血輸血の回避」の適応取得の承認申請において十分であるか相談を行った。なお、同種血輸血の回避に対する rFXIII の効果はみられなかったため、心臓手術における適応の開発は 2011 年に中止している。本承認申請において目的としている「先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」の適応取得のための非臨床プログラムの相談は行っていない。

2013 年 11 月 20 日、ノボ ノルディスク社は、事前評価相談の資料として「品質に関する資料」、「臨床に関する資料」の案を PMDA に提出した（相談区分：事前評価相談「品質」及び「第 II 相/第 III 相試験」）。承認申請時には、事前評価報告書（2014 年 5 月 21 日付）に示された評価結果及び助言に基づき、資料の整備を行った（事前評価報告書：Module 1.13.2.2 及び Module 1.13.2.3 参照）。

#### 1.5.2.4.4 日本における希少疾病用医薬品の指定

対面助言における PMDA からの助言に従い、ノボ ノルディスク社は、2014 年 1 月 10 日に rFXIII の希少疾病用医薬品の指定申請を行った。対象疾病の希少性及び FXIII A サブユニット欠乏症における出血障害の重症性／重篤性に加え、「血漿由来製剤であるフィブログミン®P 1 品目のみしか選択肢がない市場において FXIII の補充療法の医療上の必要性は高く、rFXIII はより安全性の高い補充療法を先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者に提供できると期待される」と判断され、2014 年 5 月 13 日、rFXIII は、対象疾病「先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」に対し、希少疾病用医薬品に指定された。

#### 1.5.2.5 海外の審査状況

本剤は、2014年12月15日現在、カナダ、EU、スイス、オーストラリア、米国、イスラエル、カタール、ブラジル及びコロンビアで承認を取得しており、カナダ、米国、デンマーク、ハンガリー、チェコスロバキア、スペイン、イタリア、ノルウェー及びフィンランドで発売している（Module 1.6 参照）。

#### EUにおける承認審査

本剤のEUにおける承認申請（MAA）は、2011年5月6日に行った。EMAより2012年5月23日に肯定的な意見（Positive Opinion）を受領し、2012年9月3日に承認を取得した。

本剤の非臨床試験及び臨床試験の大部分は、外部製造所 Avecia 社で製造された原薬（rFXIII<sub>Avecia</sub> 原薬）及びこの原薬を用いて製造した製剤（rFXIII<sub>Avecia</sub>）が使用されており、承認時までに先天性 FXIII 欠乏症患者において市販後に使用する製剤と同じ工程で製造された製剤の安全性データは限定されていた（EUにおける申請時には進行中の3720試験において6ヵ月間曝露したデータしか得られてなかった）。このことから、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）は安全性データの蓄積のため、高齢者及び小児を含む先天性 FXIII 欠乏症患者の長期安全性を評価することを求めた。ノボ ノルディスク社は、2013年6月に小児患者を対象とした安全性及び薬物動態を検討する試験（3760試験）の成績をEMAに提出し、6歳未満の患者への適用のための申請を行い、2014年2月に承認を取得した。

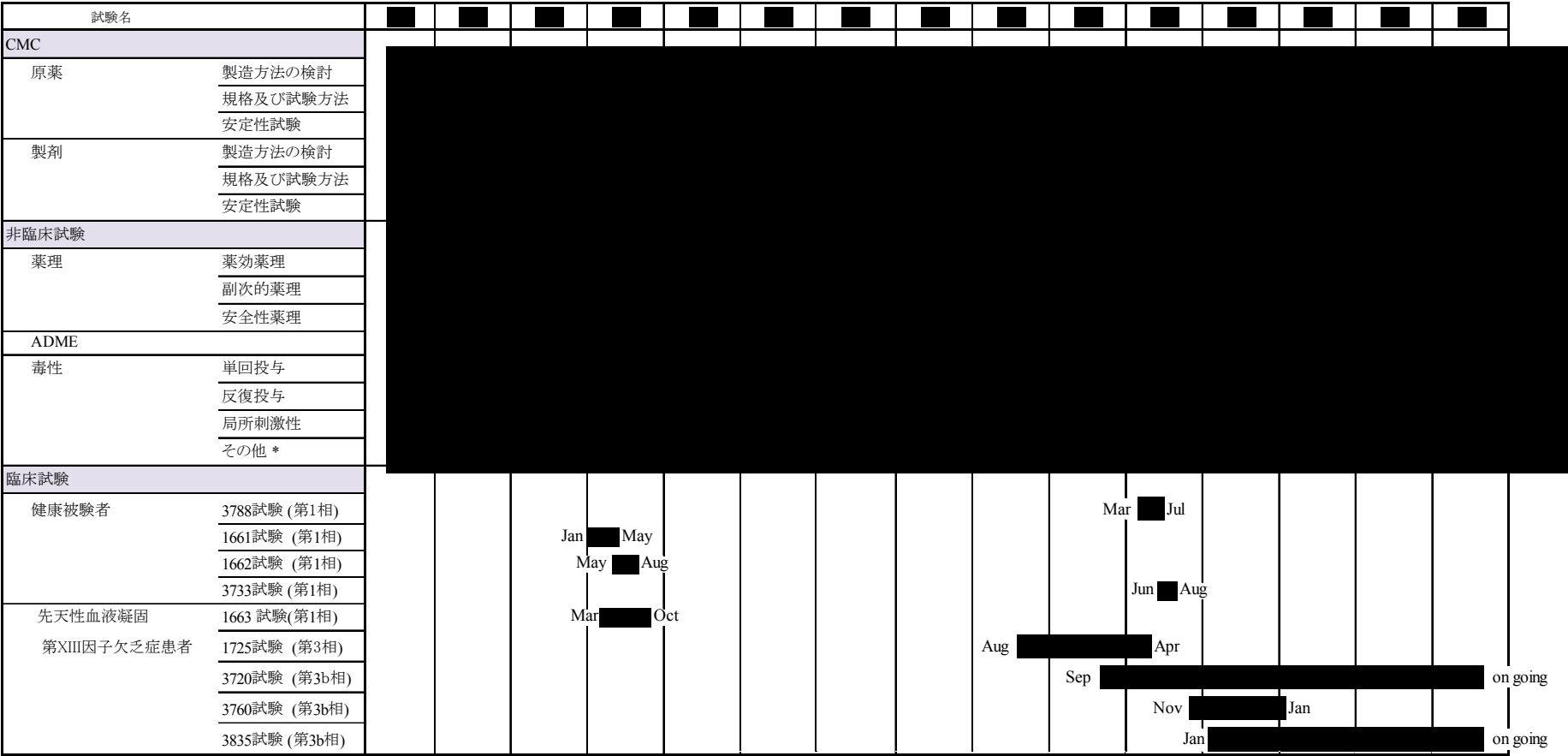
また、本剤の破綻出血時治療に対する検討が行われていないことから、予防治療中の破綻出血に対する本剤の治療効果のデータを収集することをCHMPからPost Approval Commitmentとして求められた。予防治療中の破綻出血に対する治療効果のデータは、3720試験及び製造販売後観察試験である3868試験で収集中である。

#### 米国における承認審査

ノボ ノルディスク社は、2011年2月23日にFDAに生物学的製剤承認申請（BLA）を提出し、2011年12月に審査完了報告通知を受領した。FDAとの協議に基づき、2012年12月に薬物動態データを含めてBLAを再提出した。2013年6月、製造施設の査察時に指摘された懸案事項の解決に関し別の審査完了報告通知を受領し、その回答を2013年10月に提出した。本剤は、2013年12月23日に米国において承認され、2014年1月10日に希少疾病用医薬品に指定された。

1.5.3 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。



\*開発初期段階では、最初の酵母菌株 (ZM146) で製造したrFXIII原薬を用いてラット及びビヌにおける非臨床プログラムを行った。

図 1.5.3-1 開発の経緯図

#### 1.5.4 特長及び有用性

臨床開発プログラムの結果から、目標とする対象患者集団である先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者における、rFXIII による予防治療の止血効果に関し、一貫したエビデンスが示された。

rFXIII は血漿由来製剤に比べ、病原体伝播に関わる安全性が高く、製剤の純度が高いという利点を有している。また、溶解液中の rFXIII 濃度は血漿由来 FXIII 濃縮製剤中の FXIII 濃度に比べ 10 倍以上高い<sup>31</sup>ため、注射容量がより少なく、患者にとって利便性が高いことも注目に値する。

rFXIII の使用における重要な潜在的リスクは、中和作用を有する抗体の産生、血栓塞栓症及びアレルギー反応である。これらのリスクを示唆する安全性兆候は確認されず、rFXIII の安全性プロファイルは、目標とする対象患者集団への使用を支持するものであった。臨床開発プログラムにおいて、4 例の患者及び 1 例の健康被験者で抗 rFXIII 抗体が産生されたが、これらは一過性で中和作用のない低力価の抗 rFXIII 抗体であり、臨床症状及び FXIII 活性のトラフ値の変化は認められなかった。さらに、先天性 FXIII 欠乏症患者又は健康被験者を対象とした臨床試験において血栓塞栓症の有害事象は報告されなかった。完了している小児試験（3760 試験）から、6 歳未満の小児における安全性のエビデンスも得られている。先天性 FXIII 欠乏症患者 23 例の定常状態における薬物動態の検討結果から、rFXIII 35 IU/kg の月 1 回投与による予防治療は必要な FXIII 血漿濃度の達成に十分であり、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者に対して臨床的に有効であることが確認された。

本剤の特長及び有用性を以下に要約する：

- － 本剤は、ヒトあるいは動物由来原材料を使用せず製造されることから、病原体伝播のリスクは無視し得るものである。
- － 本剤の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) はすべての年齢層において 14~15 日と長く、月 1 回投与の予防治療に適している。
- － 本剤は、溶解後の濃度が血漿由来 FXIII 濃縮製剤よりも 10 倍以上高く、注射容量が血漿由来製剤より少なくてすむため、患者及び医療従事者にとって利便性が高いと考えられる。
- － 第 3 相臨床試験において、中和作用を有する抗体の産生、血栓塞栓性の事象や生命を脅かす可能性のある有害事象は報告されていないことから、本剤の安全性プロファイルは目標とする対象患者集団への使用を支持するものである。

本邦では、以下の製剤について製造販売承認申請を行う：

申請製剤：

ノボサーティーン静注用 2500

**効能又は効果（案）：**

先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者の出血傾向の抑制

**用法及び用量（案）：**

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。本剤は、通常、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を月 1 回投与するが、用量は患者の出血の状態に応じて適宜増減する。

本剤の予防治療中に治療が必要な出血が起こった場合には、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与する。さらに必要であれば、臨床症状に応じ用量を適宜増減し、追加投与を考慮する。

## 参考文献

- <sup>1</sup> 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. *Haemophilia* 2004; 10(5):593-628.
- <sup>2</sup> Di-Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2001; 7 Suppl 1:16-22.
- <sup>3</sup> Peyvandi F. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10:615-621.
- <sup>4</sup> Report on the Annual Global Survey 2012. World Federation of Hemophilia.
- <sup>5</sup> 血液凝固異常症全国調査、平成 25 年度報告書、平成 26 年 3 月発行、公益財団法人エイズ予防財団。
- <sup>6</sup> 血液製剤調査機構だより、No. 138、平成 25 年 12 月発行、公益財団法人血液製剤調査機構。
- <sup>7</sup> Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, Schroeder V, Muszbek L, Ariens RA et al. International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. *Thromb Haemost* 2007; 97(6):914-921.
- <sup>8</sup> Ivaskevicius V, Windyga J, Baran B, Schroeder V, Junen J, Bykowska K et al. Phenotype-genotype correlation in eight Polish patients with inherited Factor XIII deficiency: identification of three novel mutations. *Haemophilia* 2007; 13(5):649-657.
- <sup>9</sup> Nugent DJ. Prophylaxis in rare coagulation disorders -- factor XIII deficiency. *Thromb Res* 2006; 118 Suppl 1:S23-S28.
- <sup>10</sup> Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2008; 14(6):1190-1200.
- <sup>11</sup> Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107(3):468-484.
- <sup>12</sup> Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(5):419-425.
- <sup>13</sup> Karimi M, Berezky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4):426-438.
- <sup>14</sup> de Jager T, Pericleous L, Hensen M, Kokot-Kierepa M, Naderi M, Karimi M. The burden and management of FXIII deficiency. *Haemophilia*. 2014; 20(4):1-8.
- <sup>15</sup> Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res* 1999; 94(5):271-305.
- <sup>16</sup> Radek JT, Jeong JM, Wilson J, Lorand L. Association of the A subunits of recombinant placental factor XIII with the native carrier B subunits from human plasma. *Biochemistry-US* 1993; 32(14):3527-3534.
- <sup>17</sup> Yorifuji H, Anderson K, Lynch GW, Van-de W, McDonagh J. B protein of factor XIII: differentiation between free B and complexed B. *Blood* 1988; 72(5):1645-1650.
- <sup>18</sup> Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8):1687-1693.
- <sup>19</sup> Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 2005; 3(8):1894-1904.
- <sup>20</sup> Weisel JW, Litvinov RI. The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6(3):161-180.
- <sup>21</sup> Nielsen VG, Gurley WQ, Burch TM. The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. *Anesth Analg* 2004; 99(1):120-123.
- <sup>22</sup> Liu W, Jawerth LM, Sparks EA, Falvo MR, Hantgan RR, Superfine R et al. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. *Science* 313(5787):634-2006.
- <sup>23</sup> Aridns RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood* 2002; 100(3):743-754.
- <sup>24</sup> Sakata Y, Aoki N. Significance of cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. *J Clin Invest* 1982; 69(3):536-542.

- [25](#) Greenberg CS, Sane DC, Lai T-S. Factor XIII and Fibrin Stabilization. In: Colman RW, Clowers AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 317-334.
- [26](#) Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombosis. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2008; 6(3):190-205.
- [27](#) Dardik R, Loscalzo J, Eskaraev R, Inbal A. Molecular mechanisms underlying the proangiogenic effect of factor XIII. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:526-32.
- [28](#) Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. Thromb Haemos.t 1995; 21(4):341-56.
- [29](#) Ponce RA, Visich JE, Heffernan JK, Lewis KB, Pederson S, Lebel E, Andrew-Jones L, Elliott G, Palmer TE and Rogge MC. Preclinical safety and pharmacokinetics of recombinant human factor XIII. Toxicology Pathology. 2005; 33:495-506.
- [30](#) Schaal-Jensen R, Kiehr B, Boesen HT, Krabbe JS, Sommer C, Jacobsen H and Oleksiewicz MB. Journal of Thrombosis and haemostasis. 2007; 5:2070-2078.
- [31](#) UK electronic Medicines Compendium.  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/405/SPC/Fibrogammin+P/2010>

## ノボサーティーン静注用 2500

### 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 海外における使用状況 ..... | 3   |

### 1.6.1 海外における使用状況

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 XIII 因子製剤〔国際一般名（INN）：catridecacog〕である。

本剤は、2012 年 7 月 19 日にカナダにおいて、販売名 Tretten<sup>®</sup>として最初に承認された。EU 及び米国では、それぞれ 2012 年 9 月 3 日及び 2013 年 12 月 23 日に承認を取得している。

海外における承認状況、発売日及びそれぞれの国での販売名を[表 1.6.1-1](#)に示す。

表 1.6.1-1 海外における本薬の承認状況（2014 年 12 月 31 日現在）

| 国名      | 申請日              | 承認日              | 発売日                           | 販売名          |
|---------|------------------|------------------|-------------------------------|--------------|
| EU      | 2011 年 5 月 6 日   | 2012 年 9 月 3 日   | 2012 年 12 月 10 日 <sup>注</sup> | NovoThirteen |
| カナダ     | 2011 年 12 月 20 日 | 2012 年 7 月 19 日  | 2013 年 1 月 30 日               | Tretten      |
| 米国      | 2011 年 2 月 23 日  | 2013 年 12 月 23 日 | 2014 年 3 月 20 日               | TRETTEN      |
| スイス     | 2011 年 6 月 24 日  | 2012 年 10 月 25 日 | -                             | NovoThirteen |
| オーストラリア | 2012 年 10 月 14 日 | 2013 年 11 月 7 日  | -                             | NovoThirteen |
| イスラエル   | 2012 年 10 月 11 日 | 2013 年 12 月 31 日 | -                             | NovoThirteen |
| カタール    | 2013 年 6 月 11 日  | 2014 年 3 月 24 日  | -                             | NovoThirteen |
| ブラジル    | 2013 年 6 月 5 日   | 2014 年 3 月 31 日  | -                             | Tretten      |
| コロンビア   | 2013 年 4 月 25 日  | 2014 年 10 月 29 日 | -                             | NovoThirteen |

注：デンマーク、ハンガリー、チェコスロバキア、スペイン、イタリア、ノルウェー及びフィンランドで発売。最初の発売日を記載した。

-：未発売

EU 及び米国における本剤の効能・効果、用法・用量、及び主な使用上の注意等を[表 1.6.1-2](#)に示す。

表 1.6.1-2 EU 及び米国における本剤の添付文書（効能・効果、用法・用量及び主な使用上の注意等）

|       | EU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 米国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名   | NovoThirteen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TRETTEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 剤型・含量 | <p><b>Qualitative and Quantitative composition</b><br/>           添付の溶解液で溶解するとき、3 mL 当たりカトリデカコグ*（遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子）（rDNA）2500 IU を含む（833 IU/mL）。<br/>           本剤の比活性は、約 165 IU/mg である。<br/>           *遺伝子組換え技術を応用し、酵母細胞（<i>Saccharomyces cerevisiae</i>）を用いて製造される。</p> <p><b>Pharmaceutical Form</b><br/>           凍結乾燥粉末及び添付溶解液<br/>           白色の粉末、添付溶解液 3.2 mL に溶解すると、無色澄明の液となる</p>                                                                                                                                       | <p><b>Dosage Forms and Strengths</b><br/>           TRETTEN（血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット（遺伝子組換え））は、単回使用バイアルに入った白色の凍結乾燥粉末であり、1 バイアル当たり表示量 2500（2000～3125）IU の遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子 A サブユニットを含む。本剤の実際の含量（IU）は、各個装箱及びバイアルに表示されている。<br/>           添付の溶解液（注射用水）で溶解するとき、1 mL 当たり遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット 667～1042 IU を含む。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 効能・効果 | <p><b>Therapeutic indications</b><br/>           成人及び小児の先天性血液凝固第 XIII 因子（FXIII）A サブユニット欠乏患者における長期的出血予防</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Indications and Usage</b><br/>           先天性血液凝固第 XIII 因子（FXIII）A サブユニット欠乏患者における出血予防<br/>           本剤は、先天性 FXIII B サブユニット欠乏患者には使用しないこと。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 用法・用量 | <p><b>Posology and method of administration</b><br/>           本剤の投与は希少な出血性疾患の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。<br/>           血液凝固第 XIII 因子の活性測定、免疫学的測定、可能であれば遺伝子型検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者であることを確認すること。</p> <p><b>用法・用量</b><br/>           本剤の活性は IU で表す。同様に IU 表示されていても、本剤の投与スケジュールは、他の FXIII を含有する製剤とは異なる。推奨される用量・用量は、体重 1 kg 当たり 35 IU であり、月 1 回（28±2 日ごと）静脈内投与する。</p> <p>本剤の実際の濃度に基づき、体重 24 kg 以上の患者の投与量は、以下の式で算出される。<br/>           投与量 (mL) = 0.042 × 体重 (kg)</p> <p>推奨用量 35 IU/kg の月 1 回投与で出血予防が十分に行われない場合は、必要に応じて</p> | <p><b>Dosage and Administration</b><br/>           静脈内投与</p> <p><b>用量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の投与は希少な出血性疾患の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。</li> <li>● 先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に、バリデートされた測定法における FXIII 活性のトラフ値 10%以上を目標にして、体重 1 kg 当たり 35 IU を月 1 回投与する。</li> <li>● 推奨用量 35 IU/kg の投与で不十分な場合は、用量の調整を考慮すること。</li> <li>● 投与量が少ない患者に投与する際には、添付溶解液で溶解後、さらに生理食塩液で希釈することができる。</li> </ul> <p><b>投与</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与を行う前には、溶解した液に異物はなく、無色であることを確認すること。異物が認められたり、色がついていた場合には使用しないこと。</li> <li>● 1～2 mL/分を超えない速度で投与すること。</li> <li>● 他の製剤との混注はしないこと。</li> </ul> |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>医師の判断で、用量調整を行うこと。用量調整は血漿第 XIII 因子レベルに基づき行う。</p> <p>標準的な FXIII 活性の測定法で FXIII レベルのモニタリングを行うこと。</p> <p><u>小児への適用</u></p> <p>本剤を小児に投与する場合、成人と同様の用量（体重 1 kg 当たり 35 IU）を投与することができる。しかし、体重が 24 kg 未満の小児患者には、本剤の溶解後、さらに生理食塩液 6.0 mL で希釈する。体重 24 kg 未満の患者の投与量は、以下の式で算出される。</p> <p>投与量 (mL) = <math>0.117^* \times \text{体重 (kg)}</math></p> <p>*: 換算係数 0.117 は、本剤の表示量ではなく、実際の製剤の含量に基づいている。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>溶解後、本剤は単独で投与する。点滴静注や他の製剤との混注はしないこと。2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に投与すること。</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>点滴で使用しないこと。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 警告及び使用上の注意 | <p><b>Special warnings and precautions for use</b></p> <p>FXIII B サブユニットが欠乏している患者には本剤の月 1 回予防治療が有効でない可能性がある。FXIII B サブユニットが欠乏していると、本剤の A サブユニットの半減期が著しく短縮される。</p> <p>本剤の治療を開始する前に、サブユニット欠乏の FXIII の活性測定、免疫学的測定、可能であれば遺伝子型検査などの適切な検査方法でサブユニットの検査を行うこと。</p> <p>急性出血や破綻出血に対する出血時治療の効果を検討した臨床試験は行っていない。このような場合には他の治療法を検討すること。</p> <p>本剤の用量・用量及び FXIII 濃度は、他の FXIII を含有する製剤とは異なるので、投与にあたり個々の患者に適切な投与量を計算するよう留意すること。</p> <p>本剤は、遺伝子組換えタンパク製剤であるため、アレルギー反応やアナフィラキシーあらわれることがある。患者にはアナフィ</p> | <p><b>Warnings and precautions</b></p> <p><b>過敏症</b></p> <p>本剤の投与によりアレルギー反応があらわれることがある。アナフィラキシーや過敏症の症状（発疹、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、血圧低下を含む）が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>血栓塞栓症のリスク</b></p> <p>血栓塞栓症が起こる可能性がある血栓塞栓症のリスクを有する患者は、本剤投与後の血栓塞栓症の症状や兆候に十分注意してモニタリングすること。</p> <p><b>インヒビター</b></p> <p>インヒビターが発生する可能性がある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合はインヒビターの発生が疑われる。目標とした血漿 FXIII レベルに達しない場合や予防治療中に破綻出血が起こった場合は、FXIII インヒビター抗体を測定すること。</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|    | <p>ラキシーや過敏症の初期の症状（そう痒、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、血圧低下を含む）を説明すること。アレルギー反応やアナフィラキシーが認められた場合には、直ちに投与を中止し、本剤による治療継続は行わないこと。</p> <p><u>インヒビター</u><br/>臨床試験において、インヒビターの発生は報告されていない。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合や、目標とした FXIII レベルに達しない等の臨床検査所見が認められた場合はインヒビターの発生を疑い、インヒビターの検査を行うこと。FXIII の中和抗体が発現した患者への投与には十分な監視が必要である。</p> <p><u>血栓塞栓症のリスク</u><br/>本剤の溶解後、保管が不適切であると、無菌性が損なわれる、あるいは非タンパク分解性活性型 FXIII の上昇がみられる。非タンパク分解性活性型 FXIII が上昇すると血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある。本剤の効果によりフィブリンが安定化されるため、血栓塞栓症のリスクを有する患者では注意すること。血栓の安定化は血管閉塞のリスクを増加させるおそれがある。</p> <p>肝障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。重度の肝障害の場合、FXIII B サブユニットが欠乏している可能性があるため、本剤が有効でないことがある。重症肝疾患の患者では血漿第 XIII 因子レベルのモニタリングを行うこと。<br/>高齢の先天性 FXIII 欠乏患者への臨床経験は少ない。<br/>腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。<br/>本剤のナトリウム含量は 1 mmol (23 mg) 未満であるため、本質的にナトリウムを含んでないといえる。</p> |                                                                 |
| 禁忌 | <p><b>Contraindications</b><br/>本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>Contraindications</b><br/>本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> |
|    | <p>EU SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (January 2014)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>米国 PRESCRIBING INFORMATION (March 2014)</p>                  |

以下、非公開のため 2～41頁を省略

1 of 41

## **Company Core Data Sheet**

**NovoThirteen<sup>®</sup>**  
**(Recombinant factor XIII (rFXIII) 2500 IU (15 mg))**



**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NovoThirteen 2500 IU powder and solvent for solution for injection

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

One vial contains nominally catridecacog\* (recombinant coagulation factor XIII) (rDNA): 2500 IU per 3 ml, after reconstitution corresponding to a concentration of 833 IU/ml. The specific activity of NovoThirteen is approximately 165 IU/mg protein.

\*Produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white and the solvent is clear and colourless.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Long term prophylactic treatment of bleeding in adult and paediatric patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency.

### **4.2 Posology and method of administration**

Treatment should be initiated under the supervision of a doctor experienced in the treatment of rare bleeding disorders. The congenital factor XIII A-subunit deficiency should be confirmed by appropriate diagnostic procedures including factor XIII activity and immunoassay and if applicable genotyping.

#### Posology

The potency of this medicinal product is expressed in international units (IU). Although expressed in the same unitage (IU), the posology of NovoThirteen is different from the dosing schedule of the other FXIII containing products (see section 4.4).

The recommended dose is 35 IU/kg body weight (bw) once monthly (every 28 days +/- 2 days), administered as an intravenous bolus injection.

Based on the actual concentration of NovoThirteen, the dose volume (in millilitres) to be administered to patients weighing at least 24 kg can be calculated from the formula below:

Dose volume in ml = 0.042 x subject bw (kg)

Dose adjustment can be considered necessary by the physician in certain situations where the prevention of bleeding is not appropriately covered by the recommended 35 IU/kg/month dose. This dose adjustment should be based on FXIII activity levels.

Monitoring NovoThirteen activity levels using a standard FXIII activity assay is recommended.

#### Paediatric population

No dose adjustment is required when NovoThirteen is used in paediatric patients and the dose of 35 IU/kg body weight should be used (see section 5.2 'Paediatric population').

However, if the paediatric patient weighs less than 24 kg, the reconstituted NovoThirteen should be diluted with 6.0 ml of sodium chloride 0.9%, solution for injection to handle the dosing of small children (see section 6.6 'Special precautions for disposal and other handling – Use in the paediatric population').

The dose volume for the reconstituted NovoThirteen diluted with 6.0 ml sodium chloride 0.9% solution for injection can be calculated by using the below formula:

Dose volume in ml =  $0.117 \times$  body weight in kilograms.

\*The calculation of the correction factor 0.117 is related to the exact quantity of the product and not the nominal value of the product.

Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2.

#### Method of administration

Following reconstitution the product should be administered separately and not mixed with infusion solutions nor be given in a drip.

The preparation should be administered as a slow bolus intravenous injection at a rate not higher than 2 ml/minute.

For instructions on reconstitution of the medicinal product prior to administration, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

In patients with FXIII deficiency, NovoThirteen is not effective if used for monthly prophylactic treatment of bleeding in patients with congenital FXIII B-subunit deficiency. FXIII B-subunit deficiency is associated with a much reduced half-life of the administered pharmacologically active A-subunit. The subunit deficiency of patients should be determined prior to treatment by appropriate diagnostic procedures including factor XIII activity and immunoassay and if applicable genotyping.

The on-demand treatment of acute bleeds or breakthrough bleeds with NovoThirteen has not been studied in clinical trials. An alternative treatment should be considered in such situations.

Considering that the posology and the FXIII concentration in NovoThirteen are different from those of the other FXIII containing products, careful attention should be paid to the calculation of the appropriate dose for the individual patient (see dose volume formula provided in section 4.2).

As NovoThirteen contains a recombinant protein it may cause allergic reactions including anaphylactic reactions. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions

(including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension) and anaphylaxis. If allergic or anaphylactic-type reactions occur, the administration should be immediately discontinued and further treatment with NovoThirteen should not be given.

#### Inhibitor formation:

Inhibitor formation to NovoThirteen therapy has not been detected in clinical trials. Inhibitors may be suspected in the event of lack of therapeutic response which is observed as bleeding or demonstrated by laboratory findings including FXIII activity that fails to reach expected levels. In the event that inhibitors are suspected analysis for antibodies should be performed.

Patients known to have neutralising antibodies to FXIII should not be treated with NovoThirteen without close monitoring.

#### Thromboembolic risk:

The reconstituted product must be handled in accordance with section 6.3.

Incorrect storage of the product after reconstitution must be avoided as it may result in loss of sterility and in increased levels of activated NovoThirteen. Increased levels of activated NovoThirteen may increase the risk of thrombosis.

In case of predisposition to conditions of thrombosis, caution should be exercised due to the fibrin-stabilising effect of NovoThirteen. A stabilisation of the thrombus might occur, resulting in increased risk of vessel occlusions.

Patients with hepatic impairment have not been studied. NovoThirteen may not be effective in patients with hepatic impairment if the hepatic impairment is severe enough to result in decreased levels of FXIII B-subunits. FXIII activity levels should be monitored in patients with severe hepatic impairment.

There is limited clinical experience in administering NovoThirteen to elderly patients with congenital FXIII deficiency.

Patients with renal insufficiency requiring dialysis have not been studied in clinical trials.

The medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per injection, indicating that it is essentially “sodium free”.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There are no clinical data available on interaction between NovoThirteen and other medicinal products.

Based on the non-clinical study (see section 5.3) it is not recommended to combine NovoThirteen and rFVIIa.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

There are no clinical data on the use of NovoThirteen in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3) as NovoThirteen has not been studied in pregnant animals. The risk to humans is not known. However, based on the therapeutic need the use of NovoThirteen as a replacement therapy may be considered during pregnancy.

#### Breast-feeding

It is unknown whether rFXIII is excreted in human breast milk. The excretion of rFXIII drug substance in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with NovoThirteen should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of NovoThirteen therapy to the mother.

### Fertility

No effects on reproductive organs have been seen in non-clinical studies. There are no human data on potential effects on fertility.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

NovoThirteen has no influence on the ability to drive and use machines.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

In clinical trials, NovoThirteen has been administered to 56 patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency (1043 doses of NovoThirteen). 15 patients were between the age of 6 to less than 18 years old and 6 patients were less than 6 years old (total of 393 exposures of NovoThirteen in paediatric subjects (less than 18 years old).

The most frequent adverse reaction is “headache” reported in 34 % of patients.

### Tabulated list of adverse reactions

Frequency descriptions of all adverse reactions identified from 51 patients with congenital FXIII deficiency exposed in clinical trials are presented in the below table by system organ class.

Frequency categories are defined according to the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

|                                                             |                                       |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Blood and lymphatic system disorders</i>                 |                                       |
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )                         | Leucopenia and aggravated neutropenia |
| <i>Nervous system disorders</i>                             |                                       |
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )                         | Headache                              |
| <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>      |                                       |
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )                         | Pain in extremity                     |
| <i>General disorders and administration site conditions</i> |                                       |
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )                         | Injection site pain                   |
| <i>Investigations</i>                                       |                                       |
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )                         | Non-neutralising antibodies           |

|                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ) | Fibrin D-dimer increased |
|-------------------------------------|--------------------------|

#### Description of selected adverse reactions

One patient with pre-existing neutropenia experienced a mild aggravation of neutropenia and leucopenia during treatment with NovoThirteen. Following discontinuation of NovoThirteen the patient's neutrophil count returned to levels similar to those prior to treatment with NovoThirteen.

Non-neutralising antibodies have been seen in 4 of the 56 exposed patients with congenital FXIII deficiency. The four events of non-neutralising antibodies occurred in patients below the age of 18 (age 8, 8, 14 and 16). These antibodies were seen at the start of treatment with NovoThirteen. All 4 patients received at least 2 doses of NovoThirteen. 3 of the patients discontinued the study and returned to their previous treatment. One continued to receive rFXIII and the antibodies decreased below detection limit. The antibodies had no inhibitory action and the patients did not experience any adverse events or bleeding in association with these antibodies. Antibodies were transient in all patients.

One healthy subject developed low-titer, transient non-neutralising antibodies after receiving the first dose of NovoThirteen. The antibodies had no inhibitory activity, and the subject did not experience any adverse events or bleeding in association with these antibodies. The antibodies disappeared in the 6-month follow up.

#### Paediatric population

In clinical studies, adverse reactions were more frequently reported in patients aged from 6 to less than 18 years old than in adults. 4 patients (25%) aged between 6 and 18 years experienced serious adverse reactions in comparison to 3 patients over 18 years (8.5%) that experienced serious adverse reactions. Four cases of non-neutralising antibodies were reported at the start of the treatment in patients from 6 to 18 years of age. 3 of these patients discontinued the study due to the adverse reaction.

In patients below 6 years, no anti-rFXIII antibodies, no thromboembolic adverse events or other safety issues were reported.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

### **4.9 Overdose**

In the reported cases of NovoThirteen overdose up to 2.3 times, no clinical symptoms have been observed.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antihaemorrhagics Blood Coagulation factor XIII, ATC code: B02BD11.

#### Mechanism of action

In plasma, FXIII circulates as a heterotetramer [ $A_2B_2$ ] composed of 2 FXIII A-subunits and 2 FXIII B-subunits held together by strong non-covalent interactions. The FXIII B-subunit acts as a carrier molecule for the FXIII A-subunit in circulation, and is present in excess in plasma. When the FXIII A-subunit is bound to the FXIII B-subunit [ $A_2B_2$ ], the half-life of the FXIII A-subunit [ $A_2$ ] is prolonged.

FXIII is a pro-enzyme (pro-transglutaminase), which is activated by thrombin in the presence of  $\text{Ca}^{2+}$ . The enzymatic activity resides with the FXIII A-subunit. Upon activation, the FXIII A-subunit dissociates from the FXIII B-subunit and thereby exposes the active site of the FXIII A-subunit. The active transglutaminase cross-links fibrin and other proteins resulting in increased mechanical strength and resistance to fibrinolysis of the fibrin clot and contributes to enhanced platelet and clot adhesion to the injured tissue.

NovoThirteen is a recombinant coagulation factor XIII A-subunit produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology. It is structurally identical to the human FXIII A-subunit [A<sub>2</sub>]. NovoThirteen (A-subunit) binds to free human FXIII B-subunit resulting in a heterotetramer [rA<sub>2</sub>B<sub>2</sub>] with a similar half-life to endogenous [A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>].

#### Pharmacodynamic effects

At present there are no markers that can quantitatively assess the *in vivo* pharmacodynamics of FXIII. The results of standard coagulation tests are normal, as it is the quality of the clot that is affected. A clot solubility assay is widely used as an indicator of FXIII deficiency, but the assay is qualitative, and when performed correctly the test is positive only when the FXIII activity in the sample is close to zero.

NovoThirteen has been shown to have the same pharmacodynamic properties in plasma as endogenous FXIII.

#### Clinical efficacy and safety

A pivotal prospective, open-label, single-arm phase 3 trial (F13CD-1725) including 41 patients with FXIII A-subunit deficiency was conducted to investigate the haemostatic efficacy of rFXIII in patients with congenital FXIII deficiency as reflected by the rate of bleeding episodes requiring treatment with a FXIII-containing product. The dosing scheme used was 35 IU/kg/month (every 28 days +/- 2 days). Five bleeding episodes requiring treatment with a FXIII-containing product have been observed in four patients during treatment with rFXIII in the trial.

The mean rate of treatment-requiring bleeds was determined to 0.151 per subject year. In the primary endpoint analysis covering the referred period, the age-adjusted rate (number per subject year) of treatment-requiring bleeds during the rFXIII treatment period was 0.053/year (95% CI: 0.010 - 0.272; model-based estimate corresponding to the mean age of 26.4 years for the 41 patients).

#### Paediatric population

Analyses of data from paediatric patients included in clinical trials have not identified differences in treatment response according to age.

Fifteen children between the age of 6 to less than 18 years old and six children less than 6 years old have been treated with NovoThirteen for a total of 393 exposures.

Children above 6 years were investigated through the pivotal phase 3 trial (F13CD-1725) and the on-going extension study (F13CD-3720) assessing the safety of monthly replacement therapy with NovoThirteen.

The 6 patients below 6 years were investigated through a single dose pharmacokinetic phase 3b trial (F13CD-3760) and then, included in the on-going long-term follow-up trial (F13CD-3835) assessing the safety and the efficacy of monthly replacement therapy with NovoThirteen. No treatment requiring bleeding episodes have been detected in patients below 6 years during 8.7 years of cumulative follow-up, representing a total of 116 doses. The suggested dose of 35 IU/kg has shown to be appropriate to provide haemostatic coverage in this young population.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Based on FXIII activity as measured by the Berichrom assay for 471 monthly doses of rFXIII, a half-life of rFXIII of 11.8 days was estimated in patients with congenital FXIII deficiency. This is in agreement with the elimination pharmacokinetics estimated from a clinical pharmacology trial in healthy subjects, which determined the half-life to be 11.8 days. In this trial the mean volume of distribution at steady state was 47 ml/kg, mean residence time was 15.5 days and mean clearance was 0.13 mL/kg.

#### Paediatric population

In a pharmacokinetic trial 6 children (age 1 to less than 6 years old) with congenital FXIII A-subunit deficiency were exposed to one single i.v. dose of NovoThirteen 35 IU/kg. The mean  $t_{1/2}$  of FXIII was approximately 15 days (range: 10 to 25 days). In this trial, the mean clearance in children was 0.15 ml/h/kg.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity. All findings in the non-clinical safety programme have been related to expected exaggerated pharmacology (general thrombosis, ischaemic necrosis and ultimately mortality) of rFXIII and non-proteolytically activated recombinant FXIII at dose levels in excess (>48 fold) of the maximum recommended clinical dose of 35 IU/kg.

A potential synergistic effect of combined treatment with rFXIII and rFVIIa in an advanced cardiovascular model in cynomolgus monkey resulted in exaggerated pharmacology (thrombosis and death) at a lower dose level than when administering the individual compounds.

Animal reproductive or developmental toxicity studies have not been performed. No effects on reproductive organs were noted in the repeated dose toxicity studies. Genotoxic potential or carcinogenicity has not been studied since rFXIII is an endogenous protein.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Powder:

Sodium chloride  
Sucrose  
Polysorbate 20  
L-histidine  
Hydrochloric acid (for pH-adjustment)  
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)

#### Solvent:

Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

After reconstitution, the medicinal product should be used immediately due to the risk of microbiological contamination.

#### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

#### **6.5 Nature and contents of container**

Powder (2500 IU) in a vial (glass type I) with rubber stopper (chlorobutyl) and 3.2 ml solvent in a vial (glass type I) with rubber stopper (bromobutyl) and a vial adapter for reconstitution.

Pack size of 1.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

##### NovoThirteen user instructions

To reconstitute and administer this product the following tools are needed: a 10 ml syringe or a syringe of a convenient size according to injection volume, alcohol swabs, the included vial adapter and an infusion set (tubing, butterfly needle).

##### Preparing the solution

Always use an aseptic technique. Before starting, the hands should be washed. Bring the powder and solvent vials to a temperature not above 25°C by holding them in the hands. Clean the rubber stoppers on the vials with alcohol swabs and allow them to dry before use.

The product is reconstituted using the vial adapter included.

Attach the vial adapter to the solvent vial (water for injections). Take care not to touch the spike on the vial adapter.

Pull the plunger to draw in a volume of air equal to the total amount of solvent in the solvent vial.

Screw the syringe tightly onto the vial adapter on the solvent vial. Inject air into the vial by pushing the plunger until you feel a clear resistance.

Hold the syringe with the solvent vial upside down. Pull the plunger to draw the solvent into the syringe.

Remove the empty solvent vial by tipping the syringe with the vial adapter.

Click the vial adapter, still attached to the syringe onto the powder vial. Push the plunger slowly to inject the solvent into the powder vial. Make sure not to aim the stream of solvent directly at the powder as this will cause foaming.

Gently swirl the vial until all the powder is dissolved. Do not shake the vial as this will cause foaming. NovoThirteen should be inspected visually for extraneous (for any foreign) particulate matter and discoloration prior to administration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

Reconstituted NovoThirteen is a clear, colourless solution.

If a larger dose is needed, repeat the procedure in a separate syringe until the required dose is reached.

If the patient weighs less than 24 kg, the reconstituted NovoThirteen should be diluted with 6.0 ml of sodium chloride 0.9%, solution for injection (refer to the section Use in the paediatric population for further detailed instructions on the dilution step).

#### Important information

Once prepared, NovoThirteen for injection should be used immediately.

#### Injecting the solution

Ensure that the plunger is pushed all the way in before turning the syringe upside down (it may have been pushed out by the pressure in the vial). Hold the syringe with the vial upside down and pull the plunger to draw up the amount calculated for the injection.

Unscrew the vial adapter with the vial.

The product is now ready for injection.

Safely dispose of the syringe, vial adapter, infusion set and vials. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

#### Use in the paediatric population

#### **Dilution of the reconstituted product with sodium chloride 0.9%, solution for injection**

If the paediatric patient weighs less than 24 kg, the reconstituted NovoThirteen should be diluted with 6.0 ml of sodium chloride 0.9%, solution for injection to be able to handle the dosing of small children (see section 4.2 ‘Posology and method of administration – Paediatric population’).

To dilute the reconstituted NovoThirteen the following tools are needed: a vial containing sodium chloride 0.9%, solution for injection, a 10 ml syringe and alcohol swabs.

#### General instructions for dilution

The dilution should be performed in accordance with aseptic rules.

Carefully draw exactly 6.0 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection, into the 10 ml syringe. Slowly inject the 6.0 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection, into the reconstituted NovoThirteen vial.

Gently swirl the vial to mix the solution.

The diluted solution is a clear, colourless solution. Check the injection solution for particulate matter and for discolouration. If either is noticed, please discard.

After dilution proceed to the step ‘Injecting the solution’.

Any residual material of the diluted product has to be discarded immediately.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

EU/1/12/775/001

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 03 September 2012

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE  
FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY  
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE  
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE  
SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL  
PRODUCT**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

Novo Nordisk A/S  
Hagedornsvej 1  
DK-2820 Gentofte  
Denmark

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed Risk Management Plan presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or within 60 days as a result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Additional risk minimisation measures**

The Marketing Authorisation Holder (MAH) shall ensure that, at launch, a letter is sent to all expected and actual prescribers of NovoThirteen with an Educational Pack containing the following:

1. Physician brochure
2. Patient brochure

Both documents are to be used as part of an educational plan aiming to minimise risks of medication errors, risk of thromboembolic events due to increased levels of non-proteolytically activated rFXIII in connection with incorrect storage, and risk of off-label use for treatment of breakthrough bleeding. The MAH should ensure harmonisation between terminology used in the brochures and the product information.

The physician brochure should contain the following key elements and item:

- Indication of the product
- The risks of off-label use within FXIII congenital deficiency
- Appropriate diagnostic procedures to confirm FXIII A-subunit deficiency
- Warning of the difference of both posology and concentration between NovoThirteen and other FXIII containing products (The recommended dose of NovoThirteen is 35 IU/kg body weight (bw) once monthly, administered as an intravenous bolus injection. The dose volume in millilitres should be calculated based on body weight for each patient using the following formula: Dose volume in ml =  $0.042 \times \text{subject bw (kg)}$  if  $\text{bw} > 24 \text{ kg}$  or dose volume in ml =  $0.117 \times \text{bw (kg)}$  if  $\text{bw} < 24 \text{ kg}$ )).
- Correct handling and the risks associated with mishandling
- Embolic and thrombotic events including the increased risk of vessel occlusion in patients at risk of thrombosis
- What to do in the event of incorrect storage, thrombosis or embolism
- Contraindication of hypersensitivity
- Warning and precautions regarding anaphylaxis
- The importance of collecting safety data and how to enrol patients in the PASS and other registries
- Distribution and use of the patient brochure and the need to ensure that the patient has read and understood the brochure
- Summary of Product Characteristics.

The patient brochure, to be distributed to patients by the prescribers, should contain the following key elements and item:

- Indication of the product
- The risks of off-label use within FXIII congenital deficiency
- How to safely store, handle, reconstitute and administer the product
- The risks associated with incorrect storage and mishandling
- How to recognise the potential side effects (thrombosis and embolism)
- What to do in the event of incorrect storage, thrombosis or embolism
- Package Leaflet.

The Marketing Authorisation Holder must implement this educational plan nationally, prior to marketing. The final content, format and distribution modalities of both documents should be agreed with the national competent authority in each Member State.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****Carton****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NovoThirteen 2500 IU powder and solvent for solution for injection  
catridecacog (rDNA factor XIII)

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE**

One vial contains nominally catridecacog (recombinant coagulation factor XIII) (rDNA) 2500 IU per 3 ml, after reconstitution corresponding to a concentration of 833 IU/ml.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Powder: Sodium chloride, sucrose, polysorbate 20, L-histidine, hydrochloric acid (for pH-adjustment), sodium hydroxide (for pH-adjustment)  
Solvent: water for injections

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Powder and solvent for solution for injection  
2500 IU powder in a vial,  
3.2 ml solvent in a vial,  
1 vial adapter

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Intravenous use  
Read the package leaflet before use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP  
After reconstitution, the medicinal product should be used immediately due to the risk of microbiological contamination.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).  
Store in the original package in order to protect from light.  
Do not freeze.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Denmark

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

EU/1/12/775/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

NovoThirteen

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

|                              |
|------------------------------|
| <b>Label for powder vial</b> |
|------------------------------|

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

NovoThirteen 2500 IU  
powder for injection  
catridecacog  
Intravenous use after reconstitution

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b> |
|------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>3. EXPIRY DATE</b> |
|-----------------------|

EXP

|                        |
|------------------------|
| <b>4. BATCH NUMBER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b> |
|----------------------------------------------------|

2500 IU

|                 |
|-----------------|
| <b>6. OTHER</b> |
|-----------------|

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>Label for solvent vial</b> |
|-------------------------------|

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Solvent for NovoThirteen

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>2. METHOD OF ADMINISTRATION</b> |
|------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>3. EXPIRY DATE</b> |
|-----------------------|

EXP

|                        |
|------------------------|
| <b>4. BATCH NUMBER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT</b> |
|----------------------------------------------------|

3.2 ml water for injections

|                 |
|-----------------|
| <b>6. OTHER</b> |
|-----------------|

For reconstitution

## **B. PACKAGE LEAFLET**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **NovoThirteen 2500 IU powder and solvent for solution for injection**

catridecacog (recombinant coagulation factor XIII)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet:**

1. What NovoThirteen is and what it is used for
2. What you need to know before you use NovoThirteen
3. How to use NovoThirteen
4. Possible side effects
5. How to store NovoThirteen
6. Contents of the pack and other information.

#### **1. What NovoThirteen is and what it is used for**

##### **What NovoThirteen is**

NovoThirteen contains the active substance catridecacog, which is identical to human coagulation factor XIII, an enzyme necessary for blood clotting.

##### **What NovoThirteen is used for**

NovoThirteen is used to prevent bleeding in patients who do not have enough factor XIII.

NovoThirteen replaces the missing factor XIII and helps to stabilise the initial blood clot by producing a mesh around the clot.

#### **2. What you need to know before you use NovoThirteen**

##### **Do not use NovoThirteen**

- If you are allergic to catridecacog or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, ask your doctor before using this medicine.

##### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor before using NovoThirteen:

- If you have or have ever had a higher risk of blood clots forming (thrombosis), as NovoThirteen may increase the severity of a pre-existing blood clot.
- If you have or have ever had liver damage.

**Contact your doctor immediately:**

- If you experience bleeding during your treatment with NovoThirteen occurring spontaneously and/or requiring treatment. In this last case your doctor will prescribe an alternative treatment to treat the bleeding.
- If you experience an allergic reaction to recombinant blood coagulation factor XIII. The signs may include: hives, itching, swelling, difficulty breathing, low blood pressure (signs include paleness and coldness of skin, rapid heartbeat), feeling dizzy and sweating.

### **Other medicines and NovoThirteen**

Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

It is not recommended to use NovoThirteen and recombinant coagulation factor VIIa (another blood clotting factor) together.

### **Pregnancy and breast-feeding**

The use of NovoThirteen may be necessary during pregnancy and breast-feeding.

If you are pregnant or breast-feeding, or if you think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

### **NovoThirteen contains sodium**

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per injection, i.e. essentially 'sodium- free'.

## **3. How to use NovoThirteen**

Your treatment with NovoThirteen should be initiated by a doctor experienced in the treatment of rare bleeding disorders.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

NovoThirteen is given as an injection into a vein. Your dose will depend on your body weight. The usual dose is 35 IU for each kilogram of body weight. The injections are given once a month (every 28 +/- 2 days).

Based on the concentration of NovoThirteen solution, the dose volume to be injected (in millilitres) can be calculated from this formula:

Dose volume in millilitres =  $0.042 \times \text{your body weight in kg}$ .

You should only use the prescribed dose calculated by your doctor from this formula considering that the usual dose and the concentration of NovoThirteen are different from those of the other products which contain factor XIII.

Your doctor may adapt the dose if this is deemed necessary.

### **Use in small children**

#### **Dilution of the reconstituted product with 6 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection**

If NovoThirteen is injected into a child weighing less than 24 kg the reconstituted NovoThirteen should be diluted with 6.0 ml of sodium chloride 0.9%, solution for injection to be able to handle the dosing of small children. For more information see section 'NovoThirteen User Instructions - Dilution of the reconstituted product with sodium chloride 0.9%, solution for injection'.

The dose volume for the reconstituted NovoThirteen diluted with 6 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection can be calculated by using the below formula:

Dose volume in ml =  $0.117 \times \text{body weight in kilograms}$ .

\*The calculation of the factor 0.117 is related to the exact quantity of the product and not the nominal value of the product

The reconstituted NovoThirteen should be injected at a rate not higher than 2 ml/minute.

For more information on how to get your injection ready, see ‘NovoThirteen User Instructions’.

### **Use in children and adolescents**

NovoThirteen can be used in children and adolescents in the same way as in adults.

### **If you use more NovoThirteen than you should**

There is limited information on overdose with NovoThirteen. None of the reported cases have shown any signs of illness. Contact your doctor if you have injected more NovoThirteen than you have been instructed.

### **If you forget to use NovoThirteen**

If you forget an injection of NovoThirteen, talk to your doctor. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

### **If you stop using NovoThirteen**

If you stop using NovoThirteen, you are not protected against bleeding. Do not stop using NovoThirteen without talking to your doctor. Your doctor will explain what might happen if you stop treatment and discuss other options with you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

### **Side effects include:**

#### **Common:**

may affect up to 1 in 10 people

- Headache (most common side effect)
- Pain where the injection is given
- Pain in the legs and arms
- Increased amount of small protein fragments caused by break down of blood clots
- A drop in the number of some types of white blood cells. This means your body may be more prone to infections
- Development of non-neutralising factor XIII antibodies which have no influence on the effect of the active substance.

### **Side effects in children:**

The side effects observed in children are the same as also observed in adults but the side effects may be more common in children than in adults.

### **Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **5. How to store NovoThirteen**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the outer carton after 'EXP.' The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Once prepared, NovoThirteen for injection should be used immediately.

The solution is clear and colourless. Do not use this medicine if there are particles in it or it is discoloured when reconstituted.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What NovoThirteen contains**

- The active substance is catridecacog\* (recombinant coagulation factor XIII: 2500 IU/3 ml, after reconstitution, corresponding to a concentration of 833 IU/ml.
- The other ingredients are for the powder sodium chloride, sucrose and polysorbate 20, L-histidine, hydrochloric acid (for pH-adjustment), sodium hydroxide (for pH adjustment) and for the solvent water for injections.

\* produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology.

### **What NovoThirteen looks like and contents of the pack**

NovoThirteen is supplied as a powder and solvent for solution for injection (2500 IU powder in a vial and 3.2 ml solvent in a vial, with a vial adapter).

Pack size of 1.

The powder is white and the solvent is clear and colourless.

### **Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Denmark

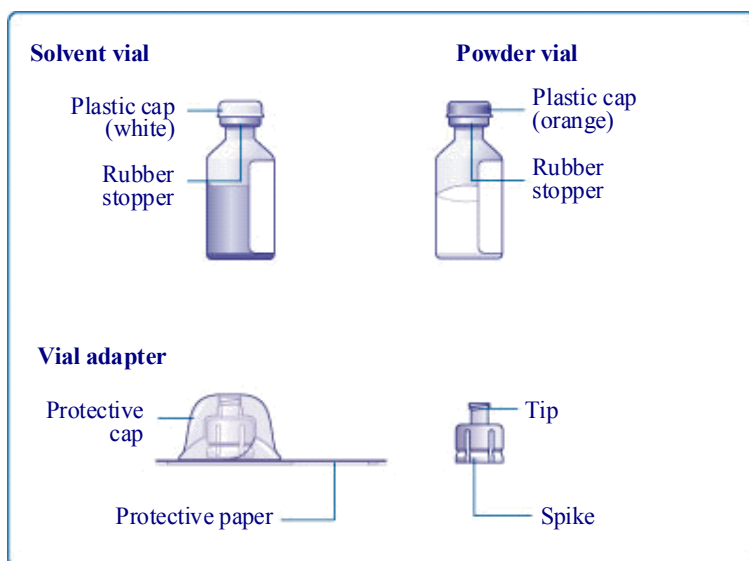
### **This leaflet was last revised in**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>

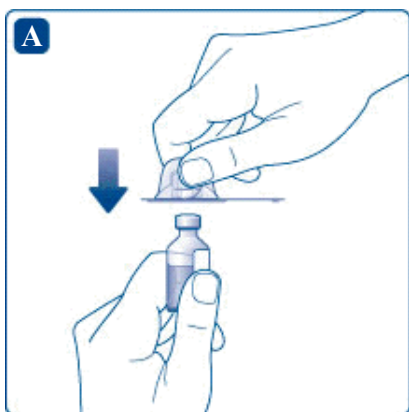
## NovoThirteen user instructions

To reconstitute and administer this product the following tools are needed: a 10 ml syringe or a syringe of a convenient size according to injection volume, alcohol swabs, the included vial adapter and an infusion set (tubing, butterfly needle).



### Preparing the solution

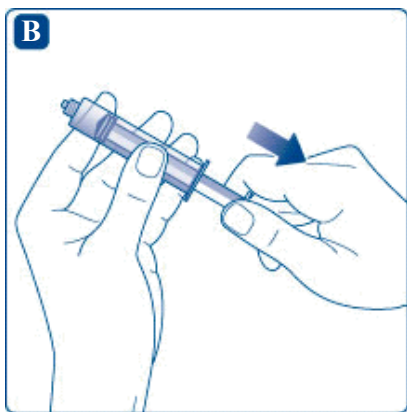
Always use an aseptic technique. Before starting, the hands should be washed. Bring the powder and solvent vials to a temperature not above 25°C, by holding them in the hands until they feel as warm as your hands. Remove the plastic caps from the 2 vials. If the caps are loose or missing, do not use the vials. Clean the rubber stoppers on the vials with alcohol swabs and allow them to dry before use.



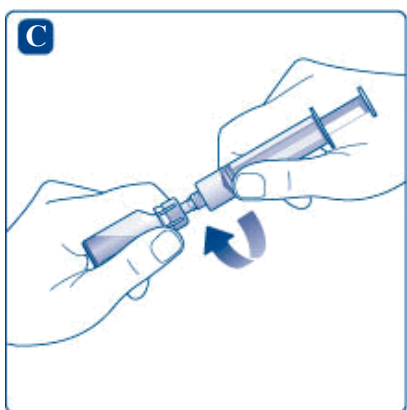
The product is reconstituted using the vial adapter included.

Remove the protective paper from the vial adapter without taking the vial adapter out of the protective cap. Attach the vial adapter to the solvent vial (water for injections). Take care not to touch the spike on the vial adapter.

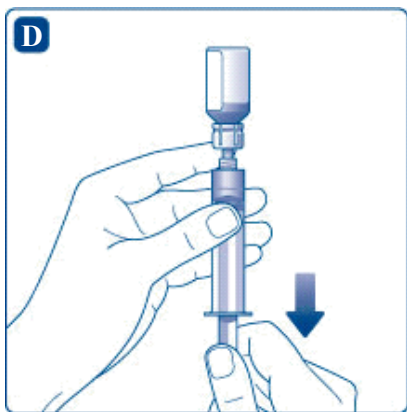
Once attached, remove the protective cap from the vial adapter .



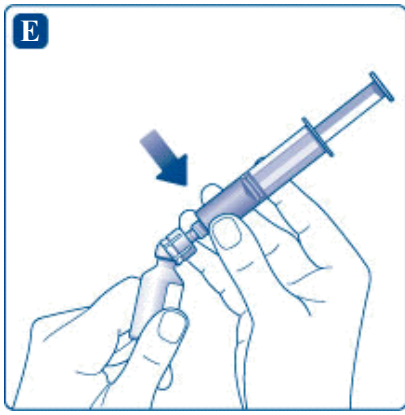
Pull the plunger to draw in a volume of air equal to the total amount of solvent in the solvent vial.



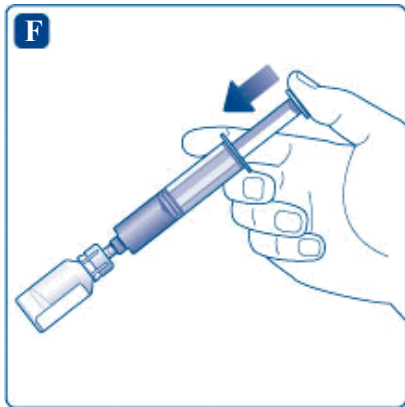
Screw the syringe tightly onto the vial adapter on the solvent vial. Inject air into the vial by pushing the plunger until you feel a clear resistance.



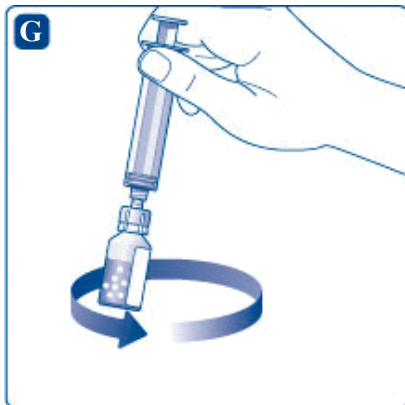
Hold the syringe with the solvent vial upside down. Pull the plunger to draw the solvent into the syringe.



Remove the empty solvent vial by tipping the syringe with the vial adapter.



Click the vial adapter, still attached to the syringe onto the powder vial. Hold the syringe slightly tilted with the vial facing downwards. Push the plunger slowly to inject the solvent into the powder vial. Make sure not to aim the stream of solvent directly at the powder as this will cause foaming.



Gently swirl the vial until all the powder is dissolved. Do not shake the vial as this will cause foaming.

NovoThirteen should be inspected visually for extraneous (for any foreign) particulate matter and discoloration prior to administration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

Reconstituted NovoThirteen is a clear, colourless solution.

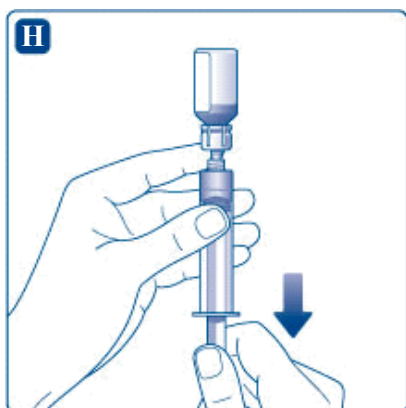
If a larger dose is needed, repeat the procedure in a separate syringe until the required dose is reached.

### Important information

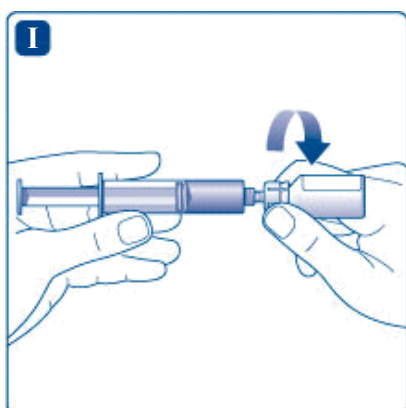
Once prepared, NovoThirteen for injection should be used immediately.

In case a dilution of the reconstituted NovoThirteen is needed proceed to the section ‘Dilution of the reconstituted product with sodium chloride 0.9%, solution for injection’.

### Injecting the solution

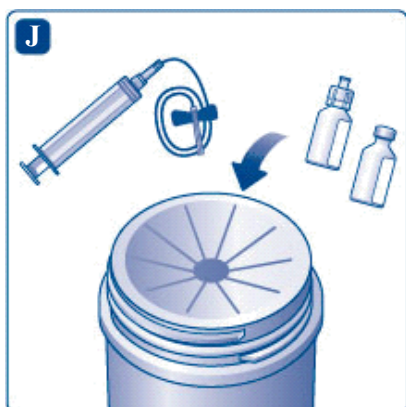


Ensure that the plunger is pushed all the way in before turning the syringe upside down (it may have been pushed out by the pressure in the vial). Hold the syringe with the vial upside down and pull the plunger to draw up the amount calculated for the injection.



Unscrew the vial adapter with the vial.

The product is now ready for injection in the vein. Follow the injection procedure as instructed by your doctor.



Safely dispose of the syringe, vial adapter, infusion set and vials. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **Dilution of the reconstituted product with sodium chloride 0.9%, solution for injection**

If dilution of the reconstituted NovoThirteen is necessary in order to be able to handle the dosing of children below 24 kg the reconstituted NovoThirteen should be diluted with 6.0 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection (see section 3 'How to use NovoThirteen - Use in small children').

### **User instruction how to dilute the reconstituted NovoThirteen**

To dilute the reconstituted NovoThirteen the following tools are needed: a vial containing sodium chloride 0.9%, solution for injection, a 10 ml syringe and alcohol swabs.

#### **General instructions for dilution**

The dilution should be performed in accordance with aseptic rules.

Carefully draw exactly 6.0 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection, into the 10 ml syringe. Slowly inject the 6.0 ml sodium chloride 0.9%, solution for injection, into the reconstituted NovoThirteen vial.

Gently swirl the vial to mix the solution.

The diluted solution is a clear, colourless solution. Check the injection solution for particulate matter and for discolouration. If either is noticed, please discard.

After dilution proceed to the step 'Injecting the solution'.

Any residual material of the diluted product has to be discarded immediately.

In case of any questions ask your doctor or nurse.

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TRETEN safely and effectively. See full prescribing information for TRETEN.

**TRETEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)  
For Intravenous Use. Lyophilized Powder for Solution for Injection  
Initial U.S. Approval: 2013**

### INDICATIONS AND USAGE

TRETEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is indicated for routine prophylaxis of bleeding in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. (1)

TRETEN is not for use in patients with congenital factor XIII B-subunit deficiency. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

**For intravenous use only.**

Dose:

- 35 international units per kilogram body weight once monthly to achieve a target trough level of FXIII activity at or above 10% using a validated assay. (2.1)
- Consider dose adjustment if adequate coverage is not achieved with a 35 IU/kg dose. (2.1)
- Once reconstituted, TRETEN may be diluted with 0.9% sodium chloride to facilitate measurement of small volumes. (2.2)

Rate: Do not exceed 1-2 mL per minute. (2.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Lyophilized powder in single-use vial containing 2000 - 3125 IU of recombinant coagulation factor XIII A-subunit.

- After reconstitution with 3.2 mL of sterile water for injection, each vial contains 667-1042 IU/mL of recombinant coagulation factor XIII A-subunit.

### CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Discontinue if allergic or hypersensitivity reactions occur. (5.1)
- Monitor patients for thrombosis. (5.2)
- Analyze for neutralizing antibodies if FXIII activity fails to reach expected levels or if reduced therapeutic effect is observed. (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions reported in the clinical trials ( $\geq 1\%$ ) were headache, pain in the extremities, injection site pain, D dimer increase. (6)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc. at 1-844-873-8836 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

### DRUG INTERACTIONS

Do not administer TRETEN with recombinant factor VIIa. (7)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: No human or animal data available. Use only if clearly needed. (8.1)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.**

**Revised: 03/2014**

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Reconstitution
- 2.3 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Thromboembolic Risk
- 5.3 Inhibitors

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

### 15 REFERENCES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

TRETTEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is indicated for routine prophylaxis for bleeding in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency.

TRETTEN is not for use in patients with congenital factor XIII B-subunit deficiency

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

**For intravenous use only.**

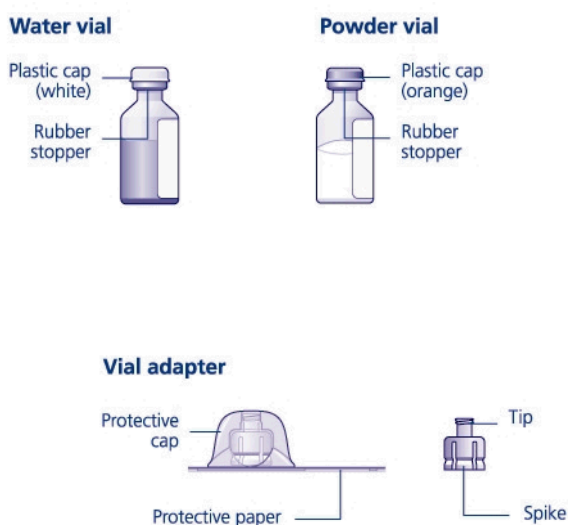
#### 2.1 Dose

- Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of rare bleeding disorders.
- The dose for routine prophylaxis for bleeding in patients with congenital factor XIII (FXIII) A-subunit deficiency is 35 international units (IU) per kilogram body weight once monthly to achieve a target trough level of FXIII activity at or above 10% using a validated assay.
- Consider dose adjustment if adequate coverage is not achieved with the recommended 35 IU/kg dose.

A pharmacokinetic study was conducted in the FXIII congenitally deficient population evaluating five dose cohorts (2, 7, 24, 60 and 89 IU/kg) with blood sampling at 0.5, 1, 4, 8, 24, 48, 72 hours, and 7, 14, and 28 days. Samples were tested for FXIII activity by a chromogenic assay and for FXIII A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> tetramer levels by an ELISA, as well as for other analytes. It was found that FXIII tetramer levels were proportional to the observed FXIII activity up to the point of replacement of 100% of normal FXIII activity, but there was no increase in FXIII tetramer levels at higher levels of FXIII activity. A dose of 35 IU/kg is sufficient to replace 100% of FXIII activity in this population, and higher doses may not increase the levels of tetrameric Factor XIII.

#### 2.2 Reconstitution

Reconstitute only with sterile water for injection (provided with TRETTEN). The product can be reconstituted using the vial adapter included or a needle.

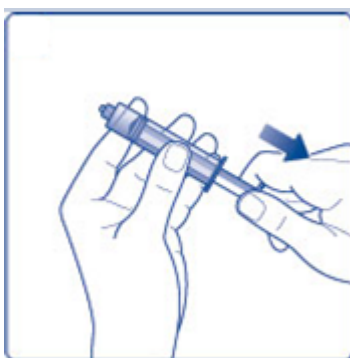


Reconstitute using the following procedures:

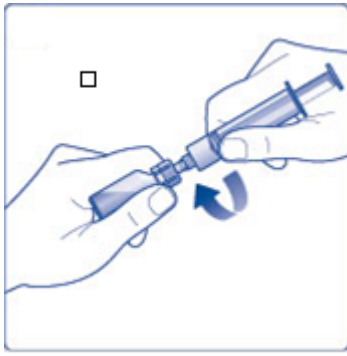
1. Use aseptic technique.
2. Wash hands before starting.
3. Bring TRETEN (white lyophilized powder) and sterile water for injection (diluent) to room temperature, but not above 25°C (77°F).
4. Remove the plastic caps from the two vials.
5. Clean the rubber stoppers on the vials with sterile alcohol swabs and allow them to dry before use.
6. Remove the protective paper from the vial adapter, but do not unscrew the protective cap. Attach the vial adapter to the diluent vial, without taking the vial adapter out of the protective cap. Once attached, remove the protective cap from the vial adapter by lightly squeezing the protective cap with your thumb and index finger as shown on the figure below.



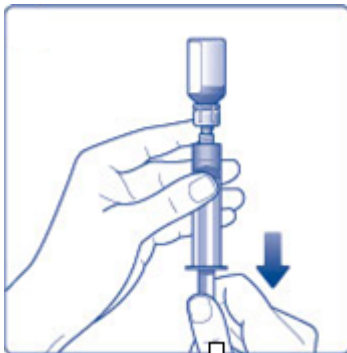
7. Draw back the plunger of the sterile syringe and admit a volume of 3.2 mL air into the syringe.



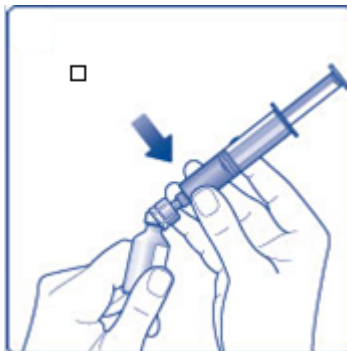
8. Screw the syringe onto the vial adapter on the diluent vial.



9. Inject the air from the syringe into the diluent vial until resistance is felt. Then hold the syringe with the diluent vial upside down and withdraw 3.2 mL water into the syringe.



10. Remove the empty diluent vial by tipping the syringe with the attached vial adapter.



11. Attach the syringe with the vial adapter to the powder vial. Hold the syringe slightly tilted with vial facing downwards. Push the plunger slowly to inject all water (3.2 mL) into the powder vial. **Do not inject the diluent directly on the TRETEN powder to avoid foaming.**



12. Gently swirl the vial until all material is dissolved. **Do not shake the vial.** The reconstituted TRETEN is a clear and colorless solution. Use the reconstituted TRETEN immediately. If not, store the solution refrigerated or at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to three hours. Discard after three hours.



**NOTE:**

- For larger dose that requires multiple vials of TRETEN, reconstitute each additional vial using the same procedure with a separate syringe.
- For smaller dose that requires less than the full volume in the vial, reconstituted TRETEN may be diluted with 0.9% sodium chloride to facilitate measurement of small volumes. Discard remaining product.
- For home administration, any such changes should be communicated by the pharmacist or healthcare provider to the patient or family.

### 2.3 Administration

- Inspect the reconstituted TRETEN visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
- Administer at a rate not exceeding 1-2 mL per minute.
- Do not administer with other infusion solutions.
- Do not administer as drip.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TRETEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is available as a white lyophilized powder in single-use vial containing nominally 2500 IU per vial (2000 – 3125 IU) of recombinant coagulation factor XIII A-subunit. The actual amount of TRETEN in IU is stated on each carton and vial.

After reconstitution with the provided Sterile Water for Injection, each vial contains 667-1042 IU/mL recombinant coagulation factor XIII A-subunit.

### 4 CONTRAINDICATIONS

TRETEN is contraindicated in patients who have known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients [See Description (11)].

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Hypersensitivity Reactions**

TRETTEN may cause allergic reactions. If signs or symptoms of anaphylaxis or hypersensitivity reactions (including urticaria, rash, tightness of the chest, wheezing, hypotension) occur, discontinue immediately and institute appropriate treatment.

### **5.2 Thromboembolic Risk**

Thromboembolic complications may occur. Monitor patients with conditions that predispose to thrombosis for signs and symptoms of thrombosis after administration of TRETTEN.

### **5.3 Inhibitors**

Inhibitory antibodies may occur with TRETTEN. Patients with inhibitory antibodies may manifest as an inadequate response to treatment. If expected plasma FXIII activity levels are not attained, or if breakthrough bleeding occurs while receiving prophylaxis, perform an assay that measures FXIII inhibitory antibody concentrations.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

The most common adverse reactions reported in clinical trials ( $\geq 1\%$ ), were headache, pain in the extremities, injection site pain, and increase in fibrin D dimer levels.

### **6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During clinical development, TRETTEN was administered to 77 patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency (3:2, male: female ratio) for a total of 1990 doses. Fifty patients (65%) were between the ages of 18 and 77 years (received 1338 doses), 21 patients (27%) were between the ages of 6 and less than 18 years old (received 560 doses), and 6 patients (8%) were less than 6 years old (received 92 doses). Patients were exposed for up to 4.5 years.

Of the 77 patients, 68 received 1979 monthly doses of 35 IU/kg of TRETTEN for routine prophylaxis of bleeding. Eleven single doses of TRETTEN have been administered to nine patients for pharmacokinetic investigations.

The adverse drug reactions reported included headache, pain in the extremities, pain at the injection site, and increase in fibrin D dimer levels (without evidence of thromboembolic events).

#### *Immunogenicity*

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to TRETTEN with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Low level, non-neutralizing antibodies were seen in four of the 77 patients with congenital FXIII A-subunit deficiency. They were all under the age of 18 years. Three of these patients discontinued from trial after development of antibodies. All four patients received at least two doses, with at least one dose given subsequent to the formation of the non-neutralizing antibodies. These antibodies were not found to be of clinical significance.

In another study including 50 healthy subjects (29 males, 21 females), who were given 2 doses of TRETTEN, one subject developed low-titer, transient non-neutralizing antibodies after receiving the first dose of TRETTEN. The antibodies had no inhibitory activity, and the antibodies disappeared in the 6-month follow up.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

Thrombosis may occur if TRETEN is administered concomitantly with factor VIIa [See *Nonclinical Pharmacology* (13.2)].

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with TRETEN. It is also not known whether TRETEN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. TRETEN should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

### **8.3 Nursing Mothers**

It is not known whether TRETEN is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when TRETEN is administered to a nursing woman.

### **8.4 Pediatric Use**

Pediatric patients in the phase 3 study and the extension study included 6 children in the age range 0-5, 12 children in the age range 6-12, and 9 adolescents in the age range 13-17 who were treated with TRETEN for a total of 652 exposures. Adverse reactions were more frequently reported in patients aged from 6 to less than 18 years old than in adults; a greater number of possible/probably trial drug related events were reported in the patients below 18 years of age (6 patients with 11 events in 27 enrolled patients) than in those above 18 years (3 patients with 3 events in 41 enrolled patients). Three patients under 18 years experienced non-neutralizing antibodies and were withdrawn from the study. A fourth pediatric patient who had a non-neutralizing antibody remained in the trial. No dose adjustment is required for pediatric age group.

### **8.5 Geriatric Use**

The safety and efficacy of TRETEN in the geriatric population have not been established due to an insufficient number of patients.

## **10 OVERDOSAGE**

One patient accidentally received a dose 2.3 times the recommended dose. No clinical signs and symptoms were observed.

## **11 DESCRIPTION**

TRETEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is a recombinant human factor XIII-A<sub>2</sub> homodimer composed of two factor XIII (FXIII) A-subunits. The FXIII A-subunit is a 731 amino acid chain with an acetylated N-terminal serine. When FXIII is activated by thrombin, a 37 amino acid peptide is cleaved from the N-terminus of the A-subunit.

TRETEN is manufactured as an intracellular, soluble protein in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) production strain containing the episomal expression vector, pD16. It is subsequently isolated by homogenization of cells and purification by several chromatography steps, including hydrophobic interaction and ion exchange chromatography. No human or animal derived products are used in the manufacturing process.

TRETEN is supplied as a sterile, white lyophilized powder in a single use vial. Table 1 and Table 2 list the vial content of reconstituted TRETEN and the diluent, respectively.

**Table 1      Content of Reconstituted TRETEN\***

| Content                                         | Per Vial*      | Function         |
|-------------------------------------------------|----------------|------------------|
| Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant) | 2000 – 3125 IU | Active substance |
| Sodium Chloride                                 | 8.70 mg        | Stabilizer       |
| Sucrose                                         | 174.0 mg       | Stabilizer       |
| Polysorbate 20                                  | 0.30 mg        | Surfactant       |
| L-Histidine                                     | 9.30 mg        | Buffer           |

\* Values are given per 3 mL reconstituted TRETEN.

**Table 2      Content of Diluent for Reconstitution of TRETEN**

| Content                     | Per Vial | Function |
|-----------------------------|----------|----------|
| Sterile Water for Injection | 3.2 mL   | Diluent  |

After reconstitution with 3.2 mL sterile water for injection, each vial contains 667-1042 IU/mL of recombinant coagulation factor XIII A-subunit. The reconstituted solution has a pH of approximately 8.0. The formulation contains no preservative and must only be administered intravenously.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

FXIII is the terminal enzyme in the blood coagulation cascade. When activated by thrombin at the site of vessel wall injury, FXIII plays an important role in the maintenance of hemostasis through cross-linking of fibrin and other proteins in the fibrin clot.

In plasma, FXIII circulates as a heterotetramer [ $A_2B_2$ ] composed of two FXIII A-subunits and two FXIII B-subunits held together by strong non-covalent interactions. The FXIII A is the catalytic subunit and FXIII B-subunit acts as carrier molecule for the FXIII A-subunit in circulation, and is present in excess in plasma. When FXIII A-subunit is bound to FXIII B-subunit [ $A_2B_2$ ] the half-life of the FXIII A-subunit [ $A_2$ ] is prolonged. FXIII is a pro-enzyme (protransglutaminase), which is activated by thrombin in the presence of  $Ca^{2+}$ . The enzymatic activity resides with the FXIII A-subunit. Upon activation, the FXIII A-subunit dissociates from the FXIII B-subunit and thereby exposes the active site of the FXIII A-subunit. The active transglutaminase cross-links fibrin and other proteins resulting in increased mechanical strength and resistance to fibrinolysis of the fibrin clot and contributes to enhance platelet and clot adhesion to injured tissue.

Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant) is a protransglutaminase (rFXIII [ $rA_2$ ] homodimer) and binds to free human FXIII B-subunit resulting in a heterotetramer [ $rA_2B_2$ ] with a similar half-life to [ $A_2B_2$ ]. rFXIII has been shown to be activated by thrombin in the presence of  $Ca^{2+}$ . Activated rFXIII has been shown in dose-dependent manner to increase mechanical strength of fibrin clots, retard fibrinolysis, and rFXIII has been shown to enhance platelet adhesion to the site of injury. After combining with available plasma B-subunits, Coagulation Factor XIII A-subunit (Recombinant) has been shown to have the same pharmacodynamic properties in plasma as endogenous FXIII.

### 12.2 Pharmacodynamics

A qualitative assay of clot solubility is widely used as an indicator of FXIII deficiency; when performed correctly the test is positive only when the FXIII activity in the sample is close to zero. The results of standard coagulation tests are normal as it is the quality of the clot that is affected. In addition, at present there are no markers that can quantitatively assess the *in vivo* pharmacodynamics of FXIII.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Steady State in Patients with Congenital Factor XIII Deficiency

In 23 patients with congenital FXIII A-subunit deficiency on prophylaxis, the pharmacokinetics of rFXIII were evaluated over a dosing interval of 28 days during steady state.

The pharmacokinetic parameters based on steady state baseline adjusted FXIII activity (Berichrom assay) values are shown in Table 3.

**Table 3            Pharmacokinetic parameters based on steady state baseline adjusted FXIII activity**

| <b>Parameters</b>            | <b>Mean (SD)</b> |
|------------------------------|------------------|
| $C_{ss, \max}$ (IU/mL)       | 0.71 (0.17)      |
| $C_{ss, \min}$ (IU/mL)       | 0.05 (0.05)      |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (IU*h/mL) | 128.3 (40.5)     |
| Clearance (mL/h/kg)          | 0.33 (0.11)      |
| Half-life (days)             | 5.1 (2.6)        |
| $V_{ss}$ (mL/kg)             | 65.9 (26.9)      |
| MRT (days)                   | 7.9 (3.4)        |

At steady state, the pharmacokinetics of rFXIII are comparable with the single dose pharmacokinetics of rFXIII.

#### *Pediatric (Ages 1 to < 6 Years Old)*

In a pharmacokinetic trial six children with congenital FXIII A-subunit deficiency on prophylaxis treatment were administered a single intravenous dose of 35 IU/kg. The pharmacokinetic parameters based on baseline adjusted FXIII activity (Berichrom assay) values are shown in Table 4. No dose adjustment is needed for pediatric patients as there is no influence of age on the pharmacokinetics of TRETEN.

**Table 4            The pharmacokinetic parameters based on baseline adjusted FXIII activity**

| <b>Parameters</b>            | <b>Mean (SD)</b> |
|------------------------------|------------------|
| $C_{\max}$ (IU/mL)           | 0.48 (0.14)      |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (IU*h/mL) | 107.8 ( 32.2)    |
| Clearance (mL/h/kg)          | 0.41 (0.20)      |
| Half-life (days)             | 7.1 (1.9)        |
| $V_{ss}$ (mL/kg)             | 61.2 ( 41.0)     |
| MRT (days)                   | 7.5 (4.8)        |

## **13    NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1    Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of TRETEN, or studies to determine the effects of TRETEN on genotoxicity or fertility have not been performed. An assessment of the carcinogenic potential of TRETEN was completed and suggests minimal carcinogenic risk from product use.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Exaggerated pharmacologic effects, including general thrombosis, ischemic necrosis and mortality were observed in nonclinical studies with TRETEN and non-proteolytically activated recombinant FXIII at a dose of 1670 IU/kg, i.e., 48 times the recommended human dose of 35 IU/kg.

In a monkey cardiovascular safety pharmacology model evaluating the combination of excessive doses of TRETEN (585 IU/kg, 17 times the expected human dose) in combination with rFVIIa (1000 mcg/kg, 11 times the expected human dose), one of the twelve monkeys died 4 hours after treatment due to thrombosis. Procoagulant risk factors, including 6 indwelling catheters per monkey and the induction of anesthesia, may have complicated the study results. It is unclear whether the mortality was related to the overdose of one or both products, or a specific interaction between them. Nonclinical and clinical studies with the combination of TRETEN and rFVIIa at recommended human doses have not been performed.

## 14 CLINICAL STUDIES

To establish the efficacy of TRETEN for the prevention of bleeding in patients with congenital FXIII A-subunit deficiency, a multi-center, open-label, non-controlled trial was conducted for 52 weeks in forty-one (41) subjects  $\geq 6$  years. All subjects received monthly doses of TRETEN at 35 IU/kg. Bleeding episodes that required treatment with a FXIII-containing product were observed to evaluate the efficacy of monthly replacement therapy with TRETEN on prevention of bleeding episodes.

Subjects with congenital FXIII A-subunit deficiency confirmed by genotyping were included. Subjects who before entering the trial had received regular replacement therapy were to have initiated regular replacement therapy at least 6 months prior to screening and were to have a documented history of at least one treatment-requiring bleeding episode before initiation of regular replacement therapy or a documented family history of FXIII congenital deficiency. Subjects who before entering the trial had only received on-demand treatment were to have a documented history of at least two treatment-requiring bleeding episodes within 12 months of the screening visit. Severe bleeders as defined by a documented history of  $\geq 2$  treatment requiring bleedings per year during regular FXIII replacement therapy were excluded.

During the prophylaxis treatment period with TRETEN (434 subject months), five bleeding episodes treated with FXIII-containing products were observed in four subjects. All five were associated with trauma. When calculated for all 41 subjects, this translated into a mean annual rate of bleeding episodes that required treatment of 0.14 [95% CI: 0.058-0.332] per subject year, which was statistically significantly lower than the historic bleeding rate of 1.68 per subject year for on-demand treatment. The age-adjusted rate of bleeding episodes that required treatment during the TRETEN treatment period was 0.05 [95% CI: 0.0094 - 0.2501] per subject year with a model-based estimate corresponding to the mean age of 26.4 years. The mean annual bleeding rate in patients below 18 years of age was higher compared to that in adults (0.362 versus 0.040 bleeds/subject/year). Table 5 below lists the estimated bleeding rates by age.

**Table 5 Estimated Bleeding Rates by Age**

| Group           | N  | Estimated Bleeding Rate<br>(bleeds/subject/year) | 95% CI         | Historical Control Group<br>Estimated Bleeding Rate<br>(bleeds/subject/year) |
|-----------------|----|--------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| All             | 41 | 0.138                                            | [0.058; 0.332] | 1.68                                                                         |
| < 18 years      | 15 | 0.362                                            | [0.136; 0.963] | 2.00                                                                         |
| $\geq 18$ years | 26 | 0.040                                            | [0.006; 0.283] | 1.59                                                                         |

Thirty-four (34) of the 41 subjects and an additional 21 new subjects were enrolled in an ongoing second trial. During a total treatment period of 107.5 subject years (mean of 1.95 years per subject), 5 subjects experienced 6 bleeds that required treatment with a FXIII-containing product. The mean annual rate of bleeding episodes that required treatment was determined to be 0.056 per subject year. The age-adjusted rate of bleeding episodes that required treatment during the TRETEN treatment period was 0.022 per subject year [95% CI: 0.0045; 0.1023] with a model-based estimate corresponding to a mean age of 29.5 years. The annual mean bleeding rate in patients below age 18 was higher

compared to that in adults (0.127 versus 0.026 bleeds/subject/year) with some overlap of the respective 95% confidence intervals. Table 6 lists the estimated bleeding rates by age.

**Table 6 Estimated Bleeding Rates by Age**

| Group      | N  | Estimated Bleeding Rate<br>(bleeds/subject/year) | 95% CI         |
|------------|----|--------------------------------------------------|----------------|
| All        | 55 | 0.056                                            | [0.025; 0.124] |
| < 18 years | 16 | 0.127                                            | [0.048; 0.339] |
| ≥ 18 years | 39 | 0.026                                            | [0.007; 0.105] |

## 15 REFERENCES

1. Inbal, A., et.al.:Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency, *Blood*. 2012;119(22): 5111-5117

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### *How Supplied*

TRETTEN, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is supplied as a white, lyophilized powder in single-use vial along with the diluent (Sterile Water for Injection) vial.

The actual amount of TRETTEN in international units (IU) is stated on each carton and vial. TRETTEN and the sterile water vials provided in the package are not made with natural rubber latex.

| Presentation   | Carton NDC Number | Components NDC Number                                                                                                                                         |
|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2000 - 3125 IU | 0169-7013-01      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRETTEN Single-use Vial [NDC 0169-7113-11]</li> <li>• Sterile Water for Injection Vial [NDC 0169-7000-93]</li> </ul> |

### *Storage and Handling*

- Store refrigerated at 2°C – 8°C (36°F – 46°F) prior to reconstitution. TRETTEN is stable until the expiration date on the carton and vial label. Do not freeze. Store protected from light.
- Use reconstituted TRETTEN within 3 hours.
- If the reconstituted product is not used immediately, store the solution refrigerated or at room temperature not to exceed 25°C (77°F) for up to 3 hours following reconstitution.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Discuss the signs and symptoms of allergic hypersensitivity reactions, such as urticaria, rash, tightness of the chest, wheezing, hypotension and/or anaphylaxis experienced during or after injection of TRETTEN [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Discuss signs and symptoms of thrombosis, such as limb or abdomen swelling and/or pain, chest pain, shortness of breath, loss of sensation or motor power, altered consciousness, vision, or speech [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- Inform patients that breakthrough bleeding may be the sign and symptom of inhibitor formation [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

License Number: 1261

TRETTEN<sup>®</sup> is covered by US Patent No. 7,220,556 and other patents pending.

For Information contact:

Novo Nordisk Inc.  
800 Scudders Mill Road  
Plainsboro, NJ 08536

Manufactured by:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

## ノボサーティーン静注用 2500

### 1.7 同種同効品一覧表

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 同種同効品一覧表 ..... | 3   |

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤は、遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子製剤である〔一般的名称：カトリデカコグ（遺伝子組換え）〕。カトリデカコグ（遺伝子組換え）は、酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を宿主に用いて製造する遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子 A サブユニットホモダイマーであり、製造工程においてヒト又は動物由来原材料は使用していない。

本邦では、既に承認されている遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子製剤はなく、乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子製剤である「フィブロガミン<sup>®</sup>P 静注用」1 品目のみが「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」を効能又は効果のひとつとして製造販売されている状況である。このことから、厳密な同種同効品はないが、参考に本剤と「フィブロガミン<sup>®</sup>P 静注用」と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             | カトリデカコグ（遺伝子組換え）                                                                 | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子                                                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名               | ノボサーティーン静注用 2500                                                                | フィブロガミン <sup>®</sup> P 静注用                                                                                       |
| 会社名               | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社                                                              | CSL ベーリング株式会社                                                                                                    |
| 承認年月日             | －                                                                               | 2009 年 1 月 8 日（販売名変更による）<br>フィブロガミン P（旧販売名）の輸入承認<br>年月日：1994 年 3 月 4 日                                           |
| 再審査期間             | －                                                                               | 該当しない                                                                                                            |
| 規制区分              | －                                                                               | 特定生物由来製品<br>処方せん医薬品                                                                                              |
| 剤形・含量             | 注射剤<br>1 バイアル中表示量 2500 国際単位を含有                                                  | 注射剤<br>1 バイアル中健常人血漿 1mL 中の第 XIII 因子活性の 240 倍以上を含有（1 倍とは健常人血漿 1mL に相当する第 XIII 因子活性）                               |
| 効能又は効果            | 先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制                                        | 1. 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向<br>2. 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔<br>3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善<br>腹部症状、関節症状 |
| 効能又は効果に関連する使用上の注意 | 血液凝固第 XIII 因子の活性測定、免疫学的測定、遺伝子検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者と診断すること。 | 記載なし                                                                                                             |
| 用法及び用量            | 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射す                                        | 本品を添付の日局注射用水に溶解する。<br>＜先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠                                                                    |

| 一般的名称                             | カトリデカコグ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                   | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>る。</p> <p>体重 1 kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。</p> <p>なお、出血時に投与する場合、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。</p>                                                                                        | <p>乏による出血傾向&gt;</p> <p>1 日量 4～20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。</p> <p>&lt;血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔&gt;</p> <p>通常、成人に対して 1 日量 12～24mL を緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第 XIII 因子が 70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5 日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p> <p>&lt;シェーンライン・ヘンッホ紫斑病における下記症状の改善&gt;</p> <p>通常、1 日 1 回 12～20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第 XIII 因子が 90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に 3 日間の投与とする。</p> |
| 用法及び用量に関連する使用上の注意                 | <p>(1) 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。</p> <p>(2) 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること〔出血時の使用経験は限られている（「臨床成績」の項参照）〕。</p> | <p>後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症に対して本剤の用量を増減する場合は、関連文献を参考に欠乏の原因（インヒビターなど）についても考慮すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 警告                                | 記載なし                                                                                                                                                                                              | 記載なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】               | 記載なし                                                                                                                                                                                              | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 使用上の注意<br>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 血栓塞栓症のリスクのある患者〔本剤の効果によりフィブリンが安定化されるため、血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある〕</p>                                                                                            | <p>(1) 新鮮血栓症の患者〔投与により症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| 一般的名称      | カトリデカコグ (遺伝子組換え)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | (3) 肝疾患のある患者 [重度の肝疾患の場合、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニットが欠乏している可能性があり、本剤が有効でないことがある (「2.重要な基本的注意」の項(2)参照)]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | を起こすことがある。]<br>(3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2.重要な基本的注意 | <p>(1) 本剤の投与は先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者に関する十分な知識・治療経験を有する医師のもとで開始すること。</p> <p>(2) 血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者では、本剤の血中半減期が著しく短縮し、投与後早期に第 XIII 因子活性が低下する可能性があるため、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者には投与しないこと (「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。</p> <p>(3) 患者の血中に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合や、予想した血漿第 XIII 因子レベルに達しない等の臨床検査所見が認められた場合には、インヒビターの発生を疑い、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>(4) 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者 (第 XIII 因子自己抗体など) では、第 XIII 因子の生物活性が失活し、本剤の効果が得られないことがあるため、後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者には投与しないこと。</p> <p>(5) 定期的な投与を行わない症例を対象として、急性出血に対する出血時治療の効果を検討した臨床試験は実施していない。</p> | <p>[患者への説明]</p> <p>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、血液を原料としていること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。</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 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、HIV、HBV、HCV 及び HAV 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。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。</p> <p>その後の製造工程である 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除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p> <p>血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。</p> <p>(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全</p> |

| 一般的名称 | カトリデカコグ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p> <p>(3) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。</p> <p>(4) 頻回輸注した場合、患者の血清中に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビターの発生を否定できないので、観察を十分に行うこと。</p> <p>(5) シェーンライン・ヘノッホ紫斑病患者に投与する場合には以下の点に留意すること。</p> <p>1) 腹部症状もしくは関節症状を呈している患者に投与すること（本剤は、腹部症状、関節症状以外の症状に対して効果は確認されていない）。</p> <p>2) 原則として入院を必要とする比較的症状の重い患者</p>                                                                                                                                               |
| 3.副作用 | <p>先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 67 例（国内 5 例、海外 62 例）中 14 例（国内 1 例、海外 13 例）（20.9%）に 20 件の副作用が認められた。その主なものは非中和抗体陽性 4 件/4 例（発現症例率 6.0%）及び白血球減少症 2 件/2 例（発現症例率 3.0%）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、そう痒、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧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>フィブログミン（胎盤組織由来の血液凝固第 XIII 因子を成分とする製剤）での調査では、総症例 2,951 例中、60 例（2.03%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は 90 件（3.05%）であった。（「先天性第 XIII 因子欠乏症」、「縫合不全及び瘻孔」は再審査終了時、「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」は再審査申請時）</p> <p>また、フィブログミン P（血漿由来の血液凝固第 XIII 因子を成分とする製剤）では承認時までの調査で総症例 68 例中 11 例（16.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は 24 件（35.3%）であった。その主なものは、ALT（GPT）上昇 4 件、AST（GOT）上昇 3 件、γ-GTP 上昇 2 件、Al-P 上昇 2 件、好酸球増多 2 件、発熱 2 件等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>ショック・・・ショック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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--|--|------|--------|-----|--|---------------------|-------|---------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------|----------|--------|--------------------|--|--------|--|-----|--|-------|--|-------|--|--|--------|----|--|--|-------------|-------------------|---------------------|-------------------------|--|-------------------|--|--|--------------|-----|--|--|-----|
| 一般的名称              | カトリデカコグ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子                                                                                                                                                                                                                             |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
|                    | <div>(2) その他の副作用<table><tr><td></td><td colspan="2">副作用発現頻度</td></tr><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td></tr><tr><td>血 液</td><td></td><td>白血球減少、好中球減少、Dダイマー増加</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>非中和抗体陽性</td><td>頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇</td></tr></table></div>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                | 副作用発現頻度      |  |  | 5%以上 | 1～5%未満 | 血 液 |  | 白血球減少、好中球減少、Dダイマー増加 | そ の 他 | 非中和抗体陽性 | 頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇 | <div>(2) その他の副作用<table><tr><td></td><td>頻度不明<br/>または 5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症<sup>注1)</sup></td><td></td><td>発疹、発熱等</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>寒心、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、めまい</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板減少、好酸球増多</td></tr><tr><td>肝臓<sup>注2)</sup></td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)上昇</td><td>Γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDH 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓<sup>注2)</sup></td><td></td><td></td><td>BUN、クレアチニン上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感</td></tr></table><div>注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<br/>注2) 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</div></div> |  | 頻度不明<br>または 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 過敏症 <sup>注1)</sup> |  | 発疹、発熱等 |  | 消化器 |  | 寒心、嘔吐 |  | 精神神経系 |  |  | 頭痛、めまい | 血液 |  |  | 血小板減少、好酸球増多 | 肝臓 <sup>注2)</sup> | AST(GOT)、ALT(GPT)上昇 | Γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDH 上昇 |  | 腎臓 <sup>注2)</sup> |  |  | BUN、クレアチニン上昇 | その他 |  |  | 倦怠感 |
|                    | 副作用発現頻度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
|                    | 5%以上                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1～5%未満                                                                                                                                                                                                                                         |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 血 液                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 白血球減少、好中球減少、Dダイマー増加                                                                                                                                                                                                                            |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| そ の 他              | 非中和抗体陽性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇                                                                                                                                                                                                                       |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
|                    | 頻度不明<br>または 5%以上                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0.1～5%未満                                                                                                                                                                                                                                       | 0.1%未満       |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 過敏症 <sup>注1)</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 発疹、発熱等                                                                                                                                                                                                                                         |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 消化器                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 寒心、嘔吐                                                                                                                                                                                                                                          |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 精神神経系              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | 頭痛、めまい       |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 血液                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | 血小板減少、好酸球増多  |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 肝臓 <sup>注2)</sup>  | AST(GOT)、ALT(GPT)上昇                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDH 上昇                                                                                                                                                                                                                        |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 腎臓 <sup>注2)</sup>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | BUN、クレアチニン上昇 |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| その他                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | 倦怠感          |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 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。                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 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   | <div>(1) 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。</div> <div>(2) 授乳中の患者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。</div>                                                                                                                                                                                                | 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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕                                                                                     |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 6.小児等への投与          | 記載なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。                                                                                                                                                                                                                     |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 7.過量投与             | 記載なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 記載なし                                                                                                                                                                                                                                           |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |
| 8.適用上の注意           | <div>(1) 調整時</div> <div>1) 調整時に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。</div> <div>2) 本剤に添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。</div> <div>3) 投与量が少ないことにより薬液の分取が困難な場合は、本剤を添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0 mL で希釈することができる。希釈後の溶液 1 mL 中には、カトリデカコグ（遺伝子組換え）として 1.8 mg（300 IU に相当）が含まれる。</div> <div>4) 他の製剤と混注しないこと。</div> <div>5) 溶解後はできるだけ速やかに使用する</div> | <div>調製時：</div> <div>(1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。</div> <div>(2) 溶解後は直ちに使用すること。</div> <div>(3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</div> <div>(4) 他の製剤との混注は避けることが望ましい。</div> <div>(5) 本剤添付の溶解液（日局注射用水）を注入後、速やかにバイアルを横にゆるやかに振り泡立たない様に溶解する。</div> |              |  |  |      |        |     |  |                     |       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                  |          |        |                    |  |        |  |     |  |       |  |       |  |  |        |    |  |  |             |                   |                     |                         |  |                   |  |  |              |     |  |  |     |

| 一般的名称        | カトリデカコグ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                            | 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|              | <p>ること。速やかに使用できないときに、2～8℃で保存する場合は24時間以内に、30℃以下で保存する場合は3時間以内に使用すること。これらの保存条件を超える場合は、廃棄すること。</p> <p>6) 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) 投与時</p> <p>沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。</p> |                       |
| 9.その他の注意     | <p>カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた。本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤は併用しないこと。</p>                                        | 記載なし                  |
| 貯法           | 凍結を避け、2～8℃に遮光して保存                                                                                                                                                                          | 10℃以下に凍結を避けて保存        |
| 添付文書の作成/改訂年月 | －                                                                                                                                                                                          | 2013 年 10 月改訂（第 15 版） |

ノボサーティーン静注用 2500

## 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   |
| 略語一覧                           | 3   |
| 1.8.1 添付文書（案）                  | 4   |
| 1.8.2 概観                       | 8   |
| 1.8.3 効能又は効果及びその設定根拠           | 10  |
| 1.8.3.1 効能又は効果                 | 10  |
| 1.8.3.2 効能又は効果の設定根拠            | 10  |
| 1.8.3.3 効能又は効果に関連する使用上の注意      | 11  |
| 1.8.3.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠 | 11  |
| 1.8.4 用法及び用量ならびにその設定根拠         | 12  |
| 1.8.4.1 用法及び用量                 | 12  |
| 1.8.4.2 用法及び用量の設定根拠            | 12  |
| 1.8.4.3 用法及び用量に関連する使用上の注意      | 13  |
| 1.8.4.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠 | 13  |
| 1.8.5 使用上の注意及び設定根拠             | 14  |
| 参考文献                           | 17  |

## 略語一覧

|        |   |                                         |
|--------|---|-----------------------------------------|
| CCDS   | : | Company Core Data Sheet (企業中核データシート)    |
| FXIII  | : | coagulation factor XIII (血液凝固第 XIII 因子) |
| IU     | : | International Unit (国際単位)               |
| rFXIII | : | recombinant FXIII (遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子) |

## 臨床試験一覧

臨床試験の試験番号は、以下のように各試験の 4 桁の固有の番号を用いて表示する。

| 試験番号                                | 試験名の表示  |
|-------------------------------------|---------|
| 健康被験者                               |         |
| F13-1661 (UKHV-1)                   | 1661 試験 |
| F13-1662 (112C01.0)                 | 1662 試験 |
| NN1841-3788                         | 3788 試験 |
| NN1810-3733                         | 3733 試験 |
| 先天性 FXIII 欠乏症患者                     |         |
| F13-1663 (CD1.3)                    | 1663 試験 |
| F13CD-1725                          | 1725 試験 |
| F13CD-3720 (F13CD-1725 の延長試験：現在実施中) | 3720 試験 |
| F13CD-3760                          | 3760 試験 |
| F13CD-3835 (F13CD-3720 の延長試験：現在実施中) | 3835 試験 |

実施中の試験の Cut-off date：2013 年 12 月 31 日（3720 試験）、2013 年 1 月 15 日（3835 試験）

#### 1.8.1 添付文書（案）

審査段階の添付文書（案）であるため、最新の添付文書を参照のこと。

2015 年 2 月 16 日

日本標準商品分類番号 876349

|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 薬価収載 |  |
| 販売開始 |  |

遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子製剤  
ノボサーティーン® 静注用 2500  
NovoThirteen®  
カトリデカコグ（遺伝子組換え）

貯 法：凍結を避け、2～8℃ に遮光して保存  
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 - 医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1 バイアル中

|                 |                        |
|-----------------|------------------------|
| カトリデカコグ（遺伝子組換え） | 16.80 mg <sup>注)</sup> |
| 塩化ナトリウム         | 9.28 mg                |
| 精製白糖            | 185.6 mg               |
| ポリソルベート 20      | 0.32 mg                |
| L-ヒスチジン         | 9.92 mg                |
| 塩酸              | 適量                     |
| 水酸化ナトリウム        | 適量                     |

本剤の活性は、国際単位（IU）で表す。  
本剤は酵母を用いた遺伝子組換え技術により製造される。  
注) 調製時の損失を考慮し、過量充てんされている。添付溶解液 3.2 mL で溶解後の溶液 3 mL 中に含まれるカトリデカコグ（遺伝子組換え）は 15 mg（2500 IU に相当）である。

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| 添付溶解液（1 バイアル中） | 日本薬局方 注射用水 3.2 mL |
|----------------|-------------------|

|      |                                            |
|------|--------------------------------------------|
| 性状   | 本剤は、白色の塊である。添付溶解液 3.2 mL に溶かすとき、無色澄明の液となる。 |
| pH   | 7.5～8.5                                    |
| 浸透圧比 | 0.8～1.2<br>（生理食塩液に対する比）                    |

【効能・効果】

先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

血液凝固第 XIII 因子の活性測定、免疫学的測定、遺伝子検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者と診断すること。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。  
体重 1 kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。  
なお、出血時に投与する場合、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。
- 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること〔出血時の使用経験は限られている（「臨床成績」の項参照）〕。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 血栓塞栓症のリスクのある患者〔本剤の効果によりフィブリンが安定化されるため、血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある〕

- 肝疾患のある患者〔重度の肝疾患の場合、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニットが欠乏している可能性があり、本剤が有効でないことがある（「2.重要な基本的注意」の項(2)参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者に関する十分な知識・治療経験を有する医師のもとで開始すること。
- 血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者では、本剤の血中半減期が著しく短縮し、投与後早期に第 XIII 因子活性が低下する可能性があるため、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者には投与しないこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。
- 患者の血中に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合や、予想した血漿第 XIII 因子レベルに達しない等の臨床検査所見が認められた場合には、インヒビターの発生を疑い、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。
- 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者（第 XIII 因子自己抗体など）では、第 XIII 因子の生物活性が失活し、本剤の効果が得られないことがあるため、後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者には投与しないこと。
- 定期的な投与を行わない症例を対象として、急性出血に対する出血時治療の効果を検討した臨床試験は実施していない。

3. 副作用

先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 67 例（国内 5 例、海外 62 例）中 14 例（国内 1 例、海外 13 例）（20.9%）に 20 件の副作用が認められた。その主なものは非中和抗体陽性 4 件/4 例（発現症例率 6.0%）及び白血球減少症 2 件/2 例（発現症例率 3.0%）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、そう痒、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧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

|     | 副作用発現頻度 |                          |
|-----|---------|--------------------------|
|     | 5%以上    | 1～5%未満                   |
| 血液  |         | 白血球減少、好中球減少、D ダイマー増加     |
| その他 | 非中和抗体陽性 | 頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇 |

#### 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

- (1) 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。
- (2) 授乳中の患者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) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。
  - 2) 本剤に添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
  - 3) 投与量が少ないことにより薬液の分取が困難な場合は、本剤を添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0 mL で希釈することができる。希釈後の溶液 1 mL 中には、カトリデカコグ（遺伝子組換え）として 1.8 mg（300 IU に相当）が含まれる。
  - 4) 他の製剤と混注しないこと。
  - 5) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用できないときに、2～8℃で保存する場合は24時間以内に、30℃以下で保存する場合は3時間以内に使用すること。これらの保存条件を超える場合は、廃棄すること。
  - 6) 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) 投与時  
沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

#### 7. その他の注意

カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた<sup>1)</sup>。本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤は併用しないこと。

#### 【薬物動態】

##### 1. 先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における薬物動態（海外データ）<sup>2)</sup>

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者に本剤 35 IU/kg を4週間ごとに投与し、定常状態における薬物動態プロファイルの評価した。血液凝固第XIII因子活性の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

| C <sub>max</sub><br>(IU/mL)<br>n=23 | C <sub>trough</sub><br>(IU/mL)<br>n=21 | AUC <sub>0-28days</sub><br>(IU・h/mL)<br>n=19 | t <sub>1/2</sub><br>(days)<br>n=20 | CL<br>(mL/h/kg)<br>n=19 | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)<br>n=19 |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 0.89±0.20                           | 0.17±0.06                              | 241±48.9                                     | 14.1±3.4                           | 0.15±0.03               | 74.3±25.5                          |

平均±SD

##### 2. 小児先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における薬物動態（海外データ）<sup>3)</sup>

小児（1～6歳未満）の先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者6例に本剤 35 IU/kg を単回投与したときの血液凝固第XIII因子活性の消失半減期は約15日（範囲：10～25日）であった。

#### 【臨床成績】

##### 1. 先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における臨床試験（主要試験、海外データ）<sup>4)</sup>

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者41例を対象として、本剤 35 IU/kg を4週間ごとに52週間、定期的に投与したときの止血効果を評価した。

本試験において、本剤による定期的な投与中、5件の血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血が4例の患者に認められた。血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする平均出血率は0.138回/人・年であった。プライマリーエンドポイントの解析において、年齢で調整した出血率は0.048回/人・年（95%信頼区間：0.009～0.250、試験対象患者の平均年齢26.4歳に調整したモデルによる推定値）であった。

##### 2. 先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における臨床試験（国際共同第III相試験）<sup>2)</sup>

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者を対象として、本剤 35 IU/kg を4週間ごとに定期的に長期投与したときの止血効果を評価した。本試験には、主要試験に参加した被験者に加え新たな患者も組み入れられ、日本人5例を含む60例が参加した。日本人被験者が52週間の試験期間を終了した時点で行った中間解析結果を以下に示す。

試験期間中の本剤の曝露（60例で2157回の投与）は、168人・年に相当する。試験期間中、7件の血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血が6例の患者に認められた。血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする平均出血率は0.042回/人・年であった。年齢で調整した出血率は0.015回/人・年（95%信頼区間：0.003～0.072、試験対象患者の平均年齢31.0歳に調整したモデルによる推定値）であった。本剤の出血時投与の有効性は、血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血7件のうち1件（最終投与の24日後に発現した外傷に起因する筋肉内出血）で検討された。本剤 2255 IU（約34.7 IU/kg）の単回投与による止血効果は「著効」と評価された。日本人被験者に、治療を必要とする出血は認められなかった。

#### 【薬効薬理】

##### 作用機序

血液凝固第XIII因子（FXIII）Aサブユニットは、血漿中で担体分子であるFXIII Bサブユニットと結合してヘテロテトラマー（A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>）を形成すると、半減期が延長する<sup>5),6),7),8)</sup>。カルシウムの存在下でトロンビンにより活性化すると、FXIII Bサブユニットから解離し、フィブリン分子及び他のたん白質を架橋結合させ、フィブリン塊の機械的強度及び線溶抵抗性を高め、損傷組織への血小板及びフィブリン塊の接着を強固にする<sup>9),10),11),12)</sup>。本剤は、遺伝子組換えヒトFXIII Aサブユニット2個からなるホモダイマーであるため、同様の薬理作用を示すことが期待される。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カトリデカコグ（遺伝子組換え）〔命名法：JAN〕  
Catridecacog (Genetical Recombination)  
〔命名法：JAN〕

カトリデカコグは、731個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第XIII因子Aサブユニット2個から構成されるたん白質である。

分子式及び分子量：

2量体：C<sub>7416</sub>H<sub>11470</sub>N<sub>2026</sub>O<sub>2222</sub>S<sub>56</sub>：166,356.30  
単量体：C<sub>3708</sub>H<sub>5735</sub>N<sub>1013</sub>O<sub>1111</sub>S<sub>28</sub>：83,178.15

#### 【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、本剤を投与した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与した日、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。

#### 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での試験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 【包装】

ノボサートン静注用 2500：1バイアル  
（日本薬局方 注射用水 3.2 mL 添付）

#### 【主要文献】

- 1) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates（社内資料）
- 2) 第3相臨床試験（F13CD-3720）（社内資料）
- 3) 第3相臨床試験（F13CD-3760）（社内資料）
- 4) 第3相臨床試験（F13CD-1725）（社内資料）
- 5) Radek, JT. et al.: Biochemistry, 32, 3527 (1993)
- 6) Yorifuji, H. et al.: Blood, 72, 1645 (1988)
- 7) Ichinose, A.: Thromb Haemost, 86, 57 (2001)

- 8) Reynolds, TC. et al.: J Thromb. Haemost, 3, 922 (2005)
- 9) Muszbek, L. et al.: Thromb Res, 94, 271 (1999)
- 10) Liu, W. et al.: Science, 313, 634 (2006)
- 11) Nielsen, VG. et al.: Anesth Analg, 99, 120 (2004)
- 12) Ichinose, A.: Int J Hematol, 95, 362 (2012)

**【文献請求先及び問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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 (祝日・会社休日を除く)  
午前 9 時~午後 6 時

ノボサーティーン®、NovoThirteen®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内 2-1-1  
[www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)



## 1.8.2 概観

「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、臨床試験成績、[企業中核データシート（CCDS）](#)及び[欧州の標準添付文書（Summary of Product Characteristics）](#)を参考に、「医療用医薬品添付文書の記載要領について（1997年4月25日付、薬発第606号厚生省薬務局長通知）」及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（1997年4月25日付、薬発第607号厚生省薬務局長通知）」に準拠し、設定した。

設定にあたり使用した臨床試験を[表 1.8.2-1](#)に示す。

「効能又は効果」及び「用法及び用量」は、1725 試験、3720 試験及び 3760 試験の結果に基づき設定した。1725 試験は、血液凝固第 XIII 因子（FXIII）A サブユニット欠乏症患者を対象とした rFXIII<sup>注 35</sup> 国際単位（IU）/kg の月 1 回補充療法の有効性及び安全性を検討する第 3 相検証的試験であった。1725 試験に参加した被験者には、安全性の評価を目的とした延長試験である 3720 試験への参加の機会を提供した。3720 試験には、1725 試験から移行した患者に加え、新たな患者も組み入れられ、2013 年 12 月 31 日までに日本人 5 例を含め 60 例の患者が rFXIII の投与を受けている。3720 試験は進行中であり、それぞれの被験者の居住国での本剤の発売、あるいは参加国ごとに治験実施計画書で規定した日まで継続する予定である。

本製造販売承認申請のため、ノボ ノルディスク社は、3720 試験において日本人被験者 5 例が 52 週の月 1 回投与を終えた時点で中間解析を行った。

また、1～6 歳未満の小児の FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした単回投与薬物動態試験（3760 試験）を実施した。安全性評価を目的としたその延長試験（3835 試験）は現在進行中である。

表 1.8.2-1 臨床試験一覧

| 試験番号         | 相     | 投与量                            | 投与被験者数              | 状況 | 試験デザイン                                                            |
|--------------|-------|--------------------------------|---------------------|----|-------------------------------------------------------------------|
| <b>健康被験者</b> |       |                                |                     |    |                                                                   |
| 1661 試験      | 第 1 相 | 2, 6, 12, 30, 60 IU/kg 又は プラセボ | 50（実薬 40 + プラセボ 10） | 完了 | 健康被験者（男女）を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                 |
| 1662 試験      | 第 1 相 | 12, 30 IU/kg 又はプラセボの 5 日間連続投与  | 24（実薬 16 + プラセボ 8）  | 完了 | 健康被験者（男女）を対象とした 5 日間連続投与後の安全性及び薬物動態の検討                            |
| 3788 試験      | 第 1 相 | 35 IU/kg                       | 50（すべて実薬）           | 完了 | 健康被験者（男性）を対象とした Avecia 製剤と Novo Nordisk 製剤の単回投与後の生物学的同等性及び薬物動態の検討 |

注:本 Module では、遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子（2 個の rFXIII A サブユニットから構成されるホモダイマー）製剤を「rFXIII」と示す。

|                        |       |                        |                     |                                         |                                                                                                    |
|------------------------|-------|------------------------|---------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3733 試験                | 第 1 相 | 12, 35 IU/kg<br>又はプラセボ | 24 (実薬 16 + プラセボ 8) | 完了                                      | 健康日本人被験者 (男性) を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                                             |
| <b>先天性 FXIII 欠乏症患者</b> |       |                        |                     |                                         |                                                                                                    |
| 1663 試験                | 第 1 相 | 2, 7, 24, 60, 89 IU/kg | 9 (すべて実薬)           | 完了                                      | 先天性 FXIII 欠乏症患者を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討                                                            |
| 1725 試験<br>主要試験        | 第 3 相 | 35 IU/kg               | 41 (すべて実薬)          | 完了                                      | 先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした月 1 回補充療法の有効性 (出血予防) 及び安全性の検討                                         |
| 3720 試験<br>主要試験の延長試験   | 第 3 相 | 35 IU/kg               | 60 (すべて実薬)          | 実施中<br>(Cut-off date: 2013 年 12 月 31 日) | 1725 試験の延長試験<br>先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした安全性及び有効性 (出血予防及び破綻出血の治療) の検討<br>23 例における定常状態での薬物動態の検討 |
| 3760 試験<br>小児試験        | 第 3 相 | 35 IU/kg               | 6 (すべて実薬)           | 完了                                      | 先天性 FXIII A サブユニット欠乏症小児患者 (1~6 歳未満) における単回投与後の薬物動態及び安全性の検討                                         |
| 3835 試験<br>小児試験の延長試験   | 第 3 相 | 35 IU/kg               | 6 (すべて実薬)           | 実施中<br>(Cut-off date: 2013 年 1 月 15 日)  | 3760 試験の延長試験<br>先天性 FXIII A サブユニット欠乏症小児患者 (1~6 歳) における月 1 回補充療法の安全性の検討                             |

### 1.8.3 効能又は効果及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 効能又は効果

先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制

#### 1.8.3.2 効能又は効果の設定根拠

1725 試験では、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象として、本剤の 52 週間月 1 回補充療法（ $28 \pm 2$  日ごとの投与）における止血効果を検討した。本試験において、本剤の投与期間中、4 例に FXIII 含有製剤による治療を要する出血（以下、治療を要する出血）が 5 件報告された。解析対象集団 41 例において、治療を要する出血の平均出血率は 0.138 回／人・年であった。プライマリーエンドポイントの解析において、年齢で調整した治療を要する出血の出血率は 0.048 回／年（95%信頼区間：0.009, 0.250、試験対象患者の平均年齢 26.4 歳に調整したモデルによる推定値）であった。

延長試験である 3720 試験（進行中）には、本剤の 52 週間月 1 回補充療法を行った主要試験（1725 試験）に参加した被験者に加え新たな患者も組み入れられた。日本人被験者 5 例の最低投与期間である 52 週の月 1 回投与を終えた時点で行った中間解析の結果を以下に示す。

3720 試験の試験期間中の本剤の曝露は 168 人・年に相当する（60 例で 2157 回の投与）。試験期間中、7 件の治療を要する出血が 6 例の患者に認められ、治療を要する平均出血率は 0.042 回／人・年であった。年齢で調整した治療を要する出血の出血率は 0.015 回／年（95%信頼区間：0.003, 0.072、試験対象患者の平均年齢 31.0 歳に調整したモデルによる推定値）であった。日本人被験者に、治療を要する出血は認められなかった。

1725 試験及び 3720 試験において、計 67 例の被験者が本剤の投与を受けた。1725 試験と 3720 試験の併合データにおいて、試験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は 14 例 20 件（20.9%）であった（0.8 件／100 曝露回数）（[Module 2.7.4.2.1.1.2](#) 参照）。20 件のうち、4 件は 1725 試験において報告された中和作用のない低力価の抗 rFXIII 抗体の発現に関連する事象であった。4 例の被験者が試験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象により試験を中止した（いずれも 1725 試験で中止）。このうち 1 例は「白血球減少症」及び「好中球減少症」の悪化であり、これらの事象はいずれも非重篤であった。他の 3 例は抗 rFXIII 抗体産生（一過性で中和作用のない低力価の抗体）が認められたことによる中止であり、これらは重篤な有害事象として報告された。

6 歳未満の小児の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした 3760 試験及び進行中の 3835 試験では、安全性に関する特段の問題は報告されていない。

以上のように、本剤の臨床プログラムにおいて、血栓塞栓性の事象、アレルギー反応、中和作用のある抗体産生に関する有害事象及び生命を脅かすような有害事象は報告されず、安全性における懸念を示すものはなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤はいずれの年齢の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者においても出血予防効果があると考えられた。

本剤の定期補充療法を行っていても、まれに破綻出血が起こることがある。そのような場合には、適切な止血処置を行う必要がある。本剤の定期補充療法を行っている患者における破綻出血に対する本剤の治療効果を示すデータは、進行中の試験において現在収集中である。2013 年 12 月 31 日までに、本剤の月 1 回投与による定期補充療法中の 1 例の被験者において 1 件の破綻出血が本剤で治療された。本被験者は、本剤の月 1 回投与（出血前の最終投与）の 24 日後に外傷に起因する筋肉内出血を発現した。2255 IU（約 34.7 IU/kg）が単回投与され、止血効果は「著効」と評価された（[Module 2.7.3.3.1.2](#) 参照）。この結果から、本剤は定期補充療法中の破綻出血においても効果があると考えられた。

定期補充療法を行っていない患者を対象とした臨床試験は実施していない。急性出血時に本剤を投与した経験は 1 例の症例報告<sup>1</sup>があるのみであるが、急性出血症状を契機に診断された先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者に対して、遺伝子組換え製剤である本剤を使用する医療上の必要性は高いと考える。

以上のことから、定期補充療法中に起こる破綻出血や急性出血時にも使用できるよう、本剤の効能又は効果は「先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制」と設定した。

### 1.8.3.3 効能又は効果に関連する使用上の注意

血液凝固第 XIII 因子の活性測定、免疫学的測定、遺伝子検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者と診断すること。

### 1.8.3.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の対象患者は、先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者である。

FXIII B サブユニットが欠乏している症例に本剤が投与された場合、担体である FXIII B サブユニットの欠乏により、投与された rFXIII A<sub>2</sub> の血漿中半減期が著しく短縮するために十分な出血予防効果が得られない可能性がある。

FXIII A サブユニット欠乏患者と B サブユニット欠乏患者の鑑別のためには被験血漿中の FXIII サブユニット抗原を各種の方法で定量する方法、あるいは FXIII 遺伝子変異を解析する方法がある。

本剤の適用となる先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者血漿では、総 FXIII A<sub>2</sub> 及び FXIII 四量体（A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>）が著減し、FXIII-B サブユニットは正常範囲を示す。また、先天性 FXIII B サブユニット欠乏患者血漿では、総 FXIII A<sub>2</sub>、FXIII 四量体（A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>）及び FXIII-B サブユニットはすべて著減する<sup>2,3</sup>。し

たがって、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症の診断には、血漿中のこれらのパラメータを測定する。FXIII 遺伝子変異の解析は、A サブユニット遺伝子及び B サブユニット遺伝子の DNA 配列を決定し、当該遺伝子の変異を同定する。なお、遺伝子変異は同定できないケースもあることに注意が必要である。

以上のことから、効能又は効果に関連する使用上の注意として、「血液凝固第 XIII 因子の活性測定、免疫学的測定、遺伝子検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者と診断すること。」を設定した。

## 1.8.4 用法及び用量ならびにその設定根拠

### 1.8.4.1 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。体重 1 kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。なお、出血時に投与する場合、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。

### 1.8.4.2 用法及び用量の設定根拠

1725 試験及び 3720 試験では、製剤は 2 mL/分以下の速度で緩徐に静脈内に注射するよう治験実施計画書に規定しており、その結果、急性反応を含む安全性上の問題は認められなかった。これに基づき、

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。</p> |
|---------------------------------------------------|

を設定した。

設定した推奨用量は、先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象として、本剤の月 1 回補充療法を行った臨床試験（1725 試験及び 3720 試験）における用量である。これらの試験では、 $28 \pm 2$  日ごとに本剤 35 IU/kg を投与した。3720 試験における薬物動態の検討では、定常状態における FXIII の平均トラフ値は 0.17 IU/mL、最大活性値は 0.89 IU/mL であり、試験期間中の平均トラフ値は約 0.20 IU/mL に安定していた（[Module 2.7.2.3.1.2.2](#)）。1725 試験及び実施中の 3720 試験の結果から、rFXIII 35 IU/kg の月 1 回補充療法は、適切な血漿中濃度を達成するのに十分であり、安全性上の懸念はなく、かつ十分な止血が担保されることが示された。

1725 試験及び 3720 試験では、rFXIII 35 IU/kg を月 1 回投与した結果、治療を要する出血の平均出血率はそれぞれ 0.138 回/人・年及び 0.042 回/人・年であった。また、小児の先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象とした 3760 試験及び進行中の 3835 試験においても、35 IU/kg を推奨用量として用いている。したがって、推奨用量として、

体重 1 kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。

を設定した。

[1.8.3.2](#) 項に示したように、進行中の 3720 試験では 1 例 1 件の破綻出血が本剤により治療にされ、止血効果は「著効」と評価された。

定期補充療法を実施していない患者の急性出血については、前述のように 1 例の症例報告がある<sup>1</sup>。当該症例は、大出血を起こしたことにより先天性 FXIII A サブユニット欠乏症と診断された患者であり、重度の出血に対し本剤 35 IU/kg を単回投与を行い、止血に成功している。

以上のように、いずれの症例も 35 IU/kg の単回投与で止血が達成されたことから、出血時の投与については、

なお、出血時に投与する場合、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。

を設定した。

#### 1.8.4.3 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。
- (2) 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること〔出血時の使用経験は限られている（「臨床成績」の項参照）〕。

#### 1.8.4.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

前述のように、出血時の治療に本剤を使用する医療上の必要性は高いと考える。しかしながら、定期補充療法を実施している患者及び実施していない患者のいずれにおいても、出血時に本剤を投与した経験は限られている。

出血時の投与に対する本剤の有効性及び安全性の情報は、海外で実施している観察試験や日本で承認後に行う製造販売後調査において収集していく。

したがって、

- (1) 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。
- (2) 出血時に投与する場合、本剤の投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること〔出血時の使用経験は限られている（「臨床成績」の項参照）〕。

を設定した。

### 1.8.5 使用上の注意及び設定根拠

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                    | 設定根拠                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>                                                                                                              | <p>本剤の有効成分及び添加物に対し、過敏症の既往歴がある患者に注意を喚起するため設定した。</p>                                                         |
| <p>(2) 血栓塞栓症のリスクのある患者〔本剤の効果によりフィブリンが安定化されるため、血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある〕</p> <p>(3) 肝疾患のある患者〔重度の肝疾患の場合、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニットが欠乏している可能性があり、本剤が有効でないことがある（「2. 重要な基本的注意」の項(2)参照）</p> | <p>左記の患者においては本剤を慎重に投与すべきであると考えられるため、CCDS の記載を参考に設定した。</p>                                                  |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者に関する十分な知識・治療経験を有する医師のもとで開始すること。</p>                                                                                      | <p>CCDS 4.2 項を参考に設定した。</p>                                                                                 |
| <p>(2) 血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者では、本剤の血中半減期が著しく短縮し、投与後早期に第 XIII 因子活性が低下する可能性があるため、血液凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠乏患者には投与しないこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。</p>                          | <p>本剤は、FXIII B サブユニットが欠乏している患者では、本剤投与後の血中半減期が著しく短縮し、月 1 回の定期的な投与で期待する効果が得られないため、CCDS 4.4 項を参考に設定した。</p>    |
| <p>(3) 患者の血中に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合や、予想した血漿第 XIII 因子レベルに達しない等の臨床検査所見が認められた場合には、インヒビターの発生を疑い、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>臨床試験においては、インヒビター発現の報告はない（<a href="#">Module 2.7.4.3.2.3</a> 参照）。しかしながら、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>(4) 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者（第 XIII 因子自己抗体など）では、第 XIII 因子の生物活性が失活し、本剤の効果が得られないことがあるため、後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏患者には投与しないこと。</p>                                                      | <p>後天性 FXIII 欠乏症は、病因、合併症、病態が多様である。本剤の後天性 FXIII 欠乏症に対する有効性は確立していないことから注意を喚起するために設定した。</p>                   |
| <p>(5) 定期的な投与を行わない症例を対象として、急性出血に対する出血時治療の効果を検討した臨床試験は実施していない。</p>                                                                                                            | <p>定期的な投与を行わない症例における本剤の使用経験は限られていることから、CDS 4.4 項を参考に設定した。</p>                                              |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                         | 設定根拠                                                                                                                                   |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|--|------|--------|-----|--|----------------------|-------|---------|--------------------------|------------------------------------|
| <p>3. 副作用</p> <p>先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者を対象とした海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 67 例（国内 5 例、海外 62 例）中 14 例（国内 1 例、海外 13 例）（20.9%）に 20 件の副作用が認められた。その主なものは非中和抗体陽性 4 件/4 例（発現症例率 6.0%）及び白血球減少症 2 件/2 例（発現症例率 3.0%）であった。（承認時）</p>                        | <p>1725 試験及び 3720 試験における副作用発現率に基づき設定した（Module 2.7.4、付録 2、表 3 参照）。</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、そう痒、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧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>臨床試験において、ショック、アナフィラキシーは報告されていない。しかしながら、本剤はタンパク製剤であることから、アナフィラキシーを含めたアレルギー反応の発現の可能性は否定できない。過敏症やアナフィラキシーの初期の症状を示し、注意を喚起するために設定した。</p> |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><td></td><td colspan="2">副作用発現頻度</td></tr><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1~5%未満</td></tr><tr><td>血 液</td><td></td><td>白血球減少、好中球減少、D ダイマー増加</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>非中和抗体陽性</td><td>頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇</td></tr></table> |                                                                                                                                        | 副作用発現頻度                  |  |  | 5%以上 | 1~5%未満 | 血 液 |  | 白血球減少、好中球減少、D ダイマー増加 | そ の 他 | 非中和抗体陽性 | 頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇 | <p>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た。</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | 副作用発現頻度                                                                                                                                |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5%以上                                                                                                                                   | 1~5%未満                   |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| 血 液                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        | 白血球減少、好中球減少、D ダイマー増加     |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| そ の 他                                                                                                                                                                                                                                                             | 非中和抗体陽性                                                                                                                                | 頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP 上昇 |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <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>高齢者における本剤の臨床経験は限られているため、設定した。</p>                                                                                                   |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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>(2) 授乳中の患者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>妊婦及び授乳婦における本剤の臨床経験はない。「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（1997 年 4 月 25 日付薬発第 607 号）に従い、記載した。</p>                                               |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。</p>                                                                                                                                                                                              | <p>CCDS 6.6 項を参考に設定した。</p>                                                                                                             |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <p>2) 本剤に添付の溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。</p>                                                                                                                                                                                                      | <p>CCDS 6.6 項を参考に設定した。</p>                                                                                                             |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |
| <p>3) 投与量が少ないことにより薬液の分取が困難な場合は、本剤を添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0 mL で希釈することができる。希釈後の溶液 1 mL 中には、カトリデカコグ（遺伝子組換え）として 1.8mg（300 IU に相当）が含まれる。</p>                                                                                                                          | <p>CCDS 4.2 及び 6.6 項を参考に設定した。</p>                                                                                                      |                          |  |  |      |        |     |  |                      |       |         |                          |                                    |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                 | 設定根拠                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 4) 他の製剤と混注しないこと。                                                                                                                                          | CCDS 4.2 項を参考に設定した。                                              |
| 5) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用できないときに、2～8℃で保存する場合は24時間以内に、30℃以下で保存する場合は3時間以内に使用すること。これらの保存条件を超える場合は、廃棄すること。                                                | 使用時安定性試験の結果に基づき設定した（ <a href="#">Module 2.3.P.8.1.3</a> 参照）。     |
| 6) 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。                                                                                                                          | CCDS 6.3 項を参考に設定した。                                              |
| (2) 投与時<br>1) 沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと                                                                                                                | 医療過誤防止のため、CCDS 6.6 及び 9 項を参考にに基づき設定した。                           |
| 7. その他の注意<br>カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた。本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤は併用しないこと。 | 非臨床試験成績に基づき設定した（ <a href="#">Module 2.6.2.5</a> 及び CCDS 4.5 項参照） |

## 参考文献

- <sup>1</sup> Arokszallasi A, Kerenyi A, Katona E, Bereczky Z, Muszbek L, Boda Z, et al. The use of recombinant factor XIII in a major bleeding episode of a patient with congenital factor XIII deficiency - the first experience. *Haemophilia* 2014; 1-4.
- <sup>2</sup> 福江英尚, 新井盛夫. 第 XIII 因子 A サブユニット欠損症. *血栓止血誌*. 2001;12:66-73
- <sup>3</sup> 一瀬白帝. 先天性 XIII 因子 B サブユニット欠損症. *血栓止血誌*. 2001;12:217-222

ノボサーティーン静注用 2500

## 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) .....   | 4   |

## 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 26 年 8 月 4 日 薬食審査発 0804 第 1 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：24-5-B1

JAN (日本名)：カトリデカコグ(遺伝子組換え)

JAN (英名)：Catridecacog (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：

|         |       |        |        |        |        |        |        |       |        |
|---------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| SETSR   | TAFGG | RRAVP  | PNNSN  | AAEDDL | PTVE   | LQGVV  | PRGVN  | LQEFL | NVTSV  |
| HLFKER  | WDTN  | KVDHHT | DKYE   | NNKLIV | RRGQ   | SFYVQ  | IDFSR  | PYDPR | RD LFR |
| VEYVIG  | RY PQ | ENKGT  | YI PVP | IVSEL  | QSGKW  | GAKIV  | VMREDR | SVRLS | IQSSP  |
| KCIVG   | KFRMY | VAVWT  | PYGVL  | RTSRN  | PETDT  | YILFN  | PWCED  | DAVYL | DNEKE  |
| REEYV   | LNDIG | VIFYG  | EVNDI  | KTRSWS | YGQF   | EDGILD | TCLY   | VMDRA | QMDLS  |
| GRGNP   | IKVSR | VGSAM  | VNAKD  | DEGVL  | VGSWD  | NIYAY  | GVPPS  | AWTGS | VDILL  |
| EYRSSE  | NPVR  | YGQCW  | VFAGV  | FNTFL  | RCLGI  | PARIV  | TNYFS  | AHDND | ANLQM  |
| DIFLEED | GNV   | NSKLTK | D SVW  | NYHCW  | NEAWM  | TRPDL  | PVGFG  | GWQAV | DSTPQ  |
| ENSDGM  | YRCG  | PASVQ  | AIKHG  | HVCFQ  | FDAPF  | VFAEV  | NSDLI  | YITAK | KDGTH  |
| VVENVD  | ATHI  | GKLIV  | TKQIG  | GDGMM  | DITDT  | YKFQE  | GQEEE  | RLALE | TALMY  |
| GAKKPL  | NTEG  | VMKSR  | SNVDM  | DFEVEN | AVLG   | KDFKL  | SITFR  | NNSHN | RYTIT  |
| AYLSANI | TFY   | TGVPK  | AEFKK  | ETFDV  | TLEPL  | SFKKE  | AVLIQ  | AGEYM | GQ LLE |
| QASLH   | FFVTA | RINET  | RDVLA  | KQKST  | VL TIP | EIIIK  | V RGTQ | VVGSD | MTVTV  |
| EFTNPL  | KETL  | RNVVW  | HLDGP  | GVTRP  | MKKMF  | REIRP  | NSTVQ  | WEEVC | RPWVS  |
| GHRKLI  | ASMS  | SDSLR  | HVYGE  | LDVQI  | QRRPS  | M      |        |       |        |

2

S1：アセチル化

分子式及び分子量：

$C_{7416}H_{11470}N_{2026}O_{2222}S_{56}$ ：166,356.30 (2 量体)

単量体  $C_{3708}H_{5735}N_{1013}O_{1111}S_{28}$ ：83,178.15

本質記載：

(日本名)

カトリデカコグは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子類縁体である。カトリデカコグは、731 個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット 2 個から構成されるタンパク質である。

(英名)

Catridecacog is a recombinant human blood coagulation factor XIII analog. Catridecacog is a protein composed of 2 A subunits of human blood coagulation factor XIII consisting of 731 amino acid residues each.

## 1.9.2 国際一般名 (INN)

Recommended INN は以下の通りである。

catridecacog (List 61, WHO Drug Information Vol.23, No.1, 2009 に収載)

|                                  |                                                                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| catridecacogum #<br>catridecacog | human Factor XIII [A <sub>2</sub> ] homodimer (allele F13A*1B), recombinant<br>DNA origin                           |
| catridécacog                     | chaîne A du facteur XIII de coagulation humain non-activée (allèle<br>F13A*1B), homodimère, origine ADN recombinant |
| catridecacog                     | cadena A del factor XIII de coagulación humano no activado (alelo<br>F13A*1B), homodímero, origen ADN recombinante  |

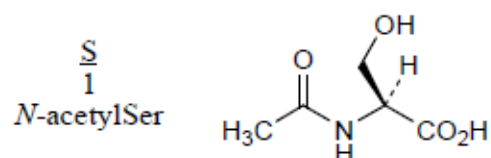
$C_{3708}H_{5735}N_{1013}O_{1111}S_{28}$

```

SETSRTAFGG RRAVPPNNSN AAEDDLPTVE LQGVVPRGVN LQEFLNVTSV 50
HLFKERWDTN KVDHHTDKYE NNKLIVRRGQ SFYVQIDFSR PYDPRDLFR 100
VEYVIGRYPQ ENKGTYIPVP IVSELQSGKW GAKIVMREDR SVRLSIQSSP 150
KCIVGKFRMY VAVWTPYGV LRTSRNPETDT YILFNPWCED DAVYLDNEKE 200
REEYVLNDIG VIFYGEVNDI KTRSWSYGQF EDGILDTCLY VMDRAQMDLS 250
GRGNPIKVS R VGSAMVNAKD DEGVLVGSWD NIYAYGVPPS AWTGSVDILL 300
EYRSSENPR Y YGQCWVFAGV FNTFLRCLGI PARIVTNYFS AHDNDANLQM 350
DIFLEEDGNV NSKLTKDSVW NYHCWNEAWM TRPDLPVGFG GWQAVDSTPQ 400
ENSDGMYRCG PASVQAIKHG HVCFQFDAPF VFAEVNSDLI YITAKKDGTH 450
VVENV DATHI GKLI VTKQIG GDGMMDITDT YKFQEGQEEE RLALETALMY 500
GAKKPLNTEG VMKSR SNVDM DFEVENAVLG KDFKLSITFR NNSHNRYTIT 550
AYLSANITFY TGV PKAEFKK ETFDVTLEPL SFKKEAVLIQ AGEYMGQ LLE 600
QASLHFFVTA RINETRDVLA KQKSTVLTIP EII IKVRGTQ VVGSDMTVTV 650
EFTNPLKETL RNVV VHL DGP GVTRPMKKMF REIRPNSTVQ WEEVCRPWVS 700
GHRKLIASMS SDSL RHVYGE LDVQIQRRPS M 731

```

Modified residues / Résidus modifiés / Residuos modificados



## ノボサーティーン静注用 2500

### 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 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ..... | 3   |

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・<br>別名           | <p>(日本名)：カトリデカコグ(遺伝子組換え)</p> <p>(英 名)：Catridecacog (Genetical Recombination)</p> <p>カトリデカコグは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子類縁体である。カトリデカコグは、731 個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット 2 個から構成されるタンパク質である。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 構造式                  | <p>アミノ酸配列：</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>SETSRTAFFGG RRAVPPNNSN AAEDDLPTVE LQGVVPRGVN LQEFNLVTSV<br/> HLEKERWDTN KVDHHTDKYE NNKLIVRRGQ SFYVQIDFSR PYDPRRDLFR<br/> VEYVIGRYPQ ENKGTIYPVP IVSELQSGKW GAKIVMREDR SVRLSIQSSP<br/> KCIVGKFRMY VAVWTPYGVL RTSRNPETDT YILFNPWCED DAVYLDNEKE<br/> REEYVLNDIG VIFYGEVNDI KTRSWSYGQF EDGILDTCLY VMDRAQMDLS<br/> GRGNPIKVS R VGSAMVNAKD DEGVLVGSWD NIYAYGVPPS AWTGSDVILL<br/> EYRSSENPRV YGQCWVFAGV FNTFLRCLGI PARIVTNYFS AHDNDANLQM<br/> DIFLEEDGNV NSKLTKDSVW NYHCWNEAWM TRPDLFVGFG GWQAVDSTPQ<br/> ENSDGMYRCG PASVQAIKHG HVCFQFDAPF VFAEVNSDLI YITAKKDGT<br/> H VVENVDATHI GKLIVTKQIG GDGMMDITDT YKFQEGQEEE RLALLETALMY<br/> GAKKPLNTEG VMKSRSNVDM DFEVENAVLG KDFKLSITFR NNSHNRYTIT<br/> AYLSANITFY TGVPKAEFKK ETFDVTLEPL SFKKEAVLIQ AGEYMGQLE<br/> QASLHFFVTA RINETRDVLA KQKSTVLTIP EIIKVRGTQ VVGSDMTVTV<br/> EFTNPLKETL RNVVHLDGP GVTRPMKKMF REIRPNSTVQ WEEVCRPWVS<br/> GHRKLIASMS SDSLRHVYGE LDVQIQRRPS M</p> </div> <p style="text-align: right;">2</p> <p>S1：アセチル化</p> <p>分子式及び分子量：</p> <p><math>C_{7416}H_{11470}N_{2026}O_{2222}S_{56}</math>：166,356.30 (2 量体)</p> <p>単量体 <math>C_{3708}H_{5735}N_{1013}O_{1111}S_{28}</math>：83,178.15</p> |
| 効能・<br>効果            | 先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 用法・<br>用量            | <p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。</p> <p>なお、出血時に投与する場合、体重 1 kg 当たり 35 国際単位を投与することができる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 劇薬等の<br>指定           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 市販名及<br>び有効成<br>分・分量 | <p>原薬：カトリデカコグ (遺伝子組換え)</p> <p>製剤：</p> <p>ノボサーティーン®静注用 2500：カトリデカコグ (遺伝子組換え) 15mg (約 2500 国際単位) を含有する凍結乾燥製剤である。別に、注射用水 (1 バイアル中 3.2mL) を溶解液として添付する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

毒性

急性

|                                    |             |
|------------------------------------|-------------|
| 概略の致死量[mg/kg (IU/kg)] <sup>a</sup> | 静脈内         |
| サル                                 | 21.9 (3657) |

<sup>a</sup> 被験物質は mg/kg で投与し、1 mg = 167 IU として求めた IU/kg を示す。

亜急性

| 動物種 | 投与期間(週) | 投与経路             | 投与量 <sup>a</sup><br>[mg/kg (IU/kg)]     | 無毒性量                                 | 主な所見                                                                                    |
|-----|---------|------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ラット | 4       | 静脈内 <sup>b</sup> | 0<br>1 (167)<br>5 (835)<br>15 (2505)    | ♀♂15 mg/kg//日<br>(2505 IU/kg/日)      | 15 mg/kg/日投与動物の脾臓において可逆性リンパ系細胞過形成が認められたが、外来異物である被験物質に対する免疫学的反応であり有害性はないと考えられた。          |
| サル  | 2       | 静脈内 <sup>b</sup> | 0<br>0.3 (50)<br>3 (501)<br>6 (1002)    | ♀♂6 mg/kg/日<br>(1002 IU/kg/日)        | 特記すべき所見なし。                                                                              |
| サル  | 4       | 静脈内 <sup>c</sup> | 0<br>5 (835)<br>8 (1336)<br>12.5 (2088) | ♀♂12.5 mg/kg/2 週<br>(2088 IU/kg/2 週) | 8 及び 12.5 mg/kg/2 週投与動物の脾臓において可逆性リンパ系細胞過形成が認められたが、外来異物である被験物質に対する免疫学的反応であり有害性はないと考えられた。 |

<sup>a</sup> 被験物質は mg/kg で投与し、1 mg = 167 IU として求めた IU/kg を示す。<sup>b</sup> 1 回/日投与。<sup>c</sup> 1 回/2 週投与。

慢性

| 動物種 | 投与期間(週) | 投与経路             | 投与量 <sup>a</sup><br>[mg/kg (IU/kg)]  | 無毒性量                             | 主な所見                                                                                                                                      |
|-----|---------|------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| サル  | 27      | 静脈内 <sup>b</sup> | 0<br>1 (167)<br>3 (501)<br>10 (1670) | ♀♂3 mg/kg/2 週<br>(501 IU/kg/2 週) | 10 mg/kg の初回投与後 5 日目に死亡(♂1)が認められ、死因は広範な血栓症及び虚血性壊死であり、過剰な薬理作用に起因するものと考えられた。その他、10 mg/kg 投与動物(♂)において体重増加量の減少及び一過性のヘマトクリット及び網状赤血球数の減少が認められた。 |

<sup>a</sup> 被験物質は mg/kg で投与し、1 mg = 167 IU として求めた IU/kg を示す。<sup>b</sup> 1 回/2 週投与。

副作用

副作用発現率：14 例/67 例＝20.9 %  
副作用の種類          件数  
非中和抗体陽性          4 件  
白血球減少症          2 件

会社

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

### 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

#### 3.2.S 原薬（カトリデカコグ（遺伝子組換え））

| 資料番号        | 表 題                                                                            | 評価/参考 |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.2.S.1     | 一般情報                                                                           |       |
| 3.2.S.1.1   | 名称                                                                             |       |
| 3.2.S.1.1-1 | Nomenclature                                                                   | 評価    |
| 3.2.S.1.2   | 構造                                                                             |       |
| 3.2.S.1.2-1 | Structure                                                                      | 評価    |
| 3.2.S.1.3   | 一般特性                                                                           |       |
| 3.2.S.1.3-1 | General Properties                                                             | 評価    |
| 3.2.S.2     | 製造                                                                             |       |
| 3.2.S.2.1   | 製造業者                                                                           |       |
| 3.2.S.2.1-1 | Manufacturer                                                                   | 評価    |
| 3.2.S.2.2   | 製造方法及びプロセス・コントロール                                                              |       |
| 3.2.S.2.2-1 | Overview of Drug Substance Manufacturing Process                               | 評価    |
| 3.2.S.2.2-2 | Batch and Scale Definition for Drug Substance Process                          | 評価    |
| 3.2.S.2.2-3 | Fermentation and Initial Recovery Process Description                          | 評価    |
| 3.2.S.2.2-4 | Capture and Purification Process Description                                   | 評価    |
| 3.2.S.2.2-5 | Protocol for Column Lifetime in Capture and Purification                       | 評価    |
| 3.2.S.2.3   | 原材料の管理                                                                         |       |
| 3.2.S.2.3-1 | Raw Materials used for Propagation and Fermentation                            | 評価    |
| 3.2.S.2.3-2 | Raw Materials used for Recovery                                                | 評価    |
| 3.2.S.2.3-3 | Raw Materials used for Purification                                            | 評価    |
| 3.2.S.2.3-4 | Source, History and Generation of Cell Substrate                               | 評価    |
| 3.2.S.2.3-5 | Overview of the Cell Banking System of the rFXIII Strain                       | 評価    |
| 3.2.S.2.3-6 | Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank of the rFXIII strain  | 評価    |
| 3.2.S.2.3-7 | Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank of the rFXIII strain | 評価    |
| 3.2.S.2.3-8 | Media used for the manufacture of MCB and WCB of the rFXIII strain             | 評価    |
| 3.2.S.2.3-9 | Characterisation of EPC and LEC of the rFXIII Strain                           | 評価    |
| 3.2.S.2.4   | 重要工程及び重要中間体の管理                                                                 |       |
| 3.2.S.2.4-1 | In-process Controls for the Drug Substance Process                             | 評価    |
| 3.2.S.2.4-2 | Description of Critical In-Process Methods                                     | 評価    |
| 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.2.5-1 | Process Evaluation for Propagation and Fermentation                            | 評価    |
| 3.2.S.2.5-2 | Process Evaluation for Recovery and Purification                               | 評価    |
| 3.2.S.2.5-3 | Process Validation for Fermentation and Recovery                               | 評価    |
| 3.2.S.2.5-4 | Process Validation for Purification                                            | 評価    |
| 3.2.S.2.5-5 | Supplementary Process Validation for Purification                              | 評価    |
| 3.2.S.2.6   | 製造工程の開発の経緯                                                                     |       |
| 3.2.S.2.6-1 | Manufacturing Process Development                                              | 評価    |
| 3.2.S.2.6-2 | Comparability of Current and Former Production Strain                          | 評価    |
| 3.2.S.2.6-3 | Comparability of Novo Nordisk and Avecia Manufacturing Sites                   | 評価    |
| 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.3.1-1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics                             | 評価    |
| 3.2.S.3.1-2 | Biological Activity                                                            | 評価    |
| 3.2.S.3.2   | 不純物                                                                            |       |
| 3.2.S.3.2-1 | Impurities                                                                     | 評価    |
| 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.4.1-1 | Specification                                                                  | 評価    |
| 3.2.S.4.2   | 試験方法（分析方法）                                                                     |       |
| 3.2.S.4.2-1 | Analytical Procedure for Peptide Mapping                                       | 評価    |
| 3.2.S.4.2-2 | Analytical Procedure for Purity and Impurities                                 | 評価    |
| 3.2.S.4.2-3 | Analytical Procedure for Content                                               | 評価    |
| 3.2.S.4.2-4 | Analytical Procedure for Host Cell Protein ELISA                               | 評価    |
| 3.2.S.4.2-5 | Analytical Procedure for rFXIII Bioactivity Assay                              | 評価    |

|             |                                                                                |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.S.4.2-6 | Analytical Procedure for [REDACTED] Non-proteolytically Activated rFXIII Assay | 評価 |
| 3.2.S.4.2-7 | Analytical Development for Drug Substance                                      | 評価 |
| 3.2.S.4.3   | 試験方法（分析方法）のバリデーション                                                             |    |
| 3.2.S.4.3-1 | Validation Statement for Drug Substance                                        | 評価 |
| 3.2.S.4.3-2 | Validation of [REDACTED] Peptide Mapping                                       | 評価 |
| 3.2.S.4.3-3 | Validation of [REDACTED] Purity and Impurities                                 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-4 | Validation of [REDACTED] Content [REDACTED]                                    | 評価 |
| 3.2.S.4.3-5 | Validation of [REDACTED] Host Cell Protein ELISA                               | 評価 |
| 3.2.S.4.3-6 | Validation of [REDACTED] rFXIII Bioactivity Assay                              | 評価 |
| 3.2.S.4.3-7 | Validation of [REDACTED] Non-proteolytically Activated rFXIII Assay            | 評価 |
| 3.2.S.4.4   | ロット分析                                                                          |    |
| 3.2.S.4.4-1 | Batch Analyses                                                                 | 評価 |
| 3.2.S.4.5   | 規格及び試験方法の妥当性                                                                   |    |
| 3.2.S.4.5-1 | Justification of Specification                                                 | 評価 |
| 3.2.S.5     | 標準品又は標準物質                                                                      |    |
| 3.2.S.5-1   | Establishment of rFXIII Primary Reference Material Batch no 331_1841_09_1      | 評価 |
| 3.2.S.5-2   | Establishment of rFXIII Secondary Reference Material Batch no 323_1841_09_2    | 評価 |
| 3.2.S.5-3   | Protocol for Establishment of rFXIII Primary Reference Material                | 評価 |
| 3.2.S.5-4   | Protocol for Establishment of rFXIII Secondary Reference Material              | 評価 |
| 3.2.S.6     | 容器及び施栓系                                                                        |    |
| 3.2.S.6-1   | PE Bulk Container with [REDACTED] Stopper_System Report for EMK0549            | 評価 |
| 3.2.S.6-2   | Compatibility Report for Drug Substance Container                              | 評価 |
| 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.7.1-1 | Stability Summary and Conclusions                                              | 評価 |
| 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.7.2-1 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment                      | 評価 |
| 3.2.S.7.3   | 安定性データ                                                                         |    |
| 3.2.S.7.3-1 | Primary Stability Data                                                         | 評価 |
| 3.2.S.7.3-2 | Supportive Stability Data                                                      | 評価 |
| 3.2.S.7.3-3 | Forced Degradation Study of rFXIII                                             | 評価 |

## 3.2.P 製剤（ノボサートーン静注用2500）

| 資料番号        | 表 題                                                       | 評価/参考 |
|-------------|-----------------------------------------------------------|-------|
| 3.2.P.1     | 製剤及び処方                                                    |       |
| 3.2.P.1-1   | Description and Composition of Drug Product               | 評価    |
| 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 | Components of the Drug Product                            | 評価    |
| 3.2.P.2.2   | 製剤                                                        |       |
| 3.2.P.2.2-1 | Drug Product                                              | 評価    |
| 3.2.P.2.3   | 製造工程の開発の経緯                                                |       |
| 3.2.P.2.3-1 | Manufacturing Process Development                         | 評価    |
| 3.2.P.2.4   | 容器及び施栓系                                                   |       |
| 3.2.P.2.4-1 | Container Closure System                                  | 評価    |
| 3.2.P.2.5   | 微生物学的観点からみた特徴                                             |       |
| 3.2.P.2.5-1 | Microbiological Attributes                                | 評価    |
| 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.2.6-1 | Compatibility                                             | 評価    |
| 3.2.P.3     | 製造                                                        |       |
| 3.2.P.3.1   | 製造者                                                       |       |
| 3.2.P.3.1-1 | Manufacturer                                              | 評価    |
| 3.2.P.3.2   | 製造処方                                                      |       |
| 3.2.P.3.2-1 | Batch Formula                                             | 評価    |
| 3.2.P.3.3   | 製造工程及びプロセス・コントロール                                         |       |
| 3.2.P.3.3-1 | Description of Manufacturing Process and Process Controls | 評価    |
| 3.2.P.3.4   | 重要工程及び重要中間体の管理                                            |       |
| 3.2.P.3.4-1 | Controls of Critical Steps and Intermediates              | 評価    |

|             |                                                                                                                                              |    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 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.3.5-1 | Introduction to Process Validation                                                                                                           | 評価 |
| 3.2.P.3.5-2 | Technology Transfer of rFXIII 2500 IU                                                                                                        | 評価 |
| 3.2.P.3.5-3 | Process Challenge of rFXIII 2500 IU                                                                                                          | 評価 |
| 3.2.P.3.5-4 | Process Qualification of rFXIII 2500 IU                                                                                                      | 評価 |
| 3.2.P.3.5-5 | Process Confirmation of rFXIII 2500 IU                                                                                                       | 評価 |
| 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.4.1-1 | Excipient Specifications                                                                                                                     | 評価 |
| 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.5.1-1 | Specifications for rFXIII 2500 IU                                                                                                            | 評価 |
| 3.2.P.5.2   | 試験方法（分析方法）                                                                                                                                   |    |
| 3.2.P.5.2-1 | Overview of Analytical Procedures for Drug Product                                                                                           | 評価 |
| 3.2.P.5.2-2 | Analytical Procedure for <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> Appearance of Powder and Reconstitution Time | 評価 |
| 3.2.P.5.2-3 | Analytical Development for Drug Product                                                                                                      | 評価 |
| 3.2.P.5.3   | 試験方法（分析方法）のバリデーション                                                                                                                           |    |
| 3.2.P.5.3-1 | Validation Statement for Drug Product                                                                                                        | 評価 |
| 3.2.P.5.4   | ロット分析                                                                                                                                        |    |
| 3.2.P.5.4-1 | Batch Analyses for rFXIII 2500 IU                                                                                                            | 評価 |
| 3.2.P.5.5   | 不純物の特性                                                                                                                                       |    |
| 3.2.P.5.5-1 | Characterisation of Impurities                                                                                                               | 評価 |
| 3.2.P.5.6   | 規格及び試験方法の妥当性                                                                                                                                 |    |
| 3.2.P.5.6-1 | Justification of Specifications of rFXIII 2500 IU                                                                                            | 評価 |
| 3.2.P.6     | 標準品又は標準物質                                                                                                                                    |    |
| 3.2.P.6-1   | Reference Standards or Materials                                                                                                             | 評価 |
| 3.2.P.7     | 容器及び施栓系                                                                                                                                      |    |
| 3.2.P.7-1   | Vial System 12 ml with Stopper and Snap-off System Report for EMK-512                                                                        | 評価 |
| 3.2.P.7-2   | Vial 12 ml HN Component Report for 20-004-31                                                                                                 | 評価 |
| 3.2.P.7-3   | Lyophilisation Stopper Component Report for 21-079-56                                                                                        | 評価 |
| 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.8.1-1 | Stability Summary and Conclusions for rFXIII 2500 IU                                                                                         | 評価 |
| 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.8.2-1 | Stability Statement                                                                                                                          | 評価 |
| 3.2.P.8.3   | 安定性データ                                                                                                                                       |    |
| 3.2.P.8.3-1 | Primary Stability Data for rFXIII 2500 IU                                                                                                    | 評価 |
| 3.2.P.8.3-2 | In-use Stability Data for rFXIII 2500 IU                                                                                                     | 評価 |
| 3.2.P.8.3-4 | Photostability of rFXIII 2500 IU in Primary and Secondary Packaging Material                                                                 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-5 | Supportive Stability Data for rFXIII 2500 IU                                                                                                 | 評価 |

## 3.2.P 製剤（添付溶解液：注射用水）

| 資料番号      | 表 題                                                     | 評価/参考 |
|-----------|---------------------------------------------------------|-------|
| 3.2.P.1   | 製剤及び処方                                                  |       |
| 3.2.P.1-1 | Description and Composition of Sterile Water for rFXIII | 評価    |
| 3.2.P.2   | 製剤開発の経緯                                                 |       |
| 3.2.P.2.1 | 製剤成分                                                    |       |
|           | 該当資料なし                                                  |       |

|             |                                                                                |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.P.2.2   | 製剤                                                                             |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.2.3   | 製造工程の開発の経緯                                                                     |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.2.4   | 容器及び施栓系                                                                        |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.2.5   | 微生物学的観点からみた特徴                                                                  |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.2.6   | 溶解液や使用時の容器／用具との適合性                                                             |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.3     | 製造                                                                             |    |
| 3.2.P.3.1   | 製造者                                                                            |    |
| 3.2.P.3.1-1 | Manufacturers                                                                  | 評価 |
| 3.2.P.3.2   | 製造処方                                                                           |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.3.3   | 製造工程及びプロセス・コントロール                                                              |    |
| 3.2.P.3.3-1 | Description of Manufacturing Process and Process Controls                      | 評価 |
| 3.2.P.3.4   | 重要工程及び重要中間体の管理                                                                 |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.3.5   | プロセス・バリデーション／プロセス評価                                                            |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.4     | 添加剤の管理                                                                         |    |
| 3.2.P.4.1   | 規格及び試験方法                                                                       |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 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.5.1-1 | Specification                                                                  | 評価 |
| 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                                                                          |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 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                                                                   |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.6     | 標準品又は標準物質                                                                      |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.7     | 容器及び施栓系                                                                        |    |
| 3.2.P.7-1   | Vial System 12 ml with Snap-off and Rubber Disc with System Report for EMK0579 | 評価 |
| 3.2.P.7-2   | Vial 12 ml HN Component Report for 20-004-31                                   | 評価 |
| 3.2.P.7-3   | Rubber Disc with Component Report for 21-061-16                                | 評価 |
| 3.2.P.8     | 安定性                                                                            |    |
| 3.2.P.8.1   | 安定性のまとめ及び結論                                                                    |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |
| 3.2.P.8.2   | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施                                                             |    |
|             | 該当資料なし                                                                         |    |

|           |        |  |
|-----------|--------|--|
| 3.2.P.8.3 | 安定性データ |  |
|           | 該当資料なし |  |

## 3.2.A その他

| 資料番号      | 表 題                                                | 評価/参考 |
|-----------|----------------------------------------------------|-------|
| 3.2.A.1   | 製造施設及び設備                                           |       |
| 3.2.A.1-1 | Propagation, Fermentation and Recovery Facility    | 評価    |
| 3.2.A.1-2 | Purification Facility                              | 評価    |
| 3.2.A.1-3 | Facilities and Equipment - Biopharm AP Filling HAC | 評価    |
| 3.2.A.1-4 | Floor Plans Building HAC                           | 評価    |
| 3.2.A.1-5 | Room Classification – Floor Plan HAC               | 評価    |
| 3.2.A.2   | 外来性感染性物質の安全性評価                                     |       |
| 3.2.A.2-1 | Adventitious Agents Safety Evaluation              | 評価    |
| 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    | 評価/参考 |
|-------|--------|-------|
| 3.2.R | 該当資料なし |       |

## 3.3 参考文献

| 資料番号 | 表 題    | 評価/参考 |
|------|--------|-------|
| 3.3  | 該当資料なし |       |

## 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                                                                                                                                                                            | 評価/参考 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 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 | RES-FXIII-0025: The Binding of rFXIII to Endogenous FXIII-B of Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human                                                                      | 評価    |
| 4.2.1.1-2 | RES-FXIII-0024: Activity of rFXIII in Cynomolgus Monkey and Human Plasma                                                                                                       | 評価    |
| 4.2.1.1-3 | RES-FXIII-0063: In Vitro Effects of rFXIII and rFXIIIa on Plasma                                                                                                               | 評価    |
| 4.2.1.1-4 | LCP051125: rFXIII: Anti-fibrinolytic effect of FXIII and TAFI                                                                                                                  | 評価    |
| 4.2.1.1-5 | EHNO050520: rFVIIa combination therapy. Thromboelastography evaluation of whole blood from normal donors and patients undergoing stem cell transplantation and cardiac surgery | 評価    |
| 4.2.1.1-6 | RES-FXIII-0058 : In Vivo Plasma Protein Crosslinking by rFXIII in Cynomolgus Monkeys                                                                                           | 評価    |
| 4.2.1.1-7 | RES-10352: Evaluation of the Influence of Recombinant Human FXIII (rFXIII) on Fibrinolytic Resistance in a tPA-induced RE-Bleed Model in the Rabbit.                           | 評価    |
| 4.2.1.1-8 | DTOR100501: rFVIIa/rFXIII: Histological Analysis of Liver Biopsies from a Study of the Combined effect of rFVIIa and rFXIII in a Rabbit Model of tPA Enhanced Liver Bleeding   | 評価    |
| 4.2.1.2   | 副次的薬理試験                                                                                                                                                                        |       |
| 4.2.1.2-1 | RES-FXIII-0017: In Vitro, live cell binding of recombinant FXIII to endothelial-, fibroblast-, smooth muscle- and bone marrow derived cell lines with immunofluorescence       | 評価    |
| 4.2.1.2-2 | RES-FXIII-0018: Recombinant FXIII binding to Human blood cells by FACS                                                                                                         | 評価    |
| 4.2.1.2-3 | RES-FXIII-0014: RFXIII [A2] Toxicity on Cultured HUVEC                                                                                                                         | 評価    |
| 4.2.1.2-4 | RES-FXIII-0015: Up-regulation of adhesion molecules by activated and non-activated rFXIII                                                                                      | 評価    |
| 4.2.1.2-5 | RES-FXIII-0016: Inflammatory cytokine release in the ex vivo whole blood assay with rFXIII: thrombin activated [A2*] and non-activated [A2]                                    | 評価    |
| 4.2.1.2-6 | RES-10351: Influence of Recombinant Human FXIII (rFXIII) On Platelets Stimulated by Cotton Threads Incorporated into an Arteriovenous (AV) Shunt                               | 評価    |
| 4.2.1.3   | 安全性薬理試験                                                                                                                                                                        |       |
| 4.2.1.3-1 | ZGI-1112-010: Pilot Study of Cardiopulmonary Bypass in Cynomolgus Monkeys                                                                                                      | 評価    |
| 4.2.1.3-2 | ZGI-1112-011: Toxicology Study of Intravenous rFXIII Injection to Male Cynomolgus Monkeys after Extracorporeal Blood Circulation                                               | 評価    |
| 4.2.1.3-3 | ZGI-1112-013: Toxicology Study of Intravenous rFXIII Injection (1000 U/kg) to Male Cynomolgus Monkeys after Extracorporeal Blood Circulation                                   | 評価    |
| 4.2.1.4   | 薬力学的薬物相互作用試験                                                                                                                                                                   |       |
| 4.2.1.4-1 | RES-10323: In Vitro Verification of Non-Cross-Reactivity of Recombinant Factor XIII with Heparin and Protamine                                                                 | 評価    |
| 4.2.1.4-2 | NN205070: Factor VIIa and Factor XIII: Single Dose Intravenous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey, Followed by a Three Day Observation Period              | 評価    |
| 4.2.1.4-3 | NN205148: Factor VIIa and Factor XIII: Single Dose Intravenous Administration GLP Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey, Followed by a Three Day Observation Period          | 評価    |
| 4.2.1.4-4 | NN206100: rFVIIa and rFXIII: Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised, Cynomolgus Primates                                                                            | 評価    |
| 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 | NN205315: Validation of a modified FXIII (Berichrom) activity assay for analysing FXIII activity in cynomolgus monkey plasma                                                   | 評価    |
| 4.2.2.1-2 | VAL-FXIII-0005: Validation of the Modified Berichrom FXIII Activity Assay                                                                                                      | 評価    |
| 4.2.2.1-3 | VAL-FXIII-0003: Validation of the FXIII Total A2 Assay                                                                                                                         | 評価    |
| 4.2.2.1-4 | NN210407: Validation - Modified dade Behring Berichrome FXIII for use on the Ilab 650                                                                                          | 評価    |
| 4.2.2.1-5 | VAL-FXIII-0001: Validation of the FXIII A2B2 Assay                                                                                                                             | 評価    |
| 4.2.2.1-6 | VAL-FXIII-0002: Validation of the FXIII free B Assay                                                                                                                           | 評価    |
| 4.2.2.1-7 | VAL-FXIII-0004: Validation of the Host anti-rFXIII antibody assay                                                                                                              | 評価    |
| 4.2.2.1-8 | NN210342: Method Validation for the detection of Anti- rFXIII Antibodies in Rat Plasma (EDTA) using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)                               | 評価    |
| 4.2.2.2   | 吸収                                                                                                                                                                             |       |

|           |                                                                                                                                                                                        |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.2.2-1 | SBi-1224-175: Pharmacokinetics of rFXIII in Naïve Female Cynomolgus Monkeys following Intravenous Injection 1.0 or 5.0 mg/kg or repeat Doses of 5 mg/kg rFXIII (SBi-1224-175, Non-GLP) | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | SBi-1241-175: Pharmacokinetics of rFXIII in Naïve Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous Injection 0.5, 1.0, 5.0 mg/kg rFXIII (SBi-1241-175, GLP)                           | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | NN207399: Factor XIII: Single Dose Pharmacokinetic Study in Juvenile and Mature Cynomolgus Monkeys                                                                                     | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | 7333-101_A: Pharmacokinetics of 125I-rFXIII administered to Male and Female Cynomolgus Monkeys                                                                                         | 評価 |
| 4.2.2.3   | 分布                                                                                                                                                                                     |    |
| 4.2.2.3-1 | 7333-101_B: Tissue Distribution and Elimination of 125I-Recombinant Factor XIII (rFXIII) Following Intravenous Administration to Monkeys                                               | 評価 |
| 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 | SBi-1220-175: A Pilot Non-GLP Acute Intravenous Toxicity Study of rFXIII in Adult Female Cynomolgus Monkeys                                                                            | 参考 |
| 4.2.3.1-2 | SBi-1278-175: A Pilot Acute Intravenous Toxicity Study of rFXIII in Young Adult Female Cynomolgus Monkeys                                                                              | 参考 |
| 4.2.3.1-3 | SBi-1249-175: An Acute Toxicity Study of Intravenous rFXIII in Young Adult Male and Female Cynomolgus Monkeys                                                                          | 参考 |
| 4.2.3.2   | 反復投与毒性試験                                                                                                                                                                               |    |
| 4.2.3.2-1 | NN209517: 5 Day Intravenous (Bolus) Administration Range-finding Study in the Rat with a 3 Day Observation Period                                                                      | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | NN209502: 28 Day Intravenous (Bolus) Administration Toxicity Study in the Rat with Two Comparator Arms Followed by a 14 Day Treatment-free Period                                      | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | path-exp-report-rat: Expert report rat                                                                                                                                                 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | SBi-1249-175: An Acute Toxicity Study of Intravenous rFXIII in Young Adult Male and Female Cynomolgus Monkeys                                                                          | 参考 |
| 4.2.3.2-5 | SBi-1394-175: A 14-Day Toxicity Study of rFXIII Administered by Intravenous Bolus Injection Once Daily to Cynomolgus Monkeys, with a 30-Day Recovery Period                            | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | SBi-1266-175: A Repeat-Dose Toxicity Study of rFXIII Administered by Intravenous Infusion to Male and Female Cynomolgus Monkeys, with a 4-week Recovery Period.                        | 評価 |
| 4.2.3.2-7 | NN205255: NN1841 recombinant FXIII: 27 Week Intermittent Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey Followed by an 8 Week Reversibility Period                            | 評価 |
| 4.2.3.2-8 | path-exp-report-monkey: Expert report monkey                                                                                                                                           | 評価 |
| 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    | NN205496: Local tolerance in rabbits 4 days after intravenous, perivenous and intraarterial injection                                           | 評価 |
| 4.2.3.6-2    | NN209504: Local tolerance in rabbits 4 days after intravenous, perivenous and intraarterial injection                                           | 評価 |
| 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  | HWA 2642-101: 28-Days Intravenous Toxicity Study of rFactor XIII in rats                                                                        | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2  | HWA 2642-100: 14-Days Intravenous Toxicity Study of rFactor XIII in Dogs                                                                        | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3  | HWA 2642-102: 14-Days Intravenous Range-Finding Study of rFactor XIII in Dogs                                                                   | 参考 |
| 4.2.3.7.7-4  | SNBL.002.02: A Dose Range-Finding Study of Recombinant Factor rFXIII Administered as a Single Intravenous Infusion in Female Cynomolgus Monkeys | 参考 |
| 4.2.3.7.7-5  | KHS91003: rFXIII Rat Toxicology 1: Toxicity of Batch F249124 rFXIII                                                                             | 参考 |
| 4.2.3.7.7-6  | KHS92001R: FXIII Rat Toxicology 2: Toxicity of Batch F249127 FXIII                                                                              | 参考 |
| 4.2.3.7.7-7  | KHS92002: rFXIII Rat Toxicology 3: Toxicity of Lower Doses of Batch F249124 rFXIII                                                              | 参考 |
| 4.2.3.7.7-8  | KHS92003: rFXIII Rat Toxicology 4 and 5: Toxicity of Batch F249124 and F249130 after Removal of rFXIIIa                                         | 参考 |
| 4.2.3.7.7-9  | KHS92004: rFXIII Rat Toxicology 6: Toxicity of rFXIII Batch F249124 after Removal of rFXIIIa                                                    | 参考 |
| 4.2.3.7.7-10 | KHS92005: Toxicity in Rats of rFXIII Spiked with rFXIIIa                                                                                        | 参考 |
| 4.2.3.7.7-11 | KHS92006: Acute Toxicity Of A Series Of rFXIII Batches                                                                                          | 参考 |
| 4.2.3.7.7-12 | KHS92007: Acute toxicity of rFXIII Batch FE92007Xs                                                                                              | 参考 |
| 4.2.3.7.7-13 | KHS92008: Toxicity of Neat rFXIII in Rats                                                                                                       | 参考 |
| 4.2.3.7.7-14 | KHS92011: Toxicity of Activated rFXIII in Rats: A summary                                                                                       | 参考 |

#### 4.3 参考文献

| 資料番号  | 表題                                                                                                                                                                   | 評価/参考 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.3-1 | Albisetti M. The fibrinolytic system in children. Semin Thromb Hemost 2003; 29(4): 339-47.                                                                           | -     |
| 4.3-2 | Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L Tollefsen DM et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70: 165-172. | -     |
| 4.3-3 | Andrew M, Paes B, Bowker J, Vegh P. Evaluation of an automated bleeding time device in the newborn. American Journal of Hematology 1990; 35: 275-277.                | -     |
| 4.3-4 | Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation to the hemostatic system during childhood. Blood 1992; 80(8): 1998-2005.                     | -     |
| 4.3-5 | Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. Thromb Haemost 1995; 21(4): 341-56.                                           | -     |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4.3-6  | Ariens RA, Lai TS, Weisel JW, et al. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. <i>Blood</i> 2002; 100: 743–754.                                                                                              | - |
| 4.3-7  | Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Itoh M, Yamashita M, Inamoto Y, Teao T. Studies on the role of adhesive proteins maintaining pregnancy. <i>Hormone research</i> 1998; 50 (suppl 2): 37-45.                                                           | - |
| 4.3-8  | Asahina T, Kobayashi T, Okada J, Goto J, Terao T. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development to cytotrophoblastic shell. <i>Placenta</i> 2000; 21: 388-393.                                                            | - |
| 4.3-9  | Ajzner E, Muszbek L. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency: a rebuttal. <i>J Thromb Haemost</i> 2004; 2: 2075–2077.                                                                                  | - |
| 4.3-10 | Bakker ENTP, Pistea A, VanBavel E. Transglutaminases in Vascular Biology: Relevance for Vascular Remodeling and Atherosclerosis. <i>J Vasc Res.</i> 2008; 45: 271–278                                                                                 | - |
| 4.3-11 | Bick RL, Arun B, Frenkel EP. Disseminated Intravascular Coagulation. <i>Haemostasis</i> 1999; 29: 111-134.                                                                                                                                            | - |
| 4.3-12 | Bishop PD, Teller DC, Smith RA, Lasser GW, Gilbert T, Seale RL. Expression, purification and characterization of human factor XIII in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . <i>Biochemistry</i> 1990; 29: 1861–1869.                                      | - |
| 4.3-13 | Blombäck B, Procyk R, Hessel B. Alternative pathways in blood coagulation. <i>Dev Biol Stand</i> 1987; 67: 157-62.                                                                                                                                    | - |
| 4.3-14 | Boda Z, Pfliegler G, Muszbek L, Tóth A, Adány R, Hársfalvi J, Papp Z, Tornai I, Rak K. Congenital Factor XIII Deficiency with multiple benign breast tumours and successful pregnancy with substitutive therapy. <i>Haemostasis</i> 1989 19: 348-352. | - |
| 4.3-15 | Bruhn HD, Bernsmeier R, Lück P, Zurborn KH, Christophers E. Influences of thrombin, factor XIII and fibronectin on the growth of tumor cells and leukemic cells in vitro. <i>Klin Wochenschr</i> 1983; 61: 209-11.                                    | - |
| 4.3-16 | Bruhn HD, Pohl J. Growth regulation of fibroblasts by thrombin, factor XIII and fibronectin. <i>Klin Wochenschr</i> 1981; 59: 145-6.                                                                                                                  | - |
| 4.3-17 | Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of literature. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> 2000; 55 (2): 103-108.                  | - |
| 4.3-18 | Camerer E, Qazi AA, Duong DN, Cornelissen I, Advincula R, Coughlin SR. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. <i>Blood</i> 2004; 104: 397-401.                                                           | - |
| 4.3-19 | Cesta MF. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. <i>Toxicologic Pathology.</i> 2006, 34:455–465.                                                                                                                                    | - |
| 4.3-20 | Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 2004; 89: F475-F478.                                                                                                                                              | - |
| 4.3-21 | Chamanza R. et al. Incidences and range of spontaneous findings in the cynomolgus monkeys used in toxicity studies. <i>Toxicologic Pathology.</i> 2010; 000: 1-16.                                                                                    | - |
| 4.3-22 | Cribb AE. Idiosyncratic reactions to sulfonamides in dogs. <i>JAVMA</i> 1989; 195 (11): 1612-1614.                                                                                                                                                    | - |
| 4.3-23 | Dardik R, Solomon A, Loscalzo J et al. Novel proangiogenic effect of factor XIII associated with suppression of thrombospondin 1 expression. <i>Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology</i> 2003; 23: 1472-7.                                | - |
| 4.3-24 | Dardik R, Loscalzo J, Eskaraev R, Inbal A. Molecular mechanisms underlying the proangiogenic effect of factor XIII. <i>Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology</i> 2005; 25: 526-32.                                                         | - |
| 4.3-25 | Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis. <i>J Thromb Haemost</i> 2006b; 4: 19-25.                                                                                                                                         | - |
| 4.3-26 | Dardik R, Leor J, Skutelsky E et al. Evaluation of the pro-angiogenic effect of factor XIII in heterotopic mouse heart allografts and FXIII-deficient mice. <i>J Thromb Haemost</i> 2006a; 95: 546-50.                                                | - |
| 4.3-27 | Dardik R, Krapp T, Rosenthal E, Loscalzo J, Inbal A. Effect of FXIII on monocyte and fibroblast function. <i>Cell Physiol Biochem</i> 2007; 19:113-20.                                                                                                | - |
| 4.3-28 | D'Argenio G, Grossman A, Cosenza V, Della Valle N, Mazzacca G, Bishop PD. Recombinant Factor XIII Improves Established Experimental Colitis in Rats. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 2000; 45(5): 987–997.                                     | - |
| 4.3-29 | Drevon-Gaillot E. et al. A review of background findings in cynomolgus monkeys from three different geographical origins. <i>Experimental and Toxicologic Pathology</i> 2006; 58: 77–88.                                                              | - |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4.3-30 | Elmore SA. Enhanced Histopathology of the Spleen. Toxicologic Pathology. 2006; 34:648-655.                                                                                                                                                                                                                                | - |
| 4.3-31 | Elmore SA. Histopathology of the Lymph Nodes. Toxicologic Pathology 2006; 34:425-454.                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 4.3-32 | EMA. Scientific discussion rFVIIa, NovoSeven®. 2005, 10 pages, dog p. 3.                                                                                                                                                                                                                                                  | - |
| 4.3-33 | EMA. Scientific discussion Desirudin, Revasc®. 2005, 10 pages, dog. p. 6.                                                                                                                                                                                                                                                 | - |
| 4.3-34 | Francis CW, Marder VJ. Rapid formation of large molecular weight alpha-polymers in cross-linked fibrin induced by high factor XIII concentrations. Role of platelet factor XIII. J Clin Invest 1987; 80: 1459-1465.                                                                                                       | - |
| 4.3-35 | Francis AH, Martin LG, Halderson GJ, Lahmers KK, Luther TY, Alperin DC, Hines SA. Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. Journal of the American Veterinary Medical Association 2007; 230 (6): 873-879.                                                       | - |
| 4.3-36 | Gopinath C. Pathology of toxic effect on the immune system. Inflamm. Res. 1996; 45 (suppl 2): S74-78.                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 4.3-37 | Greaves P. Histopathology of preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Elsevier Third edition 2007; Chapter IV. Haematopoietic and Lymphatic System, p 122.                                                                                                                   | - |
| 4.3-38 | Greaves P. Histopathology of preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Elsevier Second edition; 2000. Chapter VI. Cardiovascular System, p 278-282.                                                                                                                           | - |
| 4.3-39 | Greenberg CS, Miraglia CC. The effect of fibrin polymers on thrombin catalyzed plasma factor XIII formation. Blood 1985; 66: 466-469.                                                                                                                                                                                     | - |
| 4.3-40 | Greenberg CS, Achyuthan KE, Fenton JW. Factor XIIIa formation promoted by complexing of a-thrombin, fibrin and plasma factor XIII. Blood 1987; 69: 867-871.                                                                                                                                                               | - |
| 4.3-41 | Greenberg CS, Sane DC, Lai T-S. Factor XIII and Fibrin Stabilization. In: Colman RW, Clowers AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 316-334.                                      | - |
| 4.3-42 | Gunji Y, Ochiai T, Sakamoto K, Suzuki T, Nagata M, Nakajima K, Komori A, Asano T, Isono K, Hamaguchi K. Pathologic characteristics of vasculitis in renal transplant recipient dogs receiving immunosuppressive agents, FK 506, rapamycin, or RS-61443. Transplant. Proc. 1993; 25 (1): 752-753.                          | - |
| 4.3-43 | Ichinose A. Physiopathology and Regulation of Factor XIII. Thromb Haemost 2001; 86: 57-65.                                                                                                                                                                                                                                | - |
| 4.3-44 | Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. Seminars in thrombosis and hemostasis 2003; 29 (2): 171-174.                                                                                                                                                                                      | - |
| 4.3-45 | Inbal A, Dardik R. Role of coagulation factor XIII (FXIII) in angiogenesis and tissue repair. Pathophysiol Haemost Thromb. 2006; 35: 162-165.                                                                                                                                                                             | - |
| 4.3-46 | 医薬品添加物辞典2007, 日本医薬品添加物協会編, (株)薬事日報社. p.129-30                                                                                                                                                                                                                                                                             | - |
| 4.3-47 | Johansson PI, Jacobsen N, Viuff D, Olsen EHN, Rojkaer R, Andersen S, et al. Differential clot stabilising effects of rFVIIa and rFXIII-A2 in whole blood from thrombocytopenic patients and healthy volunteers. British journal of haematology 2008; 143: 559-569.                                                        | - |
| 4.3-48 | Jones HB, Macpherson A, Betton GR, Davis AS, Siddall R, Greaves P. Endothelin Antagonist-Induced Coronary and Systemic Arteritis in the Beagle Dog. Toxicologic Pathology 2003; 31 (3): 263-272.                                                                                                                          | - |
| 4.3-49 | Karges HE, Funk KA, Ronneberger H. Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals. Drug Research 1994 44: 793-797.                                                                                                                                                                                        | - |
| 4.3-50 | Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Talamatsu J, Kamiya T, Saito H. Congenital Factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 235-238.                                                                                                         | - |
| 4.3-51 | Kroes R, Renwick A G, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos J G, Wurtzen G. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology 2004; 42: 65-83. | - |
| 4.3-52 | Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental haemostasis: Pro- and anticoagulant systems during childhood. Seminars in thrombosis and hemostasis 2003; 29(4): 329-337.                                                                                                                                                      | - |
| 4.3-53 | Lauer P, Metzner HJ, Zettlmeißl G, Li M, Smith AG, Lathe R, et al. Targeted Inactivation of the Mouse Locus Encoding Coagulation Factor XIII-A: Hemostatic Abnormalities in Mutant Mice and Characterization of the Coagulation Deficit. Thromb Haemost. 2002; 88: 967-74                                                 | - |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4.3-54 | Lee SY, Chang SK, Lee IH, Kim YM, Chung SI. Depletion of Plasma Factor XIII Prevents Disseminated Intravascular Coagulation-induced Organ Damage. <i>Thromb Haemost</i> . 2001; 85(3): 464-469.                                                                            | - |
| 4.3-55 | Lewis KB, Teller DC, Fry J, Lasser GW, Bishop PD. Crosslinking kinetics of the Human Transglutaminase, Factor XIII[A2], Acting on Fibrin Gels and gamma-chain Peptides. <i>Biochemistry</i> 1997; 36(5): 995-1002.                                                         | - |
| 4.3-56 | Literature overview of FXIII Mechanism of Action                                                                                                                                                                                                                           | - |
| 4.3-57 | Liu W, Jawerth LM, Sparks EA, Falvo MR, Hantgan RR, Superfine R, Lord ST, Guthold M. Fibrin Fibers Have Extraordinary Extensibility and Elasticity. <i>Science</i> 2006; 313: 634-634.                                                                                     | - |
| 4.3-58 | Lovejoy AE, Reynolds TC, Visich JE, Butine MD, Young G, Belvedere M, Blain RC, Pederson SM, Ishak LM, Nugent D Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII-A2 administration in patients with congenital factor XIII deficiency. <i>Blood</i> 2006, 108: 57-62. | - |
| 4.3-59 | Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2011; 7(6): 330-9                                                                                                           | - |
| 4.3-60 | Michelson AD. Platelet Function in the Newborn. <i>Semin Thromb Hemost</i> 1998; 24: 507-512.                                                                                                                                                                              | - |
| 4.3-61 | Mosesson MW. Fibrinogen and Fibrin structure and functions. <i>J Thromb Haemost</i> 2005; 3: 1894-1904.                                                                                                                                                                    | - |
| 4.3-62 | Muszbek L, Ádány R, Szegedi G, Polgar J, Kávai M. Factor XIII of Blood Coagulation in Human Monocytes. <i>Thromb Res</i> . 1985; 37(3): 401-410.                                                                                                                           | - |
| 4.3-63 | Muszbek L, Haramura G, Polgár J. Transformation of cellular factor XIII into an active zymogen transglutaminase in thrombin-stimulated platelets. <i>Thromb Haemost</i> 1995; 73(4): 702-705.                                                                              | - |
| 4.3-64 | Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood Coagulation Factor XIII: Structure and Function. <i>Thromb Res</i> . 1999; 94: 271-305.                                                                                                                                                | - |
| 4.3-65 | Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona É. The Involvement of Blood Coagulation Factor XIII in Fibrinolysis and Thrombosis. <i>Cardiovasc &amp; Hematol Agents in Med Chem</i> . 2008; 6(3): 190-205.                                                                      | - |
| 4.3-66 | Nalesnik MA. Vascular Complications of Tacrolimus? <i>Medscape Transplantation</i> 2000 1(2).                                                                                                                                                                              | - |
| 4.3-67 | Nielsen VG, Gurley WQ, Burch TM. The Impact of Factor XIII on Coagulation Kinetics and Clot Strength Determined by Thrombelastography. <i>Anesth Analg</i> . 2004; 99: 120-123.                                                                                            | - |
| 4.3-68 | Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. <i>Cancer Res</i> . 1999; 59: 1295-300.                                                                                                     | - |
| 4.3-69 | Noll T, Wozniak G, McCarron K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Insette J, et al. Effect of Factor XIII on Endothelial barrier function. <i>J Exp Med</i> . 1999; 189(9): 1373-1382.                                                                                            | - |
| 4.3-70 | Nugent D. Prophylaxis in rare coagulation disorders – Factor XIII deficiency. <i>Thrombosis Research</i> 2006; 118 S1: S23-S28.                                                                                                                                            | - |
| 4.3-71 | Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Ross CR. Factor XIII deficiency: a rare cause of repeated abortions. <i>Singapore Med J</i> . 2004; 45 (4): 186-187.                                                                                                                 | - |
| 4.3-72 | Palumbo JS, Barney KA, Blevins EA et al. Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function. <i>J Thromb Haemost</i> 2008; 6: 812-9.                                                   | - |
| 4.3-73 | Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. <i>Blood</i> 2005; 105: 178-85.                                                                    | - |
| 4.3-74 | Pedersen NC. A review of immunologic diseases of the dog. <i>Veterinary immunology and immunopathology</i> 1999; 69: 251-342.                                                                                                                                              | - |
| 4.3-75 | Polgár J, Hidasi V, Muszbek L. Non-proteolytic activation of cellular protransglutaminase (placenta macrophage Factor XIII). <i>Biochem. J</i> . 1990; 267: 557-560.                                                                                                       | - |
| 4.3-76 | Ponce RA, Visich JE, Heffernan JK, Lewis KB, Pederson S, Lebel E, Andrew-Jones L, Elliott G, Palmer TE and Rogge MC. Preclinical safety pharmacokinetics of recombinant human factor XIII. <i>Toxicology Pathology</i> 2005; 33: 495-506.                                  | - |
| 4.3-77 | Ponce R, Armstrong K, Andrews K, Hensler J, Waggie K, Heffernan J, Reynolds T, Rogge M. Safety of Recombinant Human Factor XIII in a Cynomolgus Monkey Model of Extracorporeal. <i>Blood Circulation. Toxicology Pathology</i> 2005; 33(6): 702-710.                       | - |
| 4.3-78 | Procyk R, Bishop PD, Kudryk B. Fibrin Recombinant Human Factor XIII A-Subunit Association. <i>Thrombosis Res</i> . 1993; 71(2): 127-138.                                                                                                                                   | - |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4.3-79 | Quimby FW, Smith C; Brushwein M, Lewis RW. Efficacy of immunoserodiagnostic procedures in the recognition of canine immunologic disease. Am. J. Vet. Res. 1980; 41 (10): 1662-1666.                                                                                                          | - |
| 4.3-80 | Radek JT, Jeong J-M, Wilson J, Lorand L. Association of the A Subunits of Recombinant Placental Factor XIII with the Native Carrier B Subunits from Human Plasma. Biochemistry 1993; 32(14): 3527-3534.                                                                                      | - |
| 4.3-81 | Rodeghiero F, Castaman GC, Di Bona, Ruggeri M, Dini E. Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitute therapy. Blut 1987; 55: 45-48.                                                                                                         | - |
| 4.3-82 | Sakata Y, Aoki N. Significance of Cross-Linking of $\alpha$ 2-Plasmin Inhibitor to Fibrin in Inhibition of Fibrinolysis and in Hemostasis. J Clin Invest. 1982; 69: 536-542.                                                                                                                 | - |
| 4.3-83 | Salge U, Daubner E, Heiden M, Seitz R. Factor XIII does not stimulate growth of human cultured tumor cells. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:217-8.                                                                                                                                        | - |
| 4.3-84 | Schaal-Jensen R, Kiehr B, Boesen HT, Krabbe JS, Sommer C, Jacobsen H and Oleksiewicz MB. Characterization of high molecular weight plasma protein complexes induced by clotting factor rFXIII-treatment in the cynomolgus monkey. Journal of Thrombosis and haemostasis. 2007; 5: 2070-2078. | - |
| 4.3-85 | Schaub R, Garzone P, Bouchard P, Rup B, Keith J, Brinkhous K, Larsen G. Preclinical Studies of Recombinant Factor IX. Seminars in Haematology 1998; 36 (Suppl. 2): 28-32.                                                                                                                    | - |
| 4.3-86 | Seaman AJ, Malinov MR. Blood clotting in nonhuman primates. Laboratory Animal Care 1968; 18: 80-84.                                                                                                                                                                                          | - |
| 4.3-87 | Siebenlist KR, Meh DA, Mosesson MW. Protransglutaminase (Factor XIII) mediated crosslinking of fibrinogen and fibrin. Thromb Haemost 2001; 86: 1221-8.                                                                                                                                       | - |
| 4.3-88 | Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2007; 109(5): 1146-55.                                                                                    | - |
| 4.3-89 | Spoor MS, Radi ZA, Dunstan RW. Characterization of age- and gender related changes in the spleen and thymus from control cynomolgus macaques used in toxicity studies. Toxicology Pathology 2008; 36:695-704.                                                                                | - |
| 4.3-90 | Study number 5887. rFVIIa: Maximum Tolerated Dose by Intravenous Administration to Beagle dogs, study report.                                                                                                                                                                                | - |
| 4.3-91 | Tranholm M. MiTr02110.Liver Bleeding Model in rabbits: t-PA induced bleeding. Effect of rFVIIa + rFXIII in combination.                                                                                                                                                                      | - |
| 4.3-92 | Weisberg LJ, Shiu DT, Greenberg CS, Kan YW, Shuman MA. Localization of the gene for coagulation factor XIII a-chain to chromosome 6 and identification of sites of sythesis. J. Clin Invest 1987; 79: 649-652.                                                                               | - |
| 4.3-93 | Weisel JW, Litvinov RI. The Biochemical and Physical process of Fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008; 6(3): 161-180                                                                                          | - |
| 4.3-94 | Woo-Chan S. Idiopathic canine polyarteritis in control beagle dogs from toxicity studies. J. Vet. Sci. 2004; 5 (2): 147–150.                                                                                                                                                                 | - |
| 4.3-95 | World Health Organisation (WHO). Butylated hydroxytoluene (BHT). WHO Food Additives Series 18                                                                                                                                                                                                | - |
| 4.3-96 | Yee VC, Pedersen LC, Bishop PD, Stenkamp RE, Teller DC. Structural evidence that the activation peptide is not released upon thrombin cleavage of factor XIII. Thromb Res. 1995; 78(5): 389–397.                                                                                             | - |
| 4.3-97 | Yorifuji H, Anderson K, Lynch GW, Van De Water L, McDonagh J. Protein of Factor XIII: Differentiation Between Free B and Complexed B. Blood 1988; 72(5): 1645-1650.                                                                                                                          | - |
| 4.3-98 | Zaets SB, Xu DZ, Lu Q, Feketova E, Berezina TL, Gruda M, Malinina IV, Deitch EA, Olsen EHN. Recombinant Factor XIII Diminishes Multiple Organ Dysfunction in Rats Caused by Gut Ischemia-Reperfusion Injury. Shock 2009; 31: 621-626.                                                        | - |
| 4.3-99 | Zaets SB, Xu DZ, Lu Q, Feketova E, Berezina TL, Malinina IV, Deitch EA, Olsen EHN. Recombinant Factor XIII eliminates experimental trauma-haemorrhagic shock-induced multiple organ dysfunction. Submitted for publication in Shock April-2010.                                              | - |

## 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                                                                                                                                                                                                     | 評価/参考 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 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                                                                                                                                                                                |       |
| 5.3.1.2-1  | NN1841-3788<br>A single centre, randomised, double-blind, cross-over trial in healthy male subjects investigating bioequivalence and pharmacokinetics of rFXIII (Avecia DS) to rFXIII (Novo Nordisk DS) | 評価    |
| 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  | NN0665-979-A<br>Determination of anti-FXIII Antibodies in Human plasma (EDTA) Using ELISA                                                                                                               | 参考    |
| 5.3.1.4-2  | NN0665-979-B<br>Determination of the Isotype and Cross reactivity of anti-FXIII Antibodies in Human plasma (EDTA) Using ELISA                                                                           | 参考    |
| 5.3.1.4-3  | Covance 0665-976<br>Analysis of Human Plasma (EDTA) Samples from a Phase 3 Clinical Study for the Detection of Factor XIII subunit A2B2 Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)                 | 参考    |
| 5.3.1.4-4  | Covance 0665-977<br>Analysis of Human Plasma (EDTA) Samples from a Phase 3 Clinical Study for the Detection of Factor XIII subunit Total A2 Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)             | 参考    |
| 5.3.1.4-5  | Covance 0665-978<br>Analysis of Human Plasma (EDTA) Samples from a Phase 3 Clinical Study for the Detection of Factor XIII subunit FreeB Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)                | 参考    |
| 5.3.1.4-6  | NN209127<br>Analysis of anti-FXIII inhibitors in antibody screening positive samples from Trial ID: F13CD-1725                                                                                          | 参考    |
| 5.3.1.4-7  | VAL-10025<br>Validation of the ELISA to detect anti-rFXIII antibody in human plasma                                                                                                                     | 参考    |
| 5.3.1.4-8  | NN206140<br>Validation of an ELISA for the Detection of anti-FXIII Antibodies in Human plasma (EDTA) and Primate serum Using ELISA                                                                      | 参考    |
| 5.3.1.4-9  | NN208239<br>Validation of NN1841 neutralising antibody assay for human FXIII deficient plasma                                                                                                           | 参考    |
| 5.3.1.4-10 | NN8223273-A<br>Determination of anti-FXIII Antibodies in Human plasma (EDTA) Using ELISA (NN1841-3788)                                                                                                  | 参考    |
| 5.3.1.4-11 | NN8223273-B<br>Determination of the Isotype and Cross reactivity of anti-FXIII Antibodies in Human plasma (EDTA) Using ELISA (NN1841-3788)                                                              | 参考    |
| 5.3.1.4-12 | VAL-10005<br>Validation of the Berichrom® FXIII Assay with Precision Biologics Standard Plasma Pool (Lot 7080)                                                                                          | 参考    |
| 5.3.1.4-13 | 2209-XXX<br>Factor XIII Assay preformed on the Cobas Mira to client number 2209/XXX specification                                                                                                       | 参考    |
| 5.3.1.4-14 | NN208311<br>Validation of a FXIII Activity Assay (Berichrom) for use in Human EDTA Plasma                                                                                                               | 参考    |
| 5.3.1.4-15 | NN210267<br>Partial validation of a FXIII activity assay (modified Berichrom) for use in normal human EDTA plasma                                                                                       | 参考    |
| 5.3.1.4-16 | VAL 10030<br>Validation of an ELISA to quantitate total FXIII A2 in human plasma                                                                                                                        | 参考    |

|            |                                                                                                                                                                                                |    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.1.4-17 | NN205512<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of Factor XIII Total A2 Sub Unit in Human Plasma (EDTA) using ELISA                                                       | 参考 |
| 5.3.1.4-18 | VAL-10010<br>Validation of an ELISA to Quantitate FXIII (A2B2) tetramer in human plasma                                                                                                        | 参考 |
| 5.3.1.4-19 | NN205514<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of Factor XIII A2B2 Sub Unit in Human Plasma (EDTA) using ELISA                                                           | 参考 |
| 5.3.1.4-20 | VAL-10011<br>Validation of an ELISA to Quantitate FXIII free B in human plasma                                                                                                                 | 参考 |
| 5.3.1.4-21 | NN205516<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of Factor XIII FreeB Sub Unit in Human Plasma (EDTA) using ELISA                                                          | 参考 |
| 5.3.1.4-22 | NN205333<br>Validation of three Analytical Methods for the Determination of Factor XIII in Monkey Plasma (EDTA) using ELISA                                                                    | 参考 |
| 5.3.1.4-23 | 2209/3-D0140<br>Validation of three analytical methods for the determination of factor XIII in human plasma using ELISA                                                                        | 参考 |
| 5.3.1.4-24 | NN206110<br>Non-Regulatory Assessment of Recovery and Dilutional Linearity of Factor XIII in Monkey and Human Plasma (EDTA) using ELISA                                                        | 参考 |
| 5.3.1.4-25 | NN209177<br>Validation of a FXIII activity assay (REA-chrom) for use in human EDTA plasma                                                                                                      | 参考 |
| 5.3.1.4-26 | NN209015<br>Incurred Sample Reproducibility of FXIII Activity in Samples from Trial F13CD-1725                                                                                                 | 参考 |
| 5.3.1.4-27 | NN210347<br>Incurred Sample Reproducibility of FXIII Activity in Samples from Trial NN1841-3788                                                                                                | 参考 |
| 5.3.1.4-28 | NN207135<br>Long Term Stability of rFXIII Spiked in Human EDTA Plasma                                                                                                                          | 参考 |
| 5.3.1.4-29 | NN206025<br>Assessment of Stability of Three Factor XIII Sub-units in Monkey Plasma (EDTA) and Human Plasma (EDTA) using ELISA                                                                 | 参考 |
| 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                                                                                                                                                                        |    |
| 5.3.3.1-1  | F13-1661<br>A Randomized, placebo-controlled single-dose, double-blind study of the safety and pharmacokinetics of recombinant factor xIII in healthy volunteers                               | 評価 |
| 5.3.3.1-2  | F13-1662<br>A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII Administration in Healthy Volunteers                | 評価 |
| 5.3.3.1-3  | NN1810-3733<br>A Randomised, Placebo-controlled Single-dose, Parallel-group, Double-blind Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Healthy Japanese Subjects | 評価 |
| 5.3.3.2    | 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書                                                                                                                                                                           |    |
| 5.3.3.2-1  | F13-1663<br>A Phase 1 Escalating Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients with Congenital Factor XIII Deficiency                                   | 評価 |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.3.2-2 | F13CD-3760<br>A Phase 3b Trial Investigating the Pharmacokinetics and Safety Profile of a Single Intravenous Dose of rFXIII in Pediatric (1 to less than 6 Years Old) Subjects with Congenital FXIII A-subunit Deficiency.                                                                               | 評価 |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|           | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| 5.3.5.1-1 | F13CD-1725<br>A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency                                                                            | 評価 |
| 5.3.5.2   | 非対照試験報告書                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 5.3.5.2-1 | F13CD-3720<br>A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency                                                                                        | 評価 |
| 5.3.5.2-2 | F13CD-3835<br>A Multi-Centre, Multinational, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Safety and Efficacy of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Pediatric Subjects with Congenital Factor XIII A-subunit Deficiency - Safety Extension Trial to F13CD-3760. | 参考 |
| 5.3.5.3   | 複数の試験成績を併せて解析した報告書                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|           | 該当資料なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| 5.3.5.4   | その他の臨床試験報告書                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
| 5.3.5.4-1 | F13CARD-1660<br>A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Escalation Trial on Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Patients Following First Time Myocardial Revascularization Requiring Cardiopulmonary Bypass                                    | 参考 |
| 5.3.5.4-2 | NN1810-3540<br>A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Trial on Efficacy and Safety of FXIII Replenishment with two different Doses of Recombinant Factor XIII following Cardiopulmonary Bypass Surgery                                                                             | 参考 |
| 5.3.5.4-3 | NN1814-3868<br>Use of rFXIII in treatment of congenital FXIII deficiency, a prospective multi-centre observational study (Protocol only)                                                                                                                                                                 | 参考 |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| 5.3.7.1   | 主要な試験の症例一覧表                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
| 5.3.7.1-1 | 症例一覧表 (試験番号:F13CD-1725)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -  |
| 5.3.7.1-2 | 症例一覧表 (試験番号:F13CD-3720)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -  |
| 5.3.7.2   | 患者ごとの副作用一覧表                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
| 5.3.7.2-1 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:NN1841-3788)                                                                                                                                                                                                                                                                           | -  |
| 5.3.7.2-2 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:NN1810-3733)                                                                                                                                                                                                                                                                           | -  |
| 5.3.7.2-3 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:F13CD-1725)                                                                                                                                                                                                                                                                            | -  |
| 5.3.7.2-4 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:F13CD-3720)                                                                                                                                                                                                                                                                            | -  |
| 5.3.7.2-5 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:F13CD-3760)                                                                                                                                                                                                                                                                            | -  |
| 5.3.7.2-6 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:F13CARD-1660)                                                                                                                                                                                                                                                                          | -  |

|           |                                 |   |
|-----------|---------------------------------|---|
| 5.3.7.2-7 | 患者ごとの副作用一覧表 (試験番号:NN1810-3540)  | - |
| 5.3.7.3   | 重篤な有害事象一覧表                      |   |
| 5.3.7.3-1 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:NN1841-3788)   | - |
| 5.3.7.3-2 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:NN1810-3733)   | - |
| 5.3.7.3-3 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:F13CD-1725)    | - |
| 5.3.7.3-4 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:F13CD-3720)    | - |
| 5.3.7.3-5 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:F13CD-3760)    | - |
| 5.3.7.3-6 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:F13CARD-1660)  | - |
| 5.3.7.3-7 | 重篤な有害事象一覧表 (試験番号:NN1810-3540)   | - |
| 5.3.7.4   | 臨床検査値異常変動一覧表                    |   |
| 5.3.7.4-1 | 臨床検査値異常変動一覧表 (試験番号:NN1841-3788) | - |
| 5.3.7.4-2 | 臨床検査値異常変動一覧表 (NN1810-3733)      | - |
| 5.3.7.4-3 | 臨床検査値異常変動一覧表 (F13CD-1725)       | - |
| 5.3.7.4-4 | 臨床検査値異常変動一覧表 (F13CD-3720)       | - |
| 5.3.7.4-5 | 臨床検査値異常変動一覧表 (F13CD-3760)       | - |
| 5.3.7.4-6 | 臨床検査値異常変動一覧表 (F13CARD-1660)     | - |
| 5.3.7.4-7 | 臨床検査値異常変動一覧表 (NN1810-3540)      | - |

#### 5.4 参考文献

| 資料番号   | 表 題                                                                                                                                                                                                                                                                           | 評価/参考 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5.4-1  | Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM, Jublirer SJ, Arden D, Anderson V et al. Rare bleeding disorder registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004; 2(2):248-256.                                           | -     |
| 5.4-2  | Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. Br J Haematol 1999; 107(3):468-484.                                                                                                                                                                                          | -     |
| 5.4-3  | Ariens RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. Blood 2002; 100(3):743-754.                                                                                                          | -     |
| 5.4-4  | Bjoerkman S, Oh M, Spotts G et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood 2012; 119: 612-8.                                                                                              | -     |
| 5.4-5  | 血液製剤調査機構だより、No. 138、平成25年12月発行、公益財団法人血液製剤調査機構                                                                                                                                                                                                                                 | -     |
| 5.4-6  | 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. Haemophilia 2004; 10(5):593-628.                      | -     |
| 5.4-7  | de Jager T, Pericleous L, Hensen M, Kokot-Kierepa M, Naderi M, Karimi M. The burden and management of FXIII deficiency. Haemophilia 2014; 20(4):1-8                                                                                                                           | -     |
| 5.4-8  | Di-Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia 2001; 7 Suppl 1:16-22.                                                                                                   | -     |
| 5.4-9  | Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. Semin Thromb Hemost 1996; 22(5):419-425.                                                                                                                             | -     |
| 5.4-10 | European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010.                                                                                                                                     | -     |
| 5.4-11 | Greenberg CS, Sane DC, Lai T-S. Factor XIII and Fibrin Stabilization. In: Colman RW, Clowers AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 317-334. | -     |
| 5.4-12 | 血液凝固異常症全国調査、平成25年度報告書、平成26年3月発行、公益財団法人エイズ予防財団                                                                                                                                                                                                                                 | -     |
| 5.4-13 | Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. Haemophilia 2008; 14(6):1190-1200.                                                                                                                                                                                                 | -     |
| 5.4-14 | Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. Semin Thromb Hemost 2003; 29(2):171-174.                                                                                                                                                              | -     |
| 5.4-15 | Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, Schroeder V, Muszbek L, Ariens RA et al. International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. Thromb Haemost 2007; 97(6):914-921.                                                                    | -     |
| 5.4-16 | Ivaskevicius V, Windyga J, Baran B, Schroeder V, Junen J, Bykowska K et al. Phenotype-genotype correlation in eight Polish patients with inherited Factor XIII deficiency: identification of three novel mutations. Haemophilia 2007; 13(5):649-657.                          | -     |
| 5.4-17 | Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Problems relating to the laboratory diagnosis of factor XIII deficiency: a UK NEQAS study. J Thromb Haemost 2003; 1(12):2603-2608.                                                                                               | -     |
| 5.4-18 | Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35(4):426-438.                                                                                                                                                                    | -     |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 5.4-19 | Lawrie AS, Green L, Mackie IJ, Liesner R, Machin SJ, Peyvandi F. Factor XIII--an under diagnosed deficiency--are we using the right assays? Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2010; 8(11):2478-2482.                                                   | - |
| 5.4-20 | Liu W, Jawerth LM, Sparks EA, Falvo MR, Hantgan RR, Superfine R et al. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. Science 313(5787):634-2006.                                                                                                | - |
| 5.4-21 | Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. Haemophilia 2010; 16(2):316-321.                                                         | - |
| 5.4-22 | Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(8):1687-1693.                                                                                              | - |
| 5.4-23 | Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost 2005; 3(8):1894-1904.                                                                                                                                                               | - |
| 5.4-24 | Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombosis. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2008; 6(3):190-205.                                                                               | - |
| 5.4-25 | Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. Thromb Res 1999; 94(5):271-305.                                                                                                                                             | - |
| 5.4-26 | Nielsen VG, Gurley WQ, Burch TM. The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. Anesth Analg 2004; 99(1):120-123.                                                                                         | - |
| 5.4-27 | Nugent DJ. Prophylaxis in rare coagulation disorders -- factor XIII deficiency. Thromb Res 2006; 118 Suppl 1:S23-S28.                                                                                                                                            | - |
| 5.4-28 | Nugent D. Corifact™/Fibrogammin® P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. Thrombosis Research 2012; 130S2:S12-S14.                                                         | - |
| 5.4-29 | Peyvandi F. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012; 10:615-621.                                                              | - |
| 5.4-30 | Radek JT, Jeong JM, Wilson J, Lorand L. Association of the A subunits of recombinant placental factor XIII with the native carrier B subunits from human plasma. Biochemistry-US 1993; 32(14):3527-3534.                                                         | - |
| 5.4-31 | Report on the Annual Global Survey 2012. World Federation of Hemophilia.                                                                                                                                                                                         | - |
| 5.4-32 | Reynolds TC, Butine MD, Visich JE, Gunewardena KA, Macmahon M, Pederson S et al. Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of single-dose rFXIII administration to healthy volunteers. J Thromb Haemost 2005; 3: 922-8.                                       | - |
| 5.4-33 | Sakata Y, Aoki N. Significance of cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. J Clin Invest 1982; 69(3):536-542.                                                                                       | - |
| 5.4-34 | Schaal-Jensen R, Kiehr B, Boesen HT, Krabbe JS, Sommer C, Jacobsen H et al. Characterization of high molecular weight plasma protein complexes induced by clotting factor rFXIII-treatment in the cynomolgus monkey. J Thromb Haemost 2007; 5(10):2070-2078.     | - |
| 5.4-35 | UK electronic Medicines Compendium.<br><a href="http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/405/SPC/Fibrogammin+P/2010">http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/405/SPC/Fibrogammin+P/2010</a> .                                                                   | - |
| 5.4-36 | US Food and Drug Administration (FDA). United States (US) Code of Federal Regulations (CFR) relating to bioequivalence trials, 21 CFR, part 320.                                                                                                                 | - |
| 5.4-37 | Visich JE, Zuckerman LA, Butine MD, Gunewardena KA, Wild R, Morton KM et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII in healthy volunteers: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study. Thromb Haemost 2005; 94(4):802-807. | - |
| 5.4-38 | Weisel JW, Litvinov RI. The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2008; 6(3):161-180.                                                               | - |
| 5.4-39 | Yorifuji H, Anderson K, Lynch GW, Van-de W, McDonagh J. B protein of factor XIII: differentiation between free B and complexed B. Blood 1988; 72(5):1645-1650.                                                                                                   | - |
| 5.4-40 | 吉田信一, 福江英尚, 杉村大作, 他.<br>先天性第XIII因子aサブユニット欠損症に対する第XIII因子濃縮製剤の定期予防輸注の有効性.<br>日本輸血学会雑誌1996; 42(2):173-177.                                                                                                                                                          | - |