イスパロクト静注用 500/1000/1500/2000/3000
（ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え））に関する資料

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

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧....4
1.5.1 起原又は発見の経緯....5
1.5.1.1 血友病 A と血液凝固第 VIII 因子の補充療法....5
1.5.2 開発の経緯....8
1.5.2.1 日本の規制当局（PMDA）との協議....9
1.5.2.1.1 医薬品第 II 相試験終了後相談....9
1.5.2.1.2 医薬品追加相談 10
1.5.3 品質....12
1.5.4 非臨床....13
1.5.5 臨床....15
1.5.5.1 臨床データパッケージ....15
1.5.5.2 臨床試験の概略....19
1.5.5.2.1 臨床薬理試験［3776 試験、3859 試験（主要期間）、3885 試験（主要期間）、4033 試験］..19
1.5.5.2.2 第 3 相臨床試験［3859 試験（主要期間及び延長期間）、3860 試験、3885 試験（主要期間及び延長期間）］ 19
1.5.6 日本の臨床現場における有用性....22
参考文献....24

図目次

ページ

図 1.5-1　開発の経緯図 8
図 1.5-2　臨床開発プログラムにおける患者の流れ 18

表目次

ページ

表 1.5- 1　日本で承認・販売されている rFVIII 製剤及びその定期補充療法時の用法・用量一覧 7
表 1.5- 2　臨床データパッケージ 16

略語一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
C_{30min}	:	FVIII activity 30 min post dosing（投与後 30 分の血漿中 FVIII 活性）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIIIa	:	activated coagulation factor VIII（活性型血液凝固第 VIII 因子）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis （国際血栓止血学会）
pdFVIII	:	plasma-derived coagulation factor VIII（血漿由来血液凝固第 VIII 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PPQ	:	Process Performance Qualification（工程稼働性能適格性の確認）
rFVIII	:	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
vWF	:	Von Willebrand factor（フォンヴィレブランド因子）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

臨床試験の表記：
本概括評価では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合「3859 試験」と表記する））。

1.5.1　起原又は発見の経緯

ツロクトコグ アルファ ペゴル（以下、「本剤」と記載する）は、本邦で既に承認を取得している「ノボエイト®静注用」の有効成分ツロクトコグ アルファを中間体として製造したペグ化遺伝子組み換え型血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤である。すなわち、切断型 B ドメインを有するツロクトコグ アルファ固有の B ドメインの O 型糖鎖を介して 1 つの 40kDa ポリエチレングリコール（PEG）分子を共有結合[1,2]することにより半減期を延長した rFVIII 製剤であり、無血清で製造されたタンパクである。

本剤は血友病 A 患者の定期補充療法に対して、非修飾型 FVIII 製剤と比較してより負担が少なく、より高い血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性レベルを長時間維持することができる利便性の高い治療選択肢として開発された。

1.5.1.1　血友病 A と血液凝固第 VIII 因子の補充療法

血友病 A は、重篤かつ生命を脅かす出血性疾患であり、血友病 A の原因は、X 染色体の長腕に位置する FVIII 遺伝子の変異である。血友病 A は出生男児の約 5000 人に 1 人の割合で発現する希少疾患[3]であり、最もよくみられる臨床症状は、関節内出血である。標的関節と呼ばれる同一関節における繰り返しの出血は治癒の妨げとなり、慢性炎症や筋骨格痛を引き起こす結果、可動域の制限や QOL の低下に繋がる可能性がある[4]。血友病 A は内因性の血漿中 FVIII 活性により「重症型（1%未満）」、「中等症型（1～5%）」又は「軽症型（5%超）」に分類され、一般的に FVIII 活性と出血の重症度には相関がある [3]。重症型血友病 A 患者では FVIII の欠乏により正常な止血が十分に行われず、頻回の自然出血や時に生命を脅かす出血を繰り返すことにより、関節損傷とそれによる機能障害をきたす。2017 年度の血液凝固異常症全国調査[5]では、日本での血友病 A 患者 5326 人の内、重症度が報告された 2393 人では重症型患者は 1573 人と報告されている。

血友病 A に対する治療法には、定期補充療法と出血時治療の 2 種類がある。さらに、手術では、創傷治療が完治するまでの間、止血のための十分な血漿中 FVIII 活性を維持するために、FVIII 製剤の複数回投与及び／又は持続注入が必要となる。

出血時治療は、臨床的に明らかな出血が発現した際に行う治療である。出血時治療の目的は、可能な限り早く出血を止めることで、長期間に渡る筋骨格系の損傷を防ぐことである。しかし、出血が止まったとしても、それまでに不可逆的な組織損傷が起きている場合がある。また、残留血液が関節に対して長時間に渡り有害な影響を及ぼす可能性もある。関節出血に対して、世界血友病連盟（WFH）は、1～2 日間は FVIII 活性を 40～60%に維持し、症状が持続する場合には、さらに長期間維持することを推奨している [3]。

定期補充療法は、予期される出血を防ぐために FVIII 製剤を非出血時に長期間にわたり定期的に静脈内注射する治療法である。以前の血友病治療は、出血時に注射を行う「出血時治療」が主流だったが、現在では定期補充療法が標準治療となりつつある。定期補充療法は出血回数を減少させることで関節

障害を防ぐとともに、すでに起こってしまった関節障害の進行を遅らせることが可能と考えられ、出血リスクを最大限に予防する治療法として世界的に広く推奨されている[3]。また、血友病患者に対する止血治療ガイドライン[6]においても、小児患者に対する定期補充療法のみならず、成人患者に対する定期補充療法の有用性が示されており、重症の成人患者にはライフスタイルを考慮しつつ、定期補充療法を行うことが推奨されている。

従来、血友病 A における定期補充療法の目標は、自然出血を最小限に抑えるために、FVIII 活性を 1%超に維持することとされてきた。しかしながら、近年、FVIII 活性 1%では自然出血及び関節損傷を予防するのに十分でないと認識されている[7,8,9]。出血の起こりやすさは患者による違いが非常に大きく、遺伝的要因、補充因子への反応性、身体活動量及び関節の健康状態に応じて、より高い FVIII 活性が必要となる[10,11]。一度関節損傷が起こると、その後に症候性出血が発現しなかったとしても、無症候性の微小出血が関節に影響を及ぼし、生涯にわたって関節損傷が進行する可能性がある[12,13,14,15]。理想的な定期補充療法は、重度の関節損傷の発症及び進展を防止するために、投与間隔におけるすべての期間を通じて高い FVIII 活性を維持すること、及び治療による負担を軽減することである。

非修飾型 FVIII 製剤による定期補充療法では、十分な FVIII 活性レベルを維持するために、アクセスの難しい静脈に頻回注射（隔日、週 3 回又は週 2 回）が必要であり、また 1 回の注射にも時間を要するために、定期補充療法は大きな負担となっている[16,17,18]。このため、非修飾型 FVIII 製剤による定期補充療法のコンプライアンスは概して良好であるとは限らず、頻回な注射スケジュールによる低コンプライアンスは、FVIII 製剤による定期補充療法が失敗する原因の 1 つとして挙げられている。

より少ない頻度で治療が可能となることは、定期補充療法の全体的な負担を軽減する可能性があり、近年の半減期延長型 FVIII 製剤開発により、より少ない投与頻度で、より高い FVIII 活性を維持することが可能になってきている。2018 年 8 月 31 日時点の本邦で承認されている rFVIII 製剤と、添付文書における定期補充療法時の用法・用量は以下の通りである（表 1.5- 1 参照）。

表 1.5- 1　　日本で承認・販売されている rFVIII 製剤及びその定期補充療法時の用法・用量一覧

販売名（製造販売業者）	定期補充療法時の投与頻度	備考欄
アドベイト静注用 250/500/1000/1500/2000/3000 (シャイアー・ジャパン株式会社)	該当なし	
コージネイト®FS バイオセット注 250/500/1000/2000 (バイエル薬品株式会社)	該当なし	
コバールトリイ R 静注用 250/500/1000/2000/3000 (バイエル薬品株式会社)	20-40 IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与 12 歳以下の小児：25-50 IU/kg を週 2 回、週 3 回又は隔日投与	
ノボエイト®静注用 250/500/1000/1500/2000/3000 (ノボノルディスクファーマ株式会社)	20-40 IU/kg を隔日投与、又は 20-50 IU/kg を週 3 回投与 12 歳未満の小児：25-50 IU/kg を隔日投与、又は 25-60 IU/kg を週 3 回投与	
エイフスチラ®静注用 250/500/1000/1500/2000/2500/3000 (CSL ベーリング株式会社)	20-50 IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与	
イロクテイト®静注用 250/500/750/1000/1500/2000/3000（バイオベラティブ・ジャパン株式会社)	1 日目に 25 IU/kg、4 日目に 50 IU/kg から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 25〜65 IU/kg、投与間隔は 3 〜 5 日の範囲で適宜調節。週 1 回の投与を行う場合は、65 IU/kg を投与。	半減期延長型製剤
アディノベイト静注用 500/1000/2000 アディノベイト静注用キット 250/500/1000/1500/2000/3000 (シャイアー・ジャパン株式会社)	成人及び 12 歳以上の小児：40-50 IU/kg を週 2 回投与。患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。 12 歳未満の小児：40-60 IU/kg を週 2 回投与。患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。	半減期延長型製剤

1.5.2　開発の経緯

本剤は、本邦で既に承認を取得している「ノボエイト®静注用」の有効成分ツロクトコグ アルファを中間体として開発されたペグ化 rFVIII 製剤である。

本剤は rFVIII の B ドメインに PEG が付加されているため、損傷部位でトロンビンにより活性化されることで PEG が遊離し、内因性 FVIIIa と同様の分子形態の FVIIIa になり、止血作用を示す。

親水性ポリマー、例えば PEG を用いたタンパク質の修飾（PEG 化）は、タンパク質の循環半減期を延長する目的で確立した手法であり、既に数種類のタンパク質医薬品が上市されている。本剤は、ノボエイト®の有効成分であるツロクトコグアルファ分子の B ドメインに存在する O 型糖鎖を選択的に修飾する部位特異法を用いた半減期延長 rFVIII 製剤である。

本剤の開発プログラムについては、各規制当局〔米国食品医薬品局（FDA、米国）、欧州医薬品庁（EMA、欧州）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA、日本）など〕と協議し、科学的助言を得て開発を行った。開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

本剤は凍結乾燥品であり、生理食塩液を用いて溶解した後、静脈内に投与する。ノボノルディスク社は、500 IU、1000 IU、1500 IU、2000 IU 又は 3000 IU の 5 種類のツロクトコグ アルファ ペゴル製剤（薬剤バイアル）を開発した。併せて、いずれの製剤に対しても使用できる専用溶解液シリンジを開発した。いずれかの製剤の薬剤バイアルとガラス製シリンジ（プレフィルドシリンジ）に生理食塩液を充てんした専用溶解用液シリンジを組み合わせた製品として発売することを計画している。欧州及び米国において 2018 年 2 月 27 日、スイスにおいて 2018 年 5 月 9 日、カナダにおいて 2018 年 7 月 23 日に本剤の製造販売承認を申請しているが、2018 年 8 月 31 日時点において承認を取得した国はない。

試験項目	試験期間
非臨床試験	
薬効薬理試験	
安全性薬理試験	
薬物動態試験	
毒性試験	
臨床試験	
第1相　NN7088-3776	
第3相　NN7088-3859	
主要期間	
延長期間パート1	
延長期間パート2	
第3相　NN7088-3860	
第3相　NN7088-3885	
主要期間	
延長期間	
第1相　NN7088-4033	
第3相　NN7088-3908	
第3相　NN7088-4410	

図 1.5-1　　開発の経緯図

1.5.2.1 日本の規制当局（PMDA）との協議

欧米の規制当局と同様に、本剤の開発について PMDA に対し、対面助言を実施した。計 2 回の相談の概略を以下に示す（詳細は Module1.13 に添付の相談記録を参照）。

1.5.2.1.1 医薬品[redacted]相談

日本における[redacted]臨床試験開始に際し、[redacted]、[redacted]の[redacted]の適切性及び非臨床プログラムの適切性に関して、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#P[redacted]）を実施した。その結果、以下の助言を得た。

[redacted]試験（NN7088-[redacted]）の[redacted]

- 症例毎の[redacted]期間の差異が、本剤の[redacted]における有効性評価に影響を与える可能性が否定できないことから、[redacted]の[redacted]により本剤の[redacted]効果を評価することが適切とは判断できない。[redacted]群の症例毎の[redacted]期間は原則として[redacted]ヵ月とする必要がある。可能な限り多くの日本人被験者における[redacted]を検討すること。
- 提示されたエンドポイントの設定は受け入れ可能であるが、本試験を基に[redacted]の効能・効果の取得を考えるのであれば、本試験の[redacted]における有効性もプライマリーエンドポイントとして評価することが適切である。
- 一定の上限を設定してインヒビター発生率を評価する方法自体は受け入れ可能だが、インヒビター発生率の上限を「[redacted]%」と設定することの根拠を、臨床的意義を踏まえて説明すること。
- 文献上のデータに基づき目標止血成功率を「[redacted]%」と設定したことの妥当性及び目標止血成功率に対してマージンを「[redacted]%」と設定したことの根拠が不明である。少なくとも当該文献上で示された成功率を目標止血成功率と設定することが適切である。また、目標止血成功率に対するマージンは、臨床的意義を踏まえて設定する必要がある。
- 本剤の[redacted]の効果を評価するにあたっては、出血頻度には個人差があること、本剤の対象患者数、臨床試験の実施可能性等を踏まえた上で 適切な対照群を設定すべきと考える。

[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]

[redacted]の止血効果を適確に評価できるように、[redacted]を十分に検討すること。その上で、被験者の安全性を担保できるのであれば、[redacted]試験の[redacted]について特段の異論はない。

[redacted]の[redacted]

過去の臨床試験の実績を踏まえ、日本人症例数をより多く組み入れることを検討し、本剤の[redacted]及び[redacted]作用のリスク評価が十分であるか、非臨床試験の成績、本剤の特性及び薬理作用、臨床試験結果、既存の FVIII 製剤に係る臨床報告等を基に説明すること。

<u>非臨床プログラム</u>

本試験の開始及び本剤の承認申請にあたり、提示された非臨床試験に特段の不足はない。

PMDA 等規制当局の助言に基づき[redacted]について検討した後、[redacted]年に[redacted]臨床試験（[redacted]試験：[redacted] 試験、[redacted]試験：[redacted] 試験）が開始された。

1.5.2.1.2 医薬品[redacted]相談

[redacted]臨床試験（NN7088-[redacted]）では、実施中である本剤の[redacted]投与の有効性及び安全性を検討する[redacted]に加え、新たに[redacted]治療として[redacted]投与の安全性及び有効性を検討する[redacted]（[redacted]及び[redacted]）の[redacted]を予定している。本[redacted]に伴う[redacted]の[redacted]及び本剤投与後の[redacted]に関して、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）を実施した。その結果、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]の[redacted]資料として、[redacted]試験の[redacted]及び[redacted]の結果を利用することは可能であるが、[redacted]的に[redacted]を[redacted]する手順は適切ではなく、[redacted]に必要な検討内容を組み入れた試験計画とする、あるいは、[redacted]を別の試験として計画するべきである。
- [redacted]試験の[redacted]及び[redacted]の成績に基づき、[redacted]時の[redacted]治療に関する[redacted]を設定できる可能性はあるが、以下の検討が必要である。
  - ➢ 組入れ基準を根拠に、「[redacted]で[redacted]患者」の定義を、[redacted]の出血回数が[redacted]回以下とすることが予想されるものの、実地医療での当該設定の適切性、適切な投与開始の判断及び必要な注意事項についての検討
  - ➢ 本剤[redacted]投与時の年間出血回数が、[redacted]の値に比べ増加した場合等[redacted]U/kg 投与の意義が認められない場合の評価・判断に関する検討
- 相談時点では、確定的な意見ではないが、提示された[redacted]により[redacted]が行える可能性はある。

<u>本剤投与後の[redacted]</u>

[redacted]の測定は、[redacted]（[redacted]）法（[redacted]法）又は[redacted]法により実施されており、日本を含む臨床の現場では[redacted]法が広く用いられている。多くの[redacted]測定試薬が市販されているが、試薬の選択は主に各検査室で用いられている自動[redacted]測定機器に依存している。PEG 化されているツロクトコグ アルファ ペゴル投与後の[redacted]測定の予備検討より、[redacted]と[redacted]試薬成分に干渉がおこることが示されたことに関し、以下の助言を得た。

- 上市後の血漿中[redacted]測定について、
  - ➢ 本邦で体外診断用医薬品として承認・認証されているすべての[redacted]試薬については、測定への影響の有無に関する情報を入手しておくことが適切である。
  - ➢ [redacted]法試薬について、体外診断用医薬品として承認・認証を取得することが望ましい。

- [redacted]時には、臨床試験において使用された試薬によって適切に血漿[redacted]の測定ができたことを示す資料を提出する必要がある。
- ツロクトコグ アルファ ペゴルの血漿[redacted]が適切に測定できない[redacted]法試薬が存在することの根拠等の情報を収集し、その旨を注意喚起する必要がある。

PMDA の助言を踏まえ、[redacted] 試験の[redacted]を開始し、申請・上市に向けて準備することとした。また、[redacted]の測定に用いる[redacted]法に関しては、日本において[redacted]年[redacted]月に[redacted]社より[redacted]測定用試薬「[redacted]」が上市された。

1.5.3　品質

本剤は rFVIII 製剤の 1 つであり、ツロクトコグ アルファの切断型 B ドメイン上の O 型糖鎖に 40 kDa の PEG を共有結合させている。ツロクトコグ アルファ ペゴルは、中間体であるツロクトコグ アルファ（内因性 B ドメインの 21 個のアミノ酸を含む切断型の遺伝子組換え第 VIII 因子）を酵素反応により PEG 化している。O 型糖鎖上の末端シアル酸は、40 kDa の PEG に結合する別のシアル酸と置き換えられる。ツロクトコグ アルファ ペゴルはトロンビンにより活性化され、PEG 及び a3 領域を含む B ドメインが切断され、内因性の活性型第 VIII 因子と同様の構造となる。ツロクトコグ アルファ ペゴルの分子量は約 216 kDa である。

中間体であるツロクトコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞内で産生されるが、製造工程において動物及びヒト由来成分は使用しておらず、また、宿主細胞由来タンパク質を除去するよう設計している。

本剤は、主に文献で報告されている凍結乾燥遺伝子組換え第 VIII 因子の安定化の知識及びノボ ノルディスク社の他の遺伝子組換え凝固因子（ノボエイト®）に関する知識に基づいて開発された。ツロクトコグ アルファ ペゴル 500IU 製剤、1000IU 製剤、1500IU 製剤、2000IU 製剤及び 3000IU 製剤の成分及び分量は、有効成分の含量が異なる他は、5 種類の製剤で同じである。いずれの製剤も、使用前に 4.3mL の生理食塩液で溶解する。薬剤バイアルに封入したツロクトコグ アルファ ペゴルと生理食塩液を予め充てんしたシリンジを組み合わせて、市場に供給する。

原薬及び製剤の安定性試験は、現行の ICH ガイドラインに従って実施した。臨床開発プログラムの期間中に、ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬の製造を[redacted]し、原薬の製造工程を最適化した（[redacted]実生産工程から[redacted]実生産工程へ移行）。－80℃で実施された長期安定性試験及び[redacted]実生産工程と[redacted]実生産工程で製造した原薬の比較データに基づき、貯法及び有効期間を提案した。製剤の安定性に関しては、ブラケッティング法を用い、ツロクトコグ アルファ ペゴル 500IU 製剤及び 3000IU 製剤の安定性試験成績から、5 種類の製剤の有効期間を提案した。製剤の有効期間を確認するため、基準ロットを用いた[redacted]安定性試験、[redacted]安定性試験及び[redacted]安定性試験を実施した。

1.5.4　非臨床

本剤の非臨床安全性評価プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のバイオテクノロジー応用医薬品に関する ICH S6(R1)ガイドライン[19]、ICH M3(R2)ガイドライン[20]及び欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）- Safety Working Party（SWP）の”recommendation to the Paediatric Committee (PDCO) for use of PEGylated drugs in children”[21]に従って策定した。本剤の非臨床試験には効力を裏付ける試験、安全性薬理試験、薬物動態・代謝・分布・排泄試験、毒性試験及びその他の試験が含まれている。重要な *in vivo* 安全性試験は、ラットにおいて 52 週間まで、カニクイザルにおいて 2 週間まで実施した。局所刺激性は、Rowett ヌードラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験ならびにウサギにおける局所刺激性試験において評価された。臨床適用経路が静脈内であることから、非臨床試験の投与経路を静脈内とした。重要な反復投与毒性試験は、経済協力開発機構(OECD)の指針及び「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、OECD の指針を順守する国において実施した。非臨床試験（GLP 適用）においては、臨床試験において、製品強度として 50~2000 IU/mL を含有する製剤を使用した。

主要な薬力学試験では、本剤の作用機序が確認され、作用時間の延長が確認された。2500IU/kg までの用量で、安全性薬理学のエンドポイント（血圧、心電図、呼吸数、体温、神経学的/中枢神経系のエンドポイント及び尿検査）に影響は認められなかった。

遺伝子組換え第 VIII 因子製剤と比較して、本剤のクリアランスは約 2 倍減少し、その結果、半減期がおよそ 2 倍に延長したが、双方の分布容積は同等であった。F8-KO マウスにおいて、本剤 35～280 IU/kg の範囲で用量比例性が示された。

2～4 週間の反復投与毒性試験では、Wistar ラット及びカニクイザルに中和抗体が発生し、経時的に曝露量の減少が認められた。T 細胞を介した免疫系を回避するために Rowett ヌードラットを導入し、長期毒性を評価可能とした。

本剤は、Wistar ラットにおける 25000 IU/kg までの用量の単回投与、Wistar ラットにおける 2500 IU/kg までの用量を 2 日に 1 回、2 週間反復投与、及び Rowett ヌードラットにおける 1200 IU/kg までの用量を 4 日に 1 回、52 週間反復投与に対し、良好な忍容性を示した。カニクイザルでは、本剤 2500 IU/kg までの用量を 3 日に 1 回、2 週間反復投与した。すべての反復投与毒性試験において、免疫原性が認められなかったことに基づき、最高用量を無毒性量（NOAEL）とした。

ラットにおける単回投与後の排泄に関する検討より、ツロクトコグ アルファ ペゴルの PEG 成分は広く分布し、緩徐に血漿及び組織から消失し、尿中及び糞中の両方に排泄されることが示された。長期毒性試験において、PEG に関連する安全性の懸念は認められなかった。脳組織への PEG の分布を評価するために、脳組織（脈絡叢を含む）の免疫組織化学的染色を行い PEG の有無を検討した。Rowett ヌードラットに本剤 1200 IU/kg までの用量を 4 日に 1 回、52 週間反復投与したが、いずれの脳組織においても PEG は検出されなかった。血漿中 PEG 濃度を NMR で測定したところ、定量下限値（0.38 µg/

mL）付近又は定量下限値未満であった。脳脊髄液試料の NMR による測定では、PEG は認められなかった。

遺伝毒性又はがん原性の懸念は認められなかった。

性成熟ラットを用いた組織病理学的評価において、生殖器官に対する影響は認められなかった。

毒性試験は、幼若、性成熟直後及び成熟動物を網羅しており、標的器官は特定されなかった。そのため、幼若動物を用いた毒性試験は必要ないと判断し、実施しなかった。

局所刺激性は、ラット及びカニクイザルにおいて反復投与毒性試験の一部、及びウサギの局所刺激性試験にて評価された。本剤の投与は、軽度又は局所刺激性がないと判断された。

非臨床プログラムから、血友病 A 患者の長期使用時の本剤の安全性は明らかにされたものと考える。

1.5.5　臨床

1.5.5.1　臨床データパッケージ

本剤の開発プログラムは、現行の関連ガイドライン〔欧州医薬品庁の遺伝子組換え及び血漿由来FVIII製剤の臨床試験に関するガイドライン（以下、EMAガイドライン）[22]、国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン等〕[23]に準じており、各治験はヘルシンキ宣言、及び日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）を遵守して実施された。なお、臨床開発プログラムはいずれも国際共同治験として実施された。

本剤の臨床データパッケージを表 1.5- 2に、臨床開発プログラムにおける患者の流れを図 1.5-2に示す。

グローバル臨床開発プログラムは、治療歴のある血友病A患者を対象とする2つの完了した臨床試験〔3776試験及び4033試験〕及び継続実施中の5つの臨床試験［3859試験、3860試験、3885試験、4410試験及び治療歴のない血友病A患者を対象とする3908試験］から構成されている。4410試験は、3859試験、3860試験及び3885試験を統合する形で2018年5月より開始した。3859試験及び3885試験より被験者を4410試験へ移行し、移行が全て完了した後、3859試験、3860試験及び3885試験を終了する予定である。なお、欧米での申請と同様に、本邦の製造販売承認申請に際しては、これらの試験のうち完了した2試験〔3776試験、4033試験〕及び主要評価期間の結果が得られた3試験〔3859試験、3860試験及び3885試験〕を評価資料として提出することとした。

有効性評価は、治療歴のある血友病A患者を対象とした臨床試験〔3859試験（主要期間、延長期間パート1及び延長期間パート2）、3860試験、3885試験（主要期間及び延長期間）及び4033試験〕から得られたデータに基づいて実施した。安全性評価は、治療歴のある血友病A患者を対象とした実施中及び完了した臨床試験（3776、3859、3860、4033及び3885試験）のデータに基づく。実施中の臨床試験については、cut-off dateである2017年7月18日（3885試験）及び2017年8月15日（3859及び3860試験）前の最終来院時までに得られたデータを含めた。安全性の解析対象集団には、本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者を含めた。さらに、治療歴のない血友病A患者を対象とした実施中の試験（3908試験）では、cut-off dateである2017年8月15日までに得られた、安全性調査データベース（死亡例、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象）のデータを含めた。

表 1.5- 2　　臨床データパッケージ

試験 ID / 相 試験の状況	試験のデザイン	用量／投与方法 [a]	患者数 [b] 年齢の範囲	プライマリーエンドポイント	実施国 治験期間
治療歴のある患者					
3776 / 第 1 相 完了 （評価資料）	ヒトへの初回投与試験： 非盲検、用量漸増	薬物動態：25, 50 及び 75 IU/kg の単回投与	計 26 例 20～60 歳	ツロクトコグアルファ ペゴルの投与後から来院 3 の完了までに報告された有害事象の発現頻度	実施国 7 ヵ国： スイス、ドイツ、英国、日本、米国、トルコ、イタリア 2010 年 9 月～2011 年 4 月
3859 / 第 3 相 主要期間 完了 （評価資料）	主要試験：非盲検、非対照 治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：50 IU/kg	計 186 例 12～66 歳 薬物動態: 24 例	FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率及び予防治療群における年換算の出血率	実施国 22 ヵ国： オーストラリア、ブラジル、クロアチア、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、マレーシア、オランダ、ノルウェー、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、英国及び米国 主要期間：2012 年 1 月～2014 年 1 月 延長期間パート 1 ：～2015 年 3 月 延長期間パート 2：～実施中
3859 延長期間パート 1 完了 （評価資料）	治療群： 【非無作為割り付け】 ・ 予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与） ・ 出血時治療群 【無作為割り付け（割り付け比率=2:1）】 ・ 予防治療群（75 IU/kg の 7 日毎投与） ・ 予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）	予防治療： ・ 50 IU/kg の 3～4 日毎投与 ・ 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	計 150 例 12～66 歳		
3859 延長期間パート 2 実施中 （評価資料）	治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	予防治療： ・ 50 IU/kg の 3～4 日毎投与 ・ 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	計 139 例 12～66 歳		
3860 / 第 3 相 実施中 （評価資料）	手術試験（大手術）：非盲検、非対照、1 群	手術前期間：FVIII 活性 80～100%を目標とした投与 手術後 1～6 日：FVIII 活性 50%	計 34 例 手術 45 件 15～69 歳	手術中の止血効果（4 段階の止血反応の評価基準に基づく）	実施国 13 ヵ国： オーストラリア、デンマーク、フランス、ハンガリー、イスラエル、イタリ

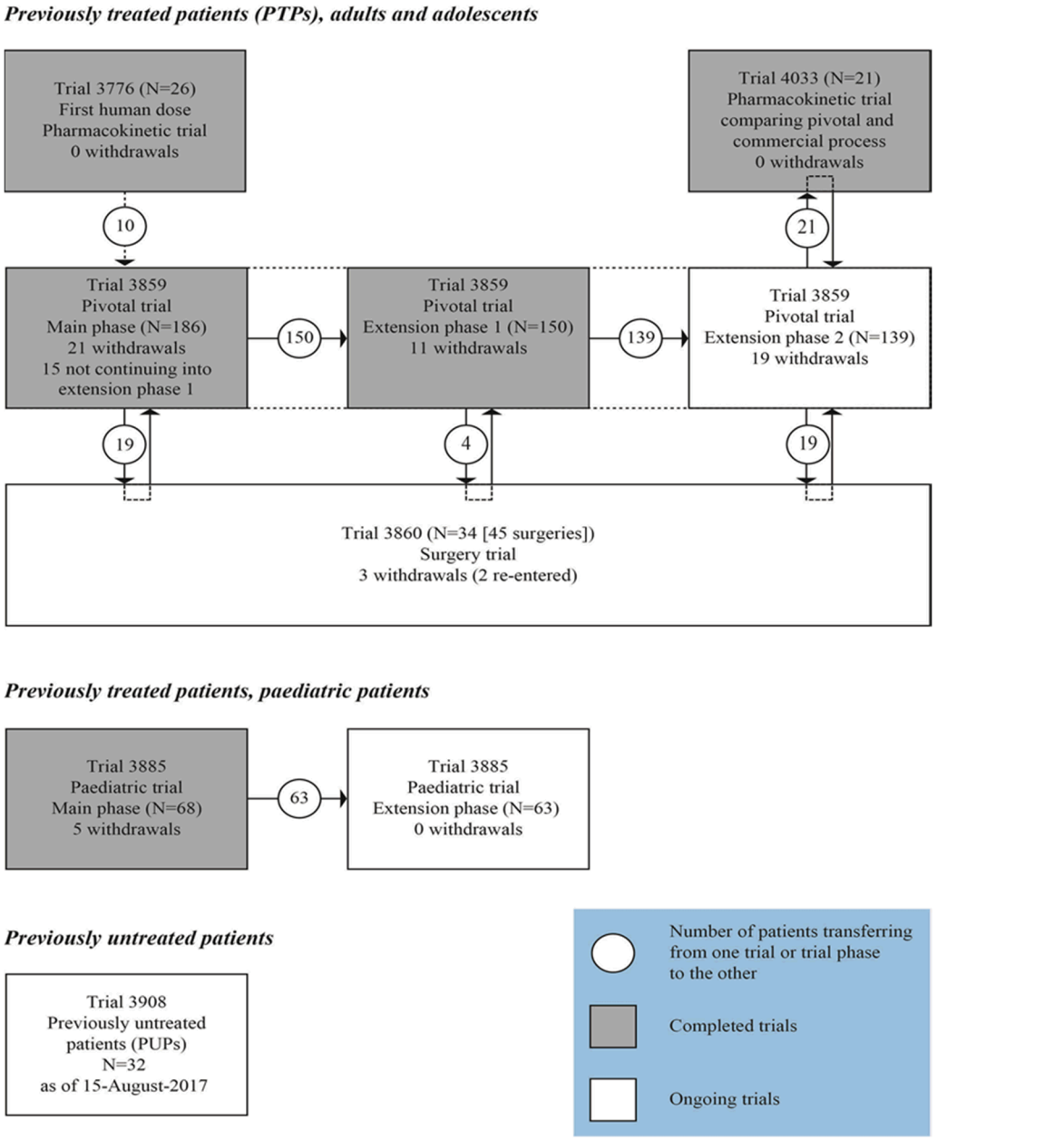
試験 ID / 相 試験の状況	試験のデザイン	用量／投与方法 [a]	患者数 [b] 年齢の範囲	プライマリーエンドポイント	実施国 治験期間
		超を目標とした投与（治験責任医師の判断による） 手術後 7～14 日：治験責任医師の判断による投与			ア、日本、マレーシア、オランダ、スイス、トルコ、英国及び米国 2012 年 8 月～実施中
3885 / 第 3 相 主要期間 完了 延長期間 実施中 （評価資料）	小児試験：非盲検、非対照、1 群	予防治療：60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与（必要に応じて 3 日毎投与に調節*） 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：50 IU/kg の単回投与	計 68 例 1～11 歳 薬物動態：27 例	FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	実施国 15 ヵ国： カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、リトアニア、マレーシア、ポルトガル、スイス、トルコ、ウクライナ、英国、米国 主要期間：2013 年 2 月～2014 年 11 月 延長期間：～実施中
4033 / 第 1 相 完了（評価資料）	ツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）及びツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）の薬物動態及び安全性：無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー試験	薬物動態：50 IU/kg 出血時治療：ツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）20 ～75 IU/kg	計 21 例 25～71 歳	投与後 0～96 時間の FVIII 活性 - 時間推曲線下面積	実施国 6 ヵ国： デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、米国 2016 年 10 月～2017 年 4 月
治療歴のない患者					
3908 / 第 3 相 実施中 （参考資料）	治療歴のない患者を対象とした試験：非盲検、非対照	予防治療：50～75 IU/kg の 3 日毎、週 2 回又は 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	32 例（予定被験者数は、6 歳未満の小児患者 125 例）	FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	実施国 14 か国（2018 年 8 月現在） オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、日本、マレーシア、スペイン、台湾、タイ、米国 2014 年 6 月～実施中

3～4 日毎投与：主要期間において 4 日毎投与で開始した後、週 2 回投与に変更することが可能であった。また、主要期間で週 2 回投与に変更した被験者のみ、延長期間においても週 2 回投与が可能であった。

*：投与方法は、個々の被験者の反応に応じて治験責任医師の判断により変更することが可能であった。

a：出血は部位及び重症度に応じて治療された。治験責任医師の判断で追加投与を行うことができた。

b：投与を受けた被験者数：すべての被験者は、FVIII 活性 1%未満の重症型血友病 A 患者であった。



N: Number of exposed patients.

The figure shows the flow of patients through the trials. Prior to entering the extension phase(s) of the trials, patients had to re-consent to continue. Those who did not re-consent are denoted as 'not continuing' in the figure.

All the patients enrolled in trials 3860 and 4033 were recruited from trial 3859 and re-entered trial 3859 upon completion of trial 3860 or trial 4033. Three (3) patients withdrew from trial 3860 as they had their surgery postponed/cancelled of whom 2 patients re-entered trial 3860 to have surgery done at a later stage. Nine (9) patients entered trial 3860 more than once from different phases of trial 3859.

図 1.5-2　　臨床開発プログラムにおける患者の流れ

1.5.5.2 臨床試験の概略

1.5.5.2.1 臨床薬理試験［3776 試験、3859 試験（主要期間）、3885 試験（主要期間）、4033 試験］

ヒトへの初回投与試験である 3776 試験では、本剤 3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）での単回投与後の薬物動態を検討し、被験者が試験前に使用していた FVIII 製剤（血漿由来 FVIII（pdFVIII）製剤又は rFVIII 製剤）の薬物動態と比較した。3859 試験では、12 歳以上の患者の一部の患者集団における薬物動態を検討した。本検討は、本剤の初回投与後及び 28 週間の予防治療後に実施した。3885 試験では、小児患者（0～11 歳）における薬物動態を検討し、被験者が試験前に使用していた FVIII 製剤（pdFVIII 製剤又は rFVIII 製剤）の薬物動態と比較した。4033 試験では、ツロクトコグ アルファ ペゴルの製造工程変更前後における薬物動態学的特性を比較した。3859、3885 及び 4033 試験では、50 IU/kg の単回投与後の薬物動態を検討した。

3776 試験では、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）及び投与後 30 分の血漿中 FIX 活性（C_{30min}）に基づき、ツロクトコグ アルファ ペゴルの線形性を評価した。その結果、本剤単回投与後の薬物動態プロファイルには線形性があると考えられ、線形性からの逸脱は認められなかった。また、本剤の半減期は、被験者の試験前に使用していた FVIII 製剤（pdFVIII 又は非修飾型 rFVIII 製剤）と比較して 1.6 倍延長していた（Module 2.7.2.3.5 参照）。

3859 試験において、本剤の初回投与後及び 28 週間の予防治療（4 日毎投与）後の薬物動態プロファイル及びそれに基づくパラメータは同様であった（Module 2.7.2.3.2 参照）。

3885 試験では、0～5 歳の年齢グループ及び 6～11 歳の年齢グループで同様の薬物動態学特性であった。他の FVIII 製剤と同様に、12 歳以上の患者と比較して小児患者では回収率が低く、体重で調整後のクリアランスは高かった。小児患者でも成人患者同様の半減期の延長が認められた（Module 2.7.2.3.5 参照）。

4033 試験では、21 例において製造工程の異なる 2 種類のツロクトコグ アルファ ペゴルの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果、これらの薬物動態プロファイルは同等であった。さらに、3859 試験の延長期間及び 3885 試験の延長期間でもツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）の製剤が導入され、Cut-off date までに 254 例中 92 例がツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）の投与を受けたが、製造工程の変更前後で有効性及び安全性のプロファイルに明らかな違いは認められなかった（Module 2.5.2.3 参照）。

1.5.5.2.2 第 3 相臨床試験［3859 試験（主要期間及び延長期間）、3860 試験、3885 試験（主要期間及び延長期間）］

3859 試験では、本剤の免疫原性の評価及び予防治療における臨床的有効性（予防治療中の出血数）の評価を主目的とし、出血時治療における本剤の臨床的有効性、及び予防治療並びに出血時治療にお

ける本剤の安全性の評価を副次的目的として、治療歴のある重症型血友病 A 患者（年齢：12～66 歳）186 例（日本人 15 例）を対象に実施した。本治験は主要期間及びそれに続く延長期間で構成された。本治験の主要期間では、出血時治療群（20～75 IU/kg）及び予防治療群（50 IU/kg の 4 日毎投与）を設定し、被験者又は担当医師が治療（出血時治療又は予防治療）を選択した。予防治療を選択した被験者は、本剤（50 IU/kg）の 4 日毎投与から開始し、その後は治験責任医師により必要と判断された場合に週 2 回投与へ変更する切り替えることが可能であった。主要期間は、予防治療群での最終被験者が 50 曝露日数以上の投与を受けるまで継続された。本治験の延長期間は、2 つのパートで構成された。延長期間パート 1 では、本治験の主要期間において本剤の 4 日毎投与による予防治療を受け、延長期間参加前の 6 ヵ月間で出血が 0～2 回であった被験者に対して、7 日毎投与又は 4 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）を提案した。延長期間参加前の 6 ヵ月間で出血が 3 回以上発現した被験者及び出血率は低いが無作為割り付けを望まなかった被験者は、本剤の 4 日毎投与を継続した。被験者は、延長期間パート 1（24 週間）を完了した後にパート 2 を開始した。延長期間パート 2 では、被験者は予防治療を継続し、4 日毎投与と 7 日毎投与との間で投与方法を変更することが可能であった。延長期間パート 1 及びパート 2 における本剤の投与量は、4 日毎投与では 50 IU/kg、7 日毎投与では 75 IU/kg であった。出血時治療群であった被験者は、主要期間において投与期間が 6 ヵ月を過ぎた後に組み入れ可能であった場合に限り予防治療群に変更することができたが、これ以外は延長期間パート 1 及びパート 2 でも出血時治療を継続した。

本試験の主要期間において、1 件の FVIII インヒビター発生（0.6 BU 以上）が報告された。本剤を 93 曝露日数投与した後の FVIII インヒビター検査が陽性となり（力価：1.3 BU）、14 日後の再検査で確定された（力価：1.9 BU）。インヒビターの力価が低く、臨床的な影響も認められなかったことから、当該被験者は治験を継続したが、約 2.5 ヵ月後に FVIII インヒビターの力価が 13.5 BU に増大したため、治験を中止した。治験中止後、当該被験者の出血に対する治療に rFVIIa 製剤を用いた。FVIII インヒビターは治験中止から約 5 ヵ月後に 消滅し、被験者が試験前に使用していた FVIII 製剤による治療を再開した。なお、当該被験者の治験中止後、本申請の cut-off date まで（約 3.5 年間）に、FVIII インヒビターは再発していない。

以上の結果、本剤での出血時治療及び予防治療における有効性が示され、他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP による FVIII インヒビター発生のリスクの増大は示唆されず、予測されない安全性の問題は認められなかった。

手術試験（3860 試験）は、治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象に、周術期の止血管理における本剤の有効性及び安全性を評価した。3859 試験に参加した被験者のうち大手術が必要となった被験者は、周術期における投与を検討する 3860 試験への参加を提案され、手術完了後に 3859 試験へ復帰した。本申請の cut-off date までに、33 例（日本人 4 例）で計 45 件の大手術が実施された。治験中の本剤の投与量は、手術当日の手術前に血漿中 FVIII 活性を 80～100%、手術後から手術後 6 日目は 50%超の血漿中 FVIII 活性の維持を目標とした。手術後 7～14 日目は、WFH ガイドラインを考慮しながら、治

験責任医師の判断により投与した。試験の結果、本剤の周術期の使用に対する有効性が認められ、予測されない安全性の問題は認められなかった。

小児試験（3885 試験）は、本剤の免疫原性の評価を主目的とし、その他の安全性、予防治療及び出血エピソード治療における有効性及び薬物動態特性の評価を副次的目的として、治療歴のある 12 歳未満の小児重症型血友病 A 患者を対象に実施した。本治験は主要期間（26 週間）とそれに続く延長期間で構成された。50~75 IU/kg を週 2 回又は 3 日毎の予防治療を行い、出血エピソードに対しては、重症度及び部位に応じて 20～75 IU/kg の投与を受けた。被験者は 0～5 歳と 6～11 歳の 2 つの年齢グループに分けられ、それぞれ 34 例の計 68 例（日本人 2 例を含む）が参加した。主要期間の評価結果において、本剤の小児患者における定期補充療法及び出血時治療に対する有効性が示され、予測されない安全性の問題は認められなかった。

計 270 例の治療歴のある被験者が治験薬の投与を受け、うち有効性データを収集した治験（3859、3885、3860 及び 4033 試験）の 1 つ以上に組み入れられた 254 例が、有効性評価対象集団である。なお、4033 試験では、有効性のエンドポイントは設定しなかったが、止血効果に関するデータを収集したため、有効性評価対象集団に併合した。

全体として、被験者の曝露期間は、201 例が 2 年以上、192 例が 3 年以上、139 例が 4 年以上、18 例が 5 年以上であった。4033 試験を除く 3 試験が現在進行中であり、進行中の治験については、cut-off date である 2017 年 8 月 15 日（3885 試験のみ cut-off date は 2017 年 7 月 18 日）前の最終来院時までに得られたデータを含め、主要な統計解析を実施した報告書を作成した。いずれの年齢グループにおいても定期補充療法、出血時治療及び手術時の使用において有効性が認められ、概して予測されない安全性の問題は認められなかった。

1.5.6　日本の臨床現場における有用性

臨床試験では、本剤の定期補充療法を受けた小児、青年及び成人における年換算出血率（中央値）は、全ての投与方法において試験期間を通じて低く維持された。また、12 歳未満の小児では、定期補充療法による標的関節出血の予防が示された。本剤の半減期は、非修飾型 FVIII 製剤と比較して 1.6 倍延長しており、本剤の 4 日毎又は週 2 回投与、さらに患者によっては週 1 回投与により効果的な定期補充療法を行うことが可能であることが示された。定常状態において 5%以上の FVIII 活性レベルを維持する期間は、12 歳以上の患者に本剤 50 IU/kg を 4 日毎又は週 2 回定期的に投与した場合は 3.6 日、11 歳以下の患者に 50～75 IU/kg を週 2 回定期的に投与した場合は 2.5 日と予測された。中等症～軽症血友病患者における出血頻度は明らかに重症血友病患者に比較して少なく、血友病性関節症の発症も少ない[6]。本剤を定期補充することにより 5%超の FVIII 活性レベルを長時間維持できることは、重症の患者を軽症の状態にして出血頻度を減らし、血友病性関節症の発症を防ぐことが期待できる。

また、出血に対する高い治療成功率及び手術中の出血管理が得られることも示された。

潜在的なリスクとしては、長期投与に伴う PEG による有害事象が理論上考えられた。しかし、非臨床データでは、ツロクトコグ アルファ ペゴルの PEG 部分は広範囲に分布し、経時的に血漿中及び組織中から消失した後、尿中及び糞中に排泄され、定常状態に達することが示され、ラットにおける本剤の 52 週間投与後の PEG の定常状態において、脳（脈絡叢を含む）の免疫組織染色で PEG は検出されなかった。また、臨床試験においても、小児患者 63 例を含む計 192 例が 3 年間以上投与を受けたが、PEG の定常状態において、予期されない安全性上の懸念は認められなかった。以上のことから、PEG に関連する安全性上の問題が生じるリスクは低いものと考えられた。

本剤はノボエイト®と同一のデバイスを用いる予定であるため、現在ノボエイト®を使用している患者は、従来と同じ操作で本剤を投与することができる。さらに、ツロクトコグ アルファ ペゴルの中間体はノボエイト®の有効成分であるツロクトコグ アルファであり、ノボエイト®の経験から製剤の品質を担保できると考えている。

本剤は、様々なニーズを持つ患者へ新たな治療選択肢を提供できると考え、以下により申請することとした。

申請する製剤：

イスパロクト® 静注用 500
イスパロクト® 静注用 1000
イスパロクト® 静注用 1500
イスパロクト® 静注用 2000
イスパロクト® 静注用 3000

効能又は効果：

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

用法及び用量：

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1~2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎投与から開始し、その後、患者の状態及び医師の判断に基づき、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回投与又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与に適宜調節する。

12 歳未満の小児には、1 回体重 1kg 当たり 50~75 国際単位を週 2 回投与する。患者の状態に応じて、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に調節することができる。

参考文献

[1] Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.

[2] Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.

[3] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-47.

[4] Mulder K, Llinás A. The target joint. Haemophilia. 2004;10 Suppl 4:152-6.

[5] 平成 29 年度（2017 年度）血液凝固異常症全国調査報告書, 公益財団法人エイズ予防財団

[6] インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版, 日本血栓止血学会

[7] Skinner MW. WFH: Closing the global gap - achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18:1-12.

[8] den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011;17(1):41-4.

[9] Soucie M MP, Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH. 2015;13 (suppl. 2):157.

[10] Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia. Thromb Res. 2017;156:60-4.

[11] Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. Thromb Haemost. 2016;115(5):913-20.

[12] Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994;236(4):391-9.

[13] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.

[14] Manco-Johnson M et. al. Long-Term Orthopedic Effects Of Delaying Prophylaxis In Severe Hemophilia A Until Age 6 Years: Results Of The Joint Outcome Study Continuation (JOSc), Blood 2013 122:210.

[15] Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. Haemophilia. 2012;18(3):369-74.

[16] Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. Haemophilia. 2011;17(3):433-8.

[17] Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:131-5.

[18] Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. Blood Transfus. 2014;12(3):314-9.

[19] ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. 12 June 2011.

[20] ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 11 June 2009.

[21] EMA. CHMP Safety Working Party’s response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediactric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012.

[22] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.

[23] Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 4

1.6.1　外国における許可及び使用状況

ツロクトコグ アルファ ペゴル［一般名：ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）］は、デンマークのノボノルディスク社が開発したペグ化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤である。

ツロクトコグ アルファ ペゴルは、2019 年 8 月 2 日現在、以下の国・地域にて審査中、又は承認されている。

承認された国/地域	申請年月日	承認年月日
米国	2018 年 2 月 27 日	2019 年 2 月 19 日
欧州	2018 年 2 月 27 日	2019 年 6 月 20 日
スイス	2018 年 5 月 9 日	2019 年 7 月 30 日
カナダ	2018 年 7 月 23 日	2019 年 7 月 4 日

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

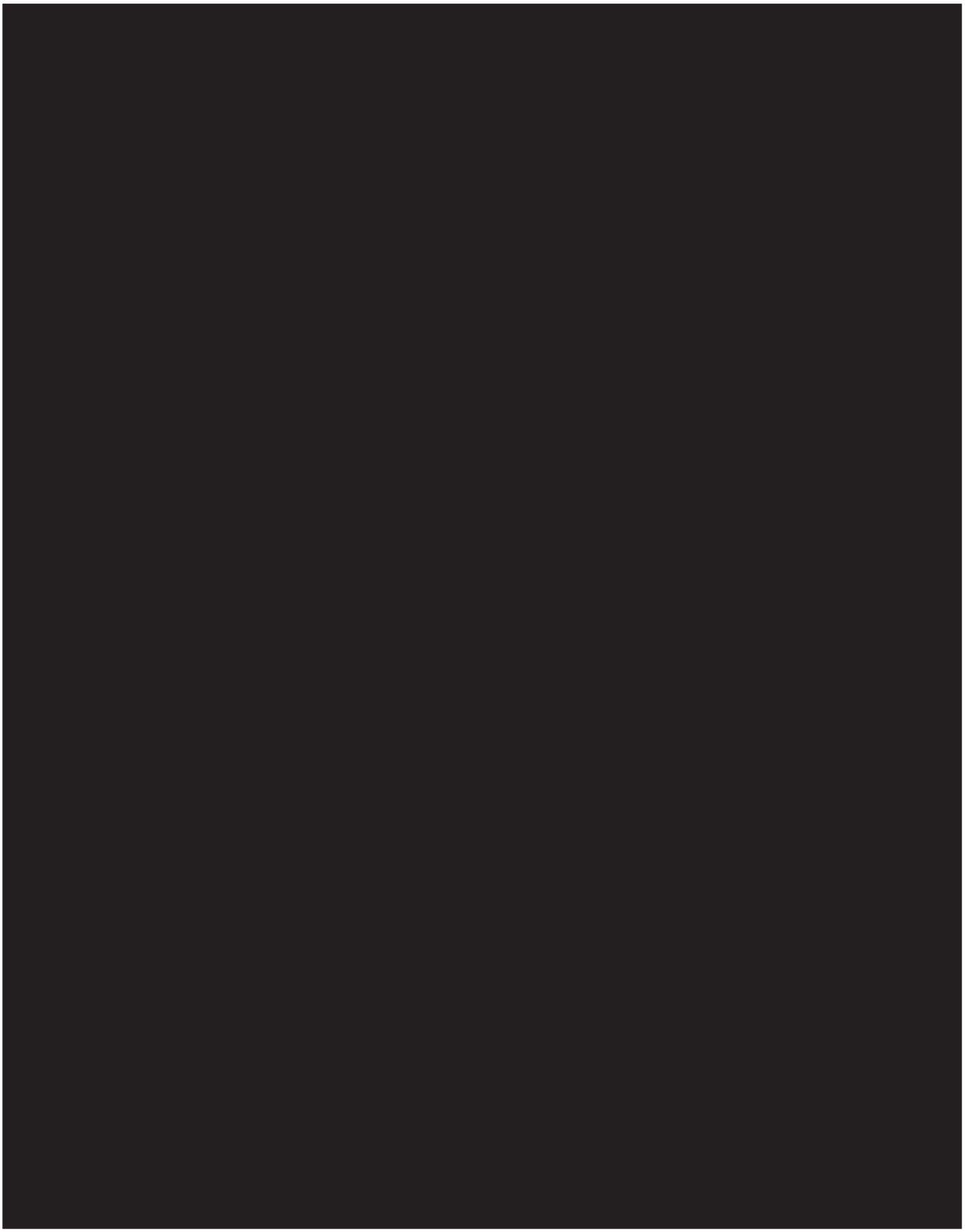
Company Core Data Sheet

NN7088
turoctocog alfa pegol

CCDS

Author
Novo Nordisk A/S
Regulatory Affairs

以下、非公開のため3～52頁を省略



ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

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
1.7.1 同種同効品の添付文書 6
1.7.1.1 アディノベイト®静注用キットの添付文書 6
1.7.1.2 イロクテイト®静注用の添付文書 11

1.7　同種同効品一覧表

ツロクトコグ アルファ ペゴル（以下、「本剤」と記載する）は、本邦で既に承認を取得している「ノボエイト®静注用」の有効成分ツロクトコグ アルファを中間体として製造したペグ化遺伝子組み換え型血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤である。すなわち、切断型 B ドメインを有するツロクトコグ アルファ固有の B ドメインの O 型糖鎖を介して 1 つの 40kDa ポリエチレングリコール（PEG）分子を共有結合することにより半減期を延長した rFVIII 製剤であり、無血清で製造されたタンパクである。本剤は血友病 A 患者の定期補充療法に対して、非修飾型 FVIII 製剤と比較してより負担が少なく、より高い血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性レベルを長時間維持することができる利便性の高い治療選択肢として開発された。

2018 年 8 月 31 日現在、本邦では以下の製剤が「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果を以て承認・販売されている（表 1.7-1）。

表 1.7-1　日本で承認・販売されている血液凝固第 VIII 因子製剤一覧（2018 年 8 月 31 日現在）

	販売名（製造販売業者）	一般名
生物学的製剤基準　乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子（血漿分画製剤）	クロスエイトMC 静注用 250 単位/500 単位/1000 単位/2000 単位（一般社団法人 日本血液製剤機構）	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
生物学的製剤基準　乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子（血漿分画製剤）	コンコエイト-HT（一般社団法人 日本血液製剤機構）	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
生物学的製剤基準　乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子（血漿分画製剤）	コンファクト®F 注射用 250/500/1000（KM バイオロジクス株式会社/アステラス製薬株式会社）	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤	アドベイト静注用 250/500/1000/1500/2000/ 3000 (シャイアー・ジャパン株式会社)	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤	コージネイト®FS バイオセット注 250/500/1000/2000 (バイエル薬品株式会社)	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤	コバールトリイ®静注用 250/500/1000/2000 /3000 (バイエル薬品株式会社)	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤	ノボエイト®静注用 250/500/1000/1500/2000 /3000 (ノボノルディスクファーマ株式会社)	ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
ペグ化遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤	アディノベイト®静注用 500/1000/2000 アディノベイト®静注用キット 250/500/1000/1500/ 2000/3000 (シャイアー・ジャパン株式会社)	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子 Fc 領域融合タンパク質製剤	イロクテイト®静注用 250/500/750/1000/1500 /2000/3000（バイオベラティブ・ジャパン株式会社）	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤	エイフスチラ®静注用 250/500/1000/1500/ 2000/2500/3000 (CSL ベーリング株式会社)	ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

ツロクトコグ アルファ ペゴルは半減期を延長した遺伝子組み換え製剤であることから、これらの既承認製剤のうち「アディノベイト®静注用キット」及び「イロクテイト®静注用」が最も近い同種同効品と考えられ、これら 2 製剤を表 1.7-2 に示し、添付文書を 1.7.1 に添付する。

表 1.7-2　　同種同効品一覧

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B
販売名	イスパロクト®静注用 500/1000/1500/2000/3000	アディノベイト®静注用キット 250/500/1000/1500/2000/3000	イロクテイト®静注用 250/500/750/1000/1500/2000/3000/4000
一般的名称	ツロクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
会社名	ノボノルディスクファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社 シャイアー・ジャパン株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
添付文書改訂日	-	2019 年 7 月改訂（第 5 版）	2019 年 5 月改訂（第 5 版）

1.7.1 同種同効品の添付文書

1.7.1.1 アディノベイト®静注用キットの添付文書

アディノベイト®静注用キットの添付文書を添付する。

**2019年 7月改訂（第５版）
*2018年11月改訂

	貯　　法	凍結を避け、2～8℃で保存すること。
**	使用期限	製造日より24ヵ月（使用期限は、外箱、ラベルに記載）

日本標準商品分類番号
８７６３４９

ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[注1)]

アディノベイト®静注用キット250
アディノベイト®静注用キット500
アディノベイト®静注用キット1000
アディノベイト®静注用キット1500
アディノベイト®静注用キット2000
アディノベイト®静注用キット3000

ADYNOVATE® Intravenous Kit

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

** *	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	1500国際単位	2000国際単位	3000国際単位
承認番号	22900AMX00991	22900AMX00992	22900AMX00993	23000AMX00475	22900AMX00994	23000AMX00476
薬価収載	2018年 5月	2018年 5月	2018年 5月	2018年11月	2018年 5月	2018年11月
販売開始	**2018年 6月**	**2018年 6月**	**2018年 6月**	**2018年11月**	**2018年 6月**	**2018年11月**
国際誕生	2015年11月					

注1）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

成分名		アディノベイト静注用キット250	アディノベイト静注用キット500	アディノベイト静注用キット1000	アディノベイト静注用キット1500	アディノベイト静注用キット2000	アディノベイト静注用キット3000
有効成分（国際単位）	ルリオクトコグ アルファペゴル（遺伝子組換え）	250	500	1000	1500	2000	3000
添加物	D-マンニトール	160mg					
	塩化ナトリウム	26.3mg					
	トレハロース水和物	40mg					
	L-ヒスチジン	7.8mg					
	トロメタモール	6.1mg					
	塩化カルシウム水和物	1.2mg					
	ポリソルベート80	0.5mg					
	グルタチオン	0.4mg					
	塩酸	適量					
	水酸化ナトリウム	適量					
溶解液：日局 注射用水		5mL	5mL	5mL	5mL	5mL	5mL

色・性状	本剤は白色の粉末であり、溶解液を加えて溶かすと無色澄明の液となる。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	1.2～1.6（生理食塩液に対する比）

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。
通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり60国際単位に増量できる。12歳未満の小児には、1回体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり80国際単位を超えない範囲で増量できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

(2) 出血時に使用する場合は、出血の程度に応じて下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、個々の症例において投与量及び投与頻度を調整すること。

出血時における投与量及び投与頻度の目安

出血の程度	目標第Ⅷ因子レベル（%又はIU/dL）	投与量（IU/kg）	投与頻度
軽度 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血	20-40	10-20	12-24時間おきに出血症状消失まで
中等度 中等度の筋肉内出血、口腔内出血、著明な/より広範な関節内出血、及び既知の外傷	30-60	15-30	12-24時間おきに出血症状消失まで
重度 消化管出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸郭内出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血、骨折、頭部外傷	60-100	30-60[注2)]	8-12時間おきに出血症状消失まで

[注2)] 通常、50 IU/kg投与で100%（IU/dL）の第Ⅷ因子レベル上昇が見込まれる。

(3) 周術期に使用する場合は、手術・処置に応じて必要な第Ⅷ因子レベル以上を保つように投与量及び投与頻度を調整すること。

周術期における投与量及び投与頻度の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル（%又はIU/dL）	投与量（IU/kg）	投与頻度
小手術 抜歯を含む	30-60	15-30	8-24時間おきに出血消失まで
大手術 頭蓋内、腹腔内、胸腔内の手術、関節置換術	80-100	40-50	8-24時間おきに創傷治癒まで

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれる可能性があるので、観察を十分に行うこと。

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

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

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

3. 副作用

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象とした国際共同臨床試験において、156例中10例（6.4%）に12件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛3例（1.9%）であった。（承認時）

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象とした海外臨床試験において、66例中1例に蕁麻疹（1.5%）が認められた。手術患者を対象とした海外臨床試験において、17例中1例にALT上昇（5.9%）が認められた。（用法・用量追加時）

(1) 重大な副作用（類薬）

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
過敏症		蕁麻疹
胃腸障害		下痢、悪心
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位疼痛
肝胆道系障害		高ビリルビン血症
臨床検査		AST（GOT）、ALT（GPT）上昇
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
神経系障害	頭痛	
血管障害		潮紅

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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まわ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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 調製前に、室温に戻しておくこと。

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

3) 他の製剤と混合しないこと。

4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時

1) 溶解した液は、無色澄明である。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。

2) 溶解後は冷蔵せず、室温（30℃以下）にて3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

(3) 在宅自己注射

1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。

3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬物動態】

12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、本剤及びルリオクトコグ アルファ45±5 IU/kgを静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグ アルファと比較して1.4倍であった。

パラメータ（平均±SD）	本剤（26例）	ルリオクトコグ アルファ（26例）
血中半減期[h]	14.3±3.8	10.4±2.2
クリアランス[mL/(kg・h)]	2.8±2.0	4.6±2.2
補正回収率[注3)][(IU/dL)/(IU/kg)]	2.5±0.7	2.4±0.5
$AUC_{0\rightarrow Inf}$[IU・h/dL]	2073.3±778.4	1168.0±425.4
Vss[dL/kg]	0.5±0.1	0.5±0.2

凝固一段法

その内、日本人患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ（平均(min；max)）	本剤（2例）	ルリオクトコグ アルファ（2例）
血中半減期[h]	20.6（17.2；24.0）	12.2（8.9；15.6）
クリアランス[mL/(kg・h)]	1.6（1.4；1.7）	3.0（2.5；3.4）
補正回収率[注3)][(IU/dL)/(IU/kg)]	2.6（2.4；2.7）	2.6（2.6；2.6）
$AUC_{0\rightarrow Inf}$[IU・h/dL]	2885（2769；3001）	1602.8（1278；1928）
Vss[dL/kg]	0.4（0.4；0.5）	0.5（0.4；0.5）

凝固一段法

12歳未満の重症型血友病A患者（外国人）を対象に、本剤60±5 IU/kgを静脈内単回投与した際の母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

パラメータ（平均±SD）	6歳未満（14例）	6歳～12歳未満（17例）
血中半減期[h]	11.8±2.4	12.4±1.7
クリアランス[mL/(kg・h)]	3.5±1.3	3.1±0.8
補正回収率[※注3)][(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9±0.5	1.9±0.5
$AUC_{0\rightarrow Inf}$[IU・h/dL]	1950±758	2010±493
Vss[dL/kg]	0.6±0.1	0.5±0.1

凝固一段法、非線形混合効果モデル
※ノンコンパートメント解析による

注3) 補正回収率＝［Cmax（IU/dL）−投与前の血漿中第Ⅷ因子活性（IU/dL）］/投与量（IU/kg）

【臨床成績】

1. 定期的な投与（定期補充療法）[1)3)]
第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、定期投与（45±5 IU/kg、週2回（3～4日に1回））及び出血時投与（10～60 IU/kg）における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。年間出血回数（中央値）は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例（39.6%）で出血エピソードを認めなかった。

年間出血回数（中央値）

出血部位/原因	定期投与（101例）	出血時投与（17例）
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

海外第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象に定期投与（50±10 IU/kg、週2回）による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した。定期投与を受けた66例について、全ての出血の年間出血回数（中央値）は2.0であり、25例（37.9%）で出血エピソードを認めなかった。

2. 出血時の止血効果[1)3)]
治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者118例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、止血治療した518件の出血エピソードのうち、219件（42.3%）が「著効」、279件（53.9%）が「有効」、15件（2.9%）が「やや有効」、3件（0.6%）が「無効」、2件（0.4%）が「不明」であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は29.0 IU/kgであった。

止血効果

		全ての出血	関節内出血	非関節内出血
治療した出血件数		518	394	124
輸注回数	1回	85.5%	85.8%	84.7%
	2回	10.4%	10.7%	9.7%
	合計	95.9%	96.4%	94.4%
有効性評価	著効/有効	96.1%	97.0%	93.5%

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者66例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、止血治療した70件の出血エピソードのうち「著効」又は「有効」は90.0%（63件）、1回又は2回の輸注で止血が達成された割合は91.4%（64件）であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は46.1 IU/kgであった。

3. 周術期の止血効果[4)]
海外第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある重症型血友病Aを有する手術患者15例（大手術11例、小手術4例）での周術期の止血効果は全て「著効」であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用
血友病Aマウス（FⅧノックアウト）を用いた尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデルにおいて、ルリオクトコグ アルファと比較し止血効果の延長が認められた[2)]。
2. 作用機序
本剤は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第Ⅹ因子を活性化することにより内因性凝固に寄与する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
本　質：ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、2本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約20,000）がルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の2または3個のLysにリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質（分子量：約330,000）である。

【取扱い上の注意】

［記録の保存］
本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

アディノベイト 静注用 キット 250 ：250国際単位 ×1キット
アディノベイト 静注用 キット 500 ：500国際単位 ×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1000：1000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1500：1500国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 2000：2000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 3000：3000国際単位×1キット

【主要文献】

1) 社内資料（第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験）
2) Turecek P, et al.：Häostaseologie, 2012；32(Suppl 1)：S29
3) 社内資料（第Ⅲ相小児試験）
4) 社内資料（第Ⅲ相手術試験中間報告書）

【文献請求先】

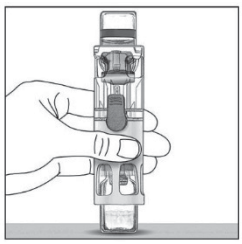
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

シャイアー・ジャパン株式会社
くすり相談室
〒100-0005
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号
TEL：0120-914-193
FAX：03-6737-0097

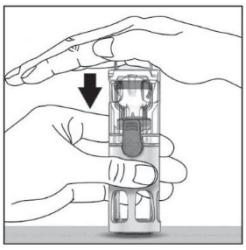
アディノベイト静注用キットの使用方法

（注意）
- ブリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
- 包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
- 本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。

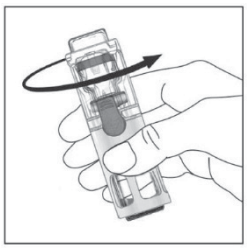
①本品を室温に戻す。
②ブリスター包装の上蓋をはがす。
③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



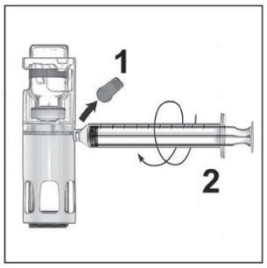
④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



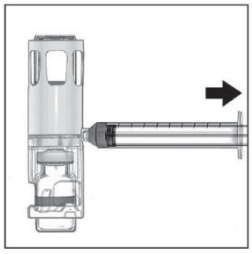
⑤泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



⑥青色の保護キャップをはずし、注射筒を接続する。この時、空気を本品に注入しないこと。



⑦本品を上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒の内筒をゆっくり引き、薬液を注射筒に移行させる。



⑧注射筒を本品からはずし、翼付静注針を接続して、ゆっくり静脈内に注射する。

製造販売元（輸入元）
シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

1.7.1.2 イロクテイト®静注用の添付文書

イロクテイト®静注用の添付文書を添付する。

日本標準商品分類番号	876349

SANOFI

遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子Fc領域融合タンパク質製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注)

＊＊2019年５月改訂（第５版）
＊2018年12月改訂

イロクテイト®静注用250
イロクテイト®静注用500
イロクテイト®静注用750
イロクテイト®静注用1000
イロクテイト®静注用1500
イロクテイト®静注用2000
イロクテイト®静注用3000
＊イロクテイト®静注用4000

＊ELOCTATE® Intravenous 250,500,750,1000,1500,2000,3000,4000
エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

	承認番号	薬価収載	発売開始
250	22600AMX01398000	2015年2月	2015年3月
500	22600AMX01399000	2015年2月	2015年3月
750	22600AMX01400000	2015年2月	2015年3月
1000	22600AMX01401000	2015年2月	2015年3月
1500	22600AMX01402000	2015年2月	2015年3月
2000	22600AMX01403000	2015年2月	2015年3月
3000	22600AMX01404000	2015年2月	2015年3月
＊4000	23000AMX00841000	2019年5月	2019年5月

国際誕生	2014年6月

D9031602

【貯　　法】凍結を避け、２～８℃で遮光して保存
【使用期限】直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

＊【組成・性状】

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。

製品名	イロクテイト®静注用							
	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
有効成分（１バイアル中、国際単位）								
エフラロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
添加物（１バイアル中）								
精製白糖	40mg							
塩化ナトリウム	36mg							
L-ヒスチジン	3.1mg							
塩化カルシウム水和物	2.4mg							
ポリソルベート 20	0.4mg							
色・性状	本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。							
pH	6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）							
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.3～1.7（添付の溶解液で溶解時）							
添付溶解液	１シリンジ中　日局　注射用水３mLを含む。							

本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

【効能又は効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法及び用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。
通常、１回体重１kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、１日目に体重１kg当たり25国際単位、４日目に体重１kg当たり50国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は１回体重１kg当たり25～65国際単位、投与間隔は３～５日の範囲で適宜調節する。週１回の投与を行う場合は、体重１kg当たり65国際単位を投与する。

〈用法･用量に関連する使用上の注意〉

1. 体重１kg当たり１国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが２％（２国際単位/dL）上昇することが見込まれる。個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

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

2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅷ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。[「重要な基本的注意(4)」の項参照]

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安
[「薬物動態」の項参照]

出血の程度	必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル（％又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
軽度及び中等度 例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血（腸腰筋除く）、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	40～60	20～30国際単位/kg 出血所見が認められる場合、24～48時間毎に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血	80～100	40～50国際単位/kg 出血所見が認められる場合、12～24時間毎に追加投与すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安
[「薬物動態」の項参照]

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅷ因子レベル（％又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	25～40国際単位／kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24時間毎に追加投与を行う。
大手術 （腹腔内手術、人工関節置換術を含む）	80～120	初回投与40～60国際単位/kg。初回投与後、目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルを維持できるように、８～24時間後、及び24時間毎に40～50国際単位/kgの追加投与を考慮すること。

3. 定期的に投与する場合、３～５日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週１回の投与を行うこともできる。[「臨床成績」の項参照]

004918871　1.0

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴本剤の成分又は他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.重要な基本的注意

⑴本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

⑵本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

⑶患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

⑷十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。

⑸本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3.副作用

治療歴のある血友病A患者を対象とした国際共同第３相臨床試験において、安全性評価対象例164例（日本人14例を含む）中９例（5.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感２例（1.2%）及び関節痛２例（1.2%）等であった。（承認時）

⑴**重大な副作用（類薬）**

1)ショック、アナフィラキシー

他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

＊＊⑵その他の副作用

器官別大分類	頻度
	１％未満
一般･全身障害および投与部位の状態	倦怠感、胸痛、冷感、熱感
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、味覚異常
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、背部痛、筋肉痛、関節腫脹
胃腸障害	下腹部痛
血管障害	血管障害[注1)]、ほてり、高血圧
心臓障害	徐脈
傷害、中毒および処置合併症	処置による低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽
皮膚および皮下組織障害	発疹

注1) 治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

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

⑴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まわ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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）において胎盤通過が認められている。]

⑵授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]

6.小児等への投与

12歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。[「薬物動態」の項参照]

＊7.適用上の注意

⑴**調製時**：

1)本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

2)添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

3)他の製剤と混合しないこと。

4)溶解した液を注射器に移す場合、添付のフィルター付バイアルアダプターを用いること。

5)溶解した液は、室温（30℃まで）で６時間保存することができる。６時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

6)使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

⑵**投与時**：

1)他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

2)溶解した液は、無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

004918871　1.0

⑶在宅自己注射：

1)患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

2)子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

3)光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

4)使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

8.その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬 物 動 態】[1)]

＊＊1.成人（日本人及び外国人）

15歳以上の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤及びルリオクトコグ アルファを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の平均消失半減期は、対照薬であるルリオクトコグ アルファと比較して1.53倍であった。

薬物動態パラメータ 平均値（95％信頼区間）[注2)]	本剤	ルリオクトコグ アルファ	ルリオクトコグ アルファに対する本剤の比
	N=28	N=28	N=28
$t_{1/2}$（時間）	19.0 (17.0, 21.1)	12.4 (11.1, 13.9)	1.53 (1.36, 1.71)
CL（mL/時間/kg）	1.95 (1.71, 2.22)	3.04 (2.71, 3.41)	0.64 (0.60, 0.69)
V_{ss}（mL/kg）	49.1 (46.6, 51.7)	51.2 (47.2, 55.5)	0.96 (0.90, 1.02)
上昇値［（国際単位/dL）/（国際単位/kg）］	2.24 (2.11, 2.38)	2.35 (2.21, 2.50)	0.95 (0.91, 0.99)
Time 1％（日）	4.918 (4.434, 5.455)	3.298 (2.985, 3.645)	1.49 (1.41, 1.57)
$t_{1/2}$（消失相半減期）、CL（クリアランス）、V_{ss}（定常状態分布容積）、Time 1％（FⅧ活性がベースラインの1％以上を維持した期間）			

注2）凝固一段法による測定

また、日本人及び外国人に50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値(95%信頼区間)[注3)]	日本人	外国人
	N=13[注4)]	N=28
$t_{1/2}$（時間）	19.04 (15.70, 23.09)	18.24 (16.31, 20.40)
CL（mL/時間/kg）	2.381 (1.927, 2.942)	2.065 (1.797, 2.374)
V_{ss}（mL/kg）	64.27 (61.54, 67.13)	51.42 (48.36, 54.67)
上昇値［(国際単位/dL)/(国際単位/kg)］	1.6810 (1.5383, 1.8369)	2.2156 (2.0773, 2.3631)

注3）凝固一段法による測定

注4）本剤及び対照薬ルリオクトコグ アルファの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者1例、本剤のみの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者12例

＊＊2.小児（外国人）

18歳未満の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値（95％信頼区間）[注5)]	12歳未満を対象とした試験		12歳以上を対象とした試験
	6歳未満（1－5歳）	6－12歳未満（6－11歳）	12歳－18歳未満（12－17歳）
	N=23	N=31	N=11
$t_{1/2}$（時間）	12.3 (11.0, 13.7)	13.5 (11.4, 15.8)	16.0 (13.9, 18.5)
CL（mL/時間/kg）	3.46 (3.06, 3.91)	2.61 (2.26, 3.01)	2.62 (2.33, 2.94)
V_{ss}（mL/kg）	57.9 (54.1, 62.0)	49.5 (44.1, 55.6)	59.4 (52.7, 67.0)
上昇値［（国際単位/dL）/（国際単位/kg）］	1.90 (1.79, 2.02)	2.30 (2.04, 2.59)	1.81 (1.56, 2.09)

注5）凝固一段法による測定

【臨 床 成 績】[2)]

12～65歳の治療歴のある血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1％未満）165例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第3相臨床試験が実施された。

＊＊1.定期的な投与（定期補充療法）に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm1及びArm2が設定された。Arm1の被験者は、1日目に25国際単位/kg、4日目に50国際単位/kgの週2回投与から開始した。その後、トラフ値を1～3％、又は臨床所見に応じてより高いトラフ値を維持できるように、個別に投与量は25～65国際単位の範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節された。Arm2の被験者は65国際単位/kgを7日間毎に本剤の投与を受けた。定期的に本剤を投与する群（Arm1及びArm2）の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群（Arm3）と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。

	Arm1 (117例)	Arm2 (24例)	Arm3 (23例)
年間出血エピソード回数[注6)] [95％信頼区間]	2.91 [2.30, 3.68]	8.92 [5.48, 14.51]	37.25 [24.03, 57.74]
年間出血エピソード回数の群間比（減少率）[注6)] [95％信頼区間]	0.08 [0.05, 0.13]	0.24 [0.12, 0.46]	-

注6）投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

2.急性出血の止血効果

757件の出血のうち97.7％（740/757件）が、本剤1回又は2回の投与により止血した。また、本剤の初回投与での止血効果が評価された745件の出血のうち、78.1％（582/745件）が著効又は有効であった。

3.周術期の止血効果

9例の患者において、9件の大手術が実施された。すべての大手術において、止血効果は著効又は有効と評価された。

【薬 効 薬 理】

作用機序：

本剤は、内在性血液凝固第Ⅷ因子と類似の機能的特性を有しており、第Ⅷ因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト免疫グロブリンG1のFc領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与するNeonatal Fc受容体と結合し、血液凝固第Ⅷ因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

主な非臨床成績：

血友病Aマウス（尾出血モデル）において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Aマウス及び血友病Aイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第Ⅷ因子活性の延長が認められている。

004918871　1.0

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
Efraloctocog Alfa（Genetical Recombination）〔JAN〕

本　質：エフラロクトコグ アルファは、遺伝子組換えFc-ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FVIII）融合糖タンパク質（分子量：約225,000）であり、754個のアミノ酸残基からなるA鎖、911個のアミノ酸残基からなるB鎖、及び227個のアミノ酸残基からなるC鎖で構成される。A鎖はFVIIIの１～743番目及び1638～1648番目のアミノ酸に相当する。B鎖の１～684番目のアミノ酸はFVIIIの1649～2332番目のアミノ酸に相当する。B鎖の685～911番目のアミノ酸及びC鎖は、ヒトIgG1のFcドメインに相当する。エフラロクトコグアルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊【包　　装】

250国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

500国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

750国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

1000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

1500国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

2000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

3000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

4000国際単位×１バイアル
［プレフィルドシリンジ（注射用水３mL）×１シリンジ付き］

【主 要 文 献】

１）社内資料（薬物動態の概要）
２）社内資料（臨床成績の概要）

＊＊【文献請求先】

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。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

＊＊製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

004918871　1.0

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能又は効果（案） 9
1.8.2.2 設定根拠 9
1.8.2.2.1 定期補充療法に関する効果 10
1.8.2.2.2 出血治療に関する効果 14
1.8.2.2.3 周術時の治療に関する効果 15
1.8.2.2.4 安全性 16
1.8.3 用法及び用量及びその設定根拠 18
1.8.3.1 用法及び用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案） 18
1.8.3.2 設定根拠 19
1.8.3.2.1 注射速度等に関する用法及び用量（案） 19
1.8.3.2.2 出血治療に対する用法及び用量（案） 19
1.8.3.2.3 定期補充療法に対する用法及び用量（案） 20
1.8.3.2.4 用法及び用量に関連する注意（案） 20
1.8.4 注意事項（案）及びその設定根拠 23
参考文献 27

表目次

ページ

表 1.8.2-1 ..... 有効性を評価した臨床試験一覧 9
表 1.8.2-2 ..... 予防治療（3～4 日毎投与又は 7 日毎投与）における ABR 及び AsBR（3859 試験） 12
表 1.8.2-3 ..... 小児患者に対する予防治療（週 2 回投与）における ABR 及び AsBR（3885 試験） 13
表 1.8.2-4 ..... 定常状態における FVIII 活性の薬物動態の予測 14
表 1.8.2-5 ..... 年齢別の止血効果（主要期間及び延長期間） 15

略語一覧

ABR	:	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
AsBR	:	annualised spontaneous bleeding rate（年換算の自然出血率）
aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
M	:	module〔例：3859 試験（M 5.3.3.5）〕
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
rFVIII	:	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

臨床試験の表記：
本概括評価では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合「3859 試験」と表記する）。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

2019 年 9 月（Draft 第 5.0 版）

貯法：2～8℃保存
有効期間：30 ヵ月

生物由来製品
処方箋医薬品[注)]

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤
ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

イスパロクト® 静注用 500
イスパロクト® 静注用 1000
イスパロクト® 静注用 1500
イスパロクト® 静注用 2000
イスパロクト® 静注用 3000

Esperoct® for i.v. injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
876349

承認番号	500	
	1000	
	1500	
	2000	
	3000	
販売開始		20XX 年 XX 月

3. 組成・性状

3.1 組成

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

1 バイアル中

製 剤		イスパロクト静注用				
		500	1000	1500	2000	3000
有効成分	ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	塩化ナトリウム	36mg				
	L-ヒスチジン	6mg				
	精製白糖	12mg				
	ポリソルベート80	0.4mg				
	L-メチオニン	0.22mg				
	塩化カルシウム 二水和物	1.0mg				
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				
添付溶解液シリンジ（1シリンジ中）		日本薬局方 生理食塩液 4mL				
溶解後の有効成分濃度（IU/mL）		125	250	375	500	750

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、製造工程においてチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体及びチャイニーズハムスター卵巣細胞由来の酵素を使用している。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	本剤は凍結乾燥した白色の粉末である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。
pH	6.9
浸透圧比[注)]	約2（生理食塩液に対する比）

注）生理食塩液の浸透圧を 286mOsm として算出

4. 効能又は効果

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

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

定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。
12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1　1 国際単位(IU)の第 VIII 因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

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

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

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/外科手術の種類	必要な第VIII因子活性値(%)(IU/dL)	投与の間隔（時間）治療期間（日）
出血		
軽度 早期の関節内出血、軽度の筋肉内出血又は口腔内出血	20～40	12～24時間毎: 出血症状が消失するまで
中等度 より進行した 関節内出血、筋肉内出血又は血腫	30～60	12～24時間毎: 出血症状が消失するまで
重度又は生命を脅かす出血	60～100	8～24時間毎:危機的状況から脱するまで
外科手術		
小手術 抜歯を含む	30～60	手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 24 時間毎に追加投与する。治癒が得られるまで最低 1 日間は投与する。
大手術	80～100 （手術前～術後）	目標範囲内の第 VIII 因子活性を達成するよう手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 8～24 時間毎に創傷が治癒するまで追加投与する。 引き続き 7 日間は、第 VIII 因子活性を 30～60%（IU/dL）に維持できるよう追加投与する。

7.2 定期的な投与の用法及び用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生することがある。特に、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
［11.2 参照］

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

8.4 目標とする血液凝固第 VIII 因子レベルに達していることを確認するため、必要に応じ血液凝固第 VIII 因子レベルをモニタリングすること。本剤投与後に血液凝固第 VIII 因子活性を測定する場合は、最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。
［測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、低値を示すことがある。］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ハムスター由来タンパク質に過敏症の既往歴のある患者
［11.1.1 参照］

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳中は、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。理論的に、血液凝固第 VIII 因子製剤が人の母乳中に存在する可能性がある。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

じん麻疹、全身性じん麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧などの症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
［9.1.1, 9.1.2 参照］

11.2 その他の副作用

	頻　度	
	1%以上	1%未満
過敏症		アレルギー反応
神経系障害	頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	
全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応 注射部位腫脹
臨床検査	AST 増加、ALT 増加	
その他		インヒビター発生[注)]

注）［8.2 参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付の専用溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。

14.1.3 本剤に溶解用液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くよう回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.4 他の製剤と混合しないこと。

14.1.5 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場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結を避け、2～8℃で 24 時間まで、室温（30℃以下）で 4 時間まで保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。

14.1.6 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。

14.2 薬剤投与時の注意

沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 12 ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

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

14.3.3 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.4 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

20 歳以上の日本人（2 例）及び外国人の重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）を対象に、本剤及び患者が試験前に使用していた非修飾型血液凝固第 VIII 因子製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）を各々静脈内投与（25, 50 又は 75IU/kg）した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった [1)]。

	本剤 N=24	非修飾型 第 VIII 因子製剤 N=25	非修飾型第 VIII 因子製剤に対する本剤の比［95%信頼区間］
	推定値（95% 信頼区間）		
$t_{1/2}$ (hours)	18 98 (16 57;21.75)	11.71 (10.23;13.40)	1.62 (1.47;1.79)
クリアランス (mL/hour/kg)	1.61 (1 37;1.90)	2.41 (2.05;2.83)	0.67 (0.55;0.81)

合成基質法

また、日本人（18 歳以上：3 例）及び外国人の重症型血友病 A 患

者（第 VIII 因子活性が 1%未満）を対象に、本剤（50 IU/kg）を静脈内投与した際の年齢別薬物動態パラメータは以下のとおりであった [2]。

	0～5 歳 N=13	6～11 歳 N=11	12～17 歳 N=3	18 歳以上 N=42
薬物動態データセット数[注 1)]	13	11	5	79
回収率[注 2)] [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.80 (29)	1 99 (25)	2.79 (12)	2.63 (22)
最高 FVIII 活性[注 2)] (IU/dL)	101.2 (28)	119.6 (25)	133 2 (9)	134.4 (23)
$t_{1/2}$ (hours)	13.6 (20)	14.2 (26)	15.8 (43)	19.9 (34)
クリアランス (mL/hour/kg)	2.6 (45)	2.4 (40)	1.5 (43)	1.4 (32)
分布容積(mL/kg)	44.2 (34)	41.2 (25)	33.4 (10)	37.7 (27)

合成基質法、幾何平均（CV%）
注 1）12 歳以上の患者では、薬物動態を複数回評価した。
注 2）12 歳以上は投与後 30 分、12 歳未満は投与後 60 分の評価

16.1.2 定期投与時の血液凝固第 VIII 因子活性値

日本人（6～11 歳：2 例、12～17 歳：1 例、18 歳以上：12 例）及び外国人の重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）を対象に、本剤を定期投与した際、投与頻度及び年齢別の血漿中血液凝固第 VIII 因子活性の推定値は以下のとおりであった [3]。

	50-75 IU/kg の週 2 回投与		50 IU/kg の 4 日毎投与		75 IU/kg の週 1 回投与	
	0～5 歳	6～11 歳	12～17 歳	18 歳以上	12～17 歳	18 歳以上
患者数	31	34	23	143	6	29
トラフ（次回投与直前）						
FVIII 値 (IU/dL, 95% 信頼区間)	1.2 (0.8;1.6)	2.0 (1.5;2.7)	2.7 (1.8;4.0)	3.0 (2.6;3.5)	0.6 (0.2;1.6)	1.3 (0.9;2.0)
投与後 30 分						
FVIII 値 (IU/dL, 95% 信頼区間)	125.0 (118.7; 131.6)	143.3 (136.8; 150.2)	125.1 (116,0; 135.0)	137.9 (133.9; 142.2)	198.0 (166.8; 235.2)	197.9 (184.2; 212.7)

合成基質法
定常状態における全ての来院時に、トラフ及び投与 30 分後の FVIII 活性値を収集した。

定常状態における第 VIII 因子活性プロファイルの予測（合成基質法による）では、投与から血液凝固第 VIII 因子活性が 5 IU/dL 超を維持する推定時間は、11 歳以下の週 2 回投与では 2.5 日、12 歳以上の週 2 回又は 4 日毎投与では 3.6 日、週 1 回投与では 4.0 日であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（12 歳以上の小児及び成人）

(1) 定期的な投与（定期補充療法）

治療歴のある重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）175 例（日本人患者 13 例）を対象に、本剤 50 IU/kg を 4 日毎に投与（必要に応じて週 2 回に変更可）した。最終登録患者が 50 回以上の投与を受けるまでを主要期間とした。また、主要期間に続き、延長期間として延長期間参加前 6 か月間の出血が 0～2 回であった患者 55 例に対し、50 IU/Kg の 4 日毎投与（17 例）又は 75 IU/Kg の 7 日毎投与（38 例）の 2 群に無作為割付（割付比は 1:2）を行い、24 週間定期投与した。年換算出血率は以下のとおりであった [4]。［7.2 参照］

	主要期間	延長期間	
	50 IU/kg の 4 日毎投与（175 例）	50 IU/kg の 4 日毎投与（17 例）	75 IU/kg の 7 日毎投与（38 例）
中央値	1.18	0.00	0.00
四分位範囲	0.00, 4.25	0.00, 2.23	0.00, 2.36
範囲	0.00, 28.42	0.00, 8.49	0.00, 26.09

早期に中止・脱落した患者は、1 年間の出血回数を推定して ABR を算出した。

(2) 出血時の止血効果

本剤の定期投与又は出血時投与を受けた、治療歴のある重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）186 例（日本人患者 15 例）において、主要期間で止血成功と評価された出血の割合（著効又は有効と評価された割合[注 1)]）は 88.4%（856/968 回）であった。また、924 回（95.5 %）は本剤の 1～2 回投与で止血した [5]。
注 1）効果判定不明を失敗として含む

(3) 安全性

治験開始から中間報告（治験期間：約 5.5 年）までに、安全性解析対象集団 186 例中 29 例（15.6%）に 68 件の副作用が認められた。試験期間中に第 VIII 因子抑制 0.5%（1 例 1 件）が発生した [6]。

17.1.2 国際共同第 III 相試験（12 歳未満の小児）

(1) 定期的な投与（定期補充療法）

治療歴のある重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）68 例（日本人患者 2 例）を対象に、本剤 60 IU/kg を週 2 回投与（必要に応じて 50～75 IU/kg の範囲での用量調節、投与頻度の 3 日毎への変更が可）した際の主要期間（26 週間）における年換算出血率の中央値は 1.95 回/人・年（四分位範囲:0.00, 2.79、範囲：0.00, 45.66[注 2)]）であった [7]。［7.2 参照］
注 2）早期に中止・脱落した患者は、1 年間の出血回数を推定して ABR を算出した。

(2) 出血時の止血効果

本剤の定期投与を受けた、治療歴のある重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）68 例（日本人患者 2 例）において、主要期間で止血成功と評価された出血の割合（著効又は有効と評価された割合[注 1)]）は 78.6%（55/70 回）であった。また、56 回（80.0%）は本剤の 1～2 回投与で止血した [7]。

(3) 安全性

治験開始から中間報告（治験期間：約 4.4 年）までに、安全性解析対象集団 68 例中 10 例（14.7%）に 15 件の副作用が認められた。最も件数の多かった副作用は、発疹 1.5%（1 例 3 件）、過敏症 1.5%（1 例 2 件）であった [8]。

17.1.3 国際共同第 III 相試験（12 歳以上の小児及び成人）

(1) 周術期の止血効果

治療歴のある重症型血友病 A 患者（第 VIII 因子活性が 1%未満）33 例において 45 件（日本人患者 3 例 4 件）の大手術が行われた。45 件中 43 件（95.6%）の大手術において、止血効果は「著効」又は「有効」と評価された [9]。

(2) 安全性

安全性解析対象集団 34 例中 5 例（14.7%[注 3)]）に 19 件の副作用が認められ、最も頻度の高かった副作用は、ヘモグロビン減少 5.9%[注 4)]（2 例 2 件）であった [10]。
注 3）試験期間中、数名の患者は複数回（最大 4 回）手術を受けたため、計画された手術を含む 48 件の手術における副作用発現頻度は 10.4%であった。
注 4）計画された手術を含む 48 件の手術における副作用発現頻度は 4.2%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は内因性 von Willebrand 因子と結合し、血液凝固第 VIII 因子と同様の作用機序を示す。本剤投与により血友病 A 患者の血液凝固第 VIII 因子血漿値が上昇し、凝固障害を改善する。

18.2 止血作用（in vivo 試験）

血友病 A マウス（第 VIII 因子ノックアウト:FVIII-KO）の尾出血モデル及び針穿刺膝関節出血モデルにおいて、非修飾型の血液凝固第 VIII 因子製剤（ツロクトコグ アルファ又はルリオクトコグ アルファ）と比較し、止血効果の延長が認められた [11]。また、血友病 A イヌにおいて全血凝固時間が正常化した [11]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
[命名法: JAN]
Turoctocog Alfa Pegol（Genetical Recombination）
[命名法: JAN]

分子式: $C_{7480}H_{11381}N_{1999}O_{2177}S_{62}$

本 質:ツロクトコグ アルファ ペゴルは、修飾糖タンパク質（分子

量：約 216,000）であり、ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の Ser750 に付加している糖鎖の非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 40,000）がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

イスパロクト® 静注用 500 ×1 バイアル
イスパロクト® 静注用 1000×1 バイアル
イスパロクト® 静注用 1500×1 バイアル
イスパロクト® 静注用 2000×1 バイアル
イスパロクト® 静注用 3000×1 バイアル

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

23. 主要文献

1) 社内資料：NN7088-3776 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD5.3.3.2）
2) 社内資料：NN7088-3776, 3859, 4033 及び 3885 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）
3) 社内資料：NN7088-3859 及び 3885 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.3）
4) 社内資料：NN7088-3859 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.5.4.3）
5) 社内資料：NN7088-3859 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD5.3.5.2）
6) 社内資料：NN7088-3859 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.5）
7) 社内資料：NN7088-3885 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.2）
8) 社内資料：NN7088-3885 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.8）
9) 社内資料： NN7088-3860 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.3）
10) 社内資料：NN7088-3860 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.6）
11) 社内資料：20XX 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.6.2.1

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

「効能又は効果」の案を以下に示す。

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

1.8.2.2　設定根拠

ツロクトコグ アルファ ペゴル（以下「本剤」とする）の効能又は効果は、治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした定期補充療法、出血時治療及び手術期管理における安全性及び有効性を検討する 4 つの国際共同試験（3859 試験、3860 試験、3885 試験及び 4033 試験）で検討を行った。

重症型血友病 A 患者に対して治療効果のない薬剤を投与することは非倫理的と考え、さらに、血友病 A は稀な疾患で患者数が限られており、一般的に実薬対照群を設けることは困難と考えられたことから、第 3 相試験ではプラセボ群及び実薬対照群を設定しなかった。

表 1.8.2-1 に有効性を評価した臨床試験の一覧を示す。

なお、実施した臨床試験では、治験実施計画書において「定期補充療法」に該当する「予防治療」という用語を使用していたことから、臨床試験成績に関する記述では「予防治療」とする。

表 1.8.2-1　　有効性を評価した臨床試験一覧

	試験のデザイン	用量／治療 [a]	患者数 [b]/年齢の範囲
3859 試験（主要試験）	予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設、国際共同、非盲検、非無作為化試験 治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	主要期間（完了） 予防治療：50 IU/kg を 3～4 日毎投与 出血時治療：20–75 IU/kg を投与	計 186 例/12–66 歳
	治療群：予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）及び出血時治療群（非無作為割り付け）、ならびに予防治療群（75 IU/kg の 7 日毎投与）及び予防治療群（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）（割り付け比率=2:1）	延長期間パート 1（完了） 予防治療：50 IU/kg を 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg を 7 日毎投与 出血時治療：20–75 IU/kg を投与	計 150 例
	治療群：予防治療群及び出血時治療群（非無作為割り付け）	延長期間パート 2（実施中） 予防治療：50 IU/kg を 3～4 日毎投与、又は 75 IU/kg を 7 日毎投与 出血時治療：20–75 IU/kg を投与	計 139 例

	試験のデザイン	用量／治療 [a]	患者数 [b]/年齢の範囲
3860 試験 （手術試験） （中間報告）：実施中	手術期における有効性及び安全性の評価：多施設、国際共同、非盲検、非無作為化、1 群試験	手術前期間： FVIII 活性 80%～100%を目標とした投与 手術後期間： 手術後 1～6 日：WFH ガイドラインに基づく、FVIII 活性 50%超を目標とした投与（治験責任医師の判断による） 手術後 7～14 日：治験責任医師の判断による投与	計 34 例、手術 45 件/15～69 歳
3885 試験 （小児試験） 主要期間（中間報告）：完了 延長期間（中間報告）：実施中	小児を対象とした予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設、国際共同、非盲検、非対照試験	予防治療：60 IU/kg（50～75）の週 2 回*投与 出血時治療：20–75 IU/kg	計 68 例/1～11 歳
4033 試験 [c] 完了	ツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）及びツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）の薬物動態及び安全性：無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー試験	薬物動態：50 IU/kg の単回投与 出血時治療：ツロクトコグ アルファ ペゴル（[redacted]実生産工程）20～75 IU/kg	計 21 例/20～71 歳

3～4 日毎投与：主要期間において 4 日毎投与で開始した後、週 2 回投与に変更することが可能であった。また、主要期間で週 2 回投与に変更した被験者のみ、延長期間においても週 2 回投与が可能であった。
*：投与頻度は、被験者の反応に応じて治験責任医師の判断により調節することが可能であった。
a：出血は部位及び重症度に応じて治療された。治験責任医師の判断で追加投与を行うことができた。
b： 投与を受けた被験者数：すべての被験者は、FVIII 活性 1%未満の重症型血友病 A 患者であった。
c：4033 試験は製造方法の変更による薬物動態及び安全性を比較した第 1 相試験であるが、試験期間中の出血治療は有効性評価に含めた。

1.8.2.2.1 定期補充療法に関する効果

血友病 A における出血の重症度は、一般的に血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性レベルと相関がある[1]。重症型血友病 A 患者では FVIII の欠乏により正常な止血が十分に行われず、頻回の自然出血や時に生命を脅かす出血を繰り返すことにより、関節損傷とそれによる機能障害をきたす。中等度～軽症血友病患者における出血頻度は明らかに重症血友病患者に比較して少なく、血友病性関節症の発症も少ない。定期補充療法の目的は、定期的に凝固因子を補充することで重症の患者を中等症～軽症の状態にして出血頻度を減らし、血友病性関節症の発症を防ぐことである。

主要期間、延長パート 1 及び 2 で構成される 3859 試験の予防治療では、治療歴のある重症型血友病 A の青年及び成人患者を対象として 50 IU/kg の 3～4 日毎投与による予防治療及び 75 IU/kg の 7 日毎投与による予防治療の有効性を検討した。

いずれの投与方法についてもその予防効果が認められ、ABR 推定値の 95%信頼区間の上限は、出血時治療及び予防治療における ABR のヒストリカルデータに基づいて事前に設定した基準（8.5 回／

人）を下回った（3859 試験 Ext 1、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.16 及び 14.2.215）。主要期間において、3〜4 日毎投与の予防効果が認められた。被験者の 40%では出血の報告はなく、ABR の中央値は 1.18 回／人・年であり（表 1.8.2-2）、出血時治療における ABR の中央値（30.87 回／人・年）と比較して顕著に低かった。延長期間パート 1 では、延長期間参加前 6 か月間の出血が 0〜2 回であった出血率の低い患者に対し、50 IU/kg の 4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与に無作為割り付けした。無作為割り付けされた被験者における ABR の中央値は、両投与方法ともに 0 回／人・年であった。これらの結果から、出血頻度の低い患者では、予防効果を損なうことなく、7 日毎投与への変更が可能であることが示唆された。

また、主要期間及び延長期間パート 1 における 3〜4 日毎投与及び 7 日毎投与のいずれの投与方法においても、年換算の自然出血率（AsBR）の中央値は 0 回／人・年であり、3〜4 日毎投与の被験者の 57%及び 7 日毎投与の被験者の 76%では自然出血が報告されなかった（表 1.8.2-2）。延長期間パート 1 及びパート 2 を通じて、いずれの投与方法についても ABR 及び AsBR は低かった。自然出血の予防は血友病治療における重要な目標であり、これらの結果は臨床的意義のあるものである。

さらに、治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、主要期間で 50 IU/kg の 3〜4 日毎投与の予防治療を受けた被験者における ABR の中央値は、治験前では 19.50 回／人・年、主要パートでは 2.71 回／人・年であった。また、治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、延長期間パート 2 で 75 IU/kg の 7 日毎投与の予防治療を受けた被験者における ABR の中央値は、治験前では 15.00 回／人・年、延長期間パート 2 では 1.99 回／人・年であった。この比較はレトロスペクティブに収集した治験前データに基づくが、両投与方法の予防効果を支持する結果であった。

表 1.8.2-2　　予防治療（3～4 日毎投与又は 7 日毎投与）における ABR 及び AsBR（3859 試験）

	予防治療：50 IU/kg 3～4 日毎投与		
	主要期間	延長期間パート 1（無作為割り付け）	主要期間、延長期間パート 1 及び 2
被験者数	175	17	177
治療期間（年）	0.8	0.5	2.9
全ての出血（自然出血＋外傷性出血）			
出血した被験者数	105 (60.0%)	8 (47.1%)	123 (69.5%)
出血数	436	13	1196
ABR 中央値（IQR）	1.18 (0.00; 4.25)	0.00 (0.00; 2.23)	0.85 (0.00; 2.65)
自然出血のみ			
出血した被験者数	76 (43.4%)	5 (29.4%)	107 (60.5%)
出血数	251	7	677
AsBR 中央値（IQR）	0.00 (0.00; 1.82)	0.00 (0.00; 2.09)	0.44 (0.00; 1.40)
	予防治療：75 IU/kg 7 日毎投与		
		延長期間パート 1（無作為割り付け）	延長期間パート 1 及び 2
被験者数		38	61
治療期間（年）		0.4	1.8
全ての出血（自然出血＋外傷性出血）			
出血した被験者数		16 (42.1%)	49 (80.3%)
出血数		25	157
ABR 中央値（IQR）		0.00 (0.00; 2.36)	1.82 (0.34; 6.41)
自然出血のみ			
出血した被験者数		9 (23.7%)	41 (67.2%)
出血数		16	92
AsBR 中央値（IQR）		0.00 (0.00; 0.00)	0.71 (0.00; 3.84)

IQR(interquartile range)：四分位範囲　　治療期間：患者 1 人当たりの平均治療期間

3885 試験では、治療歴のある重症型血友病 A 小児患者を対象として本剤（約 60 IU/kg）の週 2 回投与による予防治療の有効性を検討した。

主要期間における ABR 及び AsBR の中央値は低く（それぞれ 1.95 及び 0 回／人・年）、被験者の 43%では出血が報告されず、81%では自然出血が報告されなかった（表 1.8.2-3）。また、延長試験を通じて ABR 及び AsBR は低かった（表 1.8.2-3）。以上より、予防治療は、小児患者における出血の予防及び抑制に有効であることが示された。

さらに、予防治療は、小児患者における標的関節出血の予防及び抑制に有効であることが示された。ベースライン時に標的関節が報告された 13 例中 10 例では、主要期間を通じて標的関節出血が報告されず（3885 試験、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.107）、その後も標的関節出血回数の経時的な増加はみられなかった（Module 2.7.3、付録 1、表 62）。小児患者における標的関節出血の予防は、関節疾患の予防及び進行の遅延に繋がることから、これらの結果は臨床的意義のあるものである。

治験前に出血時治療を 12 ヵ月以上受けており、主要期間で約 60 IU/kg の週 2 回投与の予防治療を受けた 0～5 歳の年齢グループ（3 例）における ABR の中央値は、治験前（16.33 回／人・年）と比較して主要期間（1.89 回／人・年）で低かった。6～11 歳の年齢グループでは、治験前に出血時治療を受けていた患者はいなかった。また、治験前に他の FVIII 製剤による予防治療を 12 ヵ月以上受けており、主要期間で本剤の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた 6～11 歳の年齢グループにおける ABR の平均は治験前（7.94 回／人・年）と比較して主要期間（2.29 回／人・年）で低かったが、0～5 歳の年齢グループにおける ABR の平均は治験前（4.65 回／人・年）と主要期間（4.06 回／人・年）で同様であった。この比較はレトロスペクティブに収集した治験前データに基づくが、小児患者における本剤の予防効果を支持する結果であった。

表 1.8.2-3　　小児患者に対する予防治療（週 2 回投与）における ABR 及び AsBR（3885 試験）

	予防治療：約 60 IU/kg (50～75 IU/kg) 週 2 回投与	
	主要期間	主要期間及び延長期間
被験者数	68	68
治療期間（年）	0.5	3.4
全ての出血（自然出血＋外傷性出血）		
出血した被験者数	39 (57.4%)	54 (79.4%)
出血数	70	282
ABR 中央値（IQR）	1.95 (0.00; 2.79)	0.98 (0.27; 1.44)
自然出血のみ		
出血した被験者数	13 (19.1%)	33 (48.5%)
出血数	19	92
AsBR 中央値（IQR）	0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.28)

IQR(interquartile range)：四分位範囲　　治療期間：患者 1 人当たりの平均治療期間

定常状態での FVIII トラフ値

3859 試験の主要期間で 3～4 日毎投与の予防治療を受けた成人及び青年患者において、定常状態における FVIII 活性のトラフ値の平均推定値は、成人は約 3.0 IU/dL、青年は 2.7 IU/dL であった（Module 2.7.3、付録 1、表 60）。延長期間パート 1 で無作為割り付けされた 7 日毎投与の被験者におけるトラフ値の推定平均値は、1.2 IU/dL であった。回収率は、両投与方法ともに約 2.5 IU/dL/IU/kg であった（3859 試験 Ext 1、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.288 及び 14.2.290）。

3885 試験で予防治療〔60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与〕を受けた小児患者において、トラフ値の平均推定値は、0～5 歳の年齢グループでは 1.2 IU/dL、6～11 歳の年齢グループでは 2.0 IU/dL であった（Module 2.7.3、付録 1、表 60）。回収率は、0～5 歳の年齢グループでは 1.8 IU/dL、6～11 歳の年齢グループでは 2.2 IU/dL であった（3885 試験、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.62 及び 14.2.63）。

全体的に、薬物動態データは有効性の結果を支持する結果であった。治験中、予防治療（3～4 日毎投与）を受けた小児、青年及び成人患者において、FVIII 活性は 1%超に維持され、薬物動態の予測か

ら投与間隔における大部分の期間（72%～95%）で FVIII 活性は 5%を超えることが示唆された。トラフ値は 3～4 日毎投与と比較して 7 日毎投与で低かったものの、7 日毎投与の被験者においても ABR は低かった。この結果は、7 日毎投与の被験者において、投与間隔における 57%の期間で FVIII 活性が 5%を超えるという薬物動態の予測からも説明される（表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-4　　定常状態における FVIII 活性の薬物動態の予測

	小児 (0–11 歳)		12 歳以上の小児及び成人		
投与量及び投与間隔	**60 IU/kg 3 日毎**	**60 IU/kg 3~4 日毎 [a]**	**50 IU/kg 3~4 日毎 [a]**	**50 IU/kg 4 日毎**	**75 IU/kg 7 日毎**
投与間隔において 5%超の FVIII 活性を示す期間の割合（%）	85	72	95	90	57

a：3 日と 4 日で交互に投与した場合に基づく予測

以上の結果より、いずれの年齢グループにおいても、本剤の定期補充療法に対する有効性が示された。

1.8.2.2.2　出血治療に関する効果

出血治療の止血効果は、本剤による治療を必要とした出血（出血時治療及び予防治療において発現した出血を含む）について評価した。

以下の 4 段階の評価基準を用いて、初回投与後 8 時間以内に被験者又は保護者が出血時治療における止血効果を評価した：

- 著効：初回投与後約 8 時間以内に急速に疼痛が緩和される、及び／又は客観的な出血徴候が明確に改善する
- 有効：初回投与後約 8 時間以内に明らかに疼痛が緩和される、及び／又は出血徴候が改善するが、完全に消失するには複数回の投与が必要と考えられる
- やや有効：初回投与後約 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられる、又はわずかに得られる。通常、複数回の投与が必要である
- 無効：改善が認められない、又は症状が悪化する

止血効果が、著効又は有効と評価された場合に「成功」、やや有効又は無効と評価された場合に「失敗」とした。止血反応の情報が得られていない場合は「失敗」に含めた。成功率は、止血効果が「著効」又は「有効」であった出血の割合として計算した。

本剤の出血治療において、止血効果に関して試験間、治療法間又は年齢グループ間で明らかな差は認められなかった。

本臨床開発プログラム（3859、4033 及び 3885 試験の併合データ）に参加した 254 例中 203 例で、計 2,766 回（出血時治療を受けた 12 例で 1,126 回、予防治療を受けた 193 例で 1,640 回）の出血が報告された。出血時治療を受けた被験者では、外傷性出血（23%）と比べて自然出血（76%）が多かった。予防治療を受けた被験者では、自然出血（53%）と外傷性出血（47%）の割合は同様であった。

全体的に、出血の大部分は関節（63%）、筋肉（13%）又は皮下（12%）での出血であった。2,727 回（99%）の出血は軽度又は中等度に分類された。34 回（1%）の出血のみが重度に分類された。重度の出血のうち、29 回は予防治療を受けた被験者で、その他は出血時治療を受けた被験者で報告された。重度の出血の大部分（20 回）は関節内出血であった（Module 2.7.3、付録 1、表 22）。

いずれの試験においても、出血エピソードの重症度及び部位に基づいて 20～75 IU/kg の用量で治療を行った。各試験における出血治療の成功率は、以下の通りであった：

- 3859 試験（主要期間、延長期間パート 1 及びパート 2 での 2,479 回の出血）：84%
- 3885 試験（主要期間及び延長期間での 282 回の出血）：81%
- 4033 試験（5 回の出血）：100%

すべての治験の併合データでは、計 2,766 回の出血のうち、2,717 回の出血に対する本剤の止血効果が評価され、出血時治療における全体的な成功率は 87.7%であった（Module 2.7.3、付録 1、表 33）。

計 2,766 回の出血のうち、94%（2,611 回）は本剤の 1～2 回の投与、6%（155 回）は 3 回以上の投与で治療された。年齢別の止血効果を表 1.8.2-5 に示す。

治療法別では、1～2 回の投与で治療された出血の割合は、予防治療では 93%（1,521 回）、出血時治療では 97%（1,090 回）であった（Module 2.7.3、付録 1、表 29）。

表 1.8.2-5　　年齢別の止血効果（主要期間及び延長期間）

	0～5 歳	6～11 歳	12～17 歳	18 歳以上	合計
患者数	34	34	25	161	254
治療した出血件数	90	192	168	2316	2766
投与回数 1-2 回	78 (86.7%)	171 (89.1%)	152 (90.5%)	2210 (95.4%)	2611 (94.4%)
投与回数 3 回以上	12 (13.3%)	21 (10.9%)	16 (9.5%)	106 (4.6%)	155 (5.6%)
成功率（効果判定不明を失敗として含む）	86.7%	76.6%	76.8%	89.5%	87.7%

以上の結果より、いずれの年齢グループにおいても本剤の出血治療における有効性が認められた。

1.8.2.2.3　周術時の治療に関する効果

大手術における止血効果

3860 試験では、青年及び成人重症型血友病 A 患者を対象とし、周術期の止血管理における有効性を検討した。本申請の cut-off date（2017 年 8 月 15 日）までに、33 例で計 45 件の大手術が実施された

（3860 試験、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1）〕。プライマリーエンドポイントは、手術中の止血効果であり、事前に規定した 4 段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」）を用いて手術終了直後に評価した。

大手術における手術中の本剤の治療成功率は 96%であった（45 件中 43 件の大手術では「著効」又は「有効」と評価された）（3860 試験、Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.6）。2 件（4%）の大手術では「やや有効」と評価された。「無効」と評価された手術はなかった。すべての大手術は、本剤の用法及び用量を変更することなく実施された。

手術当日（0 日目）は、すべての被験者に対して血漿中 FVIII 活性 80%～100%を目標とした本剤の手術前投与が 1 回行われた。1 件を除くすべての大手術では、手術中の本剤の追加投与は必要とされなかった。手術中の追加投与を必要とした 1 件の大手術では、本剤（20.7 IU/kg）が 1 回投与された。29 件の大手術では、本剤の手術後投与が 1 回行われた（本剤使用量の平均：31.0 IU/kg）。

手術後 1～6 日目は、血漿中 FVIII 活性 50%超の維持するために本剤の投与が行われた。本剤使用量の平均は 33.5 IU/kg（範囲：15.5～59.6 IU/kg）であった。

手術後 7～14 日目は、WFH ガイドラインを参考にして、治験責任医師の判断で本剤の投与が行われた。

以上より、大手術における本剤の術前及び術後投与による止血効果が認められた。

小手術における止血効果

3859 試験及び 3885 試験では、小手術が必要となった場合は、本剤 20～75 IU/kg の追加投与を行った（3859 試験：45 件、3885 試験：22 件、計 67 件）。予防治療群及び出血時治療群のいずれにおいても、小手術後の出血又は不明の出血はわずかであり（1%未満）、再出血は認められなかった。
このことより、小手術においても本剤の止血効果が認められた。

1.8.2.2.4　安全性

本申請の cut-off date までに、計 270 例の治療歴のある被験者（青年及び成人患者 202 例、ならびに小児患者 68 例）が本剤の投与を受け、総曝露日数は 79,446 日（882 人・年に相当）であった。一部の被験者（34 例）は、45 件の大手術において本剤の追加投与を受けた（6.4 人・年）。全体として、201 例が 2 年以上、192 例が 3 年以上、139 例が 4 年以上、18 例が 5 年以上の投与を受けた。

本臨床開発プログラムでは、治療歴のある患者において、1 件の FVIII インヒビター発生（0.6 BU 以上）が報告された。3859 試験の 18 歳の被験者において、本剤を 93 曝露日数投与した後の FVIII インヒビター検査が陽性（力価：1.3 BU）となり、14 日後に実施された 2 回目の検査で確定された（力価：1.9 BU）。インヒビターの力価が低く、臨床的な影響も認められなかったことから、治験責任医師及びノボ ノルディスク社は当該被験者の治験を継続可能と判断した。約 2.5 ヵ月後に FVIII インヒビターの

力価が 13.5 BU に増大したため、当該被験者は治験を中止した。治験期間を通じて、当該被験者の予防治療に対する臨床反応は良好であった。治験中止後、当該被験者の出血に対する治療に rFVIIa 製剤を用いた。FVIII インヒビターは治験中止から約 5 ヵ月後に 消滅し、試験開始前に使用していた FVIII 製剤による治療を再開した。当該被験者の治験中止後、本申請の cut-off date まで（約 3.5 年間）に、FVIII インヒビターは再発していない。

治療歴のない患者を対象とした 3908 試験（実施中）では、cut-off date である 2017 年 8 月 15 日までに 32 例中 4 例で FVIII インヒビター発生が報告され（高力価 1 例及び低力価 3 例）、このうち低力価の 1 例は同意撤回により治験を中止した。また、1 例は 1 回の FVIII インヒビター検査で陽性を示したが、直後に実施された中央検査機関における検査結果は陰性であったため、プロトコールでの定義に従い、インヒビターの発生は確認されなかったとした。これまでに得られているデータからは、他の FVIII 製剤と比較して、本剤による FVIII インヒビター発生のリスクの増加は示唆されなかった。

また、本剤投与後の PEG の潜在的な臨床上の影響を評価した（腎臓、肝臓、神経及び精神に関する所見を含む）結果、安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の忍容性は良好であり、本臨床開発プログラムを通じて予期されない安全性上の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルは、他の FVIII 製剤で報告されているものと同様であった。

以上より、定期補充療法、出血治療及び手術時の使用のいずれにおいても、またいずれの年齢グループにおいても有効性及び安全性が検証されたことより、本剤は血友病 A 患者、すなわち血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向を抑制すると判断し、効能又は効果を

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

として申請することとした。

1.8.3　用法及び用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）及び用法及び用量に関連する注意（案）

「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」の案を以下に示す。

用法及び用量（案）

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。
通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。
12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。

用法及び用量に関連する注意（案）

7.1　1 国際単位(IU)の第 VIII 因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第 VIII 因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1IU の第 VIII 因子の投与により血漿第 VIII 因子活性が 2IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

必要量 (IU)	=	体重 (kg)	X	血液凝固第 VIII 因子の目標上昇値 (%又は IU/dL)	X	0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)]

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

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/ 外科手術の種類	必要な第VIII 因子活性値(%)(IU/dL)	投与の間隔（時間） 治療期間（日）
出血 **軽度** 早期の関節内出血、軽度の筋肉内出血又は口腔内出血	20～40	12～24時間毎:出血症状が消失するまで
中等度 より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫	30～60	12～24時間毎:出血症状が消失するまで
重度又は生命を脅かす出血	60～100	8～24時間毎:危機的状況から脱するまで

外科手術		
小手術 抜歯を含む	30～60	手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 24 時間毎に追加投与する。治癒が得られるまで最低 1 日間は投与する。
大手術	80～100 （手術前～術後）	目標範囲内の第 VIII 因子活性を達成するよう手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 8～24 時間毎に創傷が治癒するまで追加投与する。 引き続き 7 日間は、第 VIII 因子活性を 30～60% (IU/dL) に維持できるよう追加投与する。

7.2 定期的な投与の用法及び用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。
［17.1.1、17.1.2 参照］

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 注射速度等に関する用法及び用量（案）

本剤の有効性は、4 試験（3859 試験、3860 試験、3885 試験、4033 試験）において評価された。成人及び小児に対する臨床試験を通して、本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、製剤の投与は 1~2 mL/分での注射速度をプロトコールに規定しており、その結果、有害事象は発生しなかった。
これらより、プロトコールの設定に基づき、

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。

を設定した。

1.8.3.2.2 出血治療に対する用法及び用量（案）

第 III 相国際共同試験では出血治療として、以下の推奨投与量が設定された。

出血の種類	推奨投与量	
	3859 試験	3885 試験
関節、筋肉（腸腰筋を除く）	20～30 IU/kg	20～60 IU/kg
中枢神経系／頭部、咽喉及び頸部、胃腸、腸腰筋	40～50 IU/kg	40～75 IU/kg

定期補充療法群又は出血時治療群のいずれかで 1 回以上出血した 203 例（日本人症例：16 例）において 2766 回の出血を認め、止血効果は「著効」+「有効」で 83.4%（効果判定不明 49 件を失敗として含む）、1~2 回の投与で治療された出血の割合は 94.4%であり、止血に要した投与回数は平均 1.3 回であった。そのうち日本人症例における出血回数は 521 回であり、止血効果及び 1~2 回の投与で治療された出血の割合は同様であった。以上より出血エピソードに対する治療効果が確認され、出血コントロールのための推奨用法・用量である軽度及び中等度の出血に対し、WFH ガイドラインに基づき投与

量を設定した。また、臨床試験では、重症型の血友病 A 患者のみを対象としていたことから、実臨床の治療では患者の年齢、治療方針及び出血の程度により出血の治療に使用される用量を選択する必要があることを踏まえ、適宜増減を設定した。以上より、

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

とした。

1.8.3.2.3　定期補充療法に対する用法及び用量（案）

12 歳以上の小児及び成人を対象に定期補充療法を行った 3859 試験では、主要期間において、本剤 50 IU/kg を 4 日毎に投与した。個々の被験者で必要であると治験責任医師が判断した場合は、予防のための投与間隔を週 2 回まで短縮することが可能であった（投与間隔は 3 暦日以上 4 暦日以下）。また、延長期間においては、4 日毎の定期補充療法において、低出血率（延長期間へ移行前の直近の 6 ヵ月間に出血エピソードが 0～2 回）であった被験者は、75 IU/kg の 7 日毎の投与が可能であった。

12 歳未満の小児を対象に定期補充療法を行った 3885 試験では、本剤約 60 IU/kg（50-75 IU/kg）を週 2 回（投与間隔は 3 暦日以上 4 暦日以下）投与した。また、治験責任医師が（出血パターンに基づいて）判断した場合には、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に増やすことが可能であった。

臨床試験の結果、3859 試験の主要期間における 4 日毎投与時の年換算出血率の中央値は 1.18 回／人・年、延長期間パート 1 での低出血率の被験者に対する 4 日毎投与及び 7 日毎投与時の年換算出血率の中央値は共に 0.00 回／人・年であり、出血予防効果が示された。3885 試験の主要期間における週 2 回投与時の年換算出血率の中央値は 1.95 回／人・年、延長期間の中間解析時では、0.98 回／人・年であった。これは出血時治療の患者における出血率に比し著しく低い。

プロトコールで設定した用法・用量が適切であると確認されたことから、

定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。 12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。

を設定した。

1.8.3.2.4　用法及び用量に関連する注意（案）

血液凝固第 VIII 因子製剤の投与量は、個々の患者に応じた最適な用量を算出することが推奨されており、ガイドラインにも示されている [1,2]。下記に示す計算式は、同種同効品であるノボエイト®静注用及び rFVIII 製剤を参考に設定した。

7.1 1国際単位(IU)の第VIII因子活性は健常人の血漿1mL中の第VIII因子活性に相当する。必要量は、体重1kg当たり1IUの第VIII因子の投与により血漿第VIII因子活性が2IU/dL上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。

必要量	=	体重	X	血液凝固第VIII因子の目標上昇値	X	0.5
(IU)		(kg)		(%又はIU/dL)		[(IU/kg)/(IU/dL)]

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

1.8.3.2.2項に示したように、臨床試験における出血エピソードの治療は、プロトコールで設定した推奨投与量に基づき治療を行った。臨床試験全体のデータを合わせた結果、止血治療の成功率は87.7%であった。止血効果が記録されなかったエピソードを除いた治療成功率は89.3%であった。全ての出血エピソード中2611回の 出血（94.4%）は1回又は2回の本剤の投与により止血が得られており、出血の治療効果は他の遺伝子組換えFVIII製剤と同様であった。

臨床試験における小手術は、重度の出血エピソードのために投与される用量と同等の用量を追加投与することにより、各施設の標準的手順に従い、小手術を行った。

12歳以上の小児及び成人を対象に行った大手術では、手術日当日の手術前に約80～100%の血漿中FVIII活性レベルを目標に本剤を投与した。手術日のその後投与は、50%超の血漿中FVIII活性を維持するため、手術前投与の約12時間後に投与の必要性を検討した。手術後1～6日目は、50%超の血漿中FVIII活性レベルの維持を目標として、手術の種類により、治験責任医師の判断で必要に応じて調整した。手術後7～14日目は、WFHガイドラインを考慮しながら、治験責任医師の判断により投与した。3860試験において、33例で45件の大手術が行われ、止血効果を4段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」）で評価した結果、43件（96%）で「著効」又は「有効」と評価された。

以上より、出血時及び手術時に投与する場合、必要な血液凝固第VIII因子活性レベルを調節するための用法及び用量の包括的指針を示すことは、臨床上有用であると考え、WFHガイドライン を参考に、出血の程度又は外科手術の種類別に、用量の指標を設定した。

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

出血の程度/ 外科手術の種類	必要な第VIII 因子活性値(%)(IU/dL)	投与の間隔（時間） 治療期間（日）
出血		
軽度 早期の関節内出血、軽度の筋肉内出血又は口腔内出血	20～40	12～24時間毎:出血症状が消失するまで
中等度 より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫	30～60	12～24時間毎:出血症状が消失するまで
重度又は生命を脅かす出血	60～100	8～24時間毎:危機的状況から脱するまで
外科手術		
小手術 抜歯を含む	30～60	手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 24 時間毎に追加投与する。治癒が得られるまで最低 1 日間は投与する。
大手術	80～100 （手術前～術後）	目標範囲内の第 VIII 因子活性を達成するよう手術前 1 時間以内に投与。必要に応じ 8～24 時間毎に創傷が治癒するまで追加投与する。 引き続き 7 日間は、第 VIII 因子活性を 30～60% (IU/dL) に維持できるよう追加投与する。

また、1.8.3.2.3 項に示したように、臨床試験では、4 日毎の定期補充療法において低出血率であった被験者に対し 7 日毎投与を実施したことより、

> 7.2 定期的な投与の用法及び用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。
> ［17.1.1、17.1.2 参照］

を設定した。

1.8.4　注意事項（案）及びその設定根拠

注意事項（案）は、本剤の CCDS 及び他の FVIII 製剤の注意事項を参考に設定した。

注意事項（案）	設定根拠
7. 用法及び用量に関連する注意 7.2 定期的な投与の用法及び用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］	本剤で定期的な投与を行う場合、患者における直近の出血傾向のほか、活動量等を考慮して用法及び用量の選択を行うことが適切であることより設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。	本剤の CCDS 及び他の FVIII 製剤の注意事項を参考に設定した。
8.2 患者の血中に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生することがある。特に、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。［11.2 参照］	cut-off date（3885 試験：2017 年 7 月 18 日、3859 及び 3860 試験：2017 年 8 月 15 日）までに 3859 試験において 1 件の発現が報告され、治療歴のない被験者を対象にして実施中の 3908 試験においても、4 件の発現が報告された（CTD M2.7.4.2.1.6.1 免疫原性参照）ことより、注意喚起の目的で他の血液凝固第 VIII 因子製剤の注意事項を参考に設定した。
8.3 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。	本剤は在宅自己注射療法において使用が想定されることから、注意喚起を設定した。

注意事項（案）	設定根拠
8.4 目標とする血液凝固第 VIII 因子レベルに達していることを確認するため、必要に応じ血液凝固第 VIII 因子レベルをモニタリングすること。本剤投与後に血液凝固第 VIII 因子活性を測定する場合は、最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。［測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、低値を示すことがある。］	本剤投与後の血液凝固第 VIII 因子活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある（M 2.7.1.4 投与後モニタリングを参照）ことから注意喚起を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 ハムスター由来タンパク質に過敏症の既往歴のある患者［11.1.1 参照］ 9.1.2 本剤の成分又は他の血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.1 参照］	本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生されることから、ハムスター由来タンパク質に対する過敏症の既往歴がある患者に対し注意喚起を設定した。 本剤の有効成分は FVIII であることから設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施されていない。	本剤の CCDS 及び他の FVIII 製剤の注意事項を参考に設定した。
9.6 授乳婦 授乳中は、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。理論的に、血液凝固第 VIII 因子製剤が人の母乳中に存在する可能性がある。	本剤の CCDS 及び他の FVIII 製剤の注意事項を参考に設定した。
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	一般的な注意として。他の FVIII 製剤の注意事項を参考に設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	国内外で実施した臨床試験では、cut-off date までに「重大な副作用」に相当する ショック、アナフィラキシーの発現は認められてい

<table>
<tr><th>注意事項（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
じん麻疹、全身性じん麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧などの症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.1, 9.1.2 参照］</td><td>ないが、発現の可能性は否定できないことから、他の rFVIII 製剤の副作用の記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">頻　度</th></tr><tr><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>アレルギー反応</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び
皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>紅斑、そう痒症</td></tr><tr><td>筋骨格系及び
結合組織障害</td><td>関節痛</td><td></td></tr><tr><td>全身障害及び
投与部位の状態</td><td></td><td>注射部位反応
注射部位腫脹</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>AST 増加、ALT 増加</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>インヒビター発生注)</td></tr></table>注）［8.2 参照］</td><td>国内外で実施された臨床試験において発現した副作用を発現頻度別に分類して設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤及び添付の専用溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。
14.1.3 本剤に溶解用液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くよう回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
14.1.4 他の製剤と混合しないこと。
14.1.5 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場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結を避け、2～8℃で 24 時間まで、室温（30℃以下）で 4 時間まで保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。
14.1.6 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。
14.2 薬剤投与時の注意
沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。</td><td>品質に関する試験成績、CCDS 6.2 及び CCDS 8 に基づき設定した。また、一般的な実臨床上の注意事項に基づき、他の FVIII 製剤の記載を参考に設定した。</td></tr>
</table>

注意事項（案）	設定根拠
14.3 薬剤交付時の注意 14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で12ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。 14.3.3 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。 14.3.4 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	本剤は von Willebrand 因子を含まず、von Willebrand 症は適応でないため、設定した。

参考文献

[1] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-47.
[2] インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版, 日本血栓止血学会

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 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・生活衛生局審査管理課長通知（平成 27 年 12 月 8 日薬生審査発 1208 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　　26-1-B15

JAN（日本名）　　：ツロクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）

JAN（英名）　　：Turoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)

PEG 化部位：

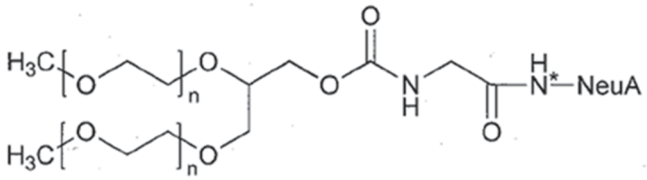
H 鎖 S750

主な糖鎖の推定構造：

H 鎖 S750

PEG-NeuA-Gal-GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式：



*NeuAのアミノ基

$C_{7480}H_{11381}N_{1999}O_{2177}S_{62}$（タンパク質部分，2 本鎖）

H 鎖　$C_{3927}H_{5981}N_{1043}O_{1151}S_{29}$

L 鎖　$C_{3553}H_{5400}N_{956}O_{1026}S_{33}$

本質記載：

ツロクトコグ　アルファ　ペゴルは、修飾糖タンパク質（分子量：約 216,000）であり、ツロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の Ser750 に付加している糖鎖の非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 40,000）がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。

Turoctocog Alfa Pegol is a modified glycoprotein (molecular weight: ca. 216,000) in which non-reducing end of a glycan at Ser750 of Turoctocog Alfa (Genetical Recombination) is attached to neuraminic acid conjugated to 2 polyethylene glycol polymers (total average molecular weight of the polymers: ca. 40,000) via the linker.

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下の内容で WHO Drug Information, Vol. 27, No. 3, 2013 に記載されている。

Recommended INN: List 70 — WHO Drug Information Vol. 27, No. 3, 2013

turoctocogum alfa pegolum #
turoctocog alfa pegol

human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated and pegylated;
$O^{3.750}$-[α-methylpoly(oxyethylene) 5-(acetylamino)-2,5-dideoxy-D-*glycero*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosylonate-(2→4)-α-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-(acetylamino)-2-deoxy-α-D-galactopyranosyl]-des-(751-1637)-human coagulation factor VIII-(1-1648)-peptide containing 92 kDa factor VIIIa heavy chain compound with human coagulation factor VIIIa light chain glycosylated (glycoform alfa produced in CHO cells)

turoctocog alfa pégol

facteur VIII de coagulation humain-(1-750)-(1638-1648)-peptide associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés et pégylés
$O^{3.750}$-[5-(acétylamino)-2,5-didéoxy-D-*glycéro*-β-D-*galacto*-non-2-ulopyranosylonate de α-méthylpoly(oxyéthylène)-(2→4)-α-D-galactopyranosyl-(1→4)-2-(acétylamino)-2-déoxy-α-D-galactopyranosyl]-dès-(751-1637)-facteur VIII de coagulation humain-(1-1648)-peptide contenant la chaîne lourde de 92 kDa du factor VIIIa associé à la chaîne légère du facteur VIIIa de coagulation humain glycosylés (glycoforme alfa produit par des cellules CHO)

turoctocog alfa pegol

factor VIII de coagulación humano-(1-750)-(1638-1648)-péptido asociado a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano glicosilados y pegilados;
$O^{3.750}$-[5-(acetilamino)-2,5-didesoxi-D-*glicero*-β-d-*galacto*-non-2-ulopiranosilonato de α-metilpoli(oxietileno)-(2→4)-α-D-galactopiranosil-(1→4)-2-(acetlamino)-2-desoxi-α-D-galactopiranosil]-des-(751-1637)-factor VIII de coagulación humano-(1-1648)-péptido que contiene la cadena pesada de 92 kDa del factor VIIIa asociado a la cadena ligera del factor VIIIa de coagulación humano glicosilados (glicoforma alfa producido por células CHO)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL 50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR 250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL 350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG 450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS 750
QNPPVLKRHQ R                                           761
```

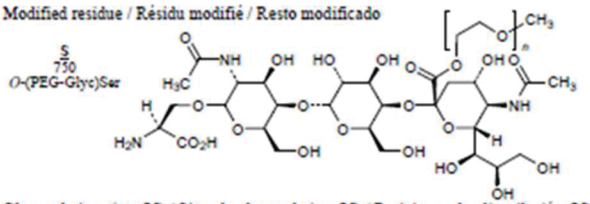
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
                                                          EI 1650
TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1700
AAVERLWDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVPQF KKVVFQEFTD GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
LIGPLLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFETVEMLP SKAGIWRVEC 2000
LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYGQWAPKL 2050
ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP 2300
LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY                     2332
```

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

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

Modified residue / Résidu modifié / Resto modificado



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

ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

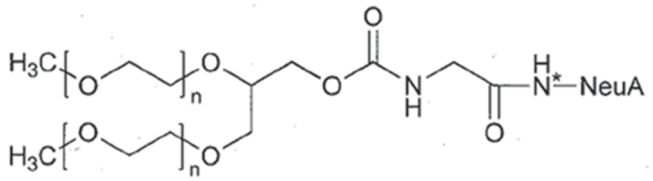
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

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

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	（日本名）：ツロクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え） （英　名）：Turoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination) ツロクトコグ　アルファ　ペゴルは，修飾糖タンパク質（分子量：約 216,000）であり，ツロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の Ser750 に付加している糖鎖の非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 40,000）がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している．
構造式	PEG 化部位： H 鎖 S750 主な糖鎖の推定構造： H 鎖 S750 PEG-NeuA-Gal-GalNAc ポリエチレングリコールの結合様式：  *NeuAのアミノ基 $C_{7480}H_{11381}N_{1999}O_{2177}S_{62}$（タンパク質部分，2 本鎖） H 鎖　$C_{3927}H_{5981}N_{1043}O_{1151}S_{29}$ L 鎖　$C_{3553}H_{5400}N_{956}O_{1026}S_{33}$
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

用法・用量	本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。 12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ツロクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え） 製剤： 1. イスパロクト®静注用 500：1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）500 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として日本薬局方 生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。 2. イスパロクト®静注用 1000：1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）1000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として日本薬局方 生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。 3. イスパロクト®静注用 1500：1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）1500 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として日本薬局方 生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。 4. イスパロクト®静注用 2000：1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）2000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として日本薬局方 生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。 5. イスパロクト®静注用 3000：1 バイアル中にツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）3000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。溶解液として日本薬局方 生理食塩液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。

毒性

急性

概略の致死量（IU/kg）	静脈内
ラット	♂ >25000

亜急性

動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量 (IU/kg)	主な所見
ラット	2	静脈内	0, 100, 500, 2500 (2 日に 1 回投与)	♀♂2500 (2 日に 1 回投与)	局所又は全身毒性は認められなかった。投与後、全用量群の動物の大多数に中和抗体の形成が認められ、時間と共に曝露量が減少した。
サル	2	静脈内	0, 100, 500, 2500 (3 日に 1 回投与)	♂2500 (3 日に 1 回投与)	投与に関連した有害性所見は認められなかった。抗薬物抗体が 11～15 日後に全用量で認められた。このことと一致して、500 及び 2500 IU/kg 群では APTT の延長が認められ、2500 IU/kg 群の回復群の 1 例が後天性の血友病様変化により死亡したが、これらはいずれも本剤の免疫原性に関連した変化と考えられた。

慢性

動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量 (IU/kg)	主な所見
ラット (胸腺欠損ラット)	26	静脈内	0, 50, 150, 500, 1200 (4 日に 1 回投与)	♀♂1200 (4 日に 1 回投与)	投与に関連した有害性所見は認められなかった。全用量群の雄及び 150 及び 500 IU/kg 群の雌において、本剤の薬理作用に起因すると予測される APTT の短縮が認められた。
ラット (胸腺欠損ラット)	52	静脈内	0, 50, 150, 500, 1200 (4 日に 1 回投与)	♀♂1200 (4 日に 1 回投与)	投与に関連した有害性所見は認められなかった。500 及び 1200 IU/kg 投与群の雌雄において、本剤の薬理作用に起因すると予測される APTT の短縮が認められた。

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：26 例/270 例（9.6%） 副作用の種類　件数 AST 増加　7 発疹　6 ALT 増加　5 頭痛　4 関節痛　3 紅斑　3 アレルギー反応　2 注射部位反応、注射部位腫脹　2 インヒビター発生　1 そう痒症　1
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　　製剤：輸入

1.10.2 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

（別紙）

別紙様式１

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

一般名：	ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
販売名：	イスパロクト静注用５００／１０００／１５００／２０００／３０００
申請者：	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
効能・効果：	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。 12 歳未満の小児には、通常、1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。
生物由来原材料の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原材料	☐人由来細胞・組織、☐人由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬、抗 FVIII モノクローナル抗体及び [redacted] の製造用チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原材料の由来となる人･動物のスクリーニング･管理の内容：	CHO 細胞はツロクトコグ アルファ ペゴル原薬、抗 FVIII モノクローナル抗体及び [redacted] の製造用セルバンクとして使用する。セルバンクはスクリーニングによって微生物（細菌、真菌及びマイコプラズマ）が存在しないことを確認し、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験によってウイルスの混入及び汚染がないことを確認する。平成 12 年 2 月 22

	日付け医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（ICH ガイドライン Q5A（R1））に従っている。スクリーニング・管理結果の概要は別添１に示す。
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	セルバンクによる製造後、クロマトグラフィー工程、孔径 20 nm のフィルターによるウイルスろ過及び界面活性剤又は[redacted]による不活化工程を含む一連の工程によって精製する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ICH ガイドライン Q5A（R1）に従っている。ウイルスクリアランス試験結果の概要は別添２に示す。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	いずれの CHO 細胞も本剤中に存在しない。製造工程の概要は別添３に示す。

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）]	ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬、抗 FVIII モノクローナル抗体及び [redacted] の製造用チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別紙様式１と同じ。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別紙様式１と同じ。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙様式１と同じ。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙様式１と同じ。

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

注２）　動物種、使用部位も記載する。

注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。

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

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

注６）　生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

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

別添１：スクリーニング・管理結果の概要

ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬製造用 CHO 細胞株の概要

試験項目	MCB	WCB	CAL
内因性のウイルス粒子（レトロウイルス）：			
$S^{+}L^{-}$フォーカス試験	ウイルスを検出せず	評価せず	ウイルスを検出せず
電子顕微鏡試験	レトロウイルス様粒子（A及びC型）以外を検出せず	評価せず	レトロウイルス様粒子（A及びC型）以外を検出せず
逆転写酵素活性の測定	ウイルスを検出せず	評価せず	評価せず [1]
非内因性及び外来性のウイルス粒子：			
In vitro 試験（外来性ウイルス検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
In vivo 試験（ウイルス汚染検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
ハムスター抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず	評価せず
マウス抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず	評価せず
ウシ由来ウイルス	ウイルスを検出せず	評価せず	評価せず
ブタ由来ウイルス	ウイルスを検出せず	評価せず	評価せず
マイコプラズマ：			
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ陰性	マイコプラズマ陰性	マイコプラズマ陰性
細菌及び真菌：			
無菌試験	細菌又は真菌の発育を認めず	細菌又は真菌の発育を認めず	評価せず

1：ICH ガイドライン Q5A（R1）で試験不要とされているレトロウイルス様粒子（A 型）が存在するため。

抗 FVIII モノクローナル抗体製造用 CHO 細胞株の概要

試験項目	RMCB	CAL
内因性のウイルス粒子（レトロウイルス）：		
$S^{+}L^{-}$フォーカス試験	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
電子顕微鏡試験	レトロウイルス様粒子（A 型）以外を検出せず	レトロウイルス様粒子（A 型）以外を検出せず
逆転写酵素活性の測定	評価せず [1]	評価せず [1]
非内因性及び外来性のウイルス粒子：		
In vitro 試験（外来性ウイルス検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
In vivo 試験（ウイルス汚染検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
ハムスター抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず
マウス抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず
ウシ由来ウイルス	ウイルスを検出せず [2]	評価せず
ブタ由来ウイルス	ウイルスを検出せず [2]	評価せず
マイコプラズマ：		
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ陰性	マイコプラズマ陰性
細菌及び真菌：		
無菌試験	細菌又は真菌の発育を認めず	評価せず

1：ICH ガイドライン Q5A（R1）で試験不要とされているレトロウイルス様粒子（A 型）が存在するため。

2：親細胞株で試験実施。

[redacted]製造用 CHO 細胞株の概要

試験項目	RMCB	CAL
内因性のウイルス粒子（レトロウイルス）：		
S^+L^-フォーカス試験	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
電子顕微鏡試験	レトロウイルス様粒子（A 型）以外を検出せず	レトロウイルス様粒子（A 型及びC 型）以外を検出せず
逆転写酵素活性の測定	ウイルスを検出せず	評価せず [1]
非内因性及び外来性のウイルス粒子：		
In vitro 試験（外来性ウイルス検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
In vivo 試験（ウイルス汚染検出）	ウイルスを検出せず	ウイルスを検出せず
ハムスター抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず
マウス抗体産生試験	ウイルスを検出せず	評価せず
ウシ由来ウイルス	ウイルスを検出せず	評価せず
ブタ由来ウイルス	ウイルスを検出せず [2]	評価せず
マイコプラズマ：		
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマ陰性	マイコプラズマ陰性
細菌及び真菌：		
無菌試験	細菌又は真菌の発育を認めず	評価せず

1：ICH ガイドライン Q5A（R1）で試験不要とされているレトロウイルス様粒子（A 型）が存在するため。

2：親細胞株で試験実施。

MCB：マスターセルバンク、WCB：ワーキングセルバンク、CAL：*In vitro* 細胞齢の上限にまで培養された製造用細胞、RMCB：原材料マスターセルバンク

２：ウイルスクリアランス試験結果の概要

ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬のウイルスクリアランス評価試験の結果

ステップ	精製工程の内容	eMuLV (log_{10})	MVM (log_{10})	BEV (log_{10})	IBRV (log_{10})
[redacted]	界面活性剤（Triton X-100）洗浄を含む[redacted] [redacted]捕捉	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
	アフィニティークロマトグラフィー （抗 FVIII 抗体/担体）による精製		[redacted]*		
	#クロマトグラフィー1 による精製		[redacted]		
	ウイルスろ過 （孔径 20 nm、ウイルス除去）				
ワーストケースの総クリアランス推定値		>16.1	>9.5	>13.7	>12.2

*[redacted]

抗 FVIII モノクローナル抗体のウイルスクリアランス評価試験の結果

精製工程	eMuLV（log_{10}）	MVM（log_{10}）	IBRV（log_{10}）
[redacted]（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過（孔径[redacted]）			
[redacted]			
ワーストケースの総クリアランス推定値			

#新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]のウイルスクリアランス評価試験の結果

精製工程	eMuLV（log_{10}）	MVM（log_{10}）	IBRV（log_{10}）
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー			
[redacted]クロマトグラフィー			
ウイルスろ過（孔径[redacted]）工程			
ワーストケースの総クリアランス推定値			

eMuLV：マウス白血病ウイルス、IBRV：ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、MVM：マウス微小ウイルス、BEV：ウシエンテロウイルス

別添２：製造工程の概要（フローチャート）

ツロクトコグ アルファ ペゴル原薬の製造工程

製造工程	外来性感染性物質の管理
MCB	MCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
WCB	ヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
細胞培養： 閉鎖系のバイオリアクターによる細胞培養	ヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
捕捉： 界面活性剤（0.5%の Triton X-100）洗浄による ウイルス不活化工程を含む	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランス能がバリデートされたシステム （別添２参照）
↓	
精製、PEG 化及び精製： [redacted]抗FVIII抗体を使用したアフィニティークロマトグラフィー（精製）、[redacted]を使用した　#クロマトグラフィー１(精製）及びウイルスろ過（[redacted]孔径[redacted]のフィルター）によるウイルス除去工程を含む	アフィニティークロマトグラフィー用の抗 FVIII モノクローナル抗体及び[redacted]用の[redacted]以外のヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランス能がバリデートされたシステム （別添２参照）
↓	
原薬	ヒト・動物由来原材料を使用しない

#新薬承認情報提供時に置き換え

抗 FVIII モノクローナル抗体の製造工程

製造工程	外来性感染性物質の管理
RMCB	RMCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
細胞培養： 閉鎖系のバイオリアクターによる細胞培養	ヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
精製： [redacted]によるウイルス不活化工程、ウイルスろ過（[redacted]孔径[redacted]のフィルター）によるウイルス除去工程及び[redacted]を使用した[redacted]（精製）を含む	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランス能がバリデートされたシステム（別添２参照）
↓	
抗 FVIII モノクローナル抗体（原材料）	ヒト・動物由来原材料を使用しない

[redacted]の製造工程

製造工程	外来性感染性物質の管理
RMCB	RMCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験及び[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
細胞培養： 閉鎖系のバイオリアクターによる細胞培養	ヒト・動物由来原材料を使用しない [redacted]試験（[redacted]試験）、[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
↓	
精製： 界面活性剤（[redacted]%の[redacted]）[redacted]によるウイルス不活化工程、[redacted]を使用した[redacted](精製)、[redacted]を使用した[redacted]クロマトグラフィー（精製）及びウイルスろ過（[redacted] 孔径[redacted]のフィルター）によるウイルス除去工程を含む	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランス能がバリデートされたシステム（別添２参照）
↓	
[redacted]（原材料）	ヒト・動物由来原材料を使用しない

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬			
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 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Process Description for [redacted]	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for [redacted]	評価
	3.2.S.2.2-3	[redacted] Process	評価
	3.2.S.2.2-4	[redacted]	評価
	3.2.S.2.2-5	[redacted]	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Control of Raw Materials [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-2	Control of Raw Materials [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-3	[redacted]	評価
	3.2.S.2.3-4	[redacted]	評価
	3.2.S.2.3-5	[redacted]	評価
	3.2.S.2.3-6	Source, History and Generation of [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-7	Overview of [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-8	Manufacture and Characterisation of [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-9	Manufacture and Characterisation of [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-10	Characterisation of [redacted]	評価

	3.2.S.2.3-11	Protocol for Establishment of [redacted]	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 [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-2	In-process Controls for [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-3	Overview of [redacted] for In-process Controls	評価
	3.2.S.2.4-4	Description of [redacted] In-Process [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-5	Description of [redacted] In-Process [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-6	Control for [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-7	Description for [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-8	Description for [redacted]	評価
	3.2.S.2.4-9	[redacted]	評価
	3.2.S.2.4-10	[redacted]	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	[redacted]	評価
	3.2.S.2.5-2	Process Evaluation for [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-3	Process Evaluation for [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-4	Process Perfomance Qualification of [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-5	Process Perfomance Qualification of [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-6	Process Perfomance Qualification of [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-7	[redacted] Process Verification for [redacted]	評価
	3.2.S.2.5-8	[redacted] Process Verification for [redacted]	評価

	3.2.S.2.5-9	[redacted] Process Verification for [redacted]	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	[redacted] Development	評価
	3.2.S.2.6-3	[redacted] Manufacturing	評価
	3.2.S.2.6-4	[redacted]	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 for [redacted]	評価
	3.2.S.3.1-2	[redacted]	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 for [redacted]	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-8	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-9	Analytical Procedure [redacted]	評価
	3.2.S.4.2-10	Analytical Procedure [redacted]	評価

		3.2.S.4.2-11	Analytical Procedure [redacted]	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 of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.S.4.3-10	Validation of Analytical Procedure [redacted]	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 for Drug Substance	評価
		3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-2	Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
		3.2.S.5-3	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-4	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価

		3.2.S.5-5	Protocol for the Establishment of Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	3.2.S.6-1	[redacted] Container with [redacted] stopper	評価
		3.2.S.6-2	[redacted] with Container Closure System	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 for Drug Substance	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	3.2.S.7.3-1	[redacted]	評価
		3.2.S.7.3-2	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.S.7.3-3	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.S.7.3-4	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the 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 for Drug product	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System for Drug Product	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 for Drug Product	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 for Drug Product	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers for Drug Product	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula for Drug Product	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 for Drug Product	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 for Drug Product	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	Process Validation Strategy and Overview for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Justification Summary for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification Summary for Drug Product	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 Specification for Drug Product	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	Specification for Drug Product	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	Overview of Analytical Procedures for Drug product	評価
		3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure [redacted]	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 of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses for Drug Product	評価

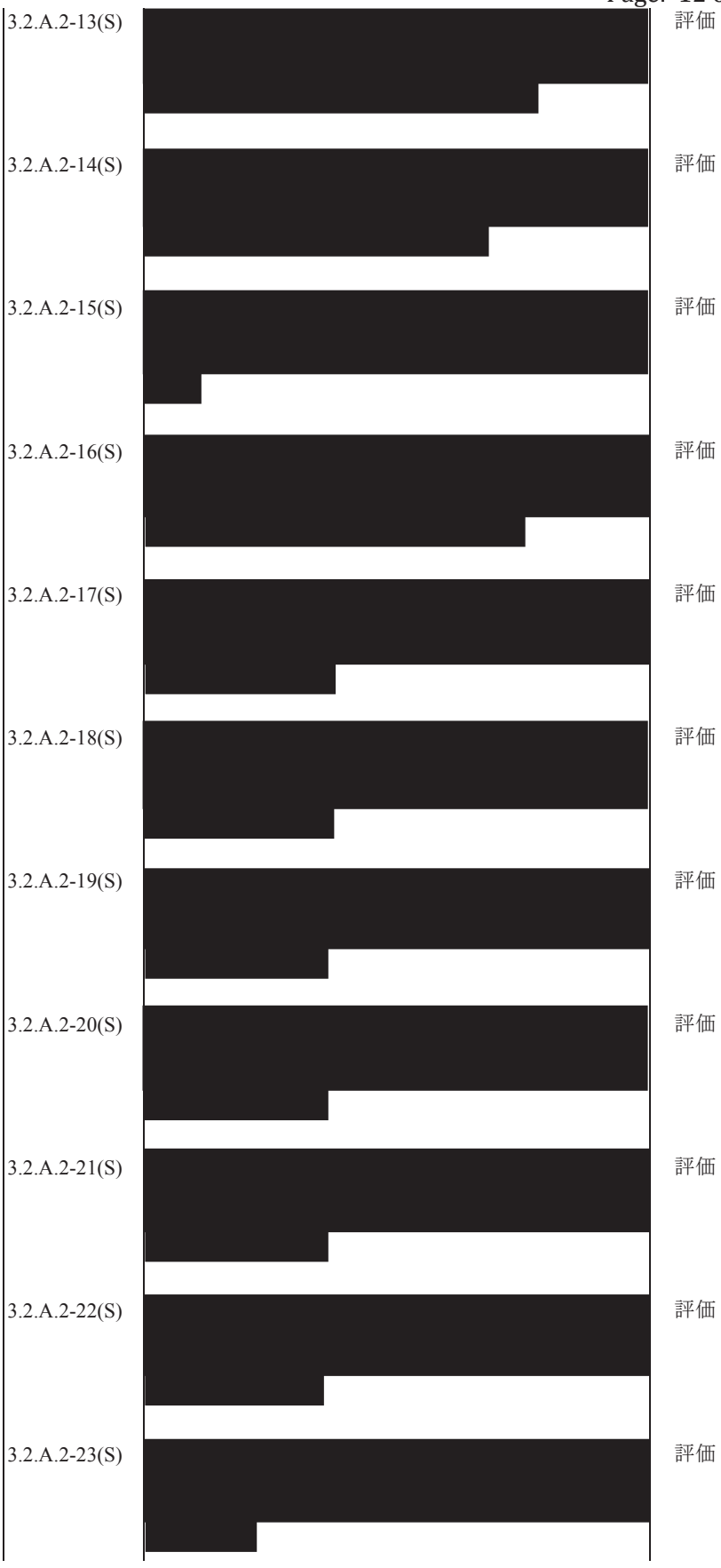
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities for Drug Product	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specification for Drug Product	評価
		3.2.P.5.6-2	Control strategy for Drug Product	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials for Drug Product	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	[redacted]	評価
		3.2.P.7-2	[redacted]	評価
		3.2.P.7-3	[redacted]	評価
		3.2.P.7-4	Container Closure Integrity	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 Conclusion for Drug Product	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 Protocol and Commitment for Process Performance Qualification Batches for Drug Product	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-2	Photostability Data for [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-3	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-4	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-5	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-6	[redacted] Stability Data for [redacted]	評価
3.2.P 製剤 - 添付溶解液（生理食塩液）				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1(N)	Description and Composition of Sodium Chloride Solution	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(N)	Components of Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1(N)	Sodium Chloride Solution	評価

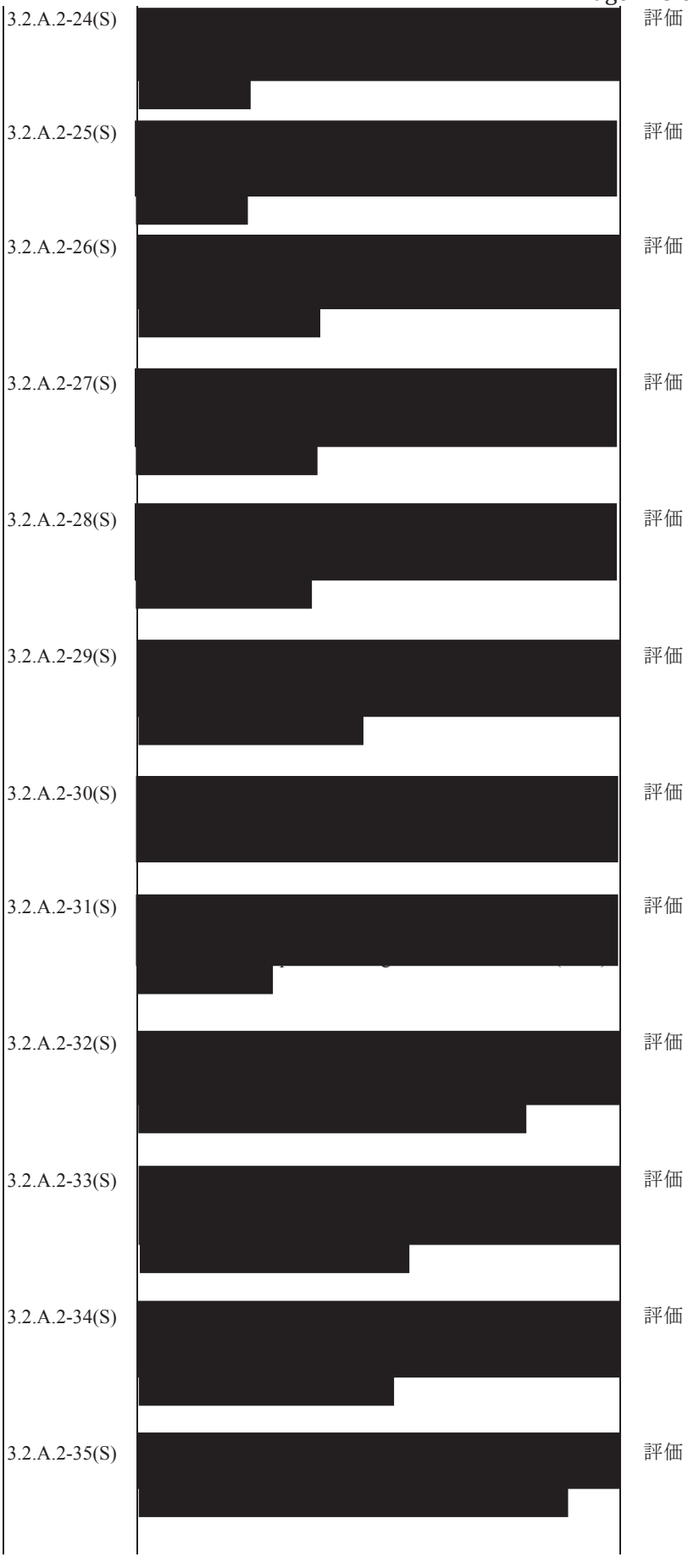
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1(N)	Manufacturing Process Development for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1(N)	Container Closure System for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1(N)	Microbiological Attributes for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1(N)	Compatibility for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1(N)	Manufacturers for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1(N)	Batch Formula for Sodium Chloride Solution	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(N)	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Sodium Chloride Solution	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(N)	Controls of Critical Steps and Intermediates for Sodium Chloride Solution	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(N)	Process Validation for Sodium Chloride Solution	評価
		3.2.P.3.5-2(N)	Terminal Sterilisation Qualification for Sodium Chloride Solution	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(N)	Excipient Specification for Sodium Chloride Solution	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(N)	Specification for Sodium Chloride Solution	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	3.2.P.5.4-1(N)	Batch Analyses for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性		該当資料なし	
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1(N)	Justification of Specifications for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1(N)	Reference Standards or Materials for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1(N)	[redacted] System Report for [redacted]	評価
		3.2.P.7-2(N)	[redacted] Component Report for [redacted]	評価
		3.2.P.7-3(N)	[redacted] Component Report for [redacted]	評価
		3.2.P.7-4(N)	[redacted] Closure System [redacted] component Report for [redacted]	評価
		3.2.P.7-5(N)	Container Closure [redacted]	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(N)	Stability Summary and Conclusion for Sodium Chloride Solution	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		該当資料なし	
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1(N)	Process Validation Stability Data for Sodium Chloride Solution	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1(S)	[redacted] - Facilities and Equipment, Drug Substance	評価
		3.2.A.1-2(S)	[redacted] - Floor Plans	評価
		3.2.A.1-3(S)	[redacted] Floor plan Appendix A: air and classification	評価
		3.2.A.1-4(S)	[redacted] Floor plan Appendix B: pressure differential	評価
		3.2.A.1-5(S)	[redacted] Floor plan Appendix C: product flow	評価
		3.2.A.1-6(S)	[redacted] Floor plan Appendix D: material flow	評価
		3.2.A.1-7(S)	[redacted] Floor plan Appendix E: Production and personnel flow	評価
		3.2.A.1-8(S)	[redacted] Floor plan Appendix F: equipment flow	評価

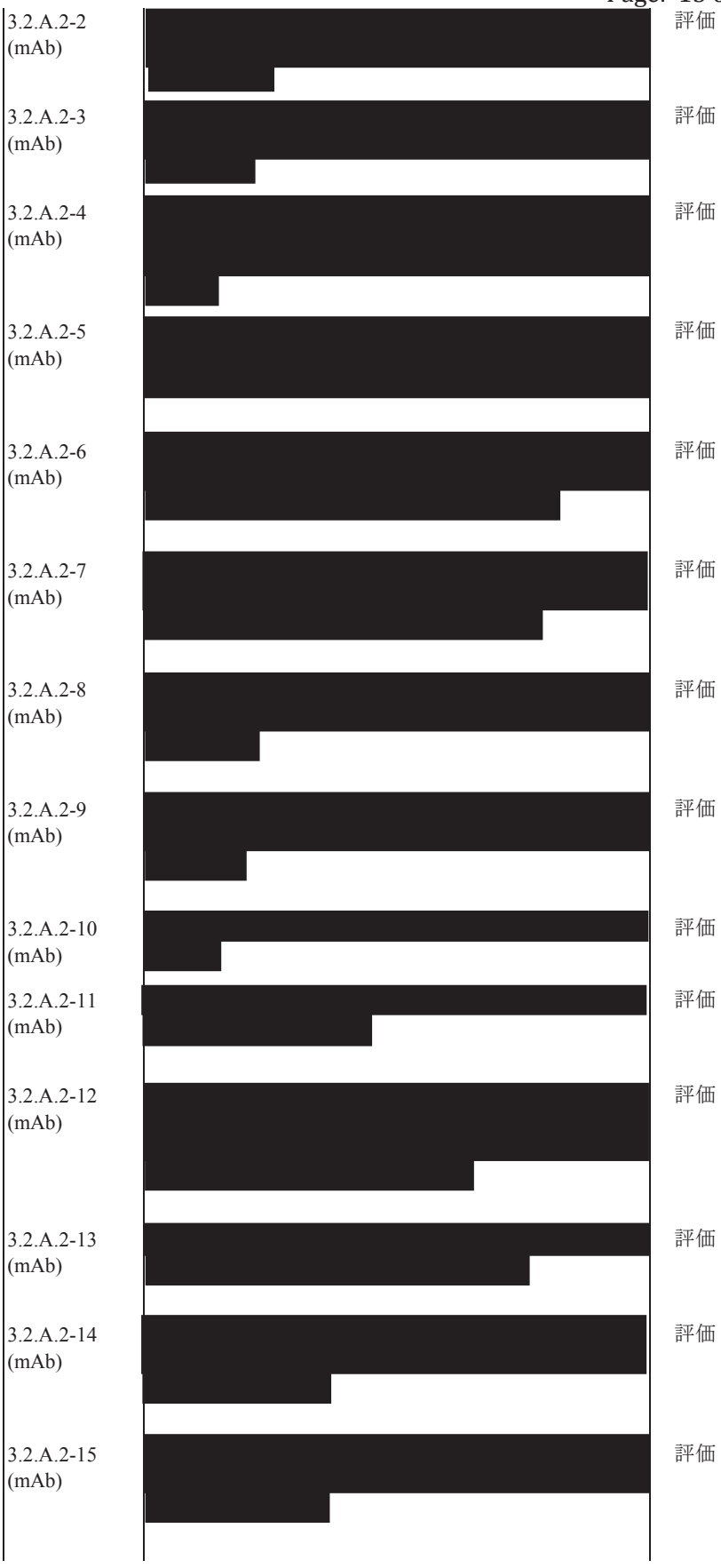
3.2.A.1-9(S)	[redacted] Floor plan Appendix G: waste flow	評価
3.2.A.1-1(P)	[redacted]- Facilities and Equipment for Lyophilized Parentals and Diluents for Reconstitution	評価
3.2.A.1-2(P)	[redacted]- Floor Plans	評価
3.2.A.1-3(P)	[redacted]- Appendix A First floor, Room functions	評価
3.2.A.1-4(P)	[redacted]- Appendix B First floor, Classification	評価
3.2.A.1-5(P)	[redacted]- Appendix C Basement, Room functions and Classification	評価
3.2.A.1-6(P)	[redacted]- Sterile Filter Validation for Drug Product	評価
3.2.A.1-7(P)	Suitability Evaluation of Process Aids in the Turoctocog Alfa Pegol Manufacturing Process	評価
3.2.A.1-1(N)	[redacted] Sodium Chloride Solution - Facility for Formulation, Filling of Sodium Chloride Solution	評価
3.2.A.1-2(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix A: Overview of [redacted]	評価
3.2.A.1-3(N)	[redacted] Sodium Chloride Solution - Appendix B: Floor Plan Ground Floor	評価
3.2.A.1-4(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix C: Area Plan Clean Room [redacted]	評価
3.2.A.1-5(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix D: Air Classification Clean Room [redacted]	評価
3.2.A.1-6(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix E: [redacted] Flow of Empty Syringes	評価
3.2.A.1-7(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix F: [redacted] Flow of Closure Components	評価
3.2.A.1-8(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix G: [redacted] Flow of Stoppers	評価
3.2.A.1-9(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix H: [redacted] Flow of Filled Syringes / Terminal Sterilisation	評価
3.2.A.1-10(N)	[redacted]Sodium Chloride Solution - Appendix I: [redacted]Flow of Personnel in Clean Room [redacted]	評価

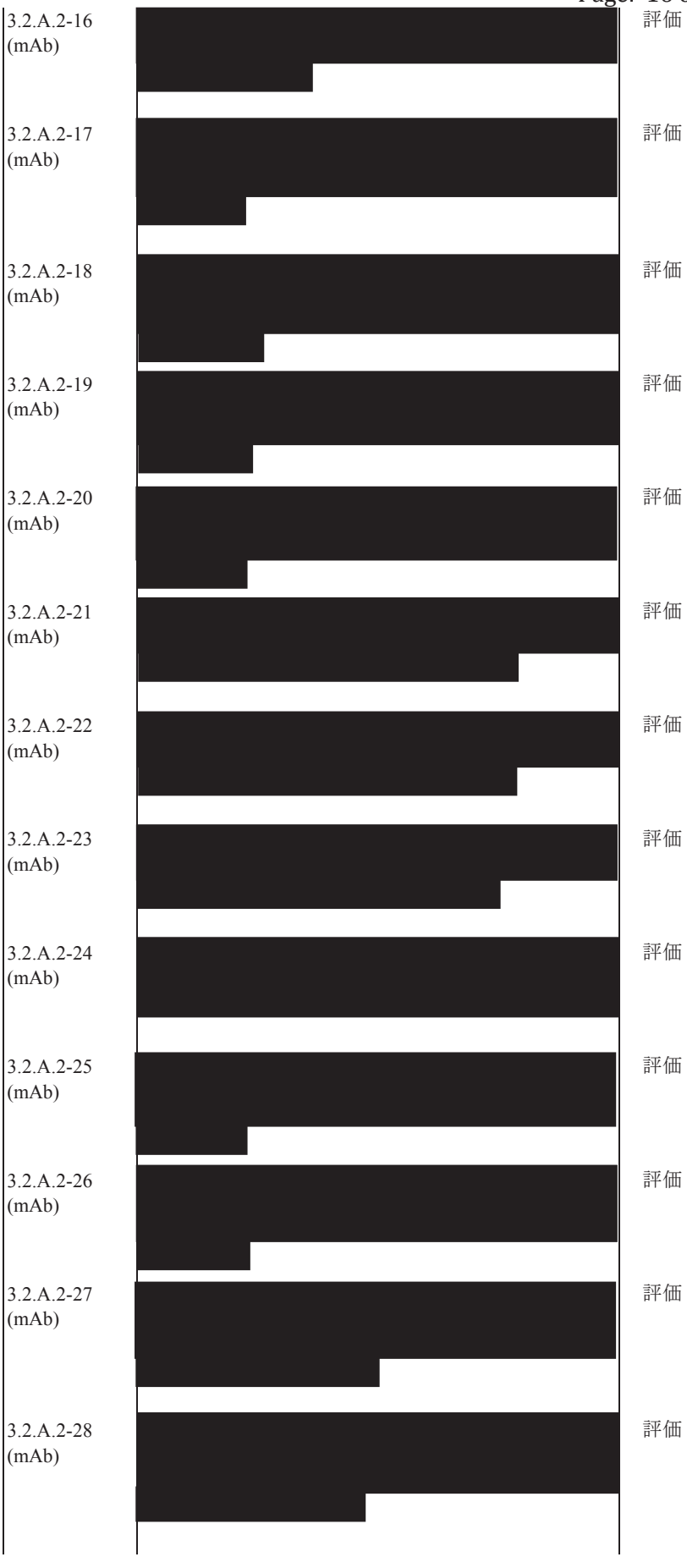
		3.2.A.1-11(N)	Suitability Evaluation of Process Aids in the Turoctocog Alfa Pegol Manufacturing Process for JP	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1(S)	Adventitious Agents Safety Evaluation for [redacted]	評価
		3.2.A.2-2(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-3(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-4(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-5(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-6(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-7(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-8(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-9(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-10(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-11(S)	[redacted]	評価
		3.2.A.2-12(S)	[redacted]	評価


3.2.A.2-13(S)
評価
3.2.A.2-14(S)
評価
3.2.A.2-15(S)
評価
3.2.A.2-16(S)
評価
3.2.A.2-17(S)
評価
3.2.A.2-18(S)
評価
3.2.A.2-19(S)
評価
3.2.A.2-20(S)
評価
3.2.A.2-21(S)
評価
3.2.A.2-22(S)
評価
3.2.A.2-23(S)
評価

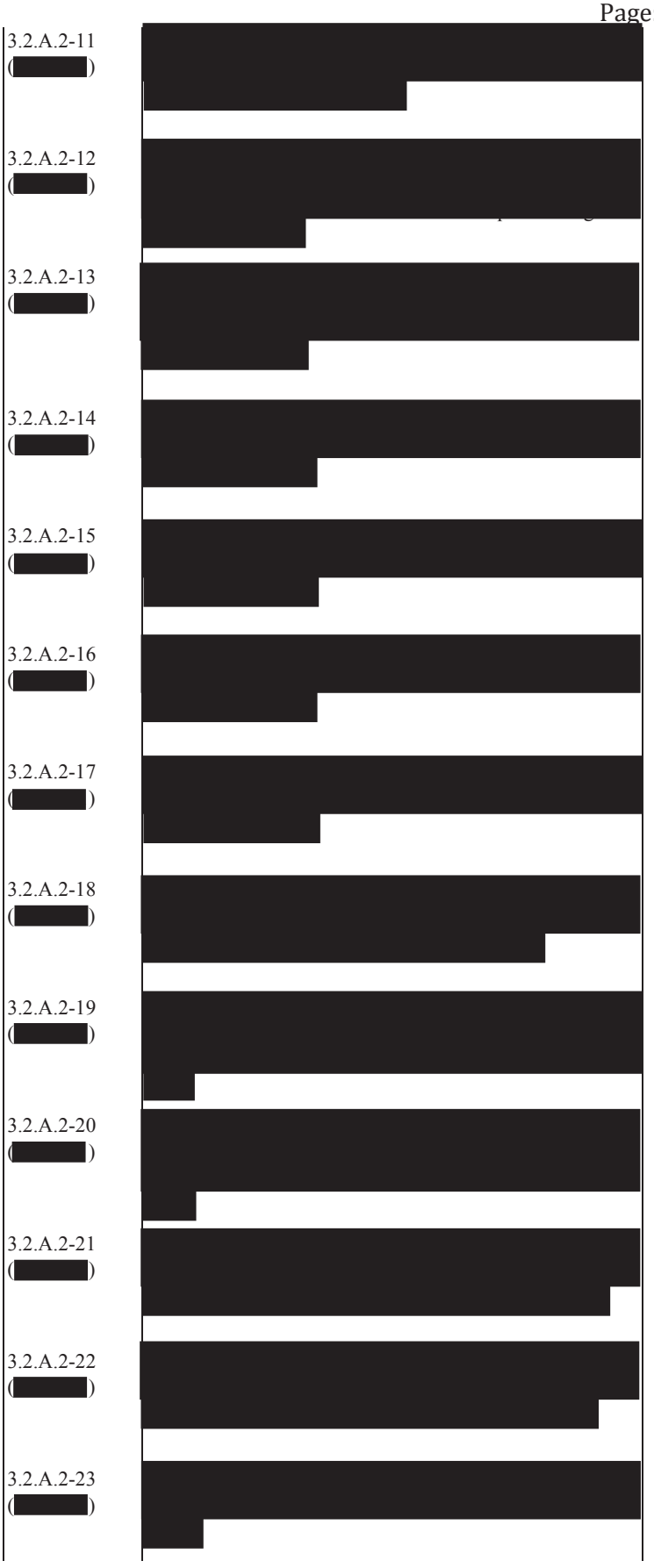

3.2.A.2-24(S)
評価
3.2.A.2-25(S)
評価
3.2.A.2-26(S)
評価
3.2.A.2-27(S)
評価
3.2.A.2-28(S)
評価
3.2.A.2-29(S)
評価
3.2.A.2-30(S)
評価
3.2.A.2-31(S)
評価
3.2.A.2-32(S)
評価
3.2.A.2-33(S)
評価
3.2.A.2-34(S)
評価
3.2.A.2-35(S)
評価

3.2.A.2-36(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-37(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-38(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-39(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-40(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-41(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-42(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-43(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-44(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-45(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-46(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-47(S)	[redacted]	評価
3.2.A.2-1 (mAb)	Adventitious Agents Safety Evaluation for [redacted]	評価


3.2.A.2-2 (mAb)
評価
3.2.A.2-3 (mAb)
評価
3.2.A.2-4 (mAb)
評価
3.2.A.2-5 (mAb)
評価
3.2.A.2-6 (mAb)
評価
3.2.A.2-7 (mAb)
評価
3.2.A.2-8 (mAb)
評価
3.2.A.2-9 (mAb)
評価
3.2.A.2-10 (mAb)
評価
3.2.A.2-11 (mAb)
評価
3.2.A.2-12 (mAb)
評価
3.2.A.2-13 (mAb)
評価
3.2.A.2-14 (mAb)
評価
3.2.A.2-15 (mAb)
評価


3.2.A.2-16 (mAb)
評価
3.2.A.2-17 (mAb)
評価
3.2.A.2-18 (mAb)
評価
3.2.A.2-19 (mAb)
評価
3.2.A.2-20 (mAb)
評価
3.2.A.2-21 (mAb)
評価
3.2.A.2-22 (mAb)
評価
3.2.A.2-23 (mAb)
評価
3.2.A.2-24 (mAb)
評価
3.2.A.2-25 (mAb)
評価
3.2.A.2-26 (mAb)
評価
3.2.A.2-27 (mAb)
評価
3.2.A.2-28 (mAb)
評価


3.2.A.2-29 (mAb)
評価
3.2.A.2-30 (mAb)
評価
3.2.A.2-31 (mAb)
評価
3.2.A.2-32 (mAb)
評価
3.2.A.2-1 ([redacted])
Adventitious Agents Safety Evaluation for [redacted]
評価
3.2.A.2-2 ([redacted])
評価
3.2.A.2-3 ([redacted])
評価
3.2.A.2-4 ([redacted])
評価
3.2.A.2-5 ([redacted])
評価
3.2.A.2-6 ([redacted])
評価
3.2.A.2-7 ([redacted])
評価
3.2.A.2-8 ([redacted])
評価
3.2.A.2-9 ([redacted])
評価
3.2.A.2-10 ([redacted])
評価


3.2.A.2-11
([redacted])
評価
3.2.A.2-12
([redacted])
評価
3.2.A.2-13
([redacted])
評価
3.2.A.2-14
([redacted])
評価
3.2.A.2-15
([redacted])
評価
3.2.A.2-16
([redacted])
評価
3.2.A.2-17
([redacted])
評価
3.2.A.2-18
([redacted])
評価
3.2.A.2-19
([redacted])
評価
3.2.A.2-20
([redacted])
評価
3.2.A.2-21
([redacted])
評価
3.2.A.2-22
([redacted])
評価
3.2.A.2-23
([redacted])
評価

		3.2.A.2-24 ([redacted])	[redacted] 評価
		3.2.A.2-25 ([redacted])	[redacted] 評価
		3.2.A.2-26 ([redacted])	[redacted] 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		該当資料なし
3.3	参考文献		該当資料なし

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
4.2 薬理試験			
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	211190: Binding of 40K-O-N8 to von Willebrand factor: A comparison with Advate and the influence of PEG size	評価
	4.2.1.1-2	216130: Quantification of rate of thrombin-catalysed activation of 40K PEG N8 with and without von Willebrand factor	評価
	4.2.1.1-3	209276: Quantification of 40K PEG N8 cofactor activity in FIXa-catalyzed FX activation and rates of thrombin-catalyzed 40K PEG N8 activation and activated protein C-catalyzed inactivation of activated 40K PEG N8	評価
	4.2.1.1-4	[redacted]: Utilising design of experiment to characterise sensitivity of the thrombin generation assay using turoctocog alfa and turoctocog alfa pegol	評価
	4.2.1.1-5	[redacted]: Characterising sensitivity of the thrombin generation assay using turoctocog alfa and turoctocog alfa pegol with FXIa as the trigger	評価
	4.2.1.1-6	[redacted]: Comparison of the thromboelastographic response in whole blood from F8-KO mice after addition of Advate and N8-GP	評価
	4.2.1.1-7	[redacted]: Acute dose response relationships of N8-GP and Advate on tail bleeding in FVIII knockout mice	評価
	4.2.1.1-8	[redacted]: Dose-response of N8-GP and Advate in a vena saphena bleeding model in FVIII knockout (F8-KO) mice	評価
	4.2.1.1-9	[redacted]: Dose response of N8-GP and turoctocog alfa after tail vein transection (TVT) in F8-KO mice	評価
	4.2.1.1-10	[redacted]: GlycoPEGylated rFVIII (N8-GP) has prolonged haemostatic effect in haemophilia A mice compared to Advate	評価
	4.2.1.1-11	[redacted]-129: Prolonged effect of 40K-O-N8 compared to Advate in a FeCl3 induced injury model in F8-KO mice	評価
	4.2.1.1-12	[redacted]: Prolonged haemostatic effect of N8-GP on joint bleeds in haemophilia A mice	評価
	4.2.1.1-13	301242: Effect of prophylactic treatment with turoctocog alfa pegol on the development of arthropathy in a haemophilia A mouse model of induced knee bleeding	評価

		4.2.1.1-14	[redacted]: Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of N8-GP in haemophilia A dogs	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験			
		4.2.1.2-1	209272: Binding of 40K-O-N8 to von Willebrand factor	評価
		4.2.1.2-2	[redacted]: In vitro thrombin generation assay in human, rat and cynomolgus monkey plasma to identify relevant toxicity species	評価
		4.2.1.2-3	[redacted]: [redacted]and VWF binding of N8-GP produced for the pivotal trial and in commercial scale	評価
		4.2.1.2-4	209278: In vitro stability of 40K-O-N8 in human haemophilia A plasma	評価
		4.2.1.2-5	209338: 40K-O-PEG N8 binding to LRP and other clearance receptors	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験		該当資料なし	
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書			
		4.2.2.1-1	209408: Validation of a FVIII clotting activity assay for quantification of N8-GP activity in citrated rat plasma	評価
		4.2.2.1-2	209407: Validation of a FVIII clotting activity assay for quantification of N8-GP activity in citrated cynomolgus monkey plasma	評価
		4.2.2.1-3	210263: Long term stability of N8-GP spiked in rat citrate plasma	評価
		4.2.2.1-4	210264: Long term stability of N8-GP in cynomolgus monkey citrate plasma	評価
		4.2.2.1-5	210321: Incurred sample reproducibility and parallelism assessment in rat plasma from the study: 14 day intravenous (infusion) administration toxicity study in the rat followed by a 3 week treatment-free period	評価
		4.2.2.1-6	210320: Incurred sample reproducibility and parallelism assessment in monkey plasma from the study: 14 day intravenous (infusion) administration toxicity study in the monkey followed by a 4 week treatment-free period	評価
		4.2.2.1-7	209384: Validation of anti-40K-O-N8 (NNC 0129-0000-1003) antibody RIA for use in cynomolgus and rat citrate plasma	評価

	4.2.2.1-8	209489: Validation of a N8-GP neutralizing antibody assay in rat plasma	評価
	4.2.2.1-9	209490: Validation of a N8-GP neutralizing antibody assay in monkey plasma	評価
4.2.2.2 吸収			
	4.2.2.2-1	[redacted]: Pharmacokinetics and dose-proportionality of 40K-O-N8 after i.v. administration to FVIII KO mice	評価
	4.2.2.2-2	[redacted]: Pharmacokinetics of N8, Advate and Refacto administered i.v. to FVIII KO mice	評価
	4.2.2.2-3	[redacted]: Single dose pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 and ReFacto after i.v. administration to C57Bl/6 mice	評価
	4.2.2.2-4	[redacted]: Single dose pharmacokinetics of ReFacto and a long-acting FVIII candidate after i.v. administration to SPRD rats	評価
	4.2.2.2-5	[redacted]: Single dose pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 and ReFacto after i.v. administration to New Zealand White rabbits	評価
	4.2.2.2-6	[redacted]: A study of the development of neutralising inhibitors and multiple dose pharmacokinetics after intravenous administration of 40K-O-N8 to male Wistar rats	評価
	4.2.2.2-7	212142: Pharmacokinetic and immunogenicity study in Rowett nude (Crl:NIH-Foxn1rnu) rats following twice weekly intravenous administration for 6 weeks	評価
	4.2.2.2-8	[redacted]: 4 week intravenous (bolus) administration - assessment of the development of neutralising antibodies and multiple dose pharmacokinetics in the monkey	評価
4.2.2.3 分布			
	4.2.2.3-1	212398: [3H]PEG-N8-GP polyethyleneglycol (PEG): Tissue distribution of radioactivity in the rat by quantitative whole-body autoradiography and qualitative micro-autoradiography	評価
	4.2.2.3-2	213038: An immunohistochemical investigation of selected tissues from Covance study no. 8265625 (212398)	評価
	4.2.2.3-3	216366: Re-assessment of tissue distribution of radioactivity in selected tissue of the rat by quantitative whole body autoradiography	評価
4.2.2.4 代謝		該当資料なし	
4.2.2.5 排泄			

		4.2.2.5-1	212174: [3H]PEG-N8-GP (pegylated derivative of Factor VIII): A study of disposition following intravenous administration to the rat	評価
		4.2.2.5-2	212399: [3H]PEG-N8-GP polyethyleneglycol (PEG): A study of disposition following intravenous administration to the rat	評価
		4.2.2.5-3	213392: Pharmacokinetic evaluation, modelling and simulation in animals and humans based on rat tissue distribution and excretion data of N8-GP	評価
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			
		4.2.2.7-1	301241: In vivo and hepatocellular distribution of turoctocog alfa pegol in Sprague Dawley rats	評価
		4.2.2.7-2	214153: [3H]PEG-N8-GP: In vitro partitioning into rat blood cells	評価
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験			
		4.2.3.1-1	212344: Single dose tolerability study in male Han Wistar rats	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験			
		4.2.3.2-1	209355: 14 day intravenous (infusion) administration toxicity study in the rat with a 4 week arm followed by a 3 week treatment-free period	評価
		4.2.3.2-2	212512: 26 weeks repeat dose toxicity study by intravenous administration to Rowett nude rats (Crl:NIH-Foxn1rnu) every fourth day, followed by a 26 week treatment free period	評価
		4.2.3.2-3	213109: 52 weeks repeat dose toxicity study by intravenous administration to Rowett nude rats (Crl:NIH-Foxn1rnu) every fourth day, followed by a 12 week treatment free period	評価
		4.2.3.2-4	301333: Analysis of PEG concentrations in plasma and cerebrospinal fluid samples from 52-week toxicity study in the rat	評価
		4.2.3.2-5	209350: 14 day intravenous (infusion) administration toxicity study in the monkey followed by a 4 week treatment-free period	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験		該当資料なし	
4.2.3.3.2	*In vivo* 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	211273: Local tolerance study in rabbits 4 days after perivenous, intravenous 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	301507: Comparison between N8-GP and N9-GP - nonclinical safety package	参考
		4.2.3.7.7-2	[redacted]: Pharmacodynamic comparison between N8-GP (commercial process) and N8-GP (pivotal process) - dose response bleeding study in F8-KO mice	参考
		4.2.3.7.7-3	[redacted]: Pharmacokinetic comparison between N8-GP (pivotal) and N8-GP (commercial) in F8-KO mice	参考
		4.2.3.7.7-4	[redacted]: Immunogenicity assessment of N8 intermediates manufactured by pivotal and commercial process using a rabbit model	参考
4.3	参考文献			
		4.3-1	Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7	―
		4.3-2	Alison RH, Morgan KT. Ovarian neoplasms in F344 rats and B6C3F1 mice. Environ Health Perspect. 1987;73:91-106	―
		4.3-3	Baumann A, Schwarz T, Hucke F, Piel I, Sandmann S. Excretion and Distribution of the 60-kDa Moiety Used in BAY 94-9027 in Male Wistar Rats. IN: ASH 59th Annual Meeting and Exposition. 2017 Dec 9-12; Atlanta, USA. [cited 18th Dec 2017]	―

4.3-4	Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19:1623-31	–
4.3-5	Beck W. NN7008: Single intravenous dose escalation and toxicokinetic study in the male cynomolgus monkey. Study No. 0665/920, Sponsor's Ref. No. 207402. 2011	–
4.3-6	Beck W. NN7008: 14 day intravenous administration toxicity study in the male cynomolgus monkey followed by a 6 day recovery period. Study No. 0665/919, Sponsor's Ref. No. NN208012. 2009	–
4.3-7	Bjornsdottir I, Sternebring O, Kappers WA, Selvig H, Korno HT, Kristensen JB, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of 40kDa PEG and PEGylated rFVIII (N8-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;87:58-68	–
4.3-8	Bovenschen N, Herz J, Grimbergen JM, Lenting PJ, Havekes LM, Mertens K, et al. Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency. Blood. 2003;101(10):3933-9	–
4.3-9	Cai Y, Zhang Z, Fan K, Zhang J, Shen W, Li M. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and antiviral activity of pegylated recombinant human consensus interferon-alpha variant in monkeys, rats and guinea pigs. Regul Pept. 2012;173:74-81	–
4.3-10	CASE 0031848 Search Strategy from ProQuest Dialog Pegylated products 19 june 2017	–
4.3-11	CASE 0031848 Search Strategy from ProQuest rFVIII long-acting and pdFVIII search 20 june 2017	–
4.3-12	Christiansen MLS, Balling KW, Persson E, Hilden I, Bagger-Sørensen A, Sørensen BB, et al. Functional Characteristics of N8, a new recombinant FVIII. Haemophilia. 2010;16:878-87	–
4.3-13	D'Souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13(9):1257-75	–
4.3-14	Davies F. DEREK for Windows 11.0.0. FVII Peg Linker. Study No. 8203015. Sponsor’s Ref. No. 209089. 2009	–
4.3-15	Davis B. Endometrial stromal polyps in rodents: biology, etiology, and relevance to disease in women. Toxicol Pathol. 2012;40(3):419-24	–
4.3-16	Derek in silico evaluation of [redacted] og [redacted]	–

4.3-17	Deschl U, Schaetti P, Krinke G. Spontaneous metastasizing squamous cell carcinoma of the oesophagus in a Sprague Dawley rat. Exp Toxicol Pathol. 1997;49(1-2):123-7	–
4.3-18	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900	–
4.3-19	Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. 2001;21(1):15-23	–
4.3-20	Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991-8	–
4.3-21	Elliott VL, Edge GT, Phelan MM, Lian LY, Webster R, Finn RF, et al. Evidence for metabolic cleavage of a PEGylated protein in vivo using multiple analytical methodologies. Mol Pharm. 2012;9:1291-301	–
4.3-22	EMA. Advate: EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2005	–
4.3-23	EMA. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediactric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012	–
4.3-24	EMA. Cimzia: Assessment Report. Procedure Number EMEA/H/C/001037. EMEA/664021/2009	–
4.3-25	EMA. Macugen: EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2006	–
4.3-26	EMA. Pegasys: EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2005	–
4.3-27	EMA. PegIntron: EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2005	–
4.3-28	EMA. ReFacto: EPAR - Scientific Discussion. EMEA 2004	–
4.3-29	EMA. Refixia: Assessment Report. Procedure Number EMEA/H/C/004178/0000. EMA/346525/2017. 23 March 2016	–
4.3-30	FDA. Cimzia: Pharmacology Reviews. BLA 125160/0. 18 April 2008	–

4.3-31	FDA. Guidance for Industry. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. August 2014	–
4.3-32	FDA. Macugen: Pharmacology Reviews. Application Number 21-756. 17 March 2004	–
4.3-33	FDA. Omontys. Highlights of Prescribing Information. (Label). Reference ID: 3107278. Revised: 03/2012	–
4.3-34	FDA. Omontys: Pharmacology Reviews. Application Number: 202799Orig1s000. 27 February 2012	–
4.3-35	FDA. Pegasys: Summary Pharmacology/Toxicology Review of PEGASYS for Hepatitis C. RMS BLA # 103964. 19 February 2001	–
4.3-36	FDA. Rebinyn: Summary Basis for Regulatory Action. STN#: 125611/0. 31 May 2017	–
4.3-37	FDA. ReFacto: Summary of Basis for Approval. Reference Number 98-0137	–
4.3-38	FDA. Somavert: Highlights of Prescribing Information (Label). Revised: 4/2016	–
4.3-39	FDA. Somavert: Pharmacology Reviews. Application Number 21-106. 27 November 2002	–
4.3-40	Fernyhough P, Akroyd D. [3H]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): Tissue Distribution of Radioactivity in the Rat by Quantitative Whole Body Autoradiography and Qualitative Micro Autoradiography. Study no. 8298617, Sponsors Ref. No. 214076	–
4.3-41	Fruijtier-Polloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005;214(1-2):1-38	–
4.3-42	Goodman DG, Ward JM, Squire RA, Chu KC, Linhart MS. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging F344 rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1979;48(2):237-48	–
4.3-43	Gopinath C. Spontaneous brain tumours in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol. 1986;24(2):113-20	–
4.3-44	Gu J-M, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(4):593-600	–

4.3-45	Guidance to Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001	–
4.3-46	Hanes MA. The Nude Rat. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. The Laboratory Rat. 2nd ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2006. p. 733-59	–
4.3-47	Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. Haemophilia. 2017;23(3):458-65	–
4.3-48	ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 11 June 2009	–
4.3-49	ICH M7. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. 23 June 2014	–
4.3-50	ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. 12 June 2011	–
4.3-51	Ikezaki S, Takagi M, Tamura K. Natural Occurrence of Neoplastic Lesions in Young Sprague-Dawley Rats. J Toxicol Pathol. 2011;24(1):37–40	–
4.3-52	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brandli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83	–
4.3-53	Ivens IA, Bauman A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia. 2013;19:11-20	–
4.3-54	Johansen PB, Tranholm M, Haaning J, Knudsen T. Development of a tail vein transection bleeding model in fully anaesthetized haemophilia A mice - characterization of two novel FVIII molecules. Haemophilia. 2016;22(4):625-31	–
4.3-55	Kaminskas LM, Ascher DB, McLeod VM, Herold MJ, Le CP, Sloan EK, et al. PEGylation of interferon alpha2 improves lymphatic exposure after subcutaneous and intravenous administration and improves antitumour efficacy against lymphatic breast cancer metastases. J Control Release. 2013;168:200-8	–

4.3-56	Lewis DJ. Ovarian neoplasia in the Sprague-Dawley rat. Environ Health Perspect. 1987;73:77-90	–
4.3-57	Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):286-92	–
4.3-58	Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. Rheumatology (Oxford). 2011;50(2):261-70	–
4.3-59	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289:1-16	–
4.3-60	Morford LL, Bowman CJ, Blanset DL, Bogh IB, Chellman GJ, Halpern WG, et al. Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2011;92(4):359-80	–
4.3-61	Morrison JP, Sharma AK, Rao D, Pardo ID, Garman RH, Kaufmann W, et al. Fundamentals of translational neuroscience in toxicologic pathology: optimizing the value of animal data for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2015;43(1):132-9	–
4.3-62	Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. J Pediatr. 1995;126(1):1-10	–
4.3-63	Nesbitt AM, Stephens S, Chartash EK. Certolizumab pegol: a PEGylated anti-tumour necrosis factor alpha biological agent. In: Veronese FM, editor. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications; Basel: Birkhäuser Verlag; 2009. p. 229-54	–
4.3-64	Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia. 2009;15(6):1187-96	–
4.3-65	Rasmussen C, Nowak J, Larsen JM, Moore E, Bell D, Liu KC. Long-Term Safety of PEGylated Coagulation Factor VIII in the Immune-Deficient Rowett Nude Rat. J Tox. 2017;1-13	–
4.3-66	Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics – Concepts and Applications. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Appendix C, Distribution of Drugs Extensively Bound to Plasma Proteins; p. 695-701	–

4.3-67	Rumbaut RE, Slaff DW, Burns AR. Microvascular thrombosis models in venules and arterioles in vivo. Microcirculation. 2005;12(3):259-74	–
4.3-68	Saenko EL, Yakhyaev AV, Mikhailenko I, Strickland DK, Sarafanov AG. Role of the low density lipoprotein-related protein receptor in mediation of factor VIII catabolism. J Biol Chem. 1999;274(53):37685-92	–
4.3-69	Sawant SG, Fielden MR, Black KA. Evaluation of genotoxicity testing of FDA approved large molecule therapeutics. Regul Toxicol Pharmacol. 2014;70(1):87-97	–
4.3-70	Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. Int J Prev Med. 2013;4(6):624-30	–
4.3-71	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-81	–
4.3-72	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD008794	–
4.3-73	Son WC, Bell D, Taylor I, Mowat V. Profile of early occurring spontaneous tumors in Han Wistar rats. Toxicol Pathol. 2010;38(2):292-6	–
4.3-74	Son WC, Gopinath C. Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2004;32(4):371-4	–
4.3-75	Stannard D. Neonatal and Juvenile toxicology - study design considerations based on our experience at Envigo. Dev Lifesci;13(5)	–
4.3-76	Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16	–
4.3-77	Sternebring O. Pharmacokinetic evaluation modelling and simulation in animals and humans based on rat tissue distribution data of N-9-GP. Study No. 300030. 2017	–
4.3-78	Sternebring O, Christensen JK, Bjornsdottir I. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and metabolite profiling of PEGylated rFIX (nonacog beta pegol, N9-GP) in rats. Eur J Pharm Sci. 2016;92:163-72	–

4.3-79	Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. Haemophilia. 2016;22(1):54-64	–
4.3-80	Stidl R, Siekmann J, Culbertson S, Kozlowski A, Bossard M, Rottensteiner H et al. Absorption, metabolism, distribution, and excretion of PEGylated varian of recombinant factor FVIII following intravenous administration to rats. In: Haemophilia. Abstracts and poster TU-039 Int Congress of the World Federation of Haemophilia; 2012 July 8-12; Paris, France. p. 34-5, incl. 2 photos of poster	–
4.3-81	Strickland DK, Au DT, Cunfer P, Muratoglu SC. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: role in the regulation of vascular integrity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(3):487-98	–
4.3-82	Vahle JL, Finch GL, Heidel SM, Hovland DN, Jr., Ivens I, Parker S, et al. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. Toxicol Pathol. 2010;38(4):522-53	–
4.3-83	Valentino LA, Hakobyan N. Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. Haemophilia. 2006;12(6):654-62	–
4.3-84	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J. 2007;9(1):E30-42	–
4.3-85	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35:9-16	–
4.3-86	Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P. PEG and PEG Conjugates Toxicity: Towards an Understanding of the Toxicity of PEG and its Relevance to PEGylated Biologicals. In: Veronese FM, editor. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications; Basel: Birkhäuser Verlag; 2009. p. 127-46	–
4.3-87	Williams L. Reverse mutation in four histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium and two tryptophan-requiring strains of Escherichia coli using a treat and plate methodology. Study No. 665/934, Sponsor's Ref. No. 207397. 2008	–

4.3-88	Woodburn KW, Fong KL, Wilson SD, Sloneker S, Strzemienski P, Solon E, et al. Peginesatide clearance, distribution, metabolism, and excretion in monkeys following intravenous administration. Drug Metab Dispos. 2013;41:774-84	–
4.3-89	Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. J Pharm Sci. 1994;83(4):601-6	–
4.3-90	Zou Y, Bateman TJ, Adreani C, Shen X, Cunningham PK, Wang B, et al. Lymphatic absorption, metabolism, and excretion of a therapeutic peptide in dogs and rats. Drug Metab Dispos. 2013;41:2206-14	–
4.3-91	Zurcher C, Roholl PJM. Melanocytic Tumors, Rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, ed. Integument and mammary glands. Springer Verlag; 1989. p. 70-86	–

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
5.2	全臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of all Clinical Studies	－
5.3	試験報告書及び関連情報			
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		該当なし	
5.3.1.2	比較BA 試験及び生物学的同等性（B		該当なし	
5.3.1.3	In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告		該当なし	
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	Validation of anti-N8-GP (NNC 0129-0000-1003) antibody radio immuno assay in human plasma	参考
		5.3.1.4-2	Validation of the FVIII Bethesda Assay (Nijmegen Modification) for the detection and quantification of FVIII inhibitors in human plasma	参考
		5.3.1.4-3	Supplementary validation of FVIII Bethesda assay (Nijmegen Modification) for the detection of FVIII inhibitors in human plasma	参考
		5.3.1.4-4	Cross-site validation of the RIP method for the semiquantitative determination of N8-GP antibodies in human citrate plasma samples	参考
		5.3.1.4-5	Calculation of additional validation parameters for validation study: AA97725 Cross-site validation of the RIP method for the semi-quantitative determination of N8-GP antibodies in human citrate plasma samples	参考
		5.3.1.4-6	Validation of a N8-GP IgE ImmunoCAP assay	参考
		5.3.1.4-7	Investigation of the impact of heat inactivation of samples, quality controls and reference on the detection and quantification of FVIII inhibitors by the Bethesda assay (Nijmegen modification)	参考
		5.3.1.4-8	Validation of an ELISA method for the detection of PEG antibodies in human plasma (citrate)	参考
		5.3.1.4-9	Validation of an ELISA assay for the determination of anti-CHO-HCP antibodies in human sodium citrate plasma	参考
		5.3.1.4-10	Validation of a FVIII chromogenic activity assay for N8-GP in human citrate plasma using N8-GP calibration	参考

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		5.3.1.4-11	Validation of a FVIII clotting activity assay for N8-GP in human citrate plasma	参考
		5.3.1.4-12	Incurred sample reproducibility of FVIII activity analysis with a chromogenic assay (calibration with N8-GP) of samples from trial NN7088-3776	参考
		5.3.1.4-13	Incurred sample reproducibility of FVIII activity analysis with a clotting assay (calibration with N8-GP) of samples from trial NN7088-3776	参考
		5.3.1.4-14	Validation of FVIII activity stability at -20°C for N8-GP in human citrate plasma	参考
		5.3.1.4-15	Validation of the BCS XP FVIII (N8-GP) chromogenic assay	参考
		5.3.1.4-16	International, multi-centre, blinded study assessing the activity of N8-GP and Advate in spiked haemophilia A plasma samples	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		該当なし	
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書		該当なし	
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当なし	
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当なし	
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当なし	
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
		5.3.3.2-1	Study Report NN7088-3776 A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients with Haemophilia A	評価
		5.3.3.2-2	Study Report NN7088-4033 A Multi-Centre, Comparative, Double-Blinded, Randomised Cross-Over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of turoctocog alfa pegol from the Pivotal Process and turoctocog alfa pegol from the Commercial Process in Patients with Severe Haemophilia A	評価
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書		該当なし	

項目		資料番号	表 題	評価／参考
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		該当なし	
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書		該当なし	
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書		該当なし	
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		該当なし	
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書		該当なし	
5.3.5.2	非対照試験報告書			
		5.3.5.2-1	Study Report NN7088-3859 A Multi-National Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A	評価
		5.3.5.2-2	Study Report NN7088-3859-EXT 1 A Multi-National Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A	評価
		5.3.5.2-3	Study Report NN7088-3859-EXT 2 A Multi-National Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A	評価
		5.3.5.2-4	Study Report NN7088-3860 Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A	評価
		5.3.5.2-5	Study Report NN7088-3885 A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A	評価
		5.3.5.2-6	Study Report NN7088-3885-EXT A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A	評価
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書			

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		5.3.5.3-1	Integrated Summary of Immunogenicity	参考
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書		該当なし	
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		該当なし	
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録			
		5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－
5.4	参考文献			
		5.4-1	Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.	－
		5.4-2	Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia. 2004;10(6):689-97.	－
		5.4-3	Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994;236(4):391-9.	－
		5.4-4	Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. Semin Hematol. 2016;53(1):35-9.	－
		5.4-5	Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2015;2015:41-7.	－
		5.4-6	Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia. 2010;16(5):747-66	－
		5.4-7	Bailon P, Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals. Expert Opin Drug Deliv. 2009;6(1):1-16.	－
		5.4-8	Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19(10):1623-31.	－
		5.4-9	Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin Pharmacokinet. 2001;40(11):815-32.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-10	Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age? Haemophilia. 2013;19(6):882-6.	－
	5.4-11	Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. Haemophilia. 2010;16 Suppl 5:181-8.	－
	5.4-12	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.	－
	5.4-13	Bonar RA, Lippi G, Favaloro EJ. Overview of Hemostasis and Thrombosis and Contribution of Laboratory Testing to Diagnosis and Management of Hemostasis and Thrombosis Disorders. Methods Mol Biol. 2017;1646:3-27.	－
	5.4-14	Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2017;8(10):303-13.	－
	5.4-15	Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. Eur J Haematol. 2015;94 Suppl 77:17-22.	－
	5.4-16	Carcao MD, van den Berg HM, Ljung R, Mancuso ME, Group PatRS. Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A. Blood. 2013;121(19):3946-52, S1.	－
	5.4-17	Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(1):1-11.	－
	5.4-18	Centers for Disease Control and Prevention. Universal Data Collection (UDC) Data Reports: Summary Report of UDC Activity National, Treatment and Outcome by Severity (Hemophilia). 2011.	－
	5.4-19	Cheung P, Emanuel A, Heward J, Maddalena J, Toth D, Saward L, et al. Reduced immunogenic response to residual CHO cell protein in recombinant factor IX (IB1001) drug product in normal healthy rabbits. Haemophilia. 2016;22(3):e220-2.	－
	5.4-20	Christensen LH, Riise E, Bang L, Zhang CQ, Lund K. Isoallergen Variations Contribute to the Overall Complexity of Effector Cell Degranulation: Effect Mediated through Differentiated IgE Affinity. Journal of Immunology. 2010;184(9):4966-72.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-21	Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:131-5.	－
	5.4-22	D'Souza A A, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13(9):1257-75.	－
	5.4-23	Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-1999. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2004. p. 1047-54.	－
	5.4-24	den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011;17(1):41-4.	－
	5.4-25	den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia. 2011;17(6):849-53.	－
	5.4-26	Di Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, Ni Q, Gerber LM, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. Haemophilia. 2014;20(2):e136-43.	－
	5.4-27	Djuro Josic and Yow-Pin Lim. Analytical and Preparative Methods for Purification of Antibodies. Food Technol Biotechnol. 2001;39(3).	－
	5.4-28	Dodt J, Hubbard AR, Wicks SJ, Gray E, Neugebauer B, Charton E, et al. Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labelling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators. Haemophilia. 2015;21(4):543-9.	－
	5.4-29	Dolan G, Hermans C, Klamroth R, Madhok R, Schutgens RE, Spengler U. Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2009;15 Suppl 1:20-7.	－
	5.4-30	Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. Haemophilia. 2010;16 Suppl 5:11-6.	－
	5.4-31	Earnshaw SR, Graham CN, McDade CL, Spears JB, Kessler CM. Factor VIII alloantibody inhibitors: cost analysis of immune tolerance induction vs. prophylaxis and on-demand with bypass treatment. Haemophilia. 2015;21(3):310-9	－
	5.4-32	EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2016.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-33	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2). 2016.	－
	5.4-34	European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2006.	－
	5.4-35	European Medicines Agency. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population (EMA/CHMP/SWP/647258/2012). 16 Nov 2012.	－
	5.4-36	European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.	－
	5.4-37	European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006). 4/1/2008 2008	－
	5.4-38	European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins (CHMP/EMWP/14327/2006 Rev 1). 18 May 2017.	－
	5.4-39	European Medicines Agency. PRAC confirms its previous conclusion on risk of inhibitor development with factor VIII medicines (EMA/567277/2017). 1 Sep 2017.	－
	5.4-40	Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, Duncan E, Sioufi J, Marsden K. Investigations from external quality assurance programs reveal a high degree of variation in the laboratory identification of coagulation factor inhibitors. Semin Thromb Hemost. 2009;35(8):794-805.	－
	5.4-41	Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC, 2nd. Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with hemophilia A and B. Cardiology in review. 2015;23(2):53-68.	－
	5.4-42	Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. Haemophilia. 2011;17(3):433-8.	－
	5.4-43	Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thrombosis and Haemostasis. 2015;113(5):968-75.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-44	Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. Acta Radiol. 2002;43(5):528-32.	－
	5.4-45	Food and Drug Administration. FDA Written Response received August 7, 2015 for the Type C meeting package submitted by Novo Nordisk to IND 14410 on May 28, 2015	－
	5.4-46	Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. 2012;18(3):e164-72.	－
	5.4-47	Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia. Thromb Res. 2017;156:60-4.	－
	5.4-48	Franchini M. Haemophilia and cancer: a personal perspective. Blood transfusion = Trasfusione del sangue. 2013;11(1):26-31.	－
	5.4-49	Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005;214(1-2):1-38.	－
	5.4-50	Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. Expert Opin Drug Deliv. 2012;9(11):1319-23.	－
	5.4-51	Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. Haemophilia. 2006;12(1):75-81.	－
	5.4-52	Goel R, Krishnamurti L. Mortality, health care utilization and associated diagnoses in hospitalized patients with haemophilia in the United States: first reported nationwide estimates. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2012;18(5):688-92.	－
	5.4-53	Gouw SC, Berg HM, Cessie S, Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2007;5.	－
	5.4-54	Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood. 2013;121(20):4046-55.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-55	Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. Blood. 2012;119(12):2922-34.	－
	5.4-56	Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 2013;368(3):231-9.	－
	5.4-57	Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 2007;109(11):4648-54	－
	5.4-58	Greenwald RB, Choe YH, McGuire J, Conover CD. Effective drug delivery by PEGylated drug conjugates. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(2):217-50.	－
	5.4-59	Gregg SC, Murthi SB, Sisley AC, Stein DM, Scalea TM. Ultrasound-guided peripheral intravenous access in the intensive care unit. J Crit Care. 2010;25(3):514-9.	－
	5.4-60	Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? Haemophilia. 2014;20(4):459-63	－
	5.4-61	Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. Blood Transfus. 2011;9(4):366-70.	－
	5.4-62	Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(4):593-600.	－
	5.4-63	Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):392-6.	－
	5.4-64	Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):214-21.	－
	5.4-65	Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood. 2012;119(6):1335-44	－
	5.4-66	Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. Haemophilia. 2017;23(3):458-65.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-67	Hjort C, Schiøtz PO, Ohlin M, Würtzen PA, Christensen LH, Hoffmann HJ. The number and affinity of productive IgE pairs determine allergen activation of mast cells. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):1167-70.e2.	－
	5.4-68	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline: Preclinical safety evaluation of biotechnology-dervied pharmaceuticals S6(R1).	－
	5.4-69	International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Cinical Practice. Geneva, Switzerland. 5/1/1996 1996.	－
	5.4-70	Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. Am J Gastroenterol. 2006;101(1):76-82.	－
	5.4-71	Iorio A, Fischer K, Makris M. Large scale studies assessing anti-factor VIII antibody development in previously untreated haemophilia A: what has been learned, what to believe and how to learn more. Br J Haematol. 2017.	－
	5.4-72	Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1256-65.	－
	5.4-73	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brandli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.	－
	5.4-74	Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia. 2013;19(1):11-20.	－
	5.4-75	Jadhav M, Warrier I. Anaphylaxis in patients with hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2000;26(2):205-8.	－
	5.4-76	Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. Blood Transfus. 2014;12(3):314-9.	－
	5.4-77	Kadar JG, Schuster J, Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. Haemophilia. 2007;13(1):104-5.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-78	Kempton CL. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature. Haemophilia. 2010;16(102):61-5.	－
	5.4-79	Khleif AA, Rodriguez N, Brown D, Escobar MA. Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care. J Aging Res. 2011;2011:985703.	－
	5.4-80	Kimchi-Sarfaty C, Schiller T, Hamasaki-Katagiri N, Khan MA, Yanover C, Sauna ZE. Building better drugs: developing and regulating engineered therapeutic proteins. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(10):534-48.	－
	5.4-81	Kitagawa T, Tanimori H, Yoshida K. Enzyme immunoassay with high sensitivity and accuracy for specific antibody to neocarzinostatin. J Immunol Methods. 1984;72(1):297-303.	－
	5.4-82	Klimek L, Schendzielorz P, Pinol R, Pfaar O. Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. Clin Exp Allergy. 2012;42(6):936-45.	－
	5.4-83	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015;126(9):1078-85.	－
	5.4-84	Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2003;9(6):703-10.	－
	5.4-85	Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2008;14 Suppl 4:3-9.	－
	5.4-86	Lee CA, Owens D, Bray G, Giangrande P, Collins P, Hay C, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. Thromb Haemost. 1999;82(6):1644-7.	－
	5.4-87	Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology. 2008;47(3):880-7.	－
	5.4-88	Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YP, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Annals of Internal Medicine. 2006;145(4):247-54.	－
	5.4-89	Liu Y, Reidler H, Pan J, Milunic D, Qin D, Chen D, et al. A double antigen bridging immunogenicity ELISA for the detection of antibodies to polyethylene glycol polymers. J Pharmacol Toxicol Methods. 2011;64(3):238-45.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-90	Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. Thromb Haemost. 2016;115(5):913-20.	－
	5.4-91	Ljung R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. Thromb J. 2016;14(Suppl 1):30.	－
	5.4-92	Ljung RC. Can haemophilic arthropathy be prevented? British journal of haematology. 1998;101(2):215-9.	－
	5.4-93	Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2014;384(9937):37-44.	－
	5.4-94	Lovdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmstrom M, Berntorp E, Astermark J. Malignancies in Swedish persons with haemophilia: a longitudinal registry study. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2016;27(6):631-6.	－
	5.4-95	Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, Bauer A, Prenninger T, Horling FM, et al. The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? Pharm Res. 2016;33(9):2239-49.	－
	5.4-96	Luck JV, Jr., Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. J Am Acad Orthop Surg. 2004;12(4):234-45.	－
	5.4-97	Lusher JM, Hillman-Wiseman C, Hurst D. In vivo recovery with products of very high purity--assay discrepancies. Haemophilia. 1998;4(4):641-5.	－
	5.4-98	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.	－
	5.4-99	Makris M, Fischer K, Gilman EA. European Haemophilia Safety Surveillance System EUHASS, Annual Report 3. 13 June 2012.	－
	5.4-100	Manco-Johnson M et. al. Long-Term Orthopedic Effects Of Delaying Prophylaxis In Severe Hemophilia A Until Age 6 Years: Results Of The Joint Outcome Study Continuation (JOSc), Blood 2013 122:210.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-101	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.	－
	5.4-102	MASAC recommendations, National Hemophilia Foundation. Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). 2007.	－
	5.4-103	Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2009;15(4):853-63.	－
	5.4-104	Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study I. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. J Thromb Haemost. 2012;10(6):1055-61.	－
	5.4-105	Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. Int J Lab Hematol. 2016;38(6):639-47.	－
	5.4-106	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods. 2004;289(1-2):1-16.	－
	5.4-107	Miro JM, Cofan F, Trullas JC, Manzardo C, Cervera C, Tuset M, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. Current HIV/AIDS reports. 2012;9(3):187-99.	－
	5.4-108	Montalvao SA, Tucunduva AC, Siqueira LH, Sambo AL, Medina SS, Ozelo MC. A longitudinal evaluation of anti-FVIII antibodies demonstrated IgG4 subclass is mainly correlated with high-titre inhibitor in haemophilia A patients. Haemophilia. 2015;21(5):686-92.	－
	5.4-109	Morfini M, Benson G, Jiménez-Yuste V, Ljung R, Mannucci PM, Pasta G, et al. Tailoring care to haemophilia patients' needs: which specialty and when? Blood Transfusion. 2015;13(4):644-50.	－
	5.4-110	Morrison JP, Sharma AK, Rao D, Pardo ID, Garman RH, Kaufmann W, et al. Fundamentals of translational neuroscience in toxicologic pathology: optimizing the value of animal data for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2015;43(1):132-9.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-111	Mulder K, Llinás A. The target joint. Haemophilia. 2004;10 Suppl 4:152-6.	－
	5.4-112	Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia. 2006;12 Suppl 6:15-22.	－
	5.4-113	Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.	－
	5.4-114	Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. Haemophilia. 2012;18(3):369-74.	－
	5.4-115	Pandey GS, Yanover C, Howard TE, Sauna ZE. Polymorphisms in the F8 gene and MHC-II variants as risk factors for the development of inhibitory anti-factor VIII antibodies during the treatment of hemophilia a: a computational assessment. PLoS Comput Biol. 2013;9(5):e1003066.	－
	5.4-116	Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermylen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. Thromb Haemost. 1993;69(2):115-8.	－
	5.4-117	PegIntron, Summary of Product Characteristics (SmPC). 22 Oct 2015.	－
	5.4-118	Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.	－
	5.4-119	Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. Haemophilia. 2017;23(3):353-61.	－
	5.4-120	Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:191-6.	－
	5.4-121	Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. J Thromb Haemost. 2016;14(8):1579-87.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-122	Pol E, Roos H, Markey F, Elwinger F, Shaw A, Karlsson R. Evaluation of calibration-free concentration analysis provided by Biacore systems. Anal Biochem. 2016;510:88-97.	－
	5.4-123	Ragni MV. Aging in haemophilia: getting to the heart of the matter. Thrombosis and haemostasis. 2011;105(2):207-8.	－
	5.4-124	Rauch D, Dowd D, Eldridge D, Mace S, Schears G, Yen K. Peripheral difficult venous access in children. Clin Pediatr (Phila). 2009;48(9):895-901.	－
	5.4-125	Rizwan I, Minuk L, Jackson S, Iorio A. Cardiovascular disease prevalence and relevance in haemophilia: a scoping review. Haemophilia. 2015;21(3):e156-66.	－
	5.4-126	Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM, Heijboer H, Mauser-Bunschoten EP, van der Meer J, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. Blood. 1993;81(8):2180-6.	－
	5.4-127	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. Annals of Emergency Medicine. 2006;47(4):373-80.	－
	5.4-128	Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-37.	－
	5.4-129	Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.	－
	5.4-130	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(5):1267-81.	－
	5.4-131	Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia. 2005;11(6):571-82.	－
	5.4-132	Skinner MW. WFH: Closing the global gap - achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18:1-12.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-133	Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, Peters RT, Jiang H, Kamphaus GD, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. Thromb Haemost. 2014;112(5):932-40.	－
	5.4-134	Soucie M MP, Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH. 2015;13 (suppl. 2):157.	－
	5.4-135	Sousos N, Gavriilaki E, Vakalopoulou S, Garipidou V. Understanding cardiovascular risk in hemophilia: A step towards prevention and management. Thromb Res. 2016;140:14-21.	－
	5.4-136	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-47.	－
	5.4-137	Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.	－
	5.4-138	Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. Haemophilia. 2016;22(1):54-64.	－
	5.4-139	Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. Lancet. 1984;2(8406):765-8.	－
	5.4-140	Summary of Product Characteristics, KRYSTEXXA. 25 January 2016.	－
	5.4-141	Summary of Product Characteristics, Oncaspar. 29 January 2016.	－
	5.4-142	Summary of Product Characteristics, Pegasys. 29 February 2016.	－
	5.4-143	Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. Haemophilia. 2004;10(2):118-33.	－
	5.4-144	The European Commision. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (revision 2, dated September 2009).	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-145	Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2013;11(4):670-8.	－
	5.4-146	Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, Bowyer A, Kitchen S, Lochu A, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. J Thromb Haemost. 2017;15(10):1901-12.	－
	5.4-147	Tiefenbacher S, Robinson, MM, Ross EL,Williams, PT, Cogswell, CE, Wham, TL, Chow, GK, Adcock, DM,. Comparison of FVIII activity of select novel recombinant FVIII replacement products in commonly used FDA-approved one-stage clot assay systems. J Thromb Haemost. 2015;13(S2):566.	－
	5.4-148	Tiefenbacher, Mary M. Robinson, Erika L. Ross, Patrick T. Williams, Caroline E. Cogswell, Tyrelle L. Wham, Geoff K. Chow, Dorothy M. Adcock: Comparison of FVIII activity of select novel recombinant FVIII replacement products in commonly used FDA-approved one-stage clit assay systems . Poster P0161-TUE presented at ISTH 2015.	－
	5.4-149	Torres-Ortuno A, Cid-Sabatel R, Barbero J, Garcia-Dasi M. Life experience of the adult and ageing patient with haemophilia. Practical aspects for psychological support. Vox sanguinis. 2017;112(4):301-9.	－
	5.4-150	U.S. Food and Drug Administration CDER CBER and CDRH. Guidance for Industry. Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products, draft guidance. Apr 2016.	－
	5.4-151	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. Jan 2006.	－
	5.4-152	Valentino LA, Kapoor M. Central venous access devices in patients with hemophilia. Expert Rev Med Devices. 2005;2(6):699-711.	－
	5.4-153	van Vulpen LF, Saccullo G, Iorio A, Makris M. The current state of adverse event reporting in hemophilia. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):161-8.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-154	Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost. 1995;73(2):247-51.	－
	5.4-155	Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. Haemophilia. 2011;17(4):695-702.	－
	5.4-156	Wang J-D, Chan W-C, Fu Y-C, Tong K-M, Chang S-T, Hwang W-L, et al. Prevalence and risk factors of atherothrombotic events among 1054 hemophilia patients: A population-based analysis. Thrombosis Research. 2015;135(3):502-7.	－
	5.4-157	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35(1):9-16.	－
	5.4-158	Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P. PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. Milestones in Drug Therapy. 2009:127-46.	－
	5.4-159	White GC, DiMichele D, Mertens K, Negrier C, Peake IR, Prowse C, et al. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 1999;81(3):462.	－
	5.4-160	White JT, Newsome SD, Kieseier BC, Bermel RA, Cui Y, Seddighzadeh A, et al. Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial. Ther Adv Neurol Disord. 2016;9(4):239-49.	－
	5.4-161	Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418-35.	－
	5.4-162	Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol. 2013;4(1):59-72.	－
	5.4-163	World Federation of Hemophilia. Report on the WFH annual global survey 2016. 2017.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-164	World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea. October 2008.	－
	5.4-165	Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost. 2013;11(9):1655-62.	－
	5.4-166	Yang Q, Lai SK. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2015;7(5):655-77.	－
	5.4-167	Yoo KY, Joo SC, Choi YM. Long-term course of anti-factor VIII antibody in patients with hemophilia A at a single center. Blood Res. 2016;51(1):37-43.	－
	5.4-168	平成29 年度（2017 年度）血液凝固異常症全国調査報告書, 公益財団法人エイズ予防財団	－
	5.4-169	インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版, 日本血栓止血学会	－