



遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤

ノボエイト® 静注用 250

ノボエイト® 静注用 500

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

ノボエイト® 静注用 1000

ノボエイト® 静注用 1500

ノボエイト® 静注用 2000

ノボエイト® 静注用 3000

NovoEight®

ツロクトコグアルファ(遺伝子組換え)

| | | |
|------|---------|------------------|
| 承認番号 | 250 | 22600AMX00024000 |
| | 500 | 22600AMX00025000 |
| | 1000 | 22600AMX00026000 |
| | 1500 | 22600AMX00027000 |
| | 2000 | 22600AMX00028000 |
| | 3000 | 22600AMX00029000 |
| 薬価収載 | 2014年4月 | |
| 販売開始 | 2014年5月 | |

貯 法:凍結を避け、2~8℃で遮光して保存
使用期限:外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

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

1 バイアル中

| 製 剤 | ノボエイト静注用 | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 250 | 500 | 1000 | 1500 | 2000 | 3000 | |
| 有効成分 | ツロクトコグアルファ (遺伝子組換え) | 250 国際 単位 | 500 国際 単位 | 1000 国際 単位 | 1500 国際 単位 | 2000 国際 単位 | 3000 国際 単位 |
| 添加物 | L-ヒスチジン | 6mg | | | | | |
| | 精製白糖 | 12mg | | | | | |
| | ポリソルベート80 | 0.4mg | | | | | |
| | 塩化ナトリウム | 36mg | | | | | |
| | 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 塩酸 | 適量 | | | | | |
| 性状・剤型 | 本剤は凍結乾燥した白色~微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。 | | | | | | |
| 添付溶解液シリンジ (1シリンジ中) | 日本薬局方 生理食塩液 4mL | | | | | | |
| 溶解後の有効成分濃度 (IU/mL) | 62.5 | 125 | 250 | 375 | 500 | 750 | |
| pH | 6.5~7.5 | | | | | | |
| 浸透圧 ^{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

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

【効能・効果】

血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1~2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。
通常、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20~40国際単位を隔日投与、又は20~50国際単位を週3回投与し、12歳未満の小児に対しては体重1kg当たり25~50国際単位を隔日投与、又は25~60国際単位を週3回投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1国際単位(IU)の第VIII因子活性は健康人の血漿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。

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

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

出血エピソード及び外科手術における用量の指標

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤の成分又は他の第VIII因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
(「3. 副作用」の項参照)
- (2) 患者の血中に血液凝固第VIII因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第VIII因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3. 副作用

国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例214例(国内9例、海外205例)中17例(国内2例、海外15例)(7.9%)に26件の副作用が認められた。その主なものは注射部位紅斑3件/3例(発現症例率1.4%)、肝酵素上昇4件/3例(発現症例率1.4%)及び発熱2件/2例(発現症例率0.9%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 |
|-----------|-----------------|---------------|
| 過 敏 症 | | 発疹 |
| 肝 臓 | 肝酵素(ALT、AST等)上昇 | |
| 循 環 器 | | 高血圧、心拍数増加、洞頻脈 |
| 精 神 神 経 系 | | めまい、頭痛、不眠症 |
| 筋・骨 格 | | 筋骨格硬直 |
| 注 射 部 位 | 注射部位反応(紅斑等) | |
| そ の 他 | | 浮腫、発熱、疲労、熱感 |

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 溶解後は直ちに使用すること。
- 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 保存時(溶解後)

- 1) 溶解後、2~8℃で保存する場合は24時間以内に使用すること。30℃以下で保存する場合は4時間以内に使用すること。30℃以下で4時間を超えて保存する場合、分解物が認められる可能性がある。
- 2) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。
- 3) 溶解時に沈殿・混濁が認められるものや溶解後に凍結したものは使用しないこと。

(3) 在宅自己注射

- ***1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましい。
ただし、冷蔵庫から取り出して40℃以下で保存した場合、使用期限を超えない範囲で以下の期間内は使用できる。
・30℃を超えない場合、冷蔵庫から取り出して12ヵ月以内
・30℃を超えた場合、冷蔵庫から取り出して3ヵ月以内
- ***2) 冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 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) 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。
 - 5) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬物動態】

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

| | 日本人 ¹⁾ | 外国人 ²⁾ |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| 例数 | 6 | 20 |
| 回収率(IU/mL)/(IU/kg) | 0.024±0.005 | 0.020±0.002 |
| AUC(IU・h/mL) | 23.14±10.81 | 14.22±3.75 |
| t _{1/2} (h) | 12.61±5.07 | 10.83±4.95 |
| C _{max} (IU/mL) | 1.38±0.37 | 1.07±0.16 |

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

2. 外国人小児の重症型血友病A患者(FVIII活性が1%以下)を対象に、本剤(50IU/kg)を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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

凝固一段法、投与量で調整、平均±SD

【臨床成績】

治療歴のある重症型血友病A患者(FVIII活性が1%以下)を対象とした、定期補充療法及び出血時治療における本剤の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照試験を3試験³⁾⁴⁾⁵⁾実施した。

これら3試験の治療歴のある重症型血友病A患者(FVIII活性が1%以下)213例(インヒビターを保有しない12歳以上の青年及び成人患者が150例、12歳未満の小児患者が63例)において、第VIII因子インヒビターの発生は認められなかった。

213例中158例/991件の出血において、外傷性出血は小児患者で多く、自然出血は青年及び成人患者で多かった。出血の大部分は、重症度が軽度又は中等度の出血であり、最も出血が多かった部位は関節であった。

止血効果は991件の出血のうち、838件(84.6%)が「著効」又は「有効」、111件(11.2%)が「やや有効」、17件(1.7%)が無効、25件(2.5%)が「不明」であり、898件(90.6%)は1~2回の投与で止血した。

出血部位別の止血の成功率

| 出血部位 | 出血件数 | 成功率 ^{注)} |
|------------|------|-------------------|
| 関節 | 717 | 84.4% |
| 皮下 | 41 | 87.8% |
| 筋肉 | 70 | 85.7% |
| 胃腸 | 5 | 60.0% |
| 粘膜 | 10 | 90.0% |
| 関節血症+その他部位 | 19 | 78.9% |
| その他 | 104 | 86.5% |
| 不明 | 25 | 80.0% |
| 合計 | 991 | 84.6% |

注)成功率:止血効果が「著効」又は「有効」とされた出血の件数/全出血件数

出血抑制治療(定期補充療法)における年換算の推定出血率は4.89回/人・年であった。

外国人患者11例(青年1例及び成人10例)において11件の手術が行われ(大手術10件及び小手術1件)、すべての手術において止血治療は「著効」又は「有効」であった⁴⁾⁵⁾。

【薬効薬理】

血友病Aマウス(FVIIIノックアウト:FVIII-KO)の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた⁶⁾。

また、血友病Aイヌにおいて全血凝固時間が正常化した⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

[命名法: JAN]

分子式: C₇₄₈₀H₁₁₃₇₉N₁₉₉₉O₂₁₉₄S₆₈

本質: ツロクトコグ アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子類縁体であり、ヒト血液凝固第VIII因子の1~750番目及び1638~2332番目のアミノ酸に相当する。ツロクトコグ アルファは761個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成される糖タンパク質(分子量:約176,000)である。ツロクトコグ アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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

【包装】

ノボエイト静注用250×1バイアル
ノボエイト静注用500×1バイアル
ノボエイト静注用1000×1バイアル
ノボエイト静注用1500×1バイアル
ノボエイト静注用2000×1バイアル
ノボエイト静注用3000×1バイアル

添付溶解液: プレフィルドシリンジ

「日本薬局方 生理食塩液」4mL×1シリンジ付き

【主要文献】

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

【文献請求先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

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

