

日本標準商品分類番号 876349

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 シモクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
生物由来製品 処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

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

NUWIQ[®] FOR I.V. INJECTION

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること



藤本製薬グループ | 藤本製薬株式会社

CONTENTS

■ 開発の経緯	1
■ ヌーイックの特徴	2
■ Drug Information	3
3. 組成・性状	3
4. 効能又は効果	3
6. 用法及び用量	3
7. 用法及び用量に関連する注意	4
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
11. 副作用	5
14. 適用上の注意	6
15. その他の注意	6
■ 臨床成績	8
治療歴のある重症血友病A成人患者を対象とした個別化定期補充療法に関する第Ⅲb相試験 (GENA-21b試験、国際共同試験)	8
治療歴のある重症血友病A成人患者を対象とした個別化定期補充療法に関する第Ⅲb相試験 (GENA-21試験 [NuPreviq試験]、海外データ)	22
治療歴のある重症血友病A小児患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GENA-03試験、海外データ)	32
治療歴のない重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GENA-05試験 [NuProtect試験]、海外データ)	40
■ 薬物動態	49
■ 薬効薬理	52
作用機序	52
<i>In vitro</i> 試験	53
<i>In vivo</i> 試験	54
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	55
安全性薬理試験	55
毒性試験	55
■ 有効成分に関する理化学的知見	57
■ 製剤学的事項	58
■ 取扱い上の注意	59
■ 包装	59
■ 関連情報	60
■ 主要文献	61
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及びお問い合わせ先を含む)	62

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

本剤はBドメイン除去型で、化学修飾や他のタンパク質との融合を行っていません。

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

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

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

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

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

ヌーイックの特徴

- 1 ヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fを用いて製造されたBドメイン除去型、非修飾、非融合の遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤です。 57ページ
- 2 血漿中消失半減期(凝固一段法)(平均値±標準偏差)は、外国人成人では 15.3 ± 3.8 時間、日本人成人では 17.3 ± 4.9 時間、小児では 12.5 ± 4.2 時間を示しました。 49、51ページ
- 3 成人患者の定期補充療法(定期補充療法第Ⅰ期)における年間出血率(全出血)の中央値は0.0回/人・年であり、個別化定期補充療法(定期補充療法第Ⅱ期)においては2.04回/人・年でした。(国際共同第Ⅲb相臨床試験) 11ページ
- 4 小児患者の定期補充療法における月間出血率(全出血)の中央値は0.156回/人・月、月間出血率(自然出血)の中央値は0.0回/人・月でした。(海外第Ⅲ相臨床試験) 35ページ
- 5 個別化定期補充療法(定期補充療法第Ⅱ期)において、患者の出血状況に合わせて最終的に計画された投与間隔の中央値は84.0時間でした。(国際共同第Ⅲb相臨床試験) 13ページ
- 6 出血時の治療において1回又は2回の投与で止血した出血エピソードは、成人で79.7%、小児で81.3%でした。(国際共同第Ⅲb相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験) 18、37ページ
- 7 治療歴のない患者(PUP)105例において26.7%(28例)にインヒビターが発現しました。(海外第Ⅲ相臨床試験) 43ページ
- 8 250、500、1000、2000、2500、3000、4000国際単位の7つの規格があり、いずれも溶解液は2.5mLです。
- 9 重大な副作用としてショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。主な副作用(1%以上)として発疹、発熱、インヒビターの発生が報告されています。詳しくは電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

特徴3～7の臨床成績には承認された用量よりも高用量を投与された症例が含まれます。

Drug Information

「注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

電子添文 2022年6月改訂 (第3版)

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 注射用水2.5mL」)からなる。

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

本剤はヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fにより製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーイック®静注用						
	250	500	1000	2000	2500	3000	4000
色・性状	本剤は白色の塊又は白色の粉末である(凍結乾燥製剤)。 添付の溶解液を加えるとき、無色の澄明な液となる。						
pH	6.5-7.5(添付溶解液で溶解したとき)						
浸透圧比(生理食塩水に対する比)	2.0-2.7(添付溶解液で溶解したとき)						
添付溶解液	1シリンジ中 日本薬局方 注射用水2.5mL						

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

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。

1分間に4mLを超える注射速度は避けること。

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

定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～40国際単位を週3回又は隔日投与する。

患者の状態に応じ、投与量は1回体重1kg当たり65国際単位を超えない範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節することもできる。12歳未満の患者には、通常、1回体重1kg当たり30～50国際単位を週3回又は隔日投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。

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

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

7.3 周術期(手術前後の出血管理)の本剤の投与方法を以下に示す。

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

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

7.4 定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。[電子添文17.1.1参照]

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おそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。
- 8.4 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

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 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。

9.6 授乳婦

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

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、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと [9.1.1参照]。

11.2 その他の副作用

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

注) [電子添文17.1.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に室温に戻しておくこと。

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

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

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

14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.3 薬剤交付時の注意

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

14.3.2 子供による誤用を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。

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

14.3.4 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

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。



臨床成績

「注意事項等情報」等については3～6ページをご参照ください。

治療歴のある重症血友病A成人患者を対象とした 個別化定期補充療法に関する第Ⅲb相試験 (GENA-21b試験、国際共同試験)¹⁾

承認時評価資料：GENA-21b試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.1)

(1) 試験概要

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

目的	治療歴のある重症血友病A成人患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法第Ⅱ期(個別化定期補充療法)の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検試験
対象	18歳以上の治療歴のある重症血友病A患者(第Ⅷ因子活性が1%未満) [*] 58例(日本人11例) [*] インヒビターを保有している又は過去に保有した既往がある患者は除外した(インヒビター力価:0.6BU以上)。
方法	薬物動態評価期間(72時間) ヌーイック60±5IU/kgを投与した。 定期補充療法第Ⅰ期 ヌーイック30～40IU/kgを隔日又は週3回の頻度で1～3ヵ月投与した。 定期補充療法第Ⅱ期 薬物動態評価期間に得られた個々の患者の薬物動態データに基づき、第Ⅷ因子活性トラフ値1%以上に維持できる最長の投与間隔を設定することを目標としてヌーイックを最大65IU/kgで投与した。期間は第Ⅰ期終了後6ヵ月間とした。自然出血の頻度及び重症度に応じて約5IU/kgを増量可能とし増量後も許容できない出血が発現した場合は投与間隔を短くすることとした。 出血時補充療法 出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量をP.9のように定め、ヌーイックを投与した。 周術期補充療法 手術の種類に応じ、推奨の用法・用量をP.9のように定め、ヌーイックを投与した。
評価項目	(1) 主要評価項目 定期補充療法第Ⅱ期期間中の年間出血率(全出血)と出血時補充療法時(GENA-01試験)の年間出血率(全出血)の比較 (2) 副次評価項目 有効性評価項目：定期補充療法第Ⅱ期における投与間隔中央値 安全性評価項目：有害事象、免疫原性(インヒビター) など (3) その他の評価項目 定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期における年間出血率(全出血、自然出血、関節内出血)・投与期間・投与量・投与間隔、出血エピソード発現頻度(出血エピソードが0回であった患者の割合)、出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳、出血の治療に要した投与回数と投与量、出血時補充療法の患者による有効性評価、周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・投与量・有効性評価 など
解析計画	主要評価項目は、確証的な片側一標本ボアソン検定により、定期補充療法第Ⅱ期期間中の年間出血率(全出血)が出血時補充療法時(GENA-01試験)における年間出血率(全出血)を50%以上下回るかを検討した。日本人サブグループ解析を行うことが事前規定された。

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

投与フロー

登録 58例

薬物動態評価期間(72時間)
58例(日本人11例)60±5IU/kg
(表示力価)

脱落2例*

定期補充療法第I期(1~3ヵ月)
56例(日本人10例)30~40IU/kg(最大45IU/kg)
隔日投与又は週3回投与定期補充療法第II期(6ヵ月)
(個別化定期補充療法)
56例(日本人10例)個々の患者の薬物動態データに基づき、
最大65IU/kgまでかつトラフ値を1%以上に維持可能な
最大の投与量及び投与間隔を決定して投与
(自然出血の頻度及び重症度に応じて調節)出血時補充療法
35例周術期補充療法
6例

※1例は同意撤回、1例は薬物動態評価期間に実施医療機関の環境に不満があったため脱落

出血時補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

自然又は外傷性の破綻出血症状の用量及び治療期間は、出血の部位及び範囲並びに患者の症状により判断した。

軽度の出血	20~30IU/kgを12~24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
中等度~重度の出血	30~40IU/kgを12~24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
重度~生命を脅かす出血	初回投与50~60IU/kg、その後20~25IU/kgを8~12時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与

周術期補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

小手術 (抜歯を含む)	目標ピーク値の約50~60%に到達するように手術前3時間以内に25~30IU/kgを投与し、その後、完全に治癒するまで12~24時間ごとに反復投与する。トラフ値を約30%に維持すること。
大手術	目標ピーク値の約100%に到達するように手術前3時間以内に50IU/kgを投与し、必要であれば、初めは6~12時間後、完全に治癒するまで6日間以上反復投与する。トラフ値を約50%に維持すること。

電子添文より抜粋 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血液凝固第Ⅶ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

7.3 周術期(手術前後の出血管理)の本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血漿中第Ⅶ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

(2) 患者背景

患者の年齢、身長、体重、ベースライン時の血友病関節健康スコア(HJHS)、標的関節数、人種、血液型、スクリーニング前6ヵ月間の年間出血率(全出血)は以下のとおりでした。

項目		全体 (n=58)	日本人 (n=11)
年齢(歳)	中央値(範囲)	36.5(18~71)	51.0(24~58)
身長(cm)	中央値(範囲)	172.9(157~195)	163.3(160~170)
体重(kg)	中央値(範囲)	79.6(42~115)	55.3(42~97)
HJHS(歩行)	中央値(範囲) 平均値±SD	2.0(0~4) 2.2±1.5	3.0(0~4) 2.6±1.6
HJHS(合計)	中央値(範囲) 平均値±SD	29.5(1~85) 32.3±20.2	33.0(2~85) 34.5±24.3
標的関節数* 例数(%)	0 1 2 3	43 (74.1) 7 (12.1) 6 (10.3) 2 (3.4)	8 (72.7) 2 (18.2) 0 (0) 1 (9.1)
人種 例数(%)	アジア人 白人 黒人又はアフリカ系アメリカ人 その他	14(24.1) 39(67.2) 3(5.2) 2(3.4)	11(100) 0(0) 0(0) 0(0)
血液型 例数(%)	O A AB B 不明 欠測	20(34.5) 26(44.8) 1(1.7) 7(12.1) 3(5.2) 1(1.7)	4(36.4) 6(54.5) 0(0) 1(9.1) 0(0) 0(0)

※スクリーニング前6ヵ月間で自然出血が3回以上認められた関節

スクリーニング前6ヵ月間の年間出血率(全出血)

全体

項目		全体 (n=58)	出血時補充療法のみ* (n=9)	定期補充療法 (n=49)
年間出血率 (全出血) (回/人・年)	中央値 (四分位範囲:25%, 75%)	6.0 (2.0, 14.0)	24.0 (14.0, 40.0)	4.0 (0, 8.0)
	平均値±SD	10.2±12.79	28.4±17.14	6.8±8.44

日本人

項目		全体 (n=11)	出血時補充療法のみ*	定期補充療法 (n=11)
年間出血率 (全出血) (回/人・年)	中央値 (四分位範囲:25%, 75%)	2.0 (0, 10.0)	-	2.0 (0, 10.0)
	平均値±SD	7.5±11.67	-	7.5±11.67

※スクリーニング前6ヵ月で出血時補充療法のみを受けていた患者

(3) 有効性

定期補充療法

全体

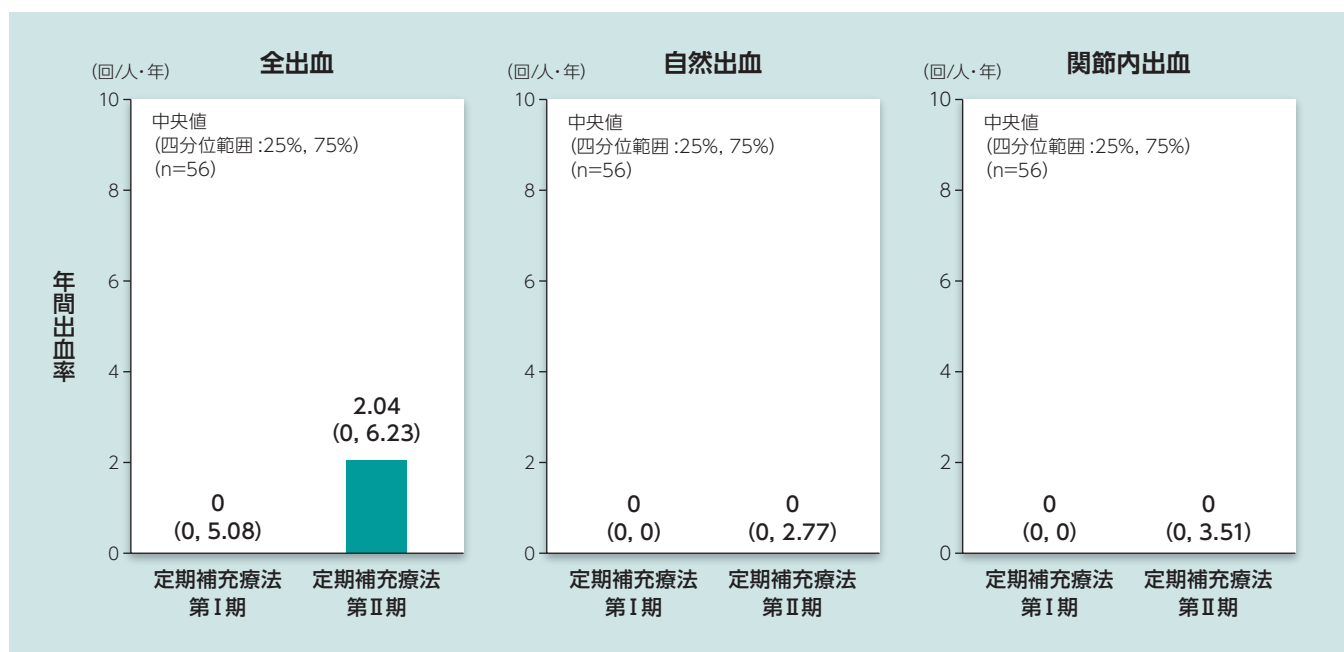
■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における投与期間、投与量(その他の評価項目)

1週間あたりの投与量の中央値は、第I期では101.1IU/kg、第II期では83.9IU/kgでした。

項目		定期補充療法第I期 (n=56)	定期補充療法第II期 (n=56)
投与期間(月)	中央値(範囲)	2.3 (0.8 ~ 7.5)	6.1 (0.1 ~ 6.6)
1回あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	33.8 (28.7 ~ 43.2)	38.0 (18.1 ~ 71.8)
	平均値±SD	34.5 ± 3.8	41.7 ± 13.2
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	101.1 (57.9 ~ 127.4)	83.9 (40.0 ~ 163.0)
	平均値±SD	100.4 ± 13.8	83.7 ± 25.7

■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における年間出血率(その他の評価項目)

年間出血率(全出血)の中央値は、第I期では0、第II期では2.04でした。

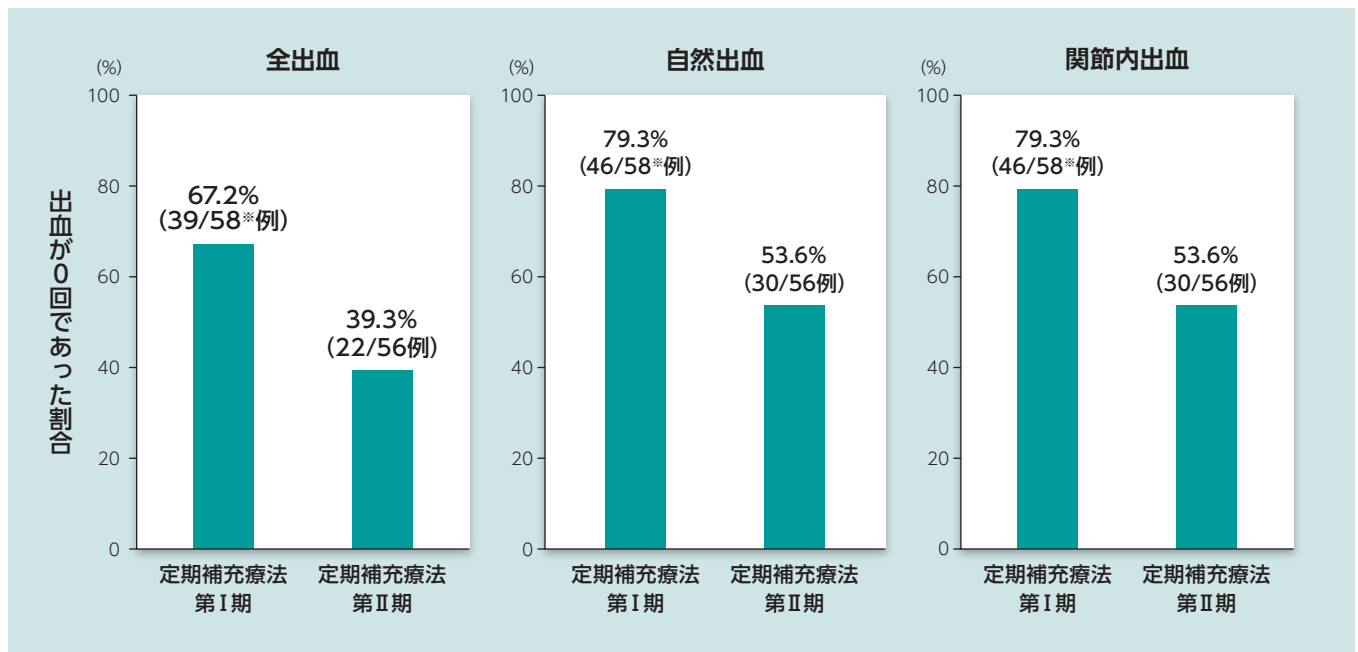


定期補充療法第I期：出血エピソード発現数/(薬物動態評価のための72時間日来院時から定期補充療法第I期終了時来院までの日数-定期補充療法第I期における周術期の補充療法期間の日数)×365.25日

定期補充療法第II期：出血エピソード発現数/(治療期間日数-周術期の補充療法期間の日数)×365.25日(治療期間日数:定期補充療法第I期終了時来院(定期補充療法第II期開始時点)から、定期補充療法第II期最終投与+実際の投与間隔、又は試験終了時来院のいずれか早い時点)

■ 出血エピソードが0回であった患者の割合※(その他の評価項目)

出血エピソード(全出血)が0回であった患者の割合は、第I期では67.2%、第II期では39.3%でした。

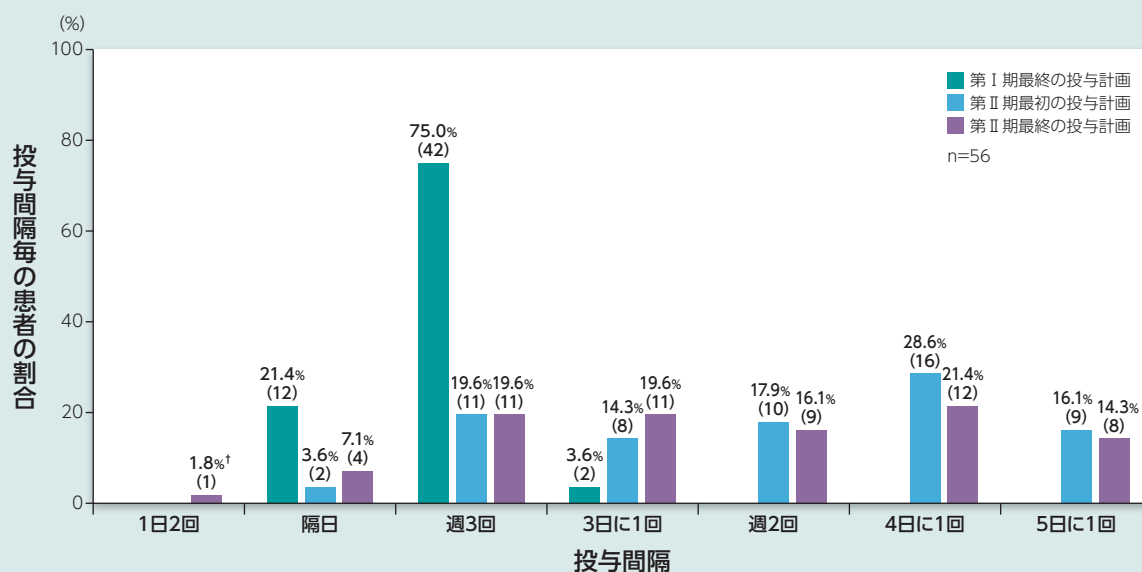


※ 安全性解析対象集団 (n=58)として計算した

■ 定期補充療法における投与間隔及び投与量(副次的評価項目^{※1}、その他の評価項目)

定期補充療法第Ⅱ期の最終投与計画では、患者の71.4%が投与間隔3～5日、患者の51.8%が週2回以下の投与頻度でした。第Ⅱ期の最終投与計画の投与間隔の中央値は84.0時間、個々の患者の実投与間隔中央値の中央値は83.9時間でした。

定期補充療法の投与間隔



項目	第Ⅰ期	第Ⅱ期 (個別化定期補充療法)		
	最終投与計画	最初の投与計画 ^{※2}	最終投与計画 ^{※3}	実投与 ^{※4}
投与間隔[中央値](時間)	56.0	84.0	84.0	83.9

※1 定期補充療法第Ⅱ期の投与間隔中央値

※2 定期補充療法第Ⅰ期終了時来院に開始された投与計画

※3 定期補充療法第Ⅱ期における最終投与計画。第Ⅱ期では、第Ⅶ因子活性トラフ値、自然出血の頻度及び重症度によって投与量、投与間隔の調整を可能とした。この規定により、最終投与計画での投与間隔は、最初の投与計画と異なることがあった。

※4 定期補充療法第Ⅱ期での患者1例あたりの実投与間隔中央値の中央値

† 硬膜下血腫吸収目的に頻回の投与を要した例。実際は予防目的の投与としてこの投与間隔の実績はなく、出血時の治療として投与された。

定期補充療法第Ⅱ期の投与量及び投与間隔(最終投与計画)

	<25IU/kg	25～<30IU/kg	30～40IU/kg	>40～65IU/kg	>65IU/kg
1日2回(12時間間隔)	0	0	0	1 [†]	0
隔日(48時間間隔)	2	1	0	1	0
週3回(56時間間隔)	1	1	9	0	0
3日に1回(72時間間隔)	1	0	6	4	0
週2回(84時間間隔)	1	1	1	5	1
4日に1回(96時間間隔)	0	0	3	9	0
5日に1回(120時間間隔)	0	0	4	4	0

† 硬膜下血腫吸収目的に頻回の投与を要した例。実際は予防目的の投与としてこの投与間隔の実績はなく、出血時の治療として投与された。

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

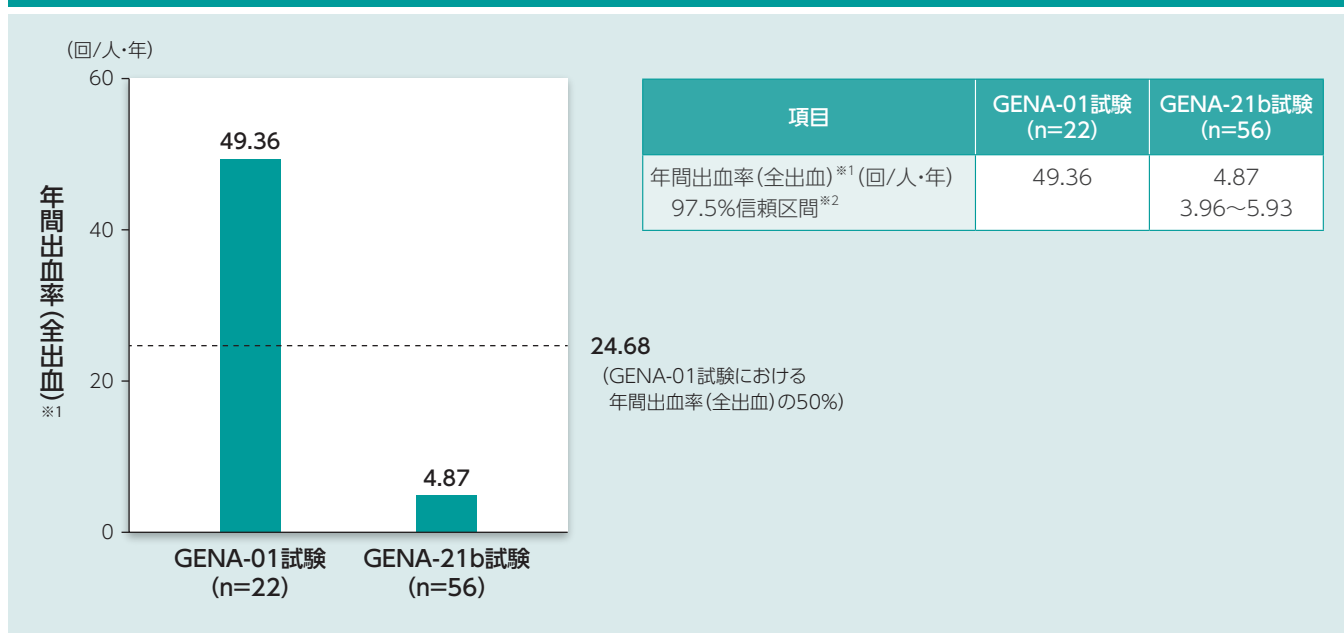
■ 定期補充療法第Ⅱ期(個別化定期補充療法)と出血時補充療法時(GENA-01試験)との年間出血率(全出血)の比較(主要評価項目)

出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した第Ⅱ期の年間出血率(全出血)(回/人・年)の97.5%信頼区間上限値5.93は、GENA-01試験の年間出血率(全出血)(回/人・年)の50%(24.68)を下回ったことから、主要評価項目が達成されました。

定期補充療法第Ⅱ期及びGENA-01試験における年間出血率(全出血)

項目		GENA-01試験 (出血時補充療法) (n=22)	GENA-21b試験 (定期補充療法第Ⅱ期) (n=56)
年間出血率(全出血) ^{※1} (回/人・年)	中央値(範囲) 平均値±SD	54.5(9.4~129.8) 58.08±30.78	2.04(0~26.8) 4.67±6.46

ポアソン分布に従うと仮定して推定した年間出血率(全出血)



※1 年間出血率=出血エピソード合計発現数/出血エピソード発現リスクを伴う期間の合計

※2 ポアソン分布でのパラメータの両側97.5%信頼区間(第1種過誤のBonferroniの補正に必要)

日本人* (サブグループ解析)

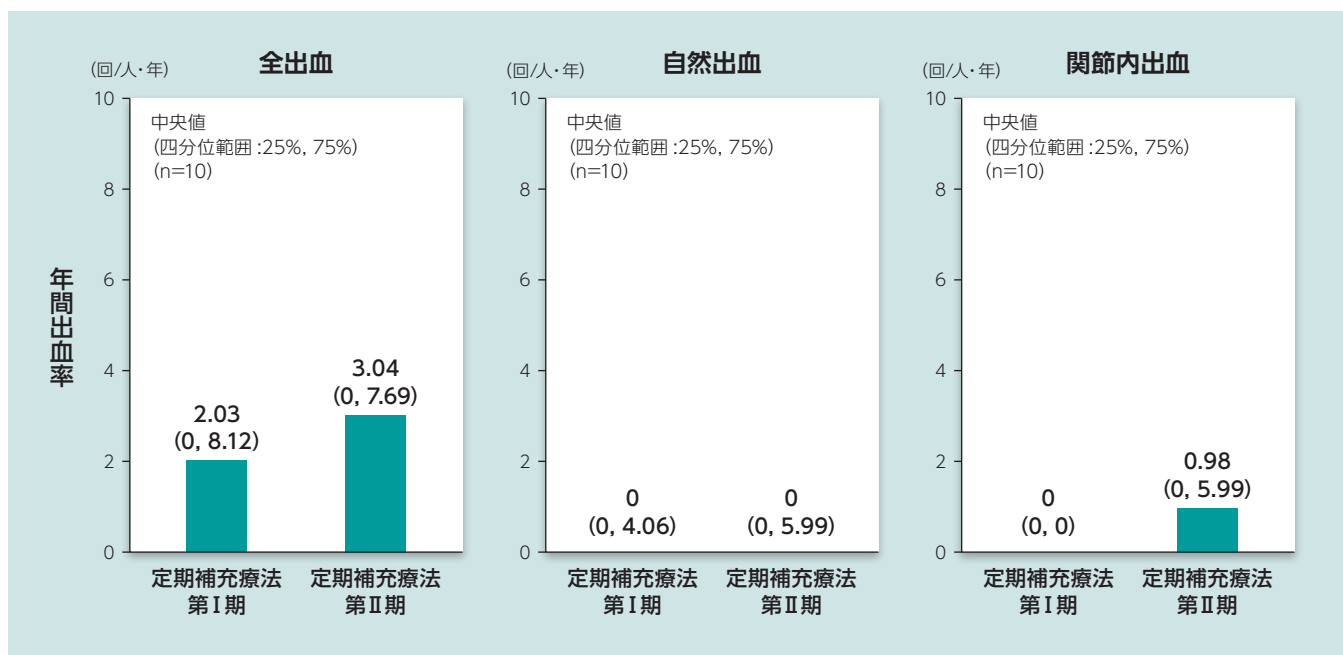
■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における投与期間、投与量(その他の評価項目)

日本人では、1週間あたりの投与量の中央値は、第I期では104.2IU/kg、第II期では89.2IU/kgでした。

項目		定期補充療法第I期 (n=10)	定期補充療法第II期 (n=10)
投与期間 (月)	中央値(範囲)	2.7(1.3~3.0)	6.1(5.8~6.3)
	平均値±SD	2.5±0.5	6.1±0.2
1回あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	35.0(30.9~42.1)	56.1(30.9~71.8)
	平均値±SD	35.0±3.3	51.0±14.1
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	104.2(89.6~127.4)	89.2(51.1~142.8)
	平均値±SD	106.2±12.8	94.1±31.1

■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における年間出血率(その他の評価項目)

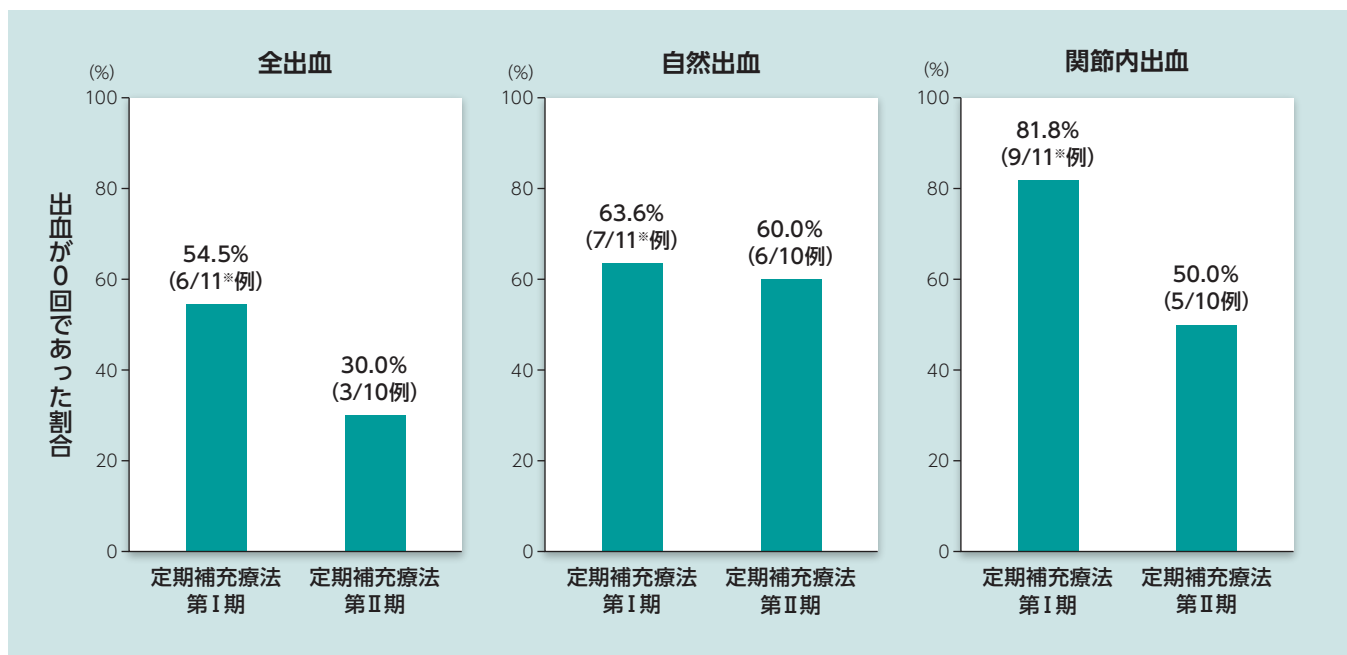
日本人では、年間出血率(全出血)の中央値は、第I期では2.03、第II期では3.04でした。



日本人* (サブグループ解析)

■ 出血エピソードが0回であった患者の割合※(その他の評価項目)

日本人では、出血エピソード(全出血)が0回であった患者の割合は、第I期では54.5%、第II期では30.0%でした。



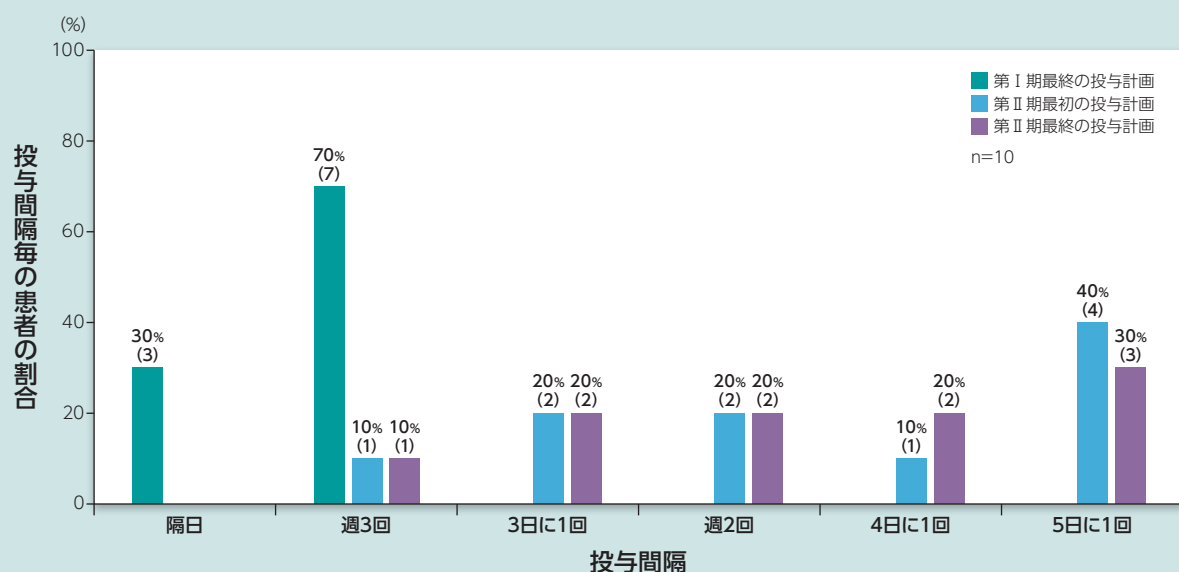
※ 安全性解析対象集団 (n=11) として計算した

日本人* (サブグループ解析)

■ 定期補充療法における投与間隔及び投与量(その他の評価項目)

日本人において、定期補充療法第Ⅱ期の最終投与計画では、患者の90%が投与間隔3～5日、患者の70%が週2回以下の投与頻度でした。

定期補充療法の投与間隔



項目	第Ⅰ期	第Ⅱ期 (個別化定期補充療法)		
	最終投与計画	最初の投与計画 ^{※1}	最終投与計画 ^{※2}	実投与 ^{※3}
投与間隔[中央値](時間)	56.0	90.0	90.0	89.7

※1 定期補充療法第Ⅰ期終了時来院に開始された投与計画

※2 定期補充療法第Ⅱ期における最終投与計画。第Ⅱ期では、第Ⅷ因子活性トラフ値、自然出血の頻度及び重症度によって投与量、投与間隔の調整を可能とした。この規定により、最終投与計画での投与間隔は、最初の投与計画と異なることがあった。

※3 定期補充療法第Ⅱ期での患者1例あたりの実投与間隔中央値の中央値

定期補充療法第Ⅱ期の投与量及び投与間隔(最終投与計画)

	<25IU/kg	25～<30IU/kg	30～40IU/kg	>40～65IU/kg	>65IU/kg
隔日(48時間間隔)	0	0	0	0	0
週3回(56時間間隔)	0	0	1	0	0
3日に1回(72時間間隔)	0	0	1	1	0
週2回(84時間間隔)	0	0	0	1	1
4日に1回(96時間間隔)	0	0	0	2	0
5日に1回(120時間間隔)	0	0	2	1	0

*事前に計画された解析

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

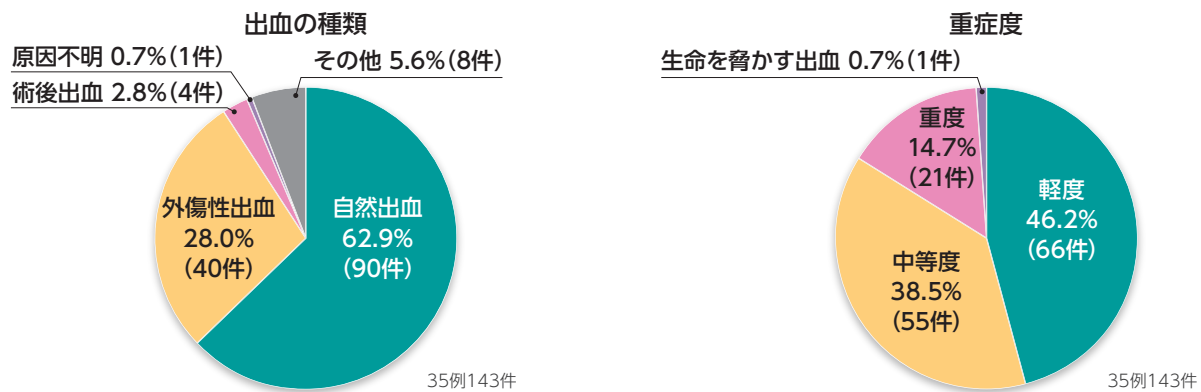
出血時補充療法

全体

出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳(その他の評価項目)

定期補充療法第I期開始以降、出血時補充療法を受けたのは、56例中35例で発現した143件の出血エピソードでした。その内訳は以下のとおりでした。

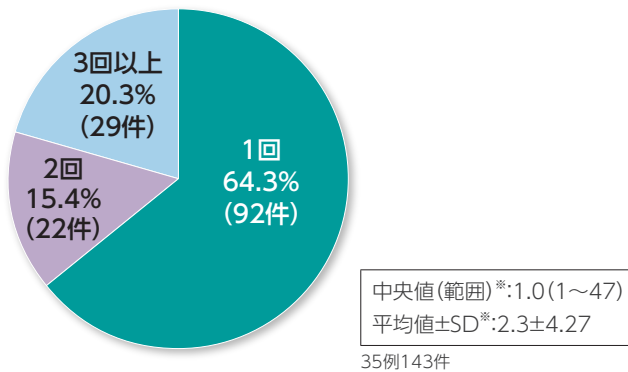
出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳



出血の治療に要した投与回数と投与量(その他の評価項目)

出血時の治療に要した投与回数の中央値は1.0回であり、1回又は2回の投与で止血した出血エピソードの割合は79.7%でした。

投与回数



投与量

項目		投与量
投与1回あたりの投与量(IU/kg)*	中央値(範囲)	36.2(17~73)
	平均値±SD	38.7±13.72
出血エピソード1件あたりの投与量(IU/kg)	中央値(範囲)	42.6(17~2846)
	平均値±SD	90.8±242.80

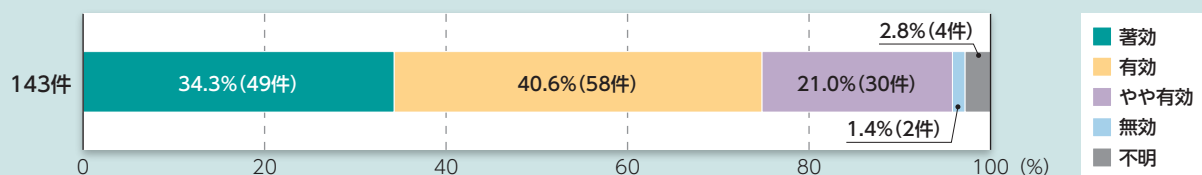
35例143件

※この解析では、同一の重症度の出血が同時に数箇所の部位で発現した場合に、それらを治療するために行われた投与は、1回のみの計数とした。

患者による有効性評価(その他の評価項目)

患者による有効性評価は143件の出血エピソードのうち139件で得られ、止血成功と評価された割合(著効又は有効)は74.9%でした。

患者による有効性評価

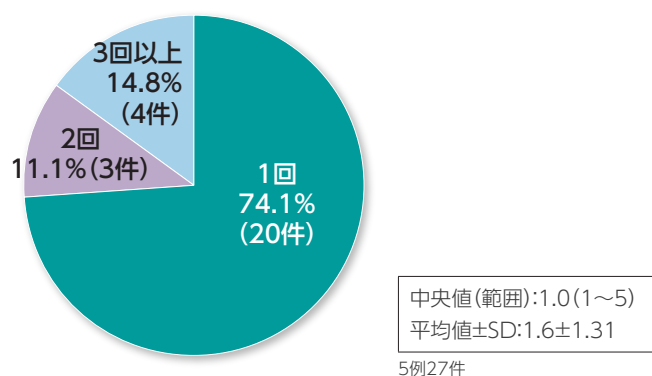


日本人* (サブグループ解析)

■ 出血の治療に要した投与回数(その他の評価項目)

日本人では10例中5例(27件)で出血時補充療法が行われました。出血時の治療に要した投与回数の中央値は1.0回でした。

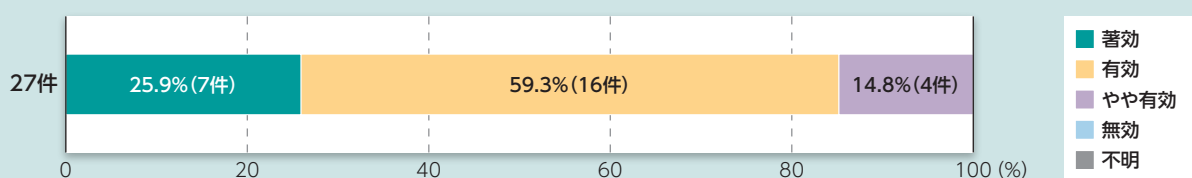
投与回数



■ 患者による有効性評価(その他の評価項目)

日本人では、患者による有効性評価は27件中全件で得られ、止血成功と評価された割合(著効又は有効)は85.2%でした。

患者による有効性評価



出血時補充療法の評価基準

著効	1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる
有効	1回の投与後約8～12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要
やや有効	最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要
無効	投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要

*事前に計画された解析

周術期補充療法

■ 周術期補充療法に対する有効性(その他の評価項目)

全体

6例で実施された12件の手術で周術期補充療法が行われました。

大手術は8件、小手術は4件でした。外科医と血液専門医による共同の全体的有効性評価は、10件で「著効」、1件で「有効」、1件で記録なしでした。

周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・投与量・有効性評価

重症度	手術内容	投与回数	総投与量 (IU/kg)	全体的な有効性評価※
大手術	深頸リンパ節生検	2	95.6	著効
	尿管鏡検査、レーザー砕石術、尿管ステント留置術、及び膀胱鏡検査	9	263.2	著効
	関節鏡を用いた左足首の手術	13	490.4	有効
	左股関節の手術	21	565.8	著効
	左扁桃摘出術	23	934.1	著効
	根治的頸部郭清術変法	24	944.3	著効
	前距腿関節右外側の滑膜切除術	39	1754.6	著効
	人工膝関節全置換術	45	2232.6	著効
小手術	超音波ガイド下リンパ節生検	1	29.5	著効
	ステント抜去	1	35.9	記録なし
	右内頸静脈カテーテルポートの留置	1	52.2	著効
	骨髓生検	2	104.5	著効

※手術終了時及び術後期間終了時の評価を考慮に入れた外科医及び血液専門医による共同の評価

日本人* (サブグループ解析)

日本人では1例で1件の大手術(左股関節)が行われ、「著効」でした。

周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・投与量・有効性評価

重症度	手術内容	投与回数	総投与量 (IU/kg)	全体的な有効性評価※
大手術	左股関節の手術	21	565.8	著効

※手術終了時及び術後期間終了時の評価を考慮に入れた外科医及び血液専門医による共同の評価

周術期補充療法の評価基準

外科医による評価(手術終了時)

著効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長 of 患者で予測される平均失血量以下であった。
有効	術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった。
やや有効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた。
無効	止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった。

血液専門医による評価(術後期間終了時)

著効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血(手術合併症によるもの)は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた。
有効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
やや有効	手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
無効	コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした。

*事前に計画された解析

(4) 安全性

副作用

全体

副作用は58例中1例(1.7%)に3件(胸痛1件、浮動性めまい2件)が発現しました。いずれの副作用も転帰は「回復」でした。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められませんでした。

副作用

	例数(%)
全体	1(1.7)
浮動性めまい	1(1.7)
胸痛	1(1.7)

n=58
MedDRA Version 21.0

日本人* (サブグループ解析)

本試験において、副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められませんでした。

*事前に計画された解析

免疫原性

本試験において、第Ⅷ因子に対するインヒビターは全例で検出されませんでした。

電子添文より抜粋 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短時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。

治療歴のある重症血友病A成人患者を対象とした 個別化定期補充療法に関する第Ⅲb相試験 (GENA-21試験〔NuPreviq試験〕、海外データ)²⁾

承認時評価資料：GENA-21試験（2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.5）

(1) 試験概要

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

目的	治療歴のある重症血友病A成人患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法第Ⅱ期（個別化定期補充療法）の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検試験
対象	18歳以上の治療歴のある重症血友病A患者（第Ⅷ因子活性が1%未満） [*] 66例 ※インヒビターを保有している又は過去に保有した既往がある患者は除外した（インヒビター力価:0.6BU以上）。
方法	薬物動態評価期間 ヌーイック60±5IU/kgを単回投与し、薬物動態解析を実施した。 定期補充療法第Ⅰ期 ヌーイック30～40IU/kgを隔日又は週3回の頻度で1～3ヵ月投与した。 定期補充療法第Ⅱ期 薬物動態評価期間に得られた個々の患者の薬物動態データに基づき、第Ⅷ因子活性トラフ値1%以上に維持できる最長の投与間隔を設定することを目標としてヌーイックを最大80IU/kgで投与した。期間は第Ⅰ期終了後6ヵ月間とした。自然出血の頻度及び重症度に応じて約5IU/kgを増量可能とし増量後も許容できない出血が発現した場合は投与間隔を短くすることとした。 出血時補充療法 出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量をP.23のように定め、ヌーイックを投与した。 周術期補充療法 手術の種類に応じ、推奨の用法・用量をP.23のように定め、ヌーイックを投与した。
評価項目	(1) 主要評価項目 定期補充療法第Ⅱ期期間中の年間出血率（全出血）と出血時補充療法時（GENA-01試験）の年間出血率（全出血）の比較 (2) 副次評価項目 有効性評価項目：定期補充療法第Ⅱ期における投与間隔中央値 安全性評価項目：有害事象、免疫原性（インヒビター） など (3) その他の評価項目 定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期における年間出血率（全出血、自然出血、関節内出血）・投与期間・投与量・投与間隔、出血エピソード発現頻度（出血エピソードが0回であった患者の割合）、出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳、出血の治療に要した投与回数と投与量、出血時補充療法の患者による有効性評価、周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・投与量・有効性評価 など
解析計画	主要評価項目は、確証的な片側一標本ボアソン検定により、定期補充療法第Ⅱ期期間中の年間出血率（全出血）が出血時補充療法時（GENA-01試験）における年間出血率（全出血）を50%以上下回るかを検討した。

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

投与フロー

登録 66例

薬物動態評価期間(72時間)
66例60±5IU/kg
(表示力価)定期補充療法第Ⅰ期(1～3ヵ月)
66例30～40IU/kg
隔日投与又は週3回投与定期補充療法第Ⅱ期(6ヵ月)
(個別化定期補充療法)
66例個々の患者の薬物動態データに基づき、
最大80IU/kgまでかつトラフ値を1%以上に維持可能な
最大の投与量及び投与間隔を決定して投与
(自然出血の頻度及び重症度に応じて調節)出血時補充療法
24例周術期補充療法
3例

出血時補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

自然又は外傷性の破綻出血症状の用量及び治療期間は、出血の部位及び範囲並びに患者の症状により判断した。

軽度の出血	20～30IU/kgを12～24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
中等度～重度の出血	30～40IU/kgを12～24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
重度～生命を脅かす出血	初回投与50～60IU/kg、その後20～25IU/kgを8～12時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与

周術期補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

小手術 (抜歯を含む)	目標ピーク値の約50～60%に到達するように手術前3時間以内に25～30IU/kgを投与し、その後、完全に治癒するまで12～24時間ごとに反復投与する。トラフ値を約30%に維持すること。
大手術	目標ピーク値の約100%に到達するように手術前3時間以内に50IU/kgを投与し、必要であれば、初めは6～12時間後、完全に治癒するまで6日間以上反復投与する。トラフ値を約50%に維持すること。

電子添文より抜粋 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血液凝固第Ⅷ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

7.3 周術期(手術前後の出血管理)の本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血漿中第Ⅷ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

(2) 患者背景

患者の年齢、身長、体重、ベースライン時の血友病関節健康スコア(HJHS)、スクリーニング前6ヵ月間の年間出血率(全出血)は以下のとおりでした。

項目		全体(n=66)
年齢(歳)	中央値(範囲)	33.0(18~67)
身長(cm)	中央値(範囲)	177.0(155~196)
体重(kg)	中央値(範囲)	78.9(50~140)
HJHS(歩行)	中央値(範囲) 平均値±SD	2.0(0~4) 1.6±1.2
HJHS(合計)	中央値(範囲) 平均値±SD	35.0(2~112) 37.4±25.3

スクリーニング前6ヵ月間の年間出血率(全出血)

項目		全体 (n=66)	出血時補充療法のみ [※] (n=41)
年間出血率 (全出血) (回/人・年)	中央値 (四分位範囲:25%, 75%)	41.0 (12.0, 60.0)	48.0 (24.0, 60.0)
	平均値±SD	38.9±27.59	45.6±23.71

※スクリーニング前6ヵ月間で出血時補充療法のみを受けていた患者

(3) 有効性

定期補充療法

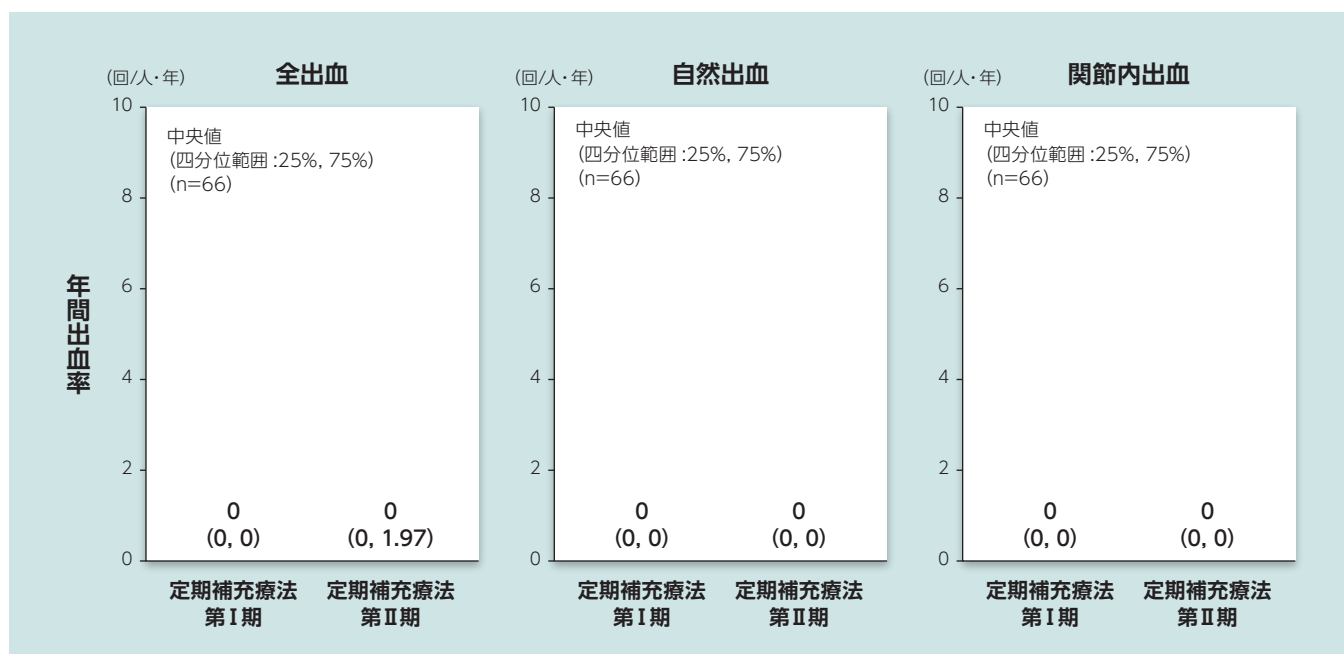
■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における投与期間、投与量(その他の評価項目)

1週間あたりの投与量の中央値は、第I期では100.1IU/kg、第II期では96.4IU/kgでした。

項目		定期補充療法第I期 (n=66)	定期補充療法第II期 (n=66)
投与期間(月)	中央値(範囲)	2.8(0.9~4.8)	6.1(2.9~8.4)
1回あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	33.5(27.0~41.2)	44.8(23.3~68.1)
	平均値±SD	34.0±3.1	45.3±12.0
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲)	100.1(52.5~144.0)	96.4(40.4~154.7)
	平均値±SD	100.2±13.5	97.7±23.1

■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における年間出血率(その他の評価項目)

年間出血率(全出血)の中央値は、第I期及び第II期でいずれも0でした。

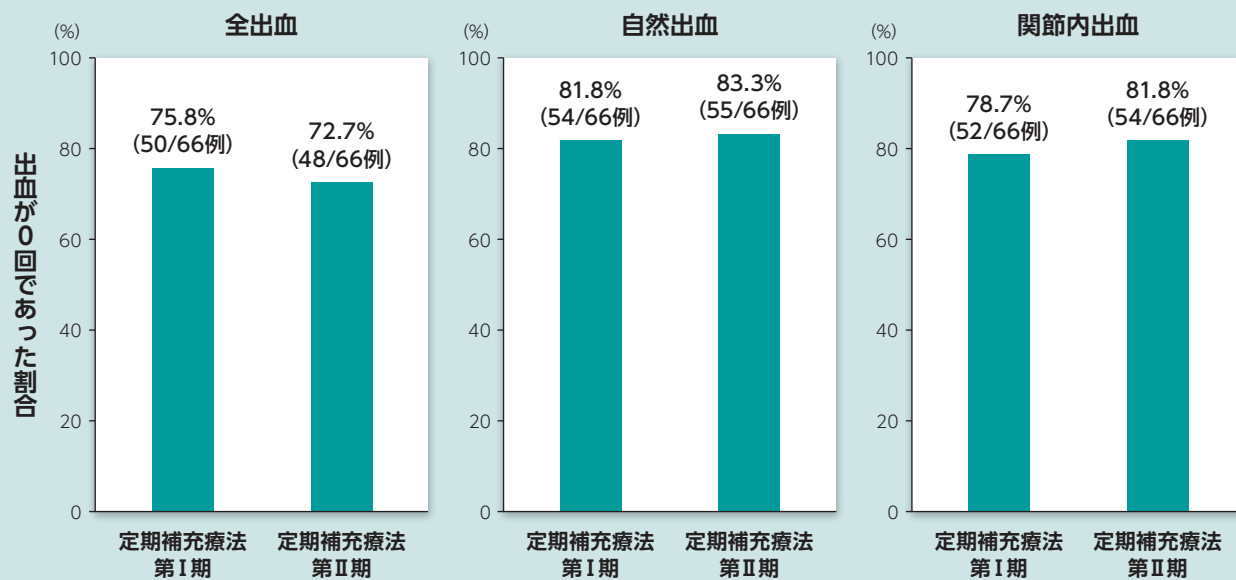


定期補充療法第I期：出血エピソード発現数/(薬物動態評価のための72時間目来院時から定期補充療法第I期終了時来院までの日数-定期補充療法第I期における周術期の補充療法期間の日数)×365.25日

定期補充療法第II期：出血エピソード発現数/(治療期間日数-周術期の補充療法期間の日数)×365.25日(治療期間日数:定期補充療法第I期終了時来院(定期補充療法第II期開始時点)から、定期補充療法第II期最終投与+実際の投与間隔、又は試験終了時来院のいずれか早い時点)

■ 出血エピソードが0回であった患者の割合(その他の評価項目)

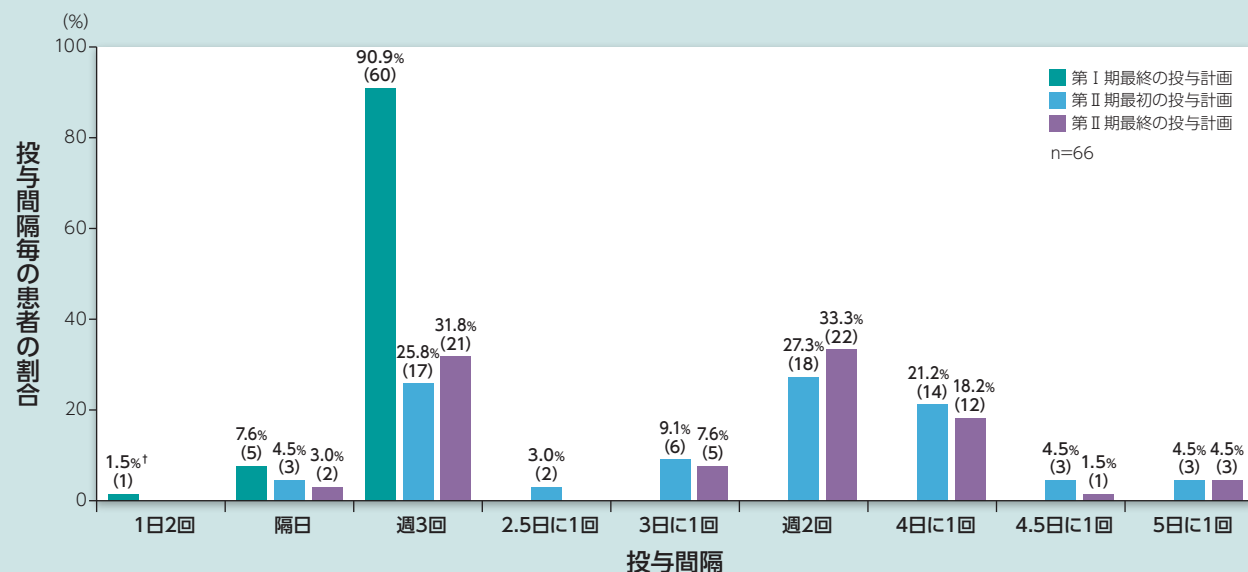
出血エピソード(全出血)が0回であった患者の割合は、第I期では75.8%、第II期では72.7%でした。



■ 定期補充療法における投与間隔及び投与量(副次的評価項目^{※1}、その他の評価項目)

定期補充療法第Ⅱ期の最終投与計画では、患者の65.1%が投与間隔3～5日、患者の57.5%が週2回以下の投与頻度でした。第Ⅱ期の最終投与計画の投与間隔の中央値は84.0時間、個々の患者の実投与間隔中央値の中央値は81.0時間でした。

定期補充療法の投与間隔



項目	第Ⅰ期	第Ⅱ期 (個別化定期補充療法)		
	最終投与計画	最初の投与計画 ^{※2}	最終投与計画 ^{※3}	実投与 ^{※4}
投与間隔[中央値](時間)	56.0	84.0	84.0	81.0

※1 定期補充療法第Ⅱ期の投与間隔中央値

※2 定期補充療法第Ⅰ期終了時来院に開始された投与計画

※3 定期補充療法第Ⅱ期における最終投与計画。第Ⅱ期では、第Ⅶ因子活性性トラフ値、自然出血の頻度及び重症度によって投与量、投与間隔の調整を可能とした。この規定により、最終投与計画での投与間隔は、最初の投与計画と異なることがあった。

※4 定期補充療法第Ⅱ期での患者1例あたりの実投与間隔中央値の中央値

† 下肢骨折のため頻回の投与を要した例。実際は定期補充療法の投与としてこの投与間隔の実績はなく、出血時の治療及び週術期療法として投与された。

定期補充療法第Ⅱ期の投与量及び投与間隔(最終投与計画)

	<25IU/kg	25～<30IU/kg	30～40IU/kg	>40～65IU/kg	>65IU/kg
隔日(48時間間隔)	1	0	1	0	0
週3回(56時間間隔)	1	3	17	0	0
3日に1回(72時間間隔)	0	0	0	5	0
週2回(84時間間隔)	0	0	4	15	3
4日に1回(96時間間隔)	1	0	3	8	0
4.5日に1回	0	0	0	1	0
5日に1回(120時間間隔)	0	0	0	3	0

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

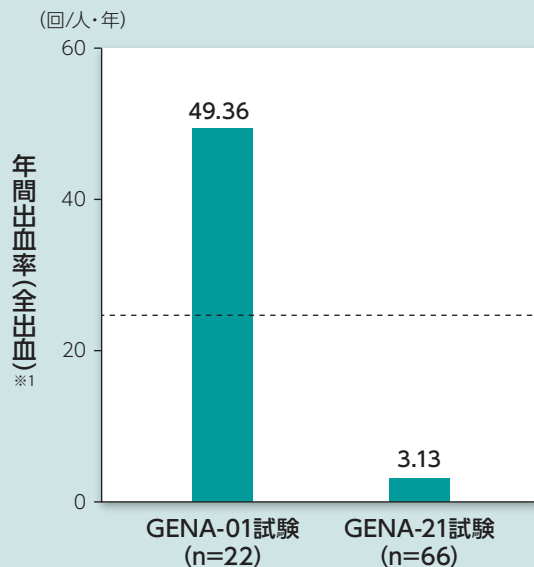
■ 定期補充療法第Ⅱ期(個別化定期補充療法)と出血時補充療法時(GENA-01試験)との年間出血率(全出血)の比較(主要評価項目)

定期補充療法第Ⅱ期期間中の出血エピソード発現数がポアソン分布に従うと仮定して推定した年間出血率(全出血)は3.13(97.5%信頼区間:2.49~3.90)であり、97.5%信頼区間の上限値が、比較対照とされたGENA-01試験の年間出血率(全出血)(49.36)の50%(24.68)を下回ったことから、主要評価項目が達成されました。

定期補充療法第Ⅱ期及びGENA-01試験における年間出血率(全出血)

項目		GENA-01試験 (出血時補充療法) (n=22)	GENA-21試験 (定期補充療法第Ⅱ期) (n=66)
年間出血率(全出血) ^{※1} (回/人・年)	中央値(範囲) 平均値±SD	54.5(9.4~129.8) 58.08±30.78	0(0~106.9) 3.05±13.43

ポアソン分布に従うと仮定して推定した年間出血率(全出血)



項目	GENA-01試験 (n=22)	GENA-21試験 (n=66)
年間出血率(全出血) ^{※1} (回/人・年) 97.5%信頼区間 ^{※2}	49.36 2.49~3.90	3.13 2.49~3.90

24.68
(GENA-01試験における
年間出血率(全出血)の50%)

※1 年間出血率=出血エピソード合計発現数/出血エピソード発現リスクを伴う期間の合計

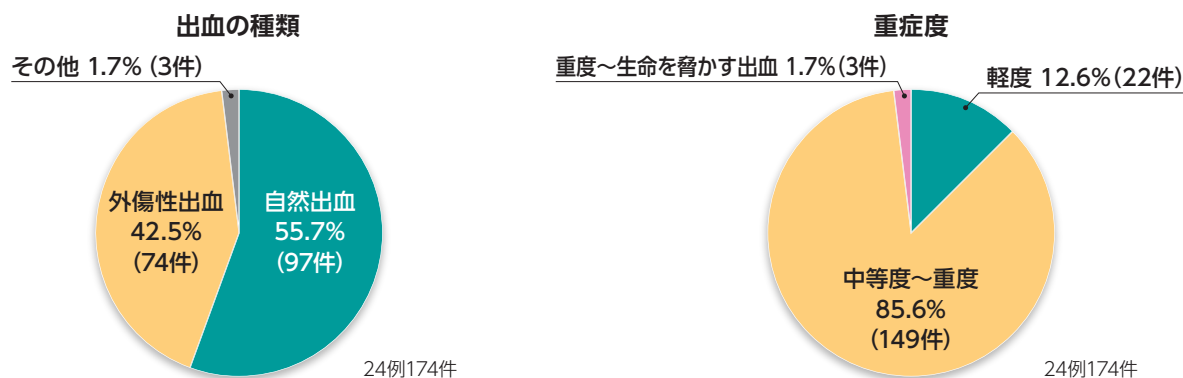
※2 ポアソン分布でのパラメータの両側97.5%信頼区間(第I種過誤のBonferroniの補正に必要)

出血時補充療法

■ 出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳(その他の評価項目)

定期補充療法第I期開始以降、出血時補充療法を受けたのは、66例中24例で発現した174件の出血エピソードでした。その内訳は以下のとおりでした。

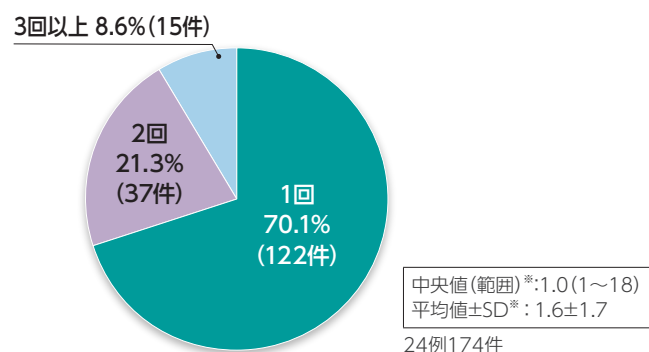
出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳



■ 出血の治療に要した投与回数と投与量(その他の評価項目)

出血時の治療に要した投与回数の中央値は1.0回であり、1回又は2回の投与で止血した出血エピソードの割合は91.4%でした。

投与回数



投与量

項目	中央値(範囲) 平均値±SD	投与量
投与1回あたりの 投与量(IU/kg)*	34.1 (11~64) 37.0±9.8	
出血エピソード1件あたり の投与量(IU/kg)	41.8 (11~617) 58.6±63.1	

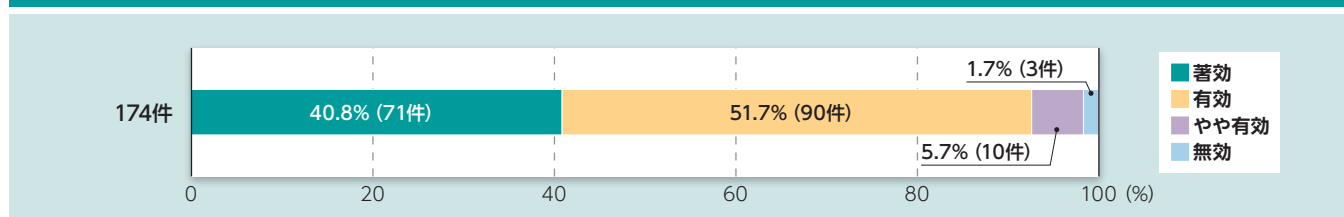
24例174件

※この解析では、同一の重症度の出血が同時に数箇所の部位で発現した場合に、それらを治療するために行われた投与は、1回のみを計数とした。

■ 患者による有効性評価(その他の評価項目)

患者による有効性評価は174件の出血エピソードすべてで得られ、止血成功と評価された割合(著効又は有効)は92.5%でした。

患者による有効性評価



出血時補充療法の評価基準

著効	1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる
有効	1回の投与後約8～12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要
やや有効	最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要
無効	投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要

周術期補充療法

■ 周術期補充療法に対する有効性(その他の評価項目)

3例で実施された3件の手術で周術期補充療法が行われました。

大手術は3件でした。外科医と血液専門医による共同の全体的有効性評価は、2件で「著効」、1件で「有効」でした。

周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・投与量・有効性評価

重症度	手術内容	投与回数	総投与量(IU/kg)	全体的な有効性評価*
大手術	内側及び外側腓腹筋の腱切離術	36	900.7	著効
	左脛骨遠位端のプレート骨接合術	43	1425	著効
	虫垂切除術	76	3956.5	有効

※手術終了時及び術後期間終了時の評価を考慮に入れた外科医及び血液専門医による共同の評価

周術期補充療法の評価基準

外科医による評価(手術終了時)

著効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長 of 患者で予測される平均失血量以下であった。
有効	術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった。
やや有効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた。
無効	止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった。

血液専門医による評価(術後期間終了時)

著効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血(手術合併症によるもの)は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた。
有効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
やや有効	手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
無効	コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした。

(4) 安全性

副作用

副作用は66例中1例(1.5%)に2件(倦怠感1件、浮動性めまい1件)が発現しました。いずれの副作用も転帰は「回復」でした。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められませんでした。

副作用

	例数(%)
全体	1(1.5)
倦怠感	1(1.5)
浮動性めまい	1(1.5)

n=66

MedDRA Version 17.1

免疫原性

本試験において、第Ⅷ因子に対するインヒビターは全例で検出されませんでした。

電子添文より抜粋 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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

治療歴のある重症血友病A小児患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GENA-03試験、海外データ)³⁾

承認時評価資料：GENA-03試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.4)

(1) 試験概要

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

目的	治療歴のある重症血友病A小児患者を対象として、ヌーイックによる定期補充療法、出血時補充療法の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、非対照、非盲検試験
対象	2～12歳の治療歴のある重症血友病A小児患者(第Ⅷ因子活性が1%未満) [*] 59例(2～5歳：29例、6～12歳：30例) [*] インヒビターを保有している又は過去に保有した既往がある患者は除外した(インヒビター力価:0.6BU以上)。
方法	薬物動態/生体内回収率評価 ヌーイック及び本試験参加前に使用していた第Ⅷ因子製剤[*]を50IU/kg(表示力価)投与した。 [*]血漿由来第Ⅷ因子製剤又は全長型遺伝子組換え凝固第Ⅷ因子製剤 定期補充療法 ヌーイック30～40IU/kgを隔日又は週3回の頻度で6ヵ月かつ50曝露日以上投与した。効果が不十分な場合(自然出血が1ヵ月に2件以上)は、1回あたり5IU/kgの増量が2回まで認められた。 出血時補充療法 出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量をP.33のように定め、ヌーイックを投与した。 周術期補充療法 手術の種類に応じ、推奨の用法・用量をP.33のように定め、ヌーイックを投与した。
評価項目	(1)主要評価項目 定期補充療法の自然出血に対する全般的な有効性評価、出血時補充療法の患者による有効性評価 (2)副次評価項目 有効性評価項目：周術期補充療法を行った外科手術の内容、投与回数・曝露日数・投与量・有効性評価 安全性評価項目：有害事象、免疫原性(インヒビター) など (3)その他の評価項目 定期補充療法における曝露日数・投与期間・投与量、月間出血率、出血エピソード発現頻度、出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳、出血の治療に要した投与回数
解析計画	本試験は非対照試験であり、正式な検定を含めた推計統計解析は計画しなかった。主要及び副次評価項目の統計解析は記述統計であった。 年齢別のサブグループ解析を行うことが事前規定された。

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

投与フロー

治療期・期間

ヌーイック及び対照薬^{※1}
投与量・投与間隔

登録 59例

薬物動態/生体内回収率評価
27例50IU/kg
(表示力価)出血時補充療法
32例定期補充療法
59例
6ヵ月かつ50曝露日数以上30~40IU/kg^{※2}
隔日又は週3回投与周術期補充療法
6例

※1 試験参加前まで使用していた第Ⅶ因子製剤(薬物動態評価期間のみ)

※2 効果が不十分な場合(自然出血が1ヵ月に2件以上)は、1回あたり5IU/kgの増量が2回まで認められた。

出血時補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

軽度の出血	20~30IU/kgを12~24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
中等度~重度の出血	30~40IU/kgを12~24時間ごとに出血症状が消失するまで投与
重度~生命を脅かす出血	初回投与50~60IU/kg、その後20~25IU/kgを8~12時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与

周術期補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

小手術 (抜歯を含む)	目標ピーク値の約50~60%に到達するように手術前3時間以内に25~30IU/kgを投与し、その後、完全に治癒するまで12~24時間ごとに反復投与する。トラフ値を約30%に維持すること。
大手術	目標ピーク値の約100%に到達するように手術前3時間以内に50IU/kgを投与し、必要であれば、初めは6~12時間後、完全に治癒するまで6日間以上反復投与する。トラフ値を約50%に維持すること。

電子添文より抜粋 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血液凝固第Ⅶ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

7.3 周術期(手術前後の出血管理)の本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血漿中第Ⅶ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

(2) 患者背景

患者の年齢、体重、ベースライン時の血友病関節健康スコア(HJHS)は以下のとおりでした。

項目		n=59
年齢(歳) ^{※1}	中央値(範囲)	6.0(2~12)
	2~5歳 例数(%)	29(49.2)
	6~12歳 例数(%)	30(50.8)
体重(kg)	中央値(範囲)	22.6(8~73)
HJHS(歩行) ^{※2}	中央値(範囲)	0(0~2)
	平均値±SD	0.1±0.32
HJHS(合計) ^{※2}	中央値(範囲)	0(0~11)
	平均値±SD	0.8±2.03

※1 初回投与時

※2 欠測値のため53例。2例は直近で負傷したため、1例は低年齢のため評価できなかった。

(3) 有効性

定期補充療法

■ 曝露日数・投与期間・投与量(その他の評価項目)

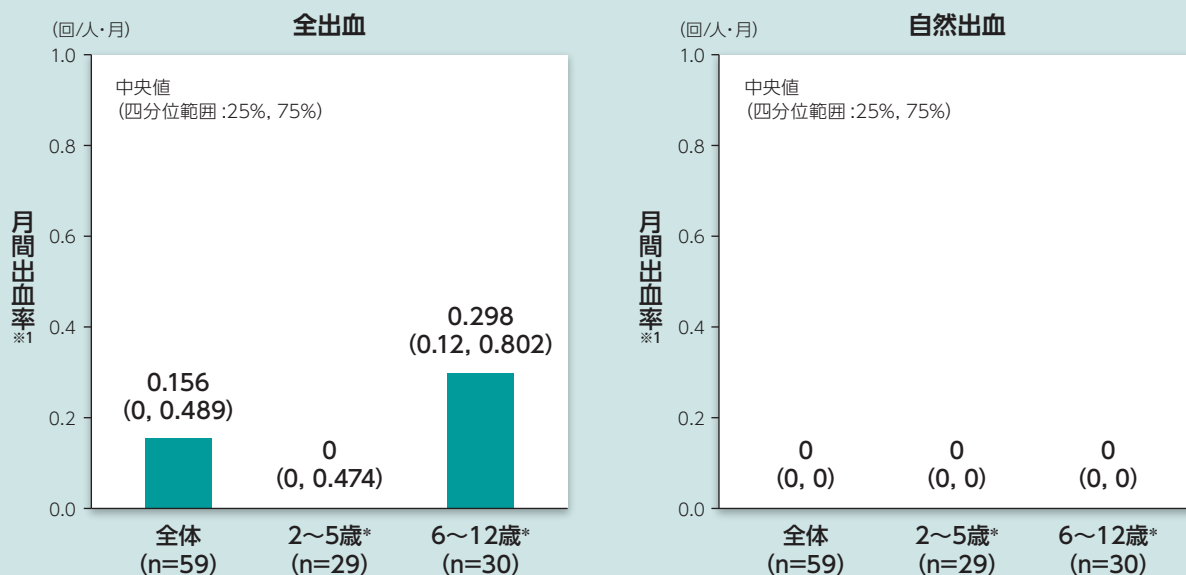
定期補充療法の投与期間の中央値は6.3ヵ月であり、1回あたりの投与量の中央値は37.8IU/kg、1ヵ月あたりの投与量の中央値は521.9IU/kgでした。

項目		n=59
曝露日数(日)	中央値(範囲) 平均値±SD	87.0(19~149) 89.8±22.33
投与期間(月)	中央値(範囲) 平均値±SD	6.3(1.3~9.8) 6.6±1.4
1回あたりの投与量(IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	37.8(26.0~56.7) 38.9±7.2
1ヵ月あたりの投与量(IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	521.9(332.3~888.5) 527.7±112.3

■ 月間出血率(その他の評価項目)(サブグループ解析を含む)

月間出血率(全出血)の中央値は0.156であり、月間出血率(自然出血)の中央値は0でした。

月間出血率



項目		全体 (n=59)	2~5歳 (n=29)	6~12歳 (n=30)
年間出血率(全出血) ^{※2} (回/人・年)	中央値(範囲)	1.90(0~20.7)	0(0~12.2)	3.63(0~20.7)
年間出血率(自然出血) ^{※2} (回/人・年)	中央値(範囲)	0(0~13.8)	0(0~9.5)	0(0~13.8)

※1 出血エピソード数/(定期補充療法開始時点から、定期補充療法での最終投与+2日間、又は試験終了時来院のいずれか早い時点までの日数-周術期の補充療法期間の日数)×30日

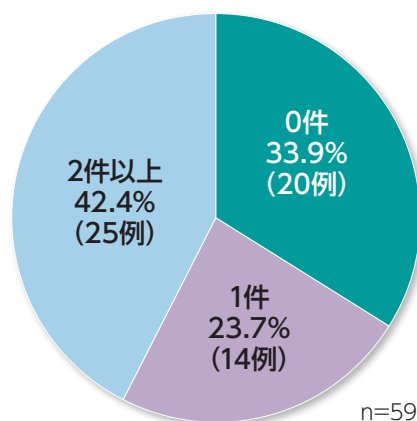
※2 (出血エピソード発現数/治療期間日数)×365.25、照会事項において回答された事後解析結果

*事前に計画された解析

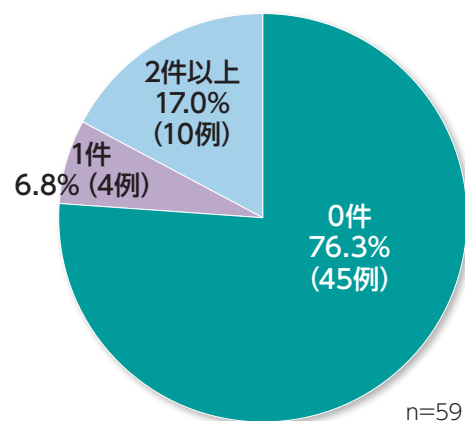
■ 出血エピソードの発現頻度(その他の評価項目)

投与開始以降、出血エピソードが発現しなかった患者は59例中20例(33.9%)でした。

出血エピソード発現頻度(全出血)



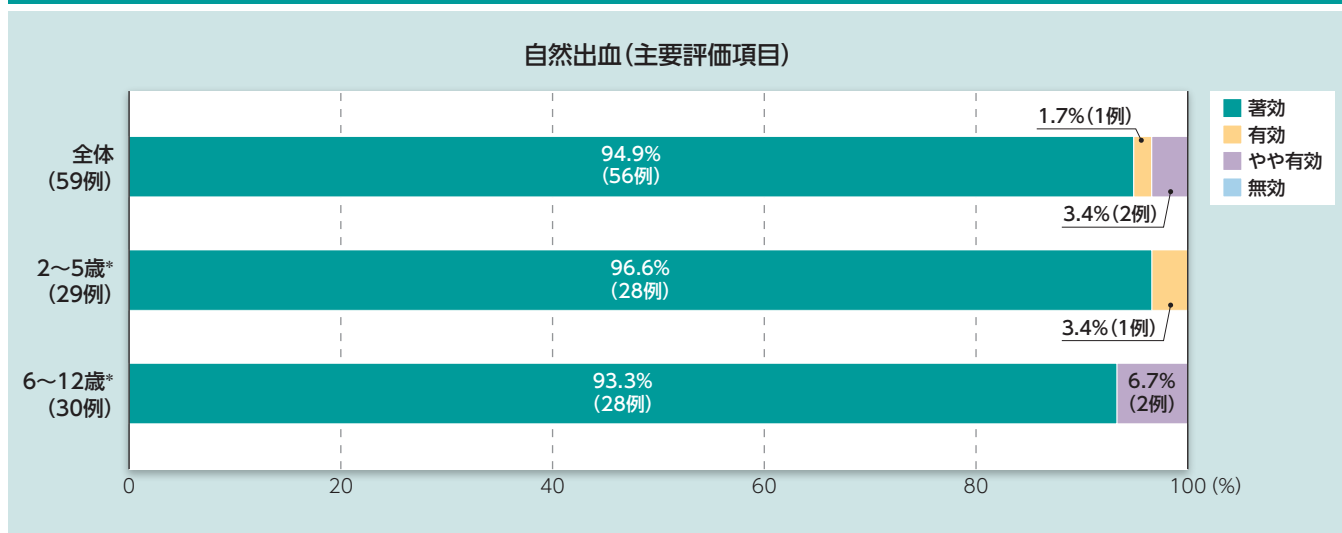
出血エピソード発現頻度(自然出血)



■ 自然出血に対する全般的な有効性評価(主要評価項目)(サブグループ解析を含む)

自然出血に対する全般的な有効性評価は「著効」が56例(94.9%)、「有効」が1例(1.7%)でした。

自然出血に対する全般的な有効性評価



定期補充療法の評価基準

著効	月間出血率(自然出血) 0.75未満	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13未満
有効	月間出血率(自然出血) 0.75～1	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13～12.18
やや有効	月間出血率(自然出血) 1超～1.5	※年間出血率(自然出血)に換算すると12.18超～18.26
不十分	月間出血率(自然出血) 1.5超	※年間出血率(自然出血)に換算すると18.26超

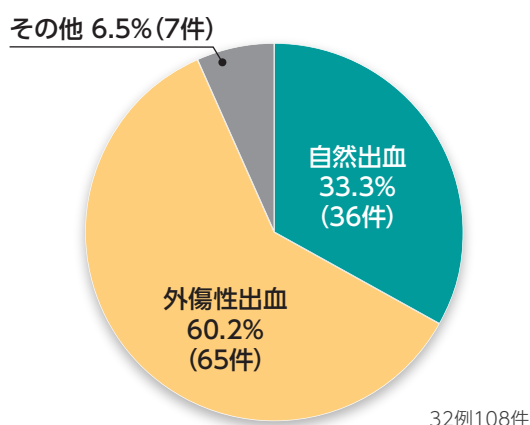
*事前に計画された解析

出血時補充療法

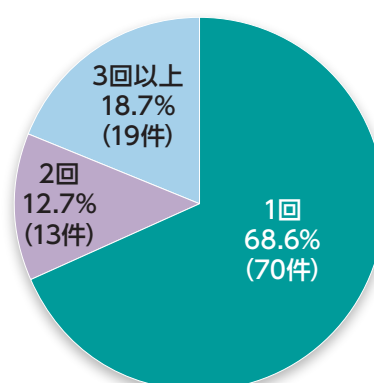
■ 出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳と出血の治療に要した投与回数(その他の評価項目)

定期補充療法開始以降、出血時補充療法を受けた患者は59例中32例であり、その出血エピソードは108件でした。その内訳は以下のとおりでした。出血時の治療に要した投与回数の中央値は1.0回であり、1回又は2回の投与で止血した出血エピソードの割合は81.3%でした。

出血エピソードの内訳



投与回数*



中央値 (範囲) : 1.0 (1~22)

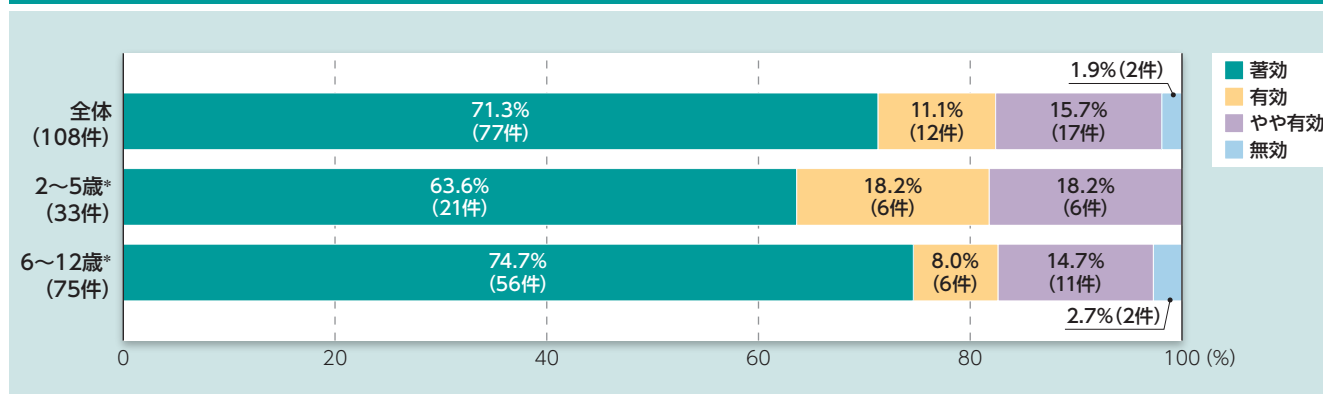
32例102件

※この解析では、同一の重症度の出血が同時に数箇所の部位で発現した場合に、それらを治療するために行われた投与は、1回のみの計数とした。

■ 患者による有効性評価(主要評価項目)(サブグループ解析を含む)

患者(保護者)による有効性評価は108件すべての出血エピソードで得られ、止血成功と評価された割合(著効又は有効)は82.4%でした。

患者による有効性評価



出血時補充療法の評価基準

著効	1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる
有効	1回の投与後約8~12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要
やや有効	最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要
無効	投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要

*事前に計画された解析

周術期補充療法

■ 周術期補充療法に対する有効性(副次的評価項目)

6例で実施された6件の手術で周術期補充療法が行われました。

手術はすべて大手術でした。外科医と血液専門医による共同の全体的有効性評価は、5件で「著効」、1件で「評価せず」でした。

周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与回数・曝露日数・投与量・有効性評価

重症度	手術内容	投与回数	曝露日数	総投与量(IU/kg)	全体的な有効性評価 ^{※1}
大手術	皮下埋込型ポート及びカテーテル交換	3	2	150.00	著効
	皮下埋込型ポート及びカテーテル留置	4	2	160.00	評価せず ^{※2}
	皮下埋込型ポート及びカテーテル留置	4	3	170.00	著効
	包皮環状切除	5	3	183.33	著効
	皮下埋込型ポート及びカテーテル留置	5	4	233.33	著効
	皮下埋込型ポート及びカテーテル留置	20	7	593.22	著効

※1 手術終了時及び術後期間終了時の評価を考慮に入れた外科医及び血液専門医による共同の評価

※2 後日フォンヴィレブランド病と診断されたことから試験を中止した。

周術期補充療法の評価基準

外科医による評価(手術終了時)

著効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長で予測される平均失血量以下であった。
有効	術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった。
やや有効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた。
無効	止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった。

外科医及び血液専門医による評価(術後期間終了時)

著効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血(手術合併症によるもの)は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた。
有効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
やや有効	手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
無効	コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした。

(4) 安全性

副作用

副作用は59例中2例(3.4%)に2件(背部痛1件、頭痛1件)が発現しました。いずれの副作用も転帰は「回復」でした。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡は認められませんでした。

副作用

	例数 (%)
全体	2 (3.4)
背部痛	1 (1.7)
頭痛	1 (1.7)

n=59
MedDRA Version 15.0

免疫原性

本試験において、第Ⅷ因子に対するインヒビターは全例で検出されませんでした。第Ⅷ因子に対する非中和抗体が2例で検出されました。1例は試験終了時に定期補充療法の有効性及び大手術の周術期補充療法が「著効」と評価され、他の1例は試験期間終了時に定期補充療法の有効性が「著効」と評価されました。

電子添文より抜粋 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

- 8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短時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。

治療歴のない重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GENA-05試験〔NuProtect試験〕、海外データ)⁴⁾

承認時評価資料：GENA-05試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.6)

(1) 試験概要

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

目的	治療歴のない重症血友病A患者を対象として、ヌーイックの免疫原性を検討する。また、ヌーイックによる定期補充療法、出血時補充療法、周術期補充療法の有効性及び安全性を検討する。				
試験デザイン	多施設共同、前向き、非対照、非盲検試験				
対象	治療歴のない重症血友病A患者(第Ⅷ因子活性が1%未満)* 110例 ※年齢制限は設けなかったが、主に新生児又は乳児であった。				
方法	最初の出血エピソードがあった時点から定期補充療法を開始することが推奨されたが、定期補充療法を行うか出血時補充療法を行うかは、治験責任医師が最終的に決定した。試験期間中、定期補充療法から出血時補充療法への移行、出血時補充療法から定期補充療法への移行いずれも可能とした。 定期補充療法 ヌーイックの推奨用量は20～50IU/kgとし、投与頻度は患者の臨床状態に応じて判断した。適切な反応が見られない場合には、治験責任医師の判断で投与頻度又は用量を調節することを可とした。 出血時補充療法 出血の部位、程度、及び臨床症状に応じ、推奨の用法・用量をP.41のように定め、ヌーイックを投与した。 周術期補充療法 手術の種類及び各患者の生体内回収率に応じ、推奨の用法・用量をP.41のように定め、ヌーイックを投与した。 生体内回収率評価(任意) ヌーイック40IU/kgを投与した。 免疫寛容導入(ITI)療法(該当する場合) 臨床的意義があり一過性ではないインヒビターが生じた場合には、ヌーイックによるITI療法を開始することができた。インヒビターの除去には、改訂Bonnプロトコルが推奨された。 <table border="1"> <tr> <td>ローレスポンダー (5BU未満)</td><td>毎日又は隔日でヌーイック50～100IU/kgを投与 インヒビターが5BU以上に増加した場合には、ハイレスポンダーのレジメンに切り替える</td></tr> <tr> <td>ハイレスポンダー(5BU以上)</td><td>12時間ごとにヌーイック100～150IU/kgを投与</td></tr> </table> 成功基準(インヒビター陰性(0.6BU未満)、正常な生体内回収率への回復(0.99%/(IU/kg)以上)、正常な半減期への回復(6時間以上))を3つ全て達成した場合、最初のITI療法に使用した用量から定期補充療法レジメン(隔日で30～50IU/kg)になるまで、約10%ずつ減量した。なお、ヌーイックによる他の方法でのITI療法も可能とした。 遺伝子変異の検査方法 5mLの血液サンプルを用い、遺伝子変異の解析及び免疫・遺伝子型解析(HLAタイピング、免疫反応に関する遺伝子プロファイル解析、第Ⅷ因子のハプロタイプ解析)を行った。	ローレスポンダー (5BU未満)	毎日又は隔日でヌーイック50～100IU/kgを投与 インヒビターが5BU以上に増加した場合には、ハイレスポンダーのレジメンに切り替える	ハイレスポンダー(5BU以上)	12時間ごとにヌーイック100～150IU/kgを投与
ローレスポンダー (5BU未満)	毎日又は隔日でヌーイック50～100IU/kgを投与 インヒビターが5BU以上に増加した場合には、ハイレスポンダーのレジメンに切り替える				
ハイレスポンダー(5BU以上)	12時間ごとにヌーイック100～150IU/kgを投与				
試験期間	5年又は100曝露日(ただし、ITI療法を開始した場合は、ITI療法の治療期間を最大36ヵ月とした。)				
評価項目	(1)主要評価項目 インヒビターの発現率、インヒビターの発現時期 (2)副次評価項目 有効性評価項目：自然出血に対する全般的な有効性評価、出血時補充療法の患者による有効性評価、周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与量・有効性評価 安全性評価項目：有害事象 など (3)その他の評価項目 定期補充療法における曝露日数・投与量・投与期間、年間出血率、出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳・出血の種類と治療に要した投与回数、ITI療法の実施状況 など				
解析計画	本試験は非対照試験であり、正式な検定を含めた推定統計解析は計画しなかった。主要及び副次評価項目の統計解析は記述統計であった。 投与1回目時点の年齢、人種、インヒビターの家族歴、F8遺伝子変異別、Null/Non-null変異別のサブグループ解析を行うことが事前規定された。				

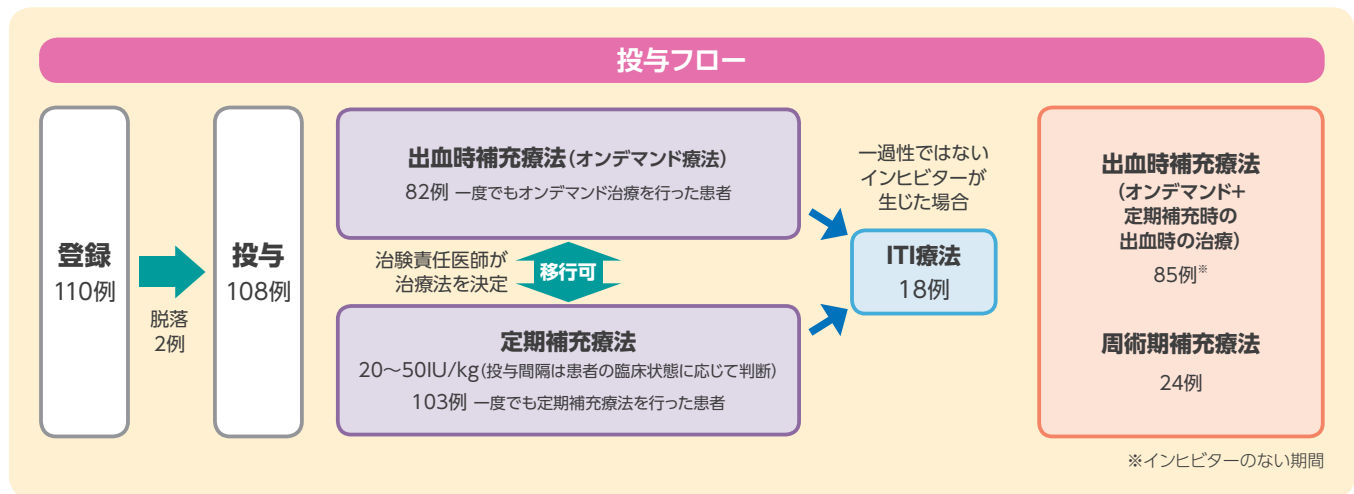
電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

投与フロー



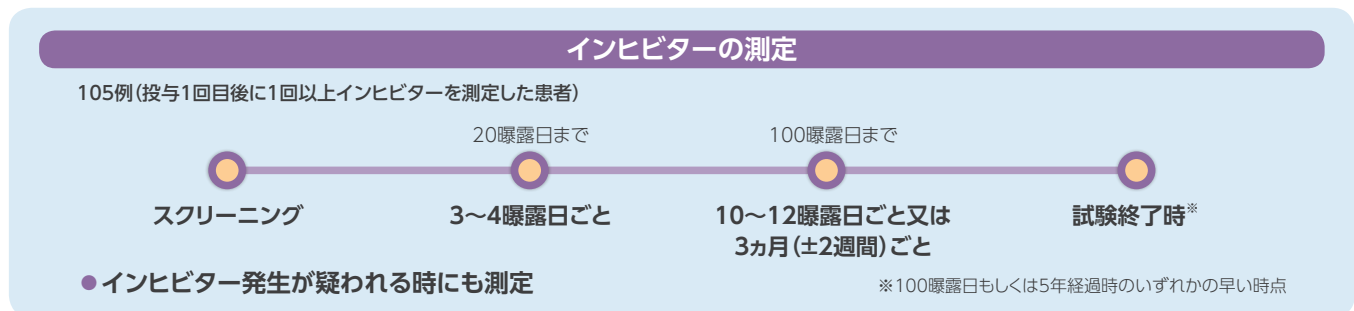
インヒビターの定義

陽性：2回の連続サンプルで0.6BU以上となった場合

低力価	0.6以上5BU未満
高力価	5BU以上

一過性：インヒビター陽性となっても臨床的兆候又は症状が出現せず、ヌーイックの増量が不要で、最初の検出後6ヵ月以内にインヒビター力価が0.6BU未満となった場合

インヒビターの測定



出血時補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

軽度の出血	目標とするピーク値約40~60%に到達するように、20~30IU/kgを8~24時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与
中等度~重度の出血	目標とするピーク値約60~80%に到達するように、30~40IU/kgを6~24時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与
重度~生命を脅かす出血	目標とするピーク値約100~120%に到達するように、初回投与40~60IU/kg、その後20~50IU/kgを6~12時間ごとに出血症状が消失するまで反復投与

周術期補充療法のヌーイックの推奨用法・用量

小手術 (拔牙を含む)	目標とするピーク値30%超に到達するように、術前3時間以内に25~30IU/kgを投与し、その後必要に応じて12~24時間ごとに反復投与する。トラフ値を30%以上に維持すること。
大手術	目標とするピーク値100%に到達するように、術前3時間以内に40~60IU/kgを投与し、その後、必要に応じて6~12時間後に追加投与し、完全治癒が得られ通常の定期補充療法が可能になるまで、少なくとも6~14日間反復投与する。トラフ値を50%超に維持すること。

電子添文より抜粋 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 出血時の治療における本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血液凝固第Ⅷ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

7.3 周術期(手術前後の出血管理)の本剤の投与方法を以下に示す。下表に示す血漿中第Ⅷ因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する投与量及び投与間隔を調節すること。

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

(2) 患者背景

患者の月齢、体重、人種、血友病の家族歴、インヒビターの家族歴、F8遺伝子変異、F8遺伝子変異 (Null/Non-null) は以下のとおりでした。

項目		n=108
月齢(カ月) [※]	中央値(範囲)	12.0(0~146)
	1カ月未満 例数(%)	1(0.9)
	1~6カ月 例数(%)	9(8.3)
	6超~12カ月 例数(%)	47(43.5)
	12超~24カ月 例数(%)	25(23.1)
	24カ月超 例数(%)	26(24.1)
体重(kg) [※]	中央値(範囲)	10.1(3~31)

※投与1回目時点。投与1回目時点の体重は、投与1回目時点で入手できない場合は投与1回目前の入手可能な最終データと投与1回目後の入手可能な最初のデータ間の線形補間により推定した。

項目		n=108
		例数(%)
人種	白人	89(82.4)
	アジア人	14(13.0)
	アメリカ原住民又はアラスカ原住民	1(0.9)
	その他	4(3.7)
血友病の家族歴	あり	42(38.9)
	なし	66(61.1)
インヒビターの家族歴	あり	13(12.0)
	なし	95(88.0)
F8遺伝子変異	イントロン22の逆位	47(43.5)
	小欠失	14(13.0)
	ミスセンス変異	12(11.1)
	ナンセンス変異	11(10.2)
	小挿入	6(5.6)
	大欠失	5(4.6)
	スプライス部位変異	4(3.7)
	イントロン1の逆位	3(2.8)
	変異なし	2(1.9)
	不明	4(3.7)
F8遺伝子変異 (Null/Non-null)	Null変異	90(83.3)
	Non-null変異	12(11.1)
	不明	6(5.6)

Null: 機能を持つ遺伝子産物を産生しない変異

(3) 免疫原性

■ インヒビターの発現率(主要評価項目)(サブグループ解析を含む)

治療歴のない患者105例でインヒビターの測定を行い、28例(26.7%)でインヒビター(0.6BU以上)が発現しました。低力価インヒビターを発現した11例中5例は一過性のインヒビターでした。

また、F8遺伝子変異別のサブグループ解析を行ったところ、インヒビターの発現率はNull変異(90例)では30.0%、Non-null変異(12例)では0%でした*。

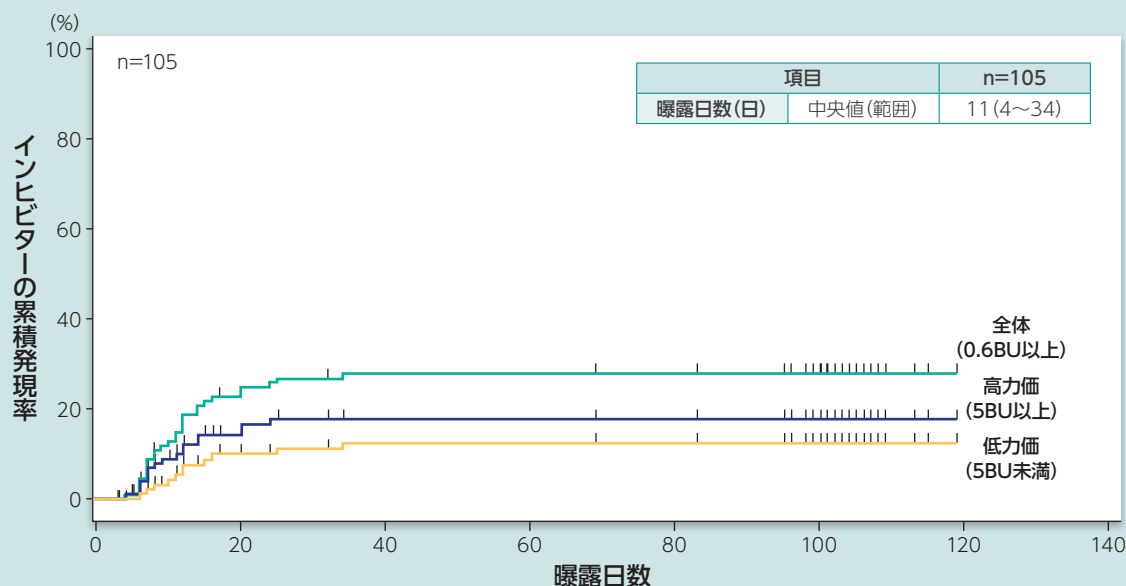
インヒビター発現率

項目	n=105		項目	n=105	
	例数(%)	95%信頼区間		例数(%)	95%信頼区間
全体(0.6BU以上)	28(26.7)	18.5~36.2	Null変異(n=90)*	27(30.0)	20.8~40.6
高力価(5BU以上)	17(16.2)	9.7~24.7	Non-null変異(n=12)*	0(0)	0.0~26.5
低力価(5BU未満)	11(10.5)	5.3~18.0	不明(n=3)	1	-

■ インヒビターの発現時期(主要評価項目)

最初にインヒビターが発現するまでの曝露日数の中央値は11.0日(範囲:4~34日)であり、インヒビターが発現した全例の曝露日数は34曝露日以内でした。

インヒビター活性が最初に確認されるまでの曝露日数(Kaplan-Meier 曲線)



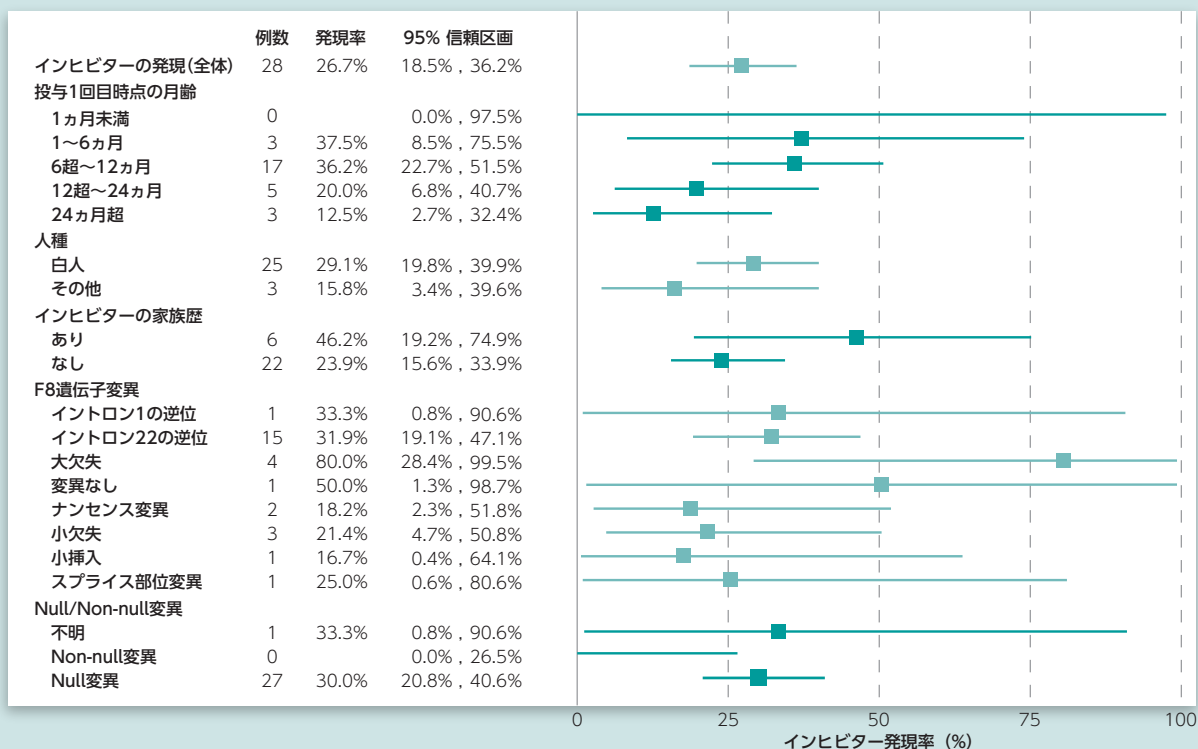
*事前に計画された解析

電子添文より抜粋 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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

■ インヒビターの発現率* (その他の評価項目) (サブグループ解析)

サブグループ別のインヒビターの発現率は以下のとおりでした。



■ ITI療法の実施状況(中間報告) (その他の評価項目)

インヒビターが発現した28例中18例がITI療法を受けました。ITI療法を受けた18例中12例は高力価、6例は低力価のインヒビターを発現した患者でした。

現在6例(成功基準を3つ達成した患者2例を含む)がITI療法継続中です(データベースロック時:2019年4月3日)。

ITI療法の結果(成功基準の項目別)	
項目	n=18 達成率(例数)
インヒビター陰性(0.6BU未満)	61.1%(11)
正常な生体内回収率への回復(0.99%/(IU/kg)以上)	38.9%(7)
正常な半減期への回復(6時間以上)	33.3%(6)

ITI療法の結果(成功基準の数)	
項目	n=18 達成率(例数)
0	38.9%(7)
1	22.2%(4)
2	5.6%(1)
3	33.3%(6)

ITI療法期間と投与1回あたりの投与量		
項目		n=18
ITI療法期間(月)	平均値±SD	22.7±10.2
投与1回あたりの投与量(IU/kg)	平均値±SD	106.0±42.1

*事前に計画された解析

(4) 有効性

定期補充療法

■ 曝露日数・投与期間・投与量(その他の評価項目)

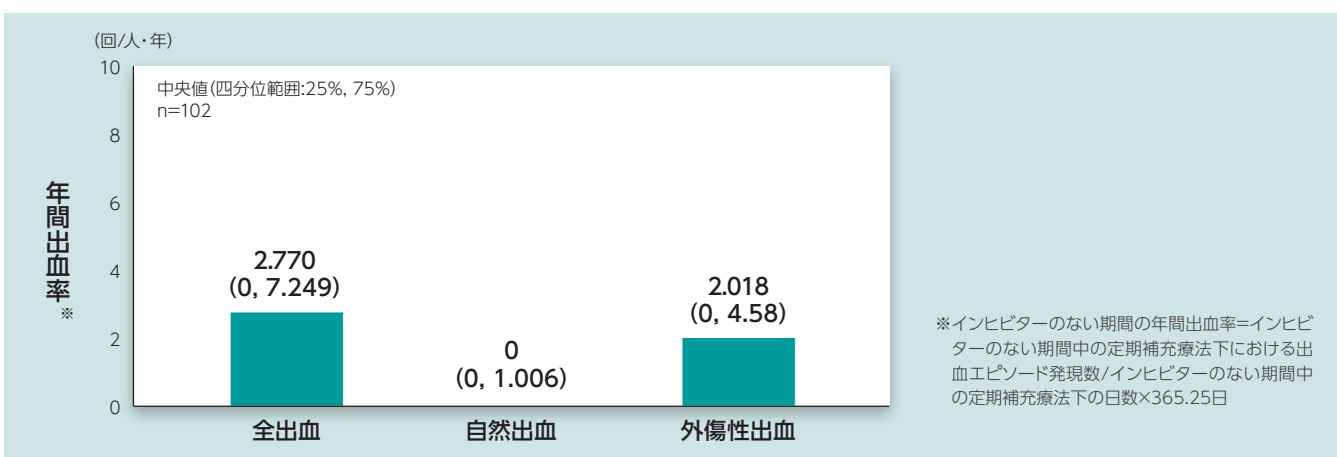
投与期間の中央値は11.6ヵ月、1回あたりの投与量の中央値は33.4IU/kg、1ヵ月あたりの投与量の中央値は212.1IU/kgでした。

曝露日数・投与期間・投与量					
項目		n=103	項目		n=103
曝露日数(日)	中央値(範囲)	89.0(1~115)	1回あたりの投与量(IU/kg)	中央値(範囲)	33.4(16.1~96.0)
	平均値±SD	70.4±36.8		平均値±SD	37.4±14.3
投与期間(月)	中央値(範囲)	11.6(0.4~23.2)	1ヵ月あたりの投与量 [*] (IU/kg)	中央値(範囲)	212.1(59.3~1455.2)
	平均値±SD	10.5±6.0		平均値±SD	288.4±267.3

※n=99

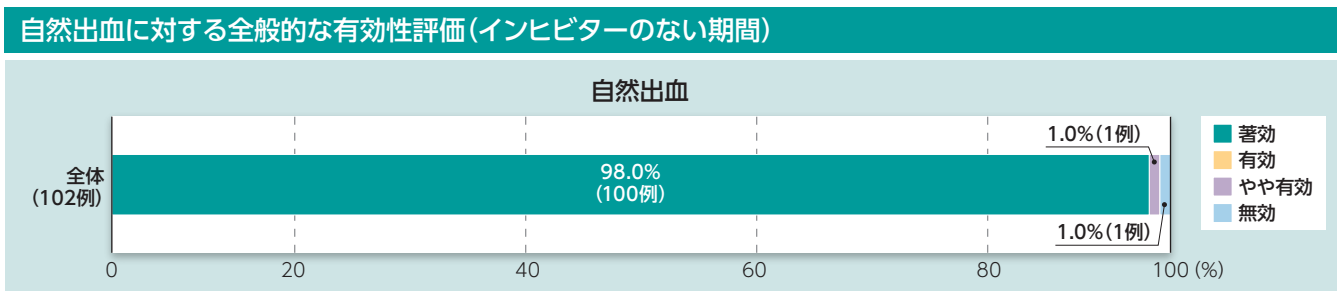
■ 年間出血率(その他の評価項目)

インヒビターのない期間における年間出血率(全出血)の中央値は2.770、年間出血率(自然出血)の中央値は0、年間出血率(外傷性出血)の中央値は2.018でした。



■ 自然出血に対する全般的な有効性評価(副次的評価項目)

インヒビターのない期間における自然出血に対する全般的な有効性評価は「著効」が100例(98.0%)でした。



定期補充療法の評価基準

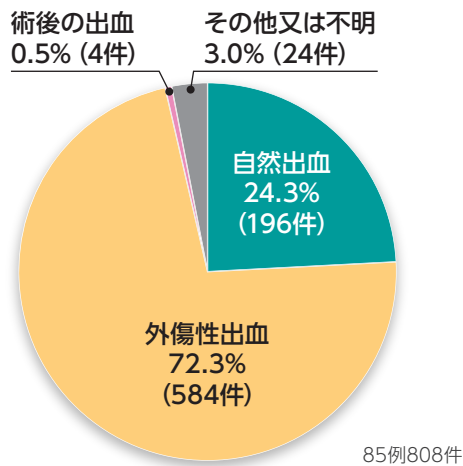
著効	月間出血率(自然出血) 0.75未満	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13未満
有効	月間出血率(自然出血) 0.75~1	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13~12.18
やや有効	月間出血率(自然出血) 1超~1.5	※年間出血率(自然出血)に換算すると12.18超~18.26
不十分	月間出血率(自然出血) 1.5超	※年間出血率(自然出血)に換算すると18.26超

出血時補充療法

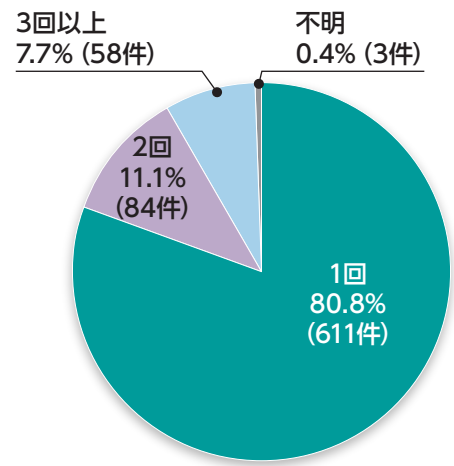
■ 出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳と出血の治療に要した投与回数(その他の評価項目)

インヒビターのない期間において、出血時に治療を受けた患者は108例中85例であり、その出血エピソードは808件でした。その内訳は以下のとおりでした。

出血エピソードの内訳(インヒビターのない期間)



投与回数(インヒビターのない期間)*



中央値(範囲): 1.0 (1~11)
 平均値±SD: 1.4±1.08
 85例756件

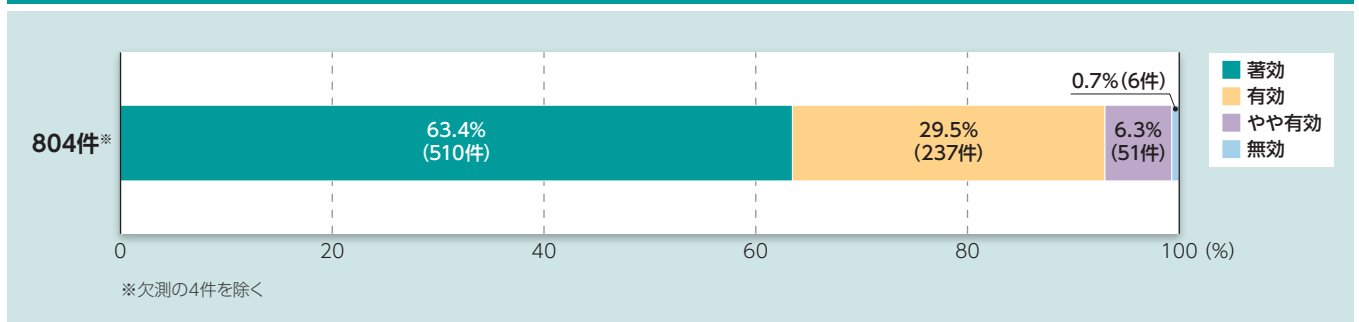
※この解析では、同一の重症度の出血が同時に数箇所の部位で発現した場合に、それらを治療するために行われた投与は、1回のみの計数とした。

■ 患者による有効性評価(副次的評価項目)

インヒビターのない期間において、有効性評価*は808件の出血エピソードのうち804件で得られ、止血成功と評価された割合(著効又は有効)は92.9%でした。

※患者の両親/法的保護者(その場で治療した場合には治療責任医師の評価も含む)

患者による有効性評価(インヒビターのない期間)



出血時補充療法の評価基準

著効	1回の投与後約8時間以内に迅速な疼痛緩和及び/又は出血の他覚的徴候の明確な改善が認められる
有効	1回の投与後約8~12時間以内に明確な疼痛緩和及び/又は出血徴候の改善が認められ、完全消失には最大2回までの投与が必要
やや有効	最初の投与後約12時間以内に有効性が推定されるか、又はわずかな有効性が認められ、完全消失には2回を超える投与が必要
無効	投与後12時間以内に改善が認められないか、又は症状が悪化し、完全消失には2回を超える投与が必要

周術期補充療法

■ 周術期補充療法に対する有効性(副次的評価項目)

24例で実施された26件の手術で周術期補充療法が行われました。

大手術は11件、小手術は15件でした。外科医と血液専門医による共同の全体的有効性評価は26件中21件で実施され、15件で「著効」、3件で「有効」、2件で「やや有効」、1件で「無効」でした。

周術期補充療法を行った外科手術の内容・投与量・有効性評価

重症度	手術内容	総投与量(IU/kg)	全体的な有効性評価*
大手術	イレウス手術	271.3	著効
	CVAD留置術(スリムパワーポート)	472.4	著効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	646.9	著効
	CVAD留置術(U)	848.2	やや有効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	1046.5	有効
	停留精巣・左側精巣固定術	1203.1	有効
	前立腺摘除後のアデノイド切除術	1291.7	著効
	CVAD留置術(ロープロファイルタイプ、ポート6.6Fr)	1320.0	著効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	1348.3	著効
	CVAD留置術(6.6Frカテーテル[ポート])	1399.1	著効
	CVAD留置術(ロープロファイルの急速注入可能なポート)	1490.7	著効
小手術	局所麻酔下での抜歯(リドカイン3%)	20.8	著効
	包皮環状切除術	90.9	著効
	頭皮内血腫切除術	107.1	著効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	125.0	評価実施せず
	包皮環状切除術	156.3	やや有効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	216.7	評価実施せず
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル)	237.1	評価実施せず
	皮下埋込型ポート及びカテーテルの再留置	270.8	評価実施せず
	包皮環状切除術	312.5	著効
	CVAD留置術(埋込型静脈アクセスデバイスIVAD[7.5-Fr])	372.3	有効
	CVAD留置術(皮下埋込型ポート及びカテーテル、 バード社植込型ポートとオープンエンド型カテーテル)	493.7	著効
	CVAD留置術(バード社ポート)	580.4	著効
	CVAD留置術(トリプルルーメン[大腿])	775.0	評価実施せず
	CVAD留置術(バード社埋込型ポートロープロファイルタイプ)	1044.8	著効
	包皮環状切除術	1807.7	無効

※手術終了時及び術後期間終了時の評価を考慮に入れた外科医及び血液専門医による共同の評価

周術期補充療法の評価基準

外科医による評価(手術終了時)

著効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な同じ性別、年齢、身長で予測される平均失血量以下であった。
有効	術中の失血量が予測される平均出血量を上回ったが、止血能が正常な患者において当手術の種類に対して予測される最大失血量以下であった。
やや有効	術中の失血量が、実施された手術の種類に対して止血能が正常な患者で予測される最大失血量を上回ったが、止血はコントロールされた。
無効	止血がコントロールされず、凝固因子補充レジメンの変更が必要であった。

血液専門医による評価(術後期間終了時)

著効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。すべての術後出血(手術合併症によるもの)は、当該手術で予測されたように、ヌーイックによってコントロールされた。
有効	手術合併症によるもの以外の術後出血又は毛細血管性出血はみられなかった。手術合併症による術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
やや有効	手術合併症によるもの以外の術後出血及び毛細血管性出血がある程度認められた。術後出血のコントロールには、当該手術で最初に予測されていなかったヌーイックの増量又は追加投与を必要とした。
無効	コントロールできない術後出血及び毛細血管性出血が広範に認められた。術後出血のコントロールには、代替の第Ⅷ因子製剤の使用を必要とした。

(5) 安全性

副作用

副作用は108例中45例(41.7%)に70件発現し、内訳はインヒビターの発生28例(25.9%)、発熱20例(18.5%)、発疹5例(4.6%)、過敏症2例(1.9%)、じん麻疹及び悪寒各1例(0.9%)でした。転帰はインヒビターの発生14件が「未回復」、インヒビターの発生1件が「不明」、過敏症1件が「軽快」、その他は「回復」でした。

重篤な副作用は108例中29例(26.9%)に発現し、内訳はインヒビターの発生28例(25.9%)、発熱3例(2.8%)及び発疹1例(0.9%)でした。投与中止に至った副作用は108例中2例(1.9%)に発現し、1例はじん麻疹、1例はインヒビターの発生でした。

本試験において、死亡は認められませんでした。

副作用

項目	例数(%)
全体	45(41.7)
インヒビターの発生	28(25.9)
発熱	20(18.5)
発疹	5(4.6)
過敏症	2(1.9)
じん麻疹	1(0.9)
悪寒	1(0.9)

n=108

MedDRA Version22.0

重篤な副作用

項目	例数(%)
全体	29(26.9)
インヒビターの発生	28(25.9)
発熱	3(2.8)
発疹	1(0.9)

n=108

MedDRA Version22.0

投与中止に至った副作用

項目	例数(%)
全体	2(1.9)
じん麻疹	1(0.9)
インヒビターの発生	1(0.9)

n=108

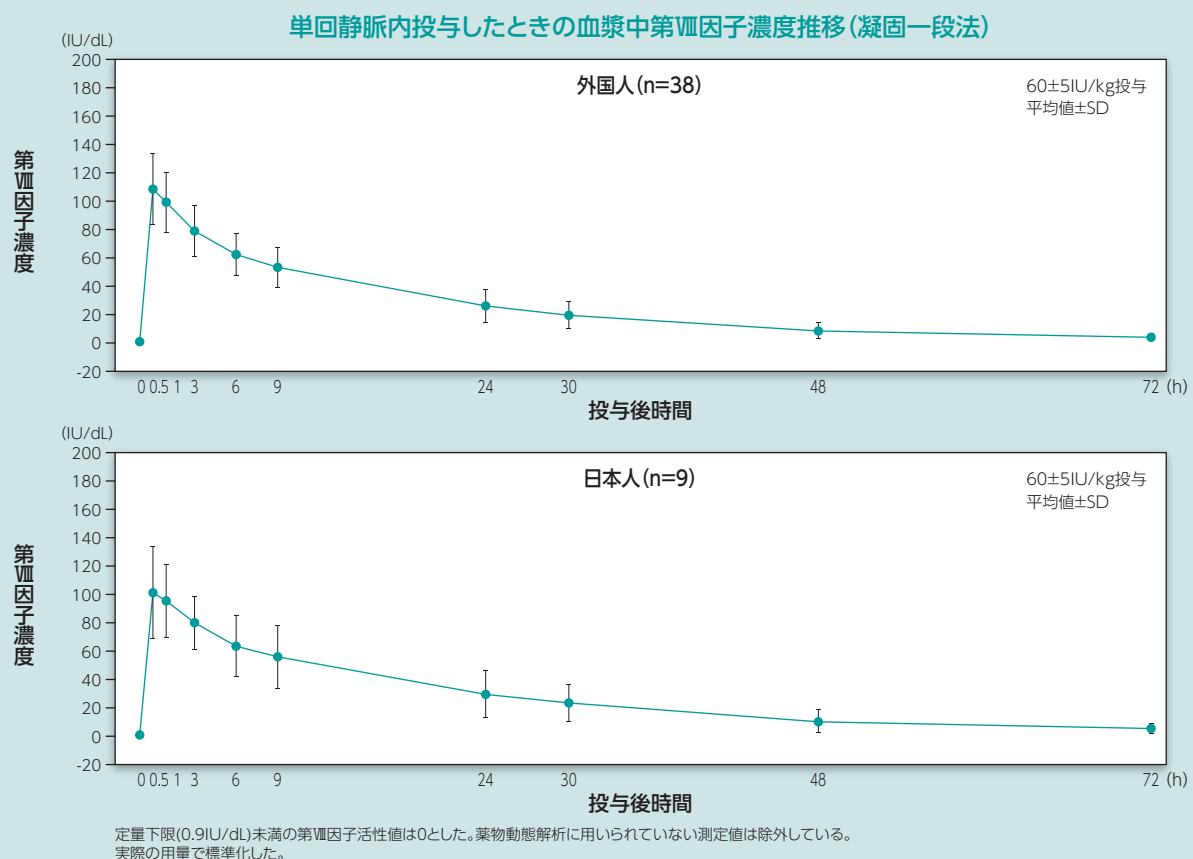
MedDRA Version22.0

血中濃度

■ 成人患者における薬物動態(日本人及び外国人データ)⁵⁾

● 単回静脈内投与後の血中濃度・薬物動態パラメータ

18歳以上の治療歴のある重症血友病A患者(第Ⅷ因子活性が1%未満)に本剤が単回静脈投与され、47例(外国人38例、日本人9例)で薬物動態の検討が行われました。



パラメータ	外国人(n=38)		日本人(n=9)	
	凝固一段法	発色合成基質法	凝固一段法	発色合成基質法
AUC _{norm} (hr·IU/dL/(IU/kg))	29.6±10.3	33.1±12.0	32.9±16.7	37.1±19.6
C _{maxnorm} (IU/dL/(IU/kg))	1.8±0.4	2.2±0.5	1.7±0.5	2.1±0.4
生体内回収率(IU/kgあたりの%)	1.801±0.393	2.167±0.489	1.664±0.537	2.051±0.428
T _{1/2} (消失相(hr))	15.347±3.777	13.683±7.319	17.322±4.882	15.826±4.253
MRT(hr)	20.220±5.464	17.607±6.105	23.052±7.836	20.103±7.448
CL(mL/hr/kg)	3.885±1.694	3.890±1.701	3.748±1.655	3.361±1.541
V _{ss} (mL/kg)	72.139±16.472	71.197±16.101	76.121±16.952	58.747±13.994

平均値±SD

AUC_{norm}=用量で標準化した時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積; C_{maxnorm}=用量で標準化した血漿中最高濃度; T_{1/2}=消失半減期; MRT=平均滞留時間; CL=クリアランス; V_{ss}=定常状態の分布容積; IU=国際単位

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

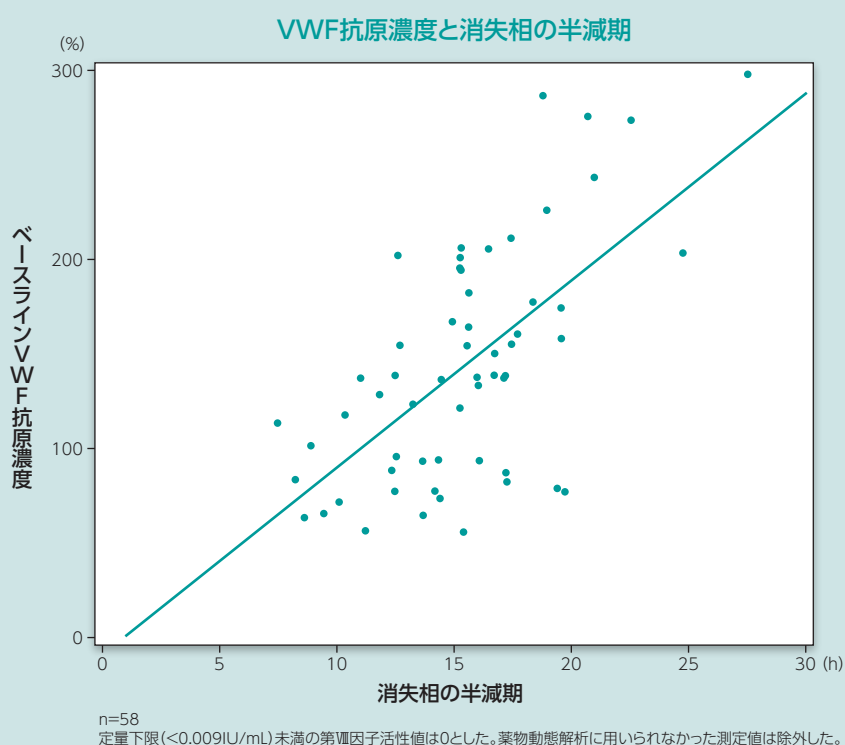
本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内投与する。1分間に4mLを超える注射速度は避けること。

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

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

●VWF抗原濃度と第Ⅳ因子半減期の相関

Von Willebrand因子 (VWF) 抗原濃度と薬物動態解析(凝固一段法)で得られた消失相の半減期のスピアマン順位相関係数は、0.57024 ($p<0.0001$) であり、VWF抗原濃度と消失相の半減期が相関することが示されました。



●ABO血液型と第Ⅳ因子半減期

ABO血液型別の消失相の平均 $T_{1/2}$ [95%信頼区間](凝固一段法)は、O型で14.55[12.90~16.21]時間($n=19$)、A型で17.32[15.19~19.46]時間($n=18$)、B型で16.70[14.25~19.16]時間($n=5$)でした。

投与フロー

第Ⅳ因子製剤最終投与

ヌーイック 60±5IU/kg

ウォッシュアウト
96時間以上*

薬物動態測定

<採血>
0 0.5 1 3 6 9 24 30 48 72 (時間)

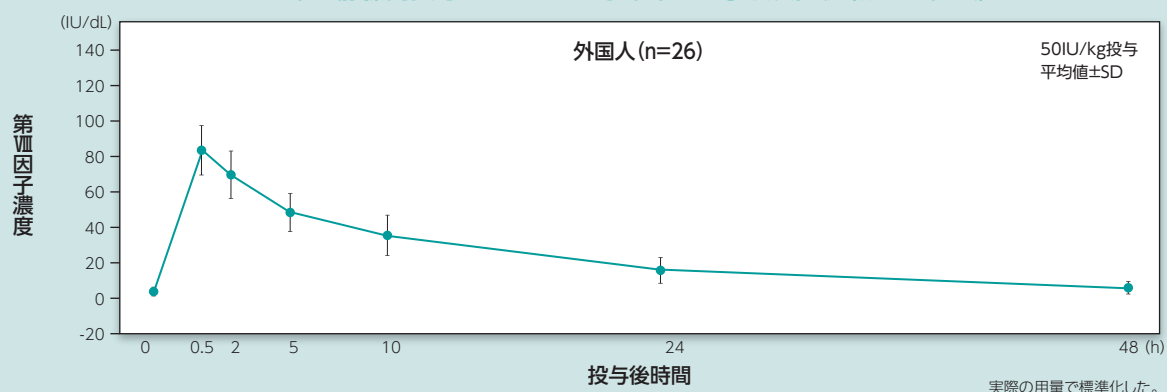
※日本人患者では出血リスクが高い患者のみに対し、より短いウォッシュアウト期間(72時間以上)も許容した。

■ 小児患者における薬物動態(外国人データ)⁶⁾

● 単回静脈内投与後の血中濃度・薬物動態パラメータ

治療歴のある重症血友病A小児患者(第Ⅷ因子活性が1%未満)に本剤が単回静脈投与され、26例(2～5歳13例、6～12歳13例)で薬物動態の検討が行われました。

単回静脈内投与したときの血漿中第Ⅷ因子濃度推移(凝固一段法)



パラメータ(凝固一段法)	全体(n=26)	2～5歳(n=13)	6～12歳(n=13)
AUC _{norm} (hr·IU/dL/(IU/kg))	24.0±8.0	22.0±10.0	26.0±6.0
C _{maxnorm} (IU/dL/(IU/kg))	1.7±0.3	1.6±0.2	1.7±0.4
生体内回収率 (IU/kgあたりの%)	1.607±0.288	1.572±0.167	1.641±0.377
T _{1/2} (消失相(hr))	12.50±4.17	11.91±5.36	13.08±2.59
MRT (hr)	15.82±5.51	15.11±7.35	16.53±2.87
CL (mL/hr/kg)	4.73±1.87	5.41±2.32	4.05±0.92
V _{ss} (mL/kg)	67.18±13.27	68.29±10.42	66.07±15.99

平均値±SD

AUC_{norm}=用量で標準化した時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積; C_{maxnorm}=用量で標準化した血漿中最高濃度; T_{1/2}=消失半減期; MRT=平均滞留時間; CL=クリアランス; V_{ss}=定常状態の分布容積; IU=国際単位

投与フロー

第Ⅷ因子製剤最終投与

本試験前に使用していた第Ⅷ因子製剤50IU/kg

ヌーイック 50IU/kg

ウォッシュアウト

72時間以上

薬物動態測定

<採血>

0 0.5 2 5 10 24 48 (時間)

ウォッシュアウト

72時間以上

薬物動態測定

<採血>

0 0.5 2 5 10 24 48 (時間)

電子添文より抜粋 6. 用法及び用量

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

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

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

1. 作用機序

血液凝固第Ⅷ因子は正常な血液凝固にとって必須であり、その欠乏は出血性疾患である血友病Aを引き起こします。第Ⅷ因子は、活性化第Ⅸ因子の補因子として内因系凝固経路の第Ⅹ因子活性化複合体を形成します。血液凝固経路によってフィブリン網が形成され、止血作用を示します。

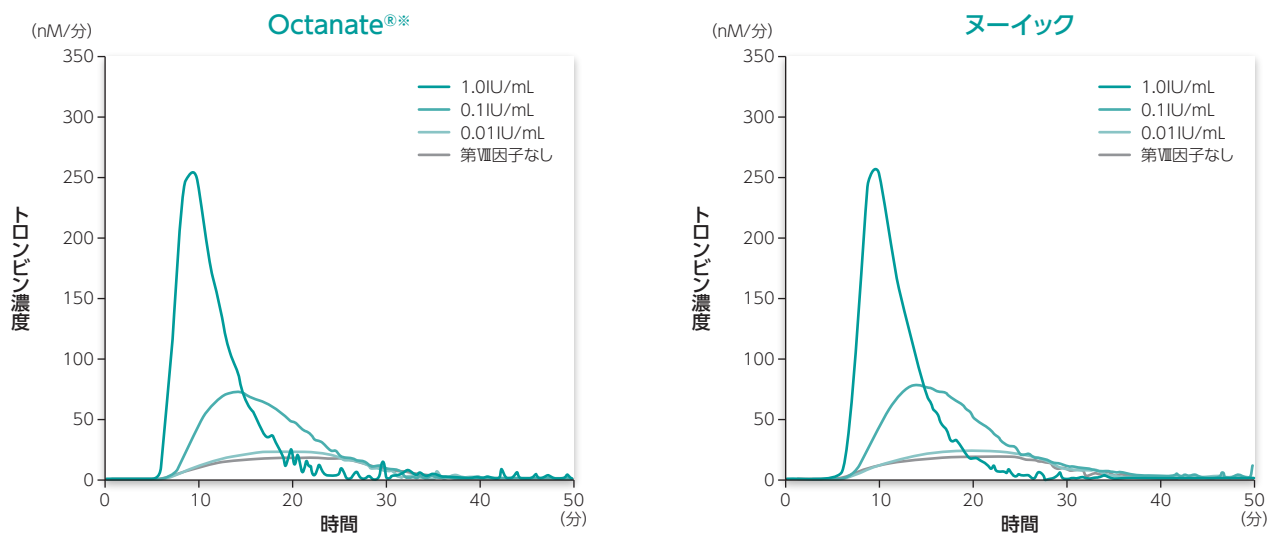
本剤はヒト細胞株由来遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤であり、欠乏した第Ⅷ因子を一時的に置き換えることにより出血傾向を抑制します。

2. In vitro試験

■ トロンビン生成⁷⁾

本剤によるトロンビン生成量及び生成速度は以下のとおりでした。

トロンビン生成曲線



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

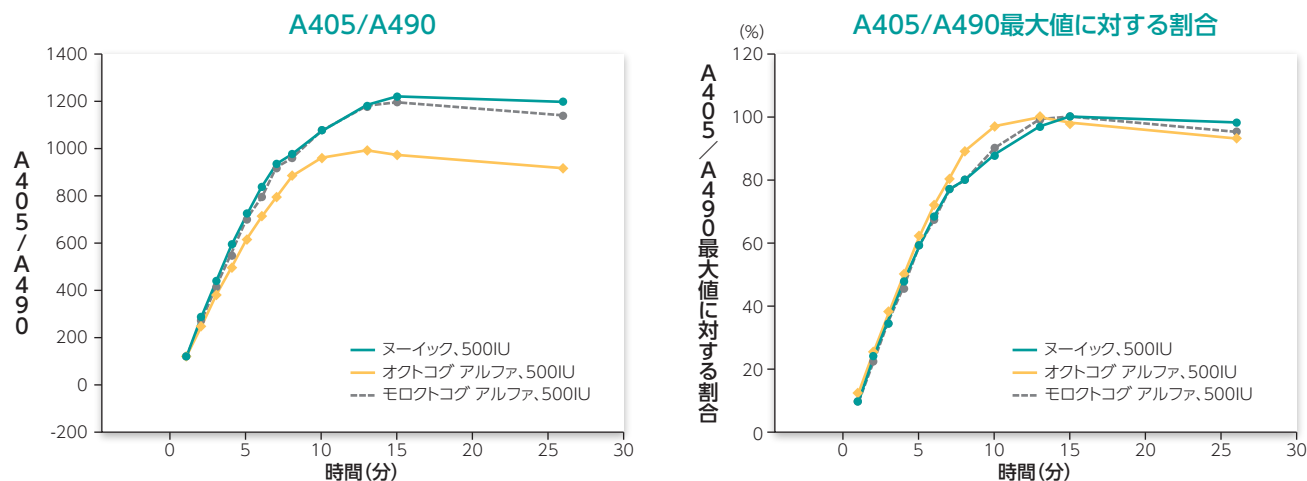
※VWF含有血漿由来第Ⅶ因子製剤

■ 活性型第X因子(第Xa因子)の生成⁷⁾

本剤による第Xa因子生成パターン[※]は以下のとおりでした。

※第Xa因子(A405/A490)最大値に対する割合

第Xa因子生成曲線



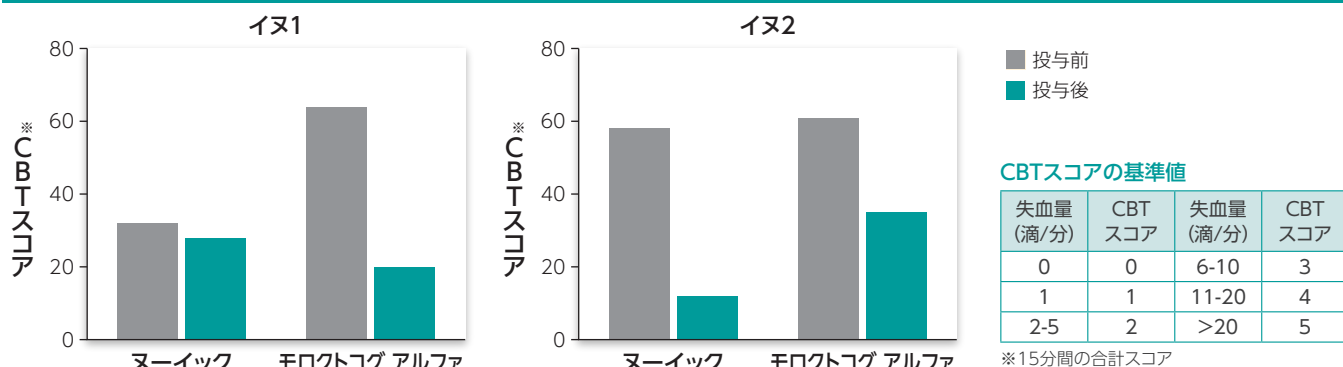
方法 本剤、モロクトコグ アルファ、オクトコグ アルファに第Ⅸa因子、第Ⅹ因子を添加し、第Xa因子生成評価を行った。第Xa因子は吸光度(A405/A490)により測定した。

3. In vivo試験

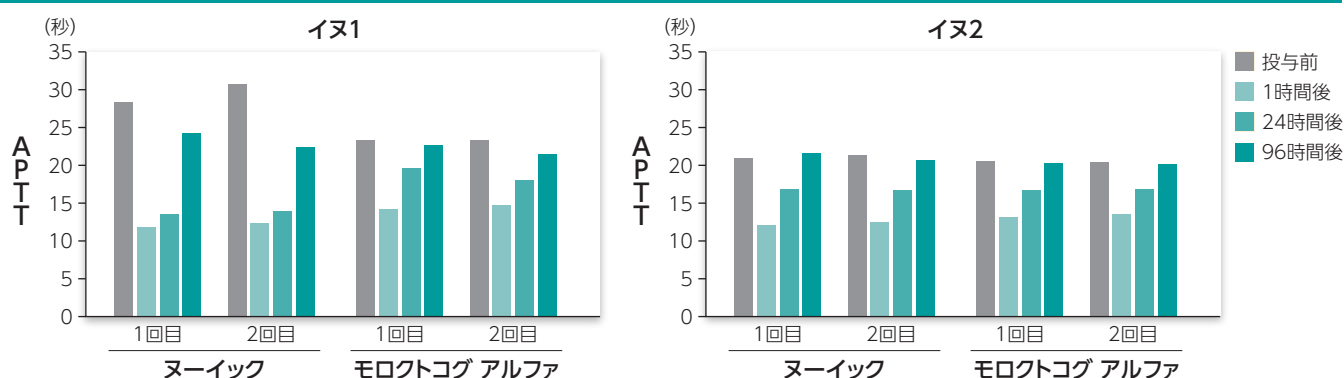
■ 血友病AイヌモデルにおけるヌーイックのCBT、APTT、WBCTへの影響⁷⁾

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

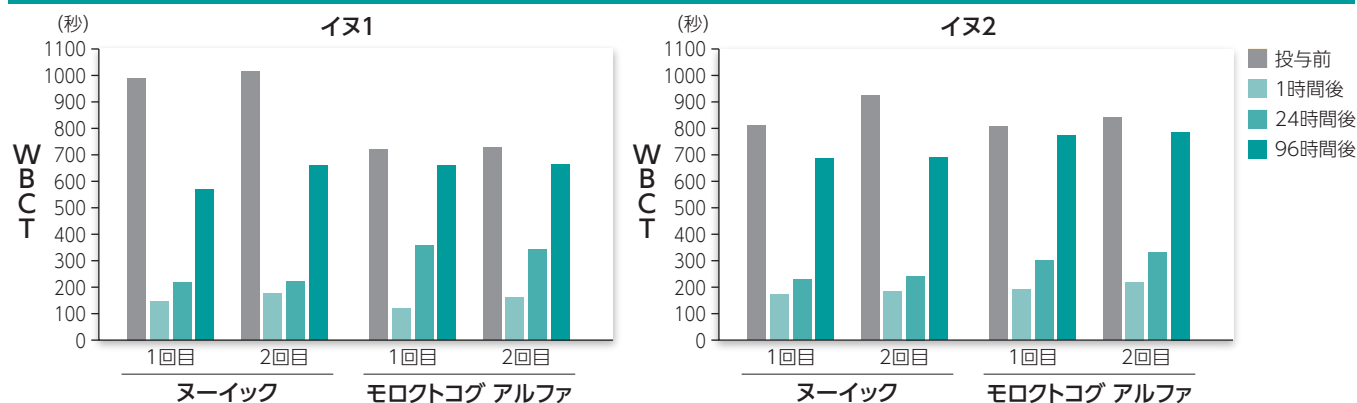
爪上皮出血時間(CBT)



活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)



全血凝固時間(WBCT)



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

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁸⁾

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

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁹⁾

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

※28日間反復投与毒性試験のための用量設定試験において急性毒性を評価した。

(2) 反復投与毒性試験¹⁰⁾

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

(3) 局所刺激性試験¹¹⁾

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

(4) 免疫原性試験¹²⁾

■ ex vivo試験 (T細胞アッセイEpiScreen™試験)

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

■ In vivo試験

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

有効成分に関する理化学的知見

有効成分に関する理化学的知見

一般名：シモクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

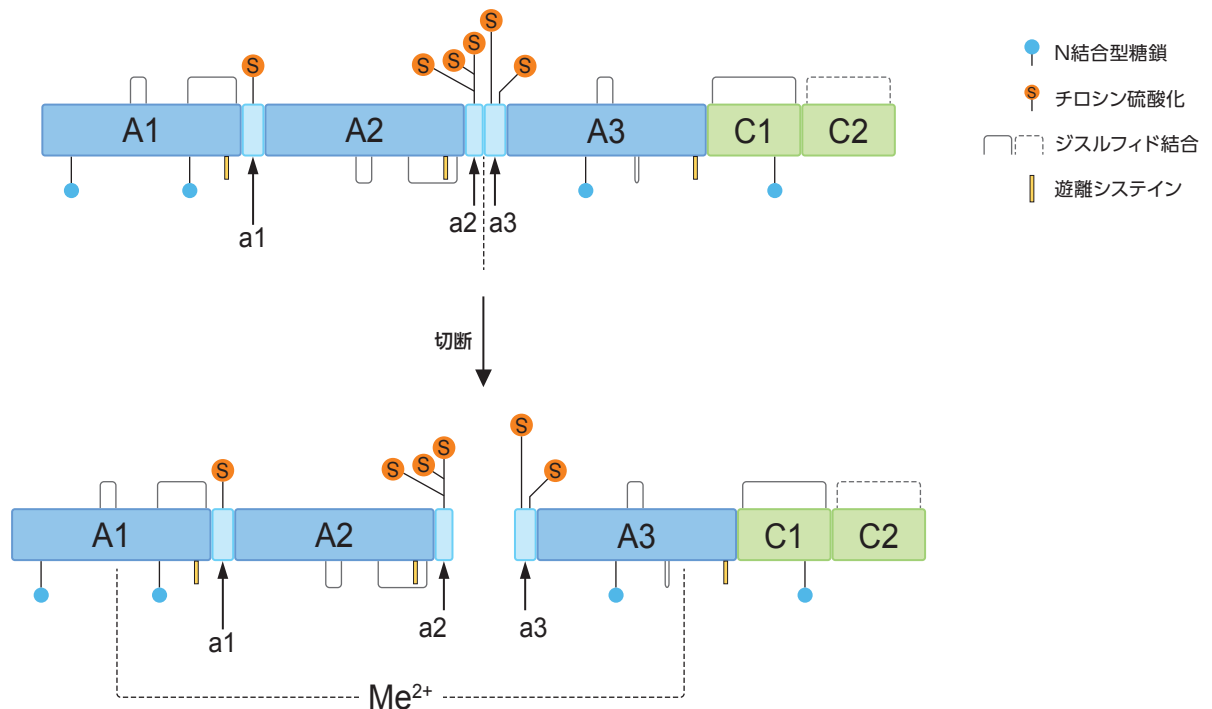
Simoctocog Alfa(Genetical Recombination)

本 質：シモクトコグ アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子類縁体であり、ヒト血液凝固第Ⅷ因子の1～756番目及び1,649～2,332番目のアミノ酸残基に相当する。シモクトコグ アルファは、756個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成される糖タンパク質(分子量:約170,000)である。シモクトコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fにより産生される。

ヌーイックの構造及び製造工程における性質：

本剤は、遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、ヒト胎児由来腎細胞株HEK293Fにより産生される。製造工程には、ウイルスを不活化/除去するための有機溶媒/界面活性剤処理及びナノろ過の工程が含まれる。細胞株は動物由来の成分が含まれていない培地で培養し、精製工程に、ハムスター抗体などの動物タンパク質は使用していない。また、安定剤にヒトアルブミンを使用していない。

ヌーイックの構造



製剤学的事項

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性¹³⁾

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

取扱い上の注意 / 包装



取扱い上の注意

1. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. 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年間は保存すること。

貯法

2～8℃

包装

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

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

関連情報

関連情報

販売名	承認番号	承認年月日	薬価基準 収載年月	販売開始年月	再審査 期間	再審査期間 満了年月
ヌーイック静注用250	30300AMX00012000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用500	30300AMX00006000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用1000	30300AMX00007000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用2000	30300AMX00008000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用2500	30300AMX00009000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用3000	30300AMX00010000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月
ヌーイック静注用4000	30300AMX00011000	2021年1月22日	2021年5月	2021年8月	8年	2029年1月

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

国際誕生年月日

2014年7月22日

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。

投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。



主要文献

- 1) 承認時評価資料：GENA-21b試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 2) 承認時評価資料：GENA-21試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 3) 承認時評価資料：GENA-03試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.4)
- 4) 承認時評価資料：GENA-05試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.2.6)
- 5) 承認時評価資料：GENA-21b試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 6) 承認時評価資料：GENA-03試験(2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.2.4)
- 7) 承認時評価資料：効力を裏付ける試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.2)
- 8) 承認時評価資料：安全性薬理試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.2.4)
- 9) 承認時評価資料：単回投与毒性試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.2)
- 10) 承認時評価資料：反復投与毒性試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.3)
- 11) 承認時評価資料：局所刺激性試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.7)
- 12) 承認時評価資料：その他の毒性試験(2021年1月22日承認、CTD 2.6.6.8)
- 13) 承認時評価資料：製剤の安定性(2021年1月22日承認、CTD 2.3.P.8)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及びお問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及びお問い合わせ先を含む)

製造販売元

藤本製薬グループ

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

文献請求先及びお問い合わせ先

藤本製薬株式会社 学術部

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

TEL:0120-225-591 FAX:0120-116-026









藤本製薬グループ

製造販売元

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

【文献請求先及びお問い合わせ先】

藤本製薬株式会社 学術部

TEL: 0120-225-591 FAX: 0120-116-026

受付時間: 月～金 9:00～17:00 (土日・祝日及び弊社休業日を除く)



NUW-051
2022年6月作成