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ポアソン検定により、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。

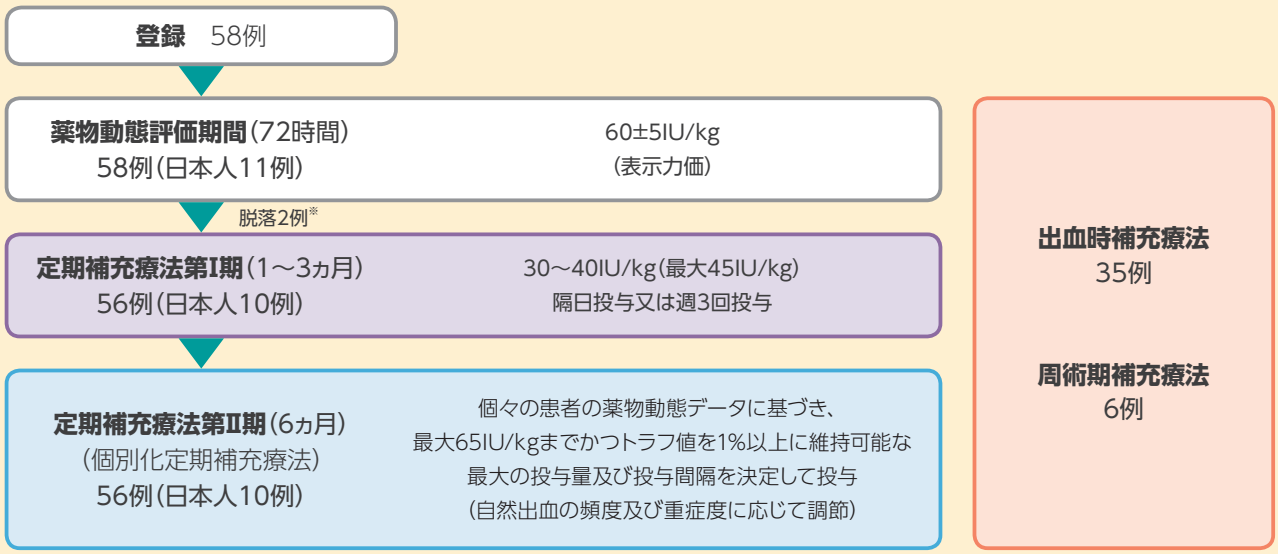
電子添文より抜粋　6. 用法及び用量

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



※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)、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

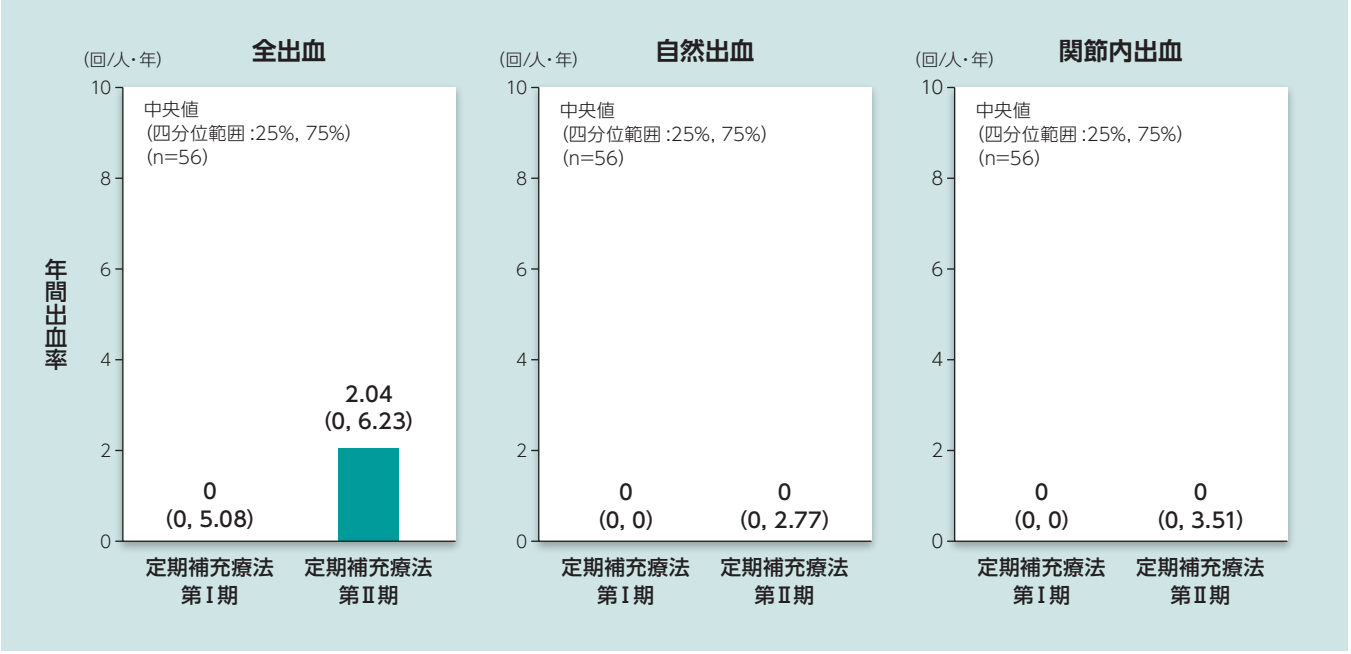
■ 定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期(個別化定期補充療法)における投与期間、投与量(その他の評価項目)

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) 平均値±SD	33.8 (28.7 ～ 43.2) 34.5 ± 3.8	38.0 (18.1 ～ 71.8) 41.7 ± 13.2
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	101.1 (57.9 ～ 127.4) 100.4 ± 13.8	83.9 (40.0 ～ 163.0) 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。

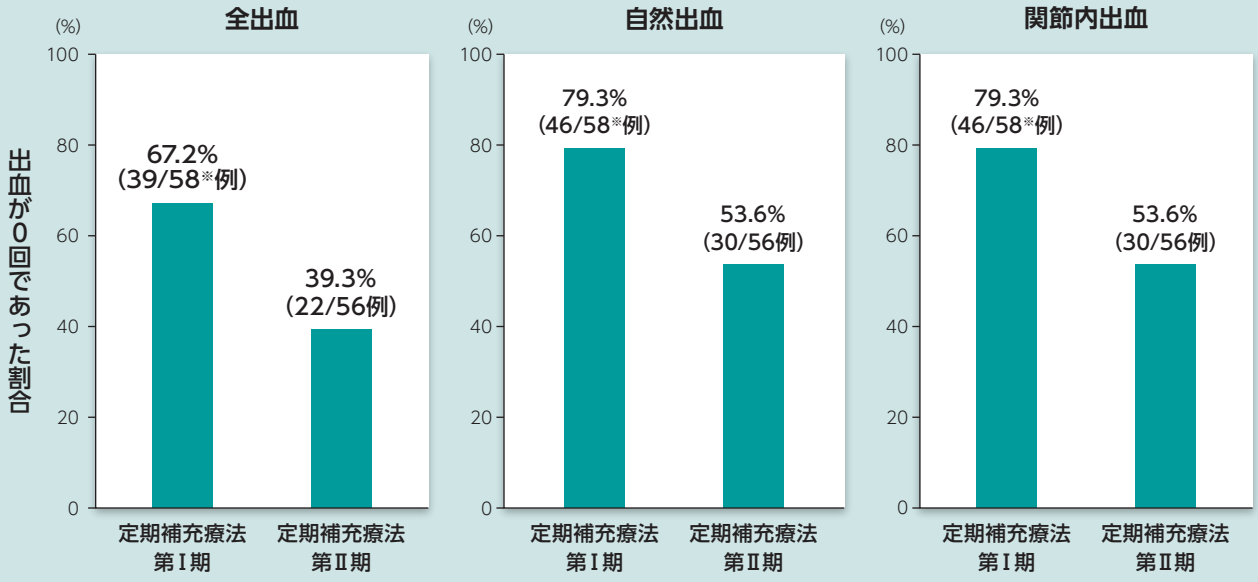


定期補充療法第Ⅰ期：出血エピソード発現数/(薬物動態評価のための72時間目来院時から定期補充療法第Ⅰ期終了時来院までの日数−定期補充療法第Ⅰ期における周術期の補充療法期間の日数)×365.25日

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。

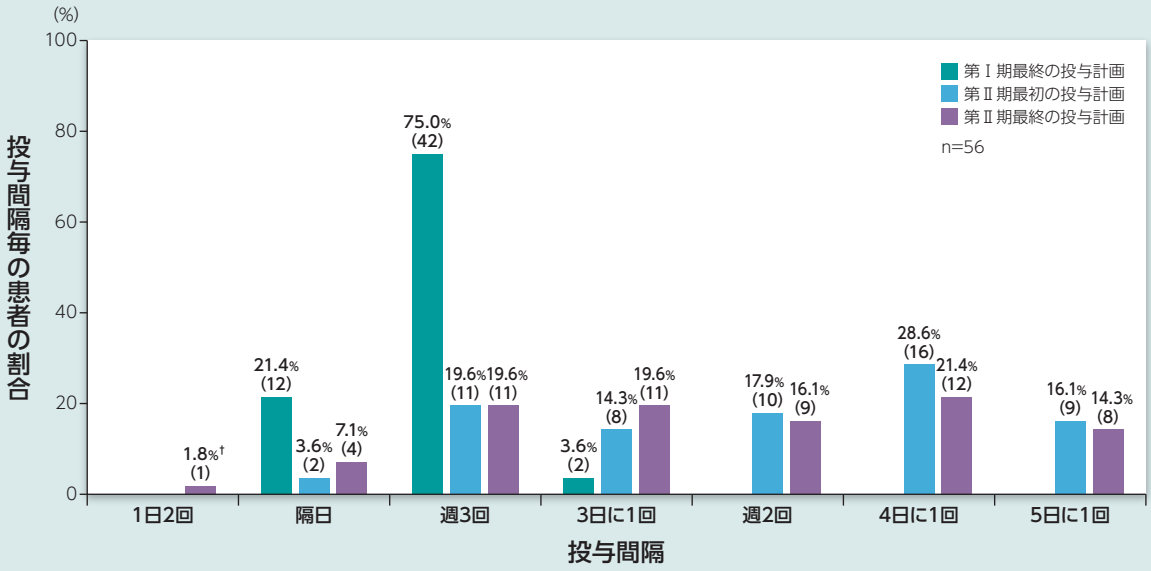


※ 安全性解析対象集団（n=58）として計算した

■ 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。
※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。

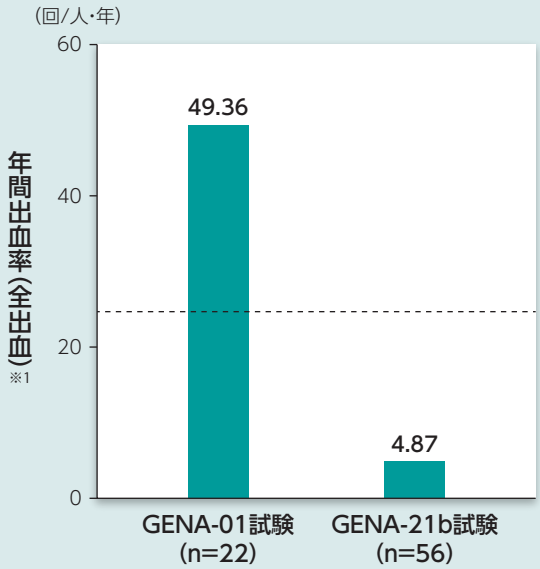
■ 定期補充療法第Ⅱ期（個別化定期補充療法）と出血時補充療法時（GENA-01試験）との年間出血率（全出血）の比較（主要評価項目）

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）



24.68
（GENA-01試験における
年間出血率（全出血）の50%）

項目	GENA-01試験 （n=22）	GENA-21b試験 （n=56）
年間出血率（全出血）※1（回/人・年） 97.5%信頼区間※2	49.36	4.87 3.96～5.93

※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）

日本人* （サブグループ解析）

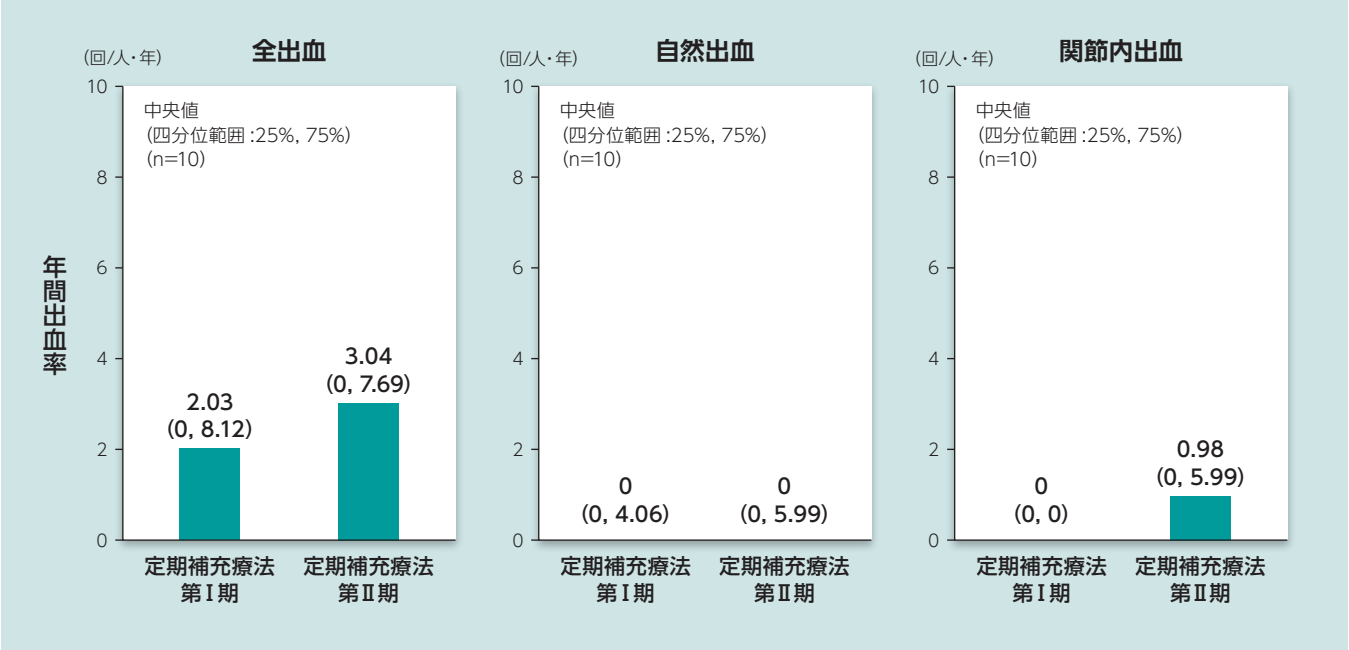
定期補充療法第Ⅰ期及び第Ⅱ期（個別化定期補充療法）における投与期間、投与量（その他の評価項目）

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） 平均値±SD	2.7（1.3～3.0） 2.5±0.5	6.1（5.8～6.3） 6.1±0.2
1回あたりの投与量 (IU/kg)	中央値（範囲） 平均値±SD	35.0（30.9～42.1） 35.0±3.3	56.1（30.9～71.8） 51.0±14.1
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値（範囲） 平均値±SD	104.2（89.6～127.4） 106.2±12.8	89.2（51.1～142.8） 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。

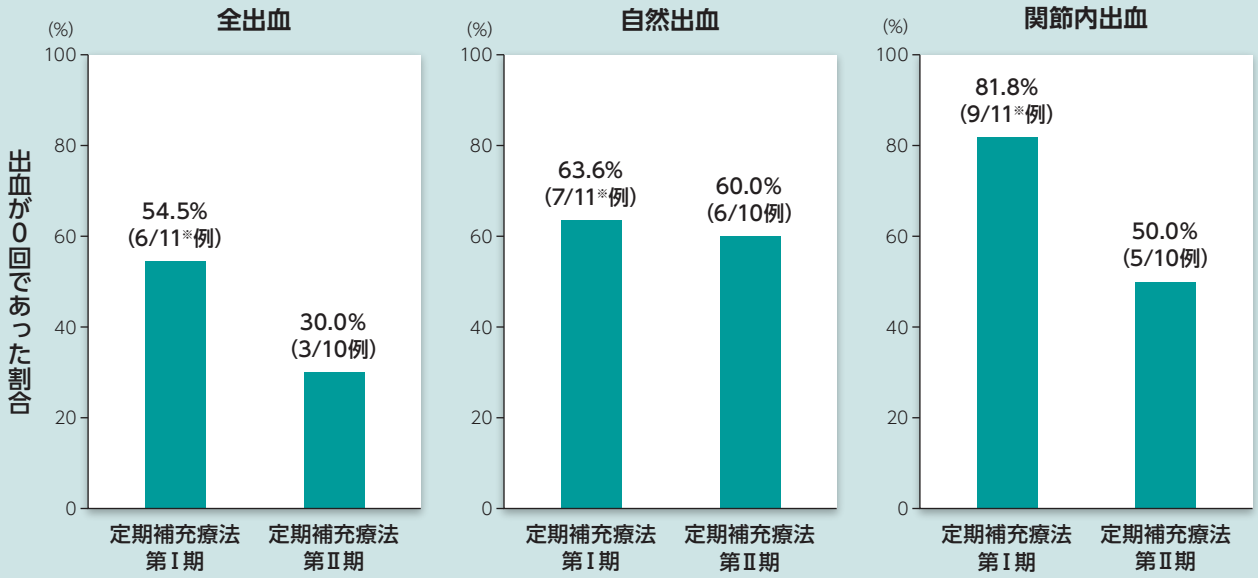


*事前に計画された解析

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。



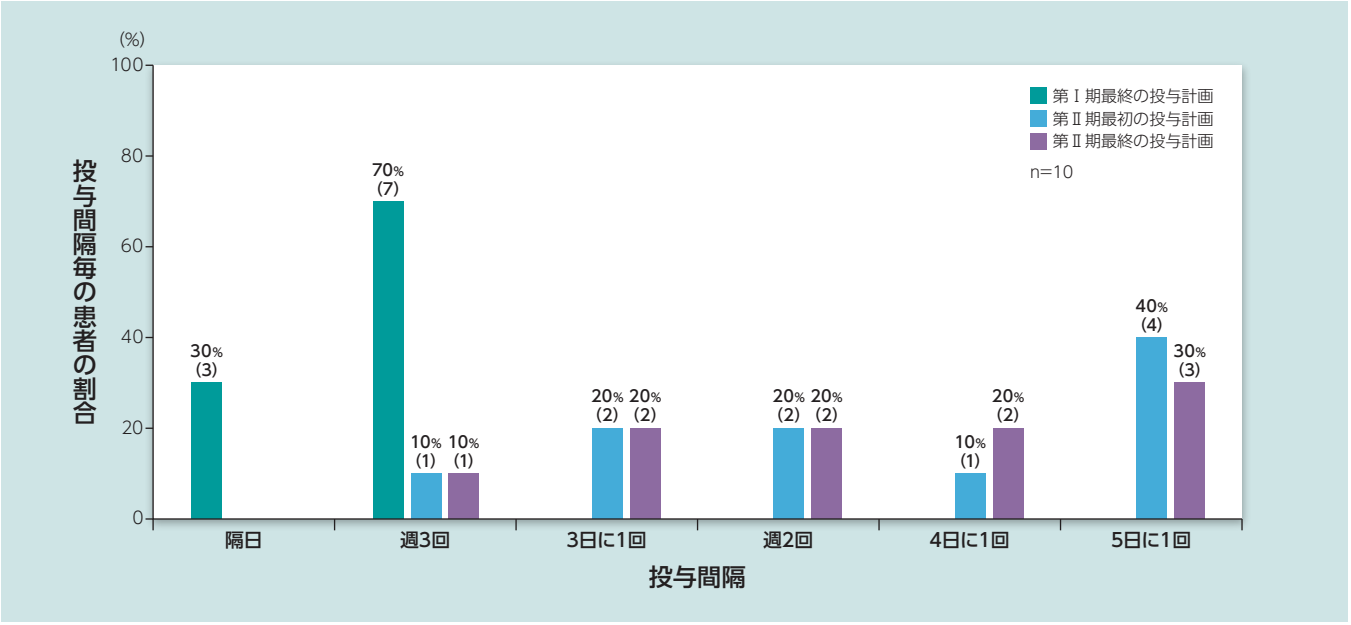
※ 安全性解析対象集団（n=11）として計算した

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

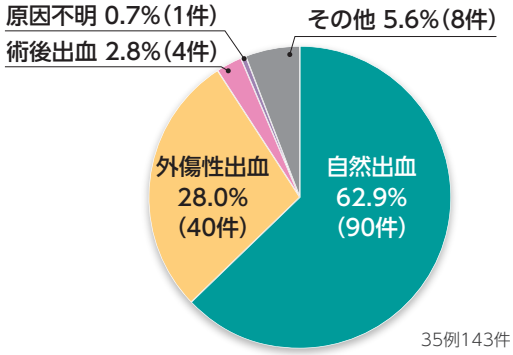
全 体

■ 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。

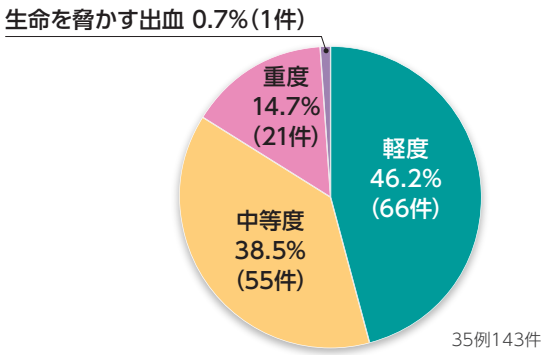
出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳

出血の種類



35例143件

重症度

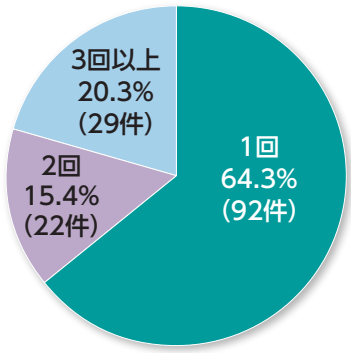


35例143件

■ 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



中央値（範囲）※:1.0（1～47）
平均値±SD※:2.3±4.27

35例143件

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） 平均値±SD	36.2（17～73） 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） 平均値±SD	42.6（17～2846） 90.8±242.80

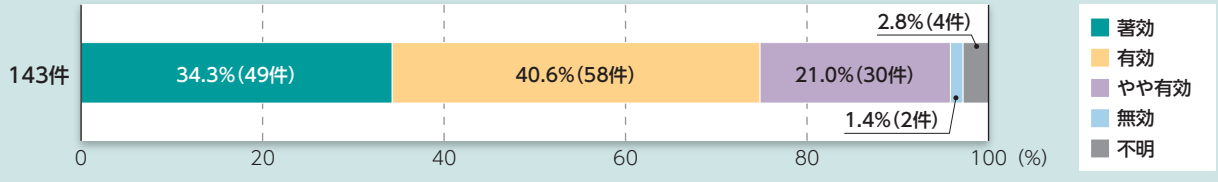
35例143件

※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

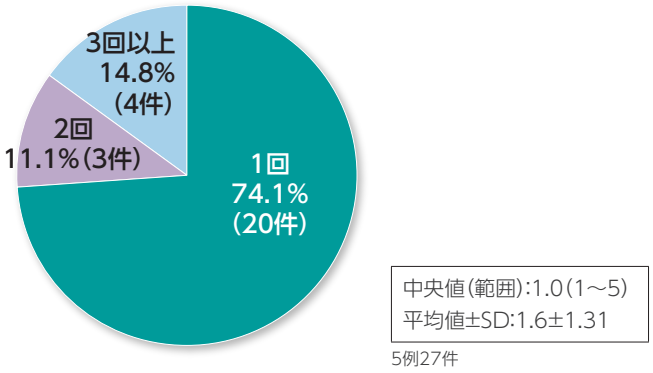


日本人* （サブグループ解析）

■ 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。

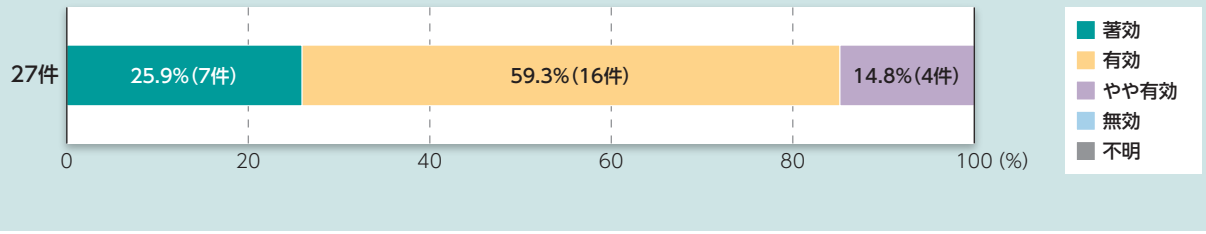
投与回数



■ 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
	骨髄生検	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、身長の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ポアソン検定により、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

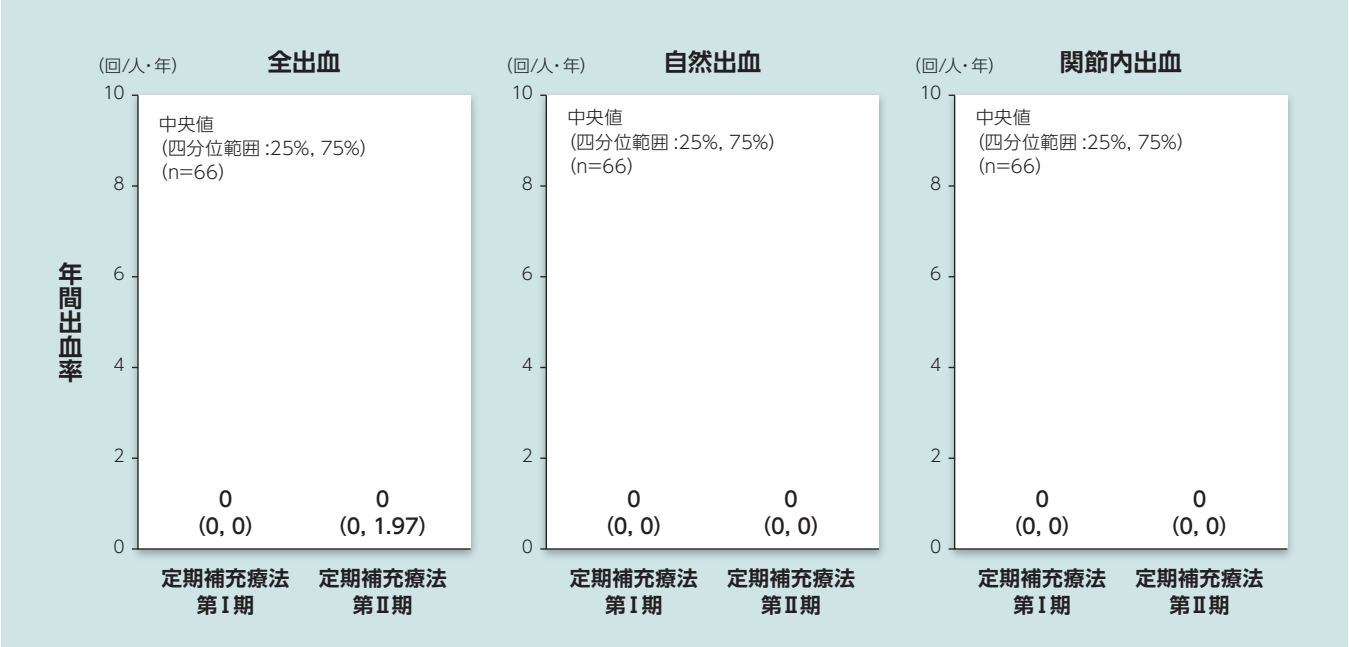
■ 定期補充療法第I期及び第II期(個別化定期補充療法)における投与期間、投与量(その他の評価項目)

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) 平均値±SD	33.5(27.0～41.2) 34.0±3.1	44.8(23.3～68.1) 45.3±12.0
1週間あたりの投与量 (IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	100.1(52.5～144.0) 100.2±13.5	96.4(40.4～154.7) 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。

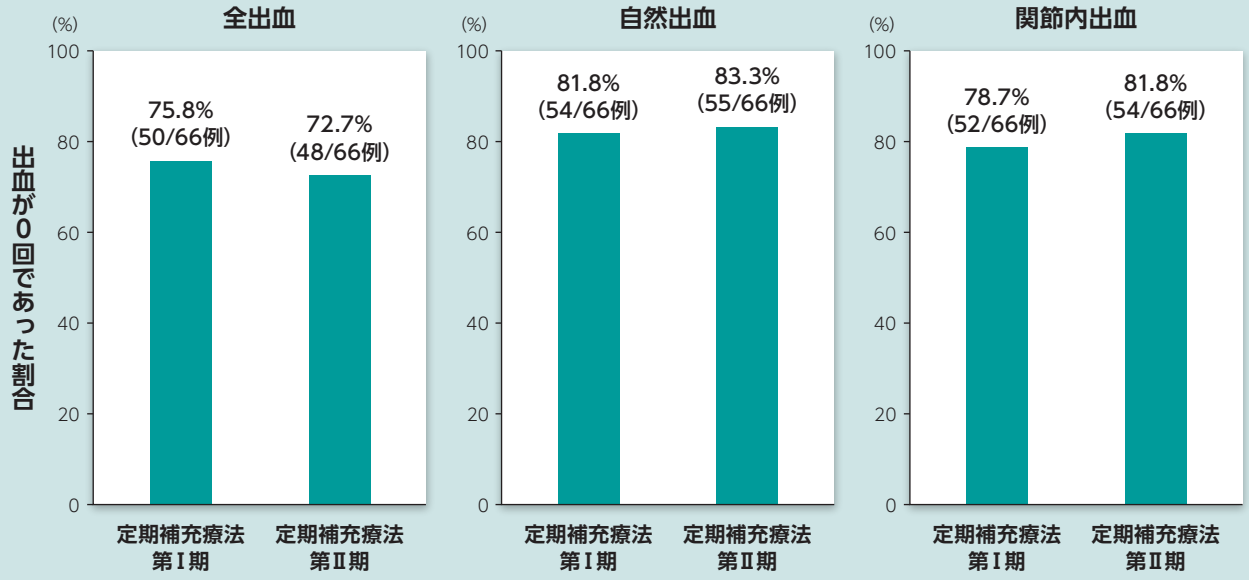


定期補充療法第Ⅰ期：出血エピソード発現数/(薬物動態評価のための72時間目来院時から定期補充療法第I期終了時来院までの日数−定期補充療法第I期における周術期の補充療法期間の日数)×365.25日

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)

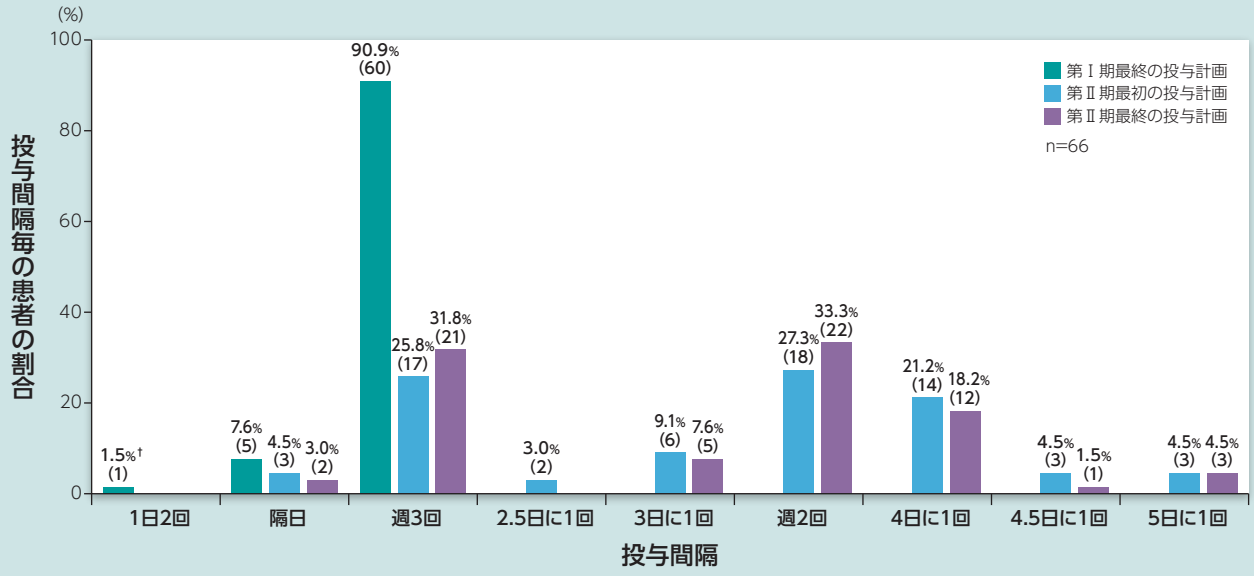
出血エピソード(全出血)が0回であった患者の割合は、第Ⅰ期では75.8%、第Ⅱ期では72.7%でした。



■ 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。
※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、出血時の治療及び周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。

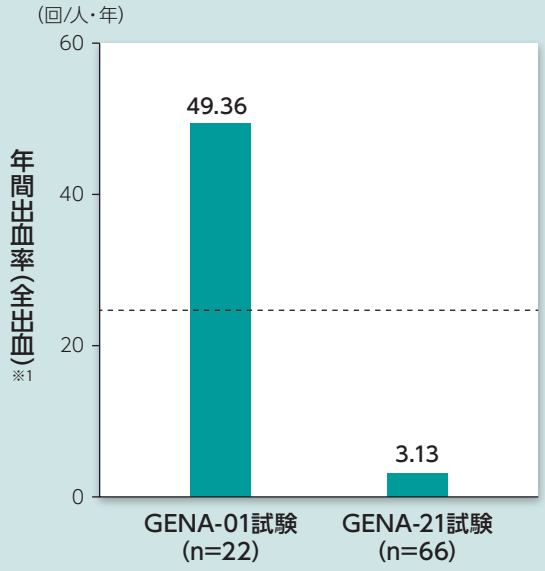
■ 定期補充療法第Ⅱ期（個別化定期補充療法）と出血時補充療法時（GENA-01試験）との年間出血率（全出血）の比較（主要評価項目）

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）



24.68
（GENA-01試験における
年間出血率（全出血）の50%）

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	3.13 2.49～3.90

※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）

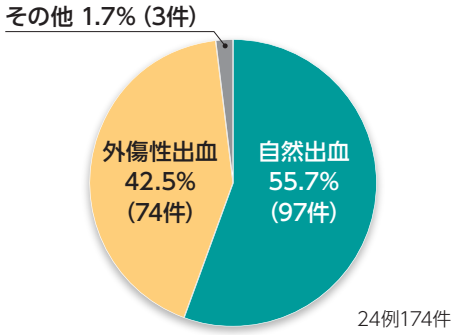
出血時補充療法

■ 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。

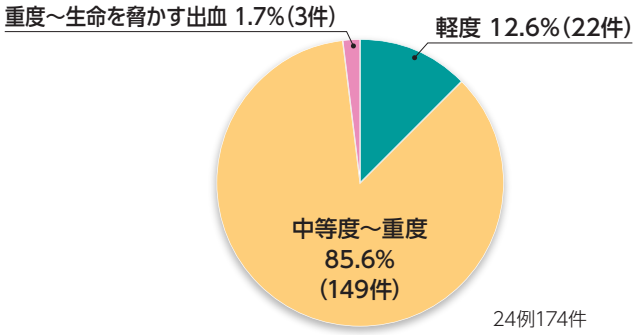
出血時補充療法を受けた出血エピソードの内訳

出血の種類



24例174件

重症度

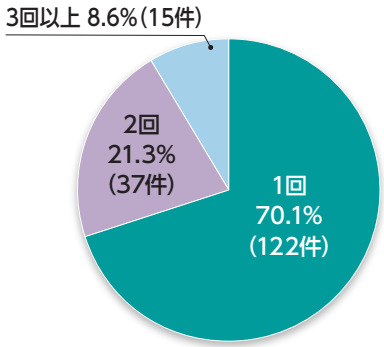


24例174件

■ 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



中央値（範囲）※:1.0（1～18）
平均値±SD※：1.6±1.7

24例174件

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） 平均値±SD	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）	中央値（範囲） 平均値±SD	41.8（11～617） 58.6±63.1

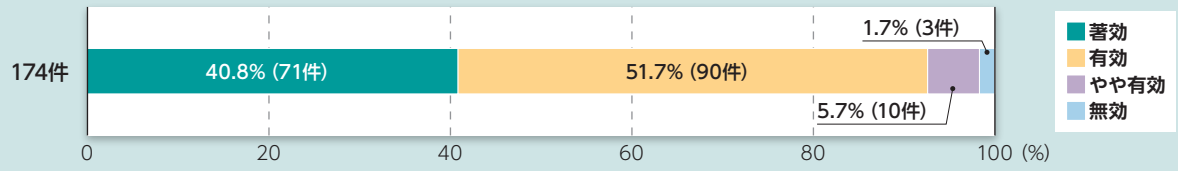
24例174件

※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、身長の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。

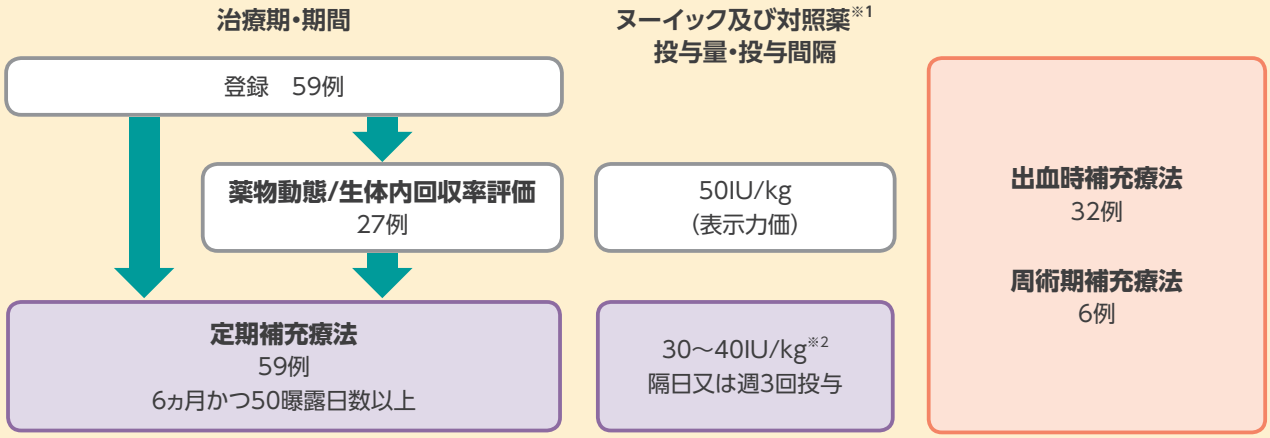
電子添文より抜粋　6. 用法及び用量

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



※1 試験参加前まで使用していた第Ⅷ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、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) 2～5歳　例数(%) 6～12歳　例数(%)	6.0(2～12) 29(49.2) 30(50.8)
体重(kg)	中央値(範囲)	22.6(8～73)
HJHS(歩行)※2	中央値(範囲) 平均値±SD	0(0～2) 0.1±0.32
HJHS(合計)※2	中央値(範囲) 平均値±SD	0(0～11) 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)

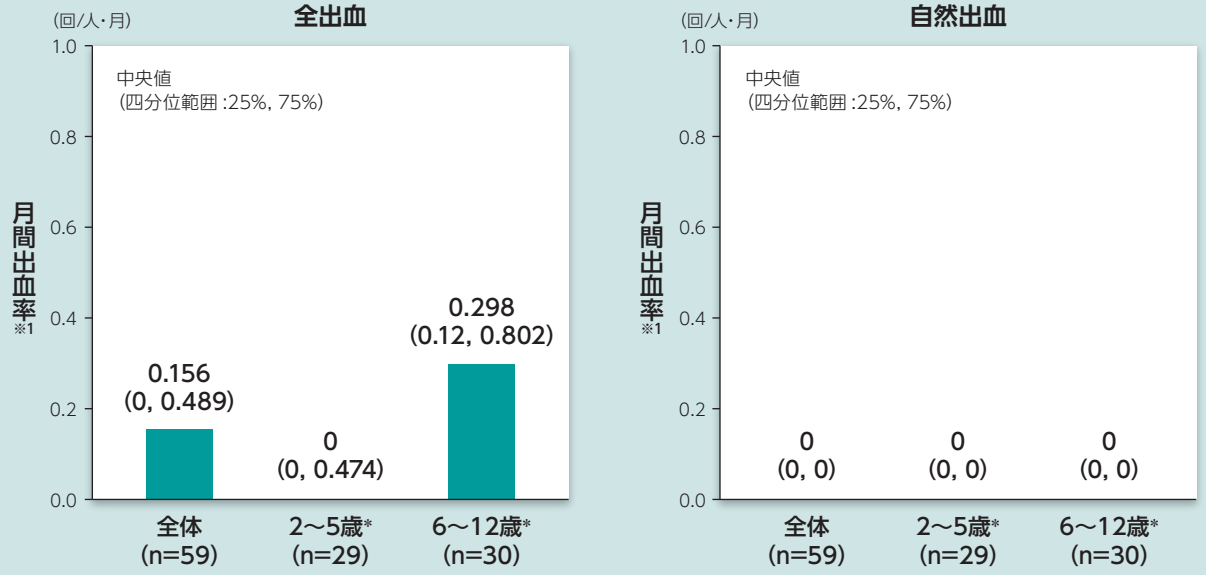
定期補充療法の投与期間の中央値は6.3ヵ月であり、1回あたりの投与量の中央値は37.8IU/kg、1ヵ月あたりの投与量の中央値は521.9IU/kgでした。

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)

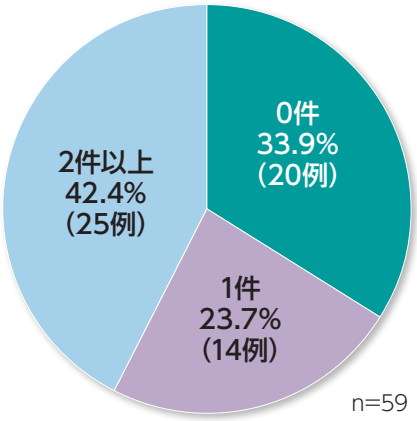
※1 出血エピソード数/(定期補充療法開始時点から、定期補充療法での最終投与+2日間、又は試験終了時来院のいずれか早い時点までの日数−周術期の補充療法期間の日数)×30日
※2 (出血エピソード発現数/治療期間日数)×365.25、照会事項において回答された事後解析結果

*事前に計画された解析

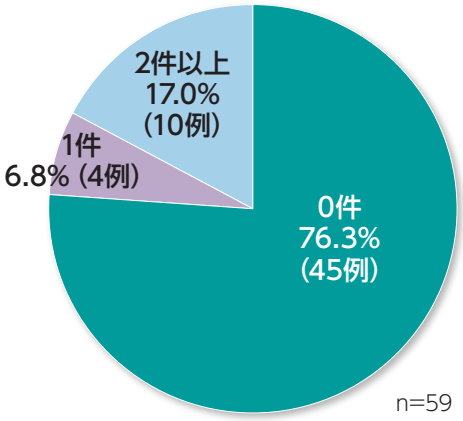
■ 出血エピソードの発現頻度（その他の評価項目）

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）



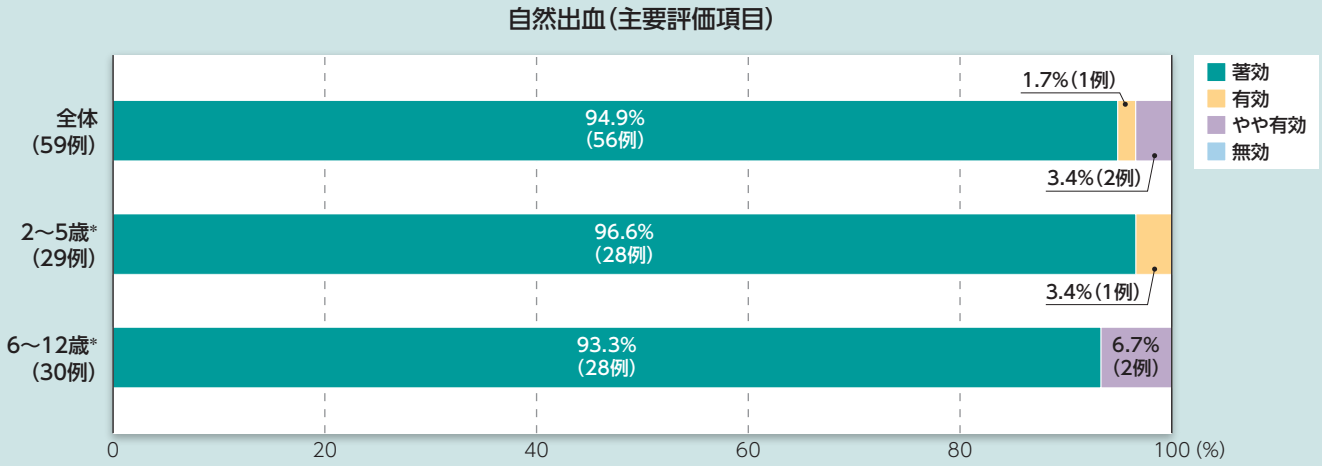
出血エピソード発現頻度（自然出血）



■ 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

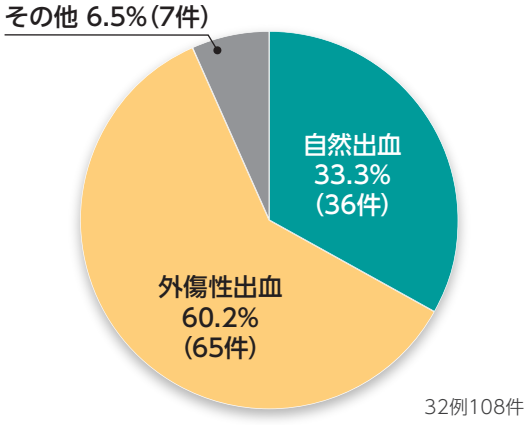
*事前に計画された解析

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）

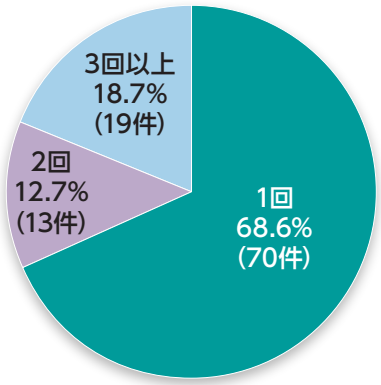
定期補充療法開始以降、出血時補充療法を受けた患者は59例中32例であり、その出血エピソードは108件でした。その内訳は以下のとおりでした。出血時の治療に要した投与回数の中央値は1.0回であり、1回又は2回の投与で止血した出血エピソードの割合は81.3%でした。

出血エピソードの内訳



32例108件

投与回数※



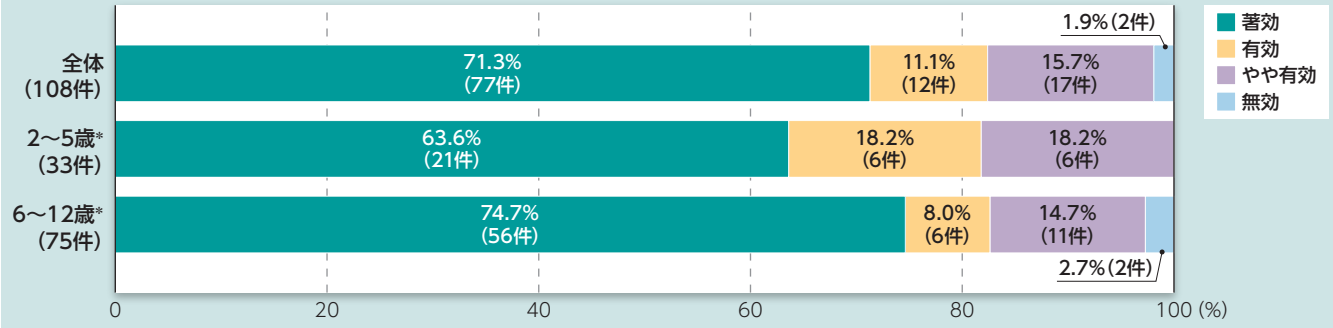
中央値（範囲）：1.0（1～22）
32例102件

※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、身長の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。

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。 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 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。
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。

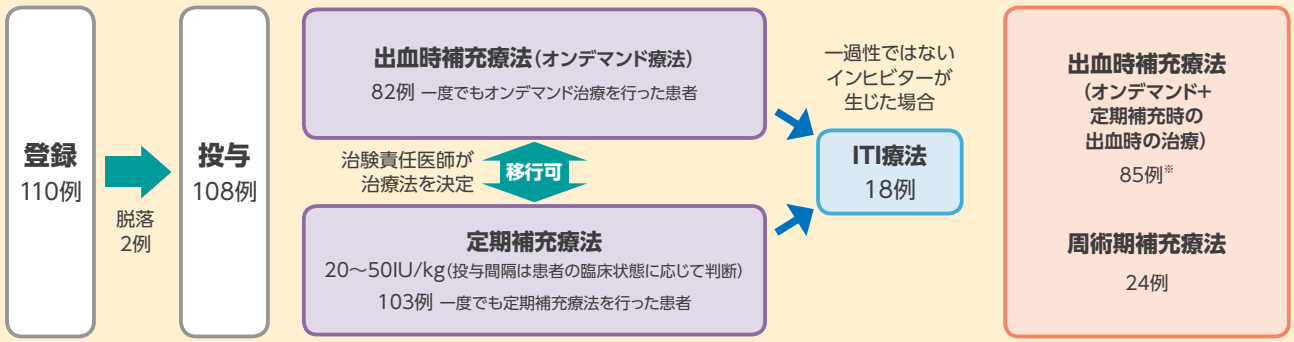
電子添文より抜粋　6. 用法及び用量

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

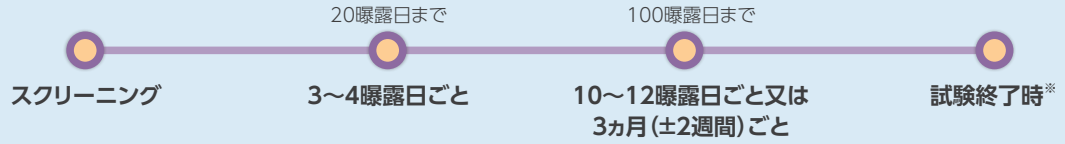
陽性：2回の連続サンプルで0.6BU以上となった場合

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

105例（投与1回目後に1回以上インヒビターを測定した患者）



●インヒビター発生が疑われる時にも測定

※100曝露日もしくは5年経過時のいずれかの早い時点

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（抜歯を含む）	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：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

患者の月齢、体重、人種、血友病の家族歴、インヒビターの家族歴、*F*8遺伝子変異、*F*8遺伝子変異(Null/Non-null)は以下のとおりでした。

項目		n=108
月齢(ヵ月)※	中央値(範囲)	12.0(0～146)
	1ヵ月未満 例数(%)	1(0.9)
	1～6ヵ月 例数(%)	9(8.3)
	6超～12ヵ月 例数(%)	47(43.5)
	12超～24ヵ月 例数(%)	25(23.1)
	24ヵ月超 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 アジア人 アメリカ原住民又はアラスカ原住民 その他	89(82.4) 14(13.0) 1(0.9) 4(3.7)
血友病の家族歴	あり なし	42(38.9) 66(61.1)
インヒビターの家族歴	あり なし	13(12.0) 95(88.0)
*F8*遺伝子変異	イントロン22の逆位 小欠失 ミスセンス変異 ナンセンス変異 小挿入 大欠失 スプライス部位変異 イントロン1の逆位 変異なし 不明	47(43.5) 14(13.0) 12(11.1) 11(10.2) 6(5.6) 5(4.6) 4(3.7) 3(2.8) 2(1.9) 4(3.7)
*F8*遺伝子変異 (Null/Non-null)	Null変異 Non-null変異 不明	90(83.3) 12(11.1) 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

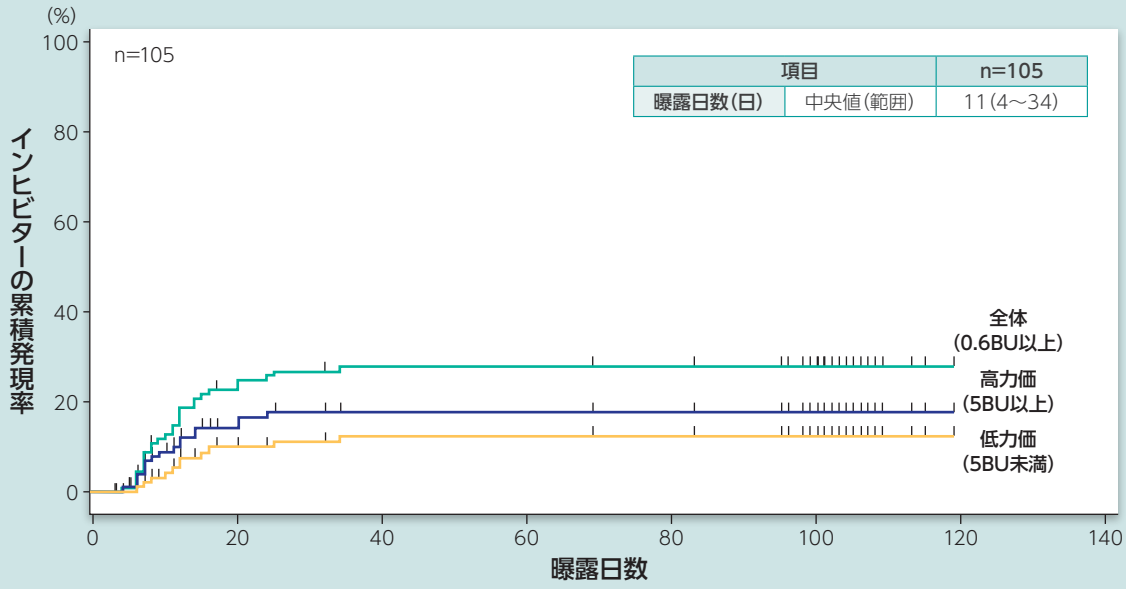
項目	n=105	
	例数(%)	95%信頼区間
全体(0.6BU以上)	28(26.7)	18.5～36.2
高力価(5BU以上)	17(16.2)	9.7～24.7
低力価(5BU未満)	11(10.5)	5.3～18.0

項目	n=105	
	例数(%)	95%信頼区間
Null変異(n=90)*	27(30.0)	20.8～40.6
Non-null変異(n=12)*	0(0)	0.0～26.5
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(カプランマイヤー曲線)



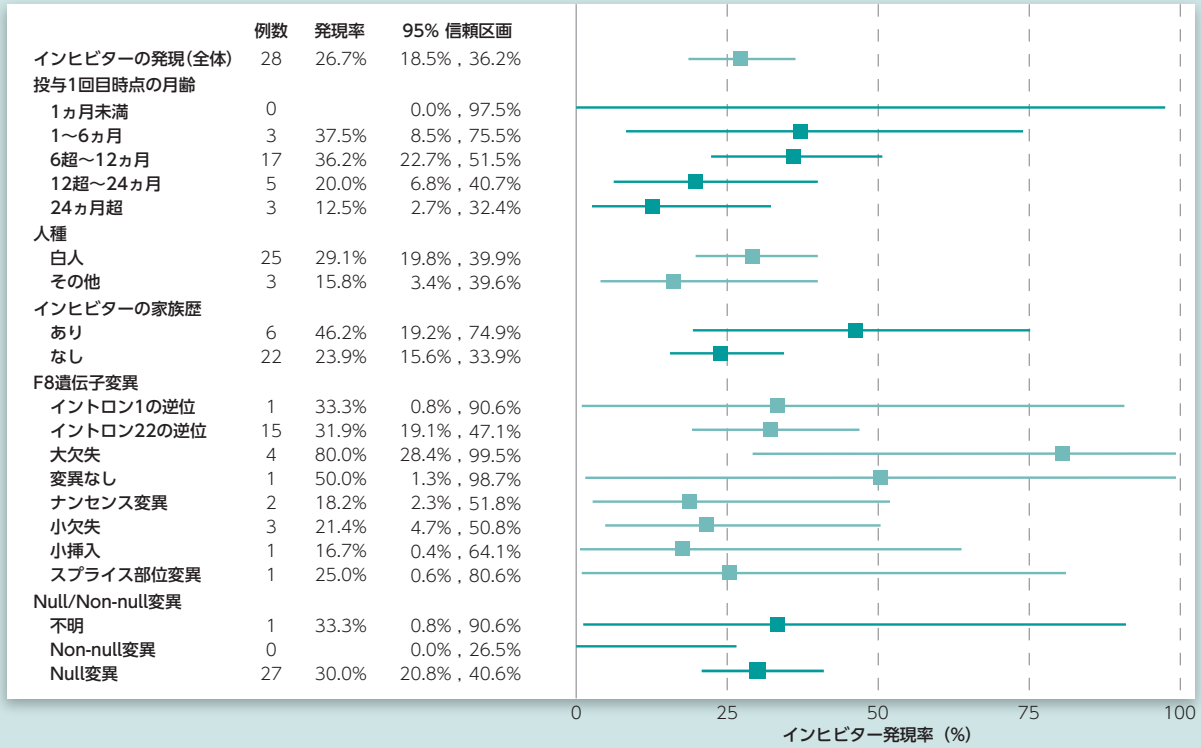
*事前に計画された解析

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

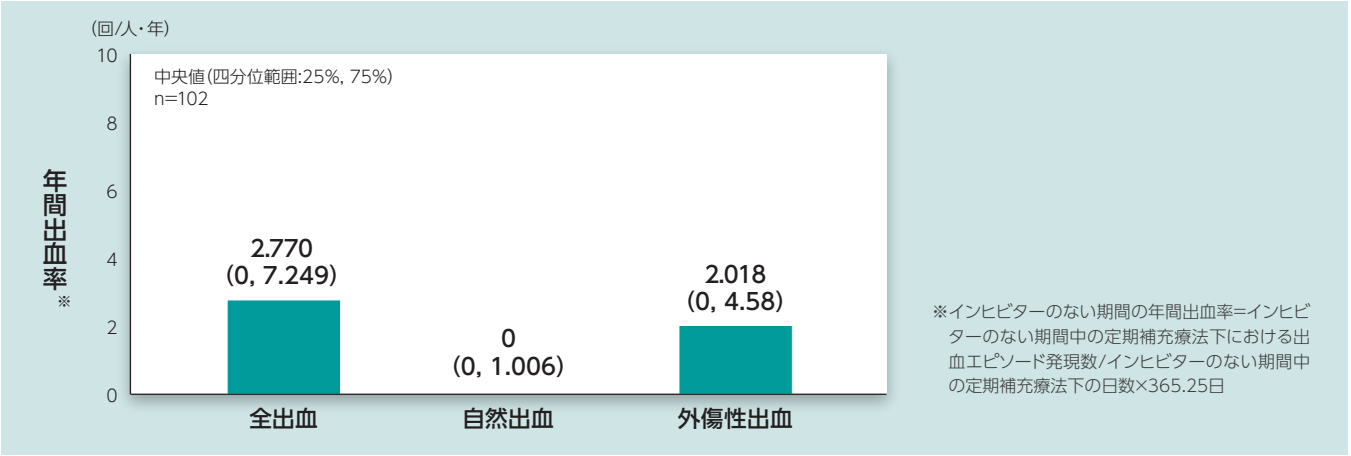
項目		n=103
曝露日数(日)	中央値(範囲) 平均値±SD	89.0(1～115) 70.4±36.8
投与期間(月)	中央値(範囲) 平均値±SD	11.6(0.4～23.2) 10.5±6.0

項目		n=103
1回あたりの投与量(IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	33.4(16.1～96.0) 37.4±14.3
1ヵ月あたりの投与量※(IU/kg)	中央値(範囲) 平均値±SD	212.1(59.3～1455.2) 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。

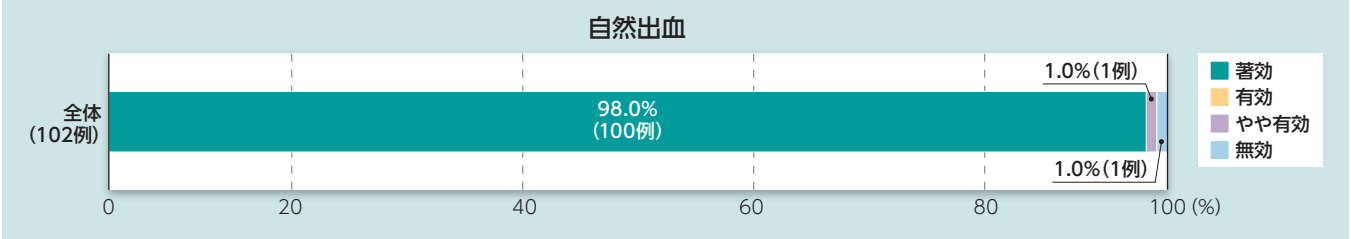


※インヒビターのない期間の年間出血率=インヒビターのない期間中の定期補充療法下における出血エピソード発現数/インヒビターのない期間中の定期補充療法下の日数×365.25日

■ 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。

自然出血に対する全般的な有効性評価(インヒビターのない期間)



定期補充療法の評価基準

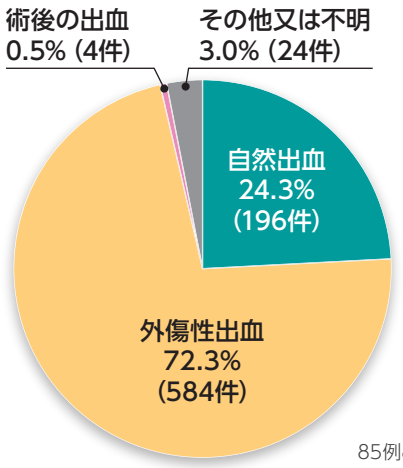
著　効	月間出血率(自然出血) 0.75未満	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13未満
有　効	月間出血率(自然出血) 0.75～1	※年間出血率(自然出血)に換算すると9.13～12.18
やや有効	月間出血率(自然出血) 1超～1.5	※年間出血率(自然出血)に換算すると12.18超～18.26
不十分	月間出血率(自然出血) 1.5超	※年間出血率(自然出血)に換算すると18.26超

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)

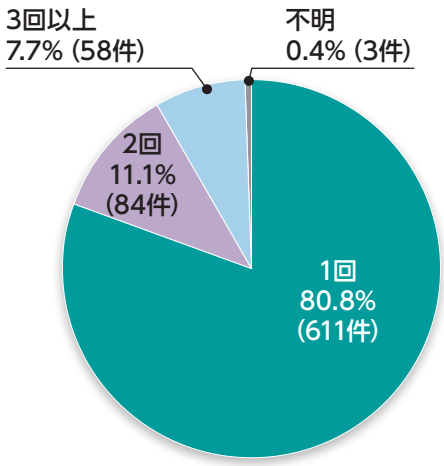
インヒビターのない期間において、出血時に治療を受けた患者は108例中85例であり、その出血エピソードは808件でした。その内訳は以下のとおりでした。

出血エピソードの内訳(インヒビターのない期間)



85例808件

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

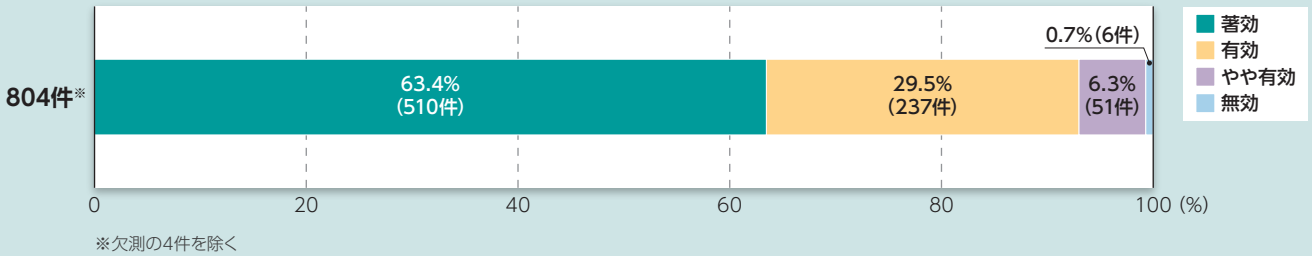
※この解析では、同一の重症度の出血が同時に数箇所の部位で発現した場合に、それらを治療するために行われた投与は、1回のみの計数とした。

■ 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)



※欠測の4件を除く

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、身長の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。

(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