

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 ——

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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)}

ヌーイック[®] 静注用250
ヌーイック[®] 静注用500
ヌーイック[®] 静注用1000
ヌーイック[®] 静注用2000
ヌーイック[®] 静注用2500
ヌーイック[®] 静注用3000
ヌーイック[®] 静注用4000
NUWIQ[®] FOR I.V. INJECTION

 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

はじめに

ヌーイック静注用〔一般名：シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）〕（以下「本剤」と記載）は、血友病A患者に対する出血の治療及び予防を目的としたBドメイン除去型（BDD）遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子製剤で、スイスのOctapharma社によって開発されました。

本剤は第四世代のBDD遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、遺伝子導入ヒト胎児由来腎細胞株HEK293F細胞により産生されます。また、精製工程において、ハムスター抗体などの動物タンパク質は使用しておらず、安定剤にヒトアルブミンも使用していません。本剤は、免疫原性が低い可能性のあるヒト由来細胞株を用いて製造した血液凝固第Ⅷ因子製剤として、血友病Aの治療で最も重篤な合併症である血液凝固第Ⅷ因子に対する中和抗体（インヒビター）の発現を最小限にする目的で開発されました。

本剤は、血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のある患者を対象とした5試験（GENA-01試験、GENA-08試験、GENA-03試験、GENA-21試験、GENA-21b試験（日本人患者を含む））及び治療歴のない患者を対象とした1試験（GENA-05試験）を評価資料として、2020年1月に承認申請を行いました。その後、2021年1月に「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として承認を取得いたしました。

なお、本剤は米国、オーストラリア及び欧州各国を含む50カ国以上でも承認されています。

本解説書では、本剤の使用に際しての注意事項などを添付文書の項目ごとに解説いたしました。本剤のご使用に際しては、本解説書をご精読くださいますようお願い申し上げます。

なお、本解説書は、承認時の情報に基づき作成しております。承認後に集積した情報に基づき添付文書を改訂する場合がございますので、最新の添付文書情報も併せてご確認いただきますようお願いいたします。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの医療用医薬品情報検索ページならびに弊社ホームページ（<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/index.html>）でご確認いただけます。

目次

4. 効能又は効果	1
6. 用法及び用量	1
7. 用法及び用量に関連する注意	2
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	6
9.1 合併症・既往歴等のある患者	6
9.5 妊婦	6
9.6 授乳婦	7
9.8 高齢者	7
11. 副作用	8
11.1 重大な副作用	10
11.2 その他の副作用	10
14. 適用上の注意	11
14.1 薬剤調製時の注意	11
14.2 薬剤投与時の注意	12
14.3 薬剤交付時の注意	12
15. その他の注意	14
15.1 臨床試験に基づく情報	14

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

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。

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

- 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。

<解 説>

本剤の「必要量 (IU) の計算式」は血友病A患者に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の用量設定に広く用いられており、WFH (World Federation of Hemophilia ; 世界血友病連盟) 及び日本血栓止血学会によるガイドラインにも示されています^{1,2)}。また、「出血エピソード及び外科手術における用量の指標」は欧州医薬品庁 (EMA) のヒト血漿由来及び遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤のcore SmPC (Summary of Product Characteristics) のガイドライン³⁾に基づき、用法・用量の包括的指針として記載されました。出血エピソード及び外科手術に際して本剤を使用する場合の、用量設定の指標としてご活用ください。

【参考文献】

- 1) Srivastava, A. et al. : Haemophilia. 2013 Jan;19(1) : e1-47
- 2) インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン. 日本血栓止血学会
インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会
- 3) Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.3, 26 July 2018)

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。[17.1.1参照]

<解 説>

PKパラメータ、患者の臨床状態及び臨床反応を考慮した国際臨床試験 (GENA-21b試験及びGENA-21試験) に基づき設定いたしました。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

<解説>

血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、一般的な留意事項として記載いたしました。

8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。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。

<解説>

血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴がある患者を対象とした臨床試験ではインヒビターの発生は認められていませんが、血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のない患者を対象とした臨床試験（GENA-05 試験）にて26.7%（28例/105例）に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの発生の報告があります。

本剤を投与しても予想した血中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、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などの適切な臨床検査を行ってください。

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。

<解説>

個々の患者の状態に応じた血液凝固第Ⅷ因子レベルを維持することが重要であるため設定いたしました。

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。

<解 説>

本剤は在宅自己注射されることが想定されるため、一般的な注意事項として記載しました。

在宅自己注射を行う場合は、本剤の溶解方法、保存方法や廃棄方法等について、患者又はその家族に十分な教育を行っていただいたうえで、在宅にて適切に投与できるかについて確認をお願いします。

また、本剤によって発現する可能性のある副作用等についても十分に説明していただき、何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡し、受診するよう指導をお願いします。

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]

<解説>

本剤の成分や他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症発現の可能性があります。これらの患者に本剤を使用する場合は、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。なお、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」）で構成されており、組成は以下のとおりです。

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)	250 IU	500 IU	1000 IU	2000 IU	2500 IU	3000 IU	4000 IU
-------------------------	-----------	-----------	------------	------------	------------	------------	------------

添加剤（1バイアル中）

精製白糖	13.5 mg
塩化ナトリウム	45 mg
L-アルギニン塩酸塩	13.5 mg
塩化カルシウム水和物	0.75 mg
クエン酸ナトリウム水和物	3 mg
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	3 mg
水酸化ナトリウム	適量

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。

<解説>

本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験を実施していません。また、妊婦に対するデータがないため、妊娠中の本剤投与に係る安全性は確立されていないことから設定いたしました。

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。

<解説>

本剤の非臨床試験では乳汁移行試験を実施していません。また、本剤の乳汁中への移行、乳児に対する影響及び乳汁産生に対する影響に係るデータがないため、授乳婦に対する本剤投与に係る安全性は確立されていないことから設定いたしました。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験において65歳以上の患者は含まれなかったこと、また一般に高齢者では、肝機能や腎機能などの生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性があるため一般的な注意事項として記載しました。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

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。

<解説>

以下に、国際臨床試験で発現した副作用一覧を示します。

海外第Ⅱ相試験（治療歴のある12～65歳の患者）にて報告された副作用一覧¹⁾

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用の発現件数
22例	0例	0%	0件

1) 社内資料：GENA-21b, GENA-01, GENA-21及びGENA-05試験（CTD 2.7.6.2）

海外第Ⅲ相試験（治療歴のある2～12歳の患者）にて報告された副作用一覧²⁾

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用の発現件数
59例	2例	3.4%	2件

器官別大分類 基本語	例数（%）	件数
神経系障害	1（1.7）	1
頭痛	1（1.7）	1
筋骨格系および結合組織障害	1（1.7）	1
背部痛	1（1.7）	1

2) Klukowska A, et al.: Haemophilia. 2016;22(2):232-239

海外第Ⅲ相試験（治療歴のない患者）にて報告された副作用一覧

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用の発現件数
108例	45例	41.7%	70件

器官別大分類 基本語	例数 (%)	件数
血液およびリンパ系障害	28 (25.9)	30
インヒビターの発生	28 (25.9)	30
免疫系障害	2 (1.9)	4
過敏症	2 (1.9)	4
皮膚および皮下組織障害	6 (5.6)	7
発疹	5 (4.6)	5
蕁麻疹	1 (0.9)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (19.4)	29
悪寒	1 (0.9)	1
発熱	20 (18.5)	28

海外第Ⅲb相試験（治療歴のある18歳以上の患者）にて報告された副作用一覧¹⁾

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用の発現件数
66例	1例	1.5%	2件

器官別大分類 基本語	例数 (%)	件数
神経系障害	1 (1.5)	1
浮動性めまい	1 (1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1
倦怠感	1 (1.5)	1

1) 社内資料：GENA-21b, GENA-01, GENA-21及びGENA-05試験（CTD 2.7.6.2）

国際共同第Ⅲb相試験（治療歴のある18歳以上の患者）にて報告された副作用一覧³⁾

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用の発現件数
58例	1例	1.7%	3件

器官別大分類 基本語	例数 (%)	件数
神経系障害	1 (1.7)	2
浮動性めまい	1 (1.7)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	1
胸痛	1 (1.7)	1

3) 社内資料：GENA-21b試験（CTD2.7.4.2）

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]

<解説>

本剤において、血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のない患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GENA-05試験）において、過敏症が2例（外国症例）報告されていますが、ショック、アナフィラキシーの報告はありません。しかし、本剤はタンパク製剤であることから、ショックやアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応が発現する可能性がありますので、十分な注意が必要です。

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)[17.1.5参照]

<解説>

国際臨床試験（評価資料）¹⁾において報告された副作用を掲載しました。

【参考文献】

- 1) 国際臨床試験（GENA-21b, GENA-01, GENA-21及びGENA-05試験）
（CTD 2.7.6.2）

Klukowska A, et al.: Haemophilia. 2016;22(2):232-239

国際臨床試験（GENA-21b試験）（CTD2.7.4.2）

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。

<解説>

注射部位の疼痛、血管痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、調製前に本剤及び添付の専用溶解液を室温に戻してから使用してください。

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）。

<解説>

本剤は凍結乾燥した製剤で、専用溶解液が添付されています。医療過誤を避けるため、添付の専用溶解液全量で溶解して使用してください。また、本剤に溶解液全量を加えた後は、泡立たないように、溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回して溶解してください。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

<解説>

他の製剤との混注や配合変化に関するデータはありません。配合変化が起こる可能性や、効果に影響する可能性がありますので、他の製剤との混注は行わないでください。

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。

<解説>

溶解後の安定性試験において、常温（15～25℃）保存で3時間は安定であることが確認されています。それ以上時間が経過した場合は、廃棄してください。

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。

<解 説>

溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性がありますので、使用後の残液は使用しないでください。

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。

<解 説>

本剤の溶解後の液は無色澄明です。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないでください。

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℃）で保存することもできる。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（250 IU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。

<解 説>

本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」ですが、患者が家庭で保存する場合は常温（15～25℃）で使用期限を超えない範囲で3カ月間（250 IUバイアルのみ1カ月間）保存することができます。

ただし、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されておらず、温度の変化が安定性に影響を与える可能性がありますので、室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないようご指導ください。

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。

<解 説>

家庭での保管に際しては、小さな子供の手の届かないところに保管するなど、患者及び保護者以外の家族が誤って使用されることを避けるため、十分注意するようご指導ください。

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存すること。

<解説>

本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存してください。

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。

<解説>

本剤にはバイアルアダプター、翼付針等の医療機器が添付されています。使用済みの医療機器の廃棄方法をご指導ください。

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。

<解 説>

本剤はVon Willebrand因子を含んでいません。Von Willebrand病の適応はないことに注意してください。

 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

【資料請求先】 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

 0120-225-591 (TEL) 0120-116-026 (FAX)