

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

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

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

Esperoct® for i.v. injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イスパロクト® 静注用 500 : 1バイアル 500国際単位(添付溶解液 4mL) イスパロクト® 静注用 1000 : 1バイアル 1000国際単位(添付溶解液 4mL) イスパロクト® 静注用 1500 : 1バイアル 1500国際単位(添付溶解液 4mL) イスパロクト® 静注用 2000 : 1バイアル 2000国際単位(添付溶解液 4mL) イスパロクト® 静注用 3000 : 1バイアル 3000国際単位(添付溶解液 4mL)
一般名	和名: ツロクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Turoctocog Alfa Pegol(Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2019年 9月20日 薬価基準収載年月日: 2019年11月19日 販売開始年月日: 2020年 1月29日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.novonordisk.co.jp">http://www.novonordisk.co.jp</a>

本IFは2020年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと略す)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広

告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	5
1. 開発の経緯.....	5
2. 製品の治療学的特性.....	5
3. 製品の製剤学的特性.....	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..	5
6. RMPの概要.....	6
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	7
1. 販売名.....	7
2. 一般名.....	7
3. 構造式又は示性式.....	7
4. 分子式及び分子量.....	7
5. 化学名(命名法)又は本質.....	7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号.....	8
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	9
1. 物理化学的性質.....	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性..	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	10
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	11
1. 剤形.....	11
2. 製剤の組成.....	11
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	12
4. 力価.....	12
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	12
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	12
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..	13
9. 溶出性.....	13
10. 容器・包装.....	13
11. 別途提供される資材類.....	14
12. その他.....	14
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	15
1. 効能又は効果.....	15
2. 効能又は効果に関連する注意.....	15
3. 用法及び用量.....	15
4. 用法及び用量に関連する注意.....	16
5. 臨床成績.....	17
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	21
2. 薬理作用.....	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	26
1. 血中濃度の推移.....	26
2. 薬物速度論的パラメータ.....	27
3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	27
4. 吸収.....	27
5. 分布.....	27
6. 代謝.....	28
7. 排泄(ラット).....	28
8. トランスポーターに関する情報.....	28
9. 透析等による除去率.....	28
10. 特定の背景を有する患者.....	28
11. その他.....	28
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	29
1. 警告内容とその理由.....	29
2. 禁忌内容とその理由.....	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	29
5. 重要な基本的注意とその理由.....	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用.....	31
8. 副作用.....	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	35
10. 過量投与.....	35
11. 適用上の注意.....	35
12. その他の注意.....	36
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	37
1. 薬理試験.....	37
2. 毒性試験.....	37
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	39
1. 規制区分.....	39
2. 有効期間.....	39
3. 包装状態での貯法.....	39
4. 取扱い上の注意点.....	39
5. 患者向け資材.....	39
6. 同一成分・同効薬.....	39
7. 国際誕生年月日.....	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日.....	39
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	39
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容.....	39
11. 再審査期間.....	39
12. 投薬期間制限に関する情報.....	39
13. 各種コード.....	40
14. 保険給付上の注意.....	40
<b>XI. 文献</b> .....	41
1. 引用文献.....	41
2. その他の参考文献.....	41
<b>XII. 参考資料</b> .....	42
1. 主な外国での発売状況.....	42
2. 海外における臨床支援情報.....	46
<b>XIII. 備考</b> .....	48

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イスパロクト® 静注用(一般名:ツロクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)、以下、「本剤」)は、本邦で既に承認されているノボエイト®の有効成分であるツロクトコグ アルファを中間体として、デンマークのノボノルディスク社が開発したペグ化遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子(rFVIII)製剤である。ツロクトコグ アルファ分子のBドメイン上のO型糖鎖に40kDaのポリエチレングリコール(PEG)を部位特異的に結合(ペグ化)させることで半減期が延長され、損傷部位でトロンピンにより活性化されるとPEGが遊離し、内因性FVIIIaと同様の分子形態であるrFVIIIaになり、止血作用を示す。

本剤は薬物動態試験において非修飾型FVIII製剤と比較して半減期の延長が確認されており、本剤の4日毎投与、さらに患者の状態に応じて、週2回又は週1回投与により効果的な定期補充療法を行うことが可能である。定期補充により定常状態におけるFVIII活性を高値に持続することで、重症患者を軽症の状態にして出血頻度を減らし、血友病性関節症の発症等を防ぐことが期待される。

第3相臨床試験において、治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者(日本人患者を含む)を対象とした主要試験(pathfinder™2)<sup>1)</sup>、治療歴のある12歳未満の小児重症型血友病A患者を対象とした小児試験(pathfinder™5)<sup>2)</sup>を実施した結果、本剤は定期補充療法及び出血時治療において有効であることが示された。また、治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者(日本人患者を含む)を対象とした手術試験(pathfinder™3)<sup>3)</sup>では、周術期の使用において有効であることが示された。一方、予測されない安全性の問題は認められなかった。

海外では、米国において2019年2月19日に、また欧州においては2019年6月20日に承認された。本邦では、2019年9月20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」の効能又は効果にて承認された。

## \* 2. 製品の治療学的特性

- 本剤の半減期は、非修飾型FVIII製剤と比較して1.6倍延長していることが確認されている<sup>8)</sup>。(「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- 本剤の定期補充療法は、第III相国際共同試験において重症型血友病A患者の出血抑制に有効性を示した<sup>9), 12)</sup>。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験」の項参照)
- 本剤50IU/kgによる週2回の定期補充療法を受けた18歳以上の重症型血友病A患者のトラフ値の推定値は3.0%(IU/dL)であった<sup>26)</sup>。(「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- 5種類の力価のバイアル(500、1000、1500、2000及び3000IU)と、いずれの製剤に対しても使用できる専用溶解液シリンジを取り揃えている。

## \* 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	(「1.6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料(具体的名称) 血液凝固第VIII因子因子活性測定の手引き	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適応上の留意事項通知	有

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
インヒビターの発生	不適切な試薬を用いた血液凝固第VIII因子活性測定に起因する過量投与	該当なし
ショック、アナフィラキシー		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
治療歴のない重症血友病A患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7088-3908試験)
治療歴のある重症血友病A患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7088-4410試験)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
市販直後調査
医療従事者向け資材の作成と提供(血液凝固第VIII因子活性測定の手引き)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 500、 イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 1000、 イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 1500、  
イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 2000、 イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 3000

#### (2) 洋名

Esperoct<sup>®</sup> for i.v. injection 500、 Esperoct<sup>®</sup> for i.v. injection 1000、 Esperoct<sup>®</sup> for i.v. injection 1500、  
Esperoct<sup>®</sup> for i.v. injection 2000、 Esperoct<sup>®</sup> for i.v. injection 3000

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Turoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

#### (3) ステム

血液凝固因子:-cog

### 3. 構造式又は示性式

PEG 化部位：

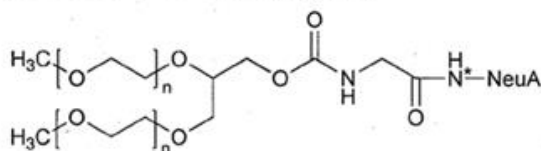
H 鎖 S750

主な糖鎖の推定構造：

H 鎖 S750

PEG-NeuA-Gal-GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式：



\*NeuAのアミノ基

C<sub>7480</sub>H<sub>11381</sub>N<sub>1999</sub>O<sub>2177</sub>S<sub>62</sub> (タンパク質部分, 2本鎖)

H 鎖 C<sub>3927</sub>H<sub>5981</sub>N<sub>1043</sub>O<sub>1161</sub>S<sub>29</sub>

L 鎖 C<sub>3553</sub>H<sub>5400</sub>N<sub>956</sub>O<sub>1026</sub>S<sub>33</sub>

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7480</sub>H<sub>11381</sub>N<sub>1999</sub>O<sub>2177</sub>S<sub>62</sub>

分子量：約216,000

### 5. 化学名(命名法)又は本質

化学名： Human coagulation factor VIII-(1-750)-(1638-1648)-peptide compound with human coagulation factor VIIIa light chain, glycosylated and pegylated (rINN)

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号  
治験成分記号：NN7088



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は無色透明の液である

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### \* 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	-80℃	36 箇月	低密度ポリエチレン (LDPE)	性状 pH 純度試験(純度) 純度試験(高分子タンパク質) 純度試験(残留物) PEG 化プロファイル 比活性 力価 含量	評価基準内
加速試験	-40℃	12 箇月	低密度ポリエチレン (LDPE)	性状 pH 純度試験(純度) 純度試験(高分子タンパク質) 純度試験(残留物) PEG 化プロファイル 比活性 力価 含量	評価基準内
苛酷試験	-20℃	3 箇月	低密度ポリエチレン (LDPE)	性状 pH 純度試験(純度) 純度試験(高分子タンパク質) 純度試験(残留物) PEG 化プロファイル 比活性 力価 含量	純度試験項目において高分子タンパク質の増加及び純度の低下等が認められた。
	5℃	4 週間	低密度ポリエチレン (LDPE)	性状 pH 純度試験(純度) 純度試験(高分子タンパク質) 純度試験(残留物) PEG 化プロファイル 比活性 力価 含量	純度試験項目において高分子タンパク質の増加及び純度の低下等が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法  
日本薬局方 一般試験法

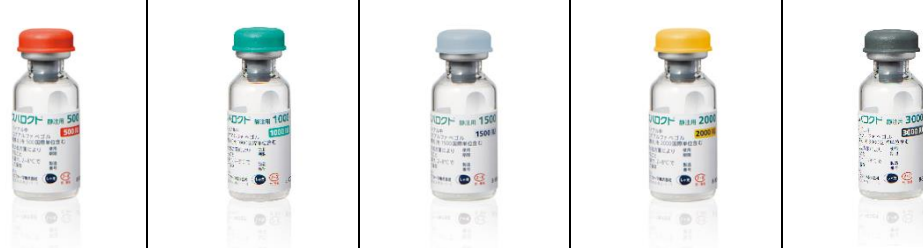

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は添付溶解液(日局:生理食塩液)に用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

製剤	イスパロクト® 静注用				
	500	1000	1500	2000	3000
規格	ツロクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え) 1バイアル中				
	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
バイアルの容量	5mL				
性状	凍結乾燥した白色の粉末である。				
外観					
	 添付溶解液シリンジ(日本薬局方 生理食塩液 4mL)				

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH(溶解時):6.9

浸透圧比(溶解時):約2 (生理食塩液に対する比、生理食塩液の浸透圧を286mOsmとして算出)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

(1 バイアル中)

製剤		イスパロクト® 静注用				
		500	1000	1500	2000	3000
有効成分	ツロクトコグアルファ ペゴル(遺伝子組換え)	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	塩化ナトリウム	36mg				
	L-ヒスチジン	6mg				
	精製白糖	12mg				
	ポリソルベート80	0.4mg				

L-メチオニン	0.22mg
塩化カルシウム水和物	1.0mg
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

(1 シリンジ中)

添付溶解液	イスパロクト® 静注用				
	500	1000	1500	2000	3000
日本薬局方 生理食塩液	4mL				

4. 力価

凝固因子活性測定法により求めるとき、表示力価を示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来たん白質(HCP)、宿主細胞由来DNA 等

(2) 目的物質由来不純物

ツロクトログ アルファ ペゴル関連不純物 等

\* 6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	30ヵ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。
加速試験	30±2℃、 75±5% RH 遮光	12ヵ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。
	40±2℃、 75±5% RH 遮光	6ヵ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
光安定性試験	25℃以下、 総照度120万lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 250W・h/m <sup>2</sup>		密封容器 (無色ガラス製バイアル)及び 二次包装材	水分 力価 不純物 等	二次包装材中に保存した製剤は 光に対して安定であった。一次包装のみの製剤は、光に対して不安定であった。

在宅自己注射にて使用する場合の保存時の安定性

保存条件/保存期間	保存形態	試験項目	結果
5°C±3°C/遮光で18ヵ月保存後 30°C±2°C/75±5%RH/遮光で12ヵ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。
5°C±3°C/遮光で27ヵ月保存後 40°C±2°C/75±5%RH/遮光で3ヵ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。

添付溶解液：

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5°C±3°C 遮光	60ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	日局	全ての項目が規格内であった。
	30°C±2°C 65±5%RH 遮光	60ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	日局	全ての項目が規格内であった。
加速試験	40°C±2°C 75±5%RH 遮光	6ヵ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	日局	全ての項目が規格内であった。

測定項目：日局試験項目に準拠

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5±3°C	48時間	密封容器 (無色ガラス製 バイアル)	水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。
30±2°C	24時間		水分 力価 不純物 等	全ての項目が規格内であった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

イスパロクト® 静注用500 ×1バイアル

イスパロクト® 静注用1000×1バイアル

イスパロクト® 静注用1500×1バイアル

イスパロクト® 静注用2000×1バイアル

イスパロクト® 静注用3000×1バイアル

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<イスパロクト<sup>®</sup> 静注用 500、1000、1500、2000、3000>

バイアル	ガラス
ゴム栓	クロロブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム、プラスチック

<添付溶解液>

シリンジ	I 型ホウケイ酸ガラス
プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
シリンジ施栓系	ブロモブチルゴム、ポリカーボネート、ポリプロピレン
ピストン棒	ポリプロピレン
バックストップ	ポリプロピレン

1 1. 別途提供される資材類

なし

1 2. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

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

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

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験(3859試験)及び治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験(3885試験)の結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

#### 注射速度について

臨床試験では、本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、投与は1～2mL/分での注射速度を規定しており、その結果、有害事象は発生しなかった。このことより、「本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。」と設定した。

#### 出血治療に関する用法及び用量

臨床試験では、すべての出血はWorld Federation of Hemophilia(WFH)ガイドラインに基づき重症度及び部位に応じて、本剤20～75国際単位/kgで治療することとされ、出血エピソードに対する治療効果が確認された。実臨床の治療では患者の年齢、治療方針及び出血の程度により、出血の治療に使用される用量を選択する必要があり、患者の状態に応じて適宜用量調節を行うことが推奨されることを踏まえ、WFHガイドラインに基づく軽度及び中等度の出血エピソードの治療に必要な投与量として、「通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」と設定した。

WFHガイドラインに基づくと、軽度及び中等度の出血エピソードの治療に必要なFVIII活性値は20～60%(国際単位/dL)であり、承認用法・用量である体重1kgあたり10～30国際単位に相当する。

#### 12歳以上の重症型血友病A患者における定期補充療法に関する用法及び用量

12歳以上の患者を対象に定期補充療法を行った3859試験では、主要期間において、本剤50国際単位/kgを4日毎に投与した(必要に応じて週2回に変更可)。また、主要期間に続き延長期間では、4日毎の定期補充療法において低出血率(延長期間参加前の6ヵ月間に出血エピソードが0～2回)であった被験者は、75国際単位/kgの7日毎投与が可能であった。

その結果、3859試験の主要期間における4日毎<sup>注)</sup>投与時の年換算出血率の中央値は1.18回/人・年、延長期間での低出血率の被験者に対する4日毎投与及び7日毎投与時の年換算出血率の中央値は共に0.00回/人・年であり、出血予防効果が示された。また、安全性に問題は認められなかった。

以上より、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり50国際単位を4日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1回体重1kg当たり50国際単位を週2回、又は1回体重1kg当たり75国際単位を週1回投与することもできる。」と設定した。

注) 患者の状態によっては週2回投与も含む。

#### 12歳未満の小児重症型血友病A患者における定期補充療法に関する用法及び用量

12歳未満の小児を対象に定期補充療法を行った3885試験では、本剤60国際単位/kgを週2回投与した(必要に応じて50～75国際単位/kgの範囲で用量調節、投与頻度の3日毎への変更可)。その結果、3885試験における週2回投与時の年換算

出血率の中央値は1.95回／人・年であった。また、安全性に問題は認められなかった。以上より、「12歳未満の小児には、通常、1回体重1kg当たり60国際単位を週2回投与する。なお、患者の状態に応じて、1回体重1kg当たり50～75国際単位を週2回又は3日毎に投与することもできる。」と設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意			
7.1 1国際単位(IU)の第VIII因子活性は健康人の血漿1mL中の第VIII因子活性に相当する。必要量は、体重1kg当たり1IUの第VIII因子の投与により血漿第VIII因子活性が2IU/dL上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。			
必要量 (IU)	= 体重 (kg)	X 血液凝固第VIII 因子の目標上昇値 (%又はIU/dL)	X 0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)]
出血症状の程度又は手術の種類に応じて必要な期間、下表に示す第VIII因子活性(%又はIU/dL)を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。			
出血エピソード及び外科手術における用量の指標			
出血の程度/ 外科手術の種類	必要な第VIII 因子活性値(%IU/dL)	投与の間隔(時間) 治療期間(日)	
<b>出血</b> <b>軽度</b> 早期の関節内出血、軽度の筋肉内 出血又は口腔内出血	20～40	12～24時間毎: 出血症状が消失するまで	
<b>中等度</b> より進行した関節内出血、筋肉内 出血又は血腫	30～60	12～24時間毎: 出血症状が消失するまで	
<b>重度又は生命を脅かす出血</b>	60～100	8～24時間毎: 危機的状況から脱するまで	
<b>外科手術</b> <b>小手術</b> 抜歯を含む	30～60	手術前1時間以内に投与。 必要に応じ24時間毎に追加投与する。治癒が得られるまで最低1日間は投与する。	
<b>大手術</b>	80～100 (手術前～術後)	目標範囲内の第VIII因子活性を達成するよう手術前1時間以内に投与。必要に応じ8～24時間毎に創傷が治癒するまで追加投与する。 引き続き7日間は、第VIII因子活性を30～60%(IU/dL)に維持できるよう追加投与する。	
7.2 定期的な投与の用法及び用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。[17.1.1、17.1.2参照]			

##### (7.1解説)

本剤の「必要量(IU)の計算式」は血友病A 患者に対するFVIII製剤の用量設定に広く用いられており、ガイドラインにも示されている<sup>4), 5)</sup>。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血液凝固第VIII因子製剤のcore SmPC(Summary of Product Characteristics)のガイドライン<sup>6)</sup>に基づき、用法・用量の包括的指針として記載されている。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、用量設定の指標として活用すること。

##### (7.2解説)

本剤を定期的に投与する場合には、患者の状態に応じて複数の用法及び用量からの選択が可能である。

本剤の第III相試験<sup>7)</sup>では、定期補充療法にて4日毎に本剤を投与し、直近6ヵ月間における出血が2回以下の被験者に対し、7日毎の投与を実施したことから、この注意を設定した。



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	対象	評価/ 参考	概要
治療歴のある患者を対象とした試験				
国際共同 第1相試験	NN7088-3776	治療歴のある、インヒビターを 保有しない成人重症型血友病 A患者26例(日本人2例を含む)	◎	単回内投与時の安全性及び薬物動 態を検討する、非盲検、用量漸増試 験
国際共同 第III相試験 (主要試験)	NN7088-3859 <sup>a)</sup> 主要期間 延長期間パート1 延長期間パート2	治療歴のある、インヒビターを 保有しない青年及び成人重症 型血友病A患者(12歳以上) 186例(日本人15例を含む)	◎	出血時投与及び定期投与における本 剤の安全性、有効性及び薬物動態を 検討する、非盲検、非対照試験
国際共同 第III相試験 (小児試験)	NN7088-3885 <sup>a)</sup> 主要期間 延長期間	治療歴のある、インヒビターを保 有しない小児重症型血友病A 患者(12歳未満)68例(日本人2 例を含む)	◎	出血時投与及び定期投与における 本剤の安全性、有効性及び薬物動 態を検討する、非盲検、非対照試験
国際共同 第III相試験 (手術試験:大手術)	NN7088-3860	3859試験の主要期間及び延 長期間において、大手術が必 要となった患者33例(日本人3 例を含む)*	◎	手術時投与における有効性及び安 全性を検討する、非盲検、非対照試 験
国際共同 第1相試験	NN7088-4033	重症型血友病A患者21例 (日本人は含まれていない)	◎**	2種類の本剤製造工程の本剤の単回 投与後の薬物動態及び安全性を検 討する、二重盲検、無作為割り付け、 クロスオーバー試験
治療歴のない患者を対象とした試験				
国際共同 第III相試験 (進行中)	NN7088-3908	治療歴のない小児重症型血 友病A患者(6歳未満)32例* (予定被験者数は125例)	○	出血時投与及び定期投与における 本剤の有効性及び安全性を検討す る、非盲検、非対照試験

◎:評価資料 ○:参考資料

\*申請のデータカットオフ時

\*\*併合データに含め、有効性と安全性の評価に用いた

<sup>a)</sup> NN7088-3859試験及びNN7088-3885試験は1つの第3相試験(NN7088-4410試験)に統合された

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験(NN7088-3776試験)<sup>8)</sup>

FVIII製剤による治療歴のある(FVIII製剤の曝露日数が150日以上)、インヒビターを保有しない18歳以上65歳以下の重症血友病A患者(FVIII活性値が1%以下)26例(日本人被験者2例を含む)を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討した。被験者が試験参加前に使用していた既存のFVIII製剤を20、50又は75 IU/kgの用量で単回投与後、4日以上以上の休薬期間をおいて、同一用量の本剤を単回投与した。

安全性について、副作用は、本剤投与後1例に1件(50 IU/kg群:頭痛)認められたが、転帰は回復とされた。

薬物動態の結果については、「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

### (3) 用量反応探索試験

該当なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

① FVIII製剤による治療歴のある、インヒビターを保有しない12歳以上の重症血友病A患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する試験[NN7088-3859試験:主要試験(主要期間、延長期間パート1及び延長期間パート2)]<sup>9)</sup>

対 象 :	FVIII製剤による治療歴のある、インヒビターを保有しない12歳以上の重症血友病A患者(FVIII活性値が1%未満)
	● 主要期間:186例
	出血時投与群:12例、定期投与群:175例
	● 延長期間パート1:150例
	出血時投与群:7例

	<p>定期投与群(無作為割り付け):55例(本剤50 IU/kgの4日毎投与:17例、本剤75 IU/kgの7日毎投与:38例)</p> <p>定期投与群:88例</p> <p>●延長期間パート2:139例</p> <p>出血時投与群:5例、定期投与群:134例</p>																			
試験方法 :	主要期間及び2つの延長期間から構成される非盲検試験																			
投与方法 :	<p>●主要期間</p> <p>被験者及び治験責任医師の判断に基づき、出血時投与群又は定期投与群に割り付けられた。出血時投与群では、出血時に出血の重症度及び部位に応じて本剤20～75 IU/kgを投与した。投与期間は6ヵ月とした。</p> <p>定期投与群では、本剤50 IU/kgを4日毎に投与(必要に応じて週2回に変更可)した。最終登録患者が50回以上の投与を受けるまでを主要期間とした。</p> <p>●延長期間パート1</p> <p>主要期間で出血時投与群に割り付けられた被験者は、出血時投与を継続した。</p> <p>主要期間で定期投与群に割り付けられた被験者は、主要期間に続き、延長期間として延長期間参加前6ヵ月間の出血が0～2回であった患者55例に対し、50 IU/kgの4日毎投与(17例)又は75 IU/kgの7日毎投与(38例)の2群に無作為割付(割付比は1:2)を行った。7日毎投与群に割り付けられた被験者は、自然出血が8週間に2回発現した場合又は入院を必要とする重度の出血が1回発現した場合、50 IU/kgの4日毎投与に移行した。主要期間の最後の6ヵ月の出血回数が3回以上、又は2回以下であっても無作為割り付けを希望しない場合には、50 IU/kgの4日毎投与を継続した。</p> <p>投与期間はいずれの群も6ヵ月とした。</p> <p>●延長期間パート2</p> <p>延長期間パート1で受けた治療を継続した。定期投与を受ける被験者は、延長期間パート1での用法・用量変更基準に従い、4日毎投与又は7日毎投与の間で変更が可能とした。</p>																			
主要評価項目	<p>FVIII インヒビター(0.6 BU以上)の発生率</p> <p>本剤の定期投与(3～4日毎投与)における年換算出血率</p>																			
主な副次評価項目	本剤の出血時治療の止血効果																			
結果 :	<p>1)定期的な投与(定期補充療法)</p> <p>主要期間の定期投与群及び延長期間パート1において無作為割り付けされた定期投与群の年換算出血率は以下のとおりであった<sup>10)</sup>。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>主要期間</th> <th colspan="2">延長期間</th> </tr> <tr> <th>50 IU/kgの4日毎<sup>注)</sup>投与(175例)</th> <th>50 IU/kgの4日毎<sup>注)</sup>投与(17例)</th> <th>75 IU/kgの7日毎投与(38例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値</td> <td>1.18</td> <td>0.00</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>四分位範囲</td> <td>0.00, 4.25</td> <td>0.00, 2.23</td> <td>0.00, 2.36</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>0.00, 28.42</td> <td>0.00, 8.49</td> <td>0.00, 26.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)週2回投与を含む</p> <p>早期に中止・脱落した患者は、1年間の出血回数を推定してABRを算出した。</p> <p>2)出血時の止血効果</p> <p>本剤の定期投与又は出血時投与を受けた、治療歴のある重症型血友病A患者において、主要期間で止血成功と評価された出血の割合(著効又は有効と評価された割合<sup>注)</sup>)は88.4%(856/968回)であった。また、924回(95.5%)は本剤の1～2回投与で止血した<sup>9)</sup>。</p> <p>注)効果判定不明を失敗として含む</p> <p>3)安全性</p> <p>主要期間開始から延長期間パート2の中間報告(治験期間:約5.5年)までに、安全性解析対象集団186例中29例(15.6%)に68件の副作用が認められた。試験期間中に1例でインヒビターの発生が認めら</p>		主要期間	延長期間		50 IU/kgの4日毎 <sup>注)</sup> 投与(175例)	50 IU/kgの4日毎 <sup>注)</sup> 投与(17例)	75 IU/kgの7日毎投与(38例)	中央値	1.18	0.00	0.00	四分位範囲	0.00, 4.25	0.00, 2.23	0.00, 2.36	範囲	0.00, 28.42	0.00, 8.49	0.00, 26.09
	主要期間		延長期間																	
	50 IU/kgの4日毎 <sup>注)</sup> 投与(175例)	50 IU/kgの4日毎 <sup>注)</sup> 投与(17例)	75 IU/kgの7日毎投与(38例)																	
中央値	1.18	0.00	0.00																	
四分位範囲	0.00, 4.25	0.00, 2.23	0.00, 2.36																	
範囲	0.00, 28.42	0.00, 8.49	0.00, 26.09																	

れた。インヒビターの発生率は0.5%であった<sup>11)</sup>。

②FVIII製剤による治療歴のある、インヒビターを保有しない12歳未満の重症型血友病A患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する試験〔NN7088-3885試験:小児試験(主要期間及び延長期間パート)]<sup>12)</sup>

対 象 :	FVIII製剤による治療歴のある、インヒビターを保有しない12歳未満の重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満) 主要期間:68例 延長期間:63例
試験方法 :	非盲検、非対照試験
投与方法 :	本剤60 IU/kgを週2回投与(投与間隔は3~4日)することとし、治験責任医師の判断により、投与間隔を3日毎に変更すること、用量を50~75 IU/kgの範囲で調整することが可能とされた。出血時には、出血部位および重症度に応じて本剤20~75 IU/kgを投与することとした。
主要評価項目	FVIIIインヒビター(0.6 BU以上)の発生率
主な副次評価項目	本剤の予防治療における年換算出血率 本剤の出血時治療の止血効果
結 果 :	1)定期的な投与(定期補充療法) 主要期間(26週間)における年換算出血率の中央値は1.95回/人・年(四分位範囲:0.00; 2.79、範囲:0.00, 45.66 <sup>注1)</sup> )であった <sup>13)</sup> 。 注)早期に中止・脱落した患者は、1年間の出血回数を推定してABRを算出した。 2)出血時の止血効果 本剤の定期投与を受けた、治療歴のある重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)において、主要期間で止血成功と評価された出血の割合(著効又は有効と評価された割合 <sup>注2)</sup> )は 78.6%(55/70回)であった。また、56回(80.0%)は本剤の1~2回投与で止血した <sup>13)</sup> 。 注)効果判定不明を失敗として含む 3)安全性 主要期間開始から延長期間の中間報告(治験期間:約4.4年)までに、安全性解析対象集団68例中10例(14.7%)に15件の副作用が認められた。最も件数の多かった副作用は、発疹1.5%(1例3件)、過敏症1.5%(1例2件)であった。試験期間中にインヒビターの発生は認められなかった <sup>14)</sup> 。

③NN7088-3859試験の主要期間及び延長期間において大手術が必要になった被験者を対象に、本剤の手術時投与における有効性及び安全性を検討する試験(NN7088-3860試験:手術試験)<sup>15)</sup>

対 象 :	NN7088-3859試験に参加中の治療歴のある重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)33例〔大手術45件(日本人患者3例4件)]
試験方法 :	非盲検、非対照試験
投与方法 :	手術開始2時間以内、かつ麻酔を含む処置の開始前に、約80~100%の血漿中FVIII活性レベルを目標に本剤を緩徐に静脈内にボラス投与することとし、50%超の血漿中FVIII活性レベルを維持するため、術前投与から12時間後に本剤の投与を考慮することとした。手術後1~6日は、50%超の血漿中FVIII活性レベルの維持を目標として、手術の種類により、治験責任医師の判断で必要に応じて投与することとした。手術後7~14日は、WFHガイドラインを参考に、治験責任医師の判断で投与することとした。なお、24時間の最大投与量は200 IU/kgとした。
主要評価項目	手術中の本剤の止血効果
主な副次評価項目	FVIIIに対するインヒビター(0.6 BU/mL以上)の発生率
結 果 :	1)周術期の止血効果 治療歴のある重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)33例において45件(日本人患者3例4

件)の大手術が行われた。45件中43件(95.6%)の大手術において、止血効果は「著効」又は「有効」と評価された<sup>16)</sup>。

#### 2)安全性

安全性解析対象集団34例中5例(14.7%<sup>注1)</sup>)に19件の副作用が認められ、最も頻度の高かった副作用は、ヘモグロビン減少5.9%<sup>注2)</sup>(2例2件)であった。試験期間中にインヒビターの発生は認められなかった<sup>17)</sup>。

注1)試験期間中、数名の患者は複数回(最大4回)手術を受けたため、計画された手術を含む48件の手術における副作用発現頻度は10.4%であった。

注2)計画された手術を含む48件の手術における副作用発現頻度は4.2%であった。

#### 2)安全性試験

「1)有効性検証試験」参照

#### (5) 患者・病態別試験

該当なし

#### \* (6) 治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

- 血液凝固第VIII因子欠乏患者を対象とし、使用実態下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の評価のため一般使用成績調査を実施している。
- NN7088-3908試験とNN7088-4410試験は、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続している。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当なし

#### (7) その他

該当なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- 乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子
- ツロクトコグ アルファ(遺伝子組み換え)
- ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- オクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- オクトコグ ベータ(遺伝子組換え)
- ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- エフラクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- ロノクトコグ アルファ(遺伝子組換え)
- オクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

<作用部位>

出血部位

<作用機序>

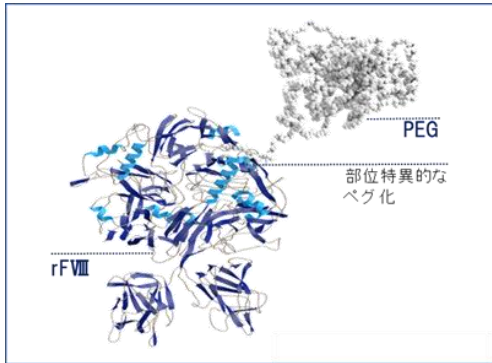
ツロクトコグ アルファ ペゴルは遺伝子組換えBドメイン切断型第VIII因子(ツロクトコグ アルファ)に、Bドメインにおける固有のO-結合型糖鎖を介して40kDaポリエチレングリコール(PEG)分子を共有結合させることで半減期を延長した遺伝子組換え血液凝固第VIII因子(rFVIII)製剤である<sup>18), 19)</sup>。

PEG化によりツロクトコグ アルファ ペゴルとクリアランス受容体間<sup>注)</sup>との相互作用が阻害されることでクリアランスが減少し、ツロクトコグ アルファ ペゴルの半減期が延長すると考えられる。

ツロクトコグ アルファ ペゴルは、出血部位でトロンビンにより活性化されると、PEG化された切断型Bドメインが切り離され活性化型rFVIII(rFVIIIa)が生成される。このrFVIIIaは、内因性のFVIIIaと構造が類似しており、rFVIIIaは、活性化血小板上で活性化型第IX因子の補因子として作用し、この複合体が第X因子の活性化を促進する。このようにツロクトコグ アルファ ペゴルを添加することにより、凝固カスケードが途切れることなく進行し、最終生成物であるフィブリンが生成され、凝固障害が改善する。

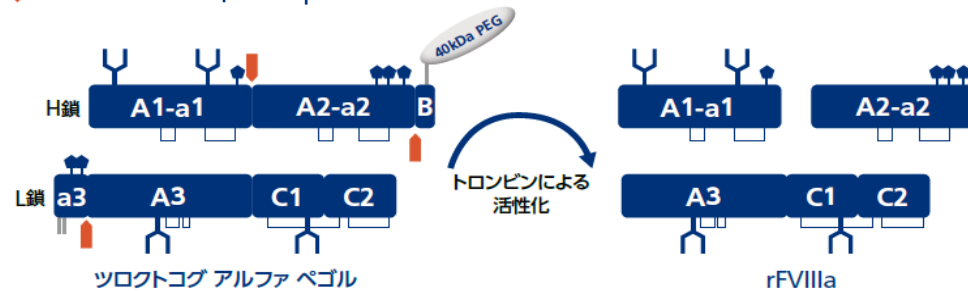
注) 低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質(LRP)、低濃度リポタンパク受容体(LDLR)および超低密度リポタンパク受容体(VLDLR)

#### ツロクトコグ アルファ ペゴルの構造



#### ツロクトコグ アルファ ペゴルの活性化

トロンビンによる切断部位 ● 硫酸化 U N-結合型糖鎖 | O-結合型糖鎖

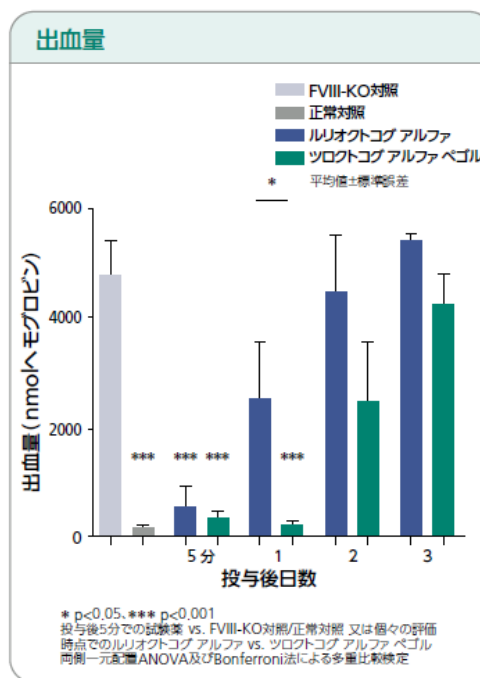
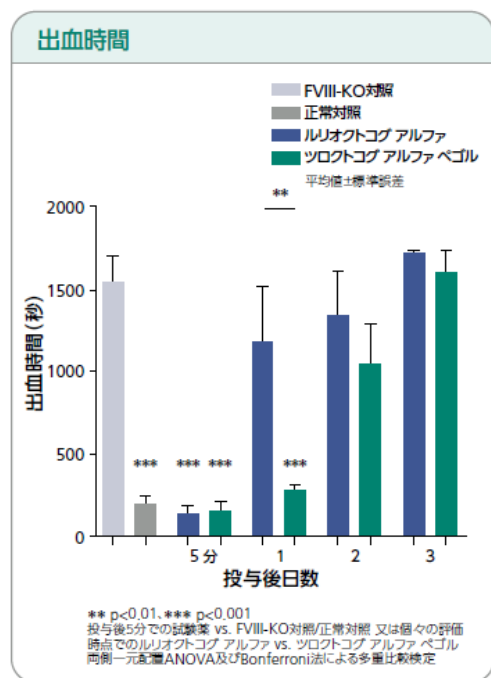


FVIIIは3つのAドメイン(A1, A2, A3)と2つのCドメイン(C1, C2)、Bドメインから構成されており、H鎖(A1-A2-B)及びL鎖(A3-C1-C2)が非共有結合により結合しています。ツロクトコグ アルファ ペゴルは切断型Bドメインを有するツロクトコグ アルファのBドメインにPEG分子が結合しており、トロンビンにより活性化されると、PEG化された切断型Bドメインが切り離され活性化型rFVIII(rFVIIIa)が生成されます。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) FVIII-KOマウスの尾出血モデルにおける止血効果<sup>18), 20)</sup>

溶媒5mL/kgをC57Blマウス(雌雄各4匹)及びFVIIIノックアウト(FVIII-KO)マウス(雌雄各6匹)に、ツロクトコグ アルファ ペゴルを200 IU/kgの用量でFVIII-KOマウス(雌雄各12匹)に、ルリオクトコグ アルファを200 IU/kgの用量でFVIII-KOマウス(雌雄各12匹)に、それぞれ尾静脈内投与した。マウスをインフルランで麻酔し、温熱パッド上で体温を維持した。尾を37°Cの生理食塩液中で10分間予熱した。投与後5分ならびに1、2及び3日に、尾先端部から4mmを切断し出血させ、出血時間及び出血量を30分間観察した。出血時間は、観察期間内におけるすべての出血エピソードの時間の総和とした。出血量は生理食塩液中のヘモグロビン濃度測定値から、ヘモグロビン量(nmol)として測定した。FVIII-KOマウスの尾出血モデルの出血時間及び出血量を正常レベルにし、投与1日後も止血効果の正常化が維持された。

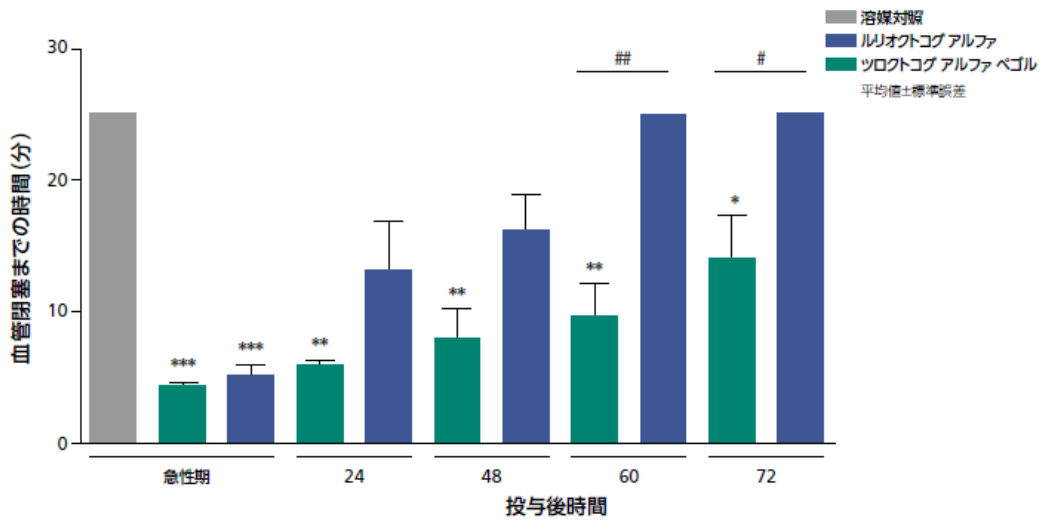


### 2) FVIII-KOマウスの塩化鉄誘発損傷モデルにおける効果持続時間<sup>21)</sup>

FVIII-KOマウス6~10匹/群にツロクトコグ アルファ ペゴル又はルリオクトコグ アルファを280 IU/kgの用量で尾静脈内投与した。対照群には溶媒を投与した。投与後5分ならびに24、48、60及び72時間に、10%塩化鉄溶液に浸したフィルターペーパーを頸動脈に3分間当てて血管損傷を惹起した。塩化鉄浸潤フィルターペーパー除去後25分間血流を記録し、血管閉塞までの時間を測定した。血管閉塞が認められなかった場合、データ上の血管閉塞時間は25分として取り扱った。

FVIII-KOマウスにおいて、ツロクトコグ アルファ ペゴル及びルリオクトコグ アルファの投与後5分の塩化鉄による損傷の観察では、いずれにおいても血管閉塞が認められ、平均血管閉塞時間はそれぞれ4.3±0.4及び5.2±0.7分であった。投与後5分ならびに24~72時間におけるツロクトコグ アルファ ペゴル投与群の平均血管閉塞時間は溶媒投与群と比較して有意に短縮した。一方、ルリオクトコグ アルファ投与群では、溶媒投与群との有意差がみられたのは投与後5分のみであった。

### 効果持続時間



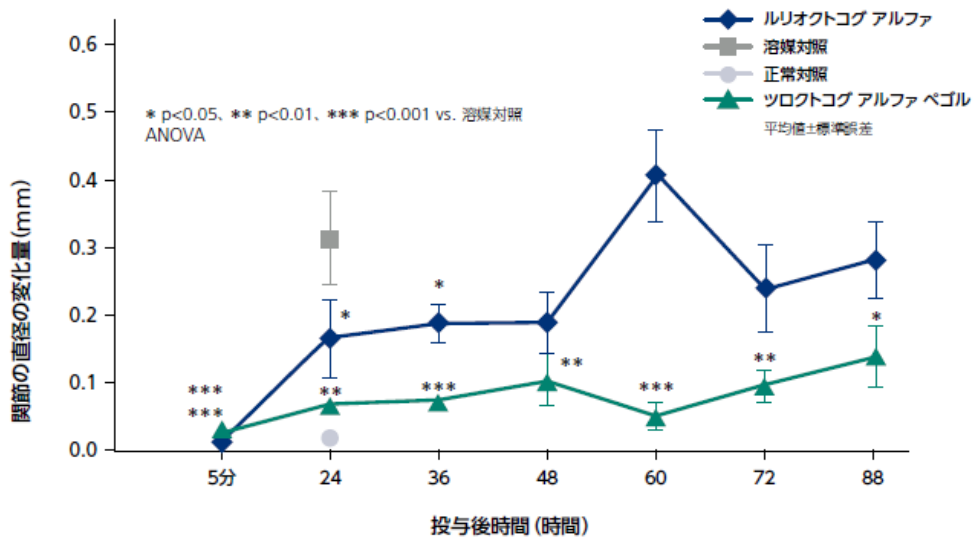
\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs. 溶媒対照  
 # p<0.05, ##p<0.01  
 個々の評価時点でのルリオクトコグ アルファ vs. ツロクトコグ アルファ ペゴル  
 Kruskal-Wallis検定及びDunn法による多重比較検定

### 3) FVIII-KOマウスの関節出血モデルにおける止血効果及び効果持続時間<sup>18), 22)</sup>

FVIII-KOマウス9~15匹/群に280 IU/kgの用量でツロクトコグ アルファ ペゴル又はルリオクトコグ アルファを尾静脈内投与した。対照群として、FVIII-KOマウス(雌雄各4匹)又はC57/Blマウス(雌雄各5匹)に溶媒を投与した。投与後5分ならびに24、36、48、60、72及び88時間に、膝関節を30G針で穿孔し出血させた。関節出血誘発後24時間にマウスを安楽死処置し関節の直径を記録した。

FVIII-KOマウスの関節出血モデルにおいて、ツロクトコグ アルファ ペゴル投与群では関節の直径の増大が溶媒投与群と比較して投与後少なくとも88時間まで有意に抑制された。

### 効果持続時間

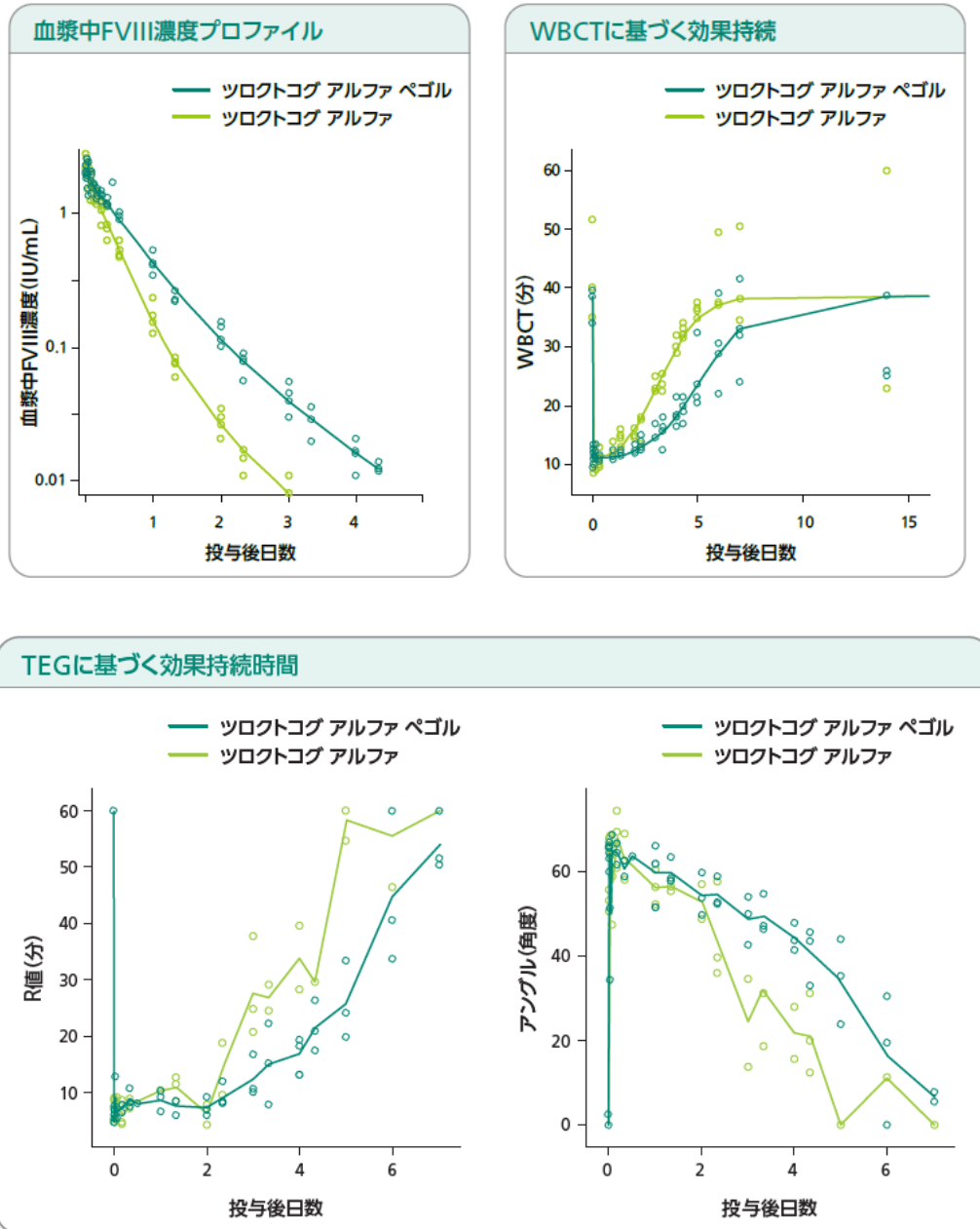


\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs. 溶媒対照  
 ANOVA

4) 血友病Aイヌにおける全血凝固時間への影響<sup>19), 23)</sup>

血友病Aイヌ3頭/群にツロクトコグ アルファ ペゴル又はツロクトコグ アルファ125 IU/kgを静脈内投与し、血漿中FVIII濃度を測定し両化合物のPKプロファイルを評価した。さらに全血凝固時間(Whole Blood Clotting Time:WBCT)及びトロンボエラストグラフィ法(TEG)プロファイルを効果の代理マーカーとして評価した。

ツロクトコグ アルファ ペゴルとツロクトコグ アルファ投与後の血漿中FVIII濃度を比較した結果、ツロクトコグ アルファ ペゴルによる血漿中FVIIIの半減期延長が示された。ツロクトコグ アルファ ペゴルとツロクトコグ アルファはいずれもWBCT値及びTEGパラメータ(R値=凝固時間、アングル=凝血塊形成)を正常化したが、ツロクトコグ アルファ ペゴルでは血漿中半減期の延長により効果持続時間が延長することが示された。

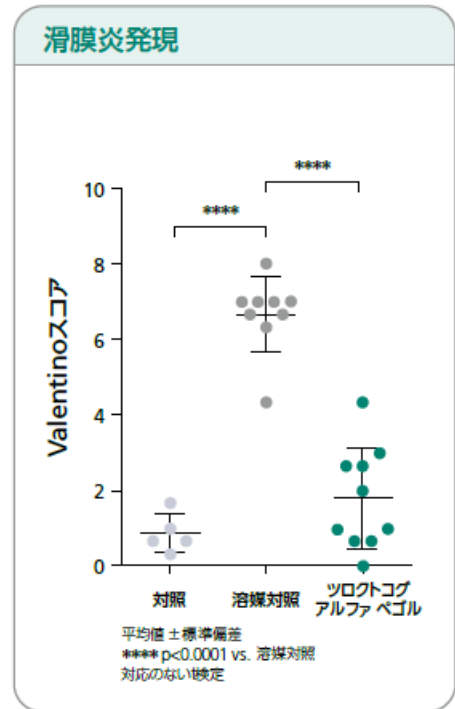
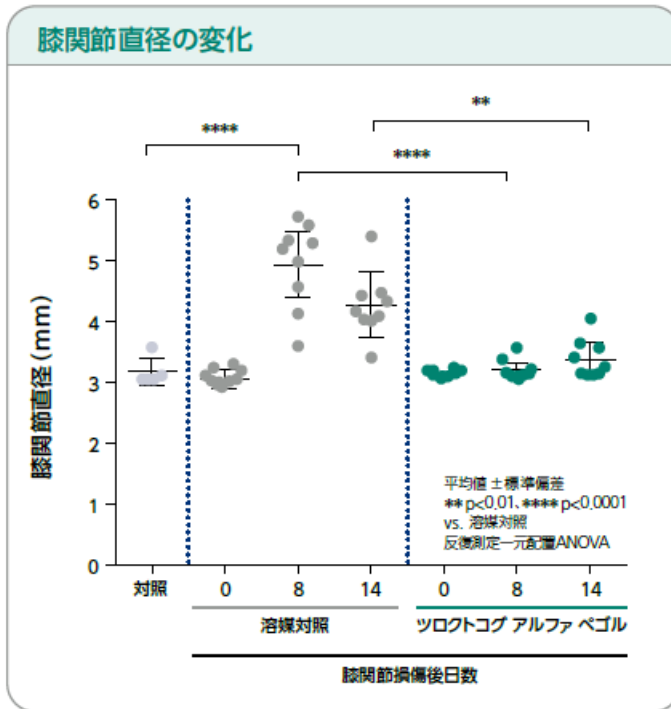




5) FVIII-KOマウスの関節出血誘発モデルにおける関節症発現への影響<sup>24)</sup>

雌雄FVIII-KOマウスに、ツロクトコグ アルファ ベゴル 500 IU/kg (n=10) 又は溶媒 (n=10) を試験0、7日に静脈内投与した後、針穿刺によって膝関節出血を誘発した。出血誘発を行わないFVIII-KOマウス (n=5) を対照群として設定した。試験0、7、8及び14日に膝関節腫脹を観察した。試験14日に対照群の膝関節及び損傷膝関節をマイクロCTでスキャンし、病理組織学的検査を実施した。マイクロCTで検知された骨変化の評点を記録し、切断面をValentinoスコア<sup>25)</sup>及び血友病性関節症スコアで病理組織学的に評価した。

FVIII-KOマウスを用いた膝関節出血モデルにおいて、ツロクトコグ アルファ ベゴル投与群では溶媒対照群に比べ膝関節の腫脹や滑膜炎発現が減少した。



(3) 作用発現時間・持続時間

<参考>

「(2) 薬効を裏付ける試験成績2)、3) 及び4)」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時

20歳以上の日本人(2例)及び外国人の重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)を対象に、本剤及び患者が試験前に使用していた非修飾型血液凝固第VIII因子製剤(血漿由来又は遺伝子組換え)を各々静脈内投与(25、50又は75IU/kg)した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>8)</sup>。

	本剤 N=24	非修飾型第VIII因子製剤 N=25	非修飾型第VIII因子製剤に対する本剤の比 (95%信頼区間)
	推定値(95% 信頼区間)		
t <sub>1/2</sub> (hours)	18.98 (16.57;21.75)	11.71 (10.23;13.40)	1.62 (1.47;1.79)
クリアランス (mL/hour/kg)	1.61 (1.37;1.90)	2.41 (2.05;2.83)	0.67 (0.55;0.81)

合成基質法

また、日本人(18歳以上:3例)及び外国人の重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)を対象に、本剤(50 IU/kg)を静脈内投与した際の年齢別薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>25), 26), 27), 28)</sup>。

	0~5 歳 N=13	6~11 歳 N=11	12~17 歳 N=3	18 歳以上 N=42
薬物動態データ セット数 <sup>注1)</sup>	13	11	5	79
回収率 <sup>注2)</sup> [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.80 (29)	1.99 (25)	2.79 (12)	2.63 (22)
最高 FVIII 活性 <sup>注2)</sup> (IU/dL)	101.2 (28)	119.6 (25)	133.2 (9)	134.4 (23)
t <sub>1/2</sub> (hours)	13.6 (20)	14.2 (26)	15.8 (43)	19.9 (34)
クリアランス (mL/hour/kg)	2.6 (45)	2.4 (40)	1.5 (43)	1.4 (32)
分布容積(mL/kg)	44.2 (34)	41.2 (25)	33.4 (10)	37.7 (27)

合成基質法、幾何平均(CV%)

注1) 12歳以上の患者では、薬物動態を複数回評価した。

注2) 12歳以上は投与後30分、12歳未満は投与後60分の評価

##### 2) 定期投与時の血液凝固第VIII因子活性値

日本人(6~11歳:2例、12~17歳:1例、18歳以上:12例)及び外国人の重症型血友病A患者(第VIII因子活性が1%未満)を対象に、本剤を定期投与した際、投与頻度及び年齢別の血漿中血液凝固第VIII因子活性の推定値は以下のとおりであった<sup>29), 30)</sup>。

	50-75 IU/kg の 週 2 回投与		50 IU/kg の 4 日毎投与 <sup>注)</sup>		75 IU/kg の 週 1 回投与	
	0~5 歳	6~11 歳	12~17 歳	18 歳以上	12~17 歳	18 歳以上
患者数	31	34	23	143	6	29
トラフ(次回投与直前)						
FVIII 値 (IU/dL, 95% 信頼区間)	1.2 (0.8;1.6)	2.0 (1.5;2.7)	2.7 (1.8;4.0)	3.0 (2.6;3.5)	0.6 (0.2;1.6)	1.3 (0.9;2.0)
投与後 30 分						
FVIII 値 (IU/dL, 95% 信頼区間)	125.0 (118.7; 131.6)	143.3 (136.8; 150.2)	125.1 (116.0; 135.0)	137.9 (133.9; 142.2)	198.0 (166.8; 235.2)	197.9 (184.2; 212.7)

合成基質法、

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

注) 週2回投与を含む

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

$t_{1/2}$ については「1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4) クリアランス

「1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 (ラット)

PEG部分を<sup>3</sup>Hで標識化したツロクトコグ アルファ ペゴル (4.1mg/kg) をラットに静脈内単回投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより組織分布を検討した。その結果、血流量に富む組織/器官において最も高い放射能が認められ、中枢神経系で最も低かった。全体として、PEGは経時的にすべての組織から消失し、それにより反復投与時にPEGは累積し続けることなく、定常状態に達することが示された。

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄（ラット）

PEG部分を<sup>3</sup>Hで標識したツロクトログ アルファ ペゴル(低用量:0.17 mg/kg又は高用量:4.1mg/kg)をラットに静脈内単回投与し、投与後のPEG部分の排泄を検討した。その結果、低用量投与群の総放射能の推定平均回収率は約104%で、63%が尿中に、33%が糞中に排泄され、投与後12週間での体内残存量は7%であった。また、高用量投与群の平均回収率は約78%で、34%が尿中に、38%が糞中に排泄され、投与後12週間での体内残存量は6%であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

### (2) 肝機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

### (3) 小児等における薬物動態

「1.血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

### (4) 高齢者等における薬物動態

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当なし

### 2. 禁忌内容とその理由

該当なし

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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した。

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

（解説）

FVIII 製剤による治療歴のある患者を対象とした臨床試験（NN7088-3859 試験）にて 2017 年 8 月 15 日時点で 1 例にインヒビター発生の報告があった。

本剤を投与しても、予想した血漿中 FVIII 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等の適切な臨床検査を行うこと。

#### 症例概要：FVIII 製剤による治療歴のある血友病 A 患者

本剤の予防治療を受けた 1 例（男性、10 歳代）において、FVIII インヒビター発生が 1 件報告された。

93 曝露日数時点で FVIII インヒビター陽性（1.3BU）となり、その 14 日後に実施された 2 回目の検査結果（1.9BU）で確定された。FVIII インヒビターの力価が低く、臨床的な影響も認められなかったことから、治験責任医師及びノボ ノルディスク社は当該被験者の治験を継続可能と判断した。約 2.5 ヶ月後に FVIII インヒビターの力価が 13.5BU に増大したため、当該被験者は治験を中止した。治験期間を通じて、当該被験者の予防治療に対する臨床反応は良好であった。

その後の担当医師との連絡により、以下の情報が得られた：治験中止後、当該被験者の出血に対する治療には第 VII 因子製剤が使用された。治験中止から約 5 ヶ月後に FVIII インヒビターは消滅し、治験前の FVIII 製剤による治療が再開された。当該被験者の治験中止後（約 3.5 年間）に、FVIII インヒビターの再発は認められていない。

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

（解説）

在宅自己注射療法（家庭療法）を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防方法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等があげられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討すること。血液凝固因子製剤の在宅自己注射時に発生が懸念される緊急性を要する有害事象として、ショック及びアナフィラキシーを含むアレルギー/過敏症反応、重症出血、不十分な止血効果、注射用量過誤などが挙げられる。在宅において、患者に何らかの有害事象が発生した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

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

(解説)

本剤投与後の FVIII 活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 試薬の種類によっては測定結果が見かけ上、低値を示すことがある(凝固一段法を用いて検討)。

「血液凝固第 VIII 因子活性測定の手引き」を参照し、測定の際には注意すること。本資材は当社ホームページ

(<https://www.novonordisk.co.jp/>)にて更新される予定であるため、確認のうえ、適切な試薬を選択して FVIII 活性測定を行うこと。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 ハムスター由来タンパク質に過敏症の既往歴のある患者

[11.1.1 参照]

(解説)

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造されている。また、製造工程においてチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体及びチャイニーズハムスター卵巣細胞由来の酵素を使用している。ハムスター由来タンパク質に過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性がある。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は直ちに適切な処置を行うこと。

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

[11.1.1 参照]

(解説)

本剤の成分や他の FVIII 製剤に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る。

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は直ちに適切な処置を行うこと。

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

#### 1 バイアル中

製 剤		イスパロクト静注用				
		500	1000	1500	2000	3000
有効成分	ソロクトグ アルファ ベゴル (遺伝子組換え)	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添 加 剤	塩化ナトリウム	36mg				
	L-ヒスチジン	6mg				
	精製白糖	12mg				
	ポリソルベート80	0.4mg				
	L-メチオニン	0.22mg				
	塩化カルシウム二水和物	1.0mg				
	水酸化ナトリウム	適量				
	塩酸	適量				
添付溶解液シリンジ(1シリンジ中)		日本薬局方 生理食塩液 4mL				
溶解後の有効成分濃度 (IU/mL)		125	250	375	500	750

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

### (2) 腎機能障害患者

該当なし

### (3) 肝機能障害患者

該当なし

### (4) 生殖能を有する患者

該当なし

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

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

(解説)

本剤は生殖発生毒性試験は実施されておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳中は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。理論的に、血液凝固第 VIII 因子製剤が人の母乳中に存在する可能性がある。

(解説)

本剤はタンパク製剤であることから、理論的に母乳中に存在する可能性があるが、ヒトでの哺乳中の児における影響は不明である。

## (7) 小児等

該当なし

## (8) 高齢者

### 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)

一般に高齢者では、肝機能や腎機能等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。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すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (2) 併用注意とその理由

該当なし

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

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

[9.1.1, 9.1.2 参照]

(解説)

FVIII 製剤による治療歴のある小児患者を対象とした臨床試験(NN7088-3885 試験)において、重篤な過敏症が 1 例(外国症例)報告されているが、ショック、アナフィラキシーの報告はない。

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、重篤なアレルギー反応の発現の可能性があり、十分な注意が必要である。

## (2) その他の副作用

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

注) [8.2 参照]

(解説)

国際共同試験(評価資料: NN7088-3776 試験、NN7088-4033 試験、NN7088-3859 試験、NN7088-3860 試験及び NN7088-3885 試験)において報告された副作用を掲載した。「1%未満」の欄は臨床試験において報告されたもので、本剤の CCDS\* に掲載されているものを記載している。

\* CCDS(Company Core Data Sheet: 企業中核データシート): 各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。



本剤の国際共同第 III 相試験にて報告された副作用一覧

国際共同第 III 相試験 (12 歳以上の小児及び成人) にて報告された副作用一覧<sup>11)</sup>

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
186例	29例	15.6%	68件

MedDRA: Version20.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
臨床検査	13(7.0)	31	関節可動域低下	1(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.2)	7	筋肉内出血	1(0.5)	1
凝固第 VIII 因子量増加	1(0.5)	7	神経系障害	5(2.7)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(2.2)	5	頭痛	3(1.6)	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.1)	2	浮動性めまい	1(0.5)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1(0.5)	1	失神寸前の状態	1(0.5)	1
血中ビリルビン増加	1(0.5)	1	血液およびリンパ系障害	3(1.6)	3
C-反応性蛋白増加	1(0.5)	1	第 VIII 因子抑制	1(0.5)	1
心電図 ST 部分上昇	1(0.5)	1	好中球減少症	1(0.5)	1
肝機能検査異常	1(0.5)	1	血小板減少症	1(0.5)	1
平均赤血球ヘモグロビン減少	1(0.5)	1	心臓障害	1(0.5)	2
平均赤血球容積減少	1(0.5)	1	洞性不整脈	1(0.5)	1
血清フェリチン減少	1(0.5)	1	洞性徐脈	1(0.5)	1
トランスアミナーゼ異常	1(0.5)	1	一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.1)	2
トランスアミナーゼ上昇	1(0.5)	1	注射部位反応	1(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	5(2.7)	8	発熱	1(0.5)	1
紅斑	1(0.5)	3	感染症および寄生虫症	2(1.1)	2
発疹	2(1.1)	3	椎間板炎	1(0.5)	1
そう痒症	1(0.5)	1	白癬感染	1(0.5)	1
紫斑	1(0.5)	1	傷害、中毒および処置合併症	2(1.1)	2
胃腸障害	3(1.6)	6	過量投与	1(0.5)	1
悪心	1(0.5)	3	製品調製過誤	1(0.5)	1
鼓腸	1(0.5)	2	肝胆道系障害	1(0.5)	1
胃炎	1(0.5)	1	肝機能異常	1(0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	5(2.7)	5	代謝および栄養障害	1(0.5)	1
関節痛	3(1.6)	3	鉄欠乏	1(0.5)	1

国際共同第 III 相試験 (12 歳未満の小児) にて報告された副作用一覧<sup>14)</sup>

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
68例	10例	14.7%	15件

MedDRA: Version20.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
傷害、中毒および処置合併症	4(5.9)	4	一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.5)	1
偶発的過量投与	1(1.5)	1	注射部位腫脹	1(1.5)	1
挫傷	1(1.5)	1	臨床検査	1(1.5)	1
薬剤誤投与	1(1.5)	1	抗第 VIII 因子抗体検査	1(1.5)	1
処置後合併症	1(1.5)	1	神経系障害	1(1.5)	1
皮膚および皮下組織障害	1(1.5)	3	浮動性めまい	1(1.5)	1
発疹	1(1.5)	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.5)	1
免疫系障害	1(1.5)	2	咳嗽	1(1.5)	1
過敏症	1(1.5)	2			
血管障害	2(2.9)	2			
血腫	1(1.5)	1			
出血	1(1.5)	1			

国際共同第 III 相試験 (12 歳以上の小児及び成人) にて報告された周産期における副作用一覧<sup>17)</sup>

調査症例数	調査手術件数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%) *	副作用の発現件数
34例	48件	5例	10.4%	19件

MedDRA: Version20.0

器官別大分類 基本語	例数(%)*	件数	器官別大分類 基本語	例数(%)*	件数
臨床検査	4(8.3)	8	処置後挫傷	1(2.1)	1
ヘモグロビン減少	2(4.2)	2	処置による低血圧	1(2.1)	1
凝固第 VIII 因子量増加	1(2.1)	1	筋骨格系および結合組織障害	2(4.2)	2
フィブリンDダイマー増加	1(2.1)	1	骨痛	1(2.1)	1
フィブリン分解産物増加	1(2.1)	1	関節腫脹	1(2.1)	1
ヘマトクリット減少	1(2.1)	1	血管障害	1(2.1)	2
赤血球数減少	1(2.1)	1	出血	1(2.1)	1
トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加	1(2.1)	1	虚血	1(2.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	3(6.3)	5	血液およびリンパ系障害	1(2.1)	1
術後貧血	1(2.1)	1	白血球減少症	1(2.1)	1
切開部位浮腫	1(2.1)	1	一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.1)	1
誤用量投与	1(2.1)	1	薬効欠如	1(2.1)	1

\* 副作用発現症例率: 調査手術件数 (48 件) での副作用発現頻度 (%)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

## 10. 過量投与

該当なし

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

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

(解説)

注射部位疼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すること。

14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。

(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る。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すること。

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

(解説)

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すること。

14.1.4 他の製剤と混合しないこと。

(解説)

他剤との混注や配合変化に関するデータはない。配合変化が起こる可能性や、効果に影響する可能性があるため、他の製剤との混注は行わないこと。

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

(解説)

本剤は溶解後、できるだけ速やかに使用すべき製剤であるが、速やかに使用できず保存が必要な場合は、細菌汚染等を防ぐため、バイアル中に保存すること。また、溶解の際に使用したバイアルアダプターとシリンジは付けたままにすること。溶解後の安定性試験において、2～8℃保存で24時間、室温(30℃以下)保存で4時間は安定であることが確認されている。それ以上時間が経過した場合や凍結した場合は、廃棄すること。

14.1.6 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(解説)

使用後の残液は、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るので、使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。

(解説)

本剤の溶解後の液は無色澄明である。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こと。

#### 14.3 薬剤交付時の注意

\*

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましい。

ただし、冷蔵庫から取り出して40℃以下で保存した場合、使用期限を超えない範囲で以下の期間内は使用できる。

・30℃を超えない場合、冷蔵庫から取り出して12ヵ月以内

・30℃を超えた場合、冷蔵庫から取り出して3ヵ月以内

(解説)

本剤の貯法は「2～8℃保存」であるが、患者が家庭で保存する場合は40℃以下で保存することができる。使用期限を超えない期間内で使用できるよう、指導すること。(「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

\* 14.3.2 冷蔵庫の外で保存した場合は、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

(解説)

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るため、室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないよう、指導すること。

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すること。

14.3.4 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

(解説)

本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭での保管に際しては、当該患者及び保護者以外の家族の誤用を避けるため、十分注意するよう指導すること。

14.3.5 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

(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る。使用済みの医療機器の廃棄方法を指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

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 因子を含んでいない。von Willebrand 病の適応はないことに注意すること。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>31)</sup>

ツロクトコグ アルファ ペゴル100、500及び2500 IU/kgの週2回投与による雄性カニクイザルを用いた2週間反復投与毒性試験において、安全性薬理評価項目〔血圧(カフ)、心電図(固定四肢誘導)、呼吸数(数及び深度)、神経学的/中枢神経系評価項目(行動、神経学的ならびに自律神経系の測定)及び尿検査〕を組み込み検討した。最高用量である2500 IU/kgまでの用量で、いずれの評価項目にも影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>32)</sup>

動物種	性別、匹数	投与経路	投与量 (IU/kg)	概略の致死量 (IU/kg)	主な所見
ラット (Wistar系)	雄各3 (対照群計6)	静脈内	0、20000、25000	>25000	20000 IU/kg投与群の1例に肺の大血栓形成がみられたが、本所見は試験操作又は過剰な薬理作用に起因すると考えられた。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>31)、33)、34)、35)</sup>

動物種	性別、匹数	投与期間 投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量 (IU/kg/2日)	主な所見
ラット (Wistar系)	雌雄各10 (2週間)	2又は4週間 (1回/2日) + 3週間 回復期間 (2週間)	0 100 500 2500 2500	2500 (IU/kg/2日)	局所又は全身毒性は認められなかった。投与後、全用量群の動物の大多数に中和抗体の形成が認められ、時間と共に曝露量が減少した。
Rowettヌードラット	雌雄各18 (回復) 雌雄各9	26週間 (1回/4日) + 26週間 回復期間 (0、1200 IU/kg群) 静脈内	0 50 150 500 1200	1200 (IU/kg/4日)	投与に関連した有害性所見は認められなかった。全用量群の雄及び150及び500 IU/kg群の雌において、ツロクトコグ アルファ ペゴルの薬理作用に起因すると予測されるAPTTの短縮が認められた。
Rowettヌードラット	雌雄各21 (回復) 雌雄各12	52週間 (1回/4日) + 12週間 回復期間 (0、1200 IU/kg群) 静脈内	0 50 150 500 1200	1200 (IU/kg/4日)	投与に関連した有害性所見は認められなかった。500及び1200 IU/kg投与群の雌雄において、ツロクトコグ アルファ ペゴルの薬理作用に起因すると予測されるAPTTの短縮が認められた。
カニクイザル	雄5 (回復) 雄3	2週間 (1回/3日) + 4週間 回復期間 静脈内	0 100 500 2500 (IU/kg/3日)	2500 (IU/kg/3日)	100 IU/kg以上の群で投与部位の出血、損傷又は腫脹が認められたが、投与操作に関連するものであり、ツロクトコグ アルファ ペゴル投与に関連した有害性所見は認められなかった。抗薬物抗体が11～15日後に全用量で認められた。このことと一致して、500及び2500 IU/kg群ではAPTTの延長が認められ、2500 IU/kg群の回復群の1例が後天性の血友病様変化により死亡したが、これらはいずれもツロクトコグ アルファ ペゴルの免疫原性に関連した変化と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験<sup>36)</sup>

動物種	性別、 匹数	投与経路	試験方法	主な所見
ウサギ (ニュージラ ンド白色種)	雄 各4	静脈内 動脈内 静脈周囲	0、500 IU/mL を0.15 mL 単回投与	静脈内投与後で数例に極微な炎症反応及び出血や、 動脈内投与部位での炎症変化及び出血の発現率・重 症度が高くなる傾向が対照群と比較して確認されたも の、いずれの変化も軽度であり、臨床において使用 可能と考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤 : 生物由来製品、処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋により使用すること  
有効成分 : 生物由来成分

### 2. 有効期間

30ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

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

### \* 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

その他の患者向け資料

- 患者用注意文書「イスパロクト®静注用を注射される方へ」  
「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2019年2月19日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イスパロクト® 静注用 500	2019年9月20日	30100AMX00229000	2019年11月19日	2020年1月29日
イスパロクト® 静注用 1000		30100AMX00230000		
イスパロクト® 静注用 1500		30100AMX00231000		
イスパロクト® 静注用 2000		30100AMX00232000		
イスパロクト® 静注用 3000		30100AMX00233000		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中である。

#### 11. 再審査期間

8年(2019年9月20日から2027年9月19日)

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則(保険医療機関及び保険医療担当療養規則)に基づき、2020年11月末日までは最低限14日に1回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

### 13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	H1OT(9桁)番号
イスパロクト® 静注用 500	6343454D1025	629905101	199051501
イスパロクト® 静注用 1000	6343454D2021	629905201	199052201
イスパロクト® 静注用 1500	6343454D3028	629905301	199053901
イスパロクト® 静注用 2000	6343454D4024	629905401	199054601
イスパロクト® 静注用 3000	6343454D5020	629905501	199055301

### \* 14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤は、遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

(令和元年11月18日保医発1118第1号)



## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1 Giangrande P. et al.:Thromb Haemost. 2017;117(2):252-61 (PMID:27904904)
- 2 Meunier S. et al.:Thromb Haemost. 2017;117(9):1705-13 (PMID:28692108)
- 3 Hampton K. et al.:Haemophilia. 2017 ;23(5):689-96, (PMID:28470862)
- 4 Srivastava, A. et al.:Haemophilia. 2013;19(1):e1-47 (PMID:22776238)
- 5 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
- 6 Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.2, 28 January 2016)
- 7 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.4)
- 8 社内資料:第 I 相試験(NN7088-3776 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD5.3.3.2)
- 9 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD5.3.5.2)
- 10 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.5.4.3)
- 11 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.5)
- 12 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3885 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD5.3.5.2)
- 13 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3885 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.3.2)
- 14 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3885 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.8)
- 15 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3860 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD5.3.5.2)
- 16 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3860 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.3.3)
- 17 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3860 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.6)
- 18 Stennicke H.R. et al.:Blood. 2013 ;121(11):2108-16 (PMID:23335368)
- 19 Agersø H. et al.:Haemophilia. 2012 ; 18(6):941-7 (PMID:22812621)
- 20 社内資料:血友病 A 尾出血モデルにおける止血効果延長
- 21 社内資料:血友病 A 塩化鉄誘発損傷モデルにおける効果
- 22 社内資料:血友病 A 関節出血モデルにおける止血効果の延長
- 23 社内資料:血友病 A イヌにおける薬力学及び薬物動態試験
- 24 社内資料:血友病 A 膝関節出血誘発モデルにおける関節症発現への影響
- 25 社内資料:第 I 相試験(NN7088-3776 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.3)
- 26 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.3)
- 27 社内資料:第 I 相試験(NN7088-4033 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.3)
- 28 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3885 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.3)
- 29 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3859 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.3.3)
- 30 社内資料:第 III 相試験(NN7088-3885 試験)(2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.3.3)
- 31 社内資料:カニクイザルにおける 2 週間反復投与毒性試験(209350)
- 32 社内資料:ラットにおける単回投与毒性試験(212344)
- 33 社内資料:ラットにおける 2 週間反復投与毒性試験(209355)
- 34 社内資料:ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験(212512)
- 35 社内資料:ラットにおける 52 週間反復投与毒性試験(213109)
- 36 社内資料:ウサギにおける局所刺激性試験(211273)

### 2. その他の参考文献

該当なし

## X II. 参考資料

### \* 1. 主な外国での発売状況

2020年6月現在、米国及びドイツを含む世界6ヵ国で販売されている。

#### (1) 米国の添付文書(2019年10月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2020年2月																
販売名	ESPEROCT®	剤形規格	ESPEROCT® is available as a lyophilized powder in single-dose vials of dosage strengths at 500, 1000, 1500, 2000 and 3000 IU per vial.																
効能又は効果	<p>ESPEROCT® [antihemophilic factor (recombinant), glycopegylated-exei] is a recombinant DNA-derived coagulation Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>On-demand treatment and control of bleeding episodes</li> <li>Perioperative management of bleeding</li> <li>Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes</li> </ul> <p><u>Limitation of Use:</u> ESPEROCT® is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p>																		
用法及び用量	<p><b>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>For intravenous infusion after reconstitution only.</b></p> <p><b>2.1. Dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosage and duration of treatment depend on the severity of the Factor VIII deficiency, on the location and extent of bleeding, and on the patient's clinical condition. Careful monitoring of replacement therapy is necessary in cases of major surgery or life-threatening bleeding episodes.</li> <li>Each vial of ESPEROCT® contains the labeled amount of recombinant Factor VIII in international units (IU). One IU of Factor VIII activity corresponds to the quantity of Factor VIII in one milliliter of normal human plasma. The calculation of the required dosage of Factor VIII is based on the empirical finding that one IU of Factor VIII per kg body weight raises the plasma Factor VIII activity by two IU/dL.</li> </ul> <p><u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u> Table 1 can be used to guide dosing of ESPEROCT® for treatment of bleeding episodes.</p> <p><b>Table 1: Dosing of ESPEROCT® to Control Bleeding Episodes</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of bleeding</th> <th>Adolescents/Adults ≥12 years Dose (IU/kg)</th> <th>Children &lt;12 years Dose (IU/kg)</th> <th>Additional doses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Minor</b> Early hemarthrosis, mild muscle bleeding, or oral bleeding</td> <td>40</td> <td>65</td> <td>One dose should be sufficient</td> </tr> <tr> <td><b>Moderate</b> More extensive hemarthrosis, muscle bleeding, or hematoma</td> <td>40</td> <td>65</td> <td>An additional dose may be administered after 24 hours</td> </tr> <tr> <td><b>Major</b> Life- or limb-threatening hemorrhages, gastro-intestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures</td> <td>50</td> <td>65</td> <td>Additional dose(s) may be administered approximately every 24 hours</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Perioperative Management</u> The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. A guide for</p>			Type of bleeding	Adolescents/Adults ≥12 years Dose (IU/kg)	Children <12 years Dose (IU/kg)	Additional doses	<b>Minor</b> Early hemarthrosis, mild muscle bleeding, or oral bleeding	40	65	One dose should be sufficient	<b>Moderate</b> More extensive hemarthrosis, muscle bleeding, or hematoma	40	65	An additional dose may be administered after 24 hours	<b>Major</b> Life- or limb-threatening hemorrhages, gastro-intestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures	50	65	Additional dose(s) may be administered approximately every 24 hours
Type of bleeding	Adolescents/Adults ≥12 years Dose (IU/kg)	Children <12 years Dose (IU/kg)	Additional doses																
<b>Minor</b> Early hemarthrosis, mild muscle bleeding, or oral bleeding	40	65	One dose should be sufficient																
<b>Moderate</b> More extensive hemarthrosis, muscle bleeding, or hematoma	40	65	An additional dose may be administered after 24 hours																
<b>Major</b> Life- or limb-threatening hemorrhages, gastro-intestinal bleeding, intracranial, intra-abdominal or intrathoracic bleeding, fractures	50	65	Additional dose(s) may be administered approximately every 24 hours																

dosing with ESPEROCT® during surgery (perioperative management) is provided in Table 2 below.

**Table 2: Dosing for Perioperative Management with ESPEROCT®**

Type of surgery	Adolescents/Adults ≥12 years Pre-operative Dose (IU/kg)	Children <12 years Pre-operative Dose (IU/kg)	Additional Doses
<b>Minor</b> Including tooth extraction	50	65	Additional dose(s) can be administered after 24 hours if necessary
<b>Major</b> Intracranial, intra-abdominal, intrathoracic, or joint replacement surgery	50	65	Additional doses can be administered approximately every 24 hours for the first week and then approximately every 48 hours until wound healing has occurred

Routine Prophylaxis

Adults and adolescents (≥ 12 years): The recommended starting dose is 50 IU of ESPEROCT® per kg body weight every 4 days. This regimen may be individually adjusted to less or more frequent dosing based on bleeding episodes.

Children (< 12 years): A dose of 65 IU of ESPEROCT® per kg body weight twice weekly. This regimen may be individually adjusted to less or more frequent dosing based on bleeding episodes.

- ESPEROCT® also may be dosed to achieve a specific target Factor VIII activity level, depending on the severity of hemophilia, for on-demand treatment/control of bleeding episodes or perioperative management. To achieve a specific target Factor VIII activity level, use the following formula:

$$Dosage (IU) = Body Weight (kg) \times Desired Factor VIII Increase (IU/dL or \% normal) \times 0.5$$

- Base the dose and frequency of ESPEROCT® on the individual clinical response. Patients may vary in their pharmacokinetic and clinical responses.

- If monitoring of Factor VIII activity is performed, use a chromogenic or one-stage clotting assay appropriate for use with ESPEROCT® [see Warnings and Precautions (5.3)].

(2) 欧州の添付文書 (SPC) (2020年3月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2019年9月
販売名	Esperoct 500 IU powder and solvent for solution for injection Esperoct 1000 IU powder and solvent for solution for injection Esperoct 1500 IU powder and solvent for solution for injection Esperoct 2000 IU powder and solvent for solution for injection Esperoct 3000 IU powder and solvent for solution for injection	剤形規格	Powder and solvent for solution for injection. After reconstitution, 1mL of solution of 500IU, 1000IU, 1500IU, 2000IU and 3000IU contains approximately 125IU, 250IU, 375IU, 500IU and 750IU turoctocog alfa pegol, respectively.
効能又は効果	<b>4.1 Therapeutic indications</b> Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).		

<p>用法及 び用量</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia.</p> <p><u>Previously untreated patients</u></p> <p>The safety and efficacy of Esperoct in previously untreated patients have not yet been established.</p> <p><u>Treatment monitoring</u></p> <p>During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII activity levels is advised to guide adjustments of the dosing regimen of Esperoct, if needed. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and incremental recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, monitoring of the factor VIII substitution therapy by measurement of plasma factor VIII activity is necessary.</p> <p>The factor VIII activity of Esperoct can be measured using the conventional factor VIII assays, the chromogenic assay and the one-stage assay.</p> <p>When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay.</p> <p>When using a one-stage clotting assay some silica based reagents should be avoided as they cause underestimation. Also there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to Ph. Eur. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The dose, dosing interval and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding, on the targeted factor VIII activity level and the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which is related to the current WHO concentrate standard for factor VIII products. The activity of factor VIII in plasma is expressed either as percentage (relative to normal human plasma level) or in International Units per dL (relative to the current International Standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of human plasma.</p> <p><u>On demand treatment and treatment of bleeding episodes</u></p> <p>The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dL.</p> <p>The required dose is determined using the following formula:</p> <p>Required units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dL) x 0.5 (IU/kg per IU/dL).</p> <p>The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.</p> <p>Guidance for the dosing of Esperoct for the on-demand treatment and treatment of bleeding episodes is provided in table 1. Plasma factor VIII activity levels should be maintained at or above the described plasma levels (in IU per dL or % of normal). For treatment of bleeds a maximum single dose of Esperoct at 75 IU/kg and a maximum total dose of 200 IU/kg/24 hours may be administered.</p>
--------------------	---

**Table 1 Guidance for treatment of bleeding episodes with Esperoct**

Degree of haemorrhage	Factor VIII level required (IU/dL or % of normal) <sup>a</sup>	Frequency of doses (hours)	Duration of therapy
<b>Mild</b> Early haemarthrosis, mild muscle bleeding or mild oral bleeding	20–40	12–24	Until the bleeding is resolved
<b>Moderate</b> More extensive haemarthrosis, muscle bleeding, haematoma	30–60	12–24	Until the bleeding is resolved
<b>Severe or life-threatening haemorrhages</b>	60–100	8–24	Until the threat is resolved

<sup>a</sup> The required dose is determined using the following formula:

Required units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dL) x 0.5 (IU/kg per IU/dL).

Perioperative management

The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. A maximum single dose of Esperoct at 75 IU/kg and a maximum total dose of 200 IU/kg/24 hours may be administered. The frequency of doses and duration of therapy should always be individually adjusted based on individual clinical response.

Table 2 includes general recommendation for dosing of Esperoct for perioperative management.

Consideration should be given to maintain a factor VIII activity at or above the target range.

**Table 2 Guidance for dosing of Esperoct for perioperative management**

Type of surgical procedure	Factor VIII level required (%) (IU/dL) <sup>a</sup>	Frequency of doses (hours)	Duration of therapy
<b>Minor surgery</b> Including tooth extraction	30–60	Within one hour before surgery Repeat after 24 hours if necessary	Single dose or repeat injection every 24 hours for at least 1 day until healing is achieved
<b>Major surgery</b>	80–100 (pre- and post-operative)	Within one hour before surgery to achieve factor VIII activity within the target range Repeat every 8 to 24 hours to maintain factor VIII activity within the target range	Repeat injection every 8 to 24 hours as necessary until adequate wound healing is achieved Consider to continue therapy for another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dL)

<sup>a</sup> The required dose is determined using the following formula:

Required units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) (IU/dL) x 0.5 (IU/kg per IU/dL).

*Prophylaxis*

The recommended starting dose is 50 IU of Esperoct per kg body weight every 4 days.

The maximum single dose is 75 IU/kg.

Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved factor VIII levels and individual bleeding tendency.

<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The dose in adolescents (12 years and above) is the same as for adults.</p> <p>In children below 12 years long-term safety has not been established.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Esperoct is for intravenous use.</p> <p>Esperoct should be administered by intravenous injection (over approximately 2 minutes) after reconstitution of the powder with 4 mL supplied solvent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection).</p> <p>For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p>
---

**本邦における効能又は効果、用法及び用量**

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

**\* 2. 海外における臨床支援情報**

**(1) 妊婦等への投与に関する情報**

<p>米国の添付文書 (2019年10月)</p>	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data with ESPEROCT® use in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with ESPEROCT®. It is unknown whether ESPEROCT® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect fertility.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of ESPEROCT® in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ESPEROCT® and any potential adverse effects on the breastfed infant from ESPEROCT® or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州の添付文書 (SPC) (2020年3月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p>Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書</p>	<p>オーストラリアでは承認されていないため、妊婦への投与に関する情報なし。</p>

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.5 妊婦**

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

**9.6 授乳婦**

授乳中は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。理論的に、血液凝固第 VIII 因子製剤が人の母乳中に存在する可能性がある。

(2) 小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2019年10月)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and efficacy were evaluated in 93 previously treated pediatric patients &lt;18 years of age, who received at least one dose of ESPEROCT; all received routine prophylaxis [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. Thirty-four (34) of these subjects (36.6%) were 1 to &lt;6 years of age; 34 subjects (36.6%) were 6 to &lt;12 years of age; and 25 subjects (27%) were 12 to &lt;18 years of age.</p> <p>Pharmacokinetic parameters were evaluated for 27 of these subjects who were treated with ESPEROCT® [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>No difference in the safety profile of ESPEROCT® was observed between previously treated pediatric subjects and adult subjects. Pharmacokinetic studies in children &lt;12 years of age demonstrated higher clearance, a shorter half-life, and lower incremental recovery of Factor VIII compared to adults, but the pharmacokinetic parameters are comparable between young children (1-&lt;6 years) and older children (6-&lt;12 years). Because clearance (per kg body weight) is higher in children (&lt;12 years), a higher dose and more frequent dosing may be needed in this population [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>欧州の添付文書 (SPC) (2020年3月)</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The dose in adolescents (12 years and above) is the same as for adults.</p> <p>In children below 12 years long-term safety has not been established.</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><u><i>Paediatric population</i></u></p> <p>The listed warnings and precautions apply both to adults and adolescents (12-18 years).</p>

本邦では、小児への投与に関する使用上の注意の記載はない。

### **XⅢ. 備考**

\* その他の関連資料

- 患者用注意文書

[https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nipro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Esperoct\\_UM1.pdf](https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nipro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Esperoct_UM1.pdf)

(「溶解方法説明書」に含まれている)





製造販売元  
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
[www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)



SAS-0520-0033

イスバロクト®及び Esperoct®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

## 新旧対照表

イスパロクト®静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000 及び同静注用 3000 の「医薬品インタビューフォーム」(2020 年 8 月改訂(第 2 版))において、参照していた URL が変更されたため、下記のとおり新しい URL に変更させていただきます。

	頁	旧	新
48	X III. 備考 その他の関連資料 患者用注意文書	<a href="https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Esperoct_UM1.pdf">https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Esperoct_UM1.pdf</a> (「溶解方法説明書」に含まれている)	<a href="https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/esperoct/Esperoct_UM1.pdf">https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/esperoct/Esperoct_UM1.pdf</a> (「溶解方法説明書」に含まれている)