

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 2013に準拠して作成

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤

レフィキシア[®] 静注用 500
レフィキシア[®] 静注用 1000
レフィキシア[®] 静注用 2000Refixia[®]

ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レフィキシア [®] 静注用 500: 1バイアル 500国際単位 レフィキシア [®] 静注用 1000: 1バイアル 1000国際単位 レフィキシア [®] 静注用 2000: 1バイアル 2000国際単位 [専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4mL 添付]
一般名	和名: ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: nonacog bata pegol (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日: 2018年7月2日 薬価基準収載年月日: 2018年8月29日 発売年月日: 2018年11月1日
開発・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 http://www.novonordisk.co.jp

本IFは、2018年7月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方法から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② 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。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
1. 開発の経緯	1	7. 相互作用	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8. 副作用	23
II. 名称に関する項目	2	9. 高齢者への投与	25
1. 販売名	2	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	26
2. 一般名	2	11. 小児等への投与	26
3. 構造式又は示性式	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 分子式及び分子量	2	13. 過量投与	26
5. 化学名(命名法)	2	14. 適用上の注意	26
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	15. その他の注意	27
7. CAS 登録番号	2	16. その他	28
III. 有効成分に関する項目	3	IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理試験	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 毒性試験	29
3. 有効成分の確認試験法	3	X. 管理的事項に関する項目	31
4. 有効成分の定量法	3	1. 規制区分	31
IV. 製剤に関する項目	4	2. 有効期間又は使用期限	31
1. 剤形	4	3. 貯法・保存条件	31
2. 製剤の組成	4	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
3. 注射剤の調製法	5	5. 承認条件等	36
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	6. 包装	36
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	7. 容器の材質	36
6. 溶解後の安定性	6	8. 同一成分・同効薬	37
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	9. 国際誕生年月日	37
8. 生物学的試験法	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	11. 薬価基準収載年月日	38
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	12. 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	38
11. 力価	6	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	14. 再審査期間	38
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
14. その他	6	16. 各種コード	38
V. 治療に関する項目	7	17. 保険給付上の注意	38
1. 効能又は効果	7	XI. 文 献	39
2. 用法及び用量	7	1. 引用文献	39
3. 臨床成績	7	2. その他の参考文献	39
VI. 薬効薬理に関する項目	10	XII. 参考資料	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	1. 主な外国での発売状況	40
2. 薬理作用	10	2. 海外における臨床支援情報	43
VII. 薬物動態に関する項目	15	XIII. 備考	45
1. 血中濃度の推移・測定法	15	その他の関連資料	45
2. 薬物速度論的パラメータ	16		
3. 吸 収	16		
4. 分 布	16		
5. 代 謝	17		
6. 排 泄	17		
7. トランスポーターに関する情報	18		
8. 透析等による除去率	18		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19		
1. 警告内容とその理由	19		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19		
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19		
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19		
5. 慎重投与内容とその理由	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) は、血液凝固第 IX 因子 (FIX) の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。

FIX は血液凝固に必須である。第 XIa 因子または組織因子 / 活性化型血液凝固第 VII 因子 (TF/FVIIa) 複合体により活性化された活性化型 FIX (FIXa) は、活性化血小板膜上でその他の補因子 [活性化型血液凝固第 VIII 因子 (FVIIIa) など] とともに作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は血液凝固第 X 因子 (FX) を活性化型 FX (FXa) に変換する。引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。

血友病 B 患者の治療の基本は、このような作用機序に基づき止血に必要な分量の FIX を投与する補充療法である。ノボノルディスク社は、長い半減期と、全般的な薬物動態プロファイルを改善することにより治療の有用性を高め、治療の負担を軽減することを目的としてペグ化遺伝子組換え型 FIX 製剤: レフィキシア® 静注用 [一般名: ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)] (以下、「本剤」) を開発した。

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株に発現させた遺伝子組換え FIX 分子であり、製造工程にヒト又はその他の動物由来成分を含まない。部位特異的な糖鎖ポリエチレングリコール (PEG) 化により FIX の活性化ペプチドに 40kDa の PEG 分子が共有結合し、本タンパク質の半減期が延長する。血液凝固過程で FIX が活性化されると、PEG 分子が結合した活性化ペプチドが切断され、内因性の FIXa と同じ構造となる。

本剤の開発プログラムにおいては、2009 年 8 月に重症型血友病 B 患者を対象とした第 I 相臨床試験 (NN7999-3639 試験) が開始され、2011 年 4 月に本邦を含む海外 15 カ国が参加する重症型血友病 B 患者を対象とした国際共同第 III 相主要試験 (NN7999-3747 試験) が開始された。

本剤は米国及び欧州において各々 2017 年 5 月及び 2017 年 6 月に承認を取得した。本邦では、2017 年 7 月に製造販売承認申請を行い、2018 年 7 月 2 日に「血液凝固第 IX 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・製剤学的特性

- 本剤は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 (rFIX) を修飾 (ペグ化) することで半減期を延長させた FIX 製剤である。(10 ページ参照)
 - 本剤の定期補充療法は、血友病 B 患者 (FIX 活性 2% 以下) の出血抑制に有効性を示した。また、出血時の治療においても有効であることが示された。(8~9 ページ参照)
 - 本剤は周術期の止血に有効であることが示された。[青少年及び成人]。(9 ページ参照)
 - 治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象 115 例 (日本人 11 例を含む) 中 7 例 (6.0%) に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。(承認時) (23~25 ページ参照)
- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レフィキシア®静注用 500、レフィキシア®静注用 1000、レフィキシア®静注用 2000

(2) 洋名

Refixia®500、Refixia®1000、Refixia®2000

(3) 名称の由来

Refixia : “Recombinant factor IX”に由来する

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

本質:

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体(分子量:約 98,000)であり、Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖(合計の平均分子量:約 42,000)がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。糖タンパク質部分は、415 個のアミノ酸からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{2041}H_{3114}N_{558}O_{641}S_{25}$ (タンパク質部分)

5. 化学名(命名法)

Blood-coagulation factor IX (synthetic human isoform), 40-kilodalton PEGylated

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号: NN7999、N9-GP

7. CAS 登録番号

1175512-71-6

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～微黄色の澄明の液である。

(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

	保存条件	保存形態	実施期間	結果
長期保存試験	-80±10℃	ポリエチレンテレフタレート容器	24 カ月	変化なし
加速試験	-20±5℃		6 カ月	不純物のわずかな増加が認められた。
苛酷試験	光照射 総照度: 120 万 lux・h 以上 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ² 以上	ポリプロピレン製 容器	38 時間	原薬は光に不安定であった。
	37℃		2 週間	FIX 活性の低下、不純物等の増加が認められた。

試験項目: 性状、pH、タンパク質含量、比活性、HMWP、rFIXa、不純物の合計、rFIX 切断体等

3. 有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

凝固一段法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

製剤	レフィキシア®静注用		
規格	ノナコグ ベータ 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	2000 国際単位
注射剤の区分	凍結乾燥注射剤(用時溶解)		
バイアルの容量	12mL		
性状・剤型	本剤は凍結乾燥した白色の塊である。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。		

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH : 6.4 (専用溶解溶液で溶解時)
 浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(1バイアル中)

有効成分	レフィキシア®静注用		
	500	1000	2000
ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位

(2) 添加物

(1バイアル中)

添加物	レフィキシア®静注用		
	500	1000	2000
緩衝剤: L-ヒスチジン	6.20 mg		
安定剤: 精製白糖	40 mg		
界面活性剤: ポリソルベート 80	0.20 mg		
安定剤: 塩化ナトリウム	9.36 mg		
賦形剤: D-マンニトール	100 mg		
pH 調節剤: 水酸化ナトリウム	適量		
pH 調節剤: 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、精製工程のアフニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ*中 :

添付溶解液(専用溶解用液)	レフィキシア®静注用		
	500	1000	2000
L-ヒスチジン	6.20 mg		
注射用水	適量		
全量	4mL		

*本剤の添付溶解液(専用溶解用液)はプレフィルドシリンジである。

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤は添付の専用溶解用液の全量で溶解する。

溶解方法: 33~36 ページ 参照

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	24 カ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	経時的な変化は認められなかった。
	30±2℃ 遮光	6 カ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40±2℃ 遮光	6 カ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	力価の僅かな減少が見られた。
光安定性試験	11.2~22.8℃	総照度: 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ² 以上	密封容器 無色ガラス製バイアル 及び二次包装	一次包装では、製剤は光に不安定であったが、二次包装では光に安定であった。

測定項目: 粉末の外観、溶解性、液の外観、pH、rFIX、不純物の合計、タンパク質合計、HMWP、力価等

添付溶解液(専用溶解用液):

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 カ月	プレフィルドシリンジ	僅かな変化が認められたがいずれの結果も規格に適合
加速試験	30±2℃	12 カ月	プレフィルドシリンジ	僅かな変化が認められたがいずれの結果も規格に適合
	40±2℃	6カ月	プレフィルドシリンジ	僅かな変化が認められたがいずれの結果も規格に適合

測定項目: 外観、不溶性異物、澄明性、pH、ヒスチジン含量等

6. 溶解後の安定性

	保存条件	実施期間	結果
溶解後安定性試験	5±3℃	5±3℃ 18 カ月保存後、溶解して 24 時間	安定であった
	30±2℃	5±3℃ 18 カ月保存後、30±2℃ 6 カ月保存後、溶解して 4 時間	安定であった

測定項目：液の外観、pH、rFIX、不純物の合計、タンパク質合計、HMWP、力価等

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

凝固一段法により求めるとき、表示力価を示す。

12. 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)、プロテイン S 等
- (2) 目的物質由来不純物
高分子タンパク質、rFIX のプロペプチド等

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- ・本剤の専用溶解用液はプレフィルドシリンジである。
- ・本剤のバイアルキャップ(スナップオフキャップ)の色は以下のとおりである。

	レフィキシア®静注用		
	500	1000	2000
スナップオフキャップの色	黄みの赤色	緑色	黄色

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

2. 用法及び用量

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40IU/kg を投与する。 術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5IU/mL)を維持するように投与する。
定期的な投与		40IU/kg を週 1 回投与する。

IU:国際単位

※手術時の投与について:「X. 管理的事項に関する項目-17.保険給付上の注意」参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

以下に示す臨床開発プログラムはいずれも国際共同治験として実施された。

試験 ID	相	試験のデザイン	治療 ^a	患者数 ^b /年齢層
治療歴のある患者				
NN7999-3639 試験 (評価資料)	I	ヒトへの初回投与試験 本剤の 3 用量 (25、50 又は 100 IU/kg) の単回投与時の安全性及び薬物動態の評価: 多施設共同、非盲検、用量漸増試験	それまで使用していた FIX 製剤及び本剤: それぞれ 25、50 又は 100 IU/kg (単回静脈内投与)	患者数: 16 例の成人患者 (21～55 歳) 薬物動態: 15 例
NN7999-3747 試験 (評価資料)	III	主要試験 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価: 多施設共同、単盲検 ^c 、非対照、無作為割り付け試験 3 つの治療群: 10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与による 52 週間の予防治療(無作為割り付け)もしくは 28 週間の出血時治療	予防治療: 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数: 74 例の青年及び成人患者 (13～65 歳) 予防治療群: 59 例 出血時治療群: 15 例 薬物動態 (3 つの異なるロット): 16 例

試験 ID	相	試験のデザイン	治療 ^a	患者数 ^b /年齢層
治療歴のある患者				
NN7999-3775 試験 (評価資料)	III	3747 試験及び 3773 試験の継続試験 予防治療及び出血治療における長期安全性及び有効性の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験 4 つの治療群:10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった	予防治療: 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与、80 IU/kg を隔週投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数:71 例の青年及び成人患者 (14~66 歳) 予防治療群:66 例 出血時治療群:5 例
NN7999-3773 試験 (評価資料)	III	手術試験 手術期における有効性及び安全性の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験	手術前投与: 手術当日の 80 IU/kg 手術後投与: 手術後 1~6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与が推奨された	患者数:13 例の青年及び成人患者 (15~56 歳)
NN7999-3774 試験 主要期間 (評価資料) 延長期間 (進行中) (参考資料)	III	小児試験 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験。試験は 52 週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。 1 つの治療群:40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療	予防治療: 40 IU/kg を週 1 回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数:25 例の小児患者 (1~12 歳) 薬物動態:25 例 22 例が延長期間に移行した。
治療歴のない患者				
NN7999-3895 試験 (進行中) (参考資料)	III	治療歴のない患者 治療歴のない患者を対象として、予防治療及び破綻出血の治療における安全性及び有効性の評価:多施設共同、非盲検、1 群、非対照試験	予防治療: 40 IU/kg を週 1 回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	計画された曝露患者数:50 例

a:出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b:FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c:本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

(2) 臨床効果

治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)105 例(0~6 歳:12 例、7~12 歳:13 例、13~17 歳:18 例、18~70 歳:62 例)を対象に、定期補充療法、出血時の治療、及び手術時の使用に対する安全性及び有効性を検討する第 III 相臨床試験^{1),2),3),4)}を実施した。

1) 定期的な投与

治療歴のある血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象とした 2 つの国際共同第 III 相臨床試験において、本剤の定期投与(40IU/kg 週 1 回)を受けた患者における年換算出血率は以下のとおりであった。

	13~70 歳 29 例 (日本人患者 2 例を含む)	0~12 歳 25 例 (日本人患者 3 例を含む)
中央値	1.04	1.00
四分位範囲	0.00, 4.00	0.00, 2.06
最小値、最大値	0.00, 37.78	0.00, 6.51

2) 出血時の止血効果

13~70 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.4%(315/341 回)であった。また、0~12 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.9%(39/42 回)であった。

3) 周術期の止血効果

13 例の患者(13~56 歳)に 13 件の外科手術が実施され、すべての手術において止血効果は「著効」又は「有効」であった。

(3) 臨床薬理試験

「(2) 臨床効果」及び「VII. 薬物動態に関する項目」参照

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

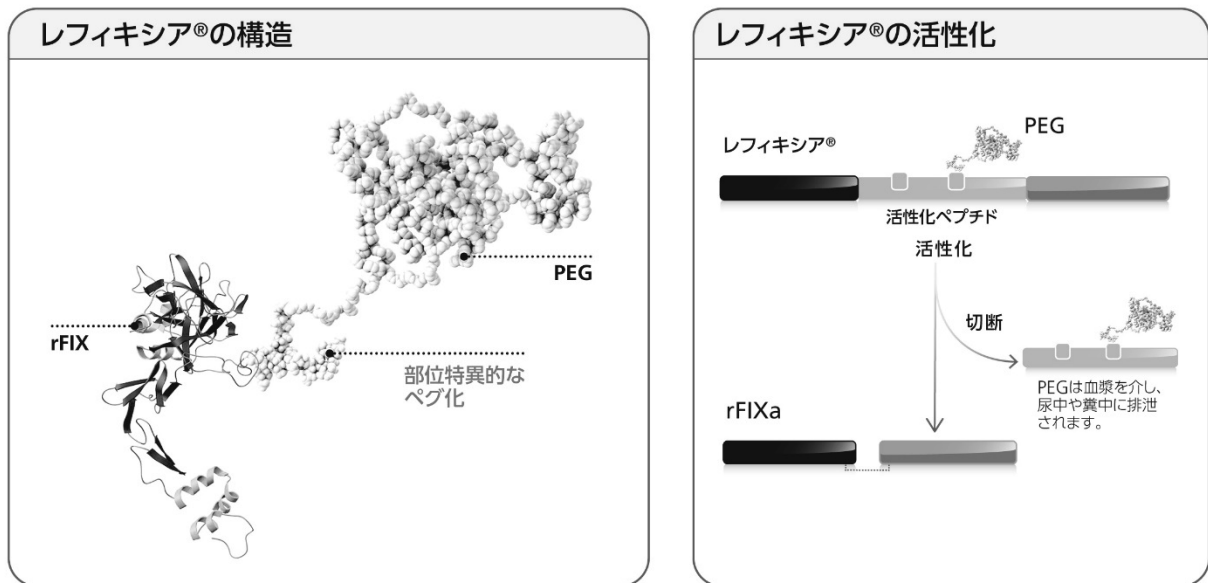
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト血液凝固第 IX 因子

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ノナコグ ベータ ペゴルは活性化によりペグ化活性化ペプチドが除去され、内因性の活性型血液凝固第 IX 因子と同じ構造及び機能的特性を有する分子に変換されて血液凝固第 IX 因子の欠乏を改善し、出血傾向を一時的に補正する。また、ペグ化することにより半減期が延長し、血液凝固第 IX 因子活性を長時間維持すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) FIX ノックアウトマウス(FIX-KO) マウスの尾出血モデルにおける止血効果 (*In vivo*)⁵⁾

FIX-KO マウス及び C57BL/6 マウスをペントバルビタールで麻酔し、溶媒投与群〔各マウス、n=7/性/群〕又は、本剤又は非修飾型rFIX 製剤の 0.01、0.1、0.2、0.4、0.75mg/kg 投与群 (FIX-KO マウスのみ、n=3 又は 6/性/群) に静脈内投与し、被験物質投与後 5 分に尾先端から 4 mm を切断し出血させ、30 分間出血時間を観察し、出血量を測定した。

その結果、溶媒投与 FIX-KO マウス(血友病 B)では、野生型の C57BL/6 マウス(正常止血機能)と比較し、出血時間及び出血量ともに有意な増加を示した。一方、本剤及び非修飾型rFIX 製剤は、用量相関性が認められ、0.4mg/kg で最大効果に達し、出血時間及び出血量とも正常レベルとなった。(図-1)

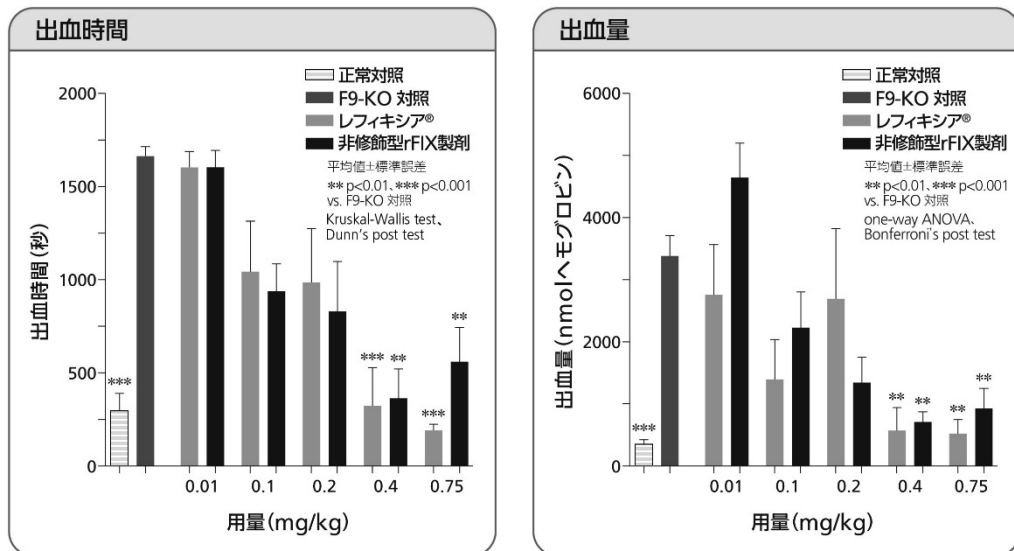


図-1 FIX-KO マウスにおける出血時間及び出血量に対する効果の用量反応性 (溶媒投与 FIX-KO との比較)

2) 血友病 B マウス尾出血モデルにおける効果持続時間 (*In vivo*)⁶⁾

FIX-KO マウス及び C57BL/6 マウスをペントバルビタールで麻酔し、対照群 (n=7/性/群) に溶媒を、本剤投与群 (FIX-KO マウスのみ、n=36/性/群) 又は非修飾型rFIX 製剤投与群 (FIX-KO マウス及び C57BL/6 マウス、n=24/性/群) に各 0.75mg/kg の用量で静脈内投与した。被験物質投与後 5 分 (全対照群動物ならびに本剤及び非修飾型rFIX 製剤投与動物から 4 又は 8 匹/性) ならびに 1、2、3 及び 5 日 (本剤及び非修飾型rFIX 製剤投与動物から 4 又は 8 匹/性) に尾出血を誘発し、出血時間及び出血量を測定した。その結果、急性期の止血は両剤により正常化された。本剤投与群では投与後 3 日間、止血の正常化が維持された。一方、非修飾型rFIX 製剤投与群では投与後 1 日で出血の増加が認められ、投与後 2 及び 3 日において、本剤投与群と非修飾型rFIX 製剤投与群の出血時間に統計学的に有意な差が認められた。(図-2)

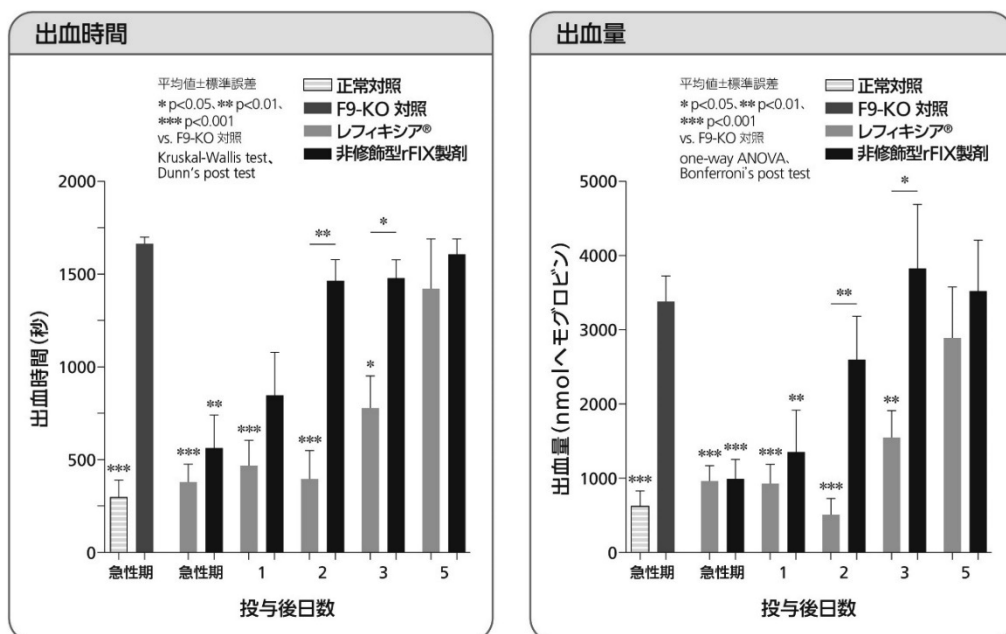


図-2 FIX-KO マウスにおける本剤及びrFIX 製剤 (0.75 mg/kg) の効果持続時間 (溶媒投与 FIX-KO との比較 又は日ごとの本剤と非修飾型rFIX 製剤の比較)

3) FIX-KO マウス塩化鉄誘発損傷モデルにおける効果持続時間 (*In vivo*)⁷⁾

FIX-KO マウスに本剤又はrFIX 製剤を 0.75mg/kg 静脈内投与後、5 分(急性期)ならびに、1、2、3、4 及び 5 日に頸動脈に対し塩化鉄による損傷を惹起し、その後、血管閉塞までの時間を測定した。その結果、急性期(投与後 5 分)の観察では、いずれにおいても頸動脈閉塞が認められた。

投与後 1~4 日の観察では、本剤投与群では 90~100%の動物で血管閉塞が認められたが、rFIX 製剤投与群では投与後 1 日で 70%の動物でのみ血管閉塞が認められ、投与後 4 日では 44%まで減少した。投与後 5 日においては、本剤投与群の 56%で依然として血管閉塞が認められた一方で、rFIX 製剤投与群では僅かに 13%であった。

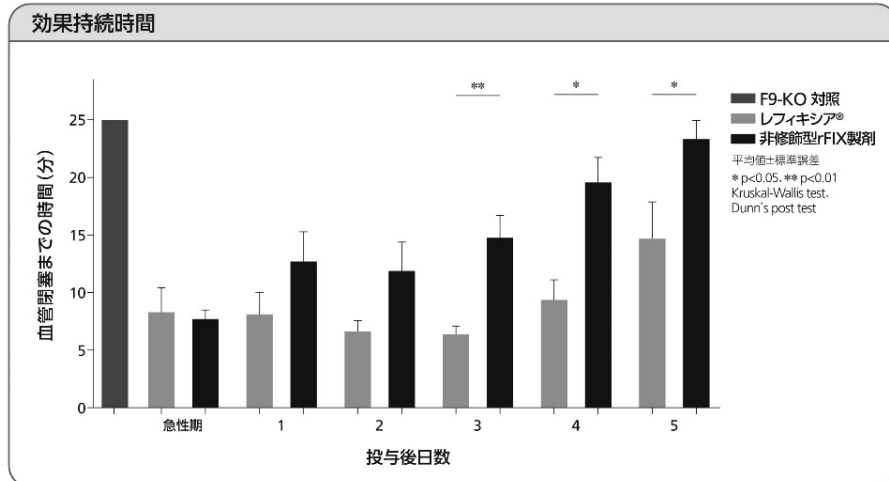


図-3 FIX-KO マウス塩化鉄誘発損傷モデルにおける本剤及び非修飾型rFIX 製剤の効果持続時間

4) FIX-KO マウス膝関節損傷モデルにおける止血効果 (*In vivo*)⁸⁾

FIX-KO マウスの膝関節損傷モデルにおける本剤の効果を非修飾型 rFIX 製剤と比較するため、関節内出血誘発後 2 週間、滑膜炎スコアを病理組織学的検査により評価した。

関節血症誘発後 20 分に、FIX-KO マウスに 0.9%塩化ナトリウムの 150 μ L 及び本剤又は非修飾型 rFIX 製剤の 250IU/kg を静脈内投与した。また、野生型の C57BL/6 マウスに対しては、0.9%塩化ナトリウムの 150 μ L を静脈内投与した。

出血誘発から安楽死処置し組織試料を採取するまでの 2 週間間に非修飾型 rFIX 製剤投与を行い、本剤投与群では試験 0 及び 7 日の 2 回投与、非修飾型 rFIX 製剤投与群では試験 0 及び 7 日の 2 回投与、試験 0、1 及び 3 日の 3 回投与もしくは試験 0、1、3、5、7、9、11 及び 13 日の 8 回投与を行った。

その結果、本剤の 250IU/kg を単回投与した時の滑膜炎スコアは 1.76 ± 0.35 となり、非修飾型 rFIX 製剤の 250IU/kg の単回投与時のスコアである 3.77 ± 0.55 よりも有意に ($p=0.009$) 低値を示した。非修飾型 rFIX 製剤の投与回数を 3 回、8 回と増やすにつれ、滑膜炎スコアはそれぞれ 2.45 ± 0.56 、 2.12 ± 0.30 と改善した。これらのスコアと本剤の単回又は 2 回投与時のスコアに差異は認められなかった。なお、非修飾型 rFIX 製剤の 8 回投与時のスコアは単回投与時のスコアと比較し有意な ($p=0.015$) 改善が認められていた。(図-4)

FIX-KO マウス膝関節損傷モデルと野生型マウスの滑膜炎スコア

マウス系統	出血後の滑膜炎スコア (平均値±標準誤差)	滑膜炎スコア>2 の割合
C57/BL/6(正常凝固能)	0.14 ± 0.3	0%
FIX-KO(血友病 B)	4.4 ± 2.0	96%

※滑膜の過形成、血管新生はそれぞれ 0~3 点で定量的に採点、その他の病変(変色、出血、絨毛、軟骨のびらん)はその有無によりそれぞれ 0 点(なし)又は 1 点(あり)で定性的に採点。合計得点を評価する(最高 10 点)。

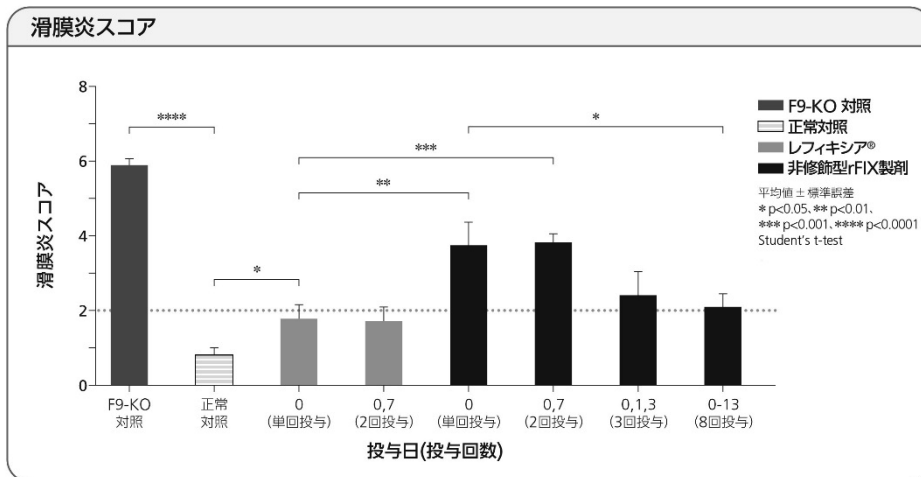


図-4 本剤及び非修飾型rFIX 製剤投与後の FIX-KO マウスにおける滑膜炎スコア

5) 血友病 B イヌにおける薬力学的作用 (*In vivo*)⁹⁾

本剤及び非修飾型 rFIX 製剤を、0.4 mg/kg の用量で 3 頭の血友病 B イヌに静脈内投与し、0 (投与前)、投与後 5、15 及び 30 分、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96 及び 120 時間ならびに投与後 168 時間以降毎週月、水及び金曜日に、被験物質の活性が認められなくなるまで採血を行った。

3 頭のうち 1 頭はヒト FIX に免疫寛容を示すことから、30 日を超えても抗体形成を認めることなく両製剤の投与が可能であった。残りの 2 頭はヒト FIX naïve であり、本剤又は非修飾型 rFIX 製剤を抗体形成が認められるまで(14 日未満)投与した。薬力学的プロファイルを全血凝固時間(WBCT)及びトロンボエラストグラフィ法(TEG)により測定した。

その結果、非修飾型 rFIX 製剤投与後 5 分において WBCT の正常化が認められ、投与後 4 日間正常値を示し、その後徐々に延長し、投与後 12 日には投与前値に復した(図-5-1)。本剤投与群における凝固時間でも同様の正常化が認められたが、本剤の特性である消失速度の低下に伴い、投与後 12~19 日においても WBCT は正常値を示し、その後緩徐な回復性を示し、投与後 45 日において投与前値に復した。FIX を定量的に評価するのにより精度が高い TEG においても同様のパターンが観察された(図-5-2)。

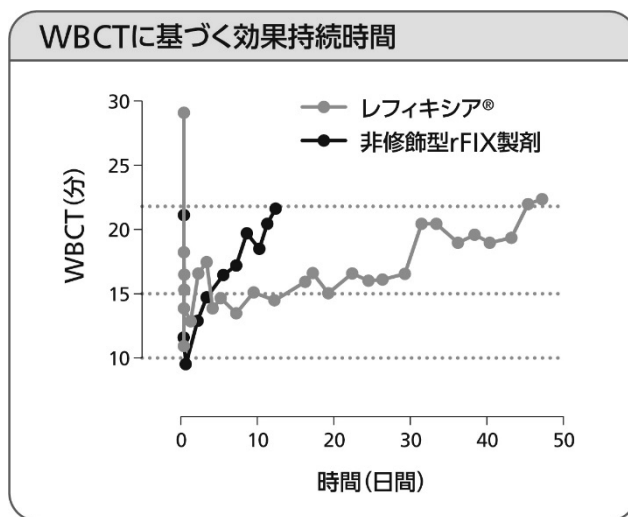


図-5-1 WBCT に基づく本剤及び非修飾型 rFIX 製剤のヒト FIX 免疫寛容血友病 B イヌにおける効果持続時間

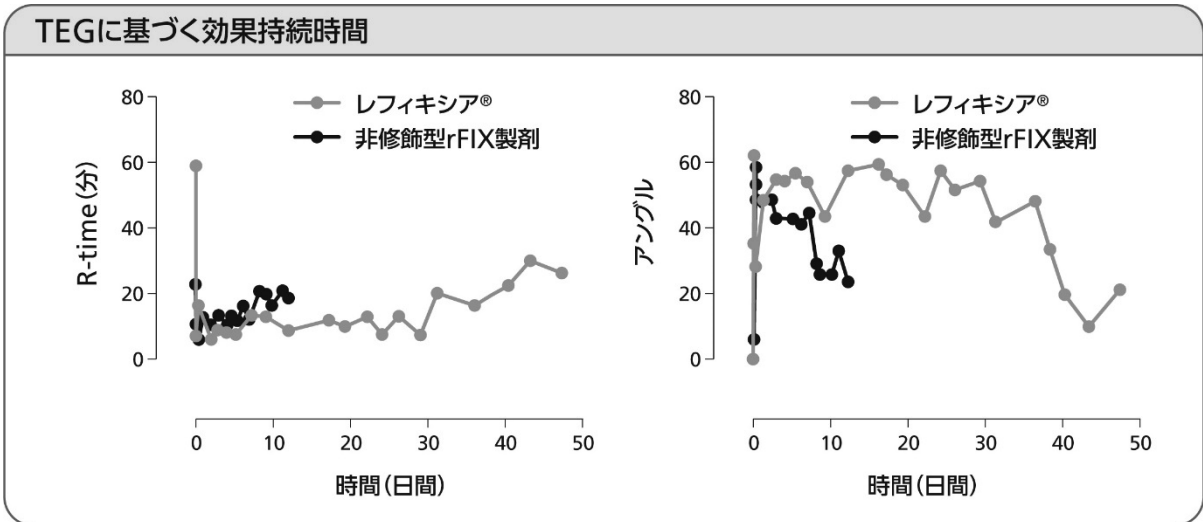


図-5-2 TEGに基づく本剤及び非修飾型 rFIX 製剤のヒト FIX 免疫寛容血友病 B イヌにおける効果持続時間

(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 5)」 参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与時の薬物動態

日本人及び外国人の血友病 B 患者[血液凝固第 IX 因子(FIX)活性 2%以下]を対象に、本剤(40IU/kg)を静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{1),2)}。

	0～6 歳 n=12	7～12 歳 n=13	13～17 歳 n=3	≥18 歳 n=6
t _{1/2} (h)	70(16)	76(26)	89(24)	83(23)
回収率 ^{注)} [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.015(7)	0.016(16)	0.020(15)	0.023(11)
AUC _{0-inf} (IU・h/mL)	46(14)	56(19)	80(35)	91(16)
分布容積 (V _{ss})(mL/kg)	72(15)	68(22)	59(8)	47(16)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.08(16)	0.11(19)	0.15(60)	0.17(31)

凝固一段法、幾何平均(CV%)

注) 投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

② 反復投与時の薬物動態

外国人の血友病 B 患者(FIX 活性が 2%以下)を対象に、本剤(40IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。FIX 活性が 0.40IU/mL(すなわち非血友病状態の FIX 活性レベル)を上回る時間は 1 投与間隔中 5.4 日と推定された。

	13～17 歳 n=3	≥18 歳 n=6
t _{1/2} (h)	103(14)	115(10)
回収率 ^{注)} [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.018(28)	0.019(20)
AUC ₀₋₁₆₈ (IU・h/mL)	91(22)	93(15)
分布容積 (V _{ss})(mL/kg)	61(31)	66(12)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.29(19)	0.32(17)

凝固一段法、幾何平均(CV%)

注) 投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

③ 反復投与時の FIX 活性トラフ値

日本人及び外国人の血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象に、本剤(40IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における年齢別 FIX 活性トラフ値は以下のとおりであった^{1),2)}。いずれの年齢層においても、試験期間(52 週)を通して FIX 活性のトラフ値>0.15IU/mL が維持された。

年齢	0～6 歳 n=12	7～12 歳 n=13	13～17 歳 n=9	≥18 歳 n=20
FIX 活性トラフ値 ^{注)} (IU/mL) 平均[95%信頼区間]	0.15 [0.13;0.18]	0.19 [0.16;0.22]	0.24 [0.20;0.28]	0.29 [0.26;0.33]

凝固一段法

注) 次回投与直前の FIX 活性(最終投与後 5～10 日及び最終出血後 14 日以降に得られた測定値)

- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
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) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照
- (6) 分布容積
「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

- 「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

4. 分布

<参考>

タンパク質部分(活性化ペプチド)又は PEG 部分を ³H で標識したノナコグベータペゴルの静脈内投与時における FIX-KO マウス及びラットを用いた組織分布試験を実施した。その結果、放射能は広範に分布し、放射能濃度は血流量の多い組織/臓器で最も高く、中枢神経系(脳及び脊髄)で最も低かった。放射能の特定の器官への局在化は認められなかった。

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

非臨床分布試験データからは、ノナコグ ベータ ペゴル及び PEG が血管脳関門を通過することを示す所見は認められていない¹⁰⁾。

- (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
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

本剤は損傷部位におけるで活性型 rFIX (rFIXa) への転換過程で、PEG 化された活性化ペプチドが遊離し、内因性 FIXa と同一分子構造に変換されるため、活性化された rFIXa は内因性 FIXa と同様のタンパク質分解を受けると考えられている。遊離した活性化ペプチドに生物学的役割はなくタンパク質分解を受け、リンカーに結合した PEG は血中に残ると考えられる。

FIX-KO マウス及びラットにおいて、PEG 部分を ^3H で放射能標識したノナコグベータペゴルを単回静脈内投与し、血漿、尿及び糞試料中の放射性代謝物を分析した結果、本剤のタンパク質部分が経時的に分解され、40kDa PEG が体内を循環すること及び、40 kDa 以下の PEG が尿及び糞中に排泄されることが認められた。

- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種
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比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>

FIX-KO マウス及びラットに放射能標識 (^3H 又は ^{14}C) ノナコグベータペゴルを単回静脈内投与し、投与後の PEG 関連放射能の排泄を検討した結果、PEG 部分は尿 (およそ 42~56%) 及び糞中 (28~50%) に排泄され、また、投与後 12 週間で 5~11%の放射能の体内への残存が認められた。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」参照

- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
該当資料なし
(透析を必要とする腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。)

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- | |
|---|
| <p>(1) 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。</p> <ul style="list-style-type: none">・軽度から中等度の出血:合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫・重度又は生命を脅かす出血:腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血 <p>(2) 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。</p> <p>(3) 24 時間の最大投与量は 200IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80IU/kg とすること。</p> |
|---|

(解説)

- (1) 出血時投与において用量を選択するための指標として記載した。
- (2) 重度又は生命を脅かす出血の場合、追加投与は患者の自己判断で行うべきではなく、速やかに医療機関に連絡し、その後の対応の指示を受ける必要があることから、注意喚起のために設定した。
- (3) 24 時間以内の最大投与量、1 回あたりの最大投与量及び投与間隔については、本剤の開発段階において国内外で実施された臨床試験の実施計画書において「被験者 1 例に対して 24 時間以内に投与する最大投与量は 200IU/kg、1 回の投与あたりの最大投与量は 80IU/kg とし、1 時間に 1 回以上の頻度で投与してはならない。これらの用量は、外傷、重度出血又は手術の場合のみに用いる。」と規定していた。

本剤による定期投与、出血時投与及び手術時の投与のいずれにおいても、その大半は 1 回あたり 40IU/kg の固定用量による投与であり、80IU/kg を投与することは少ない。しかしながら、臨床の現場において、臨床試験では想定していない状況が起こることも否定できないことから、注意喚起のために設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|-----------------------------------|
| (1) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 |
|-----------------------------------|

(解説)

本剤はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞により産生されることから、これに由来する成分に対する過敏症の既往歴のある患者に対する注意喚起を設定した。

本剤の有効成分であるノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)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、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで CHO 細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

- | |
|---|
| (2) 本剤の成分又は他の血液凝固第 IX 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 |
|---|

(解説)

本剤の成分(「IV. 製剤に関する項目-2.製剤の組成」参照)や他の血液凝固第 IX 因子製剤(「X. 管理的事項に関する項目-8.同一成分・同効薬」参照)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、慎重に投与し、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必要がある。

(3) 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者[血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること

(解説)

本項は他の血液凝固第 IX 因子製剤の記載を参考に設定した。

本剤の開発段階において国内外で実施された臨床試験では、血栓塞栓症は認められなかった。しかしながら、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用から血栓関連事象があらわれる可能性が否定できないこと、また初期の血液凝固第 IX 因子製剤であるプロトロンビン複合体濃縮製剤では血栓形成能が認められていることから、血栓塞栓性合併症のリスクが考えられるこれらの患者については治療上の有益性と合併症のリスクを十分に勘案した上で、慎重に投与すること。

「8. (2) 重大な副作用と初期症状」 参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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、他の血液凝固因子第 IX 因子製剤と同様に一般的な留意事項として設定した。

(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。「副作用」の項参照

(解説)

本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験において、アレルギー性過敏反応(過敏症、そう痒症、注射部位反応 等)が報告されていることから、本剤の CCDS (Core Company data sheet:企業中核情報)及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

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

本項は血液凝固第 IX 因子製剤に共通の注意事項である。

治療歴のある患者における臨床試験においてはインヒビター発生の報告はなかったが、継続実施中の治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験(NN7999-3895 試験)において、2016 年 1 月 1 日までに 1 例(外国症例)のインヒビターの発生が認められている。

本剤を投与しても、予想した血漿中血液凝固第 IX 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等の適切な臨床検査を行うことが重要である。

(4) 血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。過敏症の既往のある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。

(解説)

継続実施中の治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験 (NN7999-3895 試験) において、1 例 (外国症例) にアナフィラキシー反応が発現し、インヒビター発生が認められた。

また、他の遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤においても、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの産生は、アレルギー反応の危険因子であることが示唆されていることから、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

(5) 十分な血液凝固第 IX 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 IX 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 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報 (「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」) 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、高値又は低値を示すことがある。]

(解説)

本剤の用法・用量は、出血時治療、手術時の使用及び定期的な投与のいずれの場合も固定用量であり、臨床症状及び FIX 活性等による用量調節を要しない。すなわち、FIX 活性測定は本剤投与時に必ず実施する必要はなく、医師により必要と判断される場合に実施する。

本剤投与後の FIX 活性は、凝固一段法又は発色性合成基質法を用いて測定することができる¹¹⁾。しかしながら、凝固一段法では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、本剤の PEG 成分が干渉し、測定結果が見かけ上、高値や低値を示すことがあり、特にシリカを含む aPTT 試薬を使用した場合に主に高値を示す^{12),13),14)}。

FIX 活性の過大評価は、結果的に不適切な治療を誘因し、出血や持続的な出血、場合によっては、頭蓋内出血等が起り、重篤な転帰に至るおそれがある。また、FIX 活性の過小評価では過量投与を促すことから血栓塞栓症の発現につながるおそれがある。

以上のとおり、aPTT 試薬の種類によっては本剤投与後の FIX 活性の測定結果に影響を与える可能性があることから、本剤の適正使用の観点から、本剤に適した試薬を用いて FIX 活性測定が行われるよう、注意喚起を設定した。

本剤投与後の FIX 活性が期待値に対して±30%の範囲内であった試薬(2018年10月時点)は以下のとおりである。

販売会社	試薬名	試薬の種類
富士レビオ株式会社	STA 試薬®セファスクリーン(APTT)	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁵⁾
積水メディカル株式会社	コアグピア®APTT-N	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
株式会社エイアンドティー	コアグサーチ®APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
シスメックス株式会社	トロンボチェック APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
シスメックス株式会社	トロンボチェック APTT(S)	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
シスメックス株式会社	データファイ APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁷⁾

本剤投与後の FIX 活性が期待値に対して±30%の範囲内ではなかった試薬(2018年10月時点)

販売会社	試薬名	試薬の種類
シスメックス株式会社	アクチン FSL ^{注1)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹³⁾
シスメックス株式会社	データファイ APTT (FS) ^{注1)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{12),13)}
シスメックス株式会社	トロンボチェック APTT-SLA ^{注1),参考1)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{16),17)}
シスメックス株式会社	パトロンチン SL ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{13),14)}
アイ・エル・ジャパン株式会社	ヒーモスアイエル APTT-SP ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{13),14)}
アイ・エル・ジャパン株式会社	ヒーモスアイエルシンサシル APTT ^{注1),参考2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{12),13)}
富士レビオ株式会社	STA 試薬®シリーズ APTT ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ^{14),16)}
富士レビオ株式会社	PTT 試薬「FR」 ^{注1)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹²⁾
富士レビオ株式会社	PTT LA 試薬「FR」 ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
協和メデックス株式会社	プラテリン-A オート ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁸⁾
協和メデックス株式会社	プラテリン L II ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁶⁾
協和メデックス株式会社	プラテリン LS II ^{注2)}	活性化部分トロンボプラスチン時間キット ¹⁴⁾

注1) 凝固一段法で FIX 活性の期待値に対して過小評価(-24%~-69%)が認められた。

注2) 凝固一段法で FIX 活性の期待値に対して過大評価(+39%~+2711%)が認められた。

参考1) 凝固一段法で FIX 活性の期待値に対して ACL TOP550 (IL/Werfen) においては±30%の測定結果が得られたが¹⁶⁾、CS-5100(シスメックス株式会社)においては低値傾向(-24%~-58%)が認められた¹⁷⁾。

参考2) 凝固一段法で FIX 活性の期待値に対して低値傾向(-42%~-65%)が認められた。

最新情報は当社ホームページ(<http://www.novonordisk.co.jp/>)等にて更新されるので、確認のうえ、適切な試薬を選択して FIX 活性測定を行うこと。

(6) 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)

本項は、本剤が在宅自己注射療法による使用が想定されることから、注意喚起のために設定した。

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。

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象 115 例(日本人 11 例を含む)中 7 例(6.0%)に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。(承認時)

(解説)

本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験において報告された副作用のうち、本剤による治療との因果関係が「可能性あり」と判定された事象の発現状況を掲載した。

「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表 2 参照

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(解説)

本剤の開発時臨床試験では、2016 年 1 月 1 日までにアナフィラキシー反応 1 件(継続中の臨床試験における報告)及び重度の過敏症 1 件(いずれも外国症例)が報告されている。

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。

血栓塞栓症(頻度不明)

血栓関連事象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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の開発段階において国内外で実施された臨床試験では、血栓塞栓症は認められなかった。

本剤のような高純度の FIX 製剤では血栓塞栓症発現のリスクは低いと考えられるものの、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用から血栓関連事象があらわれる可能性を否定できないことから、他の血液凝固第 IX 因子製剤の副作用の記載を参考に設定した。

本剤の投与に際しては、血栓関連事象の発現に十分注意する必要がある。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
過 敏 症		アレルギー反応	
皮 膚	そう痒症		
注 射 部 位	注射部位反応 (腫脹、発疹、紅斑、疼痛)		
そ の 他			インヒビターの発生 ^{注)}

注)実施中の臨床試験において、治療歴のない患者でインヒビターの発生が報告されている。

(解説)

本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験において報告された副作用のうち、本剤による治療との因果関係が「可能性あり」と判定された事象を掲載した。

「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表 2 参照

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験において報告された副作用のうち、治験責任医師により、本剤との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象(表1)について、ノボ ノルディスク社が評価した結果、表 2 に示した事象が本剤による治療との因果関係が「可能性あり」と判定された。

表 1 治験責任医師により、本剤との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象(副作用)

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用発現件数
115 例	23 例	20.0%	37 件

副作用 事象名 (MedDRA version 17.1)		副作用発現		
SOC	PT	症例数 (%)	件数	
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症	1 (0.9%)	1	
	好中球減少症	1 (0.9%)	1	
免疫系障害	過敏症	1 (0.9%)	1	
神経系障害	頭痛	3 (2.6%)	3	
	発達性会話障害	1 (0.9%)	2	
耳および迷路障害	耳そう痒症	1 (0.9%)	1	
心臓障害	動悸	1 (0.9%)	1	
血管障害	ほてり	1 (0.9%)	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭痛	1 (0.9%)	1	
	喘鳴	1 (0.9%)	1	
胃腸障害	悪心	2 (1.7%)	2	
	下痢	1 (0.9%)	1	
	腹痛	1 (0.9%)	1	

副作用 事象名 (MedDRA version 17.1)		副作用発現		
SOC	PT	症例数 (%)		件数
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1	(0.9%)	1
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1	(0.9%)	1
	四肢痛	1	(0.9%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位発疹	1	(0.9%)	1
	注射部位疼痛	1	(0.9%)	1
	注入部位疼痛	1	(0.9%)	1
	疲労	4	(3.5%)	5
臨床検査	血清フェリチン増加	1	(0.9%)	1
	白血球数増加	1	(0.9%)	1
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	3	(2.6%)	4
	偶発的過量投与	1	(0.9%)	1
	誤用量投与	2	(1.7%)	2

表 2 本剤による治療との因果関係が「可能性あり」と判定された事象(副作用)

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率	副作用発現件数
115 例	7 例	6.0%	9 件

副作用 事象名 (MedDRA version 17.1)		副作用発現		
SOC	PT	症例数 (%)		件数
免疫系障害	過敏症	1	(0.9%)	1
耳および迷路障害	耳そう痒症	1	(0.9%)	1
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2	(1.7%)	2 ^{注)}
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫脹	1	(0.9%)	1 ^{注)}
	注射部位発疹	1	(0.9%)	1
	注射部位疼痛	1	(0.9%)	1
	注入部位疼痛	1	(0.9%)	1
	注射部位紅斑	1	(0.9%)	1 ^{注)}

注)そう痒症の 1 件と注射部位紅斑の 1 件は治験責任医師により、因果関係「なし」と判定されたため、また、注射部位腫脹の 1 件は別の事象(誤った投与経路:因果関係「なし」)の随伴症状として報告されたため、表 1 には含まれていない。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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

(解説)

高齢者への投与に関する一般的注意事項として、本項を記載した。

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- | |
|---|
| (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。] |
|---|

(解説)

- (1) 血友病 B 患者のほとんどが男性で、女性では非常にまれにしか起こらない疾患のため、本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験の対象患者はすべて男性であった。従って承認時までに女性に投与した場合の有効性及び安全性については評価されていない。また、動物における本剤の生殖発生毒性試験は実施していないことから、本剤による生殖能力への影響の有無や、妊婦に投与した場合の胎児への影響の有無は明らかではない。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与することとした。
- (2) 動物における本剤の乳汁移行試験は実施していないことから、本剤の乳汁中への移行の有無は明らかではない。従って、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させることとした。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(6)」参照

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- | |
|---|
| (1)調製時
1) 本剤及び添付の専用溶解用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。
2) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。
3) 本剤の溶解用液全量を加えた後、バイアルを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)。
4) 他の製剤と混合しないこと。
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)

- 1) 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用液を室温に戻すこと。
- 2) 本剤は凍結乾燥した製剤で、専用溶解用液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の専用溶解用液全量で溶解して使用すること。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

(2)投与時

- 1) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、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、室温(30℃以下)で4時間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)

- 1) 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。また、溶解後に凍結した場合、凍結により成分が変化している可能性があるため使用しないこと。
- 2) 溶解後はできるだけ速やかに使用するが、保存が必要な場合、溶解後の液は細菌汚染等を防ぐため、バイアル中に保存する。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つけたままにする。溶解後の安定性試験において、溶解後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。溶解後2～8℃で保存した場合は24時間以内、室温で保存した場合は4時間以内に使用することとし、それ以上経過した場合や、凍結した場合は廃棄すること。
「IV. 製剤に関する項目-6. 溶解後の安定性」参照

(3)在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 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)

- 1) 本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」であるが、家庭で保存する場合は上記の方法で保存することができる。
本剤の長期安定性試験により使用期限内(24ヵ月)に30℃で保存した場合、6ヵ月間の安定性が確認されている。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る。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。
「IV. 製剤に関する項目-5. 製剤の各種条件下における安定性」参照
- 2) 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。
- 3) 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、十分注意する必要がある。
- 4) 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。適切な廃棄方法を患者に指導する必要がある。

15. その他の注意

本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる40kDaのPEG単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、脳脈絡叢マクロファージ(ラット)*及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)*に空胞化が認められた。

※臨床用量(40IU/kg/週)に含まれるPEGの約196倍相当量を投与。

(解説)

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第IX因子類縁体であり、ポリエチレングリコール(PEG)鎖が結合している。

主として40kDa以上のPEGを用いた毒性試験において、脳脈絡叢の空胞形成が報告されている^{19),20)}。また、一部のPEG化タンパク質では、動物に高用量投与した場合に、種々の器官のマクロファージ、腎臓、肝臓及び脈絡叢上皮細胞の空胞形成を生じる細胞内蓄積が認められている¹⁹⁾。しかしながら、PEGの存在と変性、炎症又は壊死といった毒性所見との間に関連性が認められないことから、細胞の空胞形成はターンオーバーの低い細胞におけるPEGの蓄積に対する適応反応であると考えられている²⁰⁾。

本剤の毒性試験では、ラット及びサル¹の脳脈絡叢に PEG の存在が認められたが、投与に関連した空胞形成又は病理組織学的変化は認められず、毒性学的変化は認められていない。また、本剤の臨床試験において、PEG に関連する予測できない安全性の所見等、安全性上の問題は特定されていない。

このことから、PEG が検出されたこと及び 40kDa PEG 単体において空胞の形成が認められたこと自体が本剤の明確なリスクであるとはみなされていないが、知り得ている情報を適切に提供するため、非臨床試験結果に基づき本項を設定した。「IX. 非臨床試験に関する項目-2. 毒性試験-(2)反復投与毒性試験及び(4)その他の特殊毒性-40kDa PEG の毒性試験」参照

16. その他

Ⅷ. 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

350、1300 又は 3750IU/kg の本剤の週 1 回投与による雄性カニクイザルを用いた 4 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(ECG、四肢誘導)、呼吸数(目視評価)及び直腸温の測定、神経学的/中枢神経系評価項目の観察及び尿検査]を組み込んだ。安全性薬理評価項目は、投与前及び投与後 1~3 時間に評価した。投与に関連する所見は、高用量群(3750IU/kg)で見られた軽度かつ一過性の全身の震え(body tremors)のみであった。全身の震えは、初回又は 2 回目の投与時での神経学的評価又は臨床観察でのみ認められ、3 回目以降の投与では認められなかった。

1300IU/kg 以下の投与量では安全性薬理評価項目に影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は 1300IU/kg/週と考えられた。

(4) 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

動物種	性別、匹数	投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量 (IU/kg)	主な所見
ラット	雌雄各 5	静脈内	0、200、1000、2000	2000	毒性学的変化なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種	性別、匹数	投与期間 投与経路	投与量	PEG 相当量	無毒性量	主な所見
Rowett ヌード ラット	雌雄各 18	26 週間 (1 回/5 日) +	0 40 150	0 0.23 0.85	1200 (IU/kg/5 日)	良好な忍容性を示し、明らかな毒性反応の兆候はみられなかった。
	(回復) 雌雄各 9	26 週間 回復期間 (0、1200 群 IU/kg/5 日) 静脈内	600 1200 (IU/kg/5 日)	3.39 6.79 (mg/kg/5 日)		脳及び脈絡叢における PEG 成分の検出: 全用量群で 26 週間投与後、免疫組織化学的検査(IHC)により脳血管内ならびに脈絡叢の結合組織及び上皮細胞の細胞質内に PEG が確認されたが、標準的な顕微鏡観察でいずれの用量群でも細胞内空胞形成又は細胞機能障害の兆候は認められなかったことから、PEG の存在そのものに有害性はないと考えられた。

動物種	性別、匹数	投与期間 投与経路	投与量	PEG 相当量	無毒性量	主な所見
カニクイザル	雄 5	4 週間 (1 回/週)	0 350	0 1.67	1300 (IU/kg/週)	3750IU/kg 投与動物に軽度かつ一過性の全身の震えが認められた。また、1300IU/kg 及び 3750IU/kg 投与動物に rFIX に対する中和抗体が形成し、rFIX との交叉反応を起こしたことによる後天性血友病様変化が期間中にみられた。
	(回復) 雄 3	+ 5 週間 回復期間	1300 3750 (IU/kg/週)	6.22 17.94 (mg/kg/週)		
		静脈内				脳及び脈絡叢における PEG 成分の検出: 1300IU/kg 又は 3750IU/kg 投与動物では、IHC により脈絡叢において結合組織及び少数の上皮細胞に PEG が見出された。試験した全用量で、脳血管内の血液中に PEG がみられた。 いずれの用量群でも明らかな脈絡叢の細胞内空胞形成又は細胞機能障害はみられなかったことから、PEG の存在は有害性を示すものではないと考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験

Rowett ノードラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験の一部ならびにウサギにおける局所刺激性試験で本剤の局所刺激性を評価した。

Rowett ノードラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験では、対照群を含むすべての試験群で投与操作による軽微な注射部位の反応が認められた。

ウサギでは、一般状態の観察で局所反応(出血/損傷、腫脹)及びそれに関連する顕微鏡的变化が認められた。これらの反応は静脈内投与及び静脈周囲投与よりも動脈内投与で強く発現し、また、本剤投与後では溶媒投与後よりもわずかに強く発現した。これらの局所刺激性は臨床使用において受入れ可能であると考えられた。

2) 比較免疫原性

Wistar ラットを用い、市販の非修飾型 rFIX 製剤に対する本剤の相対的な免疫原性を評価した結果、本剤と非修飾型 rFIX 製剤の抗体形成誘発性に差異はみられなかった。

3) 40kDa PEG の毒性試験

ラット及びサルにおける 40kDa PEG 単体の毒性試験を実施した。

ラットでは 40kDa PEG を 45 及び 117mg/kg/週の用量で 2 又は 6 週間投与した。カニクイザルでは、40kDa PEG を 45mg/kg/週の用量で 2 及び 6 週間、又は 7mg/kg/週の用量で 13 週間投与した。

これらの結果から、PEG を高用量投与すると、他の 40kDa PEG 化製剤で報告されている所見、すなわちマクロファージにおける空胞形成(ラットに 45 及び 117mg/kg/週を 6 週間投与)及び脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルに 45mg/kg/週を 6 週間投与)が認められた。

本剤の臨床用量 40IU/kg/週で投与される PEG 量は 0.23mg/kg/週となるが、空胞形成に係る PEG の用量は臨床用量よりも 200~550 倍高かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レフィキシア®静注用 500、1000、2000：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）：生物由来製品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

有効期間：製造後 24 ヶ月

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第 IX 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。

(解説)

本剤は生物由来製品であり、特定生物由来製品ではないが、用法、効能及び効果について代替性のある特定生物由来製品(血液製剤)が存在するため医療現場の混乱を避けるという観点から、特定生物由来製品と同様に扱うことが求められている。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり

以下に患者用注意文書を示す。

大切な注意です。必ずお読みください。

レフィキシア®静注用を注射される方へ

1. レフィキシア®静注用の種類をご確認ください。

レフィキシア®静注用には含有量の異なる3種類(500国際単位、1000国際単位、2000国際単位)の製剤がございます。使用される前にご確認ください。

2. レフィキシア®静注用の保存に関する注意

1)子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意してください。

2)使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

<溶解するまでの保存方法>

1)冷蔵庫(2～8℃)に入れ、食物などとは区別して外箱などに入れたまま、清潔にして保存してください。ただし、凍らせないようにしてください。(フリーザーの中には入れないでください。)凍った場合は使用しないでください。

2)室温(30℃以下)で保存することもできます。この場合は、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用してください。一度室温で保存したものは、再び冷蔵庫に戻さないでください。外箱などに入れたまま、直射日光を避けて保存してください。

<溶解後の保存方法>

1)溶解後は直ちに使用してください。

2)溶解後すぐに使用できない場合

・室温で保存する場合は、4時間以内に使用してください。

・冷蔵庫で保存する場合は、24時間以内に使用してください。

3)溶解した液は感染を防ぐため、バイアルアダプターとシリンジをつけたまま、バイアル中に保存してください。シリンジに入れたまま保存しないでください。

4)溶解した液を凍らせないようにしてください。凍った場合は使用しないでください。また、直射日光を避けて保存してください。

3. レフィキシア®静注用の使用に関する注意

1)注射時期、注射回数、注射手技などについては、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。

2)注射する前には手指を石けんでよく洗い、溶解操作を行う場所(机の上など)は整頓し、清潔にしてください。

3)溶解に際しては、必ず裏面の溶解方法説明書をお読みください。

4)バイアルにはいつているレフィキシア®静注用は白色の塊です。変色している場合は使用しないでください。また、溶解後の液は無色澄明です。完全に溶けなかった場合、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。

4. 中心静脈カテーテル、ポート又は末梢ルートから投与する場合の注意

1)本剤の溶解液シリンジはガラス製で標準的なルアーロックコネクタに接続するようにデザインされています。

内部に管があるニードルレスコネクタ(ニードルレスバルブ)を使用した場合、溶解液シリンジが接続できないことがあります。このようなニードルレスコネクタと溶解液シリンジを接続した場合、本剤の注入ができなかったり、ニードルレスコネクタが破損することがあります。ニードルレスコネクタを使用して本剤を注入する場合には、使用するニードルレスコネクタで推奨する方法に従ってください。一部のニードルレスコネクタでは標準的なルアーロック式プラスチック製シリンジ(滅菌済み)を用いて、溶解後の溶液を吸引して使用することが推奨されています。この手順は、溶解方法説明書の「4. レフィキシア®静注用の溶解」の④の手順の後に行います。

2)清潔(無菌状態)にした上で投与してください。カテーテル、ポート及びニードルレスコネクタ等の使用法は医療従事者にお尋ねください。一部の中心静脈カテーテルやポートでは10mL以上のシリンジの使用が推奨されています。

3)投与前又は投与後にラインをフラッシュする場合は、生理食塩液を使用してください。

5. バイアルアダプター、翼付針、アルコール綿、絆創膏等に関する主な注意点

1)1回限りの使用になっていますので再使用はしないでください。

2)原則として、添付されている以外の医療機器は使用しないでください。

3)万一包装等に破損や異物の付着等の異常が認められる場合は使用しないでください。

4)使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

5)包装を開封したらすぐに使用してください。

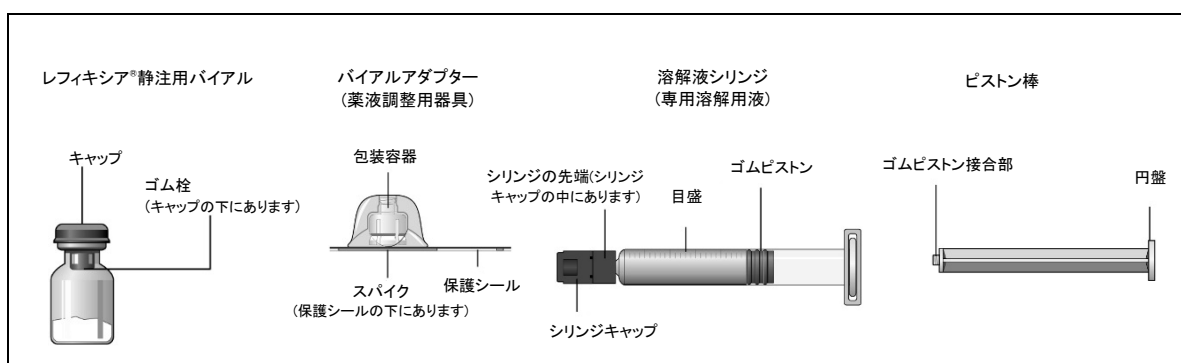
6)水ぬれに注意し、直射日光及び高温・多湿を避けて保存してください。

- 7)翼付針の針先及びシリンジ接合部分、バイアルアダプターのスパイク及びシリンジ接合部分、シリンジの先端、ピストン棒の側面及びゴムピストン接合部、絆創膏のバット部分には手指で触れないでください。
- 8)バイアルアダプター及び翼付針の使用中は破損、接合部のゆるみ及び液漏れ等について確認してください。
- 9)アルコール綿は粘膜・創傷面には使用しないでください。目に入らないように注意してください。また、医師の治療を受けている人、本人又は家族がアレルギー体質の人、薬によりアレルギーを起こしたことがある人は使用前に医師に相談してください。
- 10)アルコール綿・絆創膏の使用後、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等があらわれた場合は使用を中止し、主治医に相談してください。

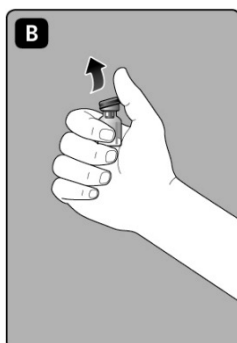
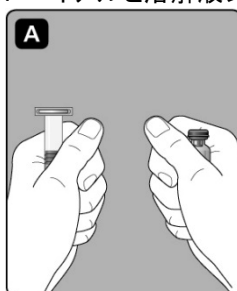
6. 使用済みの機器の廃棄

使用済みの注射針、シリンジ、バイアルアダプター等は取扱いに十分注意し、医療従事者から指示された方法に従って処分してください。なお、使用後のバイアルアダプターはバイアルに接続したまま処分してください。

<溶解方法>



1. バイアルと溶解液シリンジの準備



- 本品を必要な数用意します。
- 使用期限を確認します。
- 製剤名と単位数を確認し、正しい製品かを確認めます。
- 手を洗います。清潔なタオル等で、きちんと手を乾かしてください。
- レフィキシア®静注用の箱からレフィキシア®静注用バイアル(バイアル)と溶解液シリンジを取り出します。この時にはピストン棒はトレーから出さないでください(汚染を防止するため)。
- バイアルと溶解液シリンジを室温に戻します。手で握って、手のぬくもりと同じくらいになるまで温めます。
- バイアルのキャップをはずします。キャップがゆるんでいる、又はキャップがない場合は、そのバイアルを使用しないでください。
- アルコール綿でゴム栓を拭き、使用する前に数秒間、乾くのを待ちます。

⚠ 注意

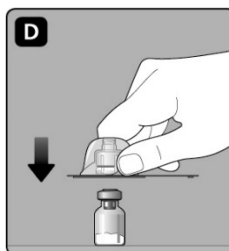
- ◆感染防止のため、アルコール綿でゴム栓を拭いた後は、ゴム栓に触らないようにしてください。

2. バイアルアダプターの取り付け



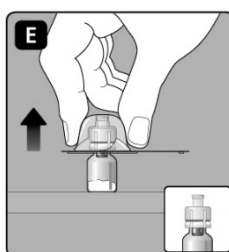
- 静注用輸注セットの箱からバイアルアダプターを出し、保護シールをはがします。

⚠ 注意
◆ 保護シールが完全に貼られていない、又は破損している場合、そのバイアルアダプターを使用しないでください。
◆ このときにはまだ包装容器からバイアルアダプターは取り出さないでください。
◆ 針刺しや感染の可能性があるため、バイアルアダプターのスパイクには触らないでください。



- 平らで固い面の上にバイアルを置いてください。
- バイアルアダプターを包装容器ごとバイアルにはまるまで、上からまっすぐに、しっかりと押し込みます。

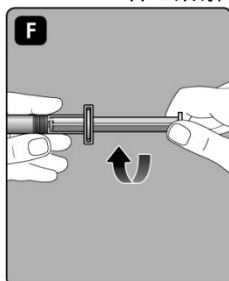
⚠ 注意
◆ スパイクをゴム栓の中心部以外に差し込まないでください。また、斜めに差し込まないでください。
◆ 一度バイアルアダプターをはめ込んだら、バイアルから外さないでください。



- 図のように、親指と人差し指で包装容器を両側から軽くつまみ、バイアルアダプターから外します。

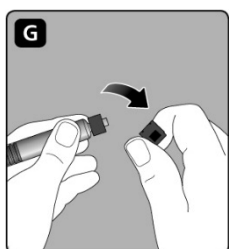
⚠ 注意
◆ バイアルアダプターと一緒に持ち上げないように注意してください。

3. ピストン棒と溶解液シリンジの取り付け



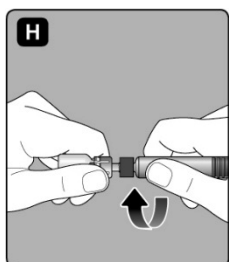
- ピストン棒を、円盤を持ってトレーから取り出し、すぐに、溶解液シリンジ内にあるゴムピストンに、抵抗を感じるまで時計回りに回して取り付けます。

⚠ 注意
◆ ピストン棒の円盤以外の部分に触らないように注意してください(感染防止のため)。



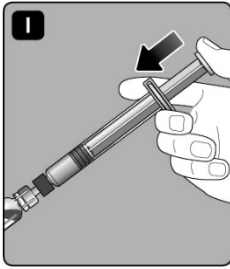
- 溶解液シリンジのキャップ部分を折り目から外れるまで下に折り曲げ、シリンジキャップを外します。

⚠ 注意
◆ シリンジキャップを外すとシリンジの先端が出てきます。触らないようにしてください(感染防止のため)。
◆ シリンジキャップがゆるんでいる、又は、キャップがついていない場合、その溶解液シリンジは使用しないでください。

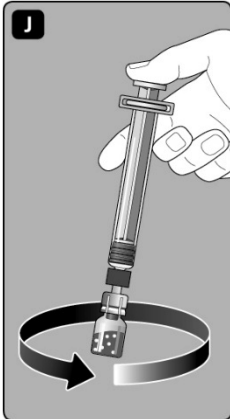


- 図のようにバイアルアダプターを押さえ、溶解液シリンジをバイアルアダプターの上部に、抵抗を感じるまで時計回りに回して取り付けます。

4. レフィキシア®静注用の溶解



- バイアルを下にし、溶解液シリンジを少し傾けて持ってください。
- 片方の手でバイアルをしっかり持ち、ゆっくりとピストン棒を押して、すべての溶解液をバイアルの中に注入します。



- ピストン棒を押し続けながら、塊がすべて溶けきるまで、バイアルを静かに回します。

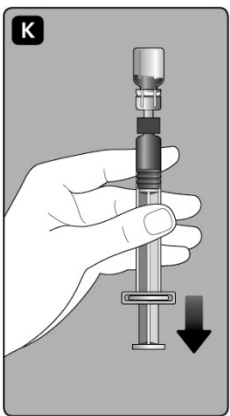
⚠ 注意

◆泡立ちますので、バイアルは激しく振らないでください。

- 溶液を確認してください。通常の色は無色澄明です。浮遊物がある、又は変色している場合は、その溶液は使用せず、新しいものをお使いください。

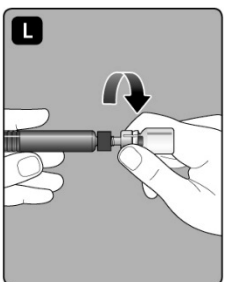
- 溶解後、すぐに注射してください。感染の原因となるおそれがあります。すぐに注射できない場合の保存方法はく溶解後の保存方法>(32 ページ)を参照してください。

複数のバイアルを使用する場合は、**A** から **J** の手順を繰り返して行ってください。



- ピストン棒を完全に押した状態で、シリンジとバイアルを逆さまにします。
- ピストン棒を押すのを止め、溶液がシリンジ内に移動する間は、ピストン棒が自然と後ろに押し戻されるようにします。
- 溶液がシリンジに吸い込まれるように、ピストン棒を下に向けて引きます。
- シリンジ内に空気が入りすぎた場合は、バイアルに空気を戻してください。
- バイアルを逆さに保っている間にシリンジをやさしく指ではじき、気泡を上部に集めます。
- すべての気泡が抜けるまで、ピストン棒を静かに押ししてください。

1本すべての投与が必要ではない場合は、シリンジについている目盛を使用して、主治医に指示された量をシリンジに移してください。



- バイアルアダプターを回し、バイアルと一緒に外してください。

⚠ 注意

◆感染防止のため、シリンジの先端には触らないでください。

5. レフィキシア®溶液の注射

以上で注射の準備ができました。

- 主治医から指示された方法で注射してください。
- 1分から4分かけて、ゆっくり注入してください。

⚠注意

- ◆本剤を他の薬剤と混ぜないでください。
- ◆使用後の残液は、感染のおそれがありますので、使用しないでください。

6. 廃棄

- 使用後は、医療従事者の指示に従い危険のないように廃棄してください。

⚠注意

- ◆廃棄する前に機器を分解しないでください。
- ◆本品を再使用しないでください。

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

レフィキシア®静注用 500×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

レフィキシア®静注用 1000×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

レフィキシア®静注用 2000×1 バイアル

[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

7. 容器の材質

〈レフィキシア®静注用〉

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

〈専用溶解用液〉

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)	プロモブチルゴム
シリンジ施栓系	プロモブチルゴム、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

8. 同一成分・同効薬

同効薬：

ノナコグアルファ(遺伝子組換え)：	ベネフィクス® 静注用
ノナコグ ガンマ(遺伝子組換え)：	リクスビス® 静注用
エフトレノコグ アルファ(遺伝子組換え)：	オルプロリクス® 静注用
アルブトレペノコグ アルファ(遺伝子組換え)：	イデルビオン®静注用
乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子：	クリスマシン®M 静注用、ノバクト®M 注射用
乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体：	PPSB®-HT 静注用

9. 国際誕生年月日

2017 年 5 月 31 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
レフィキシア®静注用 500	2018 年 7 月 2 日	23000AMX00477000
レフィキシア®静注用 1000	2018 年 7 月 2 日	23000AMX00478000
レフィキシア®静注用 2000	2018 年 7 月 2 日	23000AMX00479000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
レフィキシア®静注用 500	2018年8月29日
レフィキシア®静注用 1000	
レフィキシア®静注用 2000	

12. 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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年:2018年7月2日～2026年7月1日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

長期投与に関する注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2019年8月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	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
レフィキシア®静注用 500	126470801	6343452D1026	622647001
レフィキシア®静注用 1000	126471501	6343452D2022	622647101
レフィキシア®静注用 2000	126472201	6343452D3029	622647201

17. 保険給付上の注意

- (1) 血友病治療においては、通常の医療保険に加えて、国や自治体の定める「特定疾病療養受療証」、「小児慢性特定疾患治療研究事業(20歳未満)」、「先天性凝固因子障害治療研究事業(20歳以上)」が利用できる。
- (2) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項
本剤について、平成30年8月28日付 保医発 0828 第1号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について」において、下記の留意事項が定められている。
 - ① 本剤は遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤であり、本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、医科点数表区分番号「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。
 - ③ 手術時における血液凝固第IX因子製剤の使用に当たっては、術前に予想される投与回数を考慮した上で適切な製剤を選択することとし、本剤を手術時に使用した場合には、その理由を摘要欄に記載すること。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第 III 相臨床試験(NN7999-3747)(社内資料)
- 2) 第 III 相臨床試験(NN7999-3774)(社内資料)
- 3) 第 III 相臨床試験(NN7999-3775)(社内資料)
- 4) 第 III 相臨床試験(NN7999-3773)(社内資料)
- 5) FIX ノックアウトマウス(FIX-KO)マウスの尾出血モデルにおける止血効果(In vivo)(社内資料)
- 6) 血友病 B マウス尾出血モデルにおける効果持続時間(In vivo)(社内資料)
- 7) FIX-KO マウス塩化鉄誘発損傷モデルにおける効果持続時間(In vivo)(社内資料)
- 8) FIX-KO マウス膝関節損傷モデルにおける止血効果(In vivo)(社内資料)
- 9) 血友病 B イヌにおける薬力学的作用(In vivo)(社内資料)
- 10) Sternebring, O. et al., Eur J Pharm Sci. 2016;92:163-172
- 11) Tiefenbacher, S. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(10):1901-1912
- 12) Persson, E. et al., Res Pract Thromb Haemost. 2017;1:259-26
- 13) Bowyer, A.E. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14:1428-1435
- 14) Rosen, P. et al., Journal of thrombosis and haemostasis. 2016;14:1420-1427
- 15) Tiefenbacher, S. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(10):1901-1912
- 16) Evaluation of recovery of nonacog beta pegol spiked into congenital haemophilia B plasma using aPTT reagents specific for Japan (社内資料)
- 17) Verification of recovery of nonacog beta pegol spiked into congenital haemophilia B plasma using selected aPTT reagents specific for Japan(社内資料)
- 18) Holm, P.K. et al., Haemophilia. 2014; 20(Suppl. 3):24 (abstract)
- 19) Rudmann, D.G. et al., Toxicologic Pathology. 2013;41(7):970-983
- 20) Ivens, I.A. et al., Toxicologic Pathology. 2015;43(7):959-983

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年9月現在、オーストリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス、英国及び米国において販売されている。

米国の添付文書(2017年06月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2018年																		
販売名	Rebinyn [®]	剤形規格	500IU, 1000IU, 2000IU																		
効能又は効果	<p>1.INDICATIONS AND USAGE</p> <p>REBINYN, Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated, is a recombinant DNA-derived coagulation Factor IX concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia B for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · On-demand treatment and control of bleeding episodes · Perioperative management of bleeding <p><u>Limitations of Use:</u></p> <p>REBINYN is not indicated for routine prophylaxis in the treatment of patients with hemophilia B. REBINYN is not indicated for immune tolerance induction in patients with hemophilia B.</p>																				
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>For intravenous infusion after reconstitution only.</p> <p>2.1 Dosing Guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dose and duration of treatment depend on the location and extent of bleeding, and the patient’s clinical condition. · If monitoring of Factor IX activity is performed, use a chromogenic assay or selected one-stage clotting assay validated for use with REBINYN [see Warnings and Precautions (5.5)]. · Each carton and vial label for REBINYN states the actual Factor IX potency in IU. <p>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</p> <p>REBINYN dosing for on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of bleeding</th> <th>Recommended dose IU/kg body weight</th> <th>Additional information</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds</td> <td>40</td> <td>A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.</td> </tr> <tr> <td>Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level</td> <td>80</td> <td>Additional doses of 40 IU/kg can be given.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Perioperative Management</p> <p>REBINYN dosing for perioperative management is provided in Table 2.</p> <p>Table 2: Dosing for Perioperative Management</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of surgical procedure</th> <th>Recommended dose IU/kg body weight</th> <th>Additional information</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures</td> <td>40</td> <td>A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.</td> </tr> <tr> <td>Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier</td> <td>80</td> <td>Pre-operative dose As clinically needed for the perioperative management of</td> </tr> </tbody> </table>			Type of bleeding	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information	Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	40	A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.	Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.	Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information	Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures	40	A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.	Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier	80	Pre-operative dose As clinically needed for the perioperative management of
Type of bleeding	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information																			
Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	40	A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.																			
Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.																			
Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information																			
Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures	40	A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.																			
Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier	80	Pre-operative dose As clinically needed for the perioperative management of																			

	<p>is crossed, fascial plane is opened, organ is removed, normal anatomy is operatively altered</p>		<p>bleeding, repeated doses of 40 IU/kg (in 1–3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered.</p> <p>Due to the long half-life of REBINYN, the frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.</p>
--	---	--	---

欧州の添付文書 (SPC) (2017年08月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2017年												
販売名	Refixia®	剤形規格	500IU, 1000IU, 2000IU												
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).</p>														
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u> The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).</p> <p><u>Prophylaxis</u> 40 IU/kg body weight once weekly. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FIX levels and individual bleeding tendency. The trough levels achieved with the weekly 40 IU/kg dosing regimen are summarised in section 5.2. Patients on prophylaxis who forget a dose are advised to take their dose upon discovery and thereafter continue with the usual once weekly dosing schedule. A double dose should be avoided. On-demand treatment Dose and duration of the substitution therapy depend on the location and severity of the bleeding, see Table 1 for dosing guidance in bleeding episodes. Table 1 Treatment of bleeding episodes with Refixia</p> <table border="1" data-bbox="411 1503 1407 1789"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1503 834 1570">Degree of haemorrhage</th> <th data-bbox="834 1503 1139 1570">Recommended dose IU/kg of Refixia</th> <th data-bbox="1139 1503 1407 1570">Dosing recommendations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1570 834 1659">Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.</td> <td data-bbox="834 1570 1139 1659">40</td> <td data-bbox="1139 1570 1407 1659">A single dose is recommended.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1659 834 1727">More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.</td> <td data-bbox="834 1659 1139 1727"></td> <td data-bbox="1139 1659 1407 1727"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1727 834 1789">Severe or life threatening haemorrhages.</td> <td data-bbox="834 1727 1139 1789">80</td> <td data-bbox="1139 1727 1407 1789">Additional doses of 40 IU/kg can be given.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Surgery</u> The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. General recommendations are provided in Table 2. Table 2 Treatment in surgery with Refixia</p>			Degree of haemorrhage	Recommended dose IU/kg of Refixia	Dosing recommendations	Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	40	A single dose is recommended.	More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.			Severe or life threatening haemorrhages.	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.
Degree of haemorrhage	Recommended dose IU/kg of Refixia	Dosing recommendations													
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	40	A single dose is recommended.													
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.															
Severe or life threatening haemorrhages.	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.													

	Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg of Refixia	Dosing recommendations
	Minor surgery including tooth extraction.	40	Additional doses can be given if needed.
	Major surgery.	80	Pre-operative dose.
		40	Consider two repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after surgery. Due to the long half-life of Refixia, the frequency of dosing in the post-surgical period may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.
<p><u>Paediatric population</u> The dose recommendations in adolescents (12-18 years) are the same as for adults: 40 IU/kg body weight. The long-term safety of Refixia in children below 12 years has not yet been established.</p> <p><u>Method of administration</u> Intravenous use.</p>			

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」

効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
用法及び用量	本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。		
		用法・用量	
出血時の投与	軽度から中等度	40IU/kgを投与する。患者の状態に応じて、1回40IU/kgの追加投与ができる。	
	重度又は生命を脅かす出血	80IU/kgを投与する。	
手術時の投与	小手術	術前に40IU/kgを投与する。	
	大手術	術前に80IU/kgを投与するが、手術中の血中の血液凝固第IX因子活性が約100%(1IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第IX因子活性の目標値に応じて、術前投与の24～48時間後に40IU/kgを投与する。術後最初の7日間は、血中の血液凝固第IX因子活性が約50%(0.5IU/mL)を維持するように投与する。	
	定期的な投与	40IU/kgを週1回投与する。	

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 (2017年6月)</p>	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary There are no data with REBINYN use in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with REBINYN. It is unknown whether REBINYN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect fertility. REBINYN should be given to a pregnant woman only if clearly needed. 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>8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of REBINYN 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 REBINYN and any potential adverse effects on the breastfed infant from REBINYN or from the underlying maternal condition.</p>
------------------------------	--

<p>欧州の添付文書 (SPC) (2017年8月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breastfeeding is not available. Therefore, factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.</p>
--	--

本邦における妊婦等への投与に関する「使用上の注意」の記載は以下のとおりである。

<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]</p>
--

(2) 小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2017年6月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of REBINYN were evaluated in 43 previously treated pediatric patients [see Clinical Studies (14)]. Twelve of these subjects (28%) were 1 to 6 years of age; 13 subjects (30%) were 7 to 12 years of age; and 18 subjects (42%) were 13 to 17 years of age. Pharmacokinetic parameters were evaluated for 28 of these subjects who were treated with REBINYN 40 IU/kg [see Clinical Pharmacology (12.3)]. No difference in the safety profile of REBINYN was observed between previously treated pediatric subjects and adult subjects. Body weight-adjusted clearance was higher for pediatric subjects than for adult subjects. Fixed doses were studied in the clinical trials and no dose adjustment was required for pediatric subjects. Twenty-eight of the forty-three previously treated pediatric subjects (1 to 17 years old) were treated with REBINYN for 137 bleeding episodes. Results are provided in Table 4.</p> <p>Table 4: Efficacy in treatment of bleeding episodes in pediatric subjects by age</p> <table border="1" data-bbox="486 1720 1401 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>≤ 6 years</th> <th>7-12 years</th> <th>13-17 years</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>New bleeding episodes</td> <td>n=11</td> <td>n=31</td> <td>n=95*</td> </tr> <tr> <td>Efficacy assessment**</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Excellent or good</td> <td>10 (91%)</td> <td>29 (94%)</td> <td>91 (97%)</td> </tr> <tr> <td>Moderate or poor</td> <td>1 (9%)</td> <td>2 (6%)</td> <td>3 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Number of injections to treat a bleeding episode</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 injection</td> <td>9 (82%)</td> <td>27 (87%)</td> <td>78 (82%)</td> </tr> <tr> <td>2 injection</td> <td>1 (9%)</td> <td>4 (13%)</td> <td>12 (13%)</td> </tr> <tr> <td>> 2 injections</td> <td>1 (9%)</td> <td>-</td> <td>5 (5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Efficacy assessment was missing for one bleeding episode. **Efficacy assessment [Response] was assessed according to a four-point scale using: Excellent: Abrupt pain relief and/or clear improvement in objective signs of bleeding within</p>		≤ 6 years	7-12 years	13-17 years	New bleeding episodes	n=11	n=31	n=95*	Efficacy assessment**				Excellent or good	10 (91%)	29 (94%)	91 (97%)	Moderate or poor	1 (9%)	2 (6%)	3 (3%)	Number of injections to treat a bleeding episode				1 injection	9 (82%)	27 (87%)	78 (82%)	2 injection	1 (9%)	4 (13%)	12 (13%)	> 2 injections	1 (9%)	-	5 (5%)
	≤ 6 years	7-12 years	13-17 years																																		
New bleeding episodes	n=11	n=31	n=95*																																		
Efficacy assessment**																																					
Excellent or good	10 (91%)	29 (94%)	91 (97%)																																		
Moderate or poor	1 (9%)	2 (6%)	3 (3%)																																		
Number of injections to treat a bleeding episode																																					
1 injection	9 (82%)	27 (87%)	78 (82%)																																		
2 injection	1 (9%)	4 (13%)	12 (13%)																																		
> 2 injections	1 (9%)	-	5 (5%)																																		

	<p>8 hours after a single injection; Good: Noticeable pain relief and/or improvement in signs of bleeding within 8 hours after a single injection; Moderate: Probable or slight beneficial effect within the first 8 hours after the first injection but requiring more than one injection within 8 hours; Poor: No improvement, or worsening of symptoms within 8 hours after the second of two injections.</p> <p>Animals administered repeat doses of REBINYN showed accumulation of PEG in the choroid plexus [see Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)]. The potential clinical implications of these animal findings are unknown. No adverse neurologic effects of PEG have been reported in infants, children, and adolescents exposed to REBINYN during clinical trials. The potential consequences of long term exposure have not been fully evaluated [see Section 6.3].</p>
--	--

<p>欧州の添付文書 (SPC) (2017年8月)</p>	<p><u>4.2 Posology and method of administration</u> <u>Paediatric population</u> The dose recommendations in adolescents (12-18 years) are the same as for adults: 40 IU/kg body weight. The long-term safety of Refixia in children below 12 years has not yet been established.</p> <p>4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> Refixia is indicated for patients 12 years and above. No difference in the safety profile of Refixia was observed between previously treated adolescent (12-18 years) and adult patients.</p>
------------------------------------	---

本邦では小児への投与に関する使用上の注意は設定していない。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

レフィキシア®、Refixia®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。

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

