

貯法：凍結を避け、室温（1～30℃）で保存
有効期間：24ヵ月

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤
エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

生物由来製品
処方箋医薬品^注

ノボセブン[®] HI 静注用 1mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 2mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 5mg シリンジ

NovoSeven[®] HI Syringe for i.v. injection

| | | |
|------|---------|------------------|
| 承認番号 | 1mg | 22600AMX00908000 |
| | 2mg | 22600AMX00909000 |
| | 5mg | 22600AMX00910000 |
| 販売開始 | 2015年1月 | |

注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中に BHK 細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品（血液製剤代替医薬品）であるため、血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液（L-ヒスチジン溶液）プレフィルドシリンジからなる。

1 バイアル中

| 販売名 | | ノボセブン [®] HI 静注用シリンジ | | |
|--------------------|--|-------------------------------|--------|---------|
| | | 1mg | 2mg | 5mg |
| 有効成分 | エプタコグ アルファ （活性型）（遺伝子組換え） ^注 | 1.1mg | 2.1mg | 5.2mg |
| | 添加剤 | | | |
| | グリシルグリシン | 1.45mg | 2.77mg | 6.86mg |
| | L-メチオニン | 0.55mg | 1.05mg | 2.60mg |
| | 精製白糖 | 11.0mg | 21.0mg | 52.0mg |
| | D-マンニトール | 27.5mg | 52.5mg | 130.0mg |
| | ポリソルベート80 | 0.08mg | 0.15mg | 0.36mg |
| | 塩化カルシウム水和物 | 1.62mg | 3.09mg | 7.64mg |
| | 塩化ナトリウム | 2.57mg | 4.91mg | 12.17mg |
| | 塩酸 | 適量 | 適量 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 |
| 専用溶解用液 （1シリンジ中） | L-ヒスチジン | 1.74mg | 3.26mg | 8.01mg |
| | 塩酸 | 適量 | 適量 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 | 適量 | 適量 |
| | 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 |
| | 全量 | 1.1mL | 2.1mL | 5.2mL |

注）有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

本剤は製造（培養）工程において、BHK 細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造（精製）工程において、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

3.2 製剤の性状

| | |
|----------------------|---|
| 性状・剤形 | 本剤は白色の粉末または塊で、専用溶解用液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。 |
| 溶解後の有効成分濃度 | 1mg/mL |
| pH | 5.5～6.5（専用溶解用液で溶解時） |
| 浸透圧比 （生理食塩液に対する比） | 0.9～1.1（専用溶解用液で溶解時） |

4. 効能又は効果

- 血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制
- 後天性血友病患者の出血抑制
- 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
- 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

<グラントマン血小板無力症>

血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

6. 用法及び用量

本剤は製剤に添付された専用溶解用液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|--|---|
| 血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 | 初回投与量は 90µg/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120µg/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 なお、軽度から中等度の出血に対しては 270µg/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。 |
| 後天性血友病患者の出血抑制 | 初回投与量は 90µg/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120µg/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 |
| 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 | 15～30µg/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。 |
| 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 | 80～120µg/kg (4.0～6.0KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。 |

7. 用法及び用量に関連する注意

<インヒビターを保有する先天性血友病>

7.1 270µg/kg (13.5KIU/kg) 単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。

7.2 本剤の投与に際しては、国内外の最新のガイドラインも参照すること。

<グラントマン血小板無力症>

7.3 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グラントマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤の血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

<インヒビターを有する先天性血友病、後天性血友病>

8.3 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。

8.4 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。

8.5 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。

<先天性第Ⅶ因子欠乏症患者>

8.6 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

8.7 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい。

8.8 外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体¹⁾やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.9 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1 参照]

<グラントマン血小板無力症>

8.10 本剤の投与はグラントマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。エンドトキシン血症に伴う播種性血管内凝固（DIC）誘発の危険性を否定できない。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 大手術後、挫滅創、DIC、進行性アテローム硬化症のある患者、
冠動脈疾患の既往歴のある患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.4 マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳への移行等のデータがない。

9.7 小児等

9.7.1 新生児

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.8.2 高齢者への270µg/kg 単回投与における使用経験はない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------------|---|--|
| 抗線溶剤 トラネキサム酸 アミノカプロン酸 等 | 口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。 | 抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（頻度不明）

動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがある。[8.9、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

11.2 その他の副作用

| | 頻度不明 |
|------|-------------------------|
| 過敏症 | アレルギー反応、発疹、そう痒感 |
| 心血管系 | 血圧変動 |
| 消化器 | 嘔吐 |
| その他 | 頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮 |

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時、添付の専用溶解用液の全量をバイアルに加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振とうしないこと。）

14.1.2 溶解後は、直ちに使用すること。

14.1.3 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。（溶解後、凍結した場合は使用しないこと。）

14.1.4 細菌感染を防ぐため、溶解した液はバイアル中にて保存すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

14.2.2 溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<グランツマン血小板無力症>

本剤を持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓）が報告されている^{2),3)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた⁴⁾。本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤は併用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<インヒビターを保有する先天性血友病>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を120µg/kg 静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである（標準血漿（健康者約50名の血漿プール）の第VII因子凝固活性を100%とした）⁵⁾。

| 例数 | C _{max} (%) ^{注1)} | AUC(%・hr) | t _{1/2} (hr) |
|----|-------------------------------------|-----------|-----------------------|
| 8 | 777±89 | 2,648±422 | 3.5 ^{注2)} |

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

<先天性第VII因子欠乏症患者>

本剤15µg/kg及び30µg/kgを単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった⁶⁾。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<インヒビターを保有する先天性血友病>

17.1.1 国内第I/II相試験

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90µg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120µg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率（「有効」以上）は58.0%（91/157出血）であった。また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率（「有効」以上）は90.0%（36/40出血）であった。本試験では副作用は認められなかった⁵⁾。

17.1.2 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に90µg/kg投与（在宅治療））

本試験において、少なくとも本剤を1回投与されたインヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者計60例の内、有効性評価の基準を満たした52例614出血について有効性解析結果を示す。これらの出血において、本剤を原則として90µg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

| | 出血数 | 有効 (%) | やや有効 (%) | 無効 (%) | 評価なし (%) |
|------|------|-------------|-----------|-----------|----------|
| 合計 | 614 | 566 (92.2%) | 31 (5.0%) | 11 (1.8%) | 6 (1.0%) |
| 軽度 | 239 | 228 (95.4%) | 7 (2.9%) | 3 (1.3%) | 1 (0.4%) |
| 中等度 | 375 | 338 (90.1%) | 24 (6.4%) | 8 (2.1%) | 5 (1.3%) |
| 出血部位 | 関節内 | 452 (92.2%) | 24 (4.9%) | 8 (1.6%) | 6 (1.2%) |
| | 筋肉内 | 116 (92.2%) | 6 (5.2%) | 3 (2.6%) | 0 |
| | 皮膚粘膜 | 6 (83.3%) | 5 (16.7%) | 1 | 0 |
| | 部位不明 | 2 (100%) | 0 | 0 | 0 |

本試験において、安全性解析対象とされた60例中13例(21.7%)に32件の副作用が認められ、その主なものは、関節出血(13

件)及び疼痛(5件)であった⁷⁾。

17.1.3 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に270µg/kg単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90µg/kgの3回投与（標準投与法）と270µg/kgの単回投与（単回投与法）を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した。

| 投与群/指標 | 止血の成功 ^{注1)} | 止血有効率 ^{注2)} |
|--------|----------------------|----------------------|
| 標準投与法群 | 85.7%(18/21出血) | 70%(14/20出血) |
| 単回投与法群 | 90.5%(19/21出血) | 65%(13/20出血) |

注1) 48時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合

注2) 一般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった⁸⁾。

17.1.4 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に270µg/kg単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤の標準投与法、単回投与法及び活性化型プロトロンビン複合体製剤（APCC）75U/kgの単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験（本剤投与法については二重盲検）を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、本剤の単回投与群でAPCCの単回投与群よりも有意に低かった（p=0.032）。一般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3群間に有意差はなかった。

| 投与群/指標 | 追加止血薬の投与 ^{注3)} | 止血有効率 ^{注4)} |
|-----------|-------------------------|----------------------|
| 標準投与法群 | 9.1%(2/22出血) | 54.5%(12/22出血) |
| 単回投与法群 | 8.3%(2/24出血) | 37.5%(9/24出血) |
| APCC単回投与群 | 36.4%(8/22出血) | 27.3%(6/22出血) |

注3) 9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合

注4) 一般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった⁹⁾。

17.1.5 海外第III相臨床試験（重篤な出血）

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血（CNS出血）において、本剤90µg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与（投与量は必要に応じて120µg/kgまで増量）した。止血後は必要に応じて3~4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%（10/11出血）、無効9.1%（1/11出血）であった。11例中1例（1出血）は、本剤の投与に関係なく死亡した。本試験において、11例中1例に1件の副作用（治療効果減弱）が認められた¹⁰⁾。

17.1.6 海外第III相試験（手術時）

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例（大手術6例、小手術8例）において、90µg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2~6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった¹¹⁾。

| | 例数 | 手術中 (%) | 手術後 (%) | | | | | | |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|
| | | | 0hr | 8hr | 24hr | 48hr | 3day | 4day | 5day |
| 大手術 | 6 | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 5 (83) | |
| 小手術 | 8 | 7 (88) | 8 (100) | 8 (100) | 8 (100) | 8 (100) | 8 (100) | 8 (100) | |

上記患者14例中3例に副作用が認められた。1例に血腫（歯ぐき及びへそ等）、軽度の吐血、メレナ並びに鼻出血、1例にカテーテル挿入部位の腫脹を伴った軽度の浮腫、及び1例に線溶活性の軽度の上昇（フィブリン分解物の上昇）が報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった¹²⁾。

<先天性第VII因子欠乏症>

17.1.7 国内使用経験

公表文献の13例において10~35µg/kgを2~8時間ごと（その後は適宜延長）に投与したときの有効率は100%であった。13例中1例で臨床検査値異常（血小板減少、フィブリノゲン上昇、血清FDP上昇、軽度のAST及びALT上昇）の副作用が認められた¹³⁾。製造販売後調査の7例（手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例）において、16~35µg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。（先天性第VII因子欠乏症承認

時)

国内で製造販売後に実施された使用成績調査において、第VII因子欠乏症患者 13 例に本剤が投与されたが、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、17 例中 3 例 (17.6%) に 8 件の副作用が認められ、その主なものは臨床検査値異常であった。(使用成績調査及び特定使用成績調査終了時)

17.1.8 海外 6 カ国における緊急使用プログラム

先天性第VII因子欠乏症患者を対象とした海外 6 カ国における緊急使用プログラムの 32 例 (手術 26 件、出血エピソード 43 出血) において、推奨用法・用量として 15~30µg/kg (実投与量 6~98µg/kg、中央値 22µg/kg) を 4~6 時間ごとに投与したとき、手術時の出血では 96% (25/26 件)、出血エピソードでは 86% (37/43 出血) が有効であった。本剤との関連性が疑われる副作用は 4 例 4 件 (抗第VII因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧) であった。

<グランツマン血小板無力症>

17.1.9 海外使用経験

海外 14 カ国、37 施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症 (ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む) の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて 80µg/kg 以上を 2.5 時間以内の投与間隔で 3 回以上反復投与した場合、本剤投与後 48 時間以内に止血できた出血エピソードの割合は 78.0% (32/41 件) であった。重篤な副作用として、2 件の血栓症 (肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓) が報告された^{2),3)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤が含有する遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子が、損傷部位において組織因子と複合体を形成し、第X因子を活性化させることによるものと考えられている。

18.2 止血効果

In vitro 試験において、第VIII因子欠乏又は第IX因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた¹⁴⁾。また、抗第VIII因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ¹⁵⁾又は、血友病A及びBのイヌ¹⁶⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

有効成分エプタコグ アルファ (活性化型) (遺伝子組換え) は、ヒト第VII因子の遺伝子を導入した BHK 細胞株の培養により分泌されたエプタコグ アルファ (遺伝子組換え) を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造 (培養) 工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造 (精製) 工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名 : エプタコグ アルファ (活性化型) (遺伝子組換え)
(Eptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式 : C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₆₀O₆₁₈S₂₈

分子量 : 45,513.22

構造式 : 406 個のアミノ酸からなる糖たん白質

性状 : 本品は無色の液である。

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、本剤を血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与 (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。

22. 包装

<1mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (1.1mL) 1 個添付)

<2mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (2.1mL) 1 個添付)

<5mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (5.2mL) 1 個添付)

23. 主要文献

- 1) Nicolaisen EM: Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1998; 9 : S119-23
- 2) Poon M-C, et al. : J Thromb Haemost. 2004 ; 2 : 1096-103
- 3) d' Oiron R, et al. : Thromb Haemost. 2000 ; 83 : 644-7
- 4) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates (社内資料)
- 5) Shirahata A, et al. : Int J Hematol. 2001 ; 73 : 517-25
- 6) Berrettini M, et al. : Haematologica. 2001 ; 86 : 640-5
- 7) Key NS, et al. : Thromb Haemost. 1998 ; 80 : 912-8
- 8) Kavakli K, et al. : Thromb Haemost. 2006 ; 95 : 600-5
- 9) Young G, et al. : Haemophilia. 2008 ; 14 : 287-94
- 10) Arkin S, et al. : Haemostasis. 1998 ; 28 : 93-8
- 11) Shapiro AD, et al. : Thromb Haemost. 1998 ; 80 : 773-8
- 12) 社内資料 : 海外における臨床試験成績 (手術時の治療)
- 13) 花房秀次ほか : 血栓止血誌. 2006 ; 17 : 695-705
- 14) Telgt DSC, et al. : Thromb Res. 1989 ; 56 : 603-9
- 15) 社内資料 : ウサギ抗VIII抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果
- 16) Brinkhous KM, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1989 ; 86 : 1382-6
- 17) Diness V, et al. : Thromb Res. 1992 ; 67 : 233-41

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

26. 製造販売業者等

26.1 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

ノボセブン[®]及びNovoSeven[®]はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

