

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(2019年更新版)に準拠して作成

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)

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

NovoSeven[®] HI Syringe 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 ^(注) 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ノボセブン [®] HI 静注用1mg シリンジ:1バイアル(専用溶解用液1.1mL)中エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)1.1mg含有
	ノボセブン [®] HI 静注用2mg シリンジ:1バイアル(専用溶解用液2.1mL)中エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)2.1mg含有
	ノボセブン [®] HI 静注用5mg シリンジ:1バイアル(専用溶解用液5.2mL)中エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)5.2mg含有
一般名	和名:エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Eptacog Alfa(Activated)(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: 2014年 7月 30日 薬価基準収載年月日: 2014年 12月 12日 販売開始年月日: 2015年 1月 9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 https://www.novonordisk.co.jp/

本IFは2022年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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)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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	11. その他	27
1. 開発の経緯	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 製品の治療学的特性	1	◆冒頭部の注意事項	28
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 警告内容とその理由	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 禁忌内容とその理由	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
6. RMPの概要	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
II. 名称に関する項目	3	5. 重要な基本的注意とその理由	29
1. 販売名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
2. 一般名	3	7. 相互作用	33
3. 構造式又は示性式	4	8. 副作用	33
4. 分子式及び分子量	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
5. 化学名（命名法）又は本質	4	10. 過量投与	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	11. 適用上の注意	37
III. 有効成分に関する項目	5	12. その他の注意	38
1. 物理化学的性質	5	IX. 非臨床試験に関する項目	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 薬理試験	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 毒性試験	40
IV. 製剤に関する項目	7	X. 管理的事項に関する項目	43
1. 剤形	7	1. 規制区分	43
2. 製剤の組成	8	2. 有効期間	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 包装状態での貯法	43
4. 力価	8	4. 取扱い上の注意	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 患者向け資材	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 同一成分・同効薬	44
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	7. 国際誕生年月日	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	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	44
9. 溶出性	10	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	44
10. 容器・包装	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
11. 別途提供される資材類	11	11. 再審査期間	45
12. その他	11	12. 投薬期間制限に関する情報	45
V. 治療に関する項目	12	13. 各種コード	45
1. 効能又は効果	12	14. 保険給付上の注意	45
2. 効能又は効果に関連する注意	12	XI. 文献	46
3. 用法及び用量	12	1. 引用文献	46
4. 用法及び用量に関連する注意	13	2. その他の参考文献	46
5. 臨床成績	14	XII. 参考資料	47
VI. 薬効薬理に関する項目	20	1. 主な外国での発売状況	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	2. 海外における臨床支援情報	52
2. 薬理作用	20	XIII. 備考	56
VII. 薬物動態に関する項目	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
1. 血中濃度の推移	24	2. その他の関連資料	56
2. 薬物速度論のパラメータ	25		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26		
4. 吸収	26		
5. 分布	26		
6. 代謝	27		
7. 排泄	27		
8. トランスポーターに関する情報	27		
9. 透析等による除去率	27		
10. 特定の背景を有する患者	27		

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度—時間曲線下面積
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APCC	活性型プロトロンビン複合体製剤
C _{max}	最高血中濃度
CL	クリアランス
DPT	希釈プロトロンビン時間
FVIIa	活性型第Ⅶ因子
rFVIIa	遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子、本薬:エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)又は本剤
GPⅡb/Ⅲa	glycoprotein Ⅱb/Ⅲa
HLA	Human Leukocyte Antigen(ヒト白血球抗原)
LDH	lactate dehydrogenase(乳酸脱水素酵素)
MRT	平均滞留時間
OR	オッズ比
PT	プロトロンビン時間
t _{1/2}	消失半減期
TF	Tissue Factor(組織因子)
V _{ss}	定常状態分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

血友病の止血管理においては、通常血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ)又は第Ⅸ因子(FⅨ)製剤による補充療法が用いられている。しかし、補充療法を反復することにより、FⅧ又はFⅨに対する抑制物質(インヒビター)が患者の約20～30%に発生する場合があります¹⁾、インヒビターが発生すると止血管理が困難となる。

活性型第Ⅶ因子(FⅦa)は、組織因子と複合体を形成する。この複合体が直接あるいは活性化血小板上でFⅨを活性型第Ⅸ因子(FⅨa)に、第Ⅹ因子(FⅩ)を活性型第Ⅹ因子(FⅩa)に変換するため、FⅧ又はFⅨに対するインヒビターの存在に関係なく局所で止血効果を示す。これらの作用機序が注目され、FⅦaが新しい止血機序を担う候補物質として、その後研究が進められた。

FⅦaは血漿中の濃度が低いため、ヒト血漿からの抽出・精製では安定した供給を確保することが困難であることが予想されたことと、また血漿由来製剤における各種ウイルスの混入伝播の問題を考慮し、デンマークのノボ・ノルディスクA/Sにおいて、遺伝子組換え技術を用いたFⅦaである本剤の製造方法が開発された。

ノボセブン[®]は1996年以降EU諸国、米国、カナダ、オーストラリア、韓国等で承認を受けている。

本邦では、2000年3月に注射用ノボセブン[®]1.2mg及び注射用ノボセブン[®]4.8mgの承認を取得し、2000年5月から販売していた(販売中止、2012年4月1日付 薬価削除)が、これらの製品は2～8℃保存であるため、冷蔵庫における保存やクーラーボックスによる輸送が必要であった。出血後の止血治療開始が遅れると、止血管理が難しくなり、また、関節内の残存血腫が多くなることで、関節への損傷や傷害を残すなど長期的な予後を悪化させる。このため、携帯が容易で、出血時にすぐ製剤を投与することが可能な室温保存製剤であるノボセブン[®]HI 静注用1mg、ノボセブン[®]HI 静注用2mg及びノボセブン[®]HI 静注用5mgが開発され、ノボセブン[®]HI 静注用1mgとノボセブン[®]HI 静注用2mgが2009年7月に、ノボセブン[®]HI 静注用5mgが2009年10月に国内で承認を受けた(販売中止、2017年4月1日付 薬価削除)。また、ノボセブン[®]HI 静注用1mg、ノボセブン[®]HI 静注用2mg及びノボセブン[®]HI 静注用5mgは溶解後の濃度を1.0mg/mLとすることで、投与量の計算が容易となっている。

2010年3月、「先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として承認、さらに2011年6月には「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ツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制」の効能・効果が承認された。

また、2013年5月には「血液凝固第Ⅷ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」の用法・用量として「軽度から中等度の出血に対する270µg/kg(13.5KIU/kg)単回投与」が追加となった。

その後、専用溶解用液をプレフィルドシリンジとしたノボセブン[®]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シリンジが2014年7月に、ノボセブン[®]HI 静注用8mgシリンジが2014年8月に承認された。

ノボセブン[®]HI 静注用8mgシリンジは2022年4月1日をもって薬価基準収載品目リストから削除され、販売を中止した。

2. 製品の治療学的特性

- ・ インヒビターを保有する血友病患者においてノボセブン[®]HIで速やかな止血が行える。
 - － ノボセブン[®]HI 270µg/kg 単回投与または90µg/kg×3回投与にて、9時間以内に関節出血の80～90%が、追加投与なしに止血できる(海外データ)(「V. 5. (7) 1) ② (i) ii) 270µg/kg 単回投与」の項参照)。
 - － 室温(1～30℃)保存のため、携帯が容易である(「X.3 包装状態での貯法」の項参照)。
 - － 出血部位に特異的に作用し、速やかにトロンピンバーストを起こし、止血する²⁾(「VI.2 (1)1)インヒビターを保有する血友病患者における止血作用」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

- ・ ノボセブン[®]HIは遺伝子組換え技術を利用して製造されている(「IV.1 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)。
 - － バイパス製剤において唯一の遺伝子組換え製剤である。
 - － 既往免疫反応(アナムネスティックレスポンス)の原因となる第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子を含まない。
- ・ 溶解液が予めシリンジに充填されており、溶解操作が容易である(「IV.1 剤形」の項参照)。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

〈参考〉

ノボセブン® HI 静注用 1mg・2mg・5mg の再審査結果(2015年6月25日付 カテゴリー1)取得に伴い、以下の承認条件は解除となった。

「今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。」

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

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

(2)洋名

NovoSeven® HI 1mg Syringe for i.v. injection

NovoSeven® HI 2mg Syringe for i.v. injection

NovoSeven® HI 5mg Syringe for i.v. injection

(3)名称の由来

NovoSeven: “Novo Nordisk 社の開発した factor seven 製剤”より由来

HI: ノボセブン® HI 静注用が注射用ノボセブン®よりも高濃度 (High concentration)であること及び専用溶解用液がヒスチジン (Histidine)を含有することより由来

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

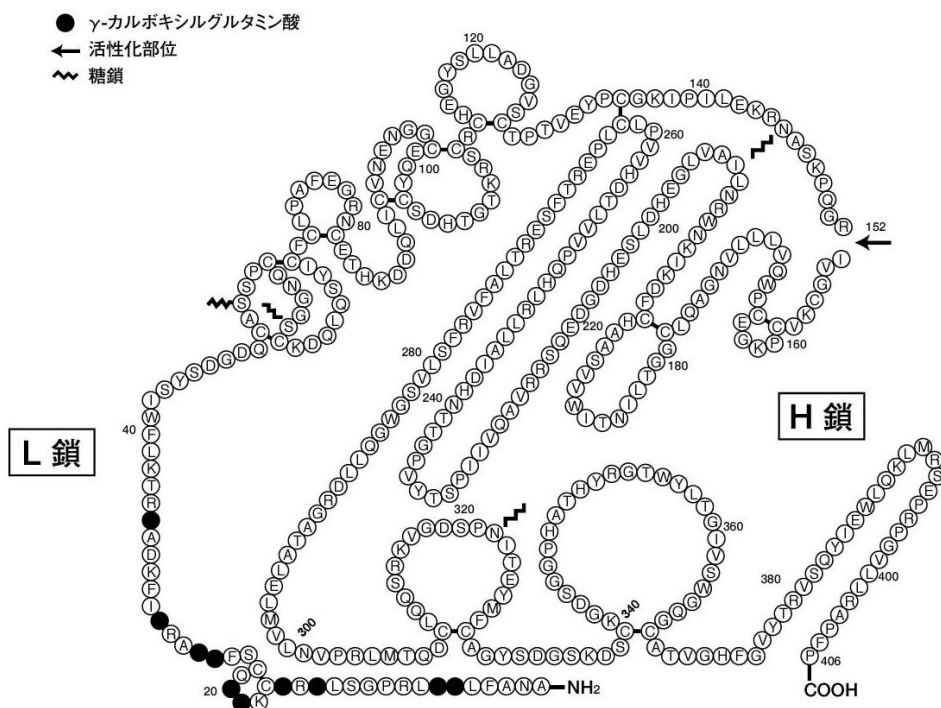
Eptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination) (JAN)

eptacog alfa (activated) (INN)

(3)ステム

血液凝固因子類: -cog

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$

分子量: 45,513.22

5. 化学名(命名法)又は本質

ヒト肝癌細胞(Hep G2 細胞株)の mRNA に由来するヒト第 VII 因子の cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される 406 個のアミノ酸残基($C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$; 分子量: 45,513.22)からなる糖たん白質(分子量: 約 50,000; 二本鎖型 99%以上)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: NN-007

CAS登録番号: 151821-07-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色の液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(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

等電点: 6.0~6.7(ゲル等電点電気泳動法)

pH : 6.0~7.0

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	結果
苛酷試験	30℃ 遮光	56 日	ポリエチレン製 ボトル	H鎖内分解物が約 30%増加し、凝固活性が約 20%にまで低下した以外に変化なし。
	50℃ 遮光	240 分	ポリエチレン製 ボトル	H鎖内分解物、ダイマー・オリゴマーが若干増加した以外に変化なし。
	50℃ 光照射	240 分	ポリエチレン製 ボトル	光照射により検体の環境温度が 50℃に達した。光照射開始後 60 分でダイマー・オリゴマーが約 15%増加し、その沈殿が観察された。また 240 分後には凝固活性が約 10%にまで低下した。H鎖内分解物は経時的に若干増加した。
長期保存 試験	-70℃	48 ヶ月	ポリエチレン製 ボトル	酸化型 rFVIIa ^(注) 及び比活性についてわずかに変化が認められた以外は変化なし。

注)rFVIIa: 遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

本品及び rFVIIa 標準物質 17µL につき、HPLC 法により試験を行う。本品から得られる主ピークの保持時間と rFVIIa 標準物質の平均保持時間 (n=3) の差は±0.53 分以内である。

定量法

HPLC 法

本品 17 μ L について、HPLC 法により主ピークの面積を求め、rFVIIa 標準物質を用いて作成した検量線から、試料中の rFVIIa の量を算出する。

〈HPLC 法の試験条件〉

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:215nm)

カラム : 内径 7.5mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジオール化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : 21~25 $^{\circ}$ C

移動相 : 硫酸アンモニウム 52.8g を水 1800mL に溶かし、リン酸で pH を 2.5 に調整したのち、トリエチルアミンで pH7.0 に調整する。この液に 2-プロパノール 100mL を加え、更に水を加えて 2000mL とする。

流量 : 0.5mL/分




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤(用時溶解)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ノボセブン HI 静注用シリンジ		
	1mg	2mg	5mg
外 観			
性 状	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。		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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)

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類: 窒素

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

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

注)有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ中

専用溶解用液	1mg	2mg	5mg
緩衝剤 : L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
pH 調節剤 : 塩酸	適量	適量	適量
pH 調節剤 : 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
溶剤 : 注射用水	適量	適量	適量
全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL
(溶解後の有効成分濃度)	1mg/mL		
シリンジの容量	3mL		10mL

添付の専用溶解用液はプレフィルドシリンジである。

4. 力価

有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 遺伝子組換え技術により製造される原薬には、“仔ハムスター腎(BHK)細胞及び培地由来たん白質”、“ウシ IgG”及び“マウス IgG”の混入が予想されるが、ELISA 法にて行った純度試験の結果は、それぞれ 12ng/mL(検出限界)未満、9.1±4ng/mL及び 12ng/mL(検出限界)未満であった。

(2) rFVIIa 類縁物質

名称	構造
H 鎖内分解物	Arg ₂₉₀ -Gly ₂₉₁ 間のペプチド結合の切断で生じる γ -Form と Arg ₃₁₅ -Lys ₃₁₆ 間のペプチド結合の切断で生じる β -Form がある。
GD-rFVIIa	Lys ₃₈ -Lys ₃₉ 間のペプチド結合の切断で生じる分解物。L 鎖 N 末端に存在する Gla-ドメイン ^{注)} を含まない。
ダイマー・オリゴマー及びポリマー	rFVII と rFVIIa の両者から構成された重合体。特に分子量の大きいオリゴマーでは rFVII の割合が高い。
酸化型 rFVIIa	過酸化水素で処理した rFVIIa の HPLC ピークと一致する位置に溶出される不純物ピークの総称。
rFVII	1 本鎖の rFVII

注)L 鎖の N 末端側の 10 個の γ -カルボキシルグルタミン酸(Gla) 残基を含む領域

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	結果
苛酷試験 (光安定性)	光安定性試験ガイドラインに準じて実施(総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上で曝光)		密封容器 (無色ガラス製バイアル) 及び 二次包装材料	二次包装材料中に保存した製剤は、いずれの測定項目も規格内であった。一次包装(無色ガラス製バイアル)のみの製剤は、比活性が低下し、規格値の下限を下回った。

測定項目: 含量、性状、その他類縁物質 等

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2°C 75±5%RH 遮光	6 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	比活性に低下傾向(規格内)を認めた。ダイマー・オリゴマー、酸化型 rFVIIa 及び水分にわずかに増加傾向(規格内)を認めた。その他の項目は変化なし。
長期保存試験	30±2°C 65±5%RH 遮光	24 ヶ月	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	変化なし

測定項目: 含量、性状、比活性、pH、溶状、その他類縁物質、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン

〈参考〉

遮光下で 5±3°C に 12 ヶ月保存したのち、30±2°C に移し 24 ヶ月保存したとき、測定値は上記と同様に規格の範囲内であった。

専用溶解用液:

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2°C 遮光	6 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし
中間的試験	30±2°C 遮光	24 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし
長期保存試験	25±2°C 遮光	24 ヶ月	密封容器 (ガラス製シリンジ)	変化なし

測定項目: 含量、性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌^{*}、エンドトキシン^{**}

※中間的試験、長期保存試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法: 本剤は添付の専用溶解用液の全量を用いて溶解する。

溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5±3℃	24 時間	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	安定性試験開始直後の製剤及び 25℃で 12 ヶ月保存後の製剤を専用溶解用液で溶解し、左記の条件で保存するとき、溶解直後と比べ、顕著な変化を認めず、また、いずれの試験項目も規格内であった。
25±2℃	6 時間	密封容器 (無色ガラス製バイアル)	安定性試験開始直後の製剤及び 25℃で 12 ヶ月保存後の製剤を専用溶解用液で溶解し、左記の条件で保存するとき、溶解直後と比べ、顕著な変化を認めず、また、いずれの試験項目も規格内であった。

測定項目: 溶状、pH、比活性、含量、不溶性異物 等

「VII.11.適用上の注意」の項参照

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

該当資料なし

(2)包装

< 1mg >

1 バイアル(専用溶解用液シリンジ(1.1mL) 1 個添付、溶解方法説明書を同梱)

< 2mg >

1 バイアル(専用溶解用液シリンジ(2.1mL) 1 個添付、溶解方法説明書を同梱)

< 5mg >

1 バイアル(専用溶解用液シリンジ(5.2mL) 1 個添付、溶解方法説明書を同梱)

(3)予備容量

該当資料なし

(4)容器の材質

< ノボセブン® HI 静注用 1mg、2mg、5mg シリンジ >

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)	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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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Ⅷ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ツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

(解説)

以下の「効能又は効果」については、下記の課長通知に基づき承認を取得した医薬品である。

効能又は効果	適用された通知
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請
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ツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 9 号)に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

<グランツマン血小板無力症>

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。

(解説)

グランツマン血小板無力症では血小板膜糖蛋白: glycoprotein II b/Ⅲa (GP II b/Ⅲa) が欠損している。出血時の治療には血小板輸血が行われるが、この治療によって抗 GP II b/Ⅲa 抗体や抗 HLA 抗体などの血小板に対する同種抗体が産生し、血小板輸血不応となることがある。本剤はこのように血小板に対する同種抗体を有し、過去又は現在に血小板輸血不応状態となった患者が適応となる。抗体保有の確認には抗血小板抗体検査、抗 HLA 抗体検査、抗 GP II b/Ⅲa 抗体検査等が用いられる。但し、抗 GP II b/Ⅲa 抗体検査は研究目的の検査であり、一般の医療検査受託機関では行われていない。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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Ⅷ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。

効能又は効果	用法及び用量
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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

それぞれの効能又は効果に対する用法及び用量は、臨床試験データもしくは公知申請に基づき以下のとおり設定された。

効能又は効果	用法及び用量の設定経緯・根拠
血液凝固第Ⅷ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	「V. 5. (7) 1) ① 国内臨床試験における有効性の検討」及び「V. 5. (7) 1) ② (i) ii) 270μg/kg 単回投与*」の項参照 *「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成24年10月31日付薬食審査発1031第7号)に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査
後天性血友病患者の出血抑制	2003年3月に日本血栓止血学会により厚生労働省医政局長及び医薬局(現医薬食品局)長宛に提出された要望書に基づき設定した。
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	海外と同様に「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。」(「V. 5. (7) 2)先天性第Ⅶ因子欠乏症患者」の項参照)こととし、また個別の病態と病状に応じて用量調整が行われる必要があることから、「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。」を設定した。
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	グラントマン血小板無力症患者における本剤の有効性及び安全性を評価するために実施したInternal Data Collectionの情報(「V. 5. (7) 3)グラントマン血小板無力症患者」の項参照)に基づいて設定した。また、投与回数については出血の程度や出血症状の臨床的改善の状況により投与回数を調整することとした。

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

<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。

(解説)

- 270μg/kg(13.5KIU/kg)単回投与後の追加投与の経験は限られているため、慎重に行う必要がある。
- 国内では、一般社団法人 日本血栓止血学会により「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン」が作成されている。

7.用法及び用量に関連する注意

<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。

(解説)

گرانツマン血小板無力症では血小板膜糖蛋白: glycoprotein II b/IIIa (GP II b/IIIa) が欠損している。出血時の治療には血小板輸血が行われるが、この治療によって抗 GP II b/IIIa 抗体や抗 HLA 抗体などの血小板に対する同種抗体が産生し、血小板輸血不応となることがある。本剤はこのように血小板に対する同種抗体を有し、過去又は現在に血小板輸血不応状態となった患者が適応となる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

2009年4月以降に承認された効能又は効果、もしくは用法及び用量については下表にまとめた。

承認効能又は効果、もしくは用法及び用量	適用された通知
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	「V.1. 効能又は効果 (解説)」の項参照
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گرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	「V.1. 効能又は効果 (解説)」の項参照
「血液凝固第Ⅷ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」の用法・用量として「軽度から中等度の出血に対する270µg/kg (13.5KIU/kg) 単回投与」を追加	「V.3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(2) 臨床薬理試験

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 8 例において、本剤 120µg/kg を静脈内単回投与した結果、副作用 (本剤との因果関係が否定できないような自覚症状・他覚所見、臨床検査値等の異常変動) は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

(参考)

外国での初期用量設定試験³⁾

インヒビターを保有する又は保有しない血友病 A 又は血友病 B 患者 78 例 178 出血において、本剤 35µg/kg (35 例) 及び 70µg/kg (43 例) 静脈内投与したときの止血効果は以下のとおりであった。

出血部位	投与量 (µg/kg)	出血数	止血効果 (%)				有効以上 (%)
			著効	有効	やや有効	無効	
関節内	35	59	35 (59)	7 (12)	10 (17)	7 (12)	42 (71)
	70	85	51 (60)	9 (11)	17 (20)	8 (9)	60 (71)
筋肉内	35	15	7 (47)	1 (7)	4 (27)	3 (20)	8 (53)
	70	14	7 (50)	3 (21)	2 (14)	2 (14)	10 (71)
皮膚粘膜	35	5	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0	4 (80)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)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(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

①使用成績調査

手術例を除く全投与症例を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握、並びに有効性及び安全性に影響を与える要因の把握を目的として実施し、180施設 308症例の情報を収集した。

<安全性>

安全性評価対象症例 308例から 48例(15.6%)91件の副作用が報告された。その主なものは、LDH 増加(6件)、フィブリン D ダイマー増加(5件、フィブリン D ダイマー異常を含む)、ALT 増加(4件)等であった。

<有効性>

有効性解析対象出血エピソードにおける本剤の有効率は 65.6%(542/826 出血エピソード)であり、承認時までの臨床試験における有効率 58.0%(91/157 出血エピソード)と同程度であった。

止血効果

有効		無効		合計	有効率
著効	有効	やや有効	無効		
448 (54.2%)	94 (11.4%)	194 (23.5%)	90 (10.9%)	826 (100%)	65.6% (542/826)

②特定使用成績調査(手術時の使用に関する調査)

手術実施時に本剤が投与された全症例を対象に、手術実施時における本剤の安全性及び有効性、並びにその他の適正使用情報の把握を目的とした特定使用成績調査を実施し、53施設 86例 115手術の情報を収集した。

<安全性>

安全性評価対象症例 86例から 14例(16.3%)27件の副作用が報告された。その主なものは、血小板数減少(5件)、フィブリン D ダイマー増加(4件、フィブリン D ダイマー異常を含む)等であった。

<有効性>

有効性評価対象 46例 68件における「手術時の出血量」、「手術後の出血状態」及び「止血状態の維持」は下表のとおりであった。

対象症例別の有効性

		計	先天性血友病 A インヒビター	先天性血友病 B インヒビター	後天性血友病	第Ⅶ因子 欠乏症
症例数		46	22	7	5	12
全体(手術件数)		68	38	13	5	12
手術時の出血量 件数(%)	予想以下	33(48.5)	20(52.6)	7(53.8)	1(20.0)	5(41.7)
	予想通り	25(36.8)	15(39.5)	2(15.4)	2(40.0)	6(50.0)
	予想以上	10(14.7)	3(7.9)	4(30.8)	2(40.0)	1(8.3)
手術後の出血状態 件数(%)	有効	60(88.2)	34(89.5)	10(76.9)	4(80.0)	12(100.0)
	やや有効	7(10.3)	4(10.5)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)
	無効	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)
止血状態の維持 件数(%)	はい	62(91.2)	36(94.7)	11(84.6)	3(60.0)	12(100.0)
	いいえ	6(8.8)	2(5.3)	2(15.4)	2(40.0)	0(0.0)

③特定使用成績調査(抗血液凝固第Ⅶ因子抗体産生検討)

使用成績調査及び手術実施時における使用に係る特定使用成績調査において、血液凝固第Ⅶ因子(FⅦ)に対する抗体

(抗 FVII抗体)が測定された症例を対象に、抗 FVII抗体産生に関する検討を目的とした特定使用成績調査を実施し、9 施設 9 症例の情報を収集した。

抗第VII因子抗体の測定は、先天性血友病 A 及び B 症例 6 例、第VII因子欠乏症患者 3 例の計 9 例 14 検体において実施した。その結果は、いずれも陰性であった。

抗体測定を行った症例において、過度の全身性凝固亢進や凝固系の異常は見られなかった。

④後天性血友病 日本における 10 年間の市販後調査データ⁴⁾

後天性血友病治療における本剤の使用、有効性および安全性について、日本の多施設における 10 年間の市販後調査データ解析により検討した。本研究は、2000 年 5 月～2010 年 3 月に症例報告書が記入された 94 施設の 132 例、371 出血エピソードを対象とした。

<有効性>

止血効果が著効と判定された出血エピソードは 41.2%、有効が 9.7%、やや有効が 41.0%、無効が 8.1%であった。2 群間に有意差は認められなかった。

rFVIIa 単独群と rFVIIa + aPCC/FVIII 併用群の止血有効性の比較

	著効 8 時間以内	有効 8-12 時間	やや有効 12 時間以上	無効	合計	奏効率	P 値 カイ二乗
rFVIIa 単独、n(%)	129 (42.7)	26 (8.6)	120 (39.7)	27 (8.9)	302 (100.0)	155/302 (51.3)	0.8621
rFVIIa+aPCC/ FVIII 併用、n(%)	24 (34.8)	10 (14.5)	32 (46.4)	3 (4.3)	69 (100.0)	34/69 (49.3)	
合計、n(%)	153 (41.2)	36 (9.7)	152 (41.0)	30 (8.1)	371 (100.0)	189/371 (50.9)	

奏効率 = (著効+有効) / 全体

aPCC: 活性型プロトロンビン複合体製剤、rFVIIa: 遺伝子組換え活性型第VII因子

初回投与量が 90µg/kg 以上であった患者は、初回投与量が 90µg/kg 未満であった患者と比較して、奏効率が有意に良好であった。初回投与から 2 回目までの投与間隔が 3 時間以下であった患者では、投与間隔が 3 時間を超えた患者と比較して、奏効率が良好である傾向がみられたが、この差は有意ではなかった。

奏効率のオッズ化(OR) (出血エピソード 300 件)

	OR	95% CI	P 値
初回投与量 (µg/kg)			
90µg/kg 以上	2.3	(1.4-3.9)	0.001
90µg/kg 未満			
投与間隔(時間)			
3 時間以下	1.5	(0.9-2.6)	0.136
3 時間超			

奏効率 = (著効+有効) / 全体

投与量の情報が不十分であった出血エピソードは、この解析に含まれていない。

CI: 信頼区間

止血有効性と、出血開始から本剤初回投与までの時間との関連性を解析したところ、出血開始後、より早期に本剤を投与した場合に、奏効率が有意に高いことが明らかになった(P<0.0001)。

<有害事象>

132 例中 19 例に計 36 件の有害事象が報告され、そのうち 6 例 12 件が重篤な有害事象であった(死亡 4 例を含む)。有害事象 36 件中 19 件は、臨床検査値の異常であった。重篤な有害事象によって 4 例が死亡した(2 例は調査担当医師が報告した血栓塞栓性イベントを伴い、2 例は血栓塞栓性イベントを伴わなかった)。重篤な血栓塞栓性イベント 5 件が 3 例で報告された。

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

承認条件として、使用成績調査、特定使用成績調査(手術時の使用に関する調査、抗 FVII抗体産生に関する検討)を実施した。各調査の概要は「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」の項 参照。

(7)その他

1)インヒビターを保有する先天性血友病

①国内第 I/II 相試験⁵⁾

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 90 μ g/kg として静脈内投与し、出血部位、程度及び症状等により 60~120 μ g/kg の範囲で投与量を増減したときの止血効果は以下のとおりであった。(注射用ノボセブン[®]承認時臨床試験)

表 1 病型別止血効果

病型	出血数	止血効果(%)				有効以上(%)
		著効	有効	やや有効	無効	
血友病 A	153	47	40	61	5	87(56.9)
血友病 B	4	2	2	0	0	4(100)
合計	157	49(31.2)	42(26.8)	61(38.9)	5(3.2)	91(58.0)

表 2 投与間隔別止血効果

投与間隔 ^{注1)} (時間)	出血数	止血効果(%)				有効以上(%)
		著効	有効	やや有効	無効	
1 回投与 ^{注2)}	30	19	9	1	1	28(93.3)
≤ 3	40	17	19	3	1	36(90.0)
≤ 4	35	10	8	17	0	18(51.4)
≤ 5	7	1	1	5	0	2(28.6)
≤ 6	7	1	1	5	0	2(28.6)
≤ 12	11	1	1	8	1	2(18.2)
12 <	27	0	3	22	2	3(11.1)
合計	157	49(31.2)	42(26.8)	61(38.9)	5(3.2)	91(58.0)

注 1) 初回投与から 12 時間までの投与間隔

注 2) 投与が 1 回しかなく、投与間隔がないもの

表 3 出血部位別止血効果

出血部位	出血数	止血効果(%)				有効以上(%)
		著効	有効	やや有効	無効	
関節内	118	28	34	54	2	62(52.5)
筋肉内	15	6	2	6	1	8(53.3)
皮下	11	4	5	1	1	9(81.8)
口腔内	8	7	0	0	1	7(87.5)
鼻	1	1	0	0	0	1(100)
血尿	2	1	1	0	0	2(100)
その他 ^{注)}	2	2	0	0	0	2(100)
合計	157	49(31.2)	42(26.8)	61(38.9)	5(3.2)	91(58.0)

注) 左耳内、顔面

〈参考〉

②海外第 III 相試験

(i) 軽度~中等度の出血(在宅治療)

i) 90 μ g/kg 投与⁶⁾

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 52 例 614 出血において、原則として本剤 90 μ g/kg を 3 時間ごとに静脈内投与、投与回数は 1~3 回とし、止血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以下のとおりであった。

	出血数	止血効果(%)				24 時間後の止血の維持率(%) ^{注1)}	
		有効	やや有効	無効	評価なし		
合計	614	566(92)	31(5)	11(2)	6(1)	538/566(95)	
軽度	239	228(95)	7(3)	3(1)	1(0.4)	212/228(93)	
中等度	375	338(90)	24(6)	8(2)	5(1)	326/338(96)	
出血部位	関節内	490	452(92)	24(5)	8(2)	6(1)	429/452(95)
	筋肉内	116	107(92)	6(5)	3(3)	0	103/107(96)
	皮膚粘膜	6	5(83)	1(17)	0	0	4/5 (80)
	部位不明	2	2(100)	0	0	0	2/2 (100)

注)止血が確認された時から 24 時間後の止血持続率

ii)270 μ g/kg 単回投与^{7),8)}

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 90 μ g/kg の 3 回投与(標準投与法)と 270 μ g/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⁷⁾。

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) 全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)

また、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)。全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⁸⁾。

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) 全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)

(ii)重篤な出血⁹⁾

インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者 11 例 12 回の中枢神経系出血において、本剤 90 μ g/kg を 2 時間ごとに止血するまで静脈内投与(必要に応じて 120 μ g/kg まで増量)、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以下のとおりであった。

出血部位	出血数	止血効果(%)		
		有効	やや有効	無効
中枢神経系	11	10(90.9)	0	1(9.1)

(iii)手術時¹⁰⁾

インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 14 例において、本剤 90 μ g/kg を手術直前に静脈内投与し、2 時間ごとに投与を術後 48 時間まで繰り返し、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について、大手術(6 例)及び小手術(8 例)で「有効」又は「やや有効」と判定された症例数は以下のとおりであった。

	例数	手術中の止血効果(%)	手術後の止血効果(%)						
			0 hr	8 hr	24 hr	48 hr	3 day	4 day	5 day
大手術	6	6(100)	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)	8(100)

2)先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

①国内使用経験

公表文献の13例において10～35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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¹¹⁾。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、16～35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

②〈参考〉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15～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (実投与量6～98 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、中央値22 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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。

3)グランツマン血小板無力症患者

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80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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¹²⁾。

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 X 因子加活性化第 VII 因子

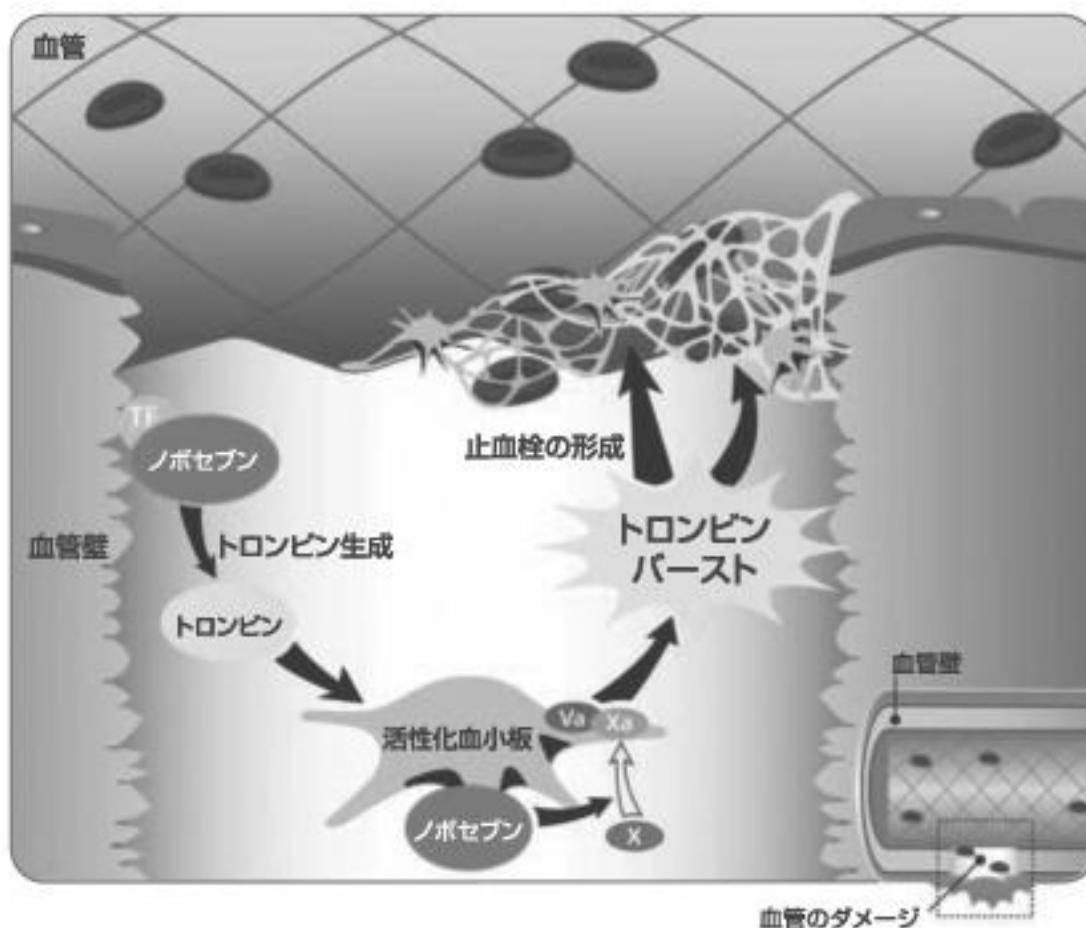
注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) インヒビターを保有する血友病患者における止血作用

- ① 損傷部位(出血を起こしているところ)において、ノボセプン®(遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子: rFVIIa) は組織因子 (Tissue Factor: TF) と複合体を形成して血液凝固第 X 因子 (第 X 因子) を活性化させる。この活性型第 X 因子 (第 Xa 因子) が血液凝固第 V 因子 (第 V 因子) および血小板の活性化を促進させる。
- ② 活性化された血小板上で TF 非依存的に第 Xa 因子を生成させる。この結果トロンビンバーストを引き起こす。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* における凝固時間の短縮¹³⁾

ヒト正常血漿、血液凝固第 VIII 因子欠乏血漿 (FVIII 欠乏血漿)、及び FIX 欠乏血漿を用い、rFVIIa 10µg/mL 添加後のプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。FVIII 及び FIX 欠乏血漿の PT 及び APTT は rFVIIa 添加によりそれぞれ短縮した。

	PT (秒)		APTT (秒)	
	添加前	rFVIIa 添加後	添加前	rFVIIa 添加後
正常血漿	12-14	7-8	34-40	30-36
FVIII 欠乏血漿	12-13	7-8	75-80	40-42
FIX 欠乏血漿	12-13	7-8	>90	41-45

2) 血友病のイヌにおける止血効果¹⁴⁾

血友病 A 及び血友病 B のイヌ(各 2 匹)に、rFVIIa 49~219 μ g/kg 静脈内投与し、投与前と投与 10 分後の部分トロンボプラスチン時間(PTT)、投与前後の二次出血時間を測定した結果、rFVIIa 投与により PTT は改善された。二次出血時間は低用量の 1 試験を除き 5 分未満という正常範囲まで短縮された。

動物 No.	病型	試験日	投与量 (μ g/kg)	PTT (秒)		二次出血時間(分)	
				投与前	10 分後	投与前	投与後
1	血友病 A	3 日目	49	55	42	>15	11.0
		1 日目	60	52	43	>15	3.0
		6 日目	219	52	46	>15	1.5
2	血友病 A	1 日目	64	64	48	>15	2.0
		2 日目	51	58	30	>15	2.0
3	血友病 B	4 日目	67	78	46	>15	2.5
		1 日目	199	69	36	>15	2.0
4	血友病 B	1 日目	153	60	37	>15	2.5

3) ウサギ抗 FVIII 抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果¹⁵⁾

ウサギに抗 FVIII 抗体(1,000 BU/kg)を静脈内単回投与し、抗 FVIII 抗体投与 45 分後に人為的に前肢に出血させ出血開始 5 分後に rFVIIa を投与し、前肢を温水に浸漬し止血するまでの時間、抗 FVIII 抗体の投与前後の APTT 及び希釈プロトロンビン時間(DPT)を測定した結果、rFVIIa 600 μ g/kg 以上の投与において出血時間には有意な効果が認められ、また rFVIIa 300 μ g/kg 以上の投与において APTT 及び DPT が顕著に短縮された(図 1、2)。

投与群	抗 FVIII 抗体投与の有無	例数	出血時間 ^{注1)} (分)
無処置群	無	4	6.5 ^{注2)} (3~19)
生理食塩液	有	4	52.5 (45~65)
rFVIIa 300 μ g/kg	有	3	48.0 (44~65<)
rFVIIa 600 μ g/kg	有	4	8.0 ^{注2)} (4~39)
rFVIIa 1200 μ g/kg	有	4	5.5 ^{注2)} (3~15)

注 1) 出血時間は中央値(最小値~最大値)

注 2) 血友病対照群と比べて有意(P<0.05)

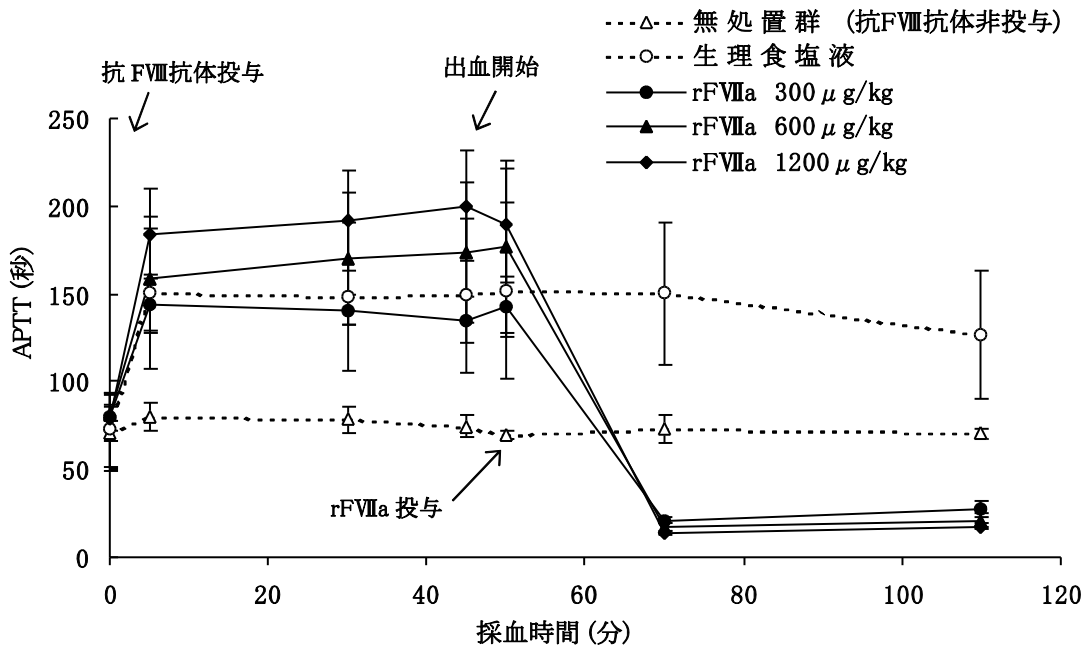


図1 本剤のAPTTへの影響 (Mean±SD, n=2~4)

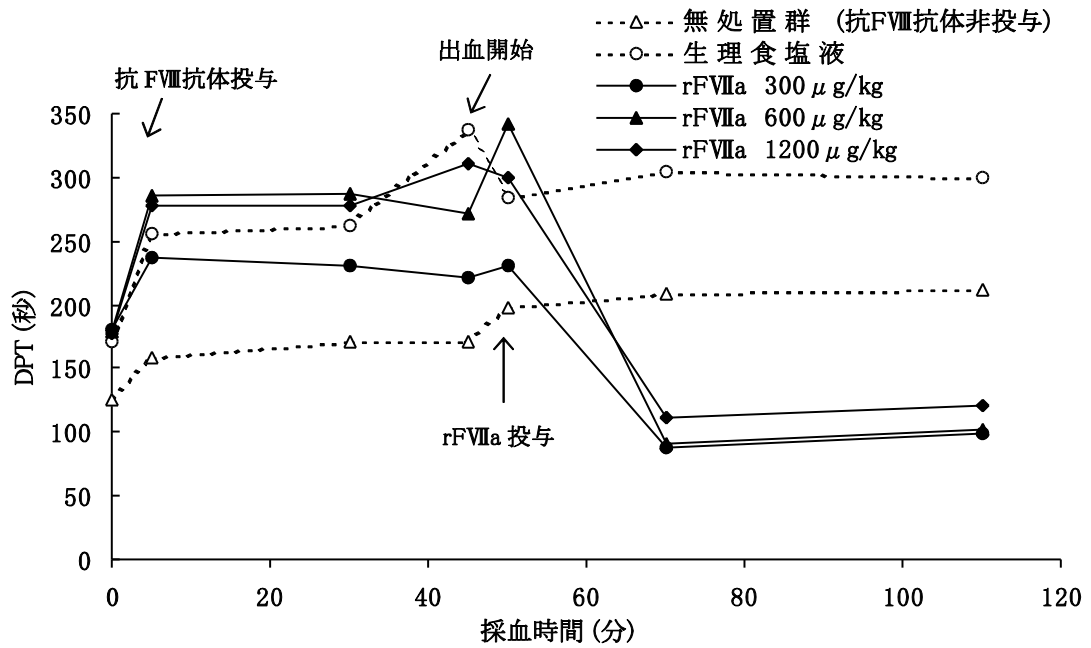


図2 本剤のDPTへの影響 (Mean±SD, n=2)

4) ウサギうっ血モデルでの血栓形成能の比較¹⁶⁾

ウサギ顔面静脈を用いたうっ血モデルに、rFVIIa のみ、活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC) のみ及び APCC 50U/kg 投与終了 5 分後に rFVIIa 投与する群に分け、うっ血後の血栓形成の有無を調べた。摘出した静脈片より血栓が認められた場合は湿重量を測定し、血小板数、フィブリノゲン及び APTT は投与前値に対する比率 (%) を計算した。rFVIIa 及び APCC とともに、うっ血 10 分間では血栓形成はわずかであり、うっ血 30 分間ではほとんどすべての静脈片で明らかな血栓形成が認められた。また rFVIIa と APCC を同時投与した場合、うっ血 10 分後には既に約 10mg の血栓形成が認められ、血栓形成速度が上昇したものと考えられた。

投与群		うっ血 10 分後		うっ血 30 分後		投与 3 時間後の 投与前値に対する比率 (%)		
		血栓数	血栓重量 (mg)	血栓数	血栓重量 (mg)	血小板数	フィブリノ ゲン	APTT
対象群 ^{注1)}		0	0	0	0	93±4	93±3	90±3
rFVIIa	100µg/kg	1	0.4	4	3.2 ^{注2)}	85±3	88±3	85±3
	300µg/kg	0	0	6	5.2 ^{注2)}	84±2	88±2	82±3
	1000µg/kg	2	0.7	6	22.1 ^{注2)}	89±2	89±2	79±2
APCC	50 U/kg	3	1.0	4	11.3 ^{注2)}	66±4	70±7	118±5
	100 U/kg	1	1.5	6	7.1 ^{注2)}	42±8	<50	170±32
APCC 50U/kg+rFVIIa 100 µg/kg		6	9.8	6	8.2 ^{注2)}	47±7	<59	116±14

注 1) 生理食塩液 (1mL/kg) 投与

注 2) 対照と比較して有意 (P<0.05)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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) インヒビターを保有する先天性血友病患者における薬物動態⁵⁾

① 120 μ g/kg 静脈内単回投与 (日本人データ)

インヒビターを保有する血友病 A 及び血友病 B 患者 8 例において、非出血時に本剤 120 μ g/kg 静脈内単回投与における薬物動態を検討した。血中薬物濃度は血漿中の第VII因子凝固活性 (FVII:C) を用い、標準血漿 (健常者約 50 名の血漿プール) の FVII:C 値を 100% とした。FVII:C の各測定値から投与前値を差し引くことにより内因性の第VII因子濃度を補正し、ノンコンパートメントモデルに基づいて FVII:C の薬物動態の解析を行った。

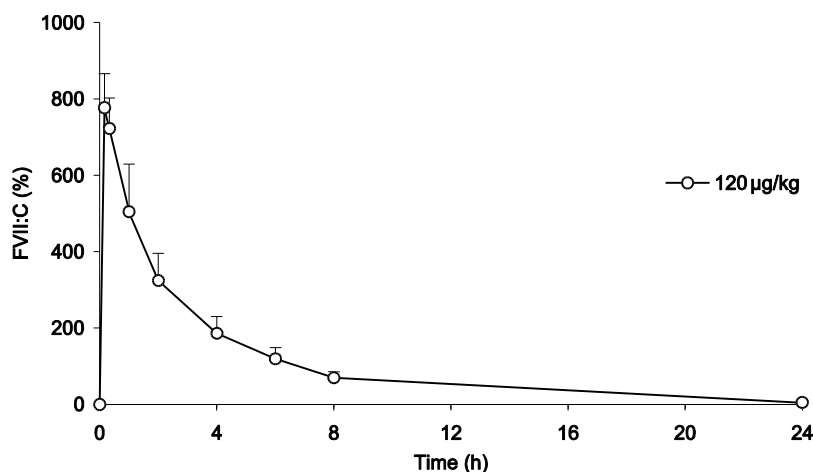


図 1 血友病患者における静脈内単回投与時の血漿中 FVII : C の推移

表 1 血友病患者における静脈内単回投与時の血漿中 FVII : C の薬物動態パラメータ

	C_{max} (%) ^{注1)}	AUC (% \cdot h)	$t_{1/2}$ (h) ^{注2)}
平均 \pm SD	777 \pm 89	2,648 \pm 422	3.5

注 1) 投与前補正值

注 2) 調和平均

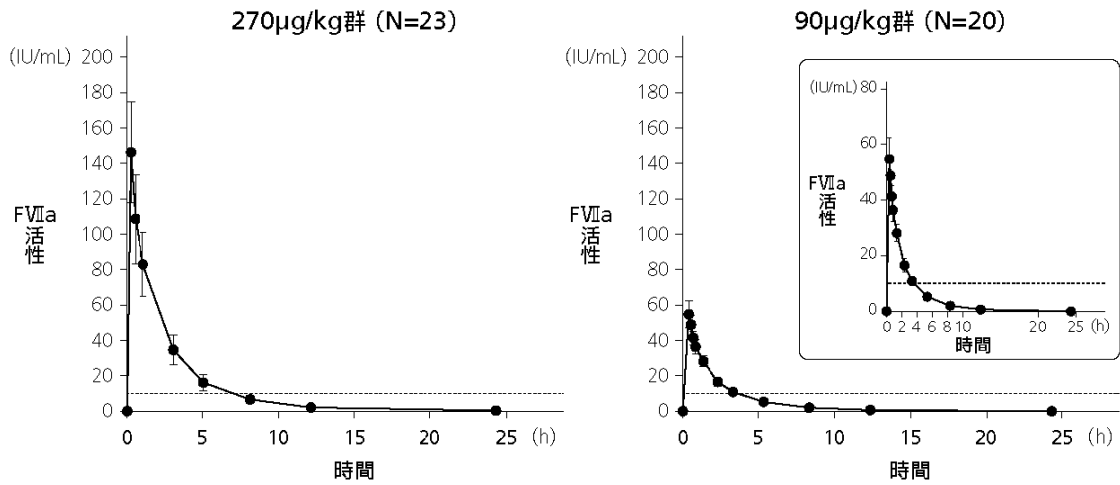
② 17.5~70 μ g/kg 静脈内単回投与 (外国人データ)^{7)注)}

対象: 血友病 A 及び血友病 B 患者 15 例

	出血時		非出血時	
	出血数	平均 \pm SD	出血数	平均 \pm SD
C_{max} (U/mL)	21	9.93 \pm 6.25	29	11.40 \pm 7.71
CL (mL/h/kg)	5	36.60 \pm 8.66	25	32.09 \pm 12.24
MRT (h)	6	2.70 \pm 0.52	25	3.48 \pm 0.57
$t_{1/2}$ (h)	11	2.48 \pm 0.52	25	2.82 \pm 0.53
AUC (U \cdot h/mL)	5	22.32 \pm 17.73	26	29.76 \pm 21.30
V_{ss} (mL/kg)	5	103.54 \pm 25.26	25	109.93 \pm 39.43

注) 本邦における既承認「用法及び用量」以外の情報も当該試験には含まれている。

③270 μ g/kg 及び 90 μ g/kg 静脈内単回投与(外国人データ)^{18),19)}



対象：健康被験者22例、血友病患者24例

方法：健康被験者にノボセプン® 90 μ g/kgを、血友病患者に270 μ g/kgを単回静脈内投与したときの薬物動態学的特性を検討¹⁷⁾

270 μ g/kg 単回投与における AUC_{last} 及び C_{max} (346.65 h IU/mL、146.12 IU/mL) は、従来観察されている 90 μ g/kg 単回投与時のデータ (113.26 h IU/mL、52.83 IU/mL) と用量依存性の整合性を示した¹⁸⁾。

2) 先天性第VII因子欠乏症患者における体内動態(外国人データ)²⁰⁾

本剤 15 μ g/kg 及び 30 μ g/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。

(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

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(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」の項参照

5. 分布

〈参考〉

ラットに ^{125}I で標識した遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子 (^{125}I -rFVIIa) 0.1mg/kg を静脈内単回投与又は5日間反復投与した結果、ほとんどの臓器・組織で単回及び反復投与0.5時間又は2時間に最高血中濃度を示した後、急速に消失した。血流に富む組織(肝臓、脾臓、腎臓、肺)で比較的高濃度のTCA沈殿性放射能が認められた。また雄及び非妊娠ラットに ^{125}I -rFVIIa 0.14mg/kg 静脈内単回投与した全身オートラジオグラフィーでは、血流に富む組織で比較的高い放射能が認められ、骨への放射能の蓄積も認められた¹⁹⁾。

(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

胎児への移行性

〈参考〉

妊娠19日目のラットに ^{125}I -rFVIIa 0.09mg/kg 静脈内単回投与した全身オートラジオグラフィーでは、投与後24時間において母体の乳房組織、胎盤及び子宮壁では比較的高濃度の放射能が認められたが、胎児の放射能は甲状腺を除いてほとんど検出されなかった²¹⁾。

(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

(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

〈参考〉

ラットに ^{125}I -rFVIIa 0.1mg/kg 静脈内単回投与したとき、投与後 120 時間までに総放射能として投与量の約 66～69%が尿中、約 7～8%が糞中に排泄された²¹⁾。

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

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

◆冒頭部の注意事項

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گرانツ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。

(解説)

特定生物由来製品に準じた対応

本剤は生物由来製品に分類されているが、用法、効能及び効果について代替性のある血液製剤(特定生物由来製品)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、また本剤は、血友病患者に対する長期投与を行うという観点から、特定生物由来製品と同様に取り扱いが求められている。

また、本剤を「先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」に使用する場合には厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0312 第 1 号～第 3 号 2010 年 3 月 12 日付)により、本剤を「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گرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制」に使用する場合には厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0616 第 1 号～第 3 号 2011 年 6 月 16 日付)により同様の取り扱いが求められている。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<効能共通>

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の血友病、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は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。

(解説)

特定生物由来製品に準じた対応

本剤は生物由来製品に分類されているが、用法、効能及び効果について代替性のある血液製剤(特定生物由来製品)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、また本剤は、血友病患者に対する長期投与を行うという観点から、特定生物由来製品と同様に取り扱うことが求められている。

また、本剤を「先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」に使用する場合については厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0312 第1号～第3号 2010年3月12日付)により、本剤を「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ツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制」に使用する場合については厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0616 第1号～第3号 2011年6月16日付)により同様の取り扱いが求められている。

- 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。

(解説)

インヒビターを保有する血友病患者での出血時の治療としては、従来、第Ⅷ因子製剤の大量投与や(活性型)プロトロンビン複合体製剤が使用されているが、これらの製剤と本剤を併用した経験がない。

複数の血液凝固因子製剤を同時に投与した場合、凝固系が過剰に活性化される可能性が薬理的に考えられる。

<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。

(解説)

在宅治療を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは患者教育であり、治療としての注射が患者又はその家族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・習得する必要がある。

- 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。

(解説)

在宅治療は、出血に対し可及的早期に本剤の注射を行い、疼痛の除去、止血を図るとともに運動制限、機能障害を最小限に食い止めることが目的であるが、在宅治療を行っても出血が制御されない場合は、用量を変更したり、その他の適切な方法での治療に切りかえるなどの措置を講ずる必要がある。

- 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。

(解説)

投与前後のプロトロンビン時間の測定及び第Ⅶ因子凝固活性測定は、インヒビター産生の予測や追加投与の可否の判断に寄与する。

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²²⁾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。

(解説)

外国で実施された本剤の臨床試験において、血友病 A 患者 222 例、血友病 B 患者 16 例、後天性血友病患者 16 例及び第Ⅶ因子欠乏症患者 13 例に本剤を投与したところ、第Ⅶ因子欠乏症患者 2 例において、治療後の抗第Ⅶ因子抗体価の上昇が認められた²³⁾。

その後、外国にて同様の報告がある²⁴⁾。

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]

(解説)

先天性第Ⅶ因子欠乏症は、内因系凝固反応が正常に機能しない血友病患者と異なり、本剤投与により血液凝固第Ⅹ因子が効率的に活性化され、凝固反応が過剰に亢進するおそれがある。

<گرانツマン血小板無力症>

8.10 本剤の投与はگرانツ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。

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 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]

(解説)

敗血症や重篤な細菌感染症では、エンドトキシンが産生される。エンドトキシンは発熱、白血球増多、捕体やキニン系の活性化、播種性血管内凝固症候群(DIC)の誘発、骨髄抑制等の多彩な生体への作用をもっており、特に循環系の組織に働いてショッ

ク状態を起こすことがしばしばある。

従って、敗血症や重篤な細菌感染等の、DIC を起こす潜在的な危険性の高い患者に本剤を投与した場合、その危険性を助長する可能性がある。

エンドトキシンを投与した DIC 動物モデル(ウサギ)では本剤投与による特記すべき凝固パラメータの変動は認められなかったが、血液凝固第Ⅶ因子と組織因子の相互作用には動物種間の特異性があることが知られており²⁵⁾、敗血症患者におけるエンドトキシン血症に伴う DIC 誘発の危険性を否定できない。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

本剤は、損傷部位に局所的に発現される組織因子と特異的に複合体を形成し、第Ⅹ因子を活性化することにより止血作用を発現する。この作用は組織因子依存性であり、通常の状態では循環血液中でこれらの凝固因子を活性化させることはないため、全身的な凝固系の活性化を惹起する可能性は少ないと考えられる。

しかし、例えばアテローム硬化症のプラーク中では組織因子が高濃度に存在し、進行性アテローム硬化症でプラークの破裂が発生している患者に対して本剤が投与された場合、循環血液中に放出された高濃度の組織因子が血中の活性型血液凝固第Ⅶ因子(本剤)と接触可能な状態になることも考えられる。また、大手術後や挫滅創、DIC、肝疾患のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児でも、組織因子が正常とされる範囲を超えて発現することや凝固障害が発現しやすくなっている可能性がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症発現の可能性はある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

(解説)

本剤の製造工程(遺伝子組換え)では、マウス、ハムスター及びウシ由来のたん白質が使用されている。これらのたん白質は精製工程で十分に除去されるが、これらに対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症状の発現につながるおそれがある。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

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]

(解説)

上記の電子添文 9.1.2 の解説を参照。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(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場合にのみ投与すること。

(解説)

妊娠又は妊娠している可能性のある女性への使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6)授乳婦

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。

(解説)

本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないことから、本剤の授乳婦への投与は避けることを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、授乳をさけること。

(7)小児等

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]

(解説)

上述の電子添文 9.1.2 の解説を参照。

(8)高齢者

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。

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び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。また血栓症のリスク因子として年齢、糖尿病の存在や心筋梗塞の既往などの全身的な因子も否定できないことから、高齢者への投与について血栓症を含めた副作用の発現について留意する必要がある。

上述の電子添文 9.1.2 の解説を参照のこと。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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 トナネキサム酸 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。

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 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]

(解説)

外国で実施された臨床試験において、血漿フィブリノゲン減少、血小板数減少、FDP、D-ダイマーの増加等の凝固系異常や心筋梗塞を含む血栓塞栓症等が報告された。また、市販後において全世界から収集された本剤の血栓塞栓症のうち、動脈血栓塞栓症では心筋梗塞等の虚血性心疾患や脳梗塞等の脳血管障害が、静脈血栓塞栓症では肺塞栓症や血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等が報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置が必要となる。

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]

(解説)

本剤投与後の播種性血管内凝固症候群(DIC)が国内外で報告されている。

「9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の記載のとおり、大手術後、控滅創、播種性血管内凝固症候群(DIC)、進行性アテローム硬化症、肝疾患のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児では血栓形成あるいはDICの誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性があり、特に注意が必要である。

(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

◆副作用発現頻度一覧等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施した製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)において報告された副作用は以下のとおりである。

<使用成績調査 副作用発現状況一覧>

使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
調査症例数	308	145	132	13	18
副作用等の発現症例数	48	27	19	0	2
副作用等の発現件数	91	53	36	0	2
副作用等の発現症例率(%)	15.6%	18.6%	14.4%	-	11.1%

MedDRA/J Ver.13.0(LLT)

使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
副作用等の種類(SOC/LLT)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
感染症および寄生虫症					
敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害					
溶血性尿毒症症候群	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIC	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害					
動悸	2 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害					
腸壊死	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管虚血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅷ因子 欠乏症	その他
嘔気	4 (1.3)	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害					
肝機能障害	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害					
紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害					
SLE	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態					
疼痛	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
中心静脈カテーテル合併症	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬効欠如	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査					
血小板数減少	3 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST 増加	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 増加	4 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
BUN 増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
LDH 増加	6 (1.9)	3 (2.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン増加	2 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
フィブリンD-ダイマー増加 ^{注)}	5 (1.6)	3 (2.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロンビン・アンチトロンビン Ⅲ複合体増加	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 FDP 増加	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリノゲン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血漿フィブリノゲン増加	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン活性上昇	3 (1.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
APTT 減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害					
視野欠損	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭重感	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
急性散在性脳脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害					
腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
顕微鏡的血尿	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中凝血塊	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害					
前立腺炎	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害					
血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面潮紅	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注)フィブリン D-ダイマー異常を含む

<特定使用成績調査 副作用発現状況一覧>

特定使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
調査症例数	86	31	6	17	32
副作用等の発現症例数	14	2	1	3	8
副作用等の発現件数	27	2	2	8	15
副作用等の発現症例率(%)	16.3%	6.5%	16.7%	17.6%	25.0%

MedDRA/J Ver.13.0(LLT)

特定使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
副作用等の種類(SOC/LLT)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
心臓障害					
心肺停止	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
肝胆道系障害					
肝機能障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査					
血小板数減少	5 (5.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (9.4)
AST 増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
ALT 増加	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.9)	0 (0.0)
フィブリン D-ダイマー増加 ^{註)}	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

特定使用成績調査	合計	先天性 血友病	後天性 血友病	第Ⅶ因子 欠乏症	その他
血清 FDP 増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
フィブリノゲン増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)
フィブリノゲン減少	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)
プロトロンビン活性上昇	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
凝固第Ⅶ因子量増加	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
神経系障害					
脳梗塞	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
低酸素血症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
肺塞栓症	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
血管障害					
血栓性静脈炎	1 (1.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)

過量投与により血栓形成や DIC 誘発の危険性が增強されるおそれがあることから、過量投与が疑われる場合には凝固・線溶マーカーを測定するなど観察を十分に行い、血栓形成や DIC 等の徴候がみられた場合は適切な処置を行うこと。

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 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。

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

<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^{12),26)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

(解説)

持続注入による投与は適応外の投与方法である。

グランツマン血小板無力症に関して承認を受けた【用法及び用量】は次のとおりである。

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。
80～120 μ g/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。

(2)非臨床試験に基づく情報

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²⁴⁾。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。

(解説)

雄性カニクイザルを用いた遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子(rFVIIa)と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子(rFXIII)の併用投与による相互作用の検討試験が行われた。

当該試験では、rFVIIa 1mg/kgとrFXIII 3.5mg/kg投与群、rFVIIa 2mg/kgとrFXIII 7.0mg/kg投与群、rFVIIa 0.5mg/kgとrFXIII 1.75mg/kg投与群の各群4頭に投与され、そのうち、rFVIIa 1mg/kgとrFXIII 3.5mg/kgを併用投与した1頭に血栓及び死亡が認められた。それぞれの単独の投与では副作用が認められなかった用量が選択されており、相乗的な有害作用の可能性が考えられた。

本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤の併用により血栓症の発現リスクが上昇する可能性があるため、併用はしないこと。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験の結果は以下のとおりである。

平滑筋に対する作用の試験において、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子(rFVIIa)を60及び120µg/mL投与ではヒスタミン及びアセチルコリン誘発収縮を軽度に抑制したが、この作用は溶媒対照群にもみられたことからrFVIIaによる影響ではないと考えられた。その他の試験においてrFVIIaの影響は認められなかった。

試験項目		試験方法	試料/動物種	投与経路	投与量又は処置濃度	結果
一般症状	一般症状及び行動	Campbell & Richter 法	マウス (雄6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
	自発運動量	自発運動測定装置	マウス (雌雄各8匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
中枢神経系	麻酔作用	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス (雌雄各6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
		エタノール誘発睡眠	マウス (雌雄各6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
	痙攣作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	ラット (雌5匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg	影響なし
	痛覚	ホルマリン刺激に対する鎮痛作用	マウス (雌6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
	体温	直腸温、足蹠温	マウス (雌6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
自律神経系及び平滑筋	平滑筋に対する作用	摘出回腸(rFVIIa単独作用)	モルモット (雌3匹/群)	<i>in vitro</i>	4µg/mL 60µg/mL 120µg/mL	影響なし
		摘出回腸 (ヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮)		<i>in vitro</i>	4µg/mL 60µg/mL 120µg/mL	影響なし 軽度抑制 軽度抑制
	瞳孔径	顕眼鏡下で測定	マウス (雄6匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし

試験項目		試験方法	試料/動物種	投与経路	投与量又は処置濃度	結果
呼吸・循環器系	呼吸運動、血圧、血流量、心拍数、心電図	血圧、心拍数(麻酔下)	ラット (雌 4 匹/群)	i.v.	72 μ g \times 3 回 720 μ g \times 3 回	影響なし
		血圧、心拍数、呼吸数、心電図、血液ガス(麻酔下)	ネコ (雌 3 匹/群)	i.v.	70 μ g \times 3 回 2.0mg/kg (infusion)	影響なし
		血圧、心拍数、心拍出量、ヘマトクリット(麻酔下)	ブタ (雌 3 匹/群)	i.v.	72 μ g \times 3 回 720 μ g \times 3 回	影響なし
消化器系	胃腸管内輸送能	炭末輸送	マウス (雌 10 匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg 6.0mg/kg	影響なし
水・電解質代謝	水及び電解質代謝	尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 量	ラット (雌 6 匹/群)	i.v.	0.2mg/kg 2.0mg/kg	影響なし
その他	血小板凝集	比濁法(rFVIIa 単独作用)	ヒト血漿 (多血小板血漿)	in vitro	1 μ g/mL 10 μ g/mL	影響なし
		比濁法(コラーゲン、ADP 及びリソセチンによる凝集)			1 μ g/mL 10 μ g/mL	影響なし

(3)その他の薬理試験

「(2)安全性薬理試験」参照

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

各種動物における rFVIIa 単回静脈内投与毒性試験結果

動物種	投与量 (mg/kg)	観察 期間	概略致死量 (mg/kg)	試験結果
NMRI 系 マウス (雌雄各 5 匹/群)	0(溶媒)	14 日	15.6	15.6mg/kg 群の 2 匹(雌雄各 1 匹)は投与後痙攣を生じ、5~10 分以内に死亡した。死亡した雌では肺の急性うっ血が認められた。一般状態では、15.6mg/kg 群で投与後 2 時間目に雌 5 匹中 4 匹に呼吸困難、痙攣がみられたが、その後回復した。
	0.24			
	0.98			
	3.90			
Wistar 系 ラット (雌雄各 5 匹/群)	0(溶媒)	14 日	>15.6	投与後 5.2mg/kg 群の雌 1 匹及び 15.6mg/kg 群の雌 4 匹に、投与部位の尾部に蒼白化がみられたが、その他の一般状態に変化は認められず死亡例もなかった。
	0.57			
	1.7			
	5.2			
	15.6			

(2)反復投与毒性試験

各種動物における rFVIIa 反復静脈内投与毒性試験結果

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果
CD 系ラット (雌雄各 10 匹/群)	0(溶媒) 0.43 0.86 4.30	4 週	0.86	4.30mg/kg/日群では、4 週目までに大半の動物において注射部位に壊死状態がみられた。また同群で死亡例がみられ、これら死亡例では心臓と肺循環系に血栓塞栓が認められた。生存例でも投与部位の血栓形成、心臓に血栓、肺に血栓塞栓がみられた。 rFVIIa に対する抗体産生は約 31%に認められた。
CD 系ラット (雌雄各 10 匹/群)	0(溶媒) 0.33 1.0 3.0	13 週	0.33	3.0mg/kg/日群で死亡例がみられた。3.0mg/kg/日群及び 1.0mg/kg/日群では、0.33mg/kg/日群に比べ投与部位に静脈血栓症、静脈閉塞、静脈周囲出血が、肺には血管内血栓塞栓が認められた。 rFVIIa に対する抗体産生は、0.33mg/kg/日群の 63%、3.0mg/kg/日群の 96%に認められた。
カニクイザル (雌雄各 3 匹/群)	0(溶媒) 0.33 1.0 3.0	13 週	3.0	試験において認められた所見はいずれも、投与部位における軽度な変化のみであった。 rFVIIa に対する抗体産生は rFVIIa を投与したすべてのサルに認められた。マウス IgG および仔ハムスター腎(BHK)細胞たん白に対する抗体は認められなかった。

(3)遺伝毒性試験

ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験によって検討した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1)ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(Segment I)結果

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果
CD 系ラット (雌雄各 20~22 匹/群)	0(溶媒) 0.33 1.0 3.0	雄: 交配前 71 日間、交配期間中~交尾成立後の試験終了時 雌: 交配前 15 日間、交配期間中~妊娠 7 日	一般毒性 雄:0.33 雌:3.0 生殖能:3.0 胎児:3.0	雄では、1.0mg/kg/日以上の群で投与部位(尾)の損傷の増悪又は死亡が認められ、前立腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査で前立腺に異常は認められなかった。 雌では変化は認められなかった。また、胚・胎児にも変化は認められなかった。

2)ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(Segment II)結果

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果
CD 系ラット (各 20~22 匹/群)	0(溶媒) 0.66 2.0 6.0	妊娠 6 日~17 日	母動物: 0.66 胚・胎児: 6.0	母動物には、6.0mg/kg/日群で死亡及び 2.0mg/kg/日以上の群で投与部位(尾)に局所刺激性が認められた。胚・胎児には、生存及び発育への影響はなく、催奇形性も認められなかった。

3)ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) 結果

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果
NZW ウサギ (各 17~23 匹/群)	0(溶媒) 0.66 2.0 5.0	妊娠 6 日~19 日	母動物: <0.66 胚・胎児: 5.0	母動物には、0.66mg/kg/日以上の群で投与量依存的に死亡がみられた。生存母動物には本剤に対する抗体産生がみられたこと、投与直後の痙攣に伴って死亡がみられたことから、死亡発生に免疫反応が関与した可能性が推察された。胚・胎児には、生存及び発生への影響はなく、催奇形性も認められなかった。

4)ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (Segment III) 結果

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果
CD 系ラット (各 22~25 匹/群)	0(溶媒) 0.66 2.0 6.0	妊娠 6 日~哺育 20 日	母動物:2.0 出生児:2.0	6.0mg/kg/日群の母動物では死亡及び投与部位(尾)に重度の局所刺激性がみられ、妊娠 15 日以降の投与を中止した。2.0mg/kg/日以下の群では母動物に異常所見はなく、出生児にも生存、成長、生殖機能、行動等への影響は認められなかった。

(6)局所刺激性試験

0.75mg/mL のウサギ筋肉内投与による局所刺激性は、生理食塩液とほぼ等しく、0.75%酢酸溶液より軽度であった。

(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:

ノボセブン® HI 静注用 1mg シリンジ:生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボセブン® HI 静注用 2mg シリンジ:生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ノボセブン® HI 静注用 5mg シリンジ: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:

エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え):劇薬、生物由来製品

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、室温(1~30℃)で保存

4. 取扱い上の注意

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。

(解説)

本剤は生物由来製品に分類されているが、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、また本剤は、血友病患者に対する長期投与を行うという観点から、特定生物由来製品と同様に取り扱うことが求められている。

また、本剤を「先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」に使用する場合には厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0312 第1号~第3号 2010年3月12日付)により、本剤を「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ツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制」に使用する場合には厚生労働省医薬食品局長血液対策課長通知(薬食血発 0616 第1号~第3号 2011年6月16日付)により同様の取り扱いが求められている。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり :あり

その他の患者向け資材

・ノボセブン® HI 静注用 1mg・2mg・5mg シリンジを注射される方へ:「XIII. 備考 2. 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

1995年12月28日

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

販売名	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
ノボセブン® HI 静注用 1mg シリンジ	2014年7月30日	22600AMX00908000	2014年12月12日	2015年1月9日
ノボセブン® HI 静注用 2mg シリンジ		22600AMX00909000		
ノボセブン® HI 静注用 5mg シリンジ		22600AMX00910000		

(参考)

注射用ノボセブン® .1.2mg、2.4mg、同 4.8mg の輸入承認年月日：2000年3月10日

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

参考)

製剤の販売名	追加・変更年月日	追加・変更内容
注射用ノボセブン® 1.2mg、同 2.4mg、同 4.8mg	2004年11月19日	効能又は効果の追加： 後天性血友病患者の出血抑制
注射用ノボセブン® 1.2mg、同 4.8mg	2010年3月12日	効能又は効果・用法又は用量の追加： 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。
注射用ノボセブン® 1.2mg、同 4.8mg ノボセブン® HI 静注用 1mg、 同 2mg、同 5mg	2011年6月16日	効能又は効果・用法又は用量の追加： 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。
ノボセブン® HI 静注用 1mg、 同 2mg、同 5mg	2013年5月16日	用法・用量の追加： <血液凝固第 VIII 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

		<p>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。</p> <p>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。</p>
--	--	--

10. 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

〈参考〉

ノボセブン® HI 静注用 1mg・2mg・5mg の再審査結果(2015 年 6 月 25 日付)：

カテゴリー1(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(昭和 35 年法律第 145 号)第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。)

11. 再審査期間

該当しない

〈参考〉

注射用ノボセブン® 2mg、同 4.8mg の再審査期間：2000 年 3 月 10 日～2010 年 3 月 9 日(終了)

ノボセブン HI 静注用 1mg・2mg・5mg の再審査期間：注射用ノボセブン® の再審査残余期間(2010 年 3 月 9 日まで)(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号(9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
ノボセブン® HI 静注用 1mg シリンジ	6343434D6020	6343434D6020	123663701	622366301
ノボセブン® HI 静注用 2mg シリンジ	6343434D7026	6343434D7026	123664401	622366401
ノボセブン® HI 静注用 5mg シリンジ	6343434D8022	6343434D8022	123665101	622366501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 嶋 緑倫: 日本小児血液学会雑誌, 1999;13(6):399.
- 2) Hoffman M., et al.: *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65. (PMID: 11434702)
- 3) Lusher JM., et al.: *Haemophilia.* 1998;4(6):790-8. (PMID: 10028299)
- 4) Amano K., et al.: *Haemophilia.* 2017;23(1):50-8. (PMID: 27457022)
- 5) Shirahata A., et al.: *Int J Hematol.* 2001;73(4):517-25. (PMID: 11503968)
- 6) Key NS., et al.: *Thromb Haemost.* 1998;80(6):912-8. (PMID: 9869160)
- 7) Kavakli K, et al.: *Thromb Haemost.* 2006;95(4):600-5 (PMID: 16601828)
- 8) Young G, et al.: *Haemophilia.* 2008;14(2): 287-94 (PMID: 18081834)
- 9) Arkin S., et al.: *Haemostasis.* 1998;28(2):93-8. (PMID: 10087434)
- 10) Shapiro AD., et al.: *Thromb Haemost.* 1998;80(5):773-8. (PMID: 9843170)
- 11) 花房秀次他: 血栓止血誌, 2006;17:695.
- 12) Poon M-C., et al.: *J Thromb Haemost.* 2004;2(7):1096-103. (PMID: 15219192)
- 13) Telgt DS., et al.: *Thromb Res.* 1989;56(5):603-9. (PMID: 2626745)
- 14) Brinkhous KM., et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(4):1382-6. (PMID: 2784006)
- 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) Diness V., et al.: *Thromb Res.* 1992;67(2):233-41. (PMID: 1440525)
- 17) Lindley CM., et al.: *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(6):638-48. (PMID: 8004880)
- 18) Morfini M, et al.: *Haemophilia.* 2012;18(3):431-6. (PMID: 21999231)
- 19) Morfini M, et al.: *Haemophilia.* 2011;17(6):860-6. (PMID: 21371194)
- 20) Berrettini M., et al.: *Haematologica.* 2001;86(6):640-5. (PMID: 11418374)
- 21) 社内資料: ラットにおける臓器・組織内濃度、胎児移行性
- 22) Nicolaisen EM.: *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:S119-23. (PMID: 9819042)
- 23) Ingerslev J., et al.: *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):799-800. (PMID: 15842376)
- 24) 社内資料: Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates
- 25) Janson TL, et al.: *Haemostasis.* 1984;14(5):440-4. (PMID: 6532909)
- 26) d'Oiron R., et al.: *Thromb Haemost.* 2000;83(5):644-7. (PMID: 10823254)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 主な外国での販売名

ノボセブン® HI 静注用シリンジは 2022 年 7 月現在、米国、カナダ、欧州各国及びオセアニアを含む世界 60 ヶ国以上で販売している。

主な国の販売名は以下のとおり。

国名	販売名
オーストリア	NovoSeven® RT (pre-filled diluent syringe)
オーストラリア	NovoSeven® (filled syringe)
フィンランド	NovoSeven® (filled syringe)
ドイツ	NovoSeven® (filled syringe)
ハンガリー	NovoSeven® por és oldószer oldatos injekcióhoz; (oldószer előretöltött fecskendőben)
アイルランド	NovoSeven® (filled syringe)
カナダ	NiaStase RT (with Prefilled Syringe)

国名	販売名
オランダ	NovoSeven® (filled syringe)
ニュージーランド	NovoSeven® (filled syringe)
ポーランド	NovoSeven® (filled syringe)
スウェーデン	NovoSeven® (filled syringe)
スイス	NovoSeven® (filled syringe)
イギリス	NovoSeven® (filled syringe)
米国	NovoSeven® RT (with pre-filled diluent syringe)

(2) 外国における効能又は効果、及び用法及び用量

(1) 米国の添付文書(2020年7月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2013
販売名	NovoSeven® RT	剤形規格	Injection 1 mg (1000 micrograms) vial + 1 mL Histidine diluent in pre-filled syringe 2 mg (2000 micrograms) vial + 2 mL Histidine diluent in pre-filled syringe 5 mg (5000 micrograms) vial + 5 mL Histidine diluent in pre-filled syringe 8 mg (8000 micrograms) vial + 8 mL Histidine diluent in pre-filled syringe
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE NovoSeven® RT, Coagulation Factor VIIa (Recombinant), is indicated for: <ul style="list-style-type: none"> • Treatment of bleeding episodes and peri-operative management in adults and children with hemophilia A or B with inhibitors, congenital Factor VII (FVII) deficiency, and Glanzmann's thrombasthenia with refractoriness to platelet transfusions, with or without antibodies to platelets. • Treatment of bleeding episodes and peri-operative management in adults with acquired hemophilia. 		
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For intravenous administration only 2.1 Dose <ul style="list-style-type: none"> • Use hemostasis evaluation to determine the effectiveness of NOVOSEVEN® RT and to provide a basis for modification of the NOVOSEVEN® RT treatment schedule. • Coagulation parameters do not necessarily correlate with or predict the effectiveness of NOVOSEVEN® RT. <u>Treatment of Acute Bleeding Episodes</u> NOVOSEVEN® RT dosing for the treatment of acute bleeding episodes is provided in Table 1.		

Table 1: Dosing for Treatment of Acute Bleeding Episodes

Dose* and Frequency	Duration of Therapy	Additional Information
Congenital Hemophilia A or B with Inhibitors		
Hemostatic 90 mcg/kg every two hours, adjustable based on severity of bleeding	Until hemostasis is achieved, or until the treatment has been judged to be inadequate	
Post-Hemostatic 90 mcg/kg every 3–6 hours for severe bleeds	After hemostasis is achieved to maintain the hemostatic plug	The appropriate duration of post-hemostatic dosing has not been studied
Acquired Hemophilia		
70–90 mcg/kg every 2–3 hours	Until hemostasis is achieved	
Congenital Factor VII Deficiency		
15–30 mcg/kg every 4–6 hours	Until hemostasis is achieved	Effective treatment has been achieved with doses as low as 10 micrograms per kg body weight. Adjust dose and frequency of injections to each individual patient
Glanzmann’s Thrombasthenia		
90 mcg/kg every 2–6 hours	In severe bleeding episodes requiring systemic hemostatic therapy until hemostasis is achieved	Platelet transfusions are the primary treatment in patients with Glanzmann’s Thrombasthenia without refractoriness to platelets or in patients without platelet-specific antibodies

* The minimum effective dose has not been determined

Congenital Hemophilia A or B with inhibitors

- Dose and administration interval may be adjusted to the individual patient based on the severity of the bleeding.
- For patients treated for joint or muscle bleeds, a decision on outcome was reached for a majority of patients within eight doses although more doses were required for severe bleeds. A majority of patients who reported adverse experiences received more than twelve doses. Monitor and minimize the duration of any post-hemostatic dosing.

Perioperative Management

NOVOSEVEN® RT dosing for prevention of bleeding in surgical interventions or invasive procedures (perioperative management) is provided in Table 2.

Table 2: Dosing for Perioperative Management		
Type of Surgery	Dose and Frequency	Additional Information
Congenital Hemophilia A or B with Inhibitors		
Minor	Initial: 90 mcg/kg immediately before surgery and repeat every 2 hours for the duration of the surgery Post surgical: 90 mcg/kg every 2 hours for 48 hours then every 2–6 hours until healing occurs	
Major	Initial: 90 mcg/kg immediately before surgery and repeat every 2 hours for the duration of the surgery Post surgical: 90 mcg/kg every 2 hours for 5 days then every 4 hours or by continuous infusion at 50 mcg/kg/hr until healing occurs	Additional bolus doses can be given
Acquired Hemophilia		
Minor or Major	70–90 mcg/kg immediately before surgery and repeat every 2–3 hours for the duration of the surgery and until hemostasis is achieved*	
Congenital Factor VII Deficiency		
Minor or Major	15–30 mcg/kg immediately before surgery and repeat every 4–6 hours for the duration of the surgery and until hemostasis is achieved* Adjust dose and frequency of injections to each individual patient	Doses as low as 10 micrograms per kg body weight can be effective
Glanzmann’s Thrombasthenia		
Minor or Major	Initial: 90 mcg/kg immediately before surgery and repeat every 2 hours for the duration of the procedure* Post surgical: 90 mcg/kg every 2–6 hours to prevent post-operative bleeding*	Higher doses of 100–140 micrograms per kg can be used for surgical patients who have clinical refractoriness with or without platelet-specific antibodies
* The minimum effective dose has not been determined.		

(2)欧州連合の添付文書 (SmPC) (2021 年 6 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2013
販売名	NovoSeven®	剤形規格	NovoSeven® 1 mg (50 KIU) powder and solvent for solution for injection NovoSeven® 2 mg (100 KIU) powder and solvent for solution for injection NovoSeven® 5 mg (250 KIU) powder and solvent for solution for injection NovoSeven® 8 mg (400 KIU) powder and solvent for solution for injection
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>NovoSeven is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> in patients with congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 Bethesda Units (BU) in patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration in patients with acquired haemophilia in patients with congenital FVII deficiency in patients with Glanzmann’s thrombasthenia with past or present refractoriness to platelet transfusions, or where platelets are not readily available. 		

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and/or bleeding disorders.

Posology

Haemophilia A or B with inhibitors or expected to have a high anamnestic response

Dose

NovoSeven should be given as early as possible after the start of a bleeding episode. The recommended initial dose, administered by intravenous bolus injection, is 90 µg per kg body weight.

Following the initial dose of NovoSeven further injections may be repeated. The duration of treatment and the interval between injections will vary with the severity of the haemorrhage, the invasive procedures or surgery being performed.

Paediatric population

Current clinical experience does not warrant a general differentiation in dosing between children and adults, although children have faster clearance than adults. Therefore, higher doses of rFVIIa may be needed in paediatric patients to achieve similar plasma concentrations as in adult patients (see section 5.2).

Dose interval

Initially 2–3 hours to obtain haemostasis.

If continued therapy is needed, the dose interval can be increased successively once effective haemostasis is achieved to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged as being indicated.

Mild to moderate bleeding episodes (including home therapy)

Early intervention has been shown to be efficacious in the treatment of mild to moderate joint, muscle and mucocutaneous bleeds. Two dosing regimens can be recommended:

- 1) Two to three injections of 90 µg per kg body weight administered at three-hour intervals.
If further treatment is required, one additional dose of 90 µg per kg body weight can be administered.
- 2) One single injection of 270 µg per kg body weight.

The duration of home therapy should not exceed 24 hours. Only after consultation with the haemophilia treatment centre can continued home treatment be considered.

There is no clinical experience with administration of a single dose of 270 µg per kg body weight in elderly patients.

Serious bleeding episodes

An initial dose of 90 µg per kg body weight is recommended and could be administered on the way to the hospital where the patient is usually treated. The following dose varies according to the type and severity of the haemorrhage. Dosing frequency should initially be every second hour until clinical improvement is observed. If continued therapy is indicated, the dose interval can then be increased to 3 hours for 1–2 days. Thereafter, the dose interval can be increased successively to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged as being indicated. A major bleeding episode may be treated for 2–3 weeks but can be extended beyond this if clinically warranted.

Invasive procedure/surgery

An initial dose of 90 µg per kg body weight should be given immediately before the intervention. The dose should be repeated after 2 hours and then at 2–3 hour intervals for the first 24–48 hours depending on the intervention performed and the clinical status of the patient. In major surgery, the dose should be continued at 2–4 hour intervals for 6–7 days. The dose interval may then be increased to 6–8 hours for another 2 weeks of treatment.

Patients undergoing major surgery may be treated for up to 2–3 weeks until healing has occurred.

Acquired HaemophiliaDose and dose interval

NovoSeven should be given as early as possible after the start of a bleeding episode. The recommended initial dose, administered by intravenous bolus injection, is 90 µg per kg body weight. Following the initial dose of NovoSeven further injections may be given if required. The duration of treatment and the interval between injections will vary with the severity of the haemorrhage, the invasive procedures or the surgery being performed.

	<p>The initial dose interval should be 2-3 hours. Once haemostasis has been achieved, the dose interval can be increased successively to every 4, 6, 8 or 12 hours for as long as treatment is judged to be indicated.</p> <p><i>Factor VII deficiency</i></p> <p><u>Dose, dose range and dose interval</u></p> <p>The recommended dose range in adults and children for treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures is 15-30 µg per kg body weight every 4-6 hours until haemostasis is achieved. Dose and frequency of injections should be adapted to each individual.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Limited clinical experience in long term prophylaxis has been gathered in the paediatric population below 12 years of age, with a severe clinical phenotype (see section 5.1).</p> <p>Dose and frequency of injections for prophylaxis should be based on clinical response and adapted to each individual.</p> <p><i>Glanzmann's thrombasthenia</i></p> <p><u>Dose, dose range and dose interval</u></p> <p>The recommended dose for treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures is 90 µg (range 80-120 µg) per kg body weight at intervals of two hours (1.5-2.5 hours). At least three doses should be administered to secure effective haemostasis. The recommended route of administration is bolus injection as lack of efficacy may appear in connection with continuous infusion.</p> <p>For those patients who are not refractory, platelets is the first line treatment for Glanzmann's thrombasthenia.</p>
--	--

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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Ⅷ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。

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

妊婦等に関する海外情報(米国、欧州連合、オーストラリア)

<p>米国の添付文書 (2020年7月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies using NOVOSEVEN® RT in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Treatment of rats and rabbits with NOVOSEVEN® in reproduction studies has been associated with mortality at doses up to 6 mg per kg body weight and 5 mg per kg body weight respectively. At 6 mg per kg body weight in rats, the abortion rate was 0 out of 25 litters; in rabbits at 5 mg per kg body weight, the abortion rate was 2 out of 25 litters. Twenty-three out of 25 female rats given 6 mg per kg body weight of NOVOSEVEN® gave birth successfully, however, two of the 23 litters died during the early period of lactation. No evidence of teratogenicity was observed after dosing with NOVOSEVEN®. 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 <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of NOVOSEVEN® RT 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 NOVOSEVEN® RT and any potential adverse effects on the breastfed infant from NOVOSEVEN® RT or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリアの添付文書 (2018年9月)</p>	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION <i>Effects on fertility</i> A reproduction study in male and female rats concluded that intravenous administration of rFVIIa at dose levels up to 3.0 mg/kg body weight/day (150,000 IU/kg body weight/day) had no effect upon mating performance, fertility or litter parameters.</p> <p><i>Use in pregnancy - Pregnancy category B1</i> Teratology studies in rats and rabbits at rFVIIa doses up to 6 and 5 mg/kg/day IV, respectively, showed no adverse effects on litter parameters and fetuses. The rat and rabbit doses of 6 and 5 mg/kg/day, respectively, corresponds to approximately 2.5 and 1.8 times the estimated human exposure at the maximum recommended therapeutic dose, based on AUC. As a precautionary measure it is preferable to avoid the use of rFVIIa during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies within approved indications indicate no adverse effects of rFVIIa on pregnancy or on the health of the foetus/new-born child. To date, no other relevant epidemiological data are available and there are no adequate or well-controlled studies in pregnant women. rFVIIa should only be given in pregnancy if clearly needed.</p> <p><i>Use in lactation.</i> It is not known whether rFVIIa is excreted in human breast milk, but since many drugs are, caution should be exercised when rFVIIa is administered to lactating women. The excretion of rFVIIa in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with rFVIIa should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of rFVIIa therapy to the mother.</p>

<p>欧州連合の添付文書 (SmPC) (2021年6月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> As a precautionary measure, it is preferable to avoid use of NovoSeven during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies within approved indications indicate no adverse effects of rFVIIa on pregnancy or on the health of the foetus/new-born child. To date, no other relevant epidemiological data are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether rFVIIa is excreted in human breast milk. The excretion of rFVIIa in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with NovoSeven should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of NovoSeven therapy to the woman.</p> <p><u>Fertility</u> Data from non-clinical studies as well as post-marketing data show no indication that rFVIIa has a harmful effect on male or female fertility.</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。

<p>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。</p> <p>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。</p>

(2)小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2020年7月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Clinical trials enrolling pediatric patients were conducted with dosing determined according to body weight and not according to age.</p> <p><u>Hemophilia A or B with Inhibitors</u></p> <p>During the investigational phase of product development NOVOSEVEN® was used in 16 children aged 0 to <2 years for 151 bleeding episodes, 27 children aged 2 to <6 years for 140 bleeding episodes, 43 children aged 6 to <12 for 375 bleeding episodes and 30 children aged 12 to 16 years for 446 bleeding episodes.</p> <p>In a double-blind, randomized comparison trial of two dose levels of NOVOSEVEN® in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous hemorrhages in hemophilia A and B patients with and without inhibitors 20 children aged 0 to <12 and 8 children aged 12 to 16 were treated with NOVOSEVEN® in doses of 35 or 70 micrograms per kg dose. Treatment was assessed as effective (definite relief of pain/tenderness as reported by the patient and/or a measurable decrease of the size of the hemorrhage and/or arrest of bleeding within 8 hours [rated as excellent = 51%], within 8–14 hours [rated as effective = 18%] or after 14 hours [rated as partially effective = 25%]) in 94% of the patients.</p> <p>NOVOSEVEN® was used in two trials in surgery. In a dose comparison 22 children aged 0 to 16 years were treated with NOVOSEVEN®. Effective intraoperative hemostasis (defined as bleeding that had stopped completely or had decreased substantially [rated as effective = 86%] or bleeding that was reduced but continued [rated as partially effective = 9%]) was achieved in 21/22 (95%) patients. Effective hemostasis was achieved in 10/10 (100%) patients in the 90 mcg/kg dose group and 10/12 (83%) in the 35 mcg/kg dose group at 48 hours; effective hemostasis was achieved in 10/10 (100%) in the 90 mcg/kg dose group and 9/12 (75%) in the 35 mcg/kg dose group at 5 days.</p> <p>In the surgery trial comparing bolus (BI) and continuous infusion (CI) 6 children aged 10 to 15 years participated, 3 in each group.</p> <p>Both regimens were 100% effective (defined as bleeding has stopped completely, or decreased substantially) intra-operatively, through the first 24 hours and at day 5. At the end of the study period (Postoperative day 10 or discontinuation of therapy) hemostasis in two patients in the BI group was rated effective and hemostasis in one patient was rated as ineffective (defined as bleeding is the same or has worsened). Hemostasis in all three patients in the CI group was rated as effective.</p> <p>Adverse drug reactions in pediatric patients were similar to those previously reported in clinical trials with NOVOSEVEN®, including one thrombotic event in a 4 year old with internal jugular vein thrombosis after port-a-cath placement which resolved.</p> <p><u>Congenital Factor VII deficiency</u></p> <p>In published literature, compassionate use trials and registries on use of NOVOSEVEN® in congenital Factor VII deficiency, NOVOSEVEN® was used in 24 children aged 0 to <12 years and 7 children aged 12 to 16 years for 38 bleeding episodes, 16 surgeries and 8 prophylaxis regimens. Treatment was effective in 95% of bleeding episodes (5% not rated) and 100% of surgeries. No thrombotic events were reported. A seven-month old exposed to NOVOSEVEN® and various plasma products developed antibodies against FVII and rFVIIa [see <i>Adverse Reactions (6.1) and Overdosage (10)</i>].</p> <p><u>Glanzmann's Thrombasthenia</u></p> <p>In the Glanzmann's Thrombasthenia Registry, NOVOSEVEN® was used in 43 children aged 0 to 12 years for 157 bleeding episodes and in 15 children aged 0 to 12 years for 19 surgical procedures. NOVOSEVEN® was also used in 8 children aged >12 to 16 years for 17 bleeding episodes and in 3 children aged >12 to 16 years for 3 surgical procedures. Efficacy of regimens including NOVOSEVEN® was evaluated by independent adjudicators as 93.6% and 100% for bleeding episodes in children aged 0 to 12 years and >12 to 16 years, respectively. Efficacy in surgical procedures was evaluated as 100% for all surgical procedures in children aged 0 to 16 years. No adverse reactions were reported in Glanzmann's thrombasthenia children. [See <i>Clinical Studies (14)</i>]</p>
------------------------------	---

本邦における小児等への投与に関する注意の記載は以下のとおりである。

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]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

ノボセブン®HI 静注用 1mg/2mg/5mg シリンジ溶解方法説明書/ノボセブン®HI 静注用 1mg/2mg/5mg シリンジを注射される方へ

掲載場所:

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/novoseven.html>

[関連資料: 添付文書等の製品基本情報→溶解文書説明書(患者用注意文書)]

MOS000035

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。