

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 2008 年に準拠して作成

生物由来製品	注射用 ノボセブン[®] 1.2mg
処方せん医薬品 ^{注)}	注射用 ノボセブン[®] 4.8mg
	NovoSeven[®]
	遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤
	注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量	注射用ノボセブン [®] 1.2mg :1 バイアル 1.32mg(添付溶解液 2.2mL) 注射用ノボセブン [®] 4.8mg :1 バイアル 5.10mg(添付溶解液 8.5mL)
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・ 発売年月日	輸入承認年月日 : 2000 年 3 月 10 日 薬価基準収載年月日 : 2000 年 5 月 2 日 発売年月日 : 2000 年 5 月 11 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) 受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く) 午前 9 時～午後 6 時 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp

* 本 IF は、2011 年 8 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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 記載要領が策定された。

2. IFとは

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

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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物で提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 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	23
1. 開発の経緯	1	7. 相互作用	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8. 副作用	25
II. 名称に関する項目	2	9. 高齢者への投与	27
1. 販売名	2	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	28
2. 一般名	2	11. 小児等への投与	28
3. 構造式又は示性式	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
4. 分子式及び分子量	3	13. 過量投与	28
5. 化学名(命名法)	3	14. 適用上の注意	28
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	15. その他の注意	29
7. CAS 登録番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	30
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	30
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	33
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 規制区分	33
4. 有効成分の定量法	4	2. 有効期間又は使用期限	33
5. その他	5	3. 貯法・保存条件	33
IV. 製剤に関する項目	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
1. 剤形	6	5. 承認条件等	36
2. 製剤の組成	6	6. 包装	36
3. 注射剤の調製法	7	7. 容器の材質	36
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7	8. 同一成分・同効薬	36
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 国際誕生年月日	36
6. 溶解後の安定性	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	11. 薬価基準収載年月日	36
8. 生物学的試験法	8	12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	14. 再審査期間	37
11. 力価	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	16. 各種コード	37
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	17. 保険給付上の注意	37
14. その他	8	X I. 文 献	38
V. 治療に関する項目	9	1. 引用文献	38
1. 効能又は効果	9	2. その他の参考文献	38
2. 用法及び用量	9	X II. 参考資料	39
3. 臨床成績	9	1. 主な外国での発売状況	39
VI. 薬効薬理に関する項目	13	2. 海外における臨床支援情報	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	X III. 備考	43
2. 薬理作用	13	その他の関連資料	43
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移・測定法	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 吸 収	18		
4. 分 布	19		
5. 代 謝	19		
6. 排 泄	20		
7. 透析等による除去率	20		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21		
1. 警告内容とその理由	21		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21		
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22		
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22		
5. 慎重投与内容とその理由	22		

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。〔X II. 参考資料 1. 主な外国での発売状況〕参照。

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」の効能・効果が承認され、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ト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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 遺伝子組換え製剤であり、ヒト由来の原料を使用していない。
- 組織因子と複合体を形成することにより、あるいは活性化血小板上で止血効果を示す²⁾。
- Anamnestic response(既往免疫反応)の原因となる FⅧ及びFⅨを含まない。
- 注射液量は、0.15mL/kg(90 µg/kg 投与の場合、体重 50kgでは 7.5mL)であり、投与に要する時間は 2～5 分である。
- インヒビター保有血友病患者 10 例(157 出血)の止血管理において、投与間隔が 3 時間以下の症例で 90%の有効性が認められた(国内臨床試験)³⁾。

Ⅱ. 名称に関する項目

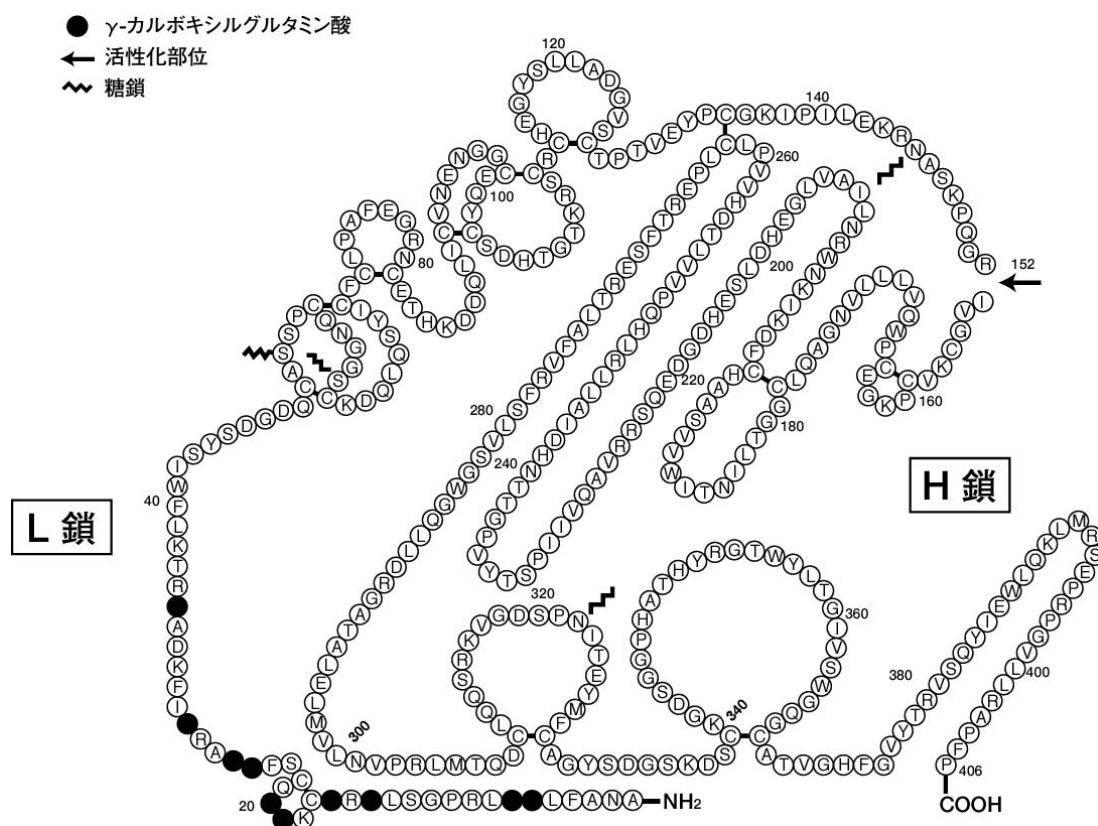
1. 販売名

- (1) **和名**
注射用ノボセブン®1.2mg、注射用ノボセブン®4.8mg
- (2) **洋名**
NovoSeven®
- (3) **名称の由来**
“Novo Nordisk 社の開発した factor seven 製剤”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**
該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

406 個のアミノ酸($C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$;分子量 45,513.22)からなる糖たん白質。

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN-007

7. 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

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

本品及びrFVIIa 標準物質 17 μ L 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。

4. 有効成分の定量法

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 7.5 mm、長さ 30 cm 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てんする。
カラム温度 : 21～25℃
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 : 0.5 mL/分

5. その他

製造工程における感染症に対する安全対策の概要

有効成分エプタコグ アルファ(活性型)(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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区分 : 凍結乾燥注射剤(用時溶解)

規格 : 注射用ノボセブン®1.2mg 及び 4.8mg は1バイアル中にそれぞれエプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)として1.32mg 及び 5.10mg を含有する。

性状 : 白色の粉末または塊で、水に溶けやすい。

(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 : 5.4~6.0(添付溶解液で溶解時)

浸透圧比(生理食塩液に対する比) : 0.9~1.1(添付溶解液で溶解時)

(3) 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

(1バイアル中)

有効成分	注射用ノボセブン®1.2 mg	注射用ノボセブン®4.8 mg
エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	1.32 mg ^{注)}	5.10 mg ^{注)}

注) 有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

(2) 添加物

(1バイアル中)

添加物	注射用ノボセブン®1.2 mg	注射用ノボセブン®4.8 mg
緩衝剤 : グリシルグリシン	2.90 mg	11.22 mg
等張化剤 : D-マンニトール	66.0 mg	255.0 mg
溶解剤 : ポリソルベート 80	0.15 mg	0.60 mg
安定剤 : 塩化カルシウム水和物	3.23mg	12.50mg
等張化剤 : 塩化ナトリウム	6.42mg	24.82mg

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、マウス由来ハイブリドーマ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) 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 バイアル中)

添付溶解液	注射用ノボセブン®1.2 mg	注射用ノボセブン®4.8 mg
注射用水	2.2 mL	8.5 mL
(溶解後の有効成分濃度)	0.6mg/mL	

(5) その他

3. 注射剤の調製法

- (1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、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。)
- (2) 溶解後は、直ちに使用すること。

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

(1) 苛酷試験

注射用ノボセブン®	保存条件	保存期間	結果
1.2mg	55℃、遮光	28 日	H 鎖内分解物、ダイマー・オリゴマー及びポリマーの増加が認められ、凝固活性は約 30%低下した。
1.2mg	45℃、遮光	28 日	55℃、遮光の条件と同じ傾向があるものの、変化は少なかった。
1.2mg	光照射 (36,000 Lux・hr)		3,000Lux・hr照射した所で凝固活性は約 50%低下した。ダイマー・オリゴマー及びポリマー含量は経時的に著しく増加した。
1.2mg	25℃、 湿度 100%RH	28 日	特に変化なし。

(2) 加速試験

注射用ノボセブン®	保存条件	保存期間	結果
1.2mg	25℃、遮光	6 ヶ月	酸化型 rFVIIa ^{注)} 及びダイマー・オリゴマーがそれぞれ 9.6%及び 7.6%増加した以外に変化なし。
4.8mg	25℃、遮光	6 ヶ月	ダイマー・オリゴマーが 8.2%増加した以外に変化なし。

注) rFVIIa: 遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子

(3) 長期保存試験

注射用ノボセブン®	保存条件	保存期間	結果
1.2mg	8℃、遮光	36 ヶ月	酸化型 rFVIIa 及びダイマー・オリゴマーがわずかに増加した以外に変化なし。
4.8mg	8℃、遮光	36 ヶ月	酸化型 rFVIIa 及びダイマー・オリゴマーがわずかに増加した以外に変化なし。

6. 溶解後の安定性

注射用ノボセブン®	保存条件	保存期間	結果
1.2mg	8℃	24 時間	特に変化なし。
	25℃		
4.8mg	8℃	24 時間	特に変化なし。
	25℃		

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

HPLC でペプチドマップを確認する。

<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 4 mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 30℃付近の一定温度

移動相 : 移動相 A としてトリフルオロ酢酸 3.5mL に水を加えて 5,000mL とする。移動相 B としてアセトニトリルにトリフルオロ酢酸 2.5mL 加え、水を加えて 5,000mL とする。

流量 : 1 mL/分

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法 (「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の「5. 有効成分の定量法」参照)

11. 力価

有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

12. 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 法にて行なった純度試験の結果は、それぞれ 12ng/mL(検出限界)未満、 9.1 ± 4 ng/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-カルボキシグルタミン酸(Gla)残基を含む領域

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2. 用法及び用量

本剤は製剤に添付された溶解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及び後天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は 90 μ g/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/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	15～30 μ g/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	80～120 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

◇血友病患者

1) 国内臨床試験における有効性の検討³⁾

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。

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) 外国での臨床試験成績

① 軽度～中等度の出血(在宅治療)⁴⁾

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)}
		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)	429/452 (95)
	筋肉内	116	107 (92)	6 (5)	3 (3)	103/107 (96)
	皮膚粘膜	6	5 (83)	1 (17)	0	4/5 (80)
	部位不明	2	2 (100)	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

② 重篤な出血⁵⁾

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(CNS)部出血において、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
CNS 部	11	10 (90.9)	0	1 (9.1)

③ 手術時⁶⁾

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)

◇ 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

公表文献の 13 例において 10～35 $\mu\text{g/kg}$ 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⁷⁾。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 $\mu\text{g/kg}$ 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。

(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 $\mu\text{g/kg}$ (実投与量 6～98 $\mu\text{g/kg}$ 、中央値 22 $\mu\text{g/kg}$)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。

◇ グランツマン血小板無力症患者

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 $\mu\text{g/kg}$ 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⁸⁾。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

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 120 $\mu\text{g/kg}$ 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。

なお、承認されている本剤の用法及び用量は、初回投与量 90 $\mu\text{g/kg}$ で、その後は出血の種類・程度等に応じて 60～120 $\mu\text{g/kg}$ で適宜増減である。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

<参考>

外国での初期用量設定試験⁹⁾

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 35 $\mu\text{g/kg}$ (35 例)及び 70 $\mu\text{g/kg}$ (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 ($\mu\text{g/kg}$)	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)

なお、承認されている本剤の用法及び用量は、初回投与量 90 $\mu\text{g/kg}$ で、その後は出血の種類・程度等に応じて 60～120 $\mu\text{g/kg}$ で適宜増減である。

(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
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

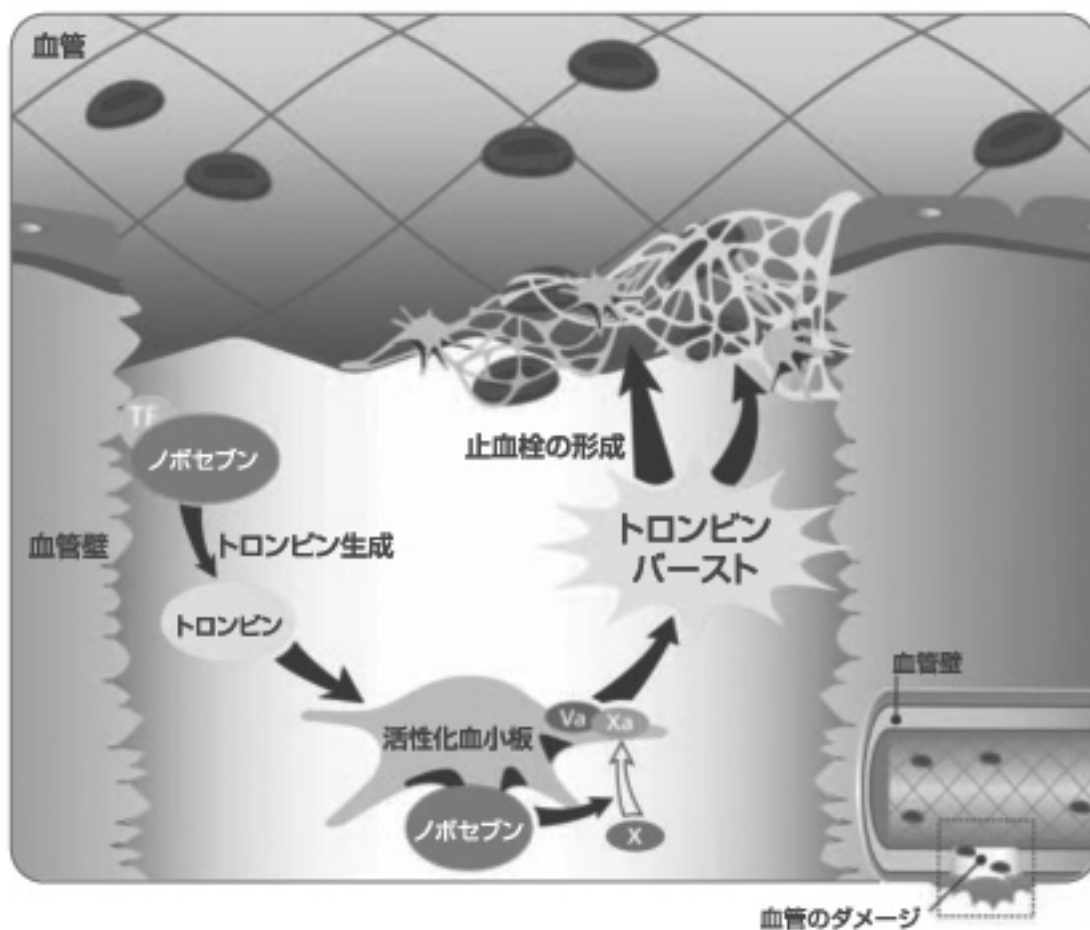
特になし

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、ノボセブン® (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¹⁰⁾

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¹¹⁾

血友病 A 及び血友病 B のイヌ(各 2 匹)に、rFⅦa 49~219 μg/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¹²⁾

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 μg/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 μg/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)

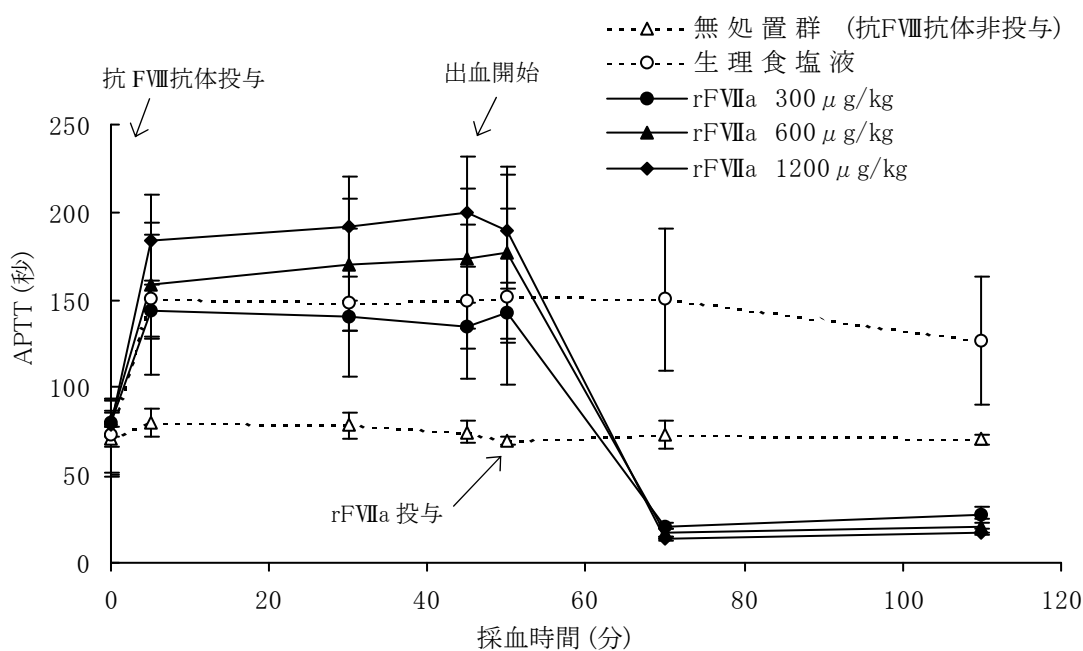


図 1 本剤の APTT への影響 (Mean±SD, n=2~4)

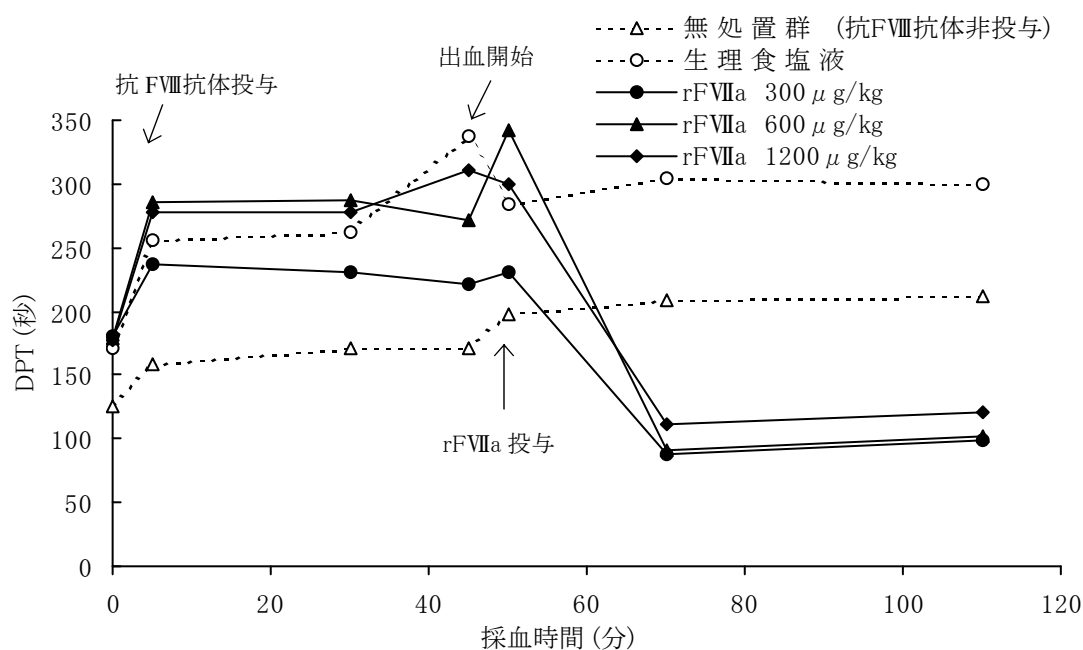


図 2 本剤の DPT への影響 (Mean±SD, n=2)

4) ウサギうっ血モデルでの血栓形成能の比較¹³⁾

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 とも、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	100 µg/kg	1	0.4	4	3.2 ^{注2)}	85±3	88±3	85± 3
	300 µg/kg	0	0	6	5.2 ^{注2)}	84±2	88±2	82± 3
	1000 µg/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・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) 血友病患者における薬物動態¹⁴⁾

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 $120 \mu\text{g/kg}$ 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。

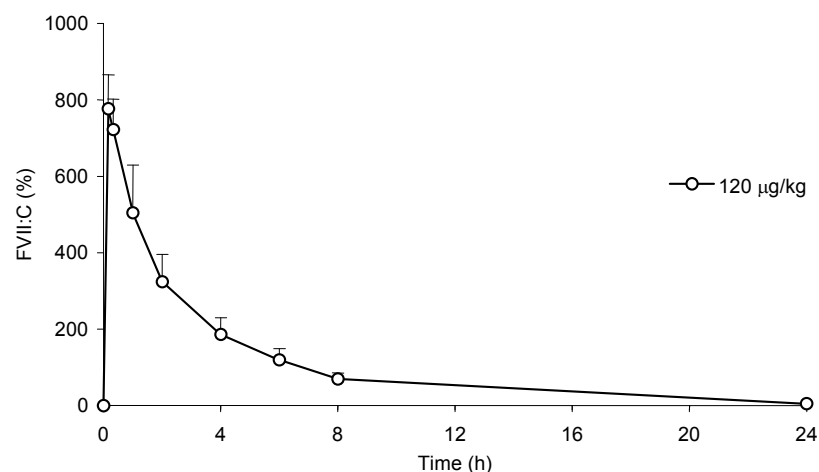


図1 血友病患者における静脈内単回投与時の血漿中 FVII:C の推移

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 (%・h)	$t_{1/2}$ (h) ^{注2)}
平均 ± SD	777±89	2,648±422	3.5

注1) 投与前補正值、

注2) 調和平均

<参考>

2) 外国における薬物動態試験¹⁵⁾

対象: 血友病 A 及び血友病 B 患者 15 例、投与量: 本剤 $17.5 \sim 70 \mu\text{g/kg}$ (静脈内投与)

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

2) 第Ⅶ因子欠乏症患者における体内動態¹⁶⁾

＜参考＞

外国で実施された薬物動態試験の結果、15 µg/kg 及び 30 µg/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 79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は 280 と 290 mL/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。

(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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

「1. (3)通常用量での血中濃度」参照

4. 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¹⁷⁾。

(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¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

(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＞

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¹⁷⁾。

(2) 排泄率

「(1)排泄部位」参照

(3) 排泄速度

「(1)排泄部位」参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。
【組成・性状】、【使用上の注意】2.重要な基本的注意(1)患者への説明、【有効成分に関する理化学的知見】及び【取扱い上の注意】記録の保存の項参照)

(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、厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発 0606005 号 平成 20 年 6 月 6 日)により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。

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)

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (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 [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ため]

(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¹⁸⁾、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。

- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(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がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

◇ 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 IIb/IIIa (GP IIb/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 IIb/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 IIb/IIIa 抗体検査等が用いられる。但し、抗 GP IIb/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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

◇ グランツマン血小板無力症

血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツ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)

グランツマン血小板無力症では血小板膜糖蛋白: glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/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 IIb/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. 慎重投与内容とその理由

- * (1) 大手術後、挫滅創、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
[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。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。]

(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。

- (2) 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4段階にわたる精製過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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

* (1) 患者への説明

本剤の血友病、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、厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発 0606005 号 平成 20 年 6 月 6 日)により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。

(2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。

(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学的に考えられる。

(3) 血友病患者における注意

- 1) 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。

(3) 血友病患者における注意

- 2) 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。

(3) 血友病患者における注意

3) 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者においては、本剤の手術時での使用経験は外国における小手術のみである。

4) 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。

* 5) 本剤の承認時(2000 年 3 月)に外国において、承認されていた出血の種類及び程度別の用法・用量は以下のとおりである。

①軽度～中等度の出血

軽度～中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血に対する在宅治療での初回投与量は $90\mu\text{g}/\text{kg}$ ($4.5\text{KIU}/\text{kg}$) とする。止血が得られるまで 3 時間ごとに同量を投与する。ただし、投与回数は 1～3 回とし、止血後、効果を維持するために更に 1 回投与を行う。

②重篤な出血

初回投与量は $90\mu\text{g}/\text{kg}$ ($4.5\text{KIU}/\text{kg}$) とし、それ以降は出血の種類及び重症度により増減する。初期は、臨床的改善が観察されるまで、2 時間ごとに投与する。更に治療の継続が必要な場合、1～2 日間は投与間隔を 3 時間ごとに延長する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。大出血では、2～3 週間の治療が必要な場合がある。しかし臨床的に許されるならば、この期間以上に治療することもできる。

③手術時

初回投与量は $90\mu\text{g}/\text{kg}$ ($4.5\text{KIU}/\text{kg}$) とし、手術直前に投与する。更に 2 時間後に同量を再投与する。その後、24～48 時間は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3 時間ごとに投与する。大手術後には、最初の 6～7 日間は 2～4 時間ごとに投与する。その後 2 週間は、投与間隔を 6～8 時間ごとに延長することができる。大手術を行った場合、治癒するまで 2～3 週間の治療を行うことができる。

(4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

1) 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。

(4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

2) 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。

(4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

3) 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¹⁸⁾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¹⁹⁾。

その後、外国にて同様の報告がある²⁰⁾。

(4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

4) 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。

(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。

(5) グランツマン血小板無力症患者における注意

本剤の投与はグラン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。

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

薬剤名等	臨床症状	機序
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

(1) 副作用の概要

◇血友病患者

国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例 11 例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められていない。

なお、外国で実施された血友病A又は血友病B患者を対象とした臨床試験において、総症例 298 例 1,939 出血中、本剤との関連性が疑われる副作用が 182 件/81 例(1 出血あたりの発現率 9.4%)認められた。この内、重篤なものは 21 件/14 例(1 出血あたりの発現率 1.1%)、重篤でないものは 161 件/73 例(1 出血あたりの発現率 8.3%)であった。その主なものは発熱、疼痛、頭痛、嘔吐、血圧変動、皮膚過敏症等であった。(承認時)

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第Ⅶ因子欠乏症患者 12 例(5 例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は 2 例 7 件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008 年 3 月時)

なお、海外 6 カ国における緊急使用プログラム(32 例)において、本剤と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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**(頻度不明)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリン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。

(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。

また、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。

【使用上の注意】1.慎重投与(1)の記載のとおり、大手術後、挫滅創、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。

(3) 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<参考>

表1 副作用一覧(外国)

副作用名	総副作用発現件数 (1 出血あたりの 発現率:%)	総副作用発現症例数 (発現症例率:%)	重篤な副作用発現件数 (1 出血あたりの 発現率:%)
一般的全身障害	37 (1.9)	24 (8.1)	7 (0.36)
発熱	16 (0.83)	13 (4.4)	0
疼痛	8 (0.41)	3 (1.0)	4 (0.21)
浮腫	5 (0.26)	4 (1.3)	1 (0.05)
アレルギー反応	3 (0.15)	2 (0.67)	0
薬効過少	2 (0.10)	2 (0.67)	2 (0.10)
背(部)痛	1 (0.05)	1 (0.34)	0
筋肉内出血	1 (0.05)	1 (0.34)	0
蕁麻疹	1 (0.05)	1 (0.34)	0
抵抗機構障害	2 (0.10)	2 (0.67)	0 (0)
血小板・出血凝固障害	53 (2.7)	27 (9.1)	2 (0.10)
出血 ^{注1)}	15 (0.77)	8 (2.7)	0
血漿フィブリノゲン減少 ^{注2)}	10 (0.52)	6 (2.0)	0
出血(鼻) ^{注1)}	5 (0.26)	1 (0.34)	0
紫斑(病) ^{注3)}	5 (0.26)	3 (1.0)	0
播種性血管内凝固症候群(DIC) ^{注2)}	4 (0.21)	4 (1.3)	1 (0.05)
線溶系亢進 ^{注2)}	3 (0.15)	3 (1.0)	0
凝固系障害 ^{注2)}	2 (0.10)	2 (0.67)	0
血腫	2 (0.10)	1 (0.34)	0
プロトロンビン減少 ^{注2)}	2 (0.10)	2 (0.67)	0
血栓(症) ^{注2)}	2 (0.10)	2 (0.67)	1 (0.05)
上肢血栓性静脈炎	2 (0.10)	1 (0.34)	0
静脈炎	1 (0.05)	1 (0.34)	0
皮膚・筋骨格系障害	31 (1.6)	20 (6.7)	4 (0.21)

出血性関節症 ^{注1)}	14 (0.72)	8 (2.7)	3 (0.15)
発疹	5 (0.26)	3 (1.0)	0
そう痒(症)	4 (0.21)	4 (1.3)	0
関節症	2 (0.10)	2 (0.67)	0
紅斑性発疹	2 (0.10)	1 (0.34)	0
関節痛	1 (0.05)	1 (0.34)	0
水疱性皮疹	1 (0.05)	1 (0.34)	0
筋肉内出血	1 (0.05)	1 (0.34)	1 (0.05)
蕁麻疹	1 (0.05)	1 (0.34)	0
神経系障害	15 (0.77)	10 (3.4)	1 (0.05)
消化管系障害	7 (0.36)	5 (1.7)	1 (0.05)
肝臓・胆管系障害	3 (0.15)	2 (0.67)	0 (0)
内分泌代謝系障害	2 (0.10)	2 (0.67)	0 (0)
心・血管系障害	18 (0.93)	11 (3.7)	1 (0.05)
呼吸器系障害	4 (0.21)	3 (1.0)	2 (0.10)
泌尿器系障害	3 (0.15)	3 (1.0)	3 (0.15)
適用部位障害	5 (0.26)	5 (1.7)	0 (0)
その他	2 (0.10)	1 (0.34)	0 (0)
合 計	182 (9.4)	81 (27.2)	21 (1.1)

注1) これらは、用量不足、投与開始の遅れ、投与間隔が不適切等、本剤による治療が用法・用量に従って行われていなかった際に報告された事象である。

注2) 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症等が報告された。なお、全ての事象は原疾患と実際の出血に関連する検査値異常であった。

注3) 皮膚局所のみで報告された事象である。

<参考> **表2 臨床検査値異常一覧(因果関係問わず)(外国)**

		異常発現出血数(%)	評価対象出血数
D-ダイマー	正常値→高 値	17 (15.2) (うち手術時9件)	112
フィブリノゲン	正常値→低 値	22 (7.6)	288
	高 値→低 値	5 (1.7)	
血小板	正常値→低 値	26 (7.1)	365
	高 値→低 値	6 (1.6)	

(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

該当しない

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)

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。

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回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。]
(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。] |
|--|

(解説)

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人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。
- (2) 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。

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

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。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

(解説)

過量投与により血栓形成や DIC 誘発の危険性が増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之、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。

14. 適用上の注意

- | |
|---|
| (1) 調製方法
1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、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。)
2) 溶解後は、直ちに使用すること。
(2) 投与時
1) シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、投与量とほぼ同量の空気をバイアル内に注入した後、溶解した液を吸引すること。
2) 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。
(3) 保存時(溶解後)
1) 溶解後、直ちに使用しない場合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。)
2) 溶解した液はプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないこと。
(4) その他
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

- ◇ 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血腫)が報告されている^{8), 21)}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【効能又は効果】【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溶解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	80～120 μ g/kg (4.0～6.0 KIU/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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

VI.「薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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 120 μ g/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
中枢神経系	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
	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)	In vitro	4 μ g/mL 60 μ g/mL 120 μ g/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)		In vitro	4 μ g/mL 60 μ g/mL 120 μ g/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
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×3 回 720 μ g×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×3 回 2.0mg/kg (infusion)	影響なし
		血圧、心拍数、心拍量、ヘマトクリット(麻酔下)	ブタ (雌 3 匹／群)	i.v.	72 μ g×3 回 720 μ g×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 μg/mL 10 μg/mL	影響なし
		比濁法 (コラーゲン、ADP 及びリストセチンによる凝集)			1 μg/mL 10 μg/mL	影響なし

(4) その他の薬理試験

「(3) 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) 0.24 0.98 3.90 15.6	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鬱血が認められた。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。
Wistar 系 ラット (雌雄各 5 匹 /群)	0(溶媒) 0.57 1.7 5.2 15.6	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。

(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) 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/日以上で群で投与部位(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/日以上で群で投与部位(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/日以上で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。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

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おいて、変異原性は認められなかった。

2) 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。

3) 発熱性物質試験

ヨーロッパ薬局方及び米国薬局方に準じた発熱性物質試験に適合した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：

注射用ノボセブン®1.2mg：生物由来製品、処方せん医薬品^{注)}

注射用ノボセブン®4.8mg：生物由来製品、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方せん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：

注射用ノボセブン®1.2mg：製造後 30 ヶ月(2009 年 8 月 7 日*より前に製造のもの)

製造後 3 年(2009 年 8 月 7 日*以降に製造のもの)

※ 医薬品製造販売承認事項一部変更承認日

注射用ノボセブン®4.8mg：製造後 3 年

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃で遮光して保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せん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、本剤を血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びگران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、厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発 0606005 号 平成 20 年 6 月 6 日)により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。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。

ノボセブン®を注射される方へ

1. ノボセブン®の種類をご確認ください。

ノボセブン®には1.2mgのものと、4.8mgのものがあります。
使用される前にご確認ください。

2. ノボセブン®の保存に関する注意

〈溶解するまでの保存方法〉

- 1) 冷蔵庫内に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) 外箱およびバイアルに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- 3) 直射日光のあたるところ、自動車内など高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。

〈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) 保存する場合は溶解するまでと同じように冷蔵庫に入れ、24時間以内に使用してください。
- 3) 溶解したノボセブン®をプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないでください。

3. ノボセブン®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)をよく整頓してください。
- 3) 使用するシリンジについては主治医にご相談ください。
- 4) 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。
- 5) 添付の溶解液を加えた後、泡立てないように注意しながら静かに円を描くように回して溶かしてください。(激しく振らないでください。)
- 6) 完全に溶けなかった場合、浮遊物がみられた場合、または液が無色澄明にならなかった場合は使用しないでください。
- 7) 使用済みのバイアル、シリンジ、針などの処理については、主治医の指示に従ってください。

4. ツートックに関する注意

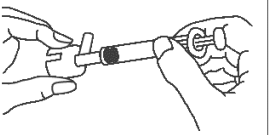
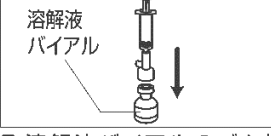
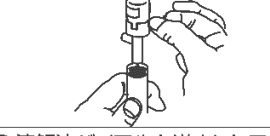
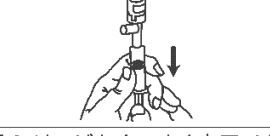
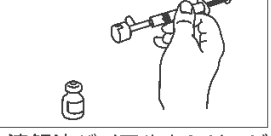
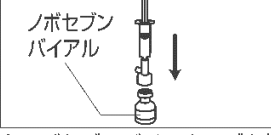
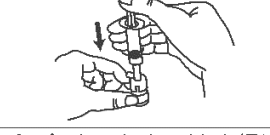
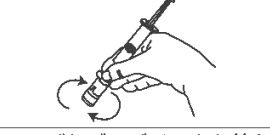
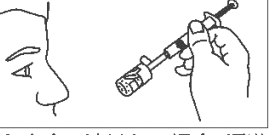
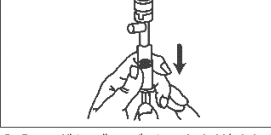
- 1) 使用は一回限りとし、使用後は直ちに破棄してください。
- 2) 万一、包装が破損している場合、または製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 3) 水ぬれに注意し、直射日光および高温・多湿を避けて保管してください。

注射用ノボセブン[®] 溶解方法説明書

注射用ノボセブンには、この説明書のほかに右のものが入っています。アルコール綿、シリンジなど、その他必要なものは主治医にご相談ください。

- ノボセブンバイアル（白い乾燥粉末）
- 溶解液バイアル（日本薬局方 注射用水）
- ツートック（シリンジ接続型フィルター付き移注針：滅菌済み）

手順：溶解操作、注射手技については主治医の指示に従ってください。

 1. 溶解操作をはじめる前に、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）をよく整頓してください。	 2. バイアルを箱から取り出し、手で握って温め、室温程度に戻します。ただし、37℃以上にならないようにしてください。	 3. バイアルのキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿でいいいに拭きます。	 4. シリンジのピストンを最後まで押した後、ツートックにシリンジを取り付けます。
 5. 溶解液バイアルのゴム栓中心部に、シリンジのついたツートックをねじらず、まっすぐ奥まで刺します。	 6. 溶解液バイアルを逆さにして、ツートックの針の先に泡がないことを確認します。泡がある場合には、軽くバイアルを指ではじいて泡を針の先から除きます。	 7. シリンジをまっすぐ立て、ピストンをゆっくりと引き、溶解液をシリンジ内に移します。 注：空気がフィルターを通るため、音がする場合があります。	 8. 溶解液バイアルをシリンジのついたツートックから抜きとります。
 9. ノボセブンバイアルのゴム栓中心部に、シリンジのついたツートックをねじらず、まっすぐ奥まで刺します。	 10. ピストンをゆっくりと押しながら、シリンジ内の溶解液をノボセブンバイアルに移します。 注：ピストンを押したときに抵抗を感じたら、いったん手を離し、もう一度押してください。	 11. ノボセブンバイアルを静かに円を描くように回し、完全に溶かします。 注：溶液が泡立ちますので、バイアルを激しく振らないでください。	 12. 完全に溶けない場合、浮遊物がみられる場合、液が無色澄明にならない場合は使用しないでください。
 13. ノボセブンバイアルを逆さにして、ツートックの針の先に泡がないことを確認します。ピストンをゆっくりと引き、溶解した薬液をシリンジ内に移します。 注：シリンジ内に空気がたくさん入っている場合、一度ピストンを押して空気をバイアルに移してから、溶解した薬液を再度シリンジに移してください。	 14. シリンジからツートックをはずし、主治医から指示された方法で注射を行ってください。	■ 使用済みのバイアル、シリンジ、針などの処理については、主治医の指示に従ってください。	

5. 承認条件等

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。

6. 包装

注射用ノボセブン®1.2mg : 1バイアル
(日局注射用水 2.2mL 添付)

注射用ノボセブン®4.8mg : 1バイアル
(日局注射用水 8.5mL 添付)

7. 容器の材質

バイアル: 無色透明のガラス瓶
ゴム栓 : ブロモブチル製ゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ノボセブン® HI 静注用 1mg、ノボセブン® HI 静注用 2mg、ノボセブン® HI 静注用 5mg
同効薬: 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (ファイバ)

9. 国際誕生年月日

1995 年 12 月 28 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日 : 2000 年 3 月 10 日
承認番号: 注射用ノボセブン®1.2mg : 21200AMY00045000
注射用ノボセブン®4.8mg : 21200AMY00047000

11. 薬価基準収載年月日

2000 年 5 月 2 日

12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2004 年 11 月 19 日 効能・効果の記載整備(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及び後天性血友病患者の出血抑制)
2010 年 3 月 12 日 効能・効果追加(先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制)
2011 年 6 月 16 日 効能・効果追加(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گرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制)

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

10 年 2000 年 3 月 10 日～2010 年 3 月 9 日:終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

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
注射用ノボセブン®1.2mg	113573201	6343434D1028	640443008
注射用ノボセブン®4.8mg	113574901	6343434D2024	640443009

17. 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, 13(6) : 399, 1999
- 2) Hoffman, M. et al. : Blood Coagul Fibrinolysis, 9 (suppl 1) : S61, 1998
- 3) Shirahata, A. et al. : Int J Hematol, 73 : 517, 2001
- 4) Key, N.S. et al. : Thromb Haemost, 80 : 912, 1998
- 5) Arkin, S. et al. : Haemostasis, 28 : 93, 1998
- 6) Shapiro, A.D. et al. : Thromb Haemost, 80 : 773, 1998
- 7) 花房秀次他: 血栓止血誌, 17 : 695, 2006
- 8) Poon M-C. et al. : J Thromb Haemost, 2 : 1096, 2004
- 9) Lusher, J.M. et al. : Haemophilia, 4 : 790, 1998
- 10) Telgt, D.S.C. et al. : Thromb Res, 56 : 603, 1989
- 11) Brinkhous, K.M. et al. : Proc Natl Acad Sci U S A, 86 : 1382, 1989
- 12) ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果(社内資料)
- 13) Diness, V. et al. : Thromb Res, 67 : 233, 1992
- 14) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 15) Lindley, C.M. et al. : Clin Pharmacol Ther, 55(6) : 638, 1994
- 16) Berrettini M. et al. : Haematologica, 86 : 640, 2001
- 17) ラットにおける臓器・組織内濃度、胎児移行性(社内資料)
- 18) Janson, T.L. et al. : Haemostasis, 14 : 440, 1984
- 19) Nicolaisen, E.M. : Blood Coagul Fibrinolysis, 9 (suppl 1) : S119, 1998
- 20) Ingerslev, J. et al. : J Thromb Haemost, 3 (4) : 799, 2005
- 21) d'Oiron R. et al. : Thromb Haemost, 83, 644(2000)

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

(1) 主な外国での販売名 (2006 年 2 月現在)

国 名	販売名
アイルランド	NovoSeven®
イギリス	NovoSeven®
イタリア	NovoSeven®
オーストリア	NovoSeven®
オランダ	NovoSeven®
ギリシア	NovoSeven®
スウェーデン	NovoSeven®
スペイン	NovoSeven®
デンマーク	NovoSeven®
ドイツ	NovoSeven®
フィンランド	NovoSeven®
フランス	NovoSeven®
ベルギー	NovoSeven®
ルクセンブルグ	NovoSeven®
ポルトガル	NovoSeven®
スイス	NovoSeven®
ノルウェー	NovoSeven®
ロシア	NovoSeven®

国 名	販売名
米国	NovoSeven®
カナダ	NiaStase®
メキシコ	NovoSeven®
ブラジル	NovoSeven®
オーストラリア	NovoSeven®
ニュージーランド	NovoSeven®
台湾	NovoSeven®
韓国	NovoSeven®
中国	NovoSeven®
香港	NovoSeven®
マレーシア	NovoSeven®
タイ	NovoSeven®
シンガポール	NovoSeven®
インド	NovoSeven®
トルコ	NovoSeven®
アラブ首長国連邦	NovoSeven®
南アフリカ	NovoSeven®

(2) 外国における効能・効果、及び用法・用量

日本における効能・効果、用法・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溶解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及び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、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	15～30 μg/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	80～120 μg/kg(4.0～6.0 KIU/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。

国／地域	効能・効果	用法・用量
EU	下記患者における、出血の治療及び手術又は侵襲的手技を実施する場合の出血の予防 ・血液凝固第Ⅷ又は第Ⅸ因子に対するインヒビター力価が 5BU を超える ・第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子投与に対する強い既往免疫反応が生ずる可能性のある先天性血友病患者 ・後天性血友病患者 ・先天性第Ⅶ因子欠乏症患者 ・GP IIb/IIIa 及び HLA に対する抗体を保有し、かつ血小板輸血に対する治療抵抗性を過去に呈したことがある、あるいは現在呈しているگرانツマン血小板無力症患者	<u>用法・用量</u> インヒビターを保有する又は強い既往免疫反応が生ずる可能性のある血友病 A 又は B、あるいは後天性血友病患者 <u>用量:</u> 出血の開始後できる限り早期に投与すること。 開始用量として 90 μg/kg を静脈内ボラス投与することを推奨する。初回投与後、投与を繰り返すことができる。出血の重症度あるいは実施される侵襲的手技又は手術に応じて、投与期間及び投与間隔を適宜調整すること。 <u>投与間隔:</u> 初期は、2～3 時間ごとに、止血が得られるまで投与する。止血効果が得られたら後も、治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。 <u>軽度から中等度の出血 (在宅治療を含む):</u> 軽度から中等度の関節内出血、筋肉内出血及び皮膚粘膜出血に対しては早期処置が有効であることが示されており、以下の二つの用量による治療が推奨される。 1) 3 時間ごとに 90 μg/kg を 2～3 回投与する。更に治療が必要な場合、90 μg/kg を 1 回投与することができる。 2) 270 μg/kg を単回投与する。 在宅治療は 24 時間以上行わないこと。 <u>重篤な出血:</u> 開始用量は 90 μg/kg とすることが望ましく、患者が通常治療を受けている病院へ向かう途中で既に初回の投与を行うことが好ましい。それ以降は出血の種類及び重症度により増減する。初期は、臨床上改善が観察されるまで、2 時間ごとに投与する。更に治療の継続が必要な場合、1～2 日間は投与間隔を 3 時間ごとに延長する。その後も治療が必要と判断される期間は投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。大出血では、2～3 週間の治療が必要な場合がある。しかし臨床的に許されるならば、この期間以上に治療することもできる。 <u>侵襲的手技／手術:</u> 開始用量は 90 μg/kg とし、直前に投与すること。更に 2 時間後に同量を再投与する。その後、24～48 時間は実施される手技又は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3 時間ごとに投与する。大手術時には、6～7 日間は 2～4 時間ごとに投与する。その後 2 週間は、投与間隔を 6～8 時間ごとに延長することができる。大手術を行った場合、治癒するまで 2～3 週間の治療を行うことができる。 <u>後天性血友病</u> <u>用量及び投与間隔:</u> 本剤は出血開始後、できる限り早期に投与する。静脈内ボラス投与による推奨初回用量は 90 μg/kg とする。本剤初回用量の投与後、更に治療が必要な場合がある。治療期間及び投与の間隔は出血の重症度、実施する侵襲的手技又は手術によって異なる。初期用量の間隔は 2～3 時間とする。有効な止血が得られた後、治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に 4、6、8、12 時間ごとへと延長する。 <u>第Ⅶ因子欠乏症</u> <u>用量、用量範囲・投与間隔:</u> 出血の治療並びに手術又は侵襲的手技を受ける患者の出血予防に用いる推奨用量範囲は 15～30 μg/kg とし、止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。用量及び投与間隔は、患者ごとに調整する。

		<u>グランツマン血小板無力症</u> <u>用量・用量範囲・投与間隔:</u> 出血の治療及び手術又は侵襲的手技を実施中の患者における出血の予防に推奨される用量は $90 \mu\text{g/kg}$ ($80 \sim 120 \mu\text{g/kg}$)、投与間隔は 2 時間 ($1.5 \sim 2.5$ 時間) とする。止血効果を確保するためには、少なくとも 3 回投与を行う。持続輸注では、効果不十分となることがあるので、ボラス投与を推奨する。 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は、血小板輸血である。 <u>用法</u> 本製剤を溶解し、2～5 分かけて静脈内ボラス投与を行う。輸液との混合又は点滴静注は行わないこと。 <u>治療モニタリングー臨床検査値</u> 本剤のモニタリングに関する要件はない。出血の重症度及び本剤投与に対する臨床効果に応じて、必要量を決定する。 投与後、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) が短縮することが示されている。しかし、PT 及び aPTT と臨床効果の相関は示されていない。
--	--	--

国／地域	効能・効果	用法・用量
米国	・血液凝固第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者及び後天性血友病患者における出血の治療 ・血液凝固第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者及び後天性血友病患者における外科的治療又は侵襲的手技での出血の予防 ・先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血の治療 ・先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における外科的治療又は侵襲的手技での出血の予防 患者への投与は必ず、出血性疾患治療の専門医の指示の下で行う。	<u>用法・用量</u> 本剤は静脈内ボラス投与のみに適用される。本剤の効果判定及び投与スケジュール変更は止血状態の評価により行うこと。血液凝固パラメータは必ずしも本剤の効果と相関しないため、効果予測に用いることはできない。 <u>インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者出血の場合</u> インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者には、$90 \mu\text{g/kg}$ を 2 時間おきに、止血が得られるまで又は効果不十分と判断されるまで投与する。 臨床試験においては、インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者に対し、$35 \sim 120 \mu\text{g/kg}$ の用量で効果が認められた。用量及び投与間隔は、出血の重症度及び得られた止血の程度により適宜調整する。 最小有効量は確立されていない。 関節内又は筋肉内出血を治療する場合、結果の判断は多くの場合投与 8 回目までに得られるが、重症な出血の場合にはさらに投与が必要である。有害事象を報告した患者の多くは、12 回以上の投与を受けていた。 止血後投与: 止血後の最適投与期間については検討されていない。 重症な出血の場合、止血が得られた後も、止血栓を保持するため、3～6 時間おきに投与する。 活性型第Ⅶ因子の長期、高濃度による、生物学的・臨床的影響については検討されていないので、止血後の投与期間は最小限に留めるとともに、その期間中は血友病治療の専門医が適切に観察を行うこと。 <u>外科的治療の場合</u> 開始用量は $90 \mu\text{g/kg}$ で、直前に投与し、手術期間中は 2 時間ごとに投与する。 小手術には、手術後 48 時間後までは 2 時間ごと、その後は治癒するまで 2～6 時間ごとにボラス投与を行う。 大手術には、手術後 5 日間は 2 時間ごと、その後は治癒するまで 4 時間ごとにボラス投与を行う。必要に応じて、更にボラス投与を行う。

		先天性第Ⅶ因子欠乏症患者 先天性第Ⅶ因子欠乏症における、出血の治療あるいは外科的治療又は侵襲的手技での出血の予防には、止血が得られるまで 15～30 μg/kg を 4～6 時間おきに投与すること。10 μg/kg でも効果が得られている。用量及び投与間隔は、患者ごとに適宜調整する。最小有効量は決定されていない。 後天性血友病患者 後天性血友病患者の治療における推奨用量範囲は止血が得られるまで 70～90 μg/kg を 2～3 時間ごと投与である。後天性血友病における再小有効量は確立されていない。有効な結果を得られた多く場合は推奨用量の範囲内で治療されていた。一番多く治療に用いられた1回の投与量は 90 μg/kg で、15 回の治療のうち 10 回 (67%) が有効、2 回 (13%) がやや有効であった。
--	--	---

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦への投与に関する情報＞

妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

FDA : Pregnancy Category	Pregnancy Category C. Treatment of rats and rabbits with NovoSeven® in reproduction studies has been associated with mortality at doses up to 6mg/kg and 5mg/kg. At 6mg/kg in rats, the abortion rate was 0 out of 25 litters; in rabbits at 5mg/kg, the abortion rate was 2 out of 25 litters. Twenty-three out of 25 female rats given 6mg/kg 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®. There are no adequate and well controlled studies in pregnant woman. NovoSeven® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	Category B1. Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

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。

【使用上の注意】抜粋

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回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。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

XⅢ. 備考

その他の関連資料

ノボセブン[®]、NovoSeven[®]及びNiaStase[®]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

