

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

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤
ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

レフィキシア[®] 静注用 500

レフィキシア[®] 静注用 1000

レフィキシア[®] 静注用 2000

レフィキシア[®] 静注用 3000

Refixia[®] for i.v. injections

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	レフィキシア [®] 静注用 500 : 1 パイアル中ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) 500IU 含有 レフィキシア [®] 静注用 1000: 1 パイアル中ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)1000IU 含有 レフィキシア [®] 静注用 2000: 1 パイアル中ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)2000IU 含有 レフィキシア [®] 静注用 3000: 1 パイアル中ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)3000IU 含有 [専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL 添付]			
一般名	和名:ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) (JAN) 洋名:Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination) (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
	レフィキシア [®] 静注用 500	2018年7月2日	2018年8月29日	2018年11月1日
	レフィキシア [®] 静注用 1000			
	レフィキシア [®] 静注用 2000	2024年2月21日	薬価基準未収載	
レフィキシア [®] 静注用 3000				
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 2024 年 2 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。

IF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に審査・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	24
1. 開発の経緯	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
2. 製品の治療学的特性	1	1. 警告内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
II. 名称に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
1. 販売名	3	7. 相互作用	29
2. 一般名	3	8. 副作用	30
3. 構造式又は示性式	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
4. 分子式及び分子量	5	10. 過量投与	32
5. 化学名(命名法)又は本質	5	11. 適用上の注意	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	12. その他の注意	34
III. 有効成分に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 物理化学的性質	6	1. 薬理試験	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 毒性試験	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	X. 管理的事項に関する項目	38
IV. 製剤に関する項目	7	1. 規制区分	38
1. 剤形	7	2. 有効期間	38
2. 製剤の組成	7	3. 包装状態での貯法	38
3. 添付溶液の組成及び容量	8	4. 取扱い上の注意	38
4. 力価	8	5. 患者向け資材	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	6. 同一成分・同効薬	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 国際誕生年月日	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	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	38
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	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	38
9. 溶出性	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
10. 容器・包装	9	11. 再審査期間	39
11. 別途提供される資材類	10	12. 投薬期間制限に関する情報	39
12. その他	10	13. 各種コード	39
V. 治療に関する項目	11	14. 保険給付上の注意	39
1. 効能又は効果	11	XI. 文献	40
2. 効能又は効果に関連する注意	11	1. 引用文献	40
3. 用法及び用量	11	2. その他の参考文献	40
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XII. 参考資料	41
5. 臨床成績	12	1. 主な外国での発売状況	41
VI. 薬効薬理に関する項目	16	2. 海外における臨床支援情報	45
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	XIII. 備考	47
2. 薬理作用	16	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	47
VII. 薬物動態に関する項目	21	2. その他の関連資料	47
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		
9. 透析等による除去率	24		
10. 特定の背景を有する患者	24		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

血友病 B 患者の治療の基本は、このような作用機序に基づき止血に必要な十分量の FIX を投与する補充療法である。デンマークのノボ ノルディスク社は、長い半減期と、全般的な薬物動態プロファイルを改善することにより治療の有用性を高め、治療の負担を軽減することを目的としてペグ化遺伝子組換え型 FIX 製剤:レフィキシア®静注用〔一般名:ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)〕(以下、「本剤」)を開発した。

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

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

本剤は米国及び欧州において各々 2017 年 5 月及び 2017 年 6 月に承認を取得した。本邦では、2017 年 7 月にレフィキシア®静注用 500、同静注用 1000 及び同静注用 2000 に対し製造販売承認申請を行い、2018 年 7 月 2 日に「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果にて承認された。さらに、2023 年 2 月にレフィキシア®静注用 3000 の剤形追加の製造販売承認申請を行い、2024 年 2 月 21 日に同様の効能又は効果にて承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤の定期補充療法は、血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)の出血抑制に有効性を示した。また、出血時の治療においても有効であることが示された。〔V. 5. 臨床成績 (4) 1)有効性検証試験〕の項参照)
- 本剤は周術期の止血に有効であることが示された。〔青少年及び成人〕。〔V. 5. 臨床成績 (4) 1)有効性検証試験〕の項参照)
- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症(頻度不明)があらわれることがある。主な副作用(1%以上)は、そう痒症、注射部位反応(腫脹、発疹、紅斑、疼痛)であった。〔VIII. 8. 副作用 副作用頻度一覧表等〕の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

○本剤は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子(rFIX)を修飾(ペグ化)することで半減期を延長させた FIX 製剤である。

(〔VI. 2. 薬理作用(1)作用部位・作用機序〕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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料: レフィキシア静注用:部位特異的なペグ化による半減期延長 血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き 長期投与時の安全性 患者向け資料: レフィキシアを使用される方へ
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	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(保医発 0828 第 1 号:平成 30 年 8 月 28 日) (「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024 年 3 月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー インヒビターの発生	血栓塞栓症 血液凝固第 IX 因子活性測定法に起因する(過大評価または過小評価による) 不適切な治療	長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査 ・治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験(NN7999-3774 試験) ・治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験(NN7999-3895 試験)
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査 製造販売後臨床試験

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料の作成と提供 ・患者向け資料の作成と提供

※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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

レフィキシア® 静注用 500
レフィキシア® 静注用 1000
レフィキシア® 静注用 2000
レフィキシア® 静注用 3000

(2)洋名

Refixia® for i.v. injections 500
Refixia® for i.v. injections 1000
Refixia® for i.v. injections 2000
Refixia® for i.v. injections 3000

(3)名称の由来

Refixia: “**R**ecombinant **f**actor **IX**”に由来する

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

(2)洋名(命名法)

Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN OKSCEPAVVF PCGRVSVSQT SKLTRAEAVF
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
PDVDYVNSTE ARTILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
KVDAPCGGSI VNEKWIPTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
IRIIPHNNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIPL
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
KFGSGYVSWG GRVPHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNMFCK
┌──────────────────┴──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┐
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRVYVNIKE KTKLT
  
```

N157, N167：糖鎖結合及びPEG化部位

S53, S61, T159, T163, T169：糖鎖結合

E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33*, E36*, E40*：γ-カルボキシグルタミン酸

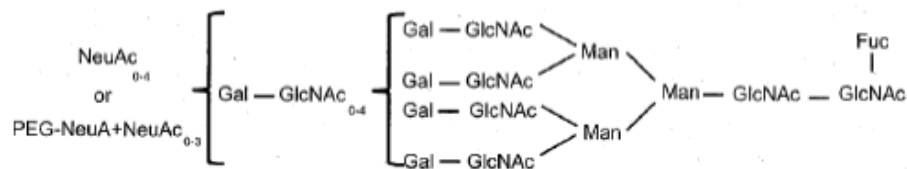
(*：部分的)

Y155：部分的硫酸化

D64：部分的ペータ-水酸化

主な糖鎖構造の推定構造：

N157, N167



S53

Xyl-Xyl-Glc

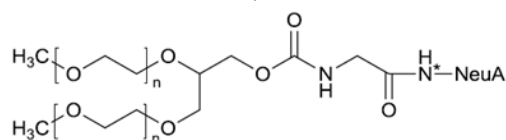
S61

NeuAc — Gal — GlcNAc — Fuc

T159, T163, T169 (一部糖化)

NeuAc₀₋₂ { Gal — GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式：^④



*：NeuAのアミノ基^④

4. 分子式及び分子量

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

分子量: 約 98,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: NN7999、N9-GP

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～微黄色の澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

凝固一段法





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤(用時溶解)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レフィキシア静注用			
	500	1000	2000	3000
外観				準備中
専用溶解用液 (溶解液シリンジ) L-ヒスチジン溶液 4mL				
バイアルキャップ (スナップオフキャップ) の色	黄みの赤色	緑色	黄色	準備中
性状	本剤は凍結乾燥した白色の塊である。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			

(3) 識別コード

「(2)製剤の外観及び性状 バイアルキャップ(スナップオフキャップ)の色」の項参照

(4) 製剤の物性

pH(専用溶解用液で溶解時):6.4

浸透圧比(生理食塩液に対する比):約 1

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類:該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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

1 バイアル中

製剤		レフィキシア静注用			
		500	1000	2000	3000
有効成分	ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)	500 IU	1000 IU	2000 IU	3000 IU
添加剤	L-ヒスチジン	6.20 mg			
	精製白糖	40 mg			
	ポリソルベート 80	0.20 mg			
	塩化ナトリウム	9.36 mg			
	D-マンニトール	100 mg			
	水酸化ナトリウム	適量			
	塩酸	適量			

IU:国際単位

(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:

添付溶解液(専用溶解用液)	レフィキシア静注用			
	500	1000	2000	3000
L-ヒスチジン	6.20 mg			
注射用水	適量			
全量	4 mL			

*本剤の添付溶解液(専用溶解用液)はプレフィルドシリンジである。

4. 力価

凝固一段法により求めるとき、表示力価を示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1)製造工程由来不純物

宿主細胞由来たん白質(HCP)、プロテイン S 等

(2)目的物質由来不純物

高分子タンパク質、rFIX のプロペプチド等

6. 製剤の各種条件下における安定性

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

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

添付溶解液(専用溶解用液):

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

測定項目:外観、不溶性異物、澄明性、pH、ヒスチジン含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤は添付の専用溶解用液の全量で溶解する。

溶解方法:溶解方法説明書(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト)を参照

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

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

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

レフィキシア静注用 500×1 バイアル (専用溶解用液シリンジ(4 mL)1 個添付)

レフィキシア静注用 1000×1 バイアル (専用溶解用液シリンジ(4 mL)1 個添付)

レフィキシア静注用 2000×1 バイアル (専用溶解用液シリンジ(4 mL)1 個添付)

レフィキシア静注用 3000×1 バイアル (専用溶解用液シリンジ(4 mL)1 個添付)

(3)予備容量

該当資料なし

(4)容器の材質

<レフィキシア® 静注用>

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

<専用溶解用液>

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

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 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

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

IU: 国際単位

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

- 出血時及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

臨床試験 (3747 試験、3774 試験、3773 試験) において、出血時及び手術時の投与量として、40 IU/kg 又は 80 IU/kg が設定されており、当該用量における有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量は「通常、1 回 40 IU/kg 又は 80 IU/kg を投与する」と設定した。

- 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

臨床試験 (3747 試験、3774 試験) において、40 IU/kg を週 1 回、定期的に投与した際の有効性及び安全性が示されたことから「通常、成人及び小児に対して 40 IU/kg を週 1 回投与する」と設定した。

- 注射速度について

実施したすべての臨床試験において、本薬の投与速度は、最大 4 mL/分と規定され、特に安全性の問題はなく投与されたことから、「4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。

- ・ 軽度から中等度の出血
合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
- ・ 重度又は生命を脅かす出血
腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血

(解説)

出血時投与において用量を選択するための指標として記載した。

7.2 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。

(解説)

重度又は生命を脅かす出血の場合、追加投与は患者の自己判断で行うべきではなく、速やかに医療機関に連絡し、その後の対応の指示を受ける必要があることから、注意喚起のために設定した。

7.3 24 時間の最大投与量は 200 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とすること。

(解説)

24 時間以内の最大投与量、1 回当たりの最大投与量及び投与間隔については、本剤の開発段階において国内外で実施された臨床試験の実施計画書において「被験者 1 例に対して 24 時間以内に投与する最大投与量は 200 IU/kg、1 回の投与当たりの最大投与量は 80 IU/kg とし、1 時間に 1 回以上の頻度で投与してはならない。これらの用量は、外傷、重度出血又は手術の場合のみに用いる。」と規定していた。

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

以下に示す臨床開発プログラムはいずれも国際共同治験として実施された。

試験 ID	相	試験のデザイン	治療 ^a	患者数 ^b /年齢層
治療歴のある患者				
NN7999-3639 試験 (評価資料)	I	ヒトへの初回投与試験 本剤の 3 用量 (25、50 又は 100 IU/kg) の 単回投与時の安全性及び薬物動態の評価: 多施設共同、非盲検、用量漸増試験	それまで使用していた FIX 製剤及び本剤: それぞれ 25、50 又は 100 IU/kg (単回静脈内投与)	患者数: 16 例 (日本人 3 例を含む) の成人患者 (21~55 歳) 薬物動態: 15 例

試験 ID	相	試験のデザイン	治療 ^a	患者数 ^b /年齢層
NN7999-3747 試験 (評価資料)	III	主要試験 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価:多施設共同、単盲検 ^c 、非対照、無作為割り付け試験 3つの治療群:10又は40 IU/kg 週1回投与による52週間の予防治療(無作為割り付け)もしくは28週間の出血時治療	予防治療: 10又は40 IU/kgを週1回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には40 IU/kg、重度の出血には80 IU/kgを投与	患者数:74例(日本人8例を含む)の青年及び成人患者(13~65歳) 予防治療群:59例 出血時治療群:15例 薬物動態(3つの異なるロット):16例
NN7999-3775 試験 (評価資料)	III	3747試験及び3773試験の継続試験 予防治療及び出血治療における長期安全性及び有効性の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験 4つの治療群:10又は40 IU/kgを週1回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった	予防治療: 10又は40 IU/kgを週1回投与、80 IU/kgを隔週投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には40 IU/kg、重度の出血には80 IU/kgを投与	患者数:71例(日本人6例を含む)の青年及び成人患者(14~66歳) 予防治療群:66例 出血時治療群:5例
NN7999-3773 試験 (評価資料)	III	手術試験 手術期における有効性及び安全性の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験	手術前投与: 手術当日の80 IU/kg 手術後投与: 手術後1~6日の手術後期間は40 IU/kgの2回投与が推奨された	患者数:13例の青年及び成人患者(15~56歳)
NN7999-3774 試験 主要期間 (評価資料)	III	小児試験 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価:多施設共同、非盲検、非対照試験。 試験は52週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。	予防治療: 40 IU/kgを週1回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には40 IU/kg、重度の出血には80 IU/kgを投与	患者数:25例(日本人3例を含む)の小児患者(1~12歳) 薬物動態:25例 22例が延長期間に移行した。
延長期間 (終了) (参考資料)		1つの治療群:40 IU/kg 週1回投与による予防治療		
治療歴のない患者				
NN7999-3895 試験 (終了) (参考資料)	III	治療歴のない患者 治療歴のない患者を対象として、予防治療及び破綻出血の治療における安全性及び有効性の評価:多施設共同、非盲検、1群、非対照試験	予防治療: 40 IU/kgを週1回投与 出血に対する治療: 軽度又は中等度の出血には40 IU/kg、重度の出血には80 IU/kgを投与	患者数:54例(日本人1例を含む)の治療歴のない患者

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

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

(2)臨床薬理試験

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

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

1) 定期的な投与

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

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

2) 出血時の止血効果

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

3) 周術期の止血効果

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

2) 安全性試験

「1) 有効性検証試験」の項参照

(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

● 使用成績調査 (NN7999-4404)

目的	日常診療下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の評価
調査方法	連続調査方式
対象患者	血液凝固第 IX 因子欠乏患者 (12 歳未満は可能な限り全症例を登録)
観察期間	本剤投与開始から 2025 年 9 月まで
予定症例数	20 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査 (FIX レベル、FIX に対するインヒビターの発生、腎・肝機能検査、神経学的検査、PEG 血漿レベルも含む)、有害事象 (ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生を含む)、有効性

● 治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774) (終了)

目的	安全性、有効性及び薬物動態の評価
試験デザイン	非対照
対象患者	重症 ^{a)} 血友病 B 患者 (組入れ時: 12 歳未満)

評価期間	全ての被験者が12歳に達するまで(2023年11月まで)
予定症例数	24例
主要評価項目	FIXに対するインヒビター発生率

a) FIX 活性値が2%以下

- 治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験(NN7999-3895)(終了)

目的	安全性及び有効性の評価
試験デザイン	非対照
対象患者	治療歴のない重症 ^{a)} 血友病 B 患者(組入れ時:6歳未満)
評価期間	全ての被験者の曝露日数が100日以上となるまで(2022年10月まで)
予定症例数	50例
主要評価項目	FIX に対するインヒビター発生率

a) FIX 活性値が2%以下

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

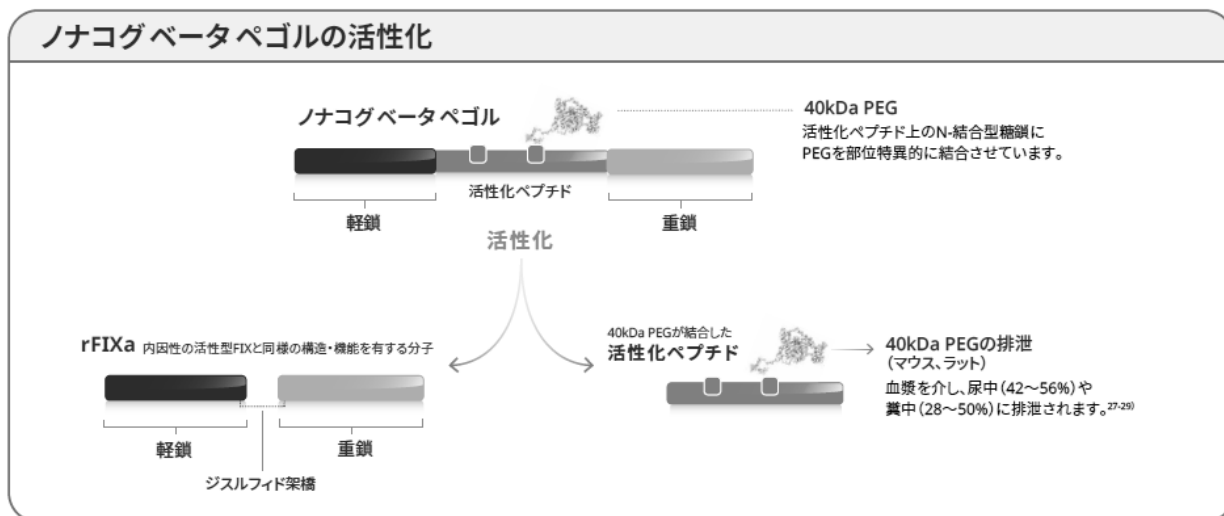
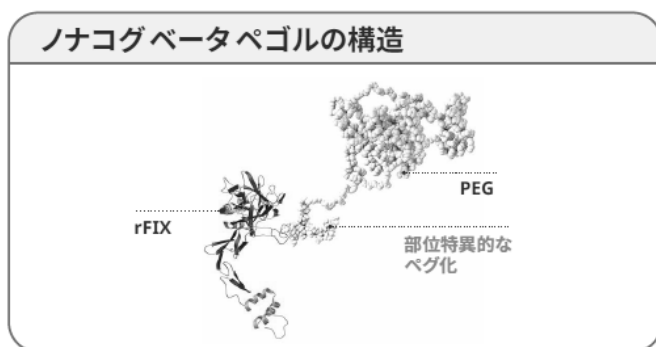
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト血液凝固第 IX 因子

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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



(2)薬効を裏付ける試験成績

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

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

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

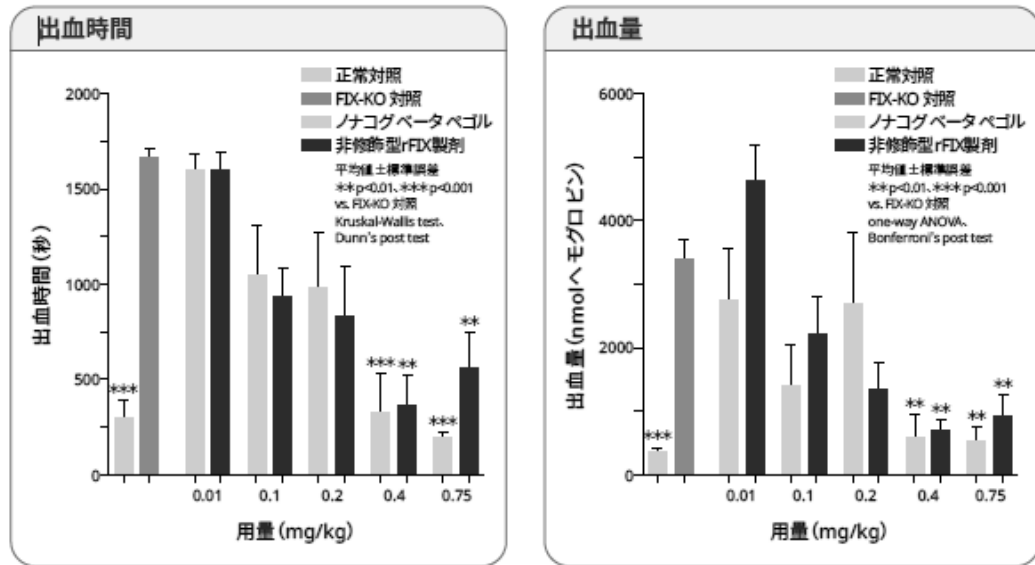


図-1 FIX-KO マウスにおける出血時間及び出血量に対する効果の用量反応性
(溶媒投与 FIX-KO との比較)

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

FIX-KO マウス及び C57BL/6 マウスをペントバルビタールで麻酔し、対照群 (n=7/性/群) に溶媒を、本剤投与群 (FIX-KO マウスのみ、n=36/性/群) 又は非修飾型 rFIX 製剤投与群 (FIX-KO マウス及び C57BL/6 マウス、n=24/性/群) に各 0.75 mg/kg の用量で静脈内投与した。

被験物質投与後 5 分 (全対照群動物ならびに本剤及び非修飾型 rFIX 製剤投与動物から 4 又は 8 匹/性) ならびに 1、2、3 及び 5 日 (本剤及び非修飾型 rFIX 製剤投与動物から 4 又は 8 匹/性) に尾出血を誘発し、出血時間及び出血量を測定した。

その結果、急性期の止血は両剤により正常化された。本剤投与群では投与後 3 日間、止血の正常化が維持された。一方、非修飾型 rFIX 製剤投与群では投与後 1 日で出血の増加が認められ、投与後 2 及び 3 日において、本剤投与群と非修飾型 rFIX 製剤投与群の出血時間に統計学的に有意な差が認められた (図-2)。

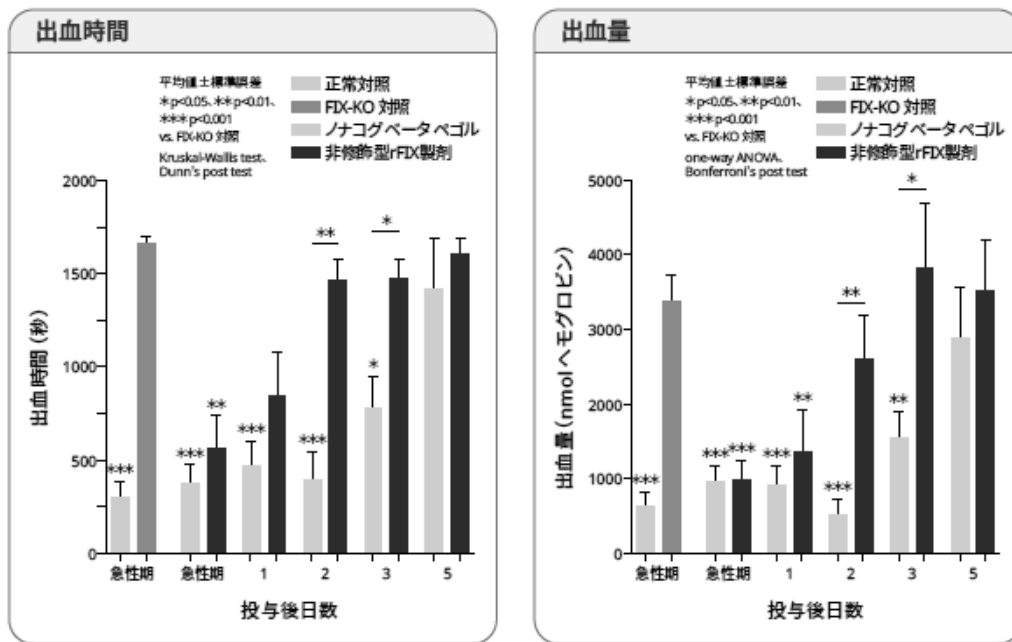


図-2 FIX-KO マウスにおける本剤及び rFIX 製剤(0.75 mg/kg)の効果持続時間
(溶媒投与 FIX-KO との比較 又は日ごとの本剤と非修飾型 rFIX 製剤の比較)

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

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

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

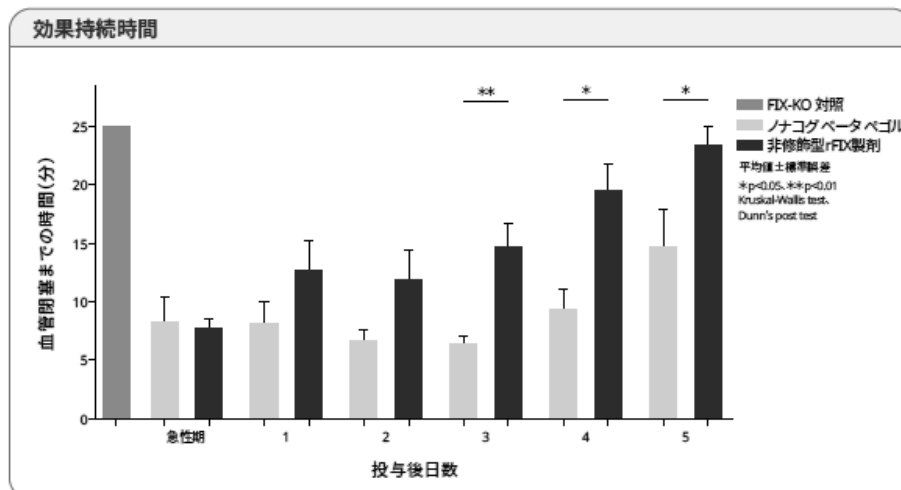


図-3 FIX-KO マウス塩化鉄誘発損傷モデルにおける本剤及び非修飾型 rFIX 製剤の効果持続時間

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

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

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

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

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

FIX-KO マウス膝関節損傷モデルと野生型マウスの滑膜炎スコア

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

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

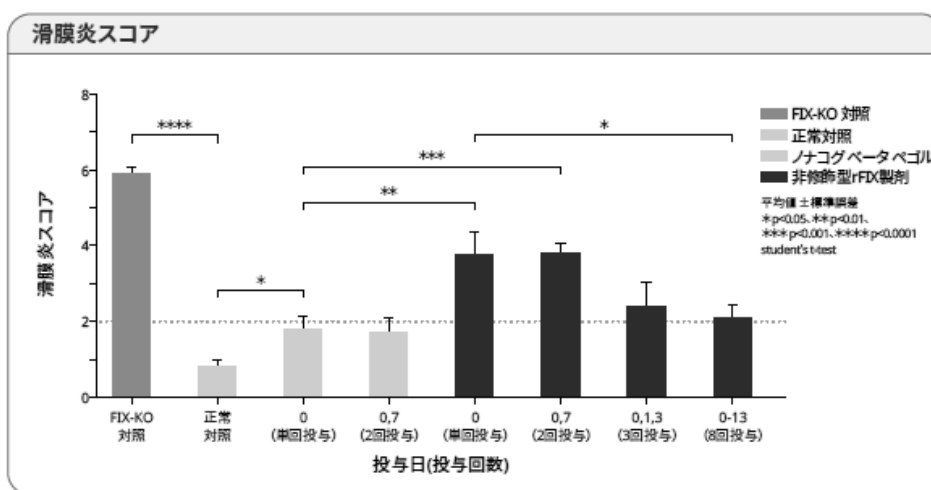


図-4 本剤及び非修飾型 rFIX 製剤投与後の FIX-KO マウスにおける滑膜炎スコア

5) 血友病 B イヌにおける薬力学的作用 (*In vivo*)⁹⁾

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

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

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

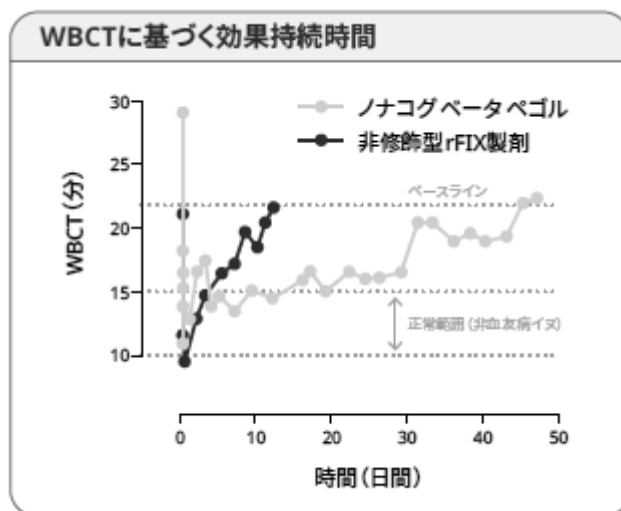


図-5-1 WBCT に基づく本剤及び非修飾型 rFIX 製剤のヒト FIX 免疫寛容血友病 B イヌにおける効果持続時間

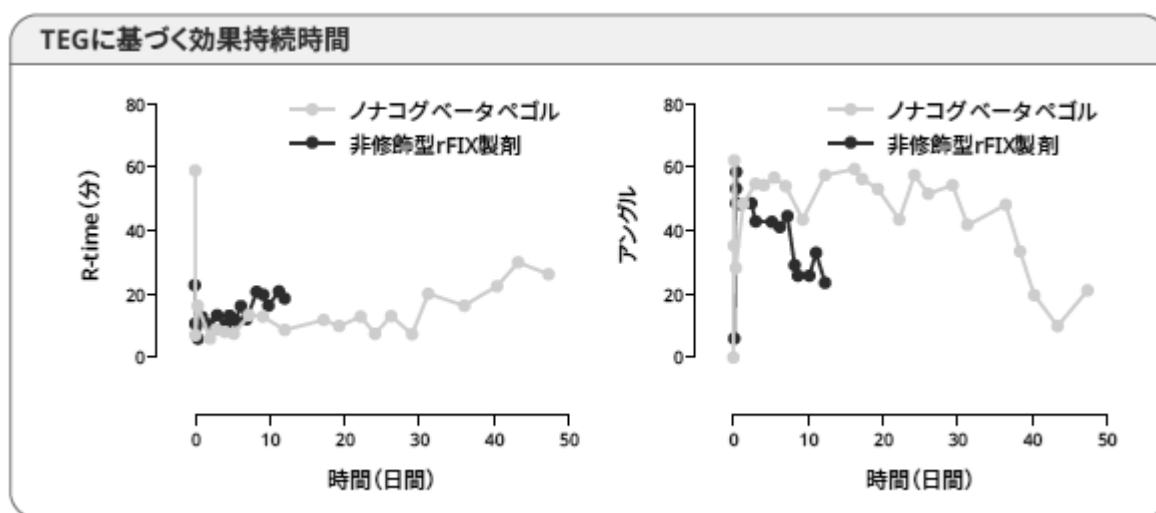


図-5-2 TEG に基づく本剤及び非修飾型 rFIX 製剤のヒト FIX 免疫寛容血友病 B イヌにおける効果持続時間

(3)作用発現時間・持続時間

<参考>

「(2)薬効を裏付ける試験成績 2)、3)及び 5)」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の薬物動態

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

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

凝固一段法、幾何平均 (CV%)

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

2) 反復投与時の薬物動態

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

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

凝固一段法、幾何平均 (CV%)

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

3) 反復投与時の FIX 活性トラフ値

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

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

凝固一段法

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

(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

「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)分布容積

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 分布

<参考>

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

(1)血液－脳関門通過性

<参考>

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

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(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

<参考>

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

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

(2)代謝に関与する酵素(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

(1)排泄部位及び経路

<参考>

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

(2)排泄率

「(1)排泄部位及び経路」の項参照

(3)排泄速度

該当資料なし

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

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

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

(解説)

血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、他の血液凝固因子第 IX 因子製剤と同様に一般的な留意事項として設定した。

8.2 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合はインヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本項は血液凝固第 IX 因子製剤に共通の注意事項である。

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

本剤を投与しても、予想した血漿中血液凝固第 IX 因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査等の適切な臨床検査を行うことが重要である。

8.3 十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。

本剤投与後に血液凝固第 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報(「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」)を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。

測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。

(解説)

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

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

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

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

◆国内で承認されている凝固一段法に使用する試薬の活性測定結果(2024年2月時点)

試薬の名称	販売会社	測定装置				
		ACL TOP550	ACL TOP750	CS-5100	CA-7000	STA-R Evolution
トロンボチェックAPTT-SLA ¹⁵⁾	シスメックス株式会社	○	—	*1	—	—
データファイ・APTT ¹⁵⁾	シスメックス株式会社	—	—	*2	○	—
トロンボチェックAPTT ¹⁵⁾	シスメックス株式会社	○	—	—	—	—
コアグピア® APTT-N ¹⁵⁾	積水メディカル株式会社	○	—	—	—	—
トロンボチェックAPTT (S) ¹⁵⁾	シスメックス株式会社	○	—	—	—	—
STA試薬® セファスクリーン (APTT) ¹¹⁾	富士レビオ株式会社	—	—	—	—	○
ヒーモスアイエル シンサシルAPTT ¹⁶⁾	アイ・エル・ジャパン株式会社	—	*3	—	—	—
ヒーモスアイエル シンサファックス APTT ^{15), 17)}	アイ・エル・ジャパン株式会社	○	—	—	—	—

○:各スパイクサンプル(0.2IU/mL~0.9IU/mL)。ただし、セファスクリーン(APTT)は0.15IU/mL~1.2IU/mL、ヒーモスアイエル シンサファックス APTTは0.05IU/mL~1.00IU/mLにてFIX活性の期待値に対して±30%の測定結果が得られており、この濃度の範囲では、活性測定に適しているものと考えられる。

—:測定結果のデータを有していない。

*1 FIX 活性の期待値に対して-48%~-58%の低値傾向が認められた。

*2 FIX 活性の期待値に対して-13%~-34%の低値傾向が認められた。

*3 FIX 活性の期待値に対して-26%~-33%の低値傾向が認められた。

◆国内で承認されている合成基質法に使用する試薬(2024年2月時点)

試薬の名称	販売会社
レボヘムFIX合成基質 ^{15), 16)}	シスメックス株式会社

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

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

(解説)

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

在宅自己注射療法(家庭療法)を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解・習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防方法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等があげられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討する。

血液凝固因子製剤の在宅自己注射時に発生が懸念される緊急性を要する有害事象として、ショック及びアナフィラキシーを含むアレルギー/過敏症反応、重症出血、不十分な止血効果、注射用量過誤などが挙げられる。在宅において、患者に何らかの有害事象が発生した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

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 本剤の成分又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 血液凝固第IX因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

血液凝固第IX因子に対するインヒビターの有無を確認すること。[9.1.3 参照]

(解説)

本剤の成分(「IV. 製剤に関する項目-2. 製剤の組成」参照)や他の血液凝固第IX因子製剤(「X. 管理的事項に関する項目-6. 同一成分・同効薬」参照)に過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症発現の可能性がある。これらの患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与し、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は直ちに適切な処置を行う必要がある。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者

アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。[9.1.2、11.1.1 参照]

(解説)

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

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 術後の患者、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群 (DIC) のある患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

(解説)

本項は他の血液凝固第 IX 因子製剤の記載を参考に設定した。

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

「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(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

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

(解説)

本項は他の血液凝固第 IX 因子製剤の記載を参考に設定した。

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

「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(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婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

(解説)

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

(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。

(解説)

動物における本剤の乳汁移行試験は実施していないことから、本剤の乳汁中への移行の有無は明らかではない。従って、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させることとした。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 新生児

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

(解説)

本項は他の血液凝固第 IX 因子製剤の記載を参考に設定した。

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

「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者への投与に関する一般的注意事項として、本項を記載した。

一般に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることから医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性がある。

高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

設定されていない

8. 副作用

11.副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

じん麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3 参照]

(解説)

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

本剤はタンパク製剤であることから、ショックやアナフィラキシー等、重篤なアレルギー反応の発現の可能性があり、十分な注意が必要である。

11.1 重大な副作用

11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明)

[9.1.4、9.3、9.7.1 参照]

(解説)

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

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

本剤の投与に際しては、血栓関連事象の発現に十分注意する必要がある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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

(解説)

本剤の開発段階に国内外で実施された臨床試験において報告された副作用のうち、本剤による治療との因果関係が「可能性

あり」と判定された事象を掲載した。

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表2 参照

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

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

副作用 事象名 (MedDRA version 17.1)		副作用発現		
SOC	PT	症例数(%)	件数	
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症	1 (0.9%)	1	
	好中球減少症	1 (0.9%)	1	
免疫系障害	過敏症	1 (0.9%)	1	
神経系障害	頭痛	3 (2.6%)	3	
	発達性会話障害	1 (0.9%)	2	
耳および迷路障害	耳そう痒症	1 (0.9%)	1	
心臓障害	動悸	1 (0.9%)	1	
血管障害	ほてり	1 (0.9%)	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭痛	1 (0.9%)	1	
	喘鳴	1 (0.9%)	1	
胃腸障害	悪心	2 (1.7%)	2	
	下痢	1 (0.9%)	1	
	腹痛	1 (0.9%)	1	
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1 (0.9%)	1	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1 (0.9%)	1	
	四肢痛	1 (0.9%)	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位発疹	1 (0.9%)	1	
	注射部位疼痛	1 (0.9%)	1	
	注入部位疼痛	1 (0.9%)	1	
	疲労	4 (3.5%)	5	
臨床検査	血清フェリチン増加	1 (0.9%)	1	
	白血球数増加	1 (0.9%)	1	
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	3 (2.6%)	4	
	偶発的過量投与	1 (0.9%)	1	
	誤用量投与	2 (1.7%)	2	

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

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

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

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

(NN7999-3639, NN7999-3747, NN7999-3773, NN7999-3774, NN7999-3775)

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

(解説)

注射部位疼痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、調製前に、本剤及び添付の専用溶解用液を室温に戻すこと。

14.1.2 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。

(解説)

本剤は凍結乾燥した製剤で、専用溶解用液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の専用溶解用液全量で溶解して使用すること。

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

(解説)

溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回して溶解すること。

14.1.4 他の製剤と混合しないこと。

(解説)

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

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

(解説)

溶解後はできるだけ速やかに使用するが、保存が必要な場合、溶解後の液は細菌汚染等を防ぐため、バイアル中に保存する。また、溶解の際に使用したバイアルアダプターとシリンジはつけたままにする。

溶解後の安定性試験において、溶解後2～8℃保存で24時間、室温(30℃以下)保存で4時間は安定であることが確認されている。

溶解後2～8℃で保存した場合は24時間以内、室温で保存した場合は4時間以内に使用することとし、それ以上経過した場合や、凍結した場合は廃棄すること。

「IV. 製剤に関する項目-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.1.6 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(解説)

使用後の残液は溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性があるので、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。

(解説)

本剤の溶解後の液は無色澄明である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないこと。また、溶解後に凍結した場合、凍結により成分が変化している可能性があるため使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

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

(解説)

本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」であるが、家庭で保存する場合は上記の方法で保存することができる。

本剤の長期安定性試験により使用期限内(24ヵ月)に30℃で保存した場合、6ヵ月間の安定性が確認されている。ただし、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されておらず、温度の変化が安定性に影響を与える可能性がある。室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないよう、指導すること。

「IV. 製剤に関する項目-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

(解説)

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

14.3.3 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

(解説)

本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存する。

14.3.4 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

(解説)

本剤にはバイアルアダプター、翼付針等の医療機器が添付されている。適切な廃棄方法を患者に指導する必要がある。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

注)臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれるPEGの約196倍相当量を投与。

(解説)

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第IX因子類縁体であり、ポリエチレングリコール(PEG)鎖が結合している。主として40 kDa以上のPEGを用いた毒性試験において、脳脈絡叢の空胞形成が報告されている^{18), 19)}。また、一部のPEG化タンパク質では、動物に高用量投与した場合に、種々の器官のマクロファージ、腎臓、肝臓及び脈絡叢上皮細胞の空胞形成を生じる細胞内蓄積が認められている¹⁸⁾。しかしながら、PEGの存在と変性、炎症又は壊死といった毒性所見との間に関連性が認められないことから、細胞の空胞形成はターンオーバーの低い細胞におけるPEGの蓄積に対する適応反応であると考えられている¹⁹⁾。

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

このことから、PEGが検出されたこと及び40 kDa PEG単体において空胞の形成が認められたこと自体が本剤の明確なリスクであるとはみなされていないが、知り得ている情報を適切に提供するため、非臨床試験結果に基づき本項を設定した。「IX. 非臨床試験に関する項目-2. 毒性試験-(2)反復投与毒性試験及び(7)その他の特殊毒性-2)40 kDa PEGの毒性試験」の項参照

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

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

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

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

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

(2)反復投与毒性試験

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

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

(3)遺伝毒性試験

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

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

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

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

(7)その他の特殊毒性

1)比較免疫原性

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

2)40 kDa PEG の毒性試験

ラット及びサルにおける 40 kDa PEG 単体の毒性試験を実施した。

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

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

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : レフィキシア®静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 : 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分 : ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) : 生物由来製品

2. 有効期間

有効期間: 24 カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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
 - ◇ 患者用注意文書
- 「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同効薬:

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

7. 国際誕生年月日

2017 年 5 月 31 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
レフィキシア® 静注用 500	2018 年 7 月 2 日	23000AMX00477000	2018 年 8 月 29 日	2018 年 11 月 1 日
レフィキシア® 静注用 1000		23000AMX00478000		
レフィキシア® 静注用 2000		23000AMX00479000		
レフィキシア® 静注用 3000	2024 年 2 月 21 日	30600AMX00103000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年:2018年7月2日～2026年7月1日

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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レフィキシア® 静注用 500	6343452D1026	6343452D1026	126470801	622647001
レフィキシア® 静注用 1000	6343452D2022	6343452D2022	126471501	622647101
レフィキシア® 静注用 2000	6343452D3029	6343452D3029	126472201	622647201
レフィキシア® 静注用 3000				

14. 保険給付上の注意

- (1) 血友病治療においては、通常の医療保険に加えて、国や自治体の定める「特定疾病療養受療証」、「小児慢性特定疾患治療研究事業(20歳未満)」、「先天性凝固因子障害治療研究事業(20歳以上)」が利用できる。
- (2) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項
本剤について、平成30年8月28日付 保医発0828 第1号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について)」において、下記の留意事項が定められている。
 - ①本剤は遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
 - ②本剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
 - ③手術時における血液凝固第IX因子製剤の使用に当たっては、術前に予想される投与回数を考慮した上で適切な製剤を選択することとし、本剤を手術時に使用した場合には、その理由を摘要欄に記載すること。

X I . 文献

1. 引用文献

1.	社内資料:第 III 相臨床試験(NN7999-3747)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.5.3、2.7.6.2)
2.	社内資料:第 III 相臨床試験(NN7999-3774)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.5.3、2.7.6.4)
3.	社内資料:第 III 相臨床試験(NN7999-3775)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.7.6.5)
4.	社内資料:第 III 相臨床試験(NN7999-3773)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.7.6.3)
5.	社内資料:FIX ノックアウトマウス(FIX-KO)マウスの尾出血モデルにおける止血効果(<i>In vivo</i>)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.6.2.2)
6.	社内資料:血友病 B マウス尾出血モデルにおける効果持続時間(<i>In vivo</i>)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.6.2.2)
7.	社内資料:FIX-KO マウス塩化鉄誘発損傷モデルにおける効果持続時間(<i>In vivo</i>)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.6.2.2)
8.	社内資料:FIX-KO マウス膝関節損傷モデルにおける止血効果(<i>In vivo</i>)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.6.2.2)
9.	社内資料:血友病 B イヌにおける薬力学的作用(<i>In vivo</i>)(2018 年 7 月 2 日承認 CTD2.6.2.2)
10.	Ola S, et al.: Eur J Pharm Sci. 2016 ;92 :163–72(PMID : 27378188)
11.	Tiefenbacher, S. et al.: J Thrombosis Haemos. 2017;15(10):1901-12(PMID : 28772338)
12.	Persson, E. et al.: Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(2):259-26(PMID : 30046695)
13.	Bowyer, AE et al.: J Thromb Haemost. 2016;14(7):1428-35(PMID : 7107268)
14.	Rosen, P. et al.: J Thromb Haemos. 2016;14(7):1420-7(PMID : 27169618)
15.	Ezban, M. et al.: Jpn J Thromb Hemost. 2019; 30(5):733-41
16.	社内資料:NN7999: The accuracy and precision of chromogenic assay and one stage assay for N9-GP in Japanese FIX assay setting
17.	Ezban, M. et al.: Haemophilia. 2019; 25(1):154-61(PMID : 30664825)
18.	Rudmann, DG et al.: Toxicol Pathol. 2013;41(7):970-83(PMID : 23788571)
19.	Ivens, IA et al.: Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83(PMID : 26239651)

2. その他の参考文献

該当しない

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024 年 2 月現在、オーストリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス、英国及び米国等の 30 カ国において販売されている。

米国の添付文書(2023 年 8 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2018 年									
販売名	Rebiny [®]	剤形規格	500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU									
効能又は効果	<p>1.INDICATIONS AND USAGE REBINYN[®], Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated, is a recombinant DNA-derived coagulation Factor IX concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · On-demand treatment and control of bleeding episodes · Perioperative management of bleeding · Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes <p><u>Limitations of Use:</u> REBINYN[®] is not indicated for immune tolerance induction in patients with hemophilia B.</p>											
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For intravenous infusion after reconstitution only. 2.1 Dosing Guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dose and duration of treatment depend on the location and extent of bleeding, and the patient’s clinical condition. · If monitoring of Factor IX activity is performed, use a chromogenic assay or selected one-stage clotting assay validated for use with REBINYN[®] [see Warnings and Precautions (5.5)]. · Each carton and vial label for REBINYN[®] states the actual Factor IX potency in IU. <p><u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u> REBINYN[®] dosing for on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of bleeding</th> <th>Recommended dose IU/kg body weight</th> <th>Additional information</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds</td> <td>40</td> <td>A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.</td> </tr> <tr> <td>Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level</td> <td>80</td> <td>Additional doses of 40 IU/kg can be given.</td> </tr> </tbody> </table>			Type of bleeding	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information	Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	40	A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.	Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.
Type of bleeding	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information										
Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	40	A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.										
Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.										

<p><i>Perioperative Management</i> REBINYN[®] dosing for perioperative management is provided in Table 2.</p> <p>Table 2: Dosing for Perioperative Management</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of surgical procedure</th> <th>Recommended dose IU/kg body weight</th> <th>Additional information</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures</td> <td>40</td> <td>A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier is crossed, fascial plane is opened, organ is removed, normal anatomy is operatively altered</td> <td>80</td> <td>Pre-operative dose</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>As clinically needed for the perioperative management of bleeding, repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered*. Due to the long half-life of REBINYN[®], the frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.</td> </tr> </tbody> </table> <p>*See 12.3 Pharmacokinetics, Table 8</p>			Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information	Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures	40	A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.	Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier is crossed, fascial plane is opened, organ is removed, normal anatomy is operatively altered	80	Pre-operative dose	40	As clinically needed for the perioperative management of bleeding, repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered*. Due to the long half-life of REBINYN [®] , the frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.
Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information											
Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures	40	A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.											
Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier is crossed, fascial plane is opened, organ is removed, normal anatomy is operatively altered	80	Pre-operative dose											
	40	As clinically needed for the perioperative management of bleeding, repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered*. Due to the long half-life of REBINYN [®] , the frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.											

欧州連合の添付文書 (SPC) (2023 年 11 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2017 年
販売名	Refixia [®]	剤形規格	500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).</p>		
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia.</p> <p><u>Treatment monitoring</u> Routine monitoring of factor IX activity levels for the purpose of dose adjustment is not necessary. In the clinical trial programme, dose adjustment was not performed. Mean steady state factor IX trough levels $\geq 15\%$ were observed for all age groups, see section 5.2 for details. Due to the interference of polyethylene glycol (PEG) in the one-stage clotting assay with various aPTT reagents, it is recommended to use a chromogenic assay (e.g. Rox Factor IX or Biophen) when monitoring is needed. If a chromogenic assay is not available, it is recommended to use a one-stage clotting assay with an aPTT reagent (e.g. Cephascreen) qualified for use with Refixia. For modified long-acting factor products, it is known that the one-stage clotting assay results are highly dependent on the aPTT reagent and reference standard used. For Refixia, some reagents will cause underestimation (30–50%), while most silica containing reagents will cause severe overestimation of the factor IX activity (more than 400%). Therefore, silica based reagents should be avoided. Use of a reference laboratory is recommended when a chromogenic assay or a qualified one-stage clotting assay is not available locally.</p> <p><u>Posology</u> The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).</p>		

Prophylaxis

40 IU/kg body weight once weekly.

Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FIX levels and individual bleeding tendency. The trough levels achieved with the weekly 40 IU/kg dosing regimen are summarised in section 5.2.

Patients on prophylaxis who forget a dose are advised to take their dose upon discovery and thereafter continue with the usual once weekly dosing schedule. A double dose should be avoided.

On-demand treatment

Dose and duration of the substitution therapy depend on the location and severity of the bleeding, see Table 1 for dosing guidance in bleeding episodes.

Table 1 Treatment of bleeding episodes with Refixia

Degree of haemorrhage	Recommended dose IU/kg of Refixia	Dosing recommendations
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding. More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.	40	A single dose is recommended.
Severe or life threatening haemorrhages.	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.

Surgery

The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. General recommendations are provided in Table 2.

Table 2 Treatment in surgery with Refixia

Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg of body weight	Dosing recommendations
Minor surgery including tooth extraction.	40	Additional doses can be given if needed.
Major surgery.	80 40	Pre-operative dose. Consider two repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after surgery. Due to the long half-life of Refixia, the frequency of dosing in the post-surgical period may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.

Paediatric population

The dose recommendations in children are the same as for adults (for more details on paediatrics see sections 5.1 and 5.2).

Method of administration

Intravenous use.

Refixia is administered by intravenous bolus injection over several minutes after reconstitution of the powder for injection with the histidine solvent. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum injection rate of 4 ml/min.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

In case of self-administration or administration by caregiver appropriate training is needed.

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2023年8月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no data with REBINYN [®] use in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with REBINYN [®] . It is unknown whether REBINYN [®] can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect fertility. 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. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of REBINYN [®] in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REBINYN [®] and any potential adverse effects on the breastfed infant from REBINYN [®] or from the underlying maternal condition.
欧州連合の 添付文書(SPC) (2023年11月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breastfeeding is not available. Therefore, factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

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。

(2)小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2023年8月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and efficacy of REBINYN[®] were evaluated in four clinical trials that included 43 PTPs and in one clinical trial that included 50 pediatric PUPs [see <i>Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)</i>]. Twelve of these subjects were ≤ 6 years of age; 13 subjects were 7 to 12 years of age; and 18 subjects were 13 to 17 years of age. Pharmacokinetic parameters were evaluated for 28 of the pediatric PTPs who were treated with REBINYN[®] 40 IU/kg [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>Body weight-adjusted clearance was observed to be higher for pediatric subjects than for adult subjects. However, in the clinical trials, no dose adjustment was needed in pediatric subjects who received a fixed dose of 40 IU/kg every week for routine prophylaxis.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>A juvenile animal neurotoxicity study was conducted to evaluate the potential neurotoxicity of REBINYN[®] when intravenously administered 120-1200 IU/kg/twice weekly in immature male rats from 3 to 13 weeks of age, followed by a 13-week treatment-free period. Accumulation of PEG was observed in the choroid plexus, pituitary, circumventricular organs, and the cranial motor neurons. PEG levels in these tissues increased with dose and dose duration (10 weeks) and remained detectable after the 13-week treatment-free period. Treatment-related PEG-positive vacuolated macrophages were observed in the pituitary. The accumulation of PEG was not associated with neurobehavioral changes, fertility, or functional effects.</p>
欧州連合の 添付文書 (SPC) (2023年11月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The dose recommendations in children are the same as for adults (for more details on paediatrics see sections 5.1 and 5.2).</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be similar as in adults.</p>

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

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 新生児</p> <p>投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]</p>

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

掲載場所: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト「製品情報」サイト[レフィキシア®]
<https://pro.novonordisk.co.jp/products/refixia.html>

患者向け資材

- 患者用注意文書(溶解方法説明書に含まれる)

MOS000232

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



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