日本標準商品分類番号	87634

製剤	承認番号	効能追加	薬価収載	販売開始
ノボセブンHI静注用1mg	22100AMX01787000	2011年6月	2010年4月	2010年4月
ノボセブンHI静注用2mg	22100AMX01788000			
ノボセブンHI静注用5mg	22100AMX02273000			

＊＊2013年5月改訂（第5版）
＊2011年8月改訂

生物由来製品
処方せん医薬品注）

ノボセブン®HI静注用 1 mg
ノボセブン®HI静注用 2 mg
ノボセブン®HI静注用 5 mg

NovoSeven®HI

遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤

貯　　法： 凍結を避け、室温（1~30℃）で遮光して保存
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
注）注意－ 医師等の処方せんにより使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中にBHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品（血液製剤代替医薬品）であるため、血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグラン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）

【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］
（2）**本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

【組成・性状】

1バイアル中

製剤		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
有効成分	エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）	1.1mg注）	2.1mg注）	5.2mg注）
添加物	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg
	ポリソルベート80	0.08mg	0.15mg	0.36mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.64mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
性状・剤形		本剤は白色の粉末または塊で、添付溶解液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。		
添付溶解液（1バイアル中）	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL
溶解後の有効成分濃度		1mg/mL		
pH		5.5~6.5（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）		

注）有効成分1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造（培養）工程において、BHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造（精製）工程において、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。

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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
◇グランツマン血小板無力症
血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

＊＊〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
◇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
270μg/kg（13.5KIU/kg）単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。
◇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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

＊(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。］

(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**

2. 重要な基本的注意

＊(1) **患者への説明**

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

(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。

(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。

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。

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90μg/kg(4.5KIU/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90μg/kg(4.5KIU/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90μg/kg(4.5KIU/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。

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。

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

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。

(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。

3. 相互作用

［併用注意］（併用に注意すること）

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

4. 副作用

◇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。

(1) 重大な副作用

＊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ノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

＊＊5. 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。なお、高齢者への270μg/kg単回投与における安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 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。]

7. 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。

8. 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、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)

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。

9. 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[2),3)]ことから、持続注入による投与は行わないこと。

【薬物動態】

◇血友病患者[4)]

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

例数	Cmax(%)[注1)]	AUC(%・hr)	$t_{1/2}$(hr)
8	777±89	2,648±422	3.5[注2)]

平均±SD、注1) 投与前補正値、注2) 調和平均

◇先天性第Ⅷ因子欠乏症患者[5)]

(参考)

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

【臨床成績】

◇血友病患者[6)]

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90μg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120μg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)であった。

また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考)外国臨床試験

1.軽度~中等度の出血(在宅治療)

**(1)90μg/kg投与[7)]

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、本剤を原則として90μg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

		出血数	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	評価なし(%)
合計		614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度		239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度		375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)
出血部位	関節内	490	452 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116	107 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0
	部位不明	2	2 (100%)	0	0	0

**(2)270μg/kg単回投与[8),9)]

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90μg/kgの3回投与(標準投与法)と270μg/kgの単回投与(単回投与法)を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した[8)]。

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

注1) 48時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合

注2) 全般的な治療反応指標(疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価)

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

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

注3) 9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合

注4) 全般的な治療反応指標(疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価)

2. 重篤な出血[10)]

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

3. 手術時[11)]

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

	例数	手術中(%)	手術後(%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	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Ⅷ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35μg/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった[12)]。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16~35μg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

（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15~30μg/kg（実投与量6~98μg/kg、中央値22μg/kg）を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%（25/26件）、出血エピソードでは86%（37/43出血）が有効であった。

◇ 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80μg/kg以上を2.5時間以内の投与間隔で3回以上反復投与した場合、本剤投与後48時間以内に止血できた出血エピソードの割合は78.0%（32/41件）であった[2)]。

【薬効薬理】

止血効果

*In vitro*試験において、第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた[13)]。

また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ[14)]又は、血友病A及びBのイヌ[15)]において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった[16)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

一般名：エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）　［命名法：JAN］
eptacog alfa (activated) (genetical recombination)［命名法：JAN］
分子式：$C_{1982}H_{3054}N_{560}O_{618}S_{28}$
分子量：45,513.22
構造式：406個のアミノ酸からなる糖たん白質
性　状：本品は無色の液である。

【取扱い上の注意】

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因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

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。

【包装】

ノボセブンHI静注用 1mg：1バイアル（専用溶解用液1.1mL添付）
ノボセブンHI静注用 2mg：1バイアル（専用溶解用液2.1mL添付）
ノボセブンHI静注用 5mg：1バイアル（専用溶解用液5.2mL添付）

【主要文献】

1) Nicolaisen, E. M.: Blood Coagulation and Fibrinolysis, **9**, S119 (1998)
2) Poon M-C. et al.: J Thromb Haemost, **2**, 1096 (2004)
3) d'Oiron R. et al.: Thromb Haemost, **83**, 644 (2000)
4) 血友病患者における薬物動態（社内資料）
5) Berrettini M. et al.: Haematologica, **86**, 640 (2001)
6) Shirahata, A. et al.: Int J Hematol, **73**, 517 (2001)
7) Key, N. S. et al.: Thromb Haemost, **80**, 912 (1998)
＊＊8) Kavakli, K. et al.: Thromb Haemost, **95**, 600 (2006)
＊＊9) Young, G. et al.: Haemophilia, **14**, 287 (2008)
10) Arkin, S. et al.: Haemostasis, **28**, 93 (1998)
11) Shapiro, A. D. et al.: Thromb Haemost, **80**, 773 (1998)
12) 花房秀次ほか：血栓止血誌，**17**, 695 (2006)
13) Telgt, D. S. C. et al.: Thromb Res, **56**, 603 (1989)
14) 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）
15) Brinkhous, K. M. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382 (1989)
16) Diness, V. et al.: Thromb Res, **67**, 233 (1992)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

ノボセブン®及びNovoSeven®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