



ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤

生物由来製品
処方箋医薬品^(注)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

Refixia®

ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

貯 法: 凍結を避け、2~8°C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 - 医師等の処方箋により使用すること

| | | |
|------|------|------------------|
| 承認番号 | 500 | 23000AMX00477000 |
| | 1000 | 23000AMX00478000 |
| | 2000 | 23000AMX00479000 |
| 薬価収載 | | 2018年8月 |
| 販売開始 | | 2018年11月 |

【組成・性状】

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 |
| 有効成分 | ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) | 500IU | 1000IU | 2000IU |
| 添加物 | L-ヒスチジン | 6.20mg | | |
| | 精製白糖 | 40mg | | |
| | ポリソルベート80 | 0.20mg | | |
| | 塩化ナトリウム | 9.36mg | | |
| | D-マンニトール | 100mg | | |
| | 水酸化ナトリウム 塩酸 | 適量 適量 | | |
| 性状・剤型 | | 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。 | | |
| 専用溶解用液 (1シリンジ中) | L-ヒスチジン | 6.20mg | | |
| | 注射用水 | 適量 | | |
| | 全量 | 4mL | | |
| 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 | | |

IU: 国際単位

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

【効能・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・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、4mL/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 | 40IU/kgを投与する。患者の状態に応じて、1回40IU/kgの追加投与ができる。 |
| | 重度又は生命を脅かす出血 | 80IU/kgを投与する。 |
| 手術時の投与 | 小手術 | 術前に40IU/kgを投与する。 |
| | 大手術 | 術前に80IU/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%(1IU/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40IU/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%(0.5IU/mL)を維持するように投与する。 |
| 定期的な投与 | | 40IU/kgを週1回投与する。 |

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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
- 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。
- 24時間の最大投与量は200IU/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80IU/kgとすること。

【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)

- ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
- 本剤の成分又は他の血液凝固第IX因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、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[血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
(「3. 副作用」の項参照)

- (3) 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。
- (4) 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では、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。過敏症の既往のある患者には、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。また、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。
- (5) 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。]
- (6) 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。

3. 副作用

治療歴のある血友病B患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象115例(日本人11例を含む)中7例(6.0%)に9件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応5件、そう痒症3件及び過敏症1件であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、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。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]

2) 血栓塞栓症(頻度不明)

血栓関連事象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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 副作用発現頻度 | | |
|------|---------------------|---------|-------------------------|
| | 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。

4. 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。

5. 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まわると判断される場合にのみ投与

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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]

(2) 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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- 2) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。
- 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)。
- 4) 他の製剤と混合しないこと。
- 5) 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。

(2) 投与時

- 1) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。
- 2) 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。

(3) 在宅自己注射

- 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。
- 2) 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。
- 3) 子供による誤用等为了避免するため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 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。

7. その他の注意

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40kDa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)*及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)*に空胞化が認められた。
*臨床用量(40IU/kg/週)に含まれるPEGの約196倍相当量を投与。

【薬物動態】

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(40IU/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(40IU/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0.40IU/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(40IU/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>0.15IU/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)

【臨床成績】

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(40IU/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. 手術期の止血効果

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ノナコグ ベータ ペゴルは活性化によりペグ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、ペグ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. 主な非臨床試験

血友病Bマウス(FIXノックアウト:FIX-KO)の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた⁵⁾。また、血友病Bイヌにおいて全血凝固時間が正常化した⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Nonacog Beta Pegol(Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式: C₂₀₄₁H₃₁₁₄N₅₅₈O₆₄₁S₂₅(タンパク質部分)

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。

【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、本剤を血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者に投与(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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

レフィキシア静注用500×1バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ4mL×1シリンジ付き]
レフィキシア静注用1000×1バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ4mL×1シリンジ付き]
レフィキシア静注用2000×1バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ4mL×1シリンジ付き]

【主要文献】

- 1) 第Ⅲ相臨床試験(NN7999-3747)(社内資料)
- 2) 第Ⅲ相臨床試験(NN7999-3774)(社内資料)
- 3) 第Ⅲ相臨床試験(NN7999-3775)(社内資料)
- 4) 第Ⅲ相臨床試験(NN7999-3773)(社内資料)
- 5) 血友病BマウスにおけるPK/PD(社内資料)
- 6) 血友病BイヌにおけるPK/PD(社内資料)

【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(フリーダイヤル)

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

長期投与に関する注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2019年8月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

