

**2020年 4月改訂 (第4版)
*2018年 2月改訂

日本標準商品分類番号
876343

貯法	凍結を避け、2～8℃で保存すること。
使用期限	製造日より24カ月(使用期限は、外箱、ラベルに記載)

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

リクスビス 静注用1000 リクスビス 静注用2000 リクスビス 静注用3000

RIXUBIS Intravenous 1000, 2000, 3000

ノナコグ ガンマ(遺伝子組換え)

	1000国際単位	2000国際単位	3000国際単位
承認番号	22600AMX01379	22600AMX01380	22600AMX01381
薬価収載	2016年 4月		
販売開始	2016年 5月		
国際誕生	2013年 6月		

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】**

1バイアル中

成分名	リクスビス 静注用 1000	リクスビス 静注用 2000	リクスビス 静注用 3000	
有効成分 (国際単位)	ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)	1000	2000	3000
添加物	L-ヒスチジン	16.4mg		
	塩化ナトリウム	18.6mg		
	塩化カルシウム水和物	3.1mg		
	D-マンニトール	106.2mg		
	精製白糖	63.5mg		
	ポリソルベート80	0.27mg		
	塩酸 水酸化ナトリウム	適量 適量		
添付溶解液:日局 注射用水	5mL	5mL	5mL	

色・性状	本剤は白色の粉末又は塊で、添付の溶解液で溶解したとき、無色澄明の液である。
pH	6.8～7.2
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて製造される。

【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】

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり40～75国際単位を週2回投与し、12歳未満の小児に対しては体重1kg当たり40～80国際単位を週2回投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤を含む血液凝固第Ⅸ因子製剤の投与は、個々の患者に応じて用量調節が必要である。用量及び投与期間は、血液凝固第Ⅸ因子欠乏の程度、出血の部位と程度及び患者の臨床症状並びに手術の種類により決定すること。【臨床成績】の項参照
- 血液凝固第Ⅸ因子活性測定等によりモニタリングすること。特に周術期における投与においては留意すること。臨床症状、血液凝固第Ⅸ因子活性、薬物動態パラメータ (血

液凝固第Ⅸ因子の補正回収率等) を考慮し、用量を調節すること。

- (3) 投与速度が速すぎると注射部位疼痛等が発現するおそれがあるので、患者の状態をみながら1分間に10mLを超えない速度で注入すること。

出血時の用量は、以下に基づいて算出すること。

$$\text{血液凝固第Ⅸ因子単位 (国際単位)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{血液凝固第Ⅸ因子 補正回収率の逆数}}{\text{子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)}} \times \left[\frac{\text{国際単位/kg}}{\text{国際単位/dL}} \right]$$

なお、補正回収率を測定していない患者においては、本剤の臨床試験成績を基に算出された補正回収率を参考に用量を算出すること。

12歳以上の患者における補正回収率: 0.9 [(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]、逆数1.1

12歳未満の患者における補正回収率: 0.7 [(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]、逆数1.4

出血時における投与量及び投与頻度の目安

出血の程度	目標とする血液凝固第Ⅸ因子レベル (%又は国際単位/dL)	投与頻度 (時間)	治療期間(日)
早期関節血症、筋肉出血又は口腔内出血	20-40	24	出血による疼痛が消失するまで、又は治療が得られるまで1日以上
広範囲の関節血症、筋肉出血又は血腫の拡大	30-60	24	疼痛及び急性障害が消失するまで3～4日以上
生命を脅かす出血	60-100	8-24	脅威が解消されるまで

周術期における投与量及び投与頻度の目安

手術の種類	目標とする血液凝固第Ⅸ因子レベル (%又は国際単位/dL)	投与頻度 (時間)	治療期間(日)
小手術(抜歯を含む)	30-60	24	治療が得られるまで1日以上
大手術	80-100 (術前及び術後)	8-24	適切な治療が得られるまで8-24時間ごと、その後は第Ⅸ因子レベルを30-60% (国際単位/dL) に維持するため7日間以上

【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) 本剤の成分又はハムスターたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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
- (3) 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

- (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。
- (2) 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可能性があるため、患者に対しては、アレルギー反応の初期症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ、説明すること。〔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を行う等注意深く対応し、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ため、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（約10～20実投与日）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) 本剤は原則として静脈内ボラス投与とすること。〔その他の注意〕の項参照]
- (6) 薬効の減弱が認められた場合には、投与量の再検討や必要に応じて血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの測定を行うこと。
- (7) 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注射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

血液凝固第Ⅸ因子製剤による治療歴のある先天性血友病B患者（小児・成人）を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、安全性評価対象99例中5例（5.1%）に6件の副作用が認められた。これらの内訳は、抗フーリン抗体陽性2例（2.0%）、味覚異常1例（1.0%）、出血性貧血1例（1.0%）、四肢痛1例（1.0%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用（類薬）

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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

2) 血栓塞栓症（頻度不明）

血栓塞栓症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

種類	頻度	副作用の頻度
		1～5%未満
臨床検査		抗フーリン抗体陽性※
神経系障害		味覚異常
血液及びリンパ系障害		出血性貧血
骨格筋系及び結合組織障害		四肢痛

※抗フーリン抗体は、本剤の製造工程由来成分に対する抗体である。

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔本剤の65歳以上の患者への使用経験がない。〕

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. 小児等への投与

小児等においては、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。〔薬物動態〕の項参照]

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。
- 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、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）
- 3) 他の製剤と混注しないこと。
- 4) 一度溶解したものは冷蔵せず、室温（30℃以下）にて保存し、3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 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。
- 6) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。

(2) 投与時

- 1) 1分間に10mLを超えない速度で、静脈内ボラス投与すること。
- 2) 沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

(3) 在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合には、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カ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。
- 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、外国において、血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第Ⅸ因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第Ⅸ因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある¹⁾。

(2) 外国において、中心静脈カテーテルにより、遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤を持続注入された患者では、血栓塞栓性事象が報告されている。また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす上大静脈症候群が発現したとの報告がある²⁾。

【薬物動態】³⁾

12歳以上の日本人及び外国人血友病B患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ	日本人 (2例)	外国人 (26例)
	投与量 (国際単位/kg) 74.2 (71.3-77.1)	投与量 (国際単位/kg) 74.4 (71.3-91.4)
AUC _{0-72h} /投与量 〔国際単位・hr/dL/(国際単位/kg)〕	12.0 (10.4-13.5)	14.4 (9.5-21.6)
AUC _{0-72h} (国際単位・hr/dL)	891.4 (743.2-1039.5)	1109.5 (696.1-1576.6)
Cmax時点の補正回収率 〔(国際単位/dL)/(国際単位/kg)〕	0.8 (0.7-0.8)	0.9 (0.5-1.4)
Cmax (国際単位/dL)	59.4 (53.3-65.4)	68.5 (41.7-100.3)
血中半減期 (時間)	27.9 (27.7-28.2)	24.5 (15.8-52.3)

中央値(最小値-最大値)

12歳未満の外国人小児血友病B患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ	外国人小児 (23例)
	投与量 (国際単位/kg) 75.3 (70.0-83.6)
AUC _{0-inf} (国際単位・hr/dL)	803 (488-1138)
投与後30分時点の補正回収率 〔(国際単位/dL)/(国際単位/kg)〕	0.7*** (0.3-1.0)
血中半減期 (時間)	24.5 (21.8-32.2)

***外国人小児22例のデータ 中央値(最小値-最大値)

補正回収率 [IR : FIX製剤1国際単位/kgの投与により上昇する血漿中FIX活性値(国際単位/dL)]=[Cmax(国際単位/dL)-投与前血漿中FIX活性値(国際単位/dL)]/投与量(国際単位/kg)

【臨床成績】

1. 出血時における投与³⁾

国際共同臨床試験(主要試験)において、定期補充療法又は出血時補充療法を受けた12歳以上の血友病B患者73例(日本人患者5例)に対し、本剤の止血効果が検討された。その結果、249件の出血エピソードのうち、102件(41.0%)が「著効」、137件(55.0%)が「有効」、5件(2.0%)が「やや有効」と判定され、「無効」例はなかった。

	症例数	有効性評価			評価せず	計
		著効/有効	やや有効	無効		
総症例	73例					
全ての出血エピソード	239件 (96.0%)	5件 (2.0%)	0件 (0.0%)	5件 (2.0%)		249件
関節出血エピソード	188件 (95.4%)	5件 (2.5%)	0件 (0.0%)	4件 (2.0%)		197件
非関節***出血エピソード	51件 (98.1%)	0件 (0.0%)	0件 (0.0%)	1件 (1.9%)		52件
日本人	5例					
全ての出血エピソード	26件 (92.9%)	1件 (3.6%)	0件 (0.0%)	1件 (3.6%)		28件
外国人	68例					
全ての出血エピソード	213件 (96.3%)	4件 (1.8%)	0件 (0.0%)	4件 (1.8%)		221件

***軟組織、筋肉、体腔、頭蓋内、他

2. 定期的な投与^{3), 4)}

国際共同臨床試験(主要試験)において、定期的な投与を3カ月以上受けた12歳以上の血友病B患者56例(日本人患者4例)に対し、有効性を評価した。定期的な投与の用法・用量は、推奨用量を50国際単位/kgを週2回とし、臨床試験では40.0~62.8国際単位/kg、週1.8(1.5~1.9)回の範囲にて、およそ4日間の間隔で投与された。投与間隔の中央値は3.88日、最小値は3.65日、最大値は4.67日であった。56例中24例(42.9%)で出血が起こらなかった。また、年間出血回数(ABR)の中央値は、以下のとおりであった。

3カ月以上の定期的な投与を受けた12歳以上の56例のABR	出血部位	ABR 中央値(最小値-最大値)
	関節出血	0.00(0.0-21.5)
	非関節***出血	0.00(0.0-10.7)
	全ての出血	1.99(0.0-23.4)

***軟組織、筋肉、体腔、頭蓋内、他

小児試験において、定期的な投与を3カ月以上受けた12歳未満の外国人小児血友病B患者23例に対し、有効性を評価した。定期的な投与の用法・用量は、推奨用量を50国際単位/kgを週2回とし、臨床試験では43.0~75.5国際単位/kg、週2.0(1.8~2.2)回の範囲にて、3日間又は4日間の間隔で投与された。投与間隔の中央値は3.55日、最小値は3.23日、最大値は3.95日であった。23例中9例(39.1%)で出血が起こらなかった。また、年間出血回数(ABR)の中央値は、以下のとおりであった。

3カ月以上の定期的な投与を受けた12歳未満の23例のABR	出血部位	ABR 中央値(最小値-最大値)
	関節出血	0.0(0.0-7.2)
	非関節***出血	1.9(0.0-8.2)
	全ての出血	2.0(0.0-10.8)

***軟組織、筋肉、体腔、頭蓋内、他

3. 手術期における投与⁵⁾

大手術、小手術、歯科処置、その他の侵襲的処置を受けた血友病B患者を対象とした手術試験において、14例(19~54歳の外国人患者)に対して中間解析を行い、有効性を評価した。14例14件の手術のうち、大手術が11件(整形外科手術7件、腹部手術2件、歯科処置1件及び神経線維腫切除1件)、小手術が3件(歯科処置2件及び関節内注入1件)であり、全例で術中の止血効果は「著効」と判断された。

【薬効薬理】

血友病Bマウス(FIXノックアウトマウス)を用いたトロンボエラストグラフィ、尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデルにおいて、それぞれ凝血時間の短縮、失血量の減少及び頸動脈閉塞時間の短縮が認められ、止血効果が確認された⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノナコグ ガンマ(遺伝子組換え)

本質：ノナコグ ガンマは、遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅸ因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ノナコグ ガンマは、415個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量：約54,000)である。

【取り扱い上の注意】

【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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、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】**

リクスビス 静注用 1000：1000国際単位×1バイアル
リクスビス 静注用 2000：2000国際単位×1バイアル
リクスビス 静注用 3000：3000国際単位×1バイアル
添付溶解液（日局 注射用水5mL）

【主要文献】

- 1) Ewenstein, B. M., et al.: Blood, 1997;89:1115
- 2) Douvas, M. G., et al.: J Pediatr Hematol Oncol, 2004;26 (4):258
- 3) 社内資料(主要試験)
- 4) 社内資料(小児試験)
- 5) 社内資料(手術試験)
- 6) Dietrich, B., et al.: Int J Hematol, 2013;98:525

【文献請求先】*

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ください。

シャイアー・ジャパン株式会社
くすり相談室
〒100-0005
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号
TEL：0120-914-193
FAX：03-6737-0097

*製造販売元(輸入元)

シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

JLBMRX-SID005