

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：24カ月

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**

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

Refixia® for i.v. injections

	承認番号	販売開始
500	23000AMX00477000	2018年11月
1000	23000AMX00478000	
2000	23000AMX00479000	
3000	30600AMX00103000	-

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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
	L-ヒスチジン	6.20mg			
添加剤	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	適量			
	塩酸	適量			
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			

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。

#### 3.2 製剤の性状

性状・剤形	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。
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

#### 4. 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

#### 6. 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、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。

		用法・用量
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。

#### 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

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。

7.3 24時間の最大投与量は200IU/kgとし、1時間以上の間隔を空けて投与すること。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。

#### 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。

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。

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。

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。

## 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

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]

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]

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]

### 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]

### 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。

### 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]

### 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。

## 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。

### 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]

#### 11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

[9.1.4、9.3、9.7.1参照]

## 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 <sup>注)</sup>

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。

## 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。

14.1.2 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。

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）。

14.1.4 他の製剤と混合しないこと。

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。

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。

### 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。

### 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。

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。

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。

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。

## 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）<sup>注)</sup>及び脳脈絡叢上皮細胞（サル）<sup>注)</sup>に空胞化が認められた。

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

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 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<sup>1), 2)</sup>。

	0～6歳 n=12	7～12歳 n=13	13～17歳 n=3	≥18歳 n=6
t <sub>1/2</sub> (h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
回収率 <sup>3)</sup> [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU・h/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
分布容積 (V <sub>ss</sub> ) (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)

#### 16.1.2 反復投与時の薬物動態

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<sup>1)</sup>。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（外国人データ）。

	13～17歳 n=3	≥18歳 n=6
t <sub>1/2</sub> (h)	103 (14)	115 (10)
回収率 <sup>3)</sup> [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.018 (28)	0.019 (20)
AUC <sub>0-168</sub> (IU・h/mL)	91 (22)	93 (15)
分布容積 (V <sub>ss</sub> ) (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)

#### 16.1.3 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<sup>1), 2)</sup>。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 <sup>3)</sup> (IU/mL)	0.15	0.19	0.24	0.29
平均[95%信頼区間]	[0.13; 0.18]	[0.16; 0.22]	[0.20; 0.28]	[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）

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 第III相国際共同試験（NN7999-3747試験）

治療歴のある13～70歳のインヒビターを保有しない血友病B患者（FIX活性値が2%以下）74例（日本人8例を含む）を対象に、定期投与及び出血時投与における本剤の安全性及び有効性を検討した。試験には定期投与群2群（10IU/kg<sup>3)</sup>及び40IU/kgの週1回投与）及び出血時投与群1群が設けられた。すべての患者において、軽度又は中等度の出血時には本剤40IU/kgを、重度の出血時には本剤80IU/kgを投与することとした。

本剤の定期投与（40IU/kg週1回）を受けた患者29例（日本人2例を含む）における年換算出血率の中央値〔最小値、第1四分位点、第3四分位点、最大値〕は、1.04〔0.00, 0.00, 4.00, 37.78〕であった。すべての患者でみられた出血に対する本剤の止血効果について、「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。定期投与（10IU/kg及び40IU/kg）群ならびに出血時投与群の計74例中12例（16.2%）で19件の副作用が報告された。い

ずれの事象も非重篤で軽度であった。FIXに対するインヒビターの発生は認められなかった<sup>1)</sup>。

注) 定期的な投与における本剤の承認用量は40IU/kgを週1回投与である。

#### 17.1.2 第III相国際共同試験（NN7999-3774試験）（小児試験）

治療歴のある12歳以下のインヒビターを保有しない血友病B患者（FIX活性値が2%以下）25例（日本人3例を含む）を対象に、定期投与及び出血時投与における本剤の安全性及び有効性を検討した。すべての患者に対して、定期投与として本剤40IU/kgを週1回投与した。軽度又は中等度の出血時には本剤40IU/kgを、重度の出血時には本剤80IU/kgを投与することとした。

本剤の定期投与（40IU/kg週1回）を受けた患者25例（日本人3例を含む）における年換算出血率の中央値〔最小値、第1四分位点、第3四分位点、最大値〕は、1.00〔0.00, 0.00, 2.06, 6.51〕であった。本剤の止血効果について、「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。25例中4例（16.0%）で8件の副作用が報告されたが、いずれの事象も非重篤で軽度又は中等度であった。FIXに対するインヒビターの発生は認められなかった<sup>2)</sup>。

#### 17.1.3 第III相国際共同試験（NN7999-3773試験）（手術試験）

治療歴のある13～70歳のインヒビターを保有しない血友病B患者（FIX活性値が2%以下）13例を対象に、本剤の手術時投与における有効性及び安全性を検討した。すべての患者は手術開始の4時間～15分前に本剤80IU/kgの単回ボラス投与を受け、その後麻酔を含むすべての手術手順を開始した。FIX活性の目標値に応じて、手術前投与後24～48時間に本剤40IU/kgを投与した。13例の患者に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。13例中2例（15.4%）で2件の副作用が報告されたが、いずれの事象も非重篤で軽度であった。FIXに対するインヒビターの発生は認められなかった<sup>3)</sup>。

#### 17.1.4 第III相国際共同試験（NN7999-3775試験）（継続試験）

3747試験及び3773試験に参加した血友病B患者71例（日本人6例を含む）を対象に、長期定期投与及び出血時投与における本剤の安全性及び有効性を検討した。試験には定期投与群3群（10IU/kg<sup>3)</sup>及び40IU/kgの週1回投与ならびに80IU/kgの隔週投与<sup>3)</sup>）及び出血時投与群1群が設けられた。すべての患者において、軽度又は中等度の出血時には本剤40IU/kgを、重度の出血時には本剤80IU/kgを投与することとした。治療群は、患者と医師との合意に基づき選択され、試験中に変更することも可能であった。

71例中3例（4.2%）で4件の副作用が報告されたが、いずれの事象も非重篤で軽度又は中等度であった。FIXに対するインヒビターの発生は認められなかった<sup>4)</sup>。

注) 定期的な投与における本剤の承認用量は40IU/kgを週1回投与である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

### 18.2 止血効果

血友病Bマウス（FIXノックアウト）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<sup>5)</sup>。また、血友病Bイヌにおいて全血凝固時間が正常化した<sup>6)</sup>。

## 19. 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）（JAN）  
Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination)  
(JAN)

分子式：C<sub>2041</sub>H<sub>3114</sub>N<sub>558</sub>O<sub>641</sub>S<sub>25</sub>（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。

## 21. 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。

## 22. 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（4mL）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（4mL）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（4mL）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（4mL）1個添付）

## 23. 主要文献

- 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（NN7999-3773）（2018年7月2日承認 CTD2.7.6.3）
- 4) 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）
- 5) 社内資料：血友病BマウスにおけるPK/PD（2018年7月2日承認 CTD2.6.2）
- 6) 社内資料：血友病BイヌにおけるPK/PD（2018年7月2日承認 CTD2.6.2）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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）

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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<sup>®</sup>及びRefixia<sup>®</sup>はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

