

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

# 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



クレイトン、34歳  
パイロットであり、余暇にハイキングやキャンプを楽しむクレイトンは  
血友病Bとともに生きています。

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第IX因子製剤 **500**  
ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え) **1000**  
**レフィキシア® 静注用** **2000**  
**refixia®** **3000**  
500・1000・2000:薬価基準収載 3000:薬価基準未収載  
生物由来製品 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

# レフィキシア® 静注用の 部位特異的なペグ化による半減期延長

## ● ペグ化とは？

ポリエチレングリコール (PEG) を薬剤に結合させることです<sup>1</sup>。

## ● ペグ化により、どのようにして半減期が延長するのでしょうか？

一般的に、PEGの結合により分子量が大きくなり、構造が変わることで、腎排泄や酵素分解、受容体を介した取り込みの低下などが起こり、ペグ化された薬剤は血漿中に長くとどまります。そのため、薬剤の半減期が延長します<sup>2</sup>。

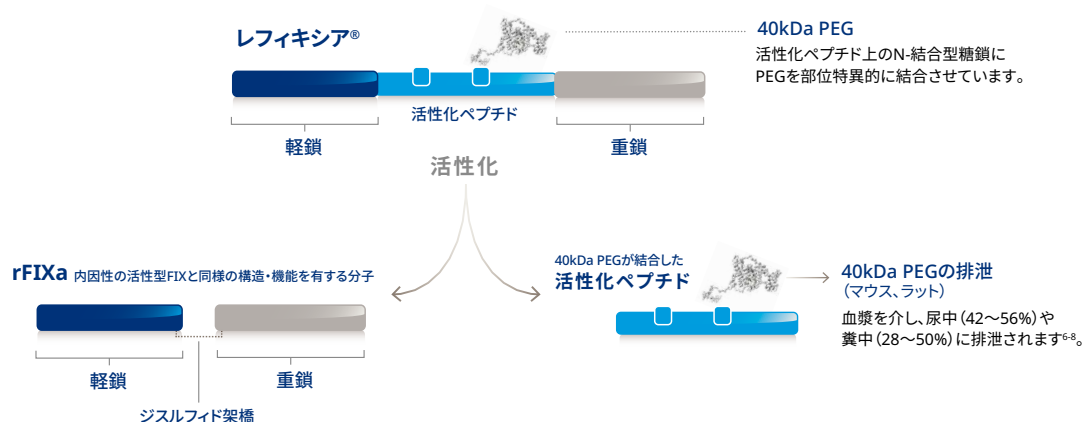
## ● ペグ化薬剤の臨床における実績

ペグ化技術は血友病やその他の領域の医薬品に用いられており、約20年にわたって臨床データが蓄積している確立された半減期延長技術です<sup>1,3-4</sup>。

レフィキシア®は、rFIXの活性化ペプチド内のN-結合型糖鎖 (Asn157あるいはAsn167) に、40kDaのPEG分子を部位特異的に付加 (ペグ化) させることで半減期を延長させたFIX製剤です<sup>5</sup>。

レフィキシア®は血液凝固過程で活性化されると、PEG分子が結合している活性化ペプチドが切断され、内因性の活性型FIXと同様の構造・機能を有する活性型rFIX (rFIXa) となります<sup>5</sup>。

## レフィキシア®は血液凝固過程で活性化され、rFIXaとなります<sup>5</sup>。



## 定常状態における半減期 (外国人データ)<sup>9</sup>

[13~17歳]

**103** hours

[18歳以上]

**115** hours

【対象】 13歳以上の血友病B患者9例 (13~17歳：3例、18歳以上：6例)

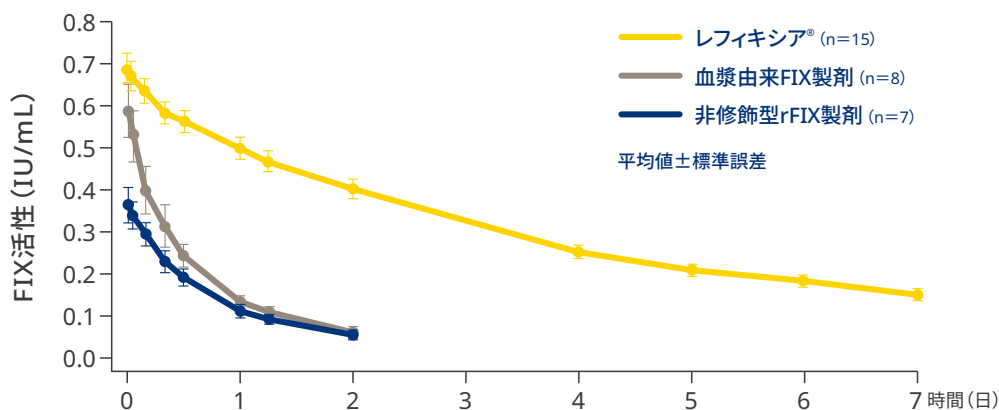
【方法】 レフィキシア®40 IU/kgによる週1回の定期補充療法を行ったときの定常状態における薬物動態を検討した。

# レフィキシア® 静注用の薬物動態

## レフィキシア®と非修飾型rFIX製剤、血漿由来FIX製剤の薬物動態<sup>10</sup>

レフィキシア®を単回投与したとき、半減期( $t_{1/2}$ )は前治療FIX製剤と比較して約5倍延長しました。また、非修飾型rFIX製剤と比較して回収率<sup>※1</sup>は約2倍高く、AUCは約10倍増大しました。

単回投与時のFIX活性(日本人・外国人データ)(用量を50 IU/kgで調整)



Republished with permission of AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, from Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B., Negrier C et al. Blood 118(10), 2011; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

	比率(レフィキシア®/前治療FIX製剤)	
	対血漿由来FIX製剤	対非修飾型rFIX製剤
回収率 <sup>※1</sup> [(IU/mL)/(IU/kg)]	1.20 倍	1.94 倍
$t_{1/2}$ (h)	5.21 倍	4.80 倍
クリアランス (mL/h/kg)	0.13 倍	0.10 倍
分布容積( $V_z$ ) (mL/kg)	0.68 倍	0.48 倍
AUC <sup>※2</sup> (IU×h/mL)	7.69 倍	10.13 倍

※1 投与後30分の投与量(IU/kg)当たりのFIX活性増加量

※2 AUC(曲線下面積)は50 IU/kgで調整

**【対象】** 治療歴のあるFIXインヒビターを保有しない中等症型又は重症型(FIX活性が2%以下)の血友病B患者15例(21~55歳)(日本人患者3例を含む)  
**【方法】** それまでに使用していたFIX製剤(血漿由来FIX製剤又は非修飾型rFIX製剤)25 IU/kg、50 IU/kg、又は100 IU/kgを単回投与し、投与前、投与後30分、1、4、8、12、24、30及び48時間に採血を行った。7日間のウォッシュアウト後、前治療FIX製剤と同用量のレフィキシア®(25 IU/kg、50 IU/kg、又は100 IU/kg)を単回投与し、投与前、投与後30分、1、4、8、12、24、30、48、96、120、144及び168時間に採血を行った。凝固一段法(本剤に特異的な標準物質を使用)により測定したFIX活性に基づき、薬物動態パラメータを標準的なノンコンパートメントモデルを用いて算出し、前治療FIX製剤と比較した。

kDa: kilodalton    FIX: 血液凝固第IX因子    rFIX: 遺伝子組換え型血液凝固第IX因子    rFIXa: 活性型rFIX

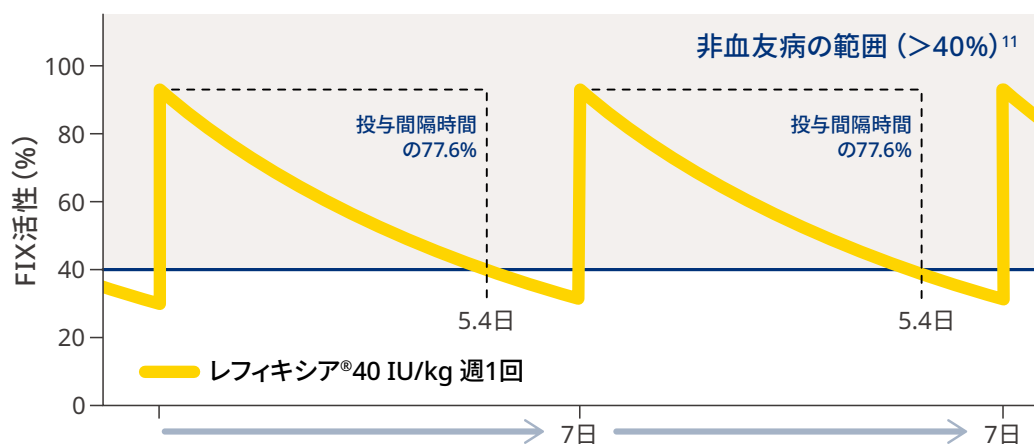
1. Pasut G et al.: J Control Release 161(2):461-472, 2012
2. Sternebring O et al.: Eur J Pharm Sci 92:163-172, 2016
3. Turecek PL et al.: J Pharm Sci 105(2):460-475, 2016
4. Swierczewska M et al.: Expert Opin Emerg Drugs 20(4):531-536, 2015
5. Østergaard H et al.: Blood 118(8):2333-2341, 2011
6. 社内資料:マウスにおける排泄試験(212160):承認時評価資料
7. 社内資料:ラットにおける排泄試験(214077):承認時評価資料
8. 社内資料:ラットにおける排泄試験(213466):承認時評価資料
9. 社内資料:第3相臨床試験(NN7999-3747):承認時評価資料
10. Negrier C et al.: Blood 118(10):2695-2701, 2011

注) レフィキシア®の承認された用法及び用量についてはDIページをご参照ください。

# レフィキシア®静注用では 高いレベルのFIX活性が維持されます

レフィキシア® 40 IU/kgを週1回投与する定期補充療法により、1週間のうちの約8割を非血友病状態 (FIX活性>40%) で過ごせることが示されました。

## 定常状態における血漿中FIX活性の推定 (13歳以上) (外国人データ)<sup>9, 11</sup>



【対象】 治療歴のあるFIXインヒビターを保有しない中等症型又は重症型 (FIX活性が2%以下) の血友病B患者34例 (13歳以上：9例、12歳以下：25例)

【方法】 レフィキシア®40 IU/kgを週1回投与し、定常状態において、1週間のうち血漿中FIX活性が非血友病の範囲[>0.40 IU/mL (>40%)] である時間、及び >0.15 IU/mL (>15%) である時間を、反復投与後の薬物動態パラメータ (クリアランス (CL) 及び分布容積 (Vss)) を用いて、一次消失速度過程を含む1-コンパートメントモデルから得られたFIX活性プロファイルより推定した。

【結果】 1週間のうち血漿中FIX活性>40%である時間は13歳以上で5.4日、12歳以下で2.3日、>15%である時間は13歳以上で7日、12歳以下で6.4日と推定された。

## レフィキシア®の薬物動態

### レフィキシア®は血流量の多い組織・臓器に分布

PEG部分を放射能標識したレフィキシア®をラットに単回投与した結果から、レフィキシア®は血流量の多い組織・臓器に多く分布し、脳及び脈絡叢における分布は低濃度であることが確認されました<sup>2</sup>。

### レフィキシア®の血漿からの消失パターン

HPLC (高速液体クロマトグラフ) 分析で、血漿中には主にレフィキシア®及び40kDaのPEGが検出され、それぞれに相当するピークは両方とも経時的に減少しましたが、40kDaのPEGに相当するピークは12週後にも認められました。したがってPEGは、タンパク質が分解された後も血液中に循環し、緩徐に消失することが推定されました。

そしてPEGは、尿中 (42~56%) 及び糞中 (28~50%) へ排泄されます<sup>6-8</sup>。尿中及び糞中には40kDaのPEGに加え、より小さい分子量のPEGが検出されました。

以上の結果から、レフィキシア®は血漿中でタンパク質部分とPEGに分解され、その後PEGは肝臓、腎臓又は尿糞中でより小さなPEGに分解されて排泄されると推定されます<sup>2</sup>。

# 血液凝固第IX因子活性測定の手引き

## レフィキシア®投与後のモニタリングについて

レフィキシア®投与後のFIX活性を測定する場合は、合成基質法又は適切な活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)試薬を用いた凝固一段法を用いてください。

凝固一段法では、aPTT試薬の種類によってはレフィキシア®のPEG分子が干渉し、測定結果が見かけ上、高値や低値を示すことがあります。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します<sup>12-14</sup>。

### ◆ 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)

○で示したものは、各スパイクサンプル (0.2 IU/mL~0.9 IU/mL。ただし、セファスクリーン (APTT) は0.15 IU/mL~1.2 IU/mL、ヒームスアイエル シンサファックス APTTは0.05 IU/mL~1.00 IU/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ます。

-は、弊社が測定結果のデータを有していないことを意味します。

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 <sup>15</sup>	シスメックス株式会社	○	-	*1	-	-
データファイ・APTT <sup>15</sup>	シスメックス株式会社	-	-	*2	○	-
トロンボチェックAPTT <sup>15</sup>	シスメックス株式会社	○	-	-	-	-
コアグピア®APTT-N <sup>15</sup>	積水メディカル株式会社	○	-	-	-	-
トロンボチェックAPTT(S) <sup>15</sup>	シスメックス株式会社	○	-	-	-	-
STA試薬®セファスクリーン (APTT) <sup>16</sup>	富士レビオ株式会社	-	-	-	-	○
ヒームスアイエル シンサシル APTT <sup>17</sup>	アイ・エル・ジャパン株式会社	-	*3	-	-	-
ヒームスアイエル シンサファックス APTT <sup>15,18</sup>	アイ・エル・ジャパン株式会社	○	-	-	-	-

\*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 <sup>15,17</sup>	シスメックス株式会社

最新情報は当社ホームページ ([www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)) 等にてご確認ください。

施設で使用している試薬・測定装置を予め確認し、適切な試薬・測定装置を選択してFIX活性測定を行ってください。

2. Sternebring O et al.: Eur J Pharm Sci 92:163-172, 2016  
6. 社内資料: マウスにおける排泄試験 (212160): 承認時評価資料  
7. 社内資料: ラットにおける排泄試験 (214077): 承認時評価資料  
8. 社内資料: ラットにおける排泄試験 (213466): 承認時評価資料  
9. 社内資料: 第3相臨床試験 (NN7999-3747): 承認時評価資料  
11. Tiede A et al.: Haemophilia 23(4):547-555, 2017  
12. Persson E et al.: Res Pract Thromb Haemost 1(2):259-263, 2017

13. Bowyer AE et al.: J Thromb Haemost 14(7):1428-1435, 2016  
14. Rosén P et al.: J Thromb Haemost 14(7):1420-1427, 2016  
15. Ezban M et al.: Jpn J Thromb Hemost 30(5):733-741, 2019  
16. Tiefenbacher S et al.: J Thromb Haemost 15(10):1901-1912, 2017  
17. 社内資料: NN7999: The accuracy and precision of chromogenic assay and one stage assay for N9-GP in Japanese FIX assay setting  
18. Ezban M et al.: Haemophilia 25(1):154-161, 2019



# 長期投与時の安全性について

## 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>22)</sup>及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)<sup>23)</sup>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。

- ▶ 本剤の非臨床試験(反復投与毒性試験)において、脳脈絡叢上皮細胞にPEGが検出され、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ことから、本剤の医薬品リスク管理計画において、「長期投与時の安全性」が重要な不足情報とされました。

承認時までには得られている本剤のPEGに関連する知見は以下のとおりです。

## 本剤の非臨床試験において認められたPEGに関連する知見

### 本剤の反復投与毒性試験(ラット、サル)

＜ラットにおける26週間反復投与毒性試験<sup>19,20)</sup>＞

免疫不全モデルであるRowettヌードラットに対し、レフィキシア®0、40、150、600、1200 IU/kg (PEG相当量はそれぞれ0、0.23、0.85、3.39、6.79 mg/kg)を5日に1回、静脈内に26週間反復投与した結果、良好な忍容性が認められました。用量に関連するプロトロンビン時間(PT)の延長が認められましたが、血漿中のFIXが極端な高濃度に達したことにより生じたものと結論されました。免疫組織染色の結果では脈絡叢上皮細胞にPEGが検出され、透過型電子顕微鏡による観察では脈絡叢上皮細胞のリソソーム内にPEGの存在が認められましたが、PEGによる細胞機能障害の兆候は認められず、他のペグ化製剤で報告されている空胞形成は認められませんでした。他の脳組織にはPEGは検出されませんでした。

これらの結果から、NOAELは1200 IU/kgの5日に1回投与と考えられました。

＜カニクイザルにおける4週間反復投与毒性試験<sup>21)</sup>＞

カニクイザルに対しレフィキシア®0、350、1300、3750 IU/kg (PEG相当量はそれぞれ0、1.67、6.22、17.94 mg/kg)を週1回、静脈内に4週間(計5回)投与した結果、高用量群(3750 IU/kg/週)で軽度かつ一過性の全身の震えが認められましたが、4回目の投与以降では認められませんでした。また、ヒトFIXはカニクイザルにとって外来異物であることから、内因性FIXと交差反応する中和抗体の用量依存的な増加が中用量群(1300 IU/kg/週)及び高用量群(3750 IU/kg/週)でみられ、後天性血友病様変化を生じました。その他、用量依存的なプロトロンビン時間(PT)の延長が認められましたが、血漿中のFIXが極端な高濃度に達したことにより生じたものと結論されました。免疫組織染色の結果では、4週間投与後の1300 IU/kg又は3750 IU/kgにおいて脈絡叢の結合組織及び少数の上皮細胞にPEGが検出されましたが、他のペグ化製剤で報告されている空胞形成は認められませんでした。また、他の脳組織にはPEGは検出されませんでした。これらの結果から、免疫原性に関連するNOAELは350 IU/kg/週、免疫原性に関連しないNOAELは1300 IU/kg/週と推察されました。

### 40kDa PEG単体の毒性試験(ラット、サル)<sup>22,23)</sup>

ラット及びサルにおける40kDa PEG単体の毒性試験を実施しました。

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

これらの結果から、PEGを高用量投与すると、他のペグ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)が認められました。

※ 臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれるPEGの量は0.23 mg/kg/週であるが、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。

#### <参考> 40kDa以上のPEGを用いた毒性試験において得られている知見と考察

主として40kDa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ます<sup>24, 25</sup>。また、一部のペグ化タンパク質では、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ます<sup>24</sup>。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ます<sup>25</sup>。

### 本剤の臨床における長期投与時の安全性の評価

本剤の非臨床試験(反復投与毒性試験)では、ラット及びサルの脳脈絡叢にPEGの存在が認められましたが、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おりません。

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おりません。

これらのことから、PEGが検出されたこと及び40kDa 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おりません。

ただし、本剤の承認審査にあたっては、完了した臨床試験のcut-off dateである2014年4月7日(paradigm™ 5の主要期間を全例が完了した日)[安全性評価対象115例(のべ曝露日として8,801日)]と、継続中の2試験の2016年1月1日までのデータにより安全性が評価されており、2年を超える本剤のヒトへの長期投与時の安全性の評価は行われていません。

そのため、国内外において、臨床における長期投与時の安全性の評価として、以下を行うことが予定されています。

#### 現在実施中のPEGに関連する安全性の評価

- 本剤の臨床試験のうち、2試験においては投与期間を延長し、肝・腎機能検査、神経学的検査に加え、血漿中PEG濃度測定を行っています。
- 使用成績調査において、肝・腎機能検査、神経学的検査及び血漿中PEG濃度測定を行っています。

なお、進行中の試験に参加している最長4.5年までの投与例においても、PEGに関連する有害事象は認められていません<sup>26</sup>。(承認時)

19. Rasmussen CE et al.:Toxicol Pathol 44(5):726-737, 2016

20. 承認時評価資料(ラットにおける反復投与毒性試験:212513)

21. 承認時評価資料(カニクイザルにおける反復投与毒性試験:208260)

22. 承認時評価資料(ラットにおける40kDa PEGの探索的毒性試験:209294)

23. 承認時評価資料(サルにおける40kDa PEGの毒性試験:209215)

24. Rudmann DG et al.:Toxicol Pathol 41(7):970-983, 2013

25. Ivens IA et al.:Toxicol Pathol 43(7):959-983, 2015

26. 社内資料:第3相臨床試験(NN7999-3774:延長期間):承認時評価資料

	承認番号	薬価基準収載年月	販売開始年月
500	23000AMX00477000	2018年8月	2018年11月
1000	23000AMX00478000		
2000	23000AMX00479000		
3000	30600AMX00103000	薬価基準未収載	—

貯法: 2~8°Cで保存  
有効期間: 24か月

### 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
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			
専用溶解用液(1シリンジ中)	L-ヒスチジン	6.20 mg			
	注射用水	適量			
	全量	4 mL			

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 Afinitor 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。
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、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、術後投与の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。

### 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  
脳脊髄内出血、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。

### 8. 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。
- 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。
- 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。
- 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

- 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(激しく振らないこと)。
  - 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°Cで24時間、室温(30°C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おいては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30°C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か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。
  - 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(40 IU/kg/週)に含まれるPEGの約196倍相当量を投与。

#### 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)

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