

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

レフィキシア®を使用される方へ

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

# Life with Refixia® once-weekly

レフィキシア®による治療が始まります

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1  
www.novonordisk.co.jp



**refixia**®  
nonacog beta pegol

# この冊子は レフィキシア®による治療を 始める方のためのガイドです

## レフィキシア®を知りましょう

この冊子は、レフィキシア®についての理解を深め、適切に治療を行うためのガイドです。

## この冊子の内容

- レフィキシア®のシンプルな投与
- レフィキシア®の作用時間延長技術
- レフィキシア®の注射準備
- Q&A

## 血友病とは？

出血が発生すると、人間の身体は出血を止めようと、血液凝固因子を活性化します。血友病の患者さんでは血液凝固因子のうちの1つが、不足していたり、十分に働いていません。そのため、血液凝固因子を補充しなければ、止血が難しいという状況にあります。

血友病Bの患者さんでは、血液凝固第IX因子が不足しているため、血液凝固第IX因子を補充する治療が行われます。<sup>1</sup>

## レフィキシア®とは？

レフィキシア®は血液中で長時間循環できるようにデザインされた血友病Bの治療薬です。

この度処方されたレフィキシア®で、より良い止血コントロールを目指しましょう。

この冊子は、レフィキシア®による治療についてまとめたものです。大切な情報が含まれていますので、レフィキシア®を使用する前に必ずお読みください。

また、使用する前には箱の中の「溶解方法説明書」を必ずお読みください。不明な点は主治医に相談してください。使用にあたっては主治医や看護師の指導を必ず受けてください。

血液凝固第 IX 因子製剤

# レフィキシア®

週1回のシンプルな投与で、  
制限のない日常生活を目指すことが可能です

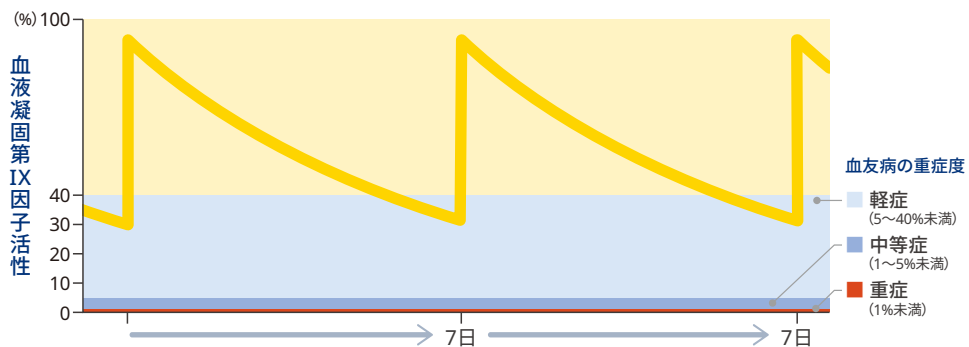
レフィキシア®は、血液中で長時間循環できるようにデザインされた  
血友病Bの治療薬です

血液凝固因子は注射後、徐々に分解されたり排泄されるため、  
血液中から自然に除去されていきます。

半減期延長型製剤であるレフィキシア®は標準型製剤に比べ  
除去されるのが遅いため、血液中で長時間循環することができます。<sup>2</sup>

週1回の定期的な投与で、  
血液凝固第IX因子が40%を超える状態が5.4日<sup>3</sup>※維持されます

レフィキシア®を週1回定期的に投与したときの血液凝固因子活性の推移（イメージ）



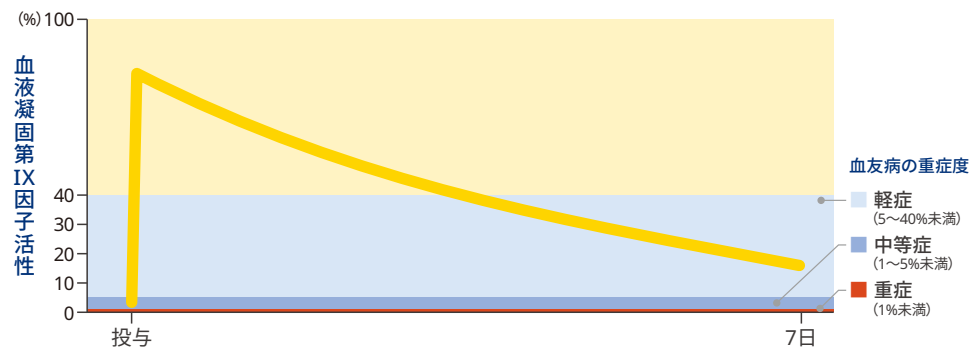
※ 13歳以上のデータより。12歳以下では2.3日であることが報告されています。

## 投与方法

体重1kgあたり40 IU (国際単位)を投与します。

- 出血傾向の抑制（週1回の定期的な投与）
- 出血時の治療（軽度から中等度の出血）

レフィキシア®を1回のみ投与したときの血液凝固因子活性の推移（イメージ）



本剤は、主治医の指導を受け、正しく使用してください。

# レフィキシア®の 作用時間延長技術とその安全性

## レフィキシア®はどのように作用しますか？

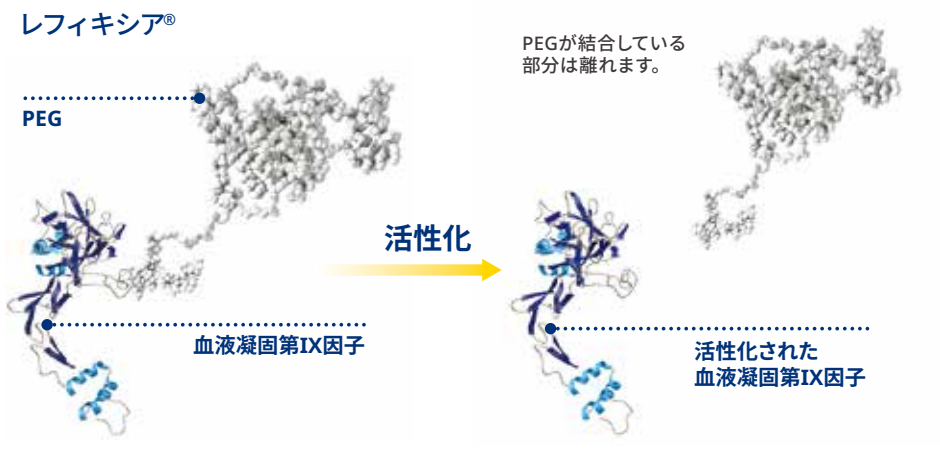
レフィキシア®は、体内で利用できる時間を延長するために「ペグ(PEG)化」技術が用いられた血液凝固第IX因子製剤です。<sup>2</sup>

ペグ(PEG)化は、医薬品が血液中に留まる時間を延長させるために用いられる技術で、20年以上の実績を持ちます。<sup>1</sup>

レフィキシア®は、血液凝固第IX因子にPEG(ポリエチレングリコール)を結合させることで、血液中から除去されるのを遅らせています。<sup>2</sup>

レフィキシア®を投与することで、欠乏している血液凝固第IX因子が補充され、出血しやすい状況が補正されます。レフィキシア®は止血が必要でないときは働いていませんが、ひとたび出血が発生すると、レフィキシア®のPEGが結合している部分は離れて、活性化された血液凝固第IX因子となり、血液の凝固が始まります。<sup>1,2</sup>

レフィキシア®は血液中に長時間留まるため、血液凝固第IX因子活性が長時間維持されます。



## レフィキシア®の有効性および安全性は 複数の臨床試験により確認されました<sup>1,4-7</sup>

長期にわたって投与したときの安全性など、今後も引き続き、情報を収集していく予定です。

## PEGについて

レフィキシア®の一部であるPEGは、医薬品や化粧品の原料などに広く使用されている成分ですが、動物に高用量のPEGを繰り返し投与することで、脳(脈絡叢)に細胞の空胞形成が生じることが報告されています。ノボ ノルディスク社で実施した動物試験においても、通常のレフィキシア®の投与量(40 IU/kg/週)に含まれるPEGよりも196倍高い用量のPEG単体を繰り返し投与したときに、脳(脈絡叢)に細胞の空胞形成が確認されましたが、空胞形成に関連した毒性は認められませんでした。

なお、レフィキシア®を動物に繰り返し投与した試験では、脳(脈絡叢)などにPEGが検出されましたが、空胞形成は認められませんでした。さらに、発売までに実施されたレフィキシア®の臨床試験においては、PEGに関連する副作用や安全性の懸念は認められませんでした。

PEGによる所見がリスクであるとは断定されていませんが、レフィキシア®を長期にわたり安心してご使用いただくため、PEGについてもレフィキシア®と同様に引き続き安全性の情報を収集していく予定です。

脈絡叢とは？

脳室(脳と脊髄の間の空間)に存在し、脳室を満たす脳脊髄液を分泌する器官です。血液と脳脊髄液の間の物質交換を制御する関門にもなっています。

# レフィキシア® の製剤の箱と 静注用輸注セットに 入っているもの



レオポルド、61歳  
ITエンジニアであり、  
セーリングを愛するレオポルドは  
血友病Bとともに生きています。

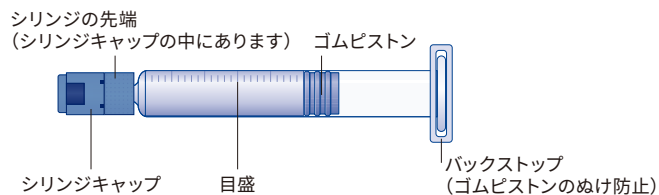
注射前は、製剤の箱に記載されている使用期限が過ぎていないかチェックしましょう。使用期限が過ぎたものは使用せず、新しいものを使用してください。

## 製剤の箱に入っているもの

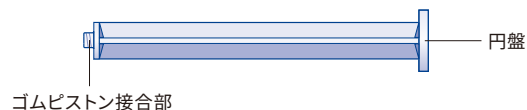
### ● レフィキシア®静注用バイアル



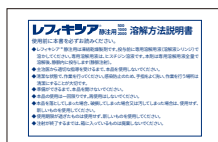
### ● 溶解液シリンジ (専用溶解用液)



### ● ピストン棒



### ● 溶解方法説明書

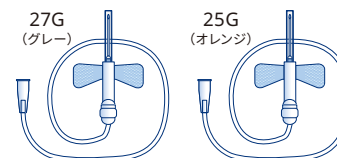


## 静注用輸注セットに入っているもの

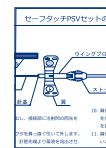
### ● バイアルアダプター



### ● 翼状針(翼付針)



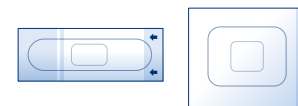
### ● 使用方法説明書



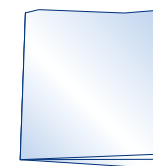
### ● アルコール綿



### ● ばんそうこう



### ● 廃棄用ポリエチレン袋



## レフィキシア®の保存

使用前は製剤の箱に入れたまま、冷蔵庫(2~8℃)で保存してください。ただし、凍らせないようにしてください。

室温(30℃以下)で保存することもできます。この場合は使用期限を超えない範囲で、室温で保存を始めた日から6カ月以内に使用してください。一度室温で保存したものは、再び冷蔵庫に戻さないでください。

# レフィキシア® の溶解方法

溶解方法、注射方法、廃棄方法については、主治医や医療従事者の指示に従ってください。

## 準備の前に

感染を防ぐために、手を洗って、清潔なタオルなどできちんと手を乾かします。

## レフィキシア®の溶解

右の手順に従って、レフィキシア®を溶解します。

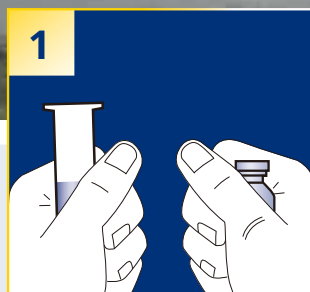
## レフィキシア® 溶液の注射

- 主治医から指示された方法で注射します。
- レフィキシア® を他の薬剤と混ぜないでください。

## 使用後の廃棄

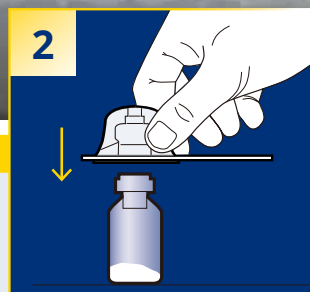
- 使用後の残液や機器は医療従事者の指示に従い、危険のないように廃棄してください。

詳しくは、製剤の箱に入っている「溶解方法説明書」をご参照ください。不明な点は主治医や医療従事者にお問い合わせください。



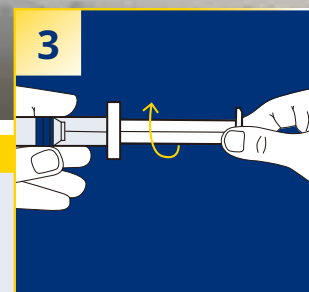
### 1. バイアルと溶解液シリンジの準備

- 箱からバイアルと溶解液シリンジを取り出す  
このとき、ピストン棒はトレーから出さないでください（汚染を防止するため）。溶解液シリンジからバックストップを外さないでください。
- バイアルと溶解液シリンジを室温に戻す  
手で握って、手のぬくもりと同じくらいになるまで温めます。
- 消毒する  
バイアルからキャップをはずし、アルコール綿でゴム栓を拭きます。感染防止のため、アルコール綿で拭いた後は、ゴム栓に触らないようにしてください。



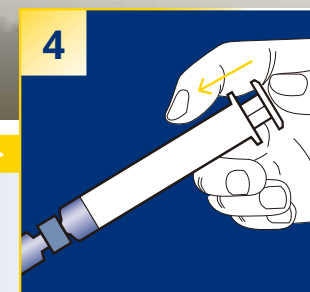
### 2. バイアルアダプターの取り付け

- バイアルアダプターの保護シールをはがす  
静注用輸注セットの箱からバイアルアダプターを出し、保護シールをはがします。このときにはまだ包装容器からバイアルアダプターを取り出さないでください。針刺しや感染の可能性があるため、バイアルアダプターのスパイクには触らないでください。
- バイアルアダプターをバイアルに押し込む  
バイアルアダプターを包装容器ごとバイアルにはまるまで、上からまっすぐに、しっかりと押し込みます。一度バイアルアダプターをはめ込んだら、バイアルから外さないでください。



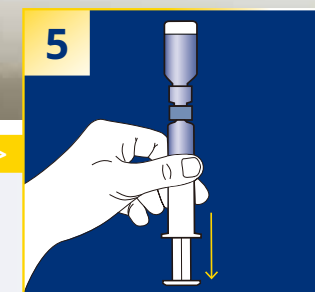
### 3. ピストン棒と溶解液シリンジの取り付け

- ピストン棒を取り付ける  
ピストン棒の円盤を持ってトレーから取り出し、すぐに、溶解液シリンジの中へ、時計回りに回して取り付けます。ピストン棒の円盤以外の部分に触らないように注意してください（感染防止のため）。
- シリンジキャップを外す  
溶解液シリンジのキャップ部分を折り目から外れるまで下に折り曲げ、シリンジキャップを外します。シリンジの先端には触らないようにしてください（感染防止のため）。
- 溶解液シリンジを取り付ける  
溶解液シリンジをバイアルアダプターに、時計回りに回して取り付けます。



### 4. レフィキシア®の溶解

- 溶解液をバイアルへ注入する  
バイアルを下にして、溶解液シリンジを少し傾けて持ちます。片方の手でバイアルをしっかりと持ち、ゆっくりとピストン棒を押して、すべての溶解液をバイアルの中へ注入します。
- バイアルを静かに回して溶かす  
ピストン棒を押し続けながら、塊がすべて溶けきるまでバイアルを静かに回します。泡立ちますので、バイアルは激しく振らないでください。
- 溶液を確認する  
溶液を確認してください。通常の色は無色透明です。浮遊物がある、又は変色している場合は、その溶液は使用せず、新しいものをお使いください。



### 5. 指示された量への調整

- 指示された量の溶液をシリンジ内へ移動させる  
ピストン棒を完全に押した状態で、図のようにバイアルを上に戻します。ピストン棒を押すのを止め、溶液がシリンジ内に吸い込まれるようにピストン棒を下に向けて引き、溶液をシリンジ内へ移動させます。1本すべての投与が必要でない場合は、シリンジについている目盛を使用して、指示された量をシリンジに移してください。
- シリンジ内の空気を確認する  
シリンジ内に空気が入り過ぎた場合は、バイアルに空気を戻してください。
- バイアルアダプターとバイアルを外す  
バイアルアダプターを回し、バイアルと一緒に外します。感染防止のため、シリンジの先端には触らないでください。

溶液はすぐに使用してください。すぐに注射できない場合の保存方法は以下のとおりです。

- ・室温（30°C以下）で保存する場合：4時間以内に使用
- ・冷蔵庫（2～8°C）で保存する場合：24時間以内に使用
- ・溶液は感染を防ぐため、バイアルアダプターとシリンジをつけたまま、バイアル中に保存してください。

# Q&A

## もしも出血したら？

出血をコントロールするために、いつも使用している量を投与します。重症度によってはいつもより多い量や追加の投与が必要になるかもしれませんので、疑問がある場合は主治医に連絡をしてください。

## もしも注射するのを忘れてしまったら？

気付いた時点でいつも使用している量を投与します。決して2回分を一度に使用しないでください。疑問がある場合は主治医または薬剤師に連絡をしてください。

## もしも異常を感じたら？

異常を感じたら、主治医または薬剤師に連絡をしてください。

## レフィキシア®の副作用は？

他のすべての医薬品同様、レフィキシア®でも副作用が起こる可能性があります。投与した方全員に起こるわけではありません。

治療歴\*のある血友病B患者さんを対象に行われた臨床試験においてレフィキシア®を投与した安全性評価対象の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ています。主な副作用は以下のとおりです。

- 注射部位の腫れ、発疹、赤み、痛み
- 皮膚のかゆみ
- 過敏症（アレルギー反応）

また、発生する可能性のある副作用は以下のとおりです。

### 【発生する可能性のある副作用】

#### <インヒビター発生>

血液凝固第IX因子製剤のようなタンパク製剤を静脈内に投与すると、免疫システムが異物（抗原）と認識し、攻撃するためのインヒビター（抗体）がつくられることがあります。

血液凝固第IX因子に対するインヒビターは、小児期早期の血液凝固第IX因子製剤の投与日数が比較的少ないうちに発生しやすいことが知られています。インヒビターが発生した患者さんでは、効果が弱まって出血する可能性が高くなるほか、アナフィラキシーを含むアレルギー反応が発現しやすくなる可能性があります。

レフィキシア®を投与しても止血効果が十分に得られない場合には、主治医に相談し、検査を受けるなどしてください。

なお、承認時まで完了した臨床試験に参加した治療歴\*のある血友病B患者さん115例（のべ投与日数8,801日）では認められていませんが、治療歴のない血友病B患者さんを対象とした継続中の臨床試験において、2016年1月1日までに1例でアナフィラキシーが発現し、インヒビター発生が確認されています。

#### <ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症>

以下のような症状がみられたときは、注射を中止し、ただちに主治医に連絡をしてください。

重大な副作用	主な自覚症状
ショック	冷や汗、めまい、意識がうすれる、考えがまとまらない、血の気が引く、息切れ、判断力の低下、など
アナフィラキシー	からだがかたくなる、ふらつき、意識の低下、考えがまとまらない、ほてり、しゃがれ声、眼と口唇のまわりの腫れ、息苦しい、息切れ、動悸（どうき）、じんましん、判断力の低下、など
血栓塞栓症	手足のしびれ、片方の足の痛みや腫れ、胸の痛み、呼吸困難、など

\*治療歴：承認時まで完了した臨床試験には、他の第IX因子製剤の投与日数が150日以上（13歳以上）あるいは50日以上（12歳以下）の治療歴のある血友病B患者さんが参加しました。

1. Negrier C et al. : Blood 118(10) : 2695-2701, 2011
2. Østergaard H et al. : Blood 118(8) : 2333-2341, 2011
3. Tiede A et al. : Haemophilia 23(4) : 547-555, 2017
4. Collins PW et al. : Blood 124(26) : 3880-3886, 2014
5. Escobar MA et al. : Haemophilia 23(1) : 67-76, 2017
6. Young G et al. : Thromb Res 141 : 69-76, 2016
7. Carcao M et al. : J Thromb Haemost 14(8) : 1521-1529, 2016

弊社製品に関するお問い合わせ (治療内容に関しましては、主治医にご相談ください)

## ノボケア相談室



月曜日から金曜日  
(祝日・会社休日を除く)

 **0120-180363**



夜間及び  
土日・祝日・会社休日  
(注) お問い合わせ内容によっては、翌営業日に  
回答させていただく場合がございます。

 **0120-359516**

メモ