

eptacog alfa (activated) (genetical recombination)
(JAN)
エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）
遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤

634

【基本電子添文】 ノボセブンHI静注用シリンジ2024年9月改訂

【製品】 規制等：[生物] [処方], [保険通知]
ノボセブンHI NovoSeven HI 静注用シリンジ1・2・5mg（ノボルディスク）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中1.1mg, 2.1mg, 5.2mg。添付溶解液溶解後（1mg/mL）pH：5.5～6.5 浸透圧比：0.9～1.1

本剤は製造（培養）工程において、BHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ脾臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造（精製）工程において、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している

エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）1mgは50KI.U.に相当

【効能・効果】 ①血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 ②後天性血友病患者の出血抑制 ③先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 ④グランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

効能関連注意 グランツマン血小板無力症：次のいずれかを満たす患者に投与する ①血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者 ②血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適当と判断される患者

【用法・用量】 添付溶解液全量で溶解し、2～5分かけて静注 ①インヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制：初回投与量は90μg/kg（4.5KI.U./kg）。その後は1回投与量60～120μg/kg（3～6KI.U./kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長。なお、軽度から中等度の出血に対しては270μg/kg（13.5KI.U./kg）を単回投与できる ②後天性血友病患者の出血抑制：初回投与量は90μg/kg（4.5KI.U./kg）。その後は1回投与量60～120μg/kg（3～6KI.U./kg）を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長 ③先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制：15～30μg/kg（0.75～1.5KI.U./kg）を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる ④グランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制：80～120μg/kg

（4.0～6.0KI.U./kg）を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5時間ごとに投与

用法関連注意：血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 ①270μg/kg（13.5KI.U./kg）単回投与後も治療が必要と判断される場合は、追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与する ②本剤の投与に際しては、国内外の最新のガイドラインも参照する

製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中にBHK細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめる

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全には排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努める ③本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮する ④インヒビターを有する先天性血友病、後天性血友病 ⑤在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行う ⑥在宅治療は24時間以上は行わない。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受ける ⑦手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない ⑧先天性第Ⅶ因子欠乏症患者 ⑨本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行う ⑩原則として投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定する。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい ⑪外国において、投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対する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 ⑫本剤により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与する。また、追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応する（特定背景関連注意①⑥②⑤⑥③④、重大な副作用⑧参照） ⑬グランツマン血小板無力症：本剤の投与はグランツマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者：治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。エンドトキシン血症に伴う播種性血管内凝固（DIC）誘発の危険性を否定できない（特定背景関連注意①⑥②⑤⑥③④、重大な副作用⑧参照） ③大手術後、挫滅創、DIC、進行性アテローム硬化症のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者：投与にあつ

ては治療上の有益性と危険性を十分に考慮する。本剤により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状が現れた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行う。これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある（重要な基本的注意③④、特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧、重大な副作用⑨⑩参照）

⑨本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者：治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない

⑩マウス、ハムスター又はウシ蛋白質に対する過敏症があると思われる患者

⑪肝機能障害患者：投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮する。本剤により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状が現れた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行う。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある（重要な基本的注意③④、特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧、重大な副作用⑨⑩参照）

⑫妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する

⑬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。母乳への移行等のデータがない

⑭小児等 新生児：投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮する。本剤により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状が現れた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行う。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある（重要な基本的注意③④、特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧、重大な副作用⑨⑩参照）

⑮高齢者 ①投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮する。本剤により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状が現れた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行う。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある（重要な基本的注意③④、特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧、重大な副作用⑨⑩参照）

⑯高齢者への270 μ g/kg単回投与における使用経験はない

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 ・トランエキサム酸 ・アミノカプロン酸等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**血栓塞栓症**（頻度不明）：動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがある（重要な基本的注意③④、特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧参照）

③**DIC**（頻度不明）：血小板数及びフィブリノーゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行う（特定背景関連注意①②③⑤⑥⑧参照）

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

【過量投与】過量投与した場合に血栓形成のおそれがある

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ①用時、添付の専用溶解液の全量をバイアルに加えた後、静かに円を描くように回して溶解する（激しく振とうしない） ②溶解後は、直ちに使用する ③溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用する。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用する（溶解後、凍結した場合は使用しない） ④細菌感染を防ぐため、溶解した液はバイアル中にて保存する

②薬剤投与時の注意 ①他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしない ②溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しない

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 グランツマン血小板無力症：持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫）が報告されていることから、持続注入による投与は行わない

②非臨床試験に基づく情報：カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子と遺伝子組換え血液凝固第Ⅲ因子を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた。本剤と遺伝子組換え血液凝固第Ⅲ因子製剤は併用しない

【保存等】凍結を避け、室温（1～30℃）で保存。有効期間：24ヵ月

【薬物動態】血中濃度 ①インヒビターを保有する先天性血友病：インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者（8例）において、非出血時に120 μ g/kg単回静注時の薬物動態パラメータは次のとおり〔標準血漿（健康者約50例の血漿プール）の第Ⅶ因子凝固活性を100%とした〕。C_{max}（投与前補正值）777 ± 89%，AUC 2,648 ± 422%・hr，t_{1/2}（調和平均）3.5時間

②先天性第Ⅶ因子欠乏症患者：15 μ g/kg及び30 μ g/kgを単回投与時、2用量間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランス（mL/hr/kg）は70.8，79.1，定常状態での分布容積（mL/kg）は280，290，平均滞留時間（時間）は3.8，3.75，半減期（時間）は2.82，3.11，血漿回収率（%）は18.94，22.2（外国人データ）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①インヒビターを保有する先天性血友病 ②国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 ③インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血で、初回投与量は原則として90 μ g/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60～120 μ g/kgの範囲で増減時の止血効果は、著効31.2%，有効26.8%，やや有効38.9%，無効3.2%，総有効率（有効以上）58.0%（91/157出血）。投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%，有効47.5%，やや有効7.5%，無効2.5%，総有効率（有効以上）90.0%（36/40出血）

④本試験では副作用は認められなかった ⑤海外第Ⅲ相試験〔軽度～中等度の出血に90 μ g/kg投与（在宅治療）〕 ⑥本試験で、少なくとも本剤を1回投与されたインヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者計60例の内、有効性評価の基準を満たした52例614出血について有効性解析結果を示す。これらの出血において、原則として90 μ g/kgを3時間ごとに1～3回投与、止血後効果を維持するために更に1回投与時の止血効果は次表のとおり

②その他の副作用

	有効	やや有効	無効	評価なし
合計	92.2% (566/614出血)	5.0% (31/614出血)	1.8% (11/614出血)	1.0% (6/614出血)
軽度	95.4% (228/239出血)	2.9% (7/239出血)	1.3% (3/239出血)	0.4% (1/239出血)
中等度	90.1% (338/375出血)	6.4% (24/375出血)	2.1% (8/375出血)	1.3% (5/375出血)
関節内	92.2% (452/490出血)	4.9% (24/490出血)	1.6% (8/490出血)	1.2% (6/490出血)
筋肉内	92.2% (107/116出血)	5.2% (6/116出血)	2.6% (3/116出血)	0
皮膚 粘膜	83.3% (5/6出血)	16.7% (1/6出血)	0	0
部位 不明	100% (2/2出血)	0	0	0

①本試験において、安全性解析対象とされた60例中13例（21.7%）に32件の副作用が認められ、その主なものは、関節出血（13件）及び疼痛（5件）
 ③海外第Ⅲ相試験〔軽度～中等度の出血に270 μ g/kg単回投与（在宅治療）〕：インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者を対象に90 μ g/kgの3回投与（標準投与法）と270 μ g/kgの単回投与（単回投与法）を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施
 ⑦有効性は次表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した

投与群/指標	止血の成功※1	止血有効率※2
標準投与法群	85.7%（18/21出血）	70%（14/20出血）
単回投与法群	90.5%（19/21出血）	65%（13/20出血）

※1：48時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合。
 ※2：全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

①本試験において、副作用は認められなかった
 ④海外第Ⅲ相試験〔軽度～中等度の出血に270 μ g/kg単回投与（在宅治療）〕：インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者を対象に、本剤の標準投与法、単回投与法及び活性化型プロトロンビン複合体製剤（APCC）75U/kgの単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験（本剤投与法については二重盲検）を実施
 ⑦有効性は次表に示した指標で評価。9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、単回投与群でAPCCの単回投与群よりも有意に低かった（p=0.032）。全般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3群間に有意差はなかった

投与群/指標	追加止血薬の投与※3	止血有効率※4
標準投与法群	9.1%（2/22出血）	54.5%（12/22出血）
単回投与法群	8.3%（2/24出血）	37.5%（9/24出血）
APCC単回投与群	36.4%（8/22出血）	27.3%（6/22出血）

※3：9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合。
 ※4：全般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

①本試験において、副作用は認められなかった
 ③海外第Ⅲ相試験（重篤な出血）：インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血（CNS出血）で、90 μ g/kgを止血するまで2時間ごとに静注（必要に応じて120 μ g/kgまで増量）。止血後は必要に応じて3～4時間ごとに投与継続
 ⑦止血効果は、有効90.9%（10/11出血）、無効9.1%（1/11出血）。11例中1例（1出

血）は、投与に関係なく死亡
 ④本試験において、11例中1例に1件の副作用（治療効果減弱）が認められた
 ④海外第Ⅲ相試験（手術時）：手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例（大手術6例、小手術8例）に、90 μ g/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2～6時間ごとに投与を継続
 ⑦止血効果の判定で、有効又はやや有効と判定された症例及びその割合は次のとおり。大手術では手術中から手術後4日まで100%（6/6）、5日で83%（5/6）。小手術では手術中が88%（7/8）、手術後0時間から5日まで100%（8/8）
 ④前記患者14例中3例に副作用が認められた。1例に血腫（歯ぐき及びへそ等）、軽度の吐血、メレナ並びに鼻出血、1例にカテーテル挿入部位の腫脹を伴った軽度の浮腫、及び1例に線溶活性の軽度の上昇（フィブリン分解物の上昇）が報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった
 ②先天性第Ⅶ因子欠乏症
 ④国内使用経験
 ⑦(1)公表文献の13例において10～35 μ g/kgを2～8時間ごと（その後は適宜延長）に投与時の有効率100%（2）13例中1例で臨床検査値異常（血小板減少、フィブリノーゲン上昇、血清FDP上昇、軽度のAST及びALT上昇）の副作用が認められた
 ④(1)製造販売後調査の7例（手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例）で、16～35 μ g/kg投与時の有効率100%。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複（先天性第Ⅶ因子欠乏症承認時）
 (2)国内で製造販売後に実施された使用成績調査において、第Ⅶ因子欠乏症患者13例に本剤が投与されたが、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、17例中3例（17.6%）に8件の副作用が認められ、その主なものは臨床検査値異常（使用成績調査及び特定使用成績調査終了時）
 ⑥海外6ヵ国における緊急使用プログラム
 ⑦先天性第Ⅶ因子欠乏症患者を対象とした海外6ヵ国における緊急使用プログラムの32例（手術26件、出血エピソード43出血）で、推奨用法・用量として15～30 μ g/kg（実投与量6～98 μ g/kg、中央値22 μ g/kg）を4～6時間ごとに投与時、手術時の出血では96%（25/26）、出血エピソードでは86%（37/43出血）が有効
 ④本剤との関連性が疑われる副作用は4例4件（抗第Ⅶ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧）
 ③グラントzman血小板無力症：海外使用経験
 ③海外14ヵ国、37施設から、本剤が投与されたグラントzman血小板無力症（ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む）の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて80 μ g/kg以上を2.5時間以内の投与間隔で3回以上反復投与した場合、投与後48時間以内に止血できた出血エピソードの割合は78.0%（32/41）
 ⑥重篤な副作用として、2件の血栓症（肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓）が報告された

【薬効薬理】作用機序：本剤が含有する遺伝子組換え活性化型血液凝固第Ⅶ因子が、損傷部位において組織因子と複合体を形成し、第Ⅹ因子を活性化させることによるものと考えられている
 ②止血効果（*in vitro*）：第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮。抗第Ⅷ因子抗体の投与で血友病Aを誘発させたウサギ又は、血友病A及びBのイヌで、本剤により出血時間が改善。うっ血ウサギでは、本剤により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノーゲンに影響は認められなかった

【性状】 エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）は無色の液である。406個のアミノ酸からなる糖蛋白質。本剤はヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌されたエプタコグアルファ（遺伝子組換え）を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造（培養）工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。更に製造（精製）工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している

【保険通知】 平成26年12月11日保医発1211第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について ノボセブンHI静注用1mgシリンジ、同2mgシリンジ、同5mgシリンジ及び同8mgシリンジ

①本製剤は、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子のインヒビターを保有する患者の出血抑制に使用するものであり、予防的に使用

するものではないこと ②本製剤の使用に当たっては、前記インヒビターを保有することの確認が前提であり、インヒビター力価の測定された年月日及び力価を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること ③本製剤の使用上の注意において、「本剤は過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。」及び「在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること ④本製剤は、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ⑤本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること