

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：24ヵ月

承認番号 22700AMX00661000

販売開始 2015年8月

遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤
カトリデカコグ（遺伝子組換え）処方箋医薬品[※]**ノボサーティーン** 静注用 2500

NovoThirteen® for i.v. Injection

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

1 バイアル中

有効成分	カトリデカコグ(遺伝子組換え)	16.80mg ^{※1)}
添加剤	塩化ナトリウム	9.28mg
	精製白糖	185.6mg
	ポリソルベート20	0.32mg
	L-ヒスチジン	9.92mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
添付溶解液 (1 バイアル中)	日本薬局方 注射用水	3.2mL

本剤の活性は、国際単位 (IU) で表す。

注) 調製時の損失を考慮し、過量充てんされている。添付溶解液 3.2mLで溶解後の溶液3.0mL中に含まれるカトリデカコグ(遺伝子組換え)は15.0mg (2500IUに相当)である。

本剤は酵母を用いた遺伝子組換え技術により製造される。

3.2 製剤の性状

性状	本剤は、白色の塊である。添付溶解液3.2mLに溶かすとき、無色澄明の液となる。
pH	7.5～8.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8～1.2

4. 効能又は効果

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 血液凝固第XIII因子の活性測定、免疫学的測定、遺伝子検査などの適切な検査方法で先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者と診断すること。
- 5.2 定期的な投与を行わない症例を対象として、急性出血に対する出血時治療の効果を検討した臨床試験は実施していない。
- 5.3 後天性血液凝固第XIII因子欠乏患者(第XIII因子自己抗体など)には投与しないこと。第XIII因子の生物活性が失活し、本剤の効果が得られないことがある。

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

体重1kg当たり35国際単位を4週ごとに定期的に投与する。

なお、出血時に投与する場合、体重1kg当たり35国際単位を投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 出血時には、本剤の投与を行う前に、他の治療法を十分勘案すること。やむを得ない場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

- 7.2 出血時に投与する場合、本剤の投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、他の治療法に切り替えること。出血時の使用経験は限られている。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者に関する十分な知識・治療経験を有する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XIII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や、予想した血漿第XIII因子レベルに達しない等の臨床検査所見が認められた場合には、インヒビターの発生を疑い、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。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 血栓塞栓症のリスクのある患者

血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある。本剤の効果によりフィブリンが安定化される。

9.1.3 血液凝固第XIII因子Bサブユニット欠乏患者

本剤の血中半減期が著しく短縮し、投与後早期に第XIII因子活性が低下する可能性がある。[9.3参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤が有効でないことがある。血液凝固第XIII因子Bサブユニットが欠乏している可能性がある。[9.1.3参照]

9.5 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こと。

9.6 授乳婦

授乳中の患者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こと。

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）

そう痒、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満
血液		白血球減少、好中球減少、Dダイマー増加
その他	非中和抗体陽性	頭痛、四肢痛、注射部位疼痛、関節痛、ALP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。

- 14.1.2 本剤に添付の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)。
- 14.1.3 投与量が少ないことにより薬液の分取が困難な場合は、本剤を添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0mL で希釈することができる。希釈後の溶液 1mL 中には、カトリデカコグ(遺伝子組換え)として 1.8mg (300IUに相当)が含まれる。
- 14.1.4 他の製剤と混注しないこと。
- 14.1.5 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用できないときに、2～8℃で保存する場合は 24時間以内に、30℃以下で保存する場合は 3時間以内に使用すること。これらの保存条件を超える場合は、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

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。

15. その他の注意

15.2 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、本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤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¹⁾。本剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤は併用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における薬物動態

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者に本剤 35IU/kg を4週間ごとに投与し、定常状態における薬物動態プロファイルを評価した。血液凝固第XIII因子活性の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。(外国人データ)

C _{max} (IU/mL) n=23	C _{trough} (IU/mL) n=21	AUC _{0-28days} (IU・h/mL) n=19	t _{1/2} (days) n=20	CL (mL/h/kg) n=19	V _{ss} (mL/kg) n=19
0.89±0.20	0.17±0.06	241±48.9	14.1±3.4	0.15±0.03	74.3±25.5

平均±SD

16.1.2 小児先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における薬物動態

小児(1～6歳未満)の先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者6例に本剤 35IU/kg を単回投与したときの血液凝固第XIII因子活性の消失半減期は約 15日(範囲: 10～25日)であった³⁾。(外国人データ)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第III相試験

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者41例を対象として、本剤 35IU/kg を4週ごとに52週間、定期的に投与したときの止血効果を評価した。本試験において、本剤による定期的な投与中、5件の血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血が4例の患者に認められた。血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする平均出血率は 0.138回/人・年であった。プライマリーエンドポイントの解析において、年齢で調整した出血率は 0.048回/年(95%信頼区間: 0.009～0.250、試験対象患者の平均年齢 26.4歳に調整したモデルによる推定値)であった。副作用は 41例中9例(22.0%)に13件認められ、抗体検査陽性(中和作用なし)4件、誤用量投与3件、白血球減少症、好中球減少症、注射部位疼痛、フィブリンDダイマー増加、四肢痛及び頭痛の各1件であった⁴⁾。

17.1.2 国際共同第III相試験

先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者を対象として、本剤 35IU/kg を4週ごとに定期的に長期投与したときの止血効果を評価した。本試験には、主要試験に参加

した被験者に加え新たな患者も組み入れられ、日本人5例を含む60例が参加した。日本人被験者が52週間の試験期間を終了した時点で行った中間解析結果を以下に示す。

試験期間中の本剤の曝露(60例で2157回の投与)は、168人・年に相当する。試験期間中、7件の血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血が6例の患者に認められた。血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする平均出血率は 0.042回/人・年であった。年齢で調整した出血率は 0.015回/年(95%信頼区間: 0.003～0.072、試験対象患者の平均年齢 31.0歳に調整したモデルによる推定値)であった。本剤の出血時投与の有効性は、血液凝固第XIII因子含有製剤による治療を必要とする出血7件のうち1件(最終投与の24日後に発現した外傷に起因する筋肉内出血)で検討された。本剤 2255IU(約 34.7IU/kg)の単回投与による止血効果は「著効」と評価された。日本人被験者に、治療を必要とする出血は認められなかった。

副作用は60例中6例(10.0%)に7件認められ、白血球減少症、直腸出血、誤用量投与、四肢損傷、過量投与、ALP増加及び関節痛の各1件であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血液凝固第XIII因子(FXIII)Aサブユニットは、血漿中で担体分子であるFXIII Bサブユニットと結合してヘテロテトラマー(A₂B₂)を形成すると、半減期が延長する^{5)～8)}。カルシウムの存在下でトロンピンにより活性化すると、FXIII Bサブユニットから解離し、フィブリン分子及び他のたん白質を架橋結合させ、フィブリン塊の機械的強度及び線溶抵抗性を高め、損傷組織への血小板及びフィブリン塊の接着を強固にする^{9)～12)}。

本剤は、遺伝子組換えヒトFXIII Aサブユニット2個からなるホモダイマーであるため、ヒトFXIII Aサブユニットと同様の薬理作用を示すことが期待される。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: カトリデカコグ(遺伝子組換え)

(Catridecacog (Genetical Recombination)) (JAN)

本質: カトリデカコグは、731個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第XIII因子Aサブユニット2個から構成されるたん白質である。

分子式及び分子量:

2量体: C₇₄₁₆H₁₁₄₇₀N₂₀₂₆O₂₂₂₂S₅₆: 166,356.30

単量体: C₃₇₀₈H₅₇₃₅N₁₀₁₃O₁₁₁₁S₂₈: 83,178.15

20. 取扱い上の注意

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、本剤を投与した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での試験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

ノボサートン静注用 2500×1バイアル

(日本薬局方 注射用水 3.2mL 添付)

23. 主要文献

- 社内資料: Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates
- Carcao M, et al.: Thromb Haemost. 2018; 118: 451-60

- 3) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験(F13CD-3760) (2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.8)
- 4) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験(F13CD-1725) (2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.6)
- 5) Radek JT, et al. : Biochemistry. 1993 ; 32 (14) : 3527-34
- 6) Yorifuji H, et al. : Blood. 1988 ; 72 : 1645-50
- 7) Ichinose A, : Thromb Haemost. 2001 ; 86 : 57-65
- 8) Reynolds TC, et al. : J Thromb Haemost. 2005 ; 3 : 922-8
- 9) Muszbek L, et al. : Thromb Res. 1999 ; 94 : 271-305
- 10) Liu W, et al. : Science. 2006 ; 313 : 634
- 11) Nielsen VG, et al. : Anesth Analg. 2004 ; 99 : 120-3
- 12) Ichinose A, : Int J Hematol. 2012 ; 95 : 362-70

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

ノボサーティーン®、NovoThirteen®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

