

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

kmb

KMバイオロジクス株式会社



血漿分画製剤
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子

薬価基準収載



ノバクト[®]M

500単位
1000単位
2000単位
静注用

献血

特定生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

Novact[®]M I.V. Injection 500 units, 1000 units, 2000 units

目次

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | 開発の経緯 | 3 |
| 2 | 特徴 | 4 |
| | ノバクト [®] M静注用 500単位、1000単位、2000単位の特徴 | 4 |
| | 製造方法 | 5 |
| | ウイルス安全対策について | 6 |
| | 溶解方法 | 10 |
| 3 | 製品情報（ドラッグインフォメーション） | 11 |
| | 3. 組成・性状 | 11 |
| | 4. 効能・効果 | 12 |
| | 5. 効能・効果に関連する注意 | 12 |
| | 6. 用法・用量 | 12 |
| | 8. 重要な基本的注意 | 12 |
| | 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 13 |
| | 11. 副作用 | 14 |
| | 14. 適用上の注意 | 14 |
| 4 | 臨床成績 | 15 |
| | 国内第Ⅲ相試験（血友病B患者に対する止血効果：長期多回投与試験） | 15 |
| 5 | 薬物動態 | 17 |
| | 生体内回収率及び血中半減期 | 17 |
| | 分布 | 17 |
| | 排泄 | 17 |
| 6 | 薬効薬理 | 18 |
| | 作用機序 | 18 |
| | 非臨床試験 | 18 |
| 7 | 安全性薬理試験及び毒性試験 | 19 |
| | 安全性薬理試験 | 19 |
| | 毒性試験 | 20 |
| | その他の特殊毒性 | 21 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8 | 製剤学的事項 | 23 |
| | 製剤の各種条件下における安定性 | 23 |
| | 溶解後の安定性 | 23 |
| | 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 23 |
| 9 | 取扱い上の注意 | 24 |
| | 取扱い上の注意 | 24 |
| | 有効期間又は使用期限 | 24 |
| | 貯法・保存条件 | 24 |
| 10 | 包装 | 25 |
| 11 | 関連情報 | 26 |
| | 承認番号等 | 26 |
| | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 26 |
| | 再審査期間 | 26 |
| 12 | 主要文献 | 27 |
| 13 | 製造販売業者及び販売業者の氏名又は名称及び住所 （文献請求先及び問い合わせ先を含む） | 28 |
| | 製造販売元 | 28 |
| | 販売元 | 28 |
| | 文献請求先及び問い合わせ先 | 28 |
| 14 | 作成又は改訂年月 | 29 |

血友病B患者の止血管理は、血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の開発により大量投与が可能となり、大幅な改善がなされた。しかし、血液凝固因子製剤によるHIV感染の問題を契機として、血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤が以前から有していた問題点が改めて指摘されるようになった。血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤は、血友病B患者の止血管理に必要な第Ⅸ因子以外にも第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子やその活性型凝固因子も含んでおり、血栓形成ならびに播種性血管内凝固症候群（Disseminated Intravascular Coagulation: DIC）発生の危険性が指摘されている¹⁾。また、HIV抗体陰性者においても免疫能の低下が起きていることが報告され、生涯投与を余儀なくされる患者にとって製剤中に存在する夾雑たん白質による免疫機能への影響が指摘されている²⁾。HIV感染の問題は、加熱処理製剤³⁾が1986年から使用されるようになり、完全に回避されるようになったが、肝炎感染の問題は完全には解決できず、製剤の加熱処理条件によってはその不活化条件が完全とはいえず、感染の危険性が残されている⁴⁾。

このため、本剤は、モノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティクロマトグラフィーを利用して血液凝固第Ⅸ因子を特異的に精製することにより夾雑たん白質を除き、血栓性疾患の危険性、免疫系へ及ぼす影響を低減し、また、イムノアフィニティクロマトグラフィー、ウイルス除去膜ろ過、65℃96時間の乾燥加熱によりウイルスの除去・不活化処理を行い製剤の高純度化と安全性の更なる向上を図った製剤である⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

また、利便性を向上させるために、2008年7月に貯法を「30℃以下に凍結を避けて保存」に変更した。

その後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を2009年7月に取得し、新販売名を「ノバクト[®]M注射用250」「ノバクト[®]M注射用500」「ノバクト[®]M注射用1000」とした。

2009年8月に有効成分である第Ⅸ因子を国際単位による表示とする製造販売承認申請を行い、2010年6月に新販売名「ノバクト[®]M静注用400単位」「ノバクト[®]M静注用800単位」「ノバクト[®]M静注用1600単位」として承認を受け、2010年11月に薬価収載された。

2012年12月「ノバクト[®]M静注用800単位」「ノバクト[®]M静注用1600単位」の溶剤を半分量に変更する製造販売承認申請を行い2013年10月に承認を受けた。さらに、利便性を向上させるために有効成分を高濃度にしたノバクト[®]M静注用500単位、ノバクト[®]M静注用1000単位、ノバクト[®]M静注用2000単位の製造販売承認申請を行い、2015年2月に承認を受けた。

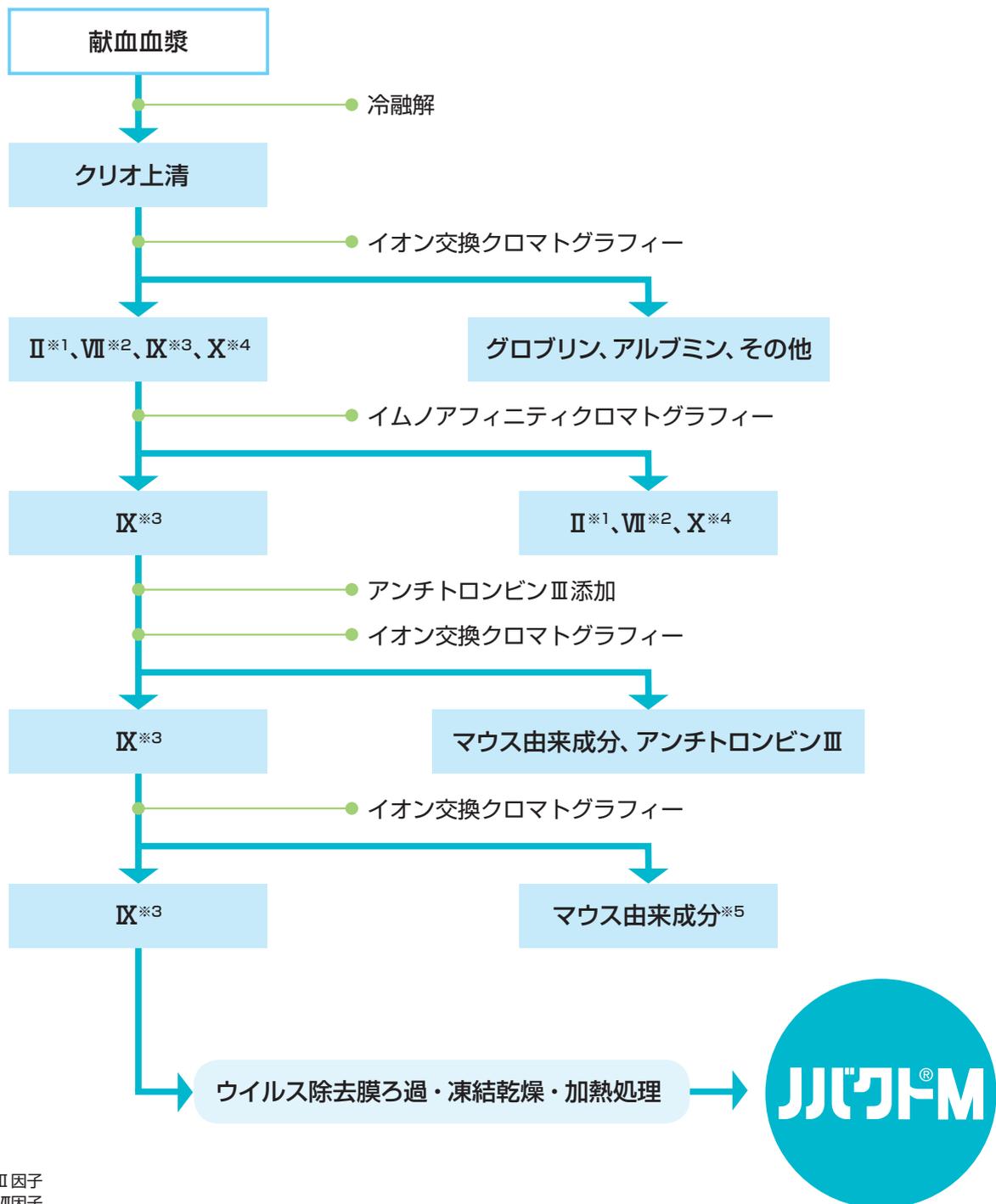
2

特徴

川クド[®]M 静注用 500単位 1000単位 2000単位 の特徴

- 1 国産技術で初めて開発されたモノクローナル抗体精製加熱第Ⅸ因子製剤である。
- 2 国内献血由来血漿を原料として製造している。
- 3 モノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティクロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーによる夾雑たん白質の除去処理を施している⁵⁾。
- 4 イムノアフィニティクロマトグラフィー、ウイルス除去膜ろ過によりウイルスを除去し、さらに65℃ 96時間の乾燥加熱によるウイルス不活化処理を施している⁶⁾。
- 5 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。
- 6 重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）が起こることがある。
主な副作用として、発熱、顔面潮紅、蕁麻疹、悪寒、腰痛等（いずれも頻度不明）が起こることがある。
（電子化された添付文書の副作用及び重要な基本的注意を参照）

製造方法



※1 第Ⅱ因子
※2 第Ⅶ因子
※3 第Ⅸ因子
※4 第Ⅹ因子
※5 抗血液凝固第Ⅸ因子モノクローナル抗体

ウイルス安全対策について

1 概要

本剤の製品化にあたっては、ウイルス等感染因子の混入を防ぐため、次のステップで安全対策を実施している。

日本赤十字血液センター

問診・採血・検査

① 問診

原材料となる献血の採取前に問診を行い、感染症罹患／既往歴、海外渡航歴、輸血／移植歴等を確認し、HIV、肝炎ウイルス、異常プリオン等感染因子の混入を制限する。

② 各種検査

ALTや抗原・抗体検査(HBs抗原、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体、抗HTLV-1抗体、梅毒トレポネーマ抗体、ヒトパルボウイルスB19抗原)を行い、各種病原体の混入リスクを低減する。

③ 核酸増幅検査(個別NAT)

個別の試験血漿でNAT(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA)を実施し、ウイルスの混入リスクをさらに低減する。

貯留保管

④ 貯留保管

検査に合格した血漿はすぐに使用せず、一定期間保管する。この間に、供血者自身の感染疑いが生じた場合、又は血液製剤の投与によりウイルス感染の疑いが出た場合は、その供血者から採取された血漿は原料から排除される。

KMバイオロジクス

プールした
試験血漿検査

① プールした試験血漿^{※1}の核酸増幅検査(NAT)

プールした試験血漿でNAT(HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA)を実施し、各ウイルスの混入リスクを低減する。

製造開始時

② プールした原料血漿^{※2}の核酸増幅検査(NAT)

原料血漿投入直後にNAT(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA)を実施する。

クロマトグラフィー

③ イムノアフィニティクロマトグラフィーによるウイルス除去

ウイルス除去膜
(15nm)

④ ウイルス除去膜(15nm)によるウイルス除去

乾燥加熱(65℃ 96時間)

⑤ 乾燥加熱(65℃ 96時間)処理によるウイルス不活化

最終製品

⑥ 核酸増幅検査(NAT)

再度、NAT(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA)を実施し、最終製品において検出されないことを確認する。

※1 日本赤十字社から血漿を受入後、KMバイオロジクス株式会社で一定人数分の血漿を集めたもので実施

※2 KMバイオロジクス株式会社の製造工程において、規定量の血漿を製造タンクにプールしたもので実施

2 核酸増幅検査(NAT)

- NATは、ウイルスを構成する核酸(DNA又はRNA)の一部を多量に増幅し、ウイルスの有無を検出する検査である。ウイルスに対する抗体が体内に産出される前に、微量のウイルスを検出しウィンドウ期^{※1}を短縮できる高感度の検査である。
- 本剤については、原料血漿、製造開始時(プールした原料血漿)、最終製品の3段階で5種のウイルス(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA及びヒトパルボウイルスB19-DNA)のNATを実施している。
- 原料血漿のNATによるスクリーニングで、製造へ投入する前の段階で感染性のある血漿の混入リスクを低減する。

※1 感染してから抗原や抗体が検出できる量になる前の期間

NATの実施状況

| | 原料血漿 | | プールした原料血漿 ^{※4} | 最終製品 |
|----------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | 個別 ^{※2} | プールした試験血漿 ^{※3} | | |
| HBV-DNA | ○ | | ○ | ○ |
| HCV-RNA | ○ | | ○ | ○ |
| HIV-RNA | ○ | | ○ | ○ |
| HAV-RNA | | ○ | ○ | ○ |
| ヒトパルボウイルス B19-DNA | | ○ | ○ | ○ |

※2 日本赤十字社で献血者1人分の血液ごとに実施

※3 日本赤十字社から血漿を受入後、KMバイオロジクス株式会社で一定人数分の血漿を集めたもので実施

※4 KMバイオロジクス株式会社の製造工程において、規定量の血漿を製造タンクにプールしたもので実施

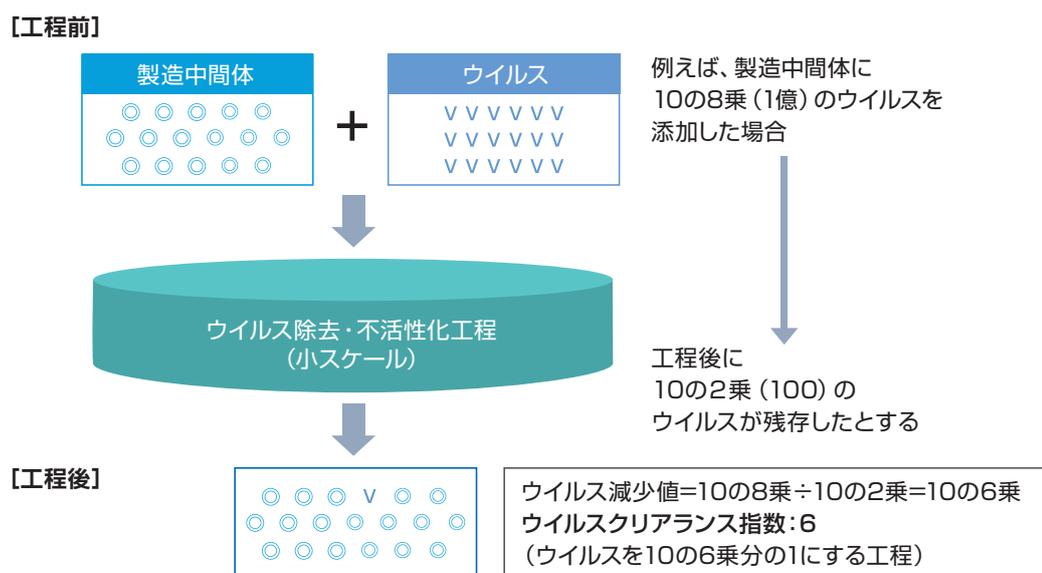
3 ウイルスクリアランス試験

血漿分画製剤のウイルス等安全対策の1つに製造工程におけるウイルスの除去及び不活化があるが、この除去及び不活化の効果を評価する試験をウイルススクリアランス試験という。

実験室において、対象となる工程を縮小した模擬工程に実際にウイルスを添加し、どの程度のウイルスが除去や不活化されるのかを評価する。算出されたウイルスの減少値を対数で表したものをウイルススクリアランス指数という。

個々の製造工程で得られたウイルススクリアランス指数を合計したものを総ウイルススクリアランス指数という。

■ 試験実施例



特徴

本邦では、血漿分画製剤のウイルス安全対策に関して以下の通知が出されている。

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月07日)(薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号)(厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知)

■ 以下本文より一部抜粋

1. 血漿分画製剤(以下「製剤」という。)の製造前には、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省令第210号)第2の2の(6)の規定に則り、その原血漿について、ウイルス(HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。)のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。
2. 副作用等の報告(薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。)等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量(理論的な上限値を含む。)が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。
なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNAT*により陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数(ウイルス力価の減少度を対数(log₁₀値)で表したものをいう。以下同じ。)が9以上である製剤(ロット)については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。
3. 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

(1)ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(昭和31年法律第160号)の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2)原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mLの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

KMバイオロジクス株式会社の血漿分画製剤は上記の通知に対応し、核酸増幅検査(NAT)、ウイルスクリアランス試験を実施している。本剤は、HBV、HCVのモデルウイルスとHIVに対して、総ウイルスクリアランス指数9以上を満たしているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

*現在、日本赤十字社ではプールを実施せずドナー1人ごとに調べる個別NATを実施している。

溶解方法

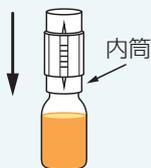
1

製剤バイアル及び溶解液バイアルのキャップを外し、ゴム栓を消毒する。



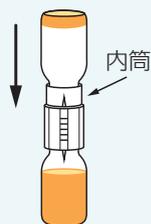
2

溶解液バイアルに注入針を内筒が見えなくなるまで垂直に押し込む。



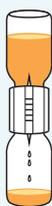
3

逆さにした製剤バイアルを注入針に内筒が見えなくなるまで垂直に押し込む。



4

上下を反対にする。



5

溶解液注入後、注入針を製剤バイアル側に残したまま、空の溶解液バイアルを抜き取る。



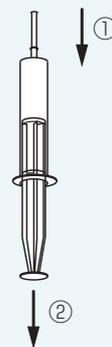
6

製剤バイアルをゆるやかに振盪し、完全に溶解する。



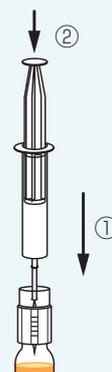
7

①フィルトランをシリンジに付け、
②シリンジの押し子を5mLほど引いておく。



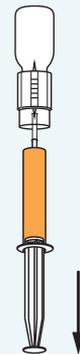
8

①シリンジの押し子を引いたままフィルトランを注入針に深く差し込み、
②押し子を押ししてバイアルに空気を入れる。



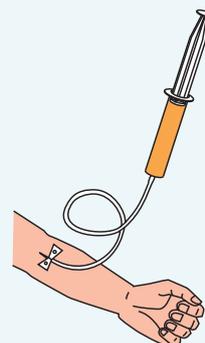
9

押し子を押ししたままバイアルを倒立させ、押し子を押しす力を徐々に緩め、シリンジに薬液を抜き取る。



10

フィルトランからシリンジを抜き取り、翼状針又は注射針に接続し注射する。



3 製品情報(ドラッグインフォメーション)

注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、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こと。

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、1バイアル中の組成は下記のとおりである。

| 販売名 | ノバクトM静注用 500単位 | ノバクトM静注用 1000単位 | ノバクトM静注用 2000単位 |
|------|--|----------------------|----------------------|
| 有効成分 | 血液凝固第Ⅸ因子 500国際単位 | 血液凝固第Ⅸ因子 1000国際単位 | 血液凝固第Ⅸ因子 2000国際単位 |
| 添加剤 | 人血清アルブミン 100mg クエン酸ナトリウム水和物 29mg グリシン 25mg 塩化ナトリウム 37mg pH調節剤 適量 | | |
| 添付溶剤 | 日本薬局方注射用水 5mL | | |

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅸ因子及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国:日本、採血方法:献血)を原材料としている。また、製造工程中で、マウスハイブリドーマ細胞株由来成分(抗人血液凝固第Ⅸ因子モノクローナル抗体)、ブタ由来成分(ヘパリンナトリウム)、及びヒトの血液由来成分(人アンチトロンビンⅢ、採血国:日本、採血方法:献血)を使用している。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ノバクトM静注用 500単位 | ノバクトM静注用 1000単位 | ノバクトM静注用 2000単位 |
|-------------------|---|--------------------|--------------------|
| 性状 | 本剤は白色ないし淡黄色の乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。 | | |
| pH | 6.4 ~ 7.4 | | |
| 浸透圧比 (生理食塩液対比) | 約 1 | | |
| 1mL中の 血液凝固第Ⅸ因子 | 100国際単位 | 200国際単位 | 400国際単位 |

4. 効能・効果

血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。

5. 効能・効果に関連する注意

本剤は「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」であり、「乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体」ではないので、バイパス効果は期待できない。そのため血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを有する患者の出血に対しては使用しないこと。

6. 用法・用量

本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、通常1回血液凝固第Ⅸ因子800～1,600国際単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8. 1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
8. 2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるイムノアフィニティクロマトグラフィー及びウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 8. 2. 1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9. 1. 1、9. 1. 2、9. 5参照]
 8. 2. 2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 8. 2. 3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8. 3 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には、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. 4 大量投与によりDICを起こす危険性を完全には否定できないので観察を十分に行うこと。
- 8. 5 マウスたん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。[9. 1. 3参照]

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 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8. 2. 1参照]

9. 1. 2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8. 2. 1参照]

9. 1. 3 マウスたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

観察を十分に行うこと。[8. 5参照]

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と判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8. 2. 1参照]

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 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| 種類\頻度 | 頻度不明 |
|-------|--------------|
| 過敏症 | 発熱、顔面潮紅、蕁麻疹等 |
| その他 | 悪寒、腰痛 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 【溶解方法】に従い溶解すること。

14.1.2 他の製剤と混注しないこと。

14.1.3 溶解した液を注射器に移す場合、フィルターの付いたセットを用いること。

14.1.4 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.1.5 使用後の残液は再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供の手の届かないところへ保管すること。

14.3.2 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

4 臨床成績

国内第Ⅲ相試験（血友病B患者に対する止血効果：長期多回投与試験）⁷⁾

本試験で使用した製剤は50単位/mL表示の製剤です（旧単位製剤）。
本剤の承認された用法及び用量と異なりますが、承認審査時評価資料のため掲載しております。

7) 齋藤英彦他：基礎と臨床 24(15), 8044, 1990(承認時評価資料)

1. 試験概要

【血友病B患者に対する長期多回投与試験】

- 目的：血友病B患者でその有効性と安全性を評価するために臨床試験を実施
- 試験デザイン：多施設共同、長期多回投与試験
- 対象：血友病B患者30症例
- 症例数：有効性解析対象21症例、安全性解析対象24症例
- 投与方法：関節出血、筋肉出血などの閉鎖性出血と鼻出血、歯肉出血などの開放性出血などに際し本剤を投与した。1バイアル中に血液凝固第Ⅸ因子を500倍（正常人血漿1mL中に含まれる第Ⅸ因子活性を1倍とした値）含有しているものを10mLの注射用水で溶解して使用した。投与量は体重、出血量に応じて適宜増減した。
- 評価項目：止血効果、各種臨床検査値、安全性
- 解析計画：本剤の止血効果及び安全性についての観察期間中の出血（投与回数263回）について集計を行った。
- 止血効果判定基準：止血効果は下記によって判定するが、頭蓋内出血、手術等の重篤な出血の際には下記によらず総合的に判定する。

| 判定 | 止血状況 |
|----|------------|
| 著効 | 2日以内で止血 |
| 有効 | 3～5日で止血 |
| 無効 | 5日以上でも止血せず |

6. 用法・用量：本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、通常1回血液凝固第Ⅸ因子800～1,600国際単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。

2. 患者背景

| 年齢(歳) | 体重(kg) | 性別 | 第Ⅸ因子活性(%) | 第Ⅸ因子インヒビター(BU/mL) | 有効性解析対象 | 安全性解析対象 |
|-------|--------|----|-----------|-------------------|---------|---------|
| 10 | 42 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 7 | 23.2 | 男性 | 1.5 | なし | ○ | ○ |
| 12 | 25 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 13 | 39 | 男性 | 1.5 | なし | ○ | ○ |
| 37 | 40 | 男性 | 2.4 | なし | × | ○ |
| 29 | 46 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 30 | 64 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 2 | 11.3 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 11 | 35 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 11 | 25.5 | 男性 | 0.5 | なし | ○ | ○ |
| 27 | 60 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 12 | 32 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 33 | 87 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 40 | 69.0 | 男性 | <1 | なし | × | ○ |
| 31 | 55 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |

| 年齢 (歳) | 体重 (kg) | 性別 | 第Ⅸ因子活性 (%) | 第Ⅸ因子インヒター (BU/mL) | 有効性解析対象 | 安全性解析対象 |
|-----------|------------|----|---------------|----------------------|---------|---------|
| 19 | 52 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 31 | 60 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 27 | 62.5 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 23 | 55 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 31 | 75 | 男性 | 2 | なし | ○ | ○ |
| 12 | 38 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 41 | 65 | 男性 | <1 | なし | ○ | ○ |
| 17 | 63.5 | 男性 | 5 | なし | ○ | ○ |
| 8 | 28 | 男性 | <1 | なし | × | ○ |

3. 止血効果

著効62.8% (140/223)、有効36.8% (82/223)、無効0.4% (1/223) で、著効と有効をあわせた有効率は99.6% (222/223) であった。

4. 安全性

1) 臨床検査値の変動

24症例の1～17ヵ月間の観察期間中、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査、免疫機能検査、及びウイルス抗体検査で、本剤に起因すると考えられる変動は認められなかった。

| | |
|-----------|---|
| 免疫機能 | 投与前のT ₄ /T ₈ 比が正常であった11症例では、3～15ヵ月間T ₄ /T ₈ 比が正常値を保っていた。 |
| 抗マウスIgG抗体 | 測定できた13症例について、3～12ヵ月間にマウスIgG(抗第Ⅸ因子モノクローナル抗体)に対する抗体産生は認められなかった。 |
| ウイルスマーカー | B型肝炎ウイルスマーカー (HBsAg、HBsAb、HBcAb) や抗HIV抗体、抗ATLV抗体、抗CMV抗体の陽転化は認められなかった。 また、肝障害の既往歴のなかった3症例については、12～15ヵ月間AST(GOT)、ALT(GPT)に異常は認められなかった。 |
| インヒター | 第Ⅸ因子に対する阻止抗体 (インヒター) の産生は認められなかった。 |

2) 副作用

全観察期間を通じて、全症例(24症例)に副作用は認められなかった。

なお、旧単位製剤の再審査終了時においては、総症例104症例中1症例(0.96%)に3件副作用が認められ、その内訳は蕁麻疹、嘔吐、顔面潮紅であった。

生体内回収率及び血中半減期⁷⁾

本試験で使用した製剤は50単位/mL表示の製剤です（旧単位製剤）。
本剤の承認された用法及び用量と異なりますが、承認審査時評価資料のため掲載しております。

血友病B患者20症例に本剤を単回投与した試験において、血液凝固第Ⅸ因子の生体内回収率は平均84.3%（現単位表示の国際単位に換算すると52.7%^{*}）、血中半減期は平均24.0時間であった。

- 対象：男性血友病B患者20症例
- 方法：本剤を単回投与した。1バイアル中に血液凝固第Ⅸ因子を500倍（正常人血漿1mL中に含まれる第Ⅸ因子活性を1倍とした値）含有しているものを10mLの注射用水で溶解して使用した。投与量は患者体重1kg当り50倍を目標に投与した。投与速度は1分間当り2～3mLを目安とし主治医が安全と判断できる速度で輸注した。

^{*}旧単位表示による50単位/mLは、現単位表示の80国際単位/mLに相当するため、見かけ上投与量が増加することに伴い、生体内回収率を国際単位で表示した場合には旧単位表示製剤の平均84.3%を1.6で除した平均52.7%となる。

6. 用法・用量：本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、通常1回血液凝固第Ⅸ因子800～1,600国際単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。

分布（ラット）⁸⁾

¹²⁵I標識した本剤（¹²⁵I標識MC-9）をラットの静脈内に単回投与し、その分布について検討した。静脈内に投与された¹²⁵I標識MC-9の放射活性は肝、腎及び甲状腺を主とした各臓器に分布したが、甲状腺以外の臓器では経時的に低下し、特定の臓器への蓄積傾向は認められなかった。甲状腺の放射活性濃度は他の臓器より著しく高かったが、投与後24時間目をピークとして以後経時的に低下した。

排泄（ラット）⁸⁾

¹²⁵I標識した本剤（¹²⁵I標識MC-9）をラットの静脈内に単回投与し、その排泄について検討した。放射活性は主に尿中に排泄され、尿、糞中への合計排泄量は、投与後24時間後までに投与量の65%、168時間後までに93%であった。

作用機序

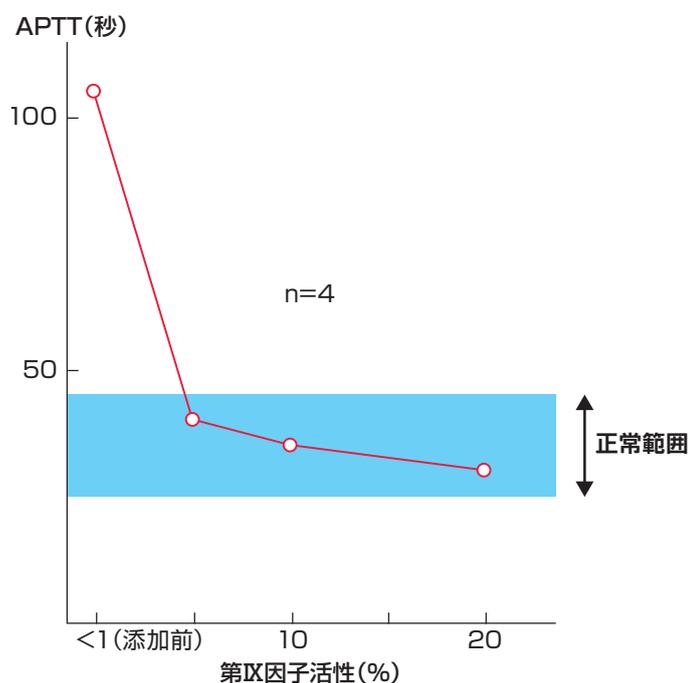
血漿中の血液凝固第Ⅸ因子を補い、出血傾向を抑制する。

非臨床試験

血友病Bに対する凝固時間の補正(*in vitro*)⁹⁾

本剤を血液凝固第Ⅸ因子を欠く血漿に添加し、活性部分トロンボプラスチン時間(Activated Partial Thromboplastin Time; APTT)を測定した結果、第Ⅸ因子活性を5%上昇させるとAPTTは正常範囲である45秒以下に補正された。

このことから、本剤は*in vitro*で凝固補正効果を持つことが確認された。



7 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

1 呼吸・循環器系に対する影響(イヌ)¹⁰⁾

本剤をビーグル犬に静脈内投与し、呼吸・循環器系に及ぼす影響について検討した。100単位/kg及び400単位/kg^{*1}のいずれの投与量においても、呼吸、血圧、心拍数ならびに心電図に影響は認められなかった。

*1 上記の投与量である100単位/kg及び400単位/kgは、国際単位に換算するとそれぞれ160単位/kg、640単位/kgに相当する。

2 血栓形成能(ウサギ)¹⁰⁾

ウサギの耳静脈より本剤を投与し、隔離した静脈中の血塊及び血栓の形成を調べた結果、本剤200単位/kg^{*2}の投与において血栓形成能は認められなかった。

| 投与薬剤 | 投与量 | 試験動物数 | スコア ^{*4} | | | | |
|-------------------|----------|-------|-------------------|---|---|---|---|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 本剤 Lot 001 | 200単位/kg | 3 | 3 | — | — | — | — |
| 本剤 Lot 002 | 200単位/kg | 3 | 3 | — | — | — | — |
| 本剤 Lot 003 | 200単位/kg | 3 | 3 | — | — | — | — |
| 2%アルブミン | 4mL/kg | 3 | 3 | — | — | — | — |
| PCC ^{*3} | 200単位/kg | 3 | — | — | 3 | — | — |

*2 上記の投与量である200単位/kgは、国際単位に換算すると320単位/kgに相当する。

*3 PCC：プロトロンビン複合体製剤

*4 スコア

0：血栓形成を認めず

1：顕微鏡的に数個のフィブリン線維を認める

2：数個の小血塊を形成

3：2個以上の大きい血塊を形成

4：血栓形成

毒性試験

単回投与毒性試験(マウス)¹¹⁾

本剤をマウスに投与可能な最高用量として50mL/kg*投与し、14日間観察した。経口、皮下、静脈内のいずれの投与経路においても死亡例はなく、本剤のLD₅₀は>50mL/kgを示した。また、一般状態及び体重推移に異常は認められず、剖検及び病理組織学的観察でも本剤投与の影響は認められなかった。

| 投与経路 | 投与量 (mL/kg) | マウス死亡数/試験数 | | LD ₅₀ (mL/kg) | |
|------|----------------|------------|------|--------------------------|-----|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 経口 | 50 | 0/10 | 0/10 | >50 | >50 |
| 皮下 | 50 | 0/10 | 0/10 | >50 | >50 |
| 静脈内 | 50 | 0/10 | 0/10 | >50 | >50 |

* 投与量50mL/kgは2500単位/kgに相当する。また2500単位は国際単位に換算すると4000単位に相当する。

その他の特殊毒性

抗原性試験(モルモット)¹²⁾

本剤に混入する可能性のある極微量のマウスIgG成分の抗原性について検討するため、モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー(ASA)試験と受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験を実施した。

① ASA 試験

検体をアジュバントとともに2週間隔で3回モルモットに皮下接種した。3回接種後、2週目にアナフィラキシー誘発抗原としてマウスIgGを静脈内投与し、アナフィラキシー反応を観察した。

本剤を10~1000単位^{*1}投与したモルモットはいずれもアナフィラキシー反応を示さなかった。

| 群 | 感作 | | アナフィラキシー反応 ^{*4} | | | | | | | |
|----|-------------------------------|-----------|--------------------------|-----|---|---|---|----|-----|------|
| | 感作物質 (+FCA ^{*2}) | 用量 /動物 | 誘発物質 (用量=1mg/動物) | 動物数 | - | ± | + | ++ | +++ | ++++ |
| 1 | 本剤 | 10単位 | マウスIgG | 6 | 6 | - | - | - | - | - |
| 2 | 本剤 | 100単位 | マウスIgG | 6 | 6 | - | - | - | - | - |
| 3 | 本剤 | 500単位 | マウスIgG | 6 | 6 | - | - | - | - | - |
| 4 | 本剤 | 1000単位 | マウスIgG | 6 | 6 | - | - | - | - | - |
| 5 | マウスIgG | 10ng | マウスIgG | 5 | 5 | - | - | - | - | - |
| 6 | マウスIgG | 100ng | マウスIgG | 6 | 2 | 1 | 3 | - | - | - |
| 7 | マウスIgG | 1μg | マウスIgG | 6 | - | - | - | - | 1 | 5 |
| 8 | マウスIgG | 10μg | マウスIgG | 6 | - | - | - | 4 | 2 | - |
| 9 | マウスIgG | 50μg | マウスIgG | 6 | - | - | - | 2 | 4 | - |
| 10 | 生理食塩液 | 0.25mL | マウスIgG | 5 | 5 | - | - | - | - | - |
| 11 | BSA ^{*3} | 1mg | BSA | 5 | - | - | - | 1 | 4 | - |

^{*1} 投与量10~1000単位は、国際単位に換算すると、16~1600単位に相当する。

^{*2} フロイント完全アジュバント

^{*3} BSA：ウシ血清アルブミン

^{*4} アナフィラキシー反応の評価

- : 変化なし
- ± : 立毛、掻鼻、挙動不安
- +
- ++ : 上記にそしゃく、咳、くしゃみ加わったもの
- +++ : 上記に呼吸困難、排尿、排便、脱力、チアノーゼ加わったもの
- ++++ : 上記症状が顕著で、けいれん横転するが、死は免れる
- ++++ : 死亡

2 PCA試験

ASA試験において感作した血清をモルモット背部皮内に投与し、感作4時間後にアナフィラキシー惹起物質をエバンスブルー生理食塩液とともに静脈内投与し、感作部の青色斑を測定した。本剤で感作したモルモットはいずれもPCA反応を示さず、アナフィラキシー反応を示さなかった。

| 群 | 感作 | | PCA反応 | | | | | | |
|----|-------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---|---|---|---|---|
| | 感作物質 (+FCA ^{※1}) | 用量 /動物 | 惹起物質 (用量=1mg/動物) | 感作血清 ^{※4} | | | | | |
| | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 本剤 | 10単位 ^{※2} | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 本剤 | 100単位 ^{※2} | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 本剤 | 500単位 ^{※2} | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 本剤 | 1000単位 ^{※2} | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | マウスIgG | 10ng | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | マウスIgG | 100ng | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | マウスIgG | 1 μ g | マウスIgG | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 8 | マウスIgG | 10 μ g | マウスIgG | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 9 | マウスIgG | 50 μ g | マウスIgG | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 10 | 生理食塩液 | 0.25mL | マウスIgG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | BSA ^{※3} | 1mg | BSA | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |

※1 フロイント完全アジュバント

※2 投与量10~1000単位は、国際単位に換算すると、16~1600単位に相当する。

※3 BSA：ウシ血清アルブミン

※4 2匹の動物のうちPCA反応陽性を示した数

8 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は下記のとおりである。

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|------|--------------------|-------------|
| 長期保存試験 | 30℃ | 24ヵ月 ^{※1} | 変化は認められない。 |
| 加速試験 | 45℃ | 6ヵ月 ^{※2} | 変化は認められない。 |
| 苛酷試験 | 65℃ | 28日 ^{※3} | 力価の低下がみられた。 |

※1 試験項目：性状、含湿度、pH、たん白質含量、活性化凝固因子否定、浸透圧比、マウスIgG、無菌、エンドトキシン、力価、血液凝固第Ⅱ、Ⅶ及びⅩ因子否定、不溶性微粒子、不溶性異物、活性化第Ⅸ因子定量試験

※2 試験項目：性状、含湿度、pH、力価、不溶性異物、活性化第Ⅸ因子定量試験

※3 試験項目：性状、含湿度、pH、たん白質含量、浸透圧比、力価、不溶性微粒子、不溶性異物、活性化第Ⅸ因子定量試験

なお、本剤の貯法は30℃以下に凍結を避けて保存、有効期間は製造日から2年である。

溶解後の安定性

本剤の溶解後の安定性(力価)は下記のとおりである。

| 保存条件 | 保存期間 | 試験結果 |
|------|------|------------|
| 室温 | 24時間 | 変化は認められない。 |

ただし、適用上の注意に記載されているように、本剤は溶解後1時間以内に使用すること。

なお、使用後の残液は再使用しないこと。

他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤は、他の製剤と混注しないこと。

9

取扱い上の注意

取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から2年

貯法・保存条件

30℃以下に凍結を避けて保存

包装

〈ノバクトM静注用500単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水 5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏 添付

〈ノバクトM静注用1000単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水 5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏 添付

〈ノバクトM静注用2000単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水 5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏 添付

承認番号等

| | 500単位製剤 | 1000単位製剤 | 2000単位製剤 |
|--------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22700AMX00170 | 22700AMX00171 | 22700AMX00172 |
| 製造販売承認 | 2015年 2月 | | |
| 薬価収載 | 2015年 6月 | | |
| 販売開始 | 2015年11月 | | |
| 再審査結果 | 2002年 9月 | | |

再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2002年9月25日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

再審査期間

6年：1991年10月4日～1997年10月3日(終了)

- 1) 神谷 忠：日本輸血学会雑誌 33(5), 638, 1987
- 2) 池松 正次郎：日本輸血学会雑誌 33(5), 586, 1987
- 3) 秋本 芳則 他：基礎と臨床 20(2), 1019, 1986
- 4) 稲垣 稔 他：臨床血液 29(5), 635, 1988
- 5) 森河 亘 他：基礎と臨床 24(10), 5333, 1990 (承認時評価資料)
- 6) 石原 範之 他：基礎と臨床 24(10), 5339, 1990 (承認時評価資料)
- 7) 齋藤 英彦 他：基礎と臨床 24(15), 8044, 1990 (承認時評価資料)
- 8) 松井 元：基礎と臨床 24(10), 5361, 1990 (承認時評価資料)
- 9) 社内資料：薬効作用に関する資料 (承認時評価資料)
- 10) 志垣 隆通 他：基礎と臨床 24(10), 5355, 1990 (承認時評価資料)
- 11) 志垣 隆通 他：基礎と臨床 24(10), 5351, 1990 (承認時評価資料)
- 12) 社内資料：抗原性試験 (承認時評価資料)

製造販売元

名称 KMバイオロジクス株式会社
住所 熊本県熊本市北区大窪一丁目6番1号

プロモーション提携

名称 一般社団法人 日本血液製剤機構
住所 東京都港区芝浦3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先

名称 KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口
住所 熊本市北区大窪一丁目6番1号
電話 0120-345-724

名称 一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
住所 東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

14 作成又は改訂年月

2025年4月改訂

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号
【資料請求先】くすり相談窓口 ☎ 0120-345-724

プロモーション提携
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1
〈文献請求先及び問い合わせ先〉くすり相談室

MR-NOV-002HE
2025年4月改訂
NO0102-250408