

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)

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)

ノボサーティーン® 静注用 2500

NovoThirteen® for i.v. Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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
一般名	和名:カトリデカコグ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Catridecacog (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2015年 3月26日 薬価基準収載年月日: 2015年 5月20日 販売開始年月日: 2015年 8月27日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp

本IFは2025年7月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	5	9. 透析等による除去率	20
1. 開発の経緯	5	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製品の治療学的特性	5	11. その他	20
3. 製品の製剤学的特性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	1. 警告内容とその理由	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	2. 禁忌内容とその理由	21
6. RMPの概要	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
II. 名称に関する項目	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
1. 販売名	7	5. 重要な基本的注意とその理由	21
2. 一般名	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
3. 構造式又は示性式	7	7. 相互作用	22
4. 分子式及び分子量	7	8. 副作用	22
5. 化学名（命名法）又は本質	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	10. 過量投与	23
III. 有効成分に関する項目	8	11. 適用上の注意	23
1. 物理化学的性質	8	12. その他の注意	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	1. 薬理試験	26
IV. 製剤に関する項目	9	2. 毒性試験	27
1. 剤形	9	X. 管理的事項に関する項目	29
2. 製剤の組成	9	1. 規制区分	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	2. 有効期間	29
4. 力価	9	3. 包装状態での貯法	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	4. 取扱い上の注意点	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 患者向け資材	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	7. 国際誕生年月日	29
9. 溶出性	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	29
10. 容器・包装	10	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
11. 別途提供される資材類	11	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	29
12. その他	11	11. 再審査期間	29
V. 治療に関する項目	12	12. 投薬期間制限に関する情報	29
1. 効能又は効果	12	13. 各種コード	29
2. 効能又は効果に関連する注意	12	14. 保険給付上の注意	29
3. 用法及び用量	12	XI. 文献	30
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 引用文献一覧	30
5. 臨床成績	14	2. その他の参考文献	30
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XII. 参考資料	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 主な外国での発売状況	31
2. 薬理作用	18	2. 海外における臨床支援情報	33
VII. 薬物動態に関する項目	19	XIII. 備考	36
1. 血中濃度の推移	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の関連資料	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		

略 語 集

略 語	略 語 内 容
ALP	アルカリフォスファターゼ
FXIII	血液凝固第XIII因子
IU	国際単位
rFVIIa	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤又はエクタコグアルファ(遺伝子組換え)
rFXIII	遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤又は本薬;カトリデコグ(遺伝子組換え)
rFXIIIa ^o	非たん白分解性活性型の本薬
RMP	Risk Management Plan、医薬品リスク管理計画書
t-PA	組織プラスミノゲン活性化因子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

先天性血液凝固第XIII因子 (FXIII) 欠乏症は、FXIIIの量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる常染色体劣性の希少な出血性疾患である。重篤な出血症状を呈する場合があります。FXIII欠乏症に関連する臨床症状を有するすべての患者に、FXIIIの定期補充療法が広く推奨されている¹⁾。

先天性FXIII欠乏症には、欠乏しているサブユニットの種類により、FXIII Aサブユニット欠乏症とFXIII Bサブユニット欠乏症があり、先天性FXIII欠乏患者の大多数(95%以上)は、酵素活性部位を有するAサブユニットを欠乏するFXIII Aサブユニット欠乏患者と考えられている²⁾。

本邦における先天性FXIII欠乏患者は、68例(厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成26年度報告書, 公益財団法人エイズ予防財団, 2015)又は52例(血液製剤調査機構だよりNo.138, 公益財団法人 血液製剤調査機構, 2013)と報告されている。

デンマークのノボ ノルディスク社は、この希少であるが重大な出血性疾患に対する安全かつ有効な補充療法を提供するため、ヒトあるいは動物由来の原材料を使用せず、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 生産菌系で遺伝子組換え技術を用いて産生される遺伝子組換え血液凝固第XIII因子 (rFXIII) カトリデカコグ (遺伝子組換え) の製剤[製品名: ノボサーティーン® 静注用2500 (以下、「本剤」)]を開発した。

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。

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^{3),4),5),6)}。カルシウムの存在下でトロンビ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^{7),8),9),10)}。

本剤は、ヒト内因性FXIII Aサブユニットホモダイマーと構造的に同一であり、同様の薬理作用を示すことが期待される。

先天性FXIII Aサブユニット欠乏症患者における本剤の臨床開発は2003年に開始され、2012年7月にカナダにおいて最初に承認を取得し、欧州連合及び米国では、それぞれ2012年9月及び2013年12月に承認を取得した。本邦では、2014年8月29日に承認申請を行い、2015年3月26日、「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」の効能又は効果にて承認された。

なお、本剤は、2014年5月13日に対象疾病「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」に対し、希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

○本剤の有効成分: カトリデカコグ (遺伝子組換え) は、ヒト又は動物由来の原材料を使用せず、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 生産菌系で遺伝子組換え技術を用いて産生される(「IV. 2. 製剤の組成」の項参照)。

○本剤は遺伝子組換えヒト血液凝固第XIII因子Aサブユニット2個からなるホモダイマーであるため、内因性の血液凝固第XIII因子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(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)。

○4週ごとの定期投与により、先天性FXIII欠乏患者の出血傾向を抑制する(「V. 5. 臨床試験」の項参照)。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

2) 国内での治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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・中和抗体の発現 ・ショック、アナフィラキシー ・塞栓及び血栓症の事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査(NN1841-4211)
有効性に関する調査・試験の概要
使用成績調査(NN1841-4211)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化計画の概要
追加のリスク最小化活動
該当なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノボサーティーン®静注用2500

(2) 洋名

NovoThirteen® for i.v. Injection

(3) 名称の由来

NovoThirteen : “Novo Nordisk社が開発したfactor Thirteen製剤”より

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

カトリデカコグ(遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Catridecacog (Genetical Recombination) (JAN)

catridecacog (INN)

(3) ステム

血液凝固因子: -cog

3. 構造式又は示性式

[アミノ酸配列]

```
SETSRTAFGG RRAVPPNNSN AAEDDLPTVE LQGVVPRGVN LQEFLNVTSV  
HLFKERWDTN KVDHHTDKYE NNKLIVRRGQ SFYVQIDFSR PYDPRRDLFR  
VEYVIGRYPQ ENKGTIIPVP IVSELQSGKW GAKIVMREDR SVRLSIQSSP  
KCIIVGKFRMY VAVWTPYGV LRTSRNPETDT YILFNPCED DAVYLDNEKE  
REEYVLNDIG VIFYGEVNDI KTRSWSYGQF EDGILDTCLY VMDRAQMDLS  
GRGNPIKVS R VGSAMVNAKD DEGVLVGSWD NIYAYGVPPS AWTGSVDILL  
EYRSSENVR YGQCWVFAGV FNTFLRCLGI PARIVTNYFS AHDNDANLQM  
DIFLEEDGNV NSKLTKDSVW NYHCWNEAWM TRPDLPVGF GQAVDSTPQ  
ENSDGMYRCG PASVQAIKHG HVCQFDAPF VFAEVNSDLI YITAKKDGTH  
VVENV DATHI GKLIIVTKQIG GDGMMDITDT YKFQEGQEEE RLALLETALMY  
GAKKPLNTEG VMKSRSNVDM DFEVENAVLG KDFKLSITFR NNSHNRYTIT  
AYLSANITFY TGVPKAEFKK ETFDVTLEPL SFKKEAVLIQ AGEYMGQLE  
QASLHFFVTA RINETRDVLA KQKSTVLTIP EIIIKVRGTQ VVGSDMTVTV  
EFTNPLKETL RNVVHLDGP GVTRPMKMF REIRPNSTVQ WEEVCRPWVS  
GHRKLIASMS SDSLRHVYGE LDVQIQRRPS M
```

2

S1 : アセチル化

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{7416}H_{11470}N_{2026}O_{2222}S_{56}$

$C_{3708}H_{5735}N_{1013}O_{1111}S_{28}$ (単量体)

分子量: 166,356.30

83,178.15 (単量体)

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: Blood-coagulation factor XIII (synthetic human A-chain precursor), dimer

本質: カトリデカコグは、遺伝子組換えヒト血液凝固第XIII因子類縁体である。

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個から構成されるタンパク質である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号: NN1841

rFXIII

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	非開示	低密度ポリエチレン製 容器	非開示	不純物にわずかな増加が認められたが 全ての試験項目で規格に適合
加速試験 ①			3か月	変化なし
加速試験 ②			6週	純度の低下及び不純物の増加

測定項目:性状、pH、含量、純度、不純物、比活性 等

強制分解試験を高温、酸化、酸性/塩基性、曝光(150万 lux・hr)及び機械的ストレス(回転)の各種条件で実施した結果、高温、酸化、塩基性条件及び光による分解を受けやすいことが確認された。酸性条件では原薬の沈殿により試験結果が得られなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:液体クロマトグラフィー、ペプチドマップ

定量法:液体クロマトグラフィー(含量)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤・用時溶解(凍結乾燥)

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	本剤は白色の塊である。本剤を添付溶解液3.2mLに溶かした液は無色澄明～僅かに乳白色であり、微粒子を認めない。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:7.5～8.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比):0.8～1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1バイアル中

販売名	ノボサーティーン®静注用2500	
有効成分	カトリデカコグ(遺伝子組換え)	16.80mg ^(注)
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

(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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は、1バイアル中日本薬局方 注射用水 3.2mL を含有する。

4. 力価

合成基質法により求めるときの血液凝固第XIII因子の活性を示す。

本剤15.0mgは2500IUに相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

・製造工程由来不純物

宿主細胞、細胞培養工程及び精製工程由来不純物

・目的物質由来不純物: 本薬の関連成分、非たん白分解性活性型の本薬^(注)

注) 非たん白分解的に活性化された本薬。トロンビンにより活性化された本薬と分子構造にわずかな相違があるものの、同程度のフィブリン架橋形成能を有すると考えられている。非たん白分解性活性型の本薬の増加は、血栓塞栓症のリスクを増大させるおそれがある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (光安定性)	総照度120万lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 250W・h/m ² 以上		密封容器 (ガラス製バイアル) 及び二次包装材	二次包装材中に保存した製剤に比べ、 一次包装(ガラス製バイアル)のみの製 剤では、不純物の増加が認められた。

測定項目: 外観、pH、純度、定量法、比活性、不純物 等

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	25±2℃ 60±5%RH 遮光	6ヵ月	密封容器 (ガラス製バイアル)	変化なし
長期保存試験	5℃±3℃ 遮光	24ヵ月	密封容器 (ガラス製バイアル)	変化なし

測定項目: 外観、pH、溶解時間、水分、純度、定量法、比活性、不純物 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

添付溶解液で溶解後の安定性 (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5℃	24時間	密封容器 (ガラス製バイアル)	変化なし
30℃	24時間	密封容器 (ガラス製バイアル)	24時間保存で不純物のわずかな増加(規格内) を認めた。その他の項目は変化なし。

測定項目: 液の外観、pH、純度、定量法、比活性、不純物 等

本品を添付溶解液で溶解後、さらに生理食塩液で300IU/mLに希釈したとき、測定結果は上記と同様であった。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

ノボサーティーン®静注用 2500×1 バイアル

(日本薬局方 注射用水 3.2mL 添付)

(3) 予備用量

該当資料なし

(4) 容器の材質

〈ノボサーティーン®静注用 2500〉

バイアル	ガラス
ゴム栓	クロロブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム、プラスチック

<添付溶解液>

バイアル	ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム、プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

本剤の対象患者は、先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者である。先天性FXIII欠乏患者の多くはFXIII Aサブユニットの欠乏であるが、FXIII Bサブユニット欠乏の場合がある。FXIII Bサブユニットが欠乏している症例に本剤が投与された場合、担体であるFXIII Bサブユニットの欠乏により、本剤投与後の血漿中半減期が著しく短縮するために、承認された用法・用量では十分な出血予防効果が得られない可能性がある。したがって、本剤はFXIII Aサブユニット欠乏と診断された患者に使用すること。

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。

(解説)

実臨床においては、出血時に、本薬の定期的な投与を受けているか否かによらず、既存の薬剤の調製・調達に時間を要する場合等、本薬を使用せざるを得ない状況が想定される。本剤では定期的な投与を行わない症例を対象とした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が、本薬は内因性のFXIII Aサブユニットと構造的に同じであり、同様の作用により、止血効果が期待できると考えられる。

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。

(解説)

後天性FXIII欠乏症は、病因、合併症、病態が多様である。本剤の後天性FXIII欠乏症に対する有効性は確立していないことから注意を喚起するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

本剤を添付溶解液全量(3.2mL)で溶解後の溶液3.0mL中に2500IU相当のカトリデカコグ(遺伝子組換え)を含有する。本剤の1回の投与量は、体重1kg当たり35IUであることから、次の計算式を用いることで、投与量(mL)を容易に算出することができる。

$$\text{投与量 (mL)} = 0.042 \times \text{体重 (kg)}$$

本剤の血液凝固第XIII因子濃度は、他の血液凝固第XIII因子を含有する製剤とは異なるため、注意を要する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第 III 相 F13CD-1725 試験¹⁾及び国際共同第 III 相 F13CD-3720 試験²⁾での用法及び用量並びに注射速度の設定に基づいて、「本薬 35IU/kg を 4 週ごとに定期的に投与する」及び「2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に投与する」こととした。

出血時の止血を目的とした投与の投与量に関する検討は行っていないが、本薬 35IU/kg の投与により血漿中 FXIII 活性は上昇し、FXIII としての機能の発揮が期待できることから、出血の予防を目的とした投与において投与経験のある 35IU/kg を、出血時の 1 回投与量として設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

本剤の臨床試験における出血時の使用例は本剤を定期投与中の1例のみであった。当該症例では、本剤の月1回投与による定期補充療法中に外傷に起因する筋肉内出血に本剤約35IU/kgを1回投与し、十分な止血効果が得られた^{12),13)}。定期補充療法を行っていない患者を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験以外で、出血時に本剤を投与した経験は1例の症例報告¹⁴⁾があるのみである。

以上のように、本剤の出血時の使用に関しては、十分なデータがないため、使用経験の豊富な他の治療法(他の血液凝固第XIII因子製剤による治療等)が推奨される。また、既存の薬剤の調製・調達に時間を要する場合等、やむを得ない場合に本剤を使用する場合には、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本剤を使用することが適切である。

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。

(解説)

本剤の止血効果に関する情報は極めて限られていることから、本剤の投与は1回のみとし、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を注意喚起する必要があるため、設定した。(「上記 7.1 の解説参照」)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	投与量	投与被験者数	評価/参考	概要
健康被験者					
海外第I相試験	F13-1661試験	2, 6, 12, 30, 60 IU/kg又はプラセボ	50(本剤40 + プラセボ10)	◎	健康被験者(男女)を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討
海外第I相試験	F13-1662試験	12, 30IU/kg又はプラセボの5日間連続投与	24(本剤16 + プラセボ8)	◎	健康被験者(男女)を対象とした5日間連続投与後の安全性及び薬物動態の検討
海外第I相試験	NN1841-3788試験	35IU/kg	50(すべて本剤)	◎	健康被験者(男性)を対象としたAvecia製剤とNovo Nordisk製剤の単回投与後の生物学的同等性及び薬物動態の検討
国内第I相試験	NN1810-3733試験	12, 35IU/kg又はプラセボ	24(本剤16 + プラセボ8)	◎	健康日本人被験者(男性)を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討
先天性FXIII欠乏症患者					
海外第I相試験	F13-1663試験	2, 7, 24, 60, 89 IU/kg	9(すべて本剤)	◎	先天性FXIII欠乏症患者を対象とした単回投与後の安全性及び薬物動態の検討
海外第III相試験	F13CD-1725試験(主要試験)	35IU/kg	41(すべて本剤)	◎	先天性FXIII Aサブユニット欠乏症患者を対象とした月1回補充療法の有効性(出血予防)及び安全性の検討
国際共同第III相試験	F13CD-3720試験 ^a (主要試験の延長試験)	35IU/kg	60(すべて本剤)(うち日本人5例)	◎	1725試験の延長試験 先天性FXIII Aサブユニット欠乏症患者を対象とした安全性及び有効性(出血予防及び破綻出血の治療)の検討 23例での定常状態における薬物動態の検討
海外第III相試験	F13CD-3760試験(小児試験)	35IU/kg	6(すべて本剤)	◎	先天性FXIII Aサブユニット欠乏症小児患者(1~6歳未満)における単回投与後の薬物動態及び安全性の検討
海外第III相試験	F13CD-3835試験 ^b (小児試験の延長試験)	35IU/kg	6(すべて本剤)	○	3760試験の延長試験 先天性FXIII Aサブユニット欠乏症小児患者(1~6歳)における月1回補充療法の安全性の検討

◎:評価資料 ○:参考資料

a F13CD-3720試験の承認時のデータは2013年12月31日時点のものである。

b F13CD-3835試験のデータは2013年1月15日時点のものである。

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

1) 海外第I相単回投与試験(F13-1661試験)¹⁵⁾

18歳以上65歳以下の健康人に、本薬又はプラセボを単回投与した結果、本薬群においては80.0%(32/40例)に89件、プラセボ群においては60.0%(6/10例)に26件の有害事象が認められた。本薬群の内訳は、2IU/kg群で87.5%(7/8例)に20件、6IU/kg群で62.5%(5/8例)に9件、12IU/kg群で87.5%(7/8例)に25件、30IU/kg群で75.0%(6/8例)に16件、60IU/kg群で87.5%(7/8例)に19件であった。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象(以下、「副作用」)は、本薬群で6例に6件認められ、その内訳は、2IU/kg群で1例1件(頭痛)、6IU/kg

群で2例2件(頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1件)、12IU/kg群で1例1件(悪心)、60IU/kg群で2例2件(トロンビン時間延長)であった。プラセボ群では、副作用は、1例に1件(頭痛)認められた。いずれの副作用も転帰は回復とされた。死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外第 I 相反復投与試験(F13-1662試験)¹⁶⁾

18歳以上65歳以下の健康人に、本薬12、30IU/kg又はプラセボを1日1回5日間反復投与した結果、本薬群において75.0%(12/16例)に44件の有害事象が認められた。その内訳は、12IU/kg群で75.0%(6/8例)に24件、30IU/kg群で75.0%(6/8例)に20件であった。プラセボ群においては、75.0%(6/8例)に30件の有害事象が認められた。副作用並びに死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 国内第 I 相試験(NN1810-3733試験)¹⁷⁾

20歳以上65歳以下の健康人男性に本薬12、35IU/kg又はプラセボを単回投与した結果、プラセボ群において12.5%(1/8例)に1件(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)の有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。本薬群では有害事象は認められなかった。死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 海外第 I 相試験(F13CD-1663試験)¹⁸⁾

18歳以上の先天性FXIII欠乏患者9例に本薬が投与され、その内訳は、2、7、24又は89IU/kgが投与された被験者は各2例、60IU/kgが投与された被験者は3例(3例中1例は先天性FXIII Bサブユニット欠乏患者)であった。9例中2例は、2用量(2、89IU/kg)の投与を受けた。

36.4%(4/11例)に11件の有害事象が認められた。その内訳は、7IU/kg群で1例6件、24IU/kg群で1例1件、60IU/kg群で2例4件であった。副作用並びに死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

① 国際共同第Ⅲ相継続試験(F13CD-3720試験)^{12),13)}

6歳以上の先天性血液凝固第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安全性(主要評価項目)及び有効性を評価した。本試験には、F13CD-1725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週間の治験期間を終了した時点(2013年12月31日)で行った中間解析結果(承認時)と最終結果(2015年10月20日)を以下に示す。

中間解析結果(承認時)¹²⁾

被験者あたりの本薬の曝露回数(平均値±標準偏差)は、34.2±15.2回(範囲:2~54回)であった。

2013年12月31日までに、91.7%(55/60例)に796件の有害事象が認められた。副作用は、6例(10.0%)に7件(白血球減少症、直腸出血、誤用量投与、四肢損傷、過量投与、血中アルカリホスファターゼ増加及び関節痛各1件)認められた。いずれの副作用も転帰は回復とされた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、10例(16.7%)に16件(転倒、交通事故及び頭部損傷各2件、胸部損傷、兎径ヘルニア、憩室炎、裂傷、慢性中耳炎、脳虚血、頭痛、自殺企図、多発骨折及び脊髄損傷各1件)認められた。いずれの重篤な有害事象も本薬との因果関係は否定された。交通事故による脊髄損傷の転帰は未回復とされ、転倒の1件は後遺症のある回復とされた。その他の重篤な有害事象の転帰は回復とされた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団(安全性解析対象症例5例)では、5例(100%)に29件の有害事象が認められた。副作用は、1例に1件(血中アルカリホスファターゼ増加)認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性については、本薬投与期間におけるFXIII含有製剤による治療を要する出血率(回/人・年)で評価された。平均観察期間(973日)に6例の被験者で計7回のFXIII含有製剤による治療を要する出血が報告され、平均年間出血率は0.042回/人・年であった。Poisson回帰モデル(年齢を説明変数、投与期間中の総観察期間をオフセット変数とし、過分散を調整)に基づき、被験者の平均年齢31.0歳により調整した年間出血率の推定値[95%信頼区間]は、0.015[0.003, 0.072]回/人・年であった。

出血時の止血を目的とした投与の有効性については、投与約8時間後に、医師の協力のもと被験者自身によって4段階スケールを用いて評価され、6例の被験者、計7回の出血のうち、1例1回の出血に対して本剤2255IU(約34.7IU/kg)が単

回投与され、「著効」と評価された。

日本人集団では、カットオフ日までにFXIII含有製剤による治療を要する出血は報告されなかった。

最終結果¹³⁾

被験者あたりの本剤の曝露年数(平均値±標準偏差)は、3.1年(範囲:0.15~5.37年)であった。

93.3%(56/60例)に920件の有害事象が認められ、そのうち1.7%(16/920)が重度、12例19件が重篤であった。重篤な有害事象の19件は、転倒又は交通事故10件、心房中隔欠損及び持続性管状動脈瘤2件並びに左単径ヘルニア、S状結腸憩室炎、両側慢性中耳炎の悪化、子宮外妊娠、脳虚血、頭痛及び自殺企図各1件であったが、本剤との因果関係は否定された。副作用は、6例(10.0%)に7件(誤用量投与、過量投与、四肢損傷、関節痛、白血球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各1件)に認められたが、いずれも回復した。死亡は認められなかった。

本剤に対する抗体(中和抗体及び中和作用のない抗体)の発現はなかった。

本剤の投与による効果がなく、投与を中止した被験者はいなかった。出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性については、本剤投与期間におけるFXIII含有製剤による治療を要する出血率(回/人・年)で評価された。7例の被験者で計8回のFXIII含有製剤による治療を要する出血が報告され、平均年間出血率は0.043回/人・年であった。

② 海外第Ⅲ相小児試験(F13CD-3835試験)¹⁹⁾

薬物動態試験(F13CD-3760 試験)を完了した1~6歳の先天性FXIII Aサブユニット欠乏症小児患者6名に、本剤35IU/kgを4週ごとに定期的に52週間以上投与したときの安全性と有効性を評価した。被験者あたりの本剤の曝露回数(平均値±標準偏差)は、35.7±8.6回であった。6例に93件の有害事象が認められ、重篤な有害事象は1例2件(頭部外傷)であった。副作用は2例に2件(リンパ球減少症、胃腸炎)が報告され、リンパ球減少症は多発的なウイルス感染による変動過程にあった可能性が考察され、胃腸炎は完全に回復したと報告されている。出血はみられなかった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査については、2)の項参照。

製造販売後臨床試験については、承認後にF13CD-3720試験を製造販売後臨床試験として実施し、2016年10月に報告書を提出した((4)3)①最終結果の項参照)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査計画概要を以下に示す。なお、本調査は終了している。

目的	日常診療における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方式	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
調査期間等	登録期間:2015年10月1日から2023年9月30日 調査期間(データ収集開始から調査終了):2015年8月27日から2024年9月30日
予定症例数	登録期間中に本剤を使用した全症例
主な調査項目	・安全性に関する評価項目: 中和抗体・治療効果不十分例、アレルギー反応、血栓塞栓性事象の発現状況 ・有効性に関する評価項目: 出血イベントの発現状況、出血原因(手術又は侵襲的処置の有無及び内容)、出血部位、治療に使用した薬剤、治療転帰

(7) その他

1) 海外第Ⅲ相試験(F13CD-1725試験)¹¹⁾

6歳以上の先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者41例に、本剤35IU/kgを4週ごとに52週間、定期的に投与した時の有効性及び安全性を盲検非対照法により評価した。

被験者あたりの本剤の曝露回数(平均値±標準偏差)は、11.5±3.6回(範囲:2~14回)であった。

主要評価項目は、本剤投与期間におけるFXIII含有製剤による治療を要する出血率(回/人・年)とされた。平均観察期間(322日)に4例の被験者で計5回のFXIII含有製剤による治療を要する出血が報告され、平均年間出血率は0.138回/人・年であった。また、Poisson回帰モデル(年齢を説明変数、投与期間中の総観察期間をオフセット変数とし、過分散を調整)に基づき、被験者の平均年齢26.4歳により調整した年間出血率の推定値[95%信頼区間]は、0.048[0.0094, 0.2501]回/人であった。95%信頼区間の上限値が、事前に閾値として設定された、定期的な投与を受けていない患者の

年間出血率である2.91回／人・年(調査「F13CD-QUEST」から算出した値)未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は、統計学的に有意に閾値を下回った。

試験期間中、78.0%(32/41例)に231件の有害事象が認められた。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。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、6例(14.6%)に8件(本薬に対する抗体検査陽性(中和作用なし)3件、憩室炎、非心臓性胸痛、頭痛、交通事故及び小腸閉塞各1件)認められた。本薬に対する抗体検査陽性(中和作用なし)3件を除き、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。また、投与中止に至った有害事象は、4例(9.8%)に5件(本薬に対する抗体検査陽性(中和作用なし)3件、白血球減少症及び好中球減少症各1件)認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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^{3),4),5),6)}。カルシウム存在下でトロンビ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^{7),8),9),10)}。

本薬は、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、内因性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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*

本薬のFXIII Bサブユニットとの相互作用、フィブリン架橋形成能ならびに凝固塊の安定化及び強度増強を*in vitro*で試験した。

本薬の*in vitro*薬力学的パラメータの概要

薬力学的パラメータ検討項目	結果
内因性FXIII Bサブユニットへの結合	本薬はマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿由来の内因性FXIII Bサブユニットと結合した。
本薬の血漿たん白架橋形成活性	本薬はヒト及びカニクイザル由来血漿中フィブリンを同程度に架橋形成させた。
活性型の本薬の血漿たん白架橋形成活性	トロンビン活性型の本薬及び非たん白分解性活性型の本薬は臨床使用時に相当する濃度範囲(2~50 µg/mL)において、同様にかつ濃度依存的にフィブリノゲンを架橋形成させることが示された。本薬のみでも、高濃度(400 µg/mL)においては、フィブリノゲンを架橋形成させることが示された。
凝固塊の抗線溶作用に対する影響	本薬は線溶時間を濃度依存的に延長した。また、本薬はトロンビン活性化線溶阻害因子(TAFI)の抗線溶活性を強く亢進した。
凝固塊形成、凝固塊発達ならびに線溶に対する機械的強度及び安定性に及ぼす影響のトロンボエラストグラフィ(TEG)による評価	本薬は凝固塊の機械的強度及び線溶への抵抗性を濃度依存的に有意に増強した。

2) *in vivo*

本薬の架橋形成能を*in vivo*試験で本薬投与後に採取した血漿サンプルを用いて検討した。また、本薬の抗線溶作用及び損傷誘発性炎症反応調節への関与ならびに内皮バリア機能の変化を複数の動物モデルを用いて検討した。

本薬で検討した*in vivo*薬効薬理パラメータの概要

薬効薬理パラメータ検討項目	結果
カニクイザルにおける <i>in vivo</i> での血漿たん白架橋形成	本薬は <i>in vivo</i> で血漿中のたん白を架橋結合させることが示された。血漿たん白複合体にはフィブリノゲンα鎖及びγ鎖のオリゴマー、もしくはこれらとα ₂ -AP、α ₂ -マクログロブリン及びフィブロンectinといった抗線溶作用を示す強固なフィブリン塊の形成に必要なたん白が混在するものであった。
t-PA誘発性再出血ウサギモデルにおける線溶抵抗性	本薬を前処理したt-PA ^{注1)} 誘発性再出血ウサギモデル動物では、凝固塊の機械的強度の増強すなわち抗線溶作用の増強傾向が認められた。
t-PA誘発性肝出血ウサギモデルにおける本薬及びrFVIIa ^{注2)} の併用効果	t-PA ^{注1)} 誘発性肝出血ウサギモデルに、rFVIIa ^{注2)} に加えて本薬を投与したところ、損傷部位で形成された凝固塊の物理的及び生化学的安定性が増強されることが示唆された。

注1) t-PA:組織プラスミノゲン活性化因子

注2) 遺伝子組換え活性型第VII因子製剤

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 先天性血液凝固第XIII因子欠乏患者における薬物動態(外国人データ; F13CD-3720)¹²⁾

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。

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

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(外国人データ; F13CD-3760試験)²⁰⁾

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の中央値は約15日(範囲:10~25日)であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考:カニクイザル>

カニクイザルにおいて、本薬の分布を¹²⁵Iでラベルした本薬 0.5mg/kg及び5.0mg/kg単回静脈内投与時の全身オートラジオグラフィ(WBA)により検討した。放射能は主として血漿中及び血管に富む器官に分布した。ヨードで放射能標識を行ったことから予想される甲状腺を除き、投与後2及び72時間の双方で、組織－血漿中濃度比が1を超える組織は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本薬は内因性ヒトFXIII Aサブユニットと構造的に同一であり、臨床で使用する用量は、FXIII欠乏症患者におけるヘテロテトラマー(A₂B₂)濃度を正常レベルに近づけるために必要な用量である。したがって、本薬は内因性因子と同一の代謝経路であると予測される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

<参考:カニクイザル>

雌雄各2頭のカニクイザルに¹²⁵Iでラベルした本薬0.5mg/kg及び5.0mg/kgを静脈内投与した後、尿及び糞を採取した。その結果、尿が¹²⁵Iでラベルした本薬由来放射能の主たる排泄経路であった。

尿及び糞中に排泄された投与放射能は、低用量群でそれぞれ51.5%及び1.93%であり、高用量群では、それぞれ41.8%及び2.37%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

該当しない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

(解説)

先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏は稀な、適切な治療を行わなければ重篤な出血を起こすおそれがある疾患である。そのため、治療においては十分な知識と経験が必要である。

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。

(解説)

本剤の開発段階において国内外で実施された臨床試験では、インヒビター発生の報告はなかった。しかしながら、他の血液凝固第 XIII 因子製剤においてインヒビター発生の報告があり、本剤でもインヒビター発生の可能性を否定できないことから、注意喚起のために本項を設定した。

インヒビターが発生した場合、本剤を投与しても期待する効果が得られなくなる可能性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

(解説)

重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、本剤の成分に対して過敏症があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、他剤への変更を検討する。

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。

(解説)

本剤の効果によりフィブリンが安定化される。血栓の安定化は血管閉塞のリスクを増加させるおそれがあり、そのため、血栓塞栓症のリスクを有する患者では慎重に投与する必要がある。

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]

(解説)

FXIII B サブユニットは FXIII A サブユニットの担体たん白であるため、FXIII B サブユニットが欠乏している患者では、本剤投与後の血中半減期が著しく短縮するため、本剤の 4 週ごとの定期投与では、期待する効果を得ることができない。本剤は FXIII A サブユニット欠乏と診断された患者に使用する。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

肝障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。重度の肝障害の場合、FXIII Bサブユニットが欠乏している可能性がある。FXIII Bサブユニットが欠乏している患者では、本剤投与後の血中半減期が著しく短縮するため、本剤の4週ごとの定期投与では、期待する効果が得られないことがある。肝疾患のある患者への本剤の投与は慎重に行う必要がある。

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

本剤の妊婦に投与された経験は限られており、安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤の授乳婦に投与された経験は限られており、安全性は確立していない。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者への投与に関する一般的注意事項として、本項を記載した。

一般に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることから医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性がある。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない（「12. その他の注意」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

本剤の開発段階において、国内外で実施された臨床試験ではショック及びアナフィラキシーの報告はなかった。しかしながら、本剤はたん白製剤であることから、ショックやアナフィラキシー等、重篤なアレルギー反応の発現の可能性は否定できないため、十分な注意が必要である。

(2) その他の副作用

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

(解説)

副作用発現頻度は、承認時までの F13CD-1725 試験及び F13CD-3720 試験に基づき設定した。

◆副作用発現頻度一覧表等

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
67例	14例	20.9%	20件

副作用の種類		副作用発現		備考
SOC	PT	症例数(%)	件数	
血液およびリンパ系障害		2 (3.0%)	3	
	白血球減少症	2 (3.0%)	2	
	好中球減少症	1 (1.5%)	1	
胃腸障害		1 (1.5%)	1	
	直腸出血	1 (1.5%)	1	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.5%)	1	
	注射部位疼痛	1 (1.5%)	1	
傷害、中毒および処置合併症		5 (7.5%)	6	
	誤用量投与	3 (4.5%)	4	
	四肢損傷	1 (1.5%)	1	
	過量投与	1 (1.5%)	1	
臨床検査		6 (9.0%)	6	
	抗体検査陽性	4 (6.0%)	4	
	血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (1.5%)	1	日本人
	フィブリンDダイマー増加	1 (1.5%)	1	
筋骨格系および結合組織障害		2 (3.0%)	2	
	関節痛	1 (1.5%)	1	
	四肢痛	1 (1.5%)	1	
神経系障害		1 (1.5%)	1	
	頭痛	1 (1.5%)	1	

承認時までのF13CD-1725試験及びF13CD-3720試験を併合

MedDRA/J ver.16.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調整時の注意
14.1.1 調剤前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。

(解説)

添付溶解液で溶解後の溶液の温度が低いと、注射時に痛みを感じやすいと言われている。

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)。

(解説)

本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。

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。

(解説)

体重が 24kg未満の場合、投与量が少ないことにより薬液の分取が困難となる。その場合、本剤を添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0mL で希釈することで、分取し易くなる。

この方法で希釈した後の溶液 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。

次の計算式で投与量(mL)を容易に算出することができる。

$$\text{添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0mL で希釈した場合の投与量(mL)} = 0.117 \times \text{体重 (kg)}$$

<参考>

添付溶解液全量で溶解後、日局 生理食塩液 6.0mL で希釈した場合の体重別の投与量(mL)

体重 (kg)	投与量(mL)	体重 (kg)	投与量(mL)	体重 (kg)	投与量(mL)
1.7 - 2.5	0.2	9.4 - 10.2	1.1	17.1 - 17.8	2.0
2.6 - 3.3	0.3	10.3 - 11.0	1.2	17.9 - 18.7	2.1
3.4 - 4.2	0.4	11.1 - 11.9	1.3	18.8 - 19.6	2.2
4.3 - 5.0	0.5	12.0 - 12.7	1.4	19.7 - 20.4	2.3
5.1 - 5.9	0.6	12.8 - 13.6	1.5	20.5 - 21.3	2.4
6.0 - 6.7	0.7	13.7 - 14.4	1.6	21.4 - 22.1	2.5
6.8 - 7.6	0.8	14.5 - 15.3	1.7	22.2 - 23.0	2.6
7.7 - 8.4	0.9	15.4 - 16.1	1.8	23.1 - 23.8	2.7
8.5 - 9.3	1.0	16.2 - 17.0	1.9	23.9 - 24.7	2.8

14.1.4 他の製剤と混注しないこと。

(解説)

他剤との混注や配合変化に関するデータはない。配合変化が起こる可能性や、効果に影響する可能性があるため、他の製剤との混注は行わないこと。

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。

(解説)

本剤の溶解後の保管が不適切であると、無菌性が損なわれる、あるいは活性を有する不純物(非たん白分解性活性型の本薬)の上昇がみられる可能性がある。このような場合、感染症や血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがある。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。(「IV. 6. 溶解後の安定性」の項参照)

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。

(解説)

使用後の残液は、溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性があるので、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。

(解説)

本剤は溶解後、無色澄明の液となる。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床試験に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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²¹⁾。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。

(解説)

雄性カニクイザル(各群 4 頭)に、rFVIIa 1mg/kg と本薬 3.5mg/kg、rFVIIa 2mg/kg と本薬 7.0mg/kg 又は rFVIIa 0.5mg/kg と本薬 1.75mg/kg を投与し、rFVIIa と本薬の相互作用を検討した。

rFVIIa 1mg/kg と本薬 3.5mg/kg を併用投与した 1 頭に血栓及び死亡が認められた(「IX. 1. (4)その他の薬理試験」の項参照)。それぞれの単独の投与では副作用が認められなかった用量が選択されており、相乗的な有害作用の可能性が考えられた。

本薬と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の併用により血栓症の発現リスク上昇する可能性があるため、併用しないこと。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験の概要

検討項目	結果
<i>in vitro</i>	
血液細胞との結合	本薬及びトロンビン活性型の本薬はいずれもリンパ球、顆粒球及び単球と結合しないことが示された。また、トロンビン活性型の本薬は静止血小板及びトロンビンにより活性化された血小板のいずれとも結合するが、本薬は血小板に結合しないことが確認された。
内皮、線維芽、平滑筋及び骨髄由来細胞との結合	内皮細胞、腸上皮細胞、線維芽細胞及び大動脈平滑筋細胞とトロンビン活性型の本薬は結合したが、本薬は結合しなかった。
内皮細胞の細胞毒性	臨床濃度域 ^a (10 µg/mL以下)において本薬及びトロンビン活性型の本薬はいずれも内皮細胞に対し毒性を示さなかった。
培養内皮細胞における細胞接着分子活性	臨床濃度域 ^a (10 µg/mL以下)において本薬及びトロンビン活性型の本薬はいずれも炎症誘発性細胞接着分子のアップレギュレーションを誘発しなかった。
<i>Ex vivo</i>	
<i>Ex vivo</i> での血液細胞からのサイトカイン放出	本薬及びトロンビン活性型の本薬は臨床濃度域 ^a の10倍にあたる濃度でも、全血に対して炎症誘発性サイトカイン放出を惹起しなかった。
<i>in vivo</i>	
血小板を活性化させたウサギ動脈シャントモデルにおける凝固塊形成	綿糸挿入により血小板を活性化させた動脈シャントウサギモデルにおいて、凝固塊形成、血流、血圧及び平均血小板数に対する影響は認められなかった。本薬用量は0.4mg/kgであり、67IU/kg及び臨床推奨用量の2倍に相当する。

a: 臨床推奨用量である35IU/kg(0.21mg/kgに相当)投与時の血漿中濃度は5 µg/mLに相当。

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系及び心血管系に対する本薬の安全性薬理は、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において評価した。また、体外血液循環(ECC)施術後に本薬を投与したカニクイザルの心臓手術モデルにおいて安全性を検討した。

安全性薬理試験の概要

安全性薬理エンドポイント	結果
サル中枢神経系及び心血管系	カニクイザルにおいて、中枢神経系、血圧、心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。本薬は6mg/kg(1002 IU/kg: 臨床推奨用量の29倍に相当)の用量で2週間反復投与又は3mg/kg(501 IU/kg: 臨床推奨用量の14倍に相当)の用量で2週間に1回の27週間投与した。
サル体外血液循環(ECC)モデルにおける呼吸、心血管系パラメータ、体温及び血液凝固の検討ならびに血液生化学的検査、血液学的検査及び病理組織学的検査	2時間のECC施行後の6時間の観察期間中に明らかな有害作用は認められなかった。本薬の用量は2.1及び7.1mg/kgであり、それぞれ351及び1186 IU/kg(臨床推奨用量の10及び34倍)に相当する。

(4) その他の薬理試験

本薬の *in vitro* 及び *in vivo* 薬力学的薬物相互作用試験の概要及び結果を以下に示す。

被験物質	試験の種類及び結果
ヘパリン、プロタミン及び本薬	<i>in vitro</i> 交叉反応性:本薬とヘパリン又はプロタミンの間で交叉反応性はないことが示唆された。
本薬及びrFVIIa	サル単回静脈内投与毒性試験:本薬及びrFVIIaの無毒性量は、併用投与試験ではそれぞれ7 mg/kg及び2 mg/kg、単剤投与試験ではそれぞれ3~8 mg/kg及び0.33~1mg/kgと類似した結果が得られており、併用による相乗的な影響は認められなかった。
本薬及びrFVIIa	麻酔サル心血管系モデル:血液凝固亢進状態を引き起こす可能性のある複数のカテーテルを留置した状態で麻酔を施した動物では、過剰な薬理作用(12頭中1頭でみられた止血栓及び死亡)が単回投与毒性試験で本薬の7mg/kg及びrFVIIaの2mg/kgを併用した時よりも低い用量である本薬の3.5mg/kg及びrFVIIaの1mg/kg併用により認められた ²¹⁾ 。死亡が認められた用量は、本薬は臨床推奨用量である35 IU/kgの17倍、rFVIIaは臨床推奨用量である90 µg/kgの11倍であった。

注)rFVIIa:遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

カニクイザルに本薬の0~30mg/kg(0~5010 IU/kg:臨床推奨用量の0~143倍量)を単回静脈内投与した。

21.9mg/kg(3657 IU/kg:臨床用量の104倍)以上の用量の単回投与後に死亡が認められた。当該動物では、病理組織学的検査において全身性の血栓形成及び虚血性壊死が認められ、薬理作用の過剰発現による血液凝固に起因した死亡と考えられた。21.2mg/kg(3540 IU/kg)以下の用量では、単回投与後の死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	ラット	サル	サル	サル
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
投与期間	4週間	2週間	4週間	13及び27週間
投与間隔	1回/日	1回/日	1回/2週	1回/2週
用量(mg/kg)	0、1、5、15 (NN DS) 1、5 (Avecia DS)	0、0.3、3、6 (Avecia DS)	0、5、8、12.5 (Avecia DS)	0、1、3、10 (Avecia DS)
用量(IU/kg) ^a	0、167、835、2505 (NN DS) 167、835 (Avecia DS)	0、50、501、1002	0、835、1336、2088	0、167、501、1670
試験物質中 rFXIIIa ^o 含有量(%)	0.16 (NN DS) 0.16 (Avecia DS)	1.02	0.26	0.53
動物数及び性/群	雄10 ^b 、雌10 ^b	雄3~5、雌3~5	雄3~5、雌3~5	雄3~5、雌3~5
無毒性量 (mg/kg)/[IU/kg]	15 [2505](NN DS) 5 [835](Avecia DS)	6 [1002]	12.5 [2087.5]	3 [501]
特記所見	NN DSの15mg/kg投与の雄、Avecia DSの1及び5mg/kg投与の雌雄:脾臓における可逆性のリンパ系細胞過形成	投与に関連した所見なし	投与に関連した所見なし	10 mg/kg単回投与後、1/30頭が死亡。死因は血栓症及び虚血性壊死

a 本薬はmg/kg単位で投与した。1 mg = 167 IUとして求めた概算のIU/kgを示す。

b 主試験の動物のみを示す(トキシコキネティクス評価のための動物は含まない)。

注) rFXIIIa^o : 非たん白分解性活性型の本薬

NN DS : ノボ ノルディスク社で製造された原薬

Avecia DS : Avecia 社で製造された原薬

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性はラット及びカンクイザルにおける反復投与試験ならびにウサギにおける局所刺激性試験で評価した。概して、本薬は局所反応を全く示さないか、又は軽度の変化が認められるのみであった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : ノボサーティーン®静注用2500 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有 効 成 分 : カトリデカコグ(遺伝子組換え)

2. 有効期間

有効期間: 24 ヶ月
添付溶解液: 36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意点

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし
くすりのしおり : あり
その他の患者向け資材: 該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2012年7月31日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2015年3月26日	22700AMX00661000	2015年5月20日	2015年8月27日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年: 2015年03月26日から2025年03月25日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ノボサーティーン®静注用2500	6343443D1027	6343443D1027	1242492010101	622424901

14. 保険給付上の注意

本剤の治療においては、通常の医療保険に加えて、「小児慢性特定疾患治療研究事業(20歳未満)」又は「先天性凝固因子障害治療研究事業(20歳以上)」が利用できる。

X I . 文献

1. 引用文献一覧

1	Mumford, AD. et al.: Br J Haematol., 2014; 167(3) : 304-26 (PMID 25100430)
2	Ivaskevicius V. et al.: Thromb Haemost., 2007; 97(6) : 914-21 (PMID 17549292)
3	Radek JT, et al.: Biochemistry, 1993; 32(14) : 3527-34 (PMID 8466897)
4	Yorifuji H, et al.: Blood, 1988; 72(5) : 1645-50 (PMID 3179443)
5	Ichinose A, : Thromb Haemost., 2001; 86(1) : 57-65 (PMID 11487042)
6	Reynolds TC, et al.: J Thromb Haemost., 2005; 3(5) : 922-8 (PMID 15869585)
7	Muszbek L, et al.: Thromb Res., 1999; 94(5) : 271-305 (PMID 10379818)
8	Liu W, et al.: Science, 2006; 313(5787) : 634 (PMID 16888133)
9	Nielsen VG, et al.: Anesth Analg., 2004; 99(1) : 120-3 (PMID 15281516)
10	Ichinose A, : Int J Hematol., 2012; 95(4) : 362-70 (PMID 22477542)
11	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)
12	社内資料:第III相臨床試験(F13CD-3720)(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.7)
13	Carcao M, et al.: Thromb Haemost., 2018; 118(3) : 451-60 (PMID 29448295)
14	Arokszallasi A et al.: Haemophilia, 2015; 21(1) : e118-21 (PMID 25471755)
15	社内資料:海外第I相単回投与試験(F13-1661試験)(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.2)
16	社内資料:海外第I相反復投与試験(F13-1662試験)(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.3)
17	社内資料:国内第I相試験(NN1810-3733試験)(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.4)
18	社内資料:海外第I相試験(F13CD-1663試験)(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.5)
19	Kerlin B A, et al.: J Thromb Haemost., 2017; 15(8) : 1601-1606 (PMID 28581691)
20	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)
21	社内資料:Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates(2015年3月26日承認、CTD 2.6.3.5)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年6月時点において、日本、米国、欧州(デンマーク、イタリア、スペイン等)、カナダ、オーストラリアを含む世界21ヵ国で販売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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
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。

米国の効能又は効果は予防的投与のみである。欧州での用法・用量は体重24kg未満の患者の投与量が別途定められている。

米国の添付文書 (2020年6月)	会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2014年
	販売名	TRETTEN®	剤形規格	2000-3125IU in 3 mL Powder with TRETTEN®
	効能又は効果	TRETTEN®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), is indicated for routine prophylaxis of bleeding in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. TRETTEN® is not for use in patients with congenital factor XIII B-subunit deficiency.		
	用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION For intravenous use only. 2.1 Dose <ul style="list-style-type: none"> Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of rare bleeding disorders. The dose for routine prophylaxis for bleeding in patients with congenital factor XIII (FXIII) A-subunit deficiency is 35 international units (IU) per kilogram body weight once monthly to achieve a target trough level of FXIII activity at or above 10% using a validated assay. Consider dose adjustment if adequate coverage is not achieved with the recommended 35 IU/kg dose. <p>A pharmacokinetic study was conducted in the FXIII congenitally deficient population evaluating five dose cohorts (2, 7, 24, 60 and 89 IU/kg) with blood sampling at 0.5, 1, 4, 8, 24, 48, 72 hours, and 7, 14, and 28 days. Samples were tested for FXIII activity by a chromogenic assay and for FXIII A2B2 tetramer levels by an ELISA, as well as for other analytes. It was found that FXIII tetramer levels were proportional to the observed FXIII activity up to the point of replacement of 100% of normal FXIII activity, but there was no increase in FXIII tetramer levels at higher levels of FXIII activity. A dose of 35 IU/kg is sufficient to replace 100% of FXIII activity in this population, and higher doses may not increase the levels of tetrameric Factor XIII.</p> 2.3 Administration <ul style="list-style-type: none"> Inspect the reconstituted TRETTEN® visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed. Administer at a rate not exceeding 1-2 mL per minute. Do not administer with other infusion solutions. Do not administer as drip. 		
欧州連合の添付文書 (SPC) (2022年3月)	会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2012年(デンマーク)
	販売名	NovoThirteen 2500 IU powder and solvent for	剤形規格	2500 [IU] in 3 mL Powder with NovoThirteen

		solution for injection		
効能又は効果	<p>Long term prophylaxis of bleeding in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency.</p> <p>Treatment of breakthrough bleeding episodes during regular prophylaxis.</p> <p>NovoThirteen can be used for all age groups.</p>			
用法及び用量	<p>Treatment should be initiated under the supervision of a doctor experienced in the treatment of rare bleeding disorders. The congenital factor XIII A-subunit deficiency should be confirmed by appropriate diagnostic procedures including factor XIII activity and immunoassay and if applicable genotyping.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The potency of this medicinal product is expressed in international units (IU). Although expressed in the same unit (IU), the posology of NovoThirteen is different from the dosing schedule of the other FXIII containing products (see section 4.4).</p> <p><i>Prophylaxis</i></p> <p>The recommended dose for prophylactic treatment is 35 IU/kg body weight once monthly (every 28 days ± 2 days), administered as an intravenous bolus injection.</p> <p><i>Treatment of bleeds</i></p> <p>If a breakthrough bleed occurs during regular prophylaxis, it is recommended to treat with a single dose of 35 IU/kg body weight administered as an intravenous bolus injection.</p> <p>If bleeds occur in a patient who is not on regular prophylaxis, a single dose of 35 IU/kg body weight as an intravenous bolus injection may be administered at the discretion of the treating physician in order to control the bleed (see section 4.4 ‘On-demand treatment’).</p> <p>Based on the actual concentration of NovoThirteen, the volume (in millilitres) to be administered to patients weighing at least 24 kg can be calculated from the formula below:</p> <p>Dose volume in ml = 0.042 x subject body weight (kg)</p> <p>Dose adjustment can be considered necessary by the physician in certain situations where the prevention of bleeding is not appropriately covered by the recommended 35 IU/kg/month dose. This dose adjustment should be based on FXIII activity levels.</p> <p>Monitoring NovoThirteen activity levels using a standard FXIII activity assay is recommended.</p> <p><u>Minor surgery</u></p> <p>It is recommended that minor surgery, including tooth extraction is done in connection with prophylactic dosing. Otherwise, an additional dose can be given if needed. The dose should be based on the FXIII activity levels.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>No dose adjustment is required when NovoThirteen is used in paediatric patients and the dose of 35 IU/kg body weight should be used for both prophylaxis and treatment of bleeds (see section 5.2 ‘Paediatric population’).</p> <p>However, if the paediatric patient weighs less than 24 kg, the reconstituted NovoThirteen should be further diluted with 6 ml of sodium chloride 0.9% solution for injection to handle the dosing of small children (see section 6.6</p>			

	<p>‘Special precautions for disposal and other handling - Use in the paediatric population’).</p> <p>The dose volume for small children can then be calculated by using the below formula:</p> <p>Dose volume in ml = 0.117 x body weight in kilograms.</p> <p>The calculation of the correction factor 0.117 is related to the exact quantity of the product and not the nominal value of the product.</p> <p>Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Intravenous use.</p> <p>The preparation should be administered immediately after reconstitution as a slow bolus intravenous injection at a rate not higher than 2 ml/minute, see section 4.4.</p> <p>For instructions on reconstitution of the medicinal product prior to administration, see section 6.6</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における妊婦等への投与に関する「使用上の注意」の記載は以下のとおりである。妊婦への投与に関する注意は異なっているが、授乳婦への投与に関する注意は同様である。

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。

米国の添付文書 (2020年6月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies using TRETEN® in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with TRETEN®.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Miscarriage is a known complication of congenital FXIII deficiency.</p> <p>Pooling data from 39 publications, the miscarriage rate was 66% in 63 patients with 192 pregnancies (70% in 179 pregnancies in FXIII A-subunit deficiency women). Miscarriage rate was 91% in the 136 pregnancies without routine prophylaxis with FXIII concentrates and 11% in the 45 pregnancies treated with routine FXIII prophylaxis.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of TRETEN® in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for TRETEN® and any potential adverse effects on the breastfed infant from TRETEN® or from the underlying maternal condition.</p>
欧州連合の添付文書 (SPC) (2022年3月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no studies in pregnant women investigating drug associated risks. There are limited amount of data from the clinical use of NovoThirteen in pregnant women and available data do not show any negative effects on the health of the foetus/new-born child or for the pregnant woman. The use of NovoThirteen may be considered during pregnancy only if clearly indicated. Animal reproduction studies have not been conducted with NovoThirteen (see section 5.3).</p>

	<p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether rFXIII is excreted in human breast milk. The excretion of rFXIII in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with NovoThirteen should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of NovoThirteen therapy to the mother.</p> <p><u>Fertility</u> No effects on reproductive organs have been seen in non-clinical studies. There are no human data on potential effects on fertility.</p>
オーストラリアの添付文書 (2023年9月)	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p><u>Effects on fertility</u> The potential effect on fertility has not been studied in animals. No effects on reproductive organs have been seen in non-clinical studies.</p> <p><u>Use in pregnancy</u> Category B2 There is no clinical data on the use of NovoThirteen in pregnant women. NovoThirteen has not been studied in pregnant animals. The risk to humans is not known. However, based on the therapeutic need, the use of NovoThirteen as replacement therapy may be considered during pregnancy.</p> <p><u>Use in lactation</u> It is unknown whether rFXIII is excreted in human breast milk. The excretion of rFXIII drug substance in milk has not been studied in animals. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with NovoThirteen should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of NovoThirteen therapy to the mother.</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「用法及び用量」は以下のとおりである。本邦では小児への投与に関する使用上の注意は設定していない。

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。

米国の添付文書 (2020年6月)	<p>8.4. Pediatric Use</p> <p>Pediatric subjects in the phase 3 study and the extension study included 6 children in the age range 0-5, 12 children in the age range 6-12, and 9 adolescents in the age range 13-17 who were treated with TRETEN® for a total of 652 exposures. Adverse reactions were more frequently reported in subjects aged from 6 to less than 18 years old than in adults; a greater number of possible/probably trial drug related events were reported in the subjects below 18 years of age (6 subjects with 11 events in 27 enrolled subjects) than in those above 18 years (3 subjects with 3 events in 41 enrolled subjects). Three subjects under 18 years experienced non-neutralizing antibodies and were withdrawn from the study. A fourth pediatric subject who had a non-neutralizing antibody remained in the trial. No dose adjustment is required for pediatric age group.</p>
欧州連合の添付文書 (SPC) (2022年3月)	<p>4.8 Undesirable effect</p> <p>Paediatric population</p> <p>21 patients were between the age of 6 to less than 18 years old and 6 patients were less than 6 years old (total of 986 exposures of NovoThirteen in paediatric subjects (less than 18 years old)).</p> <p>In clinical studies, adverse reactions were more frequently reported in patients aged from 6 to less than 18 years old than in adults. 3 patients (14%) aged between 6 and 18 years experienced serious adverse reactions in comparison to 0 patients over 18 years that experienced serious adverse reactions. Four cases of non-neutralising antibodies were reported at the start of the treatment in patients from 6 to 18 years of age. 3 of these patients discontinued the study due to the adverse reaction.</p> <p>In patients below 6 years, no anti-rFXIII antibodies, no thromboembolic adverse events or other safety issues were reported.</p>

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

Analyses of data from paediatric patients included in clinical trials have not identified differences in treatment response according to age.

Twenty-one children between the age of 6 to less than 18 years old and six children less than 6 years old have been treated with NovoThirteen for a total of 986 exposures.

Children above 6 years were investigated through the pivotal phase 3 trial (F13CD-1725) and the extension study (F13CD-3720) assessing the safety of monthly replacement therapy with NovoThirteen.

The 6 patients below 6 years were investigated through a single dose pharmacokinetic phase 3b trial (F13CD-3760) and then, included in the long-term follow-up trial (F13CD-3835) assessing the safety and the efficacy of monthly replacement therapy with NovoThirteen. No treatment requiring bleeding episodes have been detected in patients below 6 years during 17 years of cumulative follow-up, representing a total of 214 doses. The suggested dose of 35 IU/kg has shown to be appropriate to provide haemostatic coverage in this young population.

In the post-authorisation safety study NN1841-3868, 13 children under 18 years were enrolled. Overall, no differences in treatment response or safety profile were seen in the paediatric population compared to the adult population.

5.2 Pharmacokinetic properties

Paediatric population

The single-dose PK of NovoThirteen has been investigated in 6 children below 6 years of age with congenital FXIII A-subunit deficiency after a single iv dose of 35 IU/kg. The PK parameters are presented in the below table.

Single-dose PK parameters Geometric mean (range)	Trial F13CD-3760 Paediatric patients
Number of subjects	6
Age (years)	2.7 (1-4)
Gender	3F+3M
C _{max} (IU/ml)	0.67 (0.49-0.91)
C _{30days} (IU/ml)	0.21 (0.05)#
AUC _{0-inf} (IU*h/ml)	355.1 (285.3-425.6)
CL (ml/h/kg)	0.15 (0.13-0.17)
V _{ss} (ml/kg)	85.7 (49.3-143.0)
t _½ (days)	15.0 (9.8-24.8)
MRT (h)	575 (383-871)

Mean (SD)

C_{max}: maximum plasma concentration

C_{30days}: plasma concentration 30 days after administration

AUC_{0-inf}: area under the concentration-time curve from time of administration to infinity

CL: clearance

V_{ss}: apparent volume of distribution

t_½: terminal elimination half-life

MRT: mean residence time

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

VV-REG-472766_2507_3

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。

