



生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ノボセブン[®] HI 静注用 1mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 2mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 5mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 8mg シリンジ

NovoSeven[®] HI Syringe

遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤

日本標準商品分類番号	87634
------------	-------

承認番号	1mg	22600AMX00908000
	2mg	22600AMX00909000
	5mg	22600AMX00910000
	8mg	22600AMX01282000
薬価収載		2014年12月
販売開始		2015年1月

貯 法：凍結を避け、室温(1~30℃)で遮光して保存
 使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤の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。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品(血液製剤代替医薬品)であるため、血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグラント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こと。(【組成・性状】、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意 (1) 患者への説明、【有効成分に関する理化学的知見】及び【取扱い上の注意】記録の保存の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
(1) 敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者
 [エンドトキシン血症に伴うDIC誘発の危険性を否定できないため]
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジからなる。

1 バイアル中

製剤		1mg	2mg	5mg	8mg
有効成分	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)	1.1mg ^(注)	2.1mg ^(注)	5.2mg ^(注)	8.3mg ^(注)
	添加物				
	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg	10.96mg
	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg	4.15mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg	83.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg	207.5mg
	ポリソルベート80	0.08mg	0.15mg	0.36mg	0.58mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.64mg	12.20mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg	19.42mg
	塩酸	適量	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
性状・剤形		本剤は白色の粉末または塊で、専用溶解用液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			
専用溶解用液(1シリンジ中)	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg	12.54mg
	塩酸	適量	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量	適量
全量		1.1mL	2.1mL	5.2mL	8.1mL
溶解後の有効成分濃度		1mg/mL			
pH		5.5~6.5(専用溶解用液で溶解時)			
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		0.9~1.1(専用溶解用液で溶解時)			

(注) 有効成分1mgは50KIUに相当する。

** 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、ブタ膵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。

【効能又は効果】【用法及び用量】

本剤は製剤に添付された専用溶解用液を全量用いて溶解し、2~5分かけて静脈内に注射する。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第VIII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	初回投与量は90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60~120µg/kg(3~6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2~3時間ごとに投与する。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する。なお、軽度から中等度の出血に対しては270µg/kg(13.5KIU/kg)を単回投与することができる。
後天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60~120µg/kg(3~6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2~3時間ごとに投与する。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する。
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(0.75~1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4~6時間ごとに投与する。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。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80~120µg/kg(4.0~6.0KIU/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時間ごとに投与する。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

◇ **グラントマン血小板無力症**
 血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

***<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

◇ **血液凝固第VIII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**
 1) 270µg/kg(13.5KIU/kg)単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。
 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こと。

◇ グランツマン血小板無力症

血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グランツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 大手術後、挫滅創、播種性血管内凝固症候群(DIC)、進行性アテローム硬化症、肝疾患のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児

[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。本剤の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こと。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。]

(2) マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

2. 重要な基本的注意

(1) 患者への説明

本剤の血友病、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、本剤の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、理解を得るよう努めること。

(2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。

* (3) 血友病患者における注意

- 1) 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。
- 2) 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。
- 3) 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。

(4) 先天性第VII因子欠乏症患者における注意

- 1) 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こと。
- 2) 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第VII因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 3) 外国において、本剤を投与した第VII因子欠乏症患者に第VII因子に対する抗体¹⁾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、適切な処置を行うこと。

4) 本剤投与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こと。また、本剤を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、慎重に対応すること。

(5) グランツマン血小板無力症患者における注意

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こと。

3. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
抗線溶剤 トラスネキサム酸 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。

4. 副作用

* ◇ 血友病患者

国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。(承認時)

製造販売後に実施された使用成績調査において、インヒビターを保有する先天性血友病患者145例中27例(18.6%)に53件の副作用が認められ、その主なものは、嘔気(4件)、LDH増加、フィブリンDダイマー増加及びプロトロンビン活性上昇(各3件)であった。また、後天性血友病患者132例中19例(14.4%)に36件の副作用が認められ、その主なものはDIC、ALT増加、LDH増加(各3件)であった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、インヒビターを保有する先天性血友病患者31例中2例(6.5%)に2件(血小板数減少、血栓性静脈炎)、後天性血友病患者6例中1例(16.7%)に2件(肝機能障害、ALT増加)の副作用が認められた。(再審査終了時)

* ◇ 先天性第VII因子欠乏症患者

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であった。(使用成績調査及び特定使用成績調査終了時)

なお、海外6カ国における緊急使用プログラム(32例)において、本剤と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)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明): 播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリノ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こと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、そう痒感
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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、高齢者への270µg/kg単回投与における安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

7. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

1)用時、添付の専用溶解用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こと。(激しく振とうしないこと。)

2)溶解後は、直ちに使用すること。

(2) 投与時

他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

(3) 保存時(溶解後)

1)溶解後、25°C以下で保存し、6時間以内に使用すること。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こと。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)

2)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こと。

(4) その他

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こと。

*9. その他の注意

(1)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XIII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²⁾。本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤は併用しないこと。

(2)グラントマン血小板無力症における注意

本剤を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^{3),4)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

【薬物動態】

◇血友病患者⁵⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を120µg/kg静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである(標準血漿(健康者約50名の血漿プール)の第VII因子凝固活性を100%とした)。

例数	Cmax(%)(注1)	AUC(%・hr)	t _{1/2} (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5(注2)

平均±SD、注1)投与前補正值、注2)調和平均

◇先天性VII因子欠乏症患者⁶⁾

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15µg/kg及び30µg/kgを単回投与したとき、2用量の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、全身クリアランスは70.8と79.1mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった。

【臨床成績】

◇血友病患者⁵⁾

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出血において、本剤の初回投与量は原則として90µg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120µg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)であった。

また、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%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考)外国臨床試験

1. 軽度~中等度の出血(在宅治療)

(1)90µg/kg投与⁷⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者52例614出血において、本剤を原則として90µg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

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

(2)270µg/kg単回投与^{8),9)}

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90µg/kgの3回投与(標準投与方法)と270µg/kgの単回投与(単回投与方法)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した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与方法は標準投与方法と同様の有効性を示した⁸⁾。

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

注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
注2)一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)

また、インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤の標準投与方法、単回投与方法及び活性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(本剤投与方法については二重盲検)を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。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、本剤の単回投与群でAPCCの単回投与群よりも有意に低かった(p=0.032)。一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⁹⁾。

投与群/指標	追加止血薬の投与 ^{注3)}	止血有効率 ^{注4)}
標準投与方法群	9.1%(2/22出血)	54.5%(12/22出血)
単回投与方法群	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)

注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
注4)一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)

2. 重篤な出血¹⁰⁾

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)において、本剤90µg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与(投与量は必要に応じて120µg/kgまで増量)した。止血後は必要に応じて3~4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%(10/11出血)、無効9.1%(1/11出血)であった。11例中1例(1出血)は、本剤の投与に関係なく死亡した。

3. 手術時¹¹⁾

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)において、90µg/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したときの止血効果の判定において、「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であった。

	例数	手術中(%)	手術後(%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	5(83)
小手術	8	7(88)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)

◇先天性VII因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35µg/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった¹²⁾。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)において、16~35µg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

(参考)海外6カ国における緊急使用プログラム

先天性第VII因子欠乏症患者を対象とした海外6カ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)において、推奨用法・用量として15~30µg/kg(実投与量6~98µg/kg、中央値22µg/kg)を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

◇グラントマン血小板無力症患者

海外14カ国、37施設から、本剤が投与されたグラントマン血小板無力症(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80µg/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、本剤投与後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件)であった³⁾。

【薬効薬理】

止血効果

*In vitro*試験において、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の短縮が認められた¹³⁾。

また、抗第VIII因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ¹⁴⁾又は、血友病A及びBのイヌ¹⁵⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、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ゲンに影響は認められなかった¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)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。さらに製造(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。

一般名: エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Eptacog Alfa (Activated)(Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₆₀O₆₁₈S₂₈
分子量: 45,513.22
構造式: 406個のアミノ酸からなる糖たん白質
性状: 本品は無色の液である。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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、本剤を血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)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。

【包装】

ノボセブンHI静注用 1mg シリンジ: 1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 1.1mL×1 シリンジ付]
ノボセブンHI静注用 2mg シリンジ: 1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 2.1mL×1 シリンジ付]
ノボセブンHI静注用 5mg シリンジ: 1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 5.2mL×1 シリンジ付]
ノボセブンHI静注用 8mg シリンジ: 1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 8.1mL×1 シリンジ付]

【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M.: Blood Coagulation and Fibrinolysis, 9, S119 (1998)
- * 2) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates (社内資料)
- 3) Poon M-C. et al.: J Thromb Haemost, 2, 1096 (2004)
- 4) d'Oiron R. et al.: Thromb Haemost, 83, 644 (2000)
- 5) Shirahata, A. et al.: Int J Hematol, 73, 517 (2001)
- 6) Berrettini M. et al.: Haematologica, 86, 640 (2001)
- 7) Key, N. S. et al.: Thromb Haemost, 80, 912 (1998)
- 8) Kavakli, K. et al.: Thromb Haemost, 95, 600 (2006)
- 9) Young, G. et al.: Haemophilia, 14, 287 (2008)
- 10) Arkin, S. et al.: Haemostasis, 28, 93 (1998)
- 11) Shapiro, A. D. et al.: Thromb Haemost, 80, 773 (1998)
- 12) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, 17, 695 (2006)
- 13) Telgt, D. S. C. et al.: Thromb Res, 56, 603 (1989)
- 14) ウサギ抗VIII抗体誘発血友病Aモデルにおける止血効果(社内資料)
- 15) Brinkhous, K. M. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, 86, 1382 (1989)
- 16) Diness, V. et al.: Thromb Res, 67, 233 (1992)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

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)

ノボセブン®及びNovoSeven®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

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

