

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 2013 に準拠して作成

ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅳ因子製剤

薬価基準収載

○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）

アディノベイト®

静注用 500
静注用 1000
静注用 2000

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

ADYNOVATE® Intravenous

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤 形 | 凍結乾燥注射剤（溶解液付） |
| 製 剤 の 規 制 区 分 | 生物由来製品 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 | アディノベイト® 静注用 500 : 1バイアル 500 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用 1000 : 1バイアル 1000 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用 2000 : 1バイアル 2000 国際単位 5 mL |
| 一 般 名 | 和名：ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 洋名：Rurioctocog Alfa Pegol（Genetical Recombination） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2016年3月28日 薬価基準収載年月日：2016年5月25日 発売年月日：2016年6月1日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入元）：シャイアー・ジャパン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問 い 合 わ せ 窓 口 | シャイアー・ジャパン株式会社 (http://www.shire.co.jp) くすり相談室 TEL: 0120-914-193 FAX: 03-6737-0097 受付時間：月～金 9:00-17:00（祝・祭日を除く） |

本 IF は 2018 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要項 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|--------------------------------------|----|--|----|
| I. 概要に関する項目 | | | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | | |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 2 | | |
| II. 名称に関する項目 | | | |
| 1. 販売名 | 4 | | |
| (1) 和名 | 4 | | |
| (2) 洋名 | 4 | | |
| (3) 名称の由来 | 4 | | |
| 2. 一般名 | 4 | | |
| (1) 和名 (命名法) | 4 | | |
| (2) 洋名 (命名法) | 4 | | |
| (3) ステム | 4 | | |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 | | |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 | | |
| 5. 化学名 (命名法) | 4 | | |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | | |
| 7. CAS 登録番号 | 4 | | |
| III. 有効成分に関する項目 | | | |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | | |
| (1) 外観・性状 | 5 | | |
| (2) 溶解性 | 5 | | |
| (3) 吸湿性 | 5 | | |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 5 | | |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | | |
| (6) 分配係数 | 5 | | |
| (7) その他の主な示性値 | 5 | | |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | | |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | | |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | | |
| IV. 製剤に関する項目 | | | |
| 1. 剤形 | 6 | | |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 6 | | |
| (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 | 6 | | |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 6 | | |
| 2. 製剤の組成 | 6 | | |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量 | 6 | | |
| (2) 添加物 | 7 | | |
| (3) 電解質の濃度 | 7 | | |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | | |
| (5) その他 | 7 | | |
| 3. 注射剤の調製法 | 7 | | |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 10 | | |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 10 | | |
| 6. 溶解後の安定性 | 11 | | |
| 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 11 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 11 | | |
| | | 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11 |
| | | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 11 |
| | | 11. 力価 | 11 |
| | | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 |
| | | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 12 |
| | | 14. その他 | 12 |
| | | V. 治療に関する項目 | |
| | | 1. 効能又は効果 | 13 |
| | | 2. 用法及び用量 | 13 |
| | | 3. 臨床成績 | 15 |
| | | (1) 臨床データパッケージ | 15 |
| | | (2) 臨床効果 | 16 |
| | | (3) 臨床薬理試験 | 18 |
| | | (4) 探索的試験 | 28 |
| | | (5) 検証的試験 | 28 |
| | | (6) 治療的使用 | 28 |
| | | 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 | 29 |
| | | 2. 薬理作用 | 29 |
| | | (1) 作用部位・作用機序 | 29 |
| | | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 30 |
| | | (3) 作用発現時間・持続時間 | 30 |
| | | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| | | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 30 |
| | | (1) 治療上有効な血中濃度 | 30 |
| | | (2) 最高血中濃度到達時間 | 30 |
| | | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 31 |
| | | (4) 中毒域 | 34 |
| | | (5) 食事・併用薬の影響 | 34 |
| | | (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 34 |
| | | 2. 薬物速度論的パラメータ | 34 |
| | | (1) 解析方法 | 34 |
| | | (2) 吸収速度定数 | 34 |
| | | (3) バイオアベイラビリティ | 34 |
| | | (4) 消失速度定数 | 34 |
| | | (5) クリアランス | 34 |
| | | (6) 分布容積 | 34 |
| | | (7) 血漿蛋白結合率 | 34 |
| | | 3. 吸収 | 35 |
| | | 4. 分布 | 35 |
| | | (1) 血液-脳関門通過性 | 35 |
| | | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 35 |
| | | (3) 乳汁への移行性 | 35 |
| | | (4) 髄液への移行性 | 35 |
| | | (5) その他の組織への移行性 | 35 |

目 次

| | | | |
|-------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| 5. 代謝 | 35 | X. 管理的事項に関する項目 | |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 35 | 1. 規制区分 | 46 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 | 35 | 2. 有効期間又は使用期限 | 46 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 35 | 3. 貯法・保存条件 | 46 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 35 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 47 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 35 | (1) 薬局での取り扱い上の留意点について | 47 |
| 6. 排泄 | 36 | (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） | 47 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 36 | (3) 調剤時の留意点について | 47 |
| (2) 排泄率 | 36 | 5. 承認条件等 | 47 |
| (3) 排泄速度 | 36 | 6. 包装 | 47 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 36 | 7. 容器の材質 | 48 |
| 8. 透析等による除去率 | 36 | 8. 同一成分・同効薬 | 48 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | | 9. 国際誕生年月日 | 48 |
| 1. 警告内容とその理由 | 36 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 48 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 36 | 11. 薬価基準収載年月日 | 48 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 36 | 12. 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 | 48 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 37 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 49 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 37 | 14. 再審査期間 | 49 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 37 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 49 |
| 7. 相互作用 | 39 | 16. 各種コード | 49 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 39 | 17. 保険給付上の注意 | 49 |
| (2) 併用注意とその理由 | 39 | XI. 文献 | |
| 8. 副作用 | 39 | 1. 引用文献 | 50 |
| (1) 副作用の概要 | 39 | 2. その他の参考文献 | 50 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 39 | XII. 参考資料 | |
| (3) その他の副作用 | 39 | 1. 主な外国での発売状況 | 50 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 40 | 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 41 | (1) 妊婦に関する海外情報 | 51 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 41 | (2) 小児等に関する情報 | 52 |
| 9. 高齢者への投与 | 41 | XIII. 備考 | |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 41 | その他の関連資料 | 52 |
| 11. 小児等への投与 | 41 | | |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 42 | | |
| 13. 過量投与 | 42 | | |
| 14. 適用上の注意 | 42 | | |
| 15. その他の注意 | 43 | | |
| 16. その他 | 43 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | | |
| 1. 薬理試験 | 44 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 44 | | |
| (2) 副次的薬理試験 | 44 | | |
| (3) 安全性薬理試験 | 44 | | |
| (4) その他の薬理試験 | 44 | | |
| 2. 毒性試験 | 44 | | |
| (1) 単回投与毒性試験 | 44 | | |
| (2) 反復投与毒性試験 | 45 | | |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 45 | | |
| (4) その他の特殊毒性 | 45 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アディノベイト®静注用は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤「アドベイト®静注用」の有効成分であるルリオクトコグ アルファをもとにポリエチレングリコール (PEG) を共有結合した、ペグ化遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤である。血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の効果持続を目的として、ルリオクトコグ アルファに PEG を共有結合することにより血中での循環時間を延長することが期待できる新たな血友病 A 治療薬として開発された。

本剤は、生化学的特性解析により、FVIII と同様の機能及び生物活性を有すること、ペグ化遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤として一貫性のある製造結果が得られることを確認した。製剤開発においては基本的にアドベイト®と同じ処方設計を行い、凍結乾燥製剤とした。

本剤の非臨床試験において、PEG による FVIII の化学修飾によって低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (Low Density Lipoprotein receptor-related protein 1: LRP-1) への結合が減少し、本剤の半減期が延長したことを確認した¹⁾。また、本剤はルリオクトコグ アルファより血中の循環時間が長く、免疫原性を含む安全性プロファイルはルリオクトコグ アルファとほぼ同程度であることが確認された。国際共同第 I 相試験の結果に基づき、日本を含めた第 II/III 相国際多施設非無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。治療歴のある 12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者を対象に、定期補充療法群 (45±5 国際単位 (IU) /kg、週 2 回投与) と出血時補充療法群 (10~60±5 IU/kg、出血時投与) における年間出血率 (Annualized Bleeding Rate) を比較した。結果として、最大解析対象集団における年間出血率の平均値は定期補充療法群 (120 例) で 4.3、出血時補充療法群 (17 例) で 43.4 であり、定期補充療法群の方が 90%低値であった。止血効果については「著効」又は「有効」が総出血エピソードの 96.1%であった。また、総出血エピソード 518 件中 443 件 (85.5%) は 1 回の投与、497 件 (95.9%) は 1 回又は 2 回の投与で止血効果が得られた。副作用は臨床試験に参加した 156 例中 10 例 (6.4%) に 12 件認められた。主な副作用は頭痛 (156 例中 3 例、1.9%) であった (承認時)。FVIII に対するインヒビターの発生はなく、臨床的に問題となる免疫原性も認められなかった^{2)、3)}。これらの臨床試験結果から、血友病 A 患者に対する定期補充療法及び出血時補充療法において本剤は有効であり、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断された。

治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に実施された海外第 III 相試験 (小児試験) では定期補充療法による年間出血率の抑制効果、止血効果が認められたことより 12 歳未満に対する用法も 2017 年 11 月に追加承認された。また、重症型血友病 A の治療歴があり手術又は侵襲的処置を受ける

患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（手術試験）において、周術期の止血効果認められたことより周術期に対する用法も同時に追加承認された。

海外では、2017年5月時点で、米国、スイス、オーストラリアにて本剤が承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤「アドベイト®（ルリオクトコグアルファ）」をもとに PEG を共有結合した半減期延長型製剤である。
- (2) 12歳以上の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、定期補充療法群の年間出血率（平均値）は、出血時補充療法群の年間出血率より 90%低値であり、有意な低減がみられた。（16 ページ参照）
- (3) 12歳未満の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（小児試験）において、定期投与患者の年間出血率（中央値）は 2.0 回であった。（16 ページ参照）
- (4) 12歳以上の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、総出血エピソードの 85.5%（443/518 件）が 1 回の投与で止血可能であった。（17 ページ参照）
- (5) 12歳未満の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（小児試験）において、総出血エピソードのうち「著効」又は「有効」と判定されたのは 90.0%（63/70 件）であった。（17 ページ参照）
- (6) 重症型血友病 A の治療歴があり手術又は侵襲的処置を受ける患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（手術試験）において、周術期の止血効果は全例が「著効」であった。（18 ページ参照）
- (7) 治療歴のある 12歳以上の重症型血友病 A 患者を対象とした国際共同臨床試験において、156 例中 10 例（6.4%）に 12 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 例（1.9%）であった。（承認時）
治療歴のある 12歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験において 66 例中 1 例に蕁麻疹（1.5%）が認められた。手術患者を対象とした海外臨床試験において 17 例中 1 例に ALT 上昇（5.9%）が認められた。（用法・用量追加時）

- (8) 治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象とした国際共同臨床試験において、治験期間中に、0.6 BU/mL以上のFVIIIインヒビターが発生した被験者はいなかった。なお、本剤投与前に被験者9例で、本剤投与後に被験者7例でFVIII、PEG-FVIII又はPEGに対する結合抗体を認めたが、抗体の発生は一時的であり、持続性のある結合抗体の発生は認められていなかった。
- (9) 12歳以上の治療歴のある重症型血友病A患者を対象とした第II/III相国際共同臨床試験において、血液凝固第VIII因子活性測定を実施した際、凝固一段法での検査結果と発色合成基質法での検査結果はほぼ同等の値を示した。
- (10) 溶解はフィルター一体型デバイス「バックスジェクトIIハイフロー」により簡単、迅速、安全に行うことが可能である。また、2バイアルであっても1回の静脈注射で投与が可能である。

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|--|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | アディノベイト®静注用 500 アディノベイト®静注用 1000 アディノベイト®静注用 2000 |
| (2) 洋名 | ADYNOVATE® Intravenous |
| (3) 名称の由来 | 「ADVATE」及び「Dynamic」に由来 |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名（命名法） | ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN） |
| (2) 洋名（命名法） | Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination) (JAN) |
| (3) ステム | 血液凝固因子：-cog |
| 3. 構造式又は示性式 | ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、2本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 20,000）がルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）の2または3個の Lys にリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質（分子量：約 330,000）である。 |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式：C ₁₂₂₅₇ H ₁₇₈₆₃ N ₃₂₂₀ O ₃₅₅₂ S ₈₃ （タンパク質部分） 分子量：269,812.82 |
| 5. 化学名（命名法） | ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN） |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 治験番号：BAX 855 |
| 7. CAS 登録番号 | 1417412-83-9 |

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色澄明の液で、明らかな異物を認めない。
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (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 pH 6.7～7.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----------|---|-------|-------|
| 長期保存試験 | -80℃±10℃ | ねじ口瓶 [ペルフルオロアルキルビニルエーテル共重合体 (PFA) 製] | 24 ヶ月 | 規格に適合 |
| 加速試験 | -40℃±5℃ | | 24 ヶ月 | 規格に適合 |

3. 有効成分の確認試験法

ウェスタンブロット

4. 有効成分の定量法

血液凝固第 VIII 因子活性測定法：凝固一段法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 剤形 | 凍結乾燥注射剤（溶解液付） | | |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 販売名 | アディノベイト® 静注用 500 | アディノベイト® 静注用 1000 | アディノベイト® 静注用 2000 |
| 有効成分 1 バイアル中 (国際単位) | ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え) | | |
| | 500 | 1000 | 2000 |
| 添付溶解液 (日局 注射用水) | 5 mL | 5 mL | 5 mL |
| 容器 | 透明ガラスバイアル | | |
| 色・性状 | 本剤は白色の粉末であり、溶解液を加えて溶かすと無色澄明な液となる。 | | |
| pH | 6.7～7.3 | | |
| 浸透圧比 | 1.2～1.6（生理食塩液に対する比） | | |

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」を参照すること。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

| | | | |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| | アディノベイト® 静注用 500 | アディノベイト® 静注用 1000 | アディノベイト® 静注用 2000 |
| 有効成分 1 バイアル中 (国際単位) | ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え) | | |
| | 500 | 1000 | 2000 |

(2) 添加物

1 バイアル中 (500、1000、2000 国際単位)

| | | |
|------------|--------|---------|
| D-マンニトール | 賦形剤 | 160 mg |
| 塩化ナトリウム | 等張化剤 | 26.3 mg |
| トレハロース水和物 | 賦形剤 | 40 mg |
| L-ヒスチジン | 緩衝剤 | 7.8 mg |
| トロメタモール | 緩衝剤 | 6.1 mg |
| 塩化カルシウム水和物 | 安定剤 | 1.2 mg |
| ポリソルベート 80 | 界面活性剤 | 0.5 mg |
| グルタチオン | 抗酸化剤 | 0.4 mg |
| 塩酸 | pH 調節剤 | 適量 |
| 水酸化ナトリウム | pH 調節剤 | 適量 |

本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 5 mL

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤を添付の溶解液 (日局 注射用水) 5 mL に溶解する。

<調製時>

- 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。
- 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に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)
- 3) 他の製剤と混合しないこと。
- 4) 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。
- 5) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセット (薬液用両刃針 : バックスジェクト II ハイフロー*) を用いること。

<投与時>

- 1) 溶解した液は、無色澄明である。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。
- 2) 溶解後は冷蔵せず、室温 (30°C以下) にて 3 時間以内に使用すること。3 時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

〈本剤の溶解方法及び溶解器(薬液用両刃針:ボックスジェクト II ハイフロー*)の取り扱い方法〉

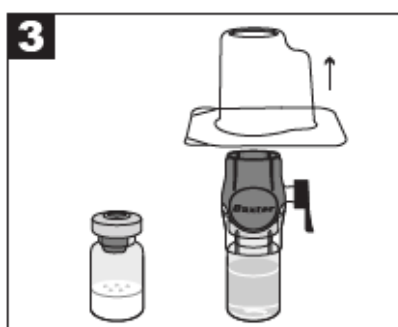


- ① 本剤の薬剤バイアル及び注射用水バイアルを室温に戻す。
- ② 両バイアルのプラスチックキャップをはずし、アルコール綿などで消毒する。

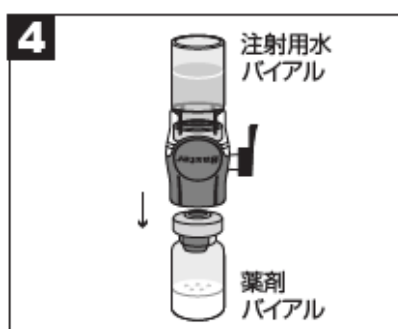


溶解器(薬液用両刃針:ボックスジェクト II ハイフロー*)のシールをはがし、ケースに入れたまま注射用水バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。

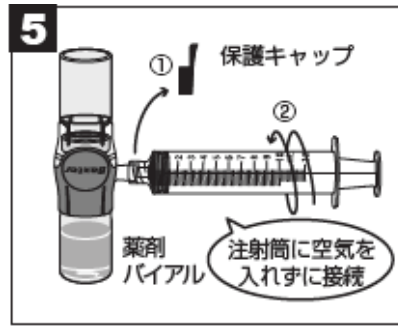
- ・必ず先に注射用水バイアルに刺してください。
- ・斜めに刺すとゴム栓の一部が注射用水中に落下することがありますので、垂直に刺してください。



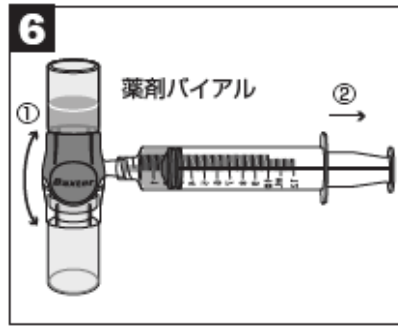
ボックスジェクト II ハイフローのケースを取りはずす。



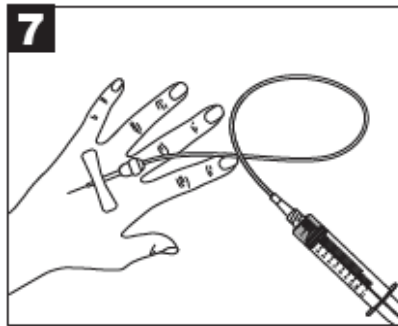
- ① 注射用水バイアルにボックスジェクト II ハイフローを確実に固定した後、バイアルを逆さまにして、**薬剤バイアル**のゴム栓中央に垂直に刺す。
- ② バイアルを上下に連結したままの状態
で泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



- ① 保護キャップをはずす。
 - ② 注射筒をバックスジェクト II ハイフローに接続する。
- ・接続時に注射筒をきつくねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意ください。
- ・注射筒に空気を入れずに接続してください。

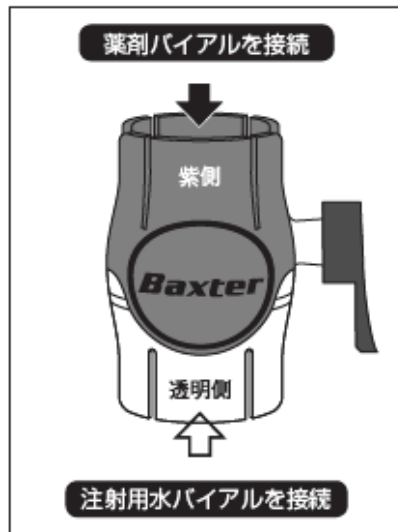


- ① バイアルを上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒の内筒を引き、薬液を注射筒に移行させる。
- ② 薬液がすべて注射筒内に移行したら、注射筒をバックスジェクト II ハイフローからはずす。



注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくりと静脈内に注射する。

バックスジェクトIIハイフローへの接続



* : 溶解器 (薬液用両刃針)
(販売名 : バックスジェクト II ハイフロー)

紫側 : 薬剤バイアルを接続
透明側 : 注射用水バイアルを接続

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における本剤の安定性試験の結果は下記のとおりであった。

| 試験項目 | 保存条件 | 保存形態 | 有効成分含量 (IU) | 保存期間 | 試験結果 |
|-----------|---|-----------|---------------------|-------|---------------|
| 長期保存試験 | 5°C ± 3°C | 無色ガラスバイアル | 500 1000 2000 | 24 ヶ月 | 24 ヶ月まで規格の範囲内 |
| 加速試験 | 30°C ± 2°C/ 65% ± 5% RH | | | 6 ヶ月 | 3 ヶ月まで規格の範囲内 |
| 苛酷試験 (温度) | 40°C ± 2°C/ 75% ± 5% RH | | | 6 ヶ月 | 1 ヶ月まで規格の範囲内 |
| 苛酷試験 (光) | 総照度：120 万 lux·hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200 W hr/m ² 以上 | | 1000 | 7 時間 | 光劣化の傾向は認められない |

測定項目：力価、比活性、凝集体量、遊離第 VIII 因子サブユニット、ウェスタンブロット、総たん白質、性状、pH、不溶性微粒子^{※1}、vWF 結合^{※2}、酸化^{※2}、脱アミド化^{※2}、トロンビン生成^{※2}、遊離 PEG 含量^{※2}、総 PEG 含量^{※2}、水分^{※3}、再調製時間^{※3}、エンドトキシン^{※4}、無菌^{※4}

※1：苛酷試験（温度）では実施していない

※2：苛酷試験（光）のみで実施

※3：苛酷試験（光）では実施していない

※4：長期保存試験、加速試験のみで実施

本剤を室内条件下に保存後の試験結果を下表に示す。

| 剤形 | 保存条件 | 包装形態 | 結果 |
|--------------------|-------------------------------|---------|-----------------|
| 500、1000、2000 国際単位 | 24 ヶ月 (21 ヶ月/5°C + 3 ヶ月/30°C) | ガラスバイアル | 設定した規格の範囲内であった。 |

6. 溶解後の安定性

本剤溶解後の安定性試験の結果は、規格の範囲内で 24 時間後も安定であった。

| 試験項目 | 保存条件 | 保存形態 | 有効成分 含量 (IU) | 保存期間 | 試験結果 |
|---------------|------|---------------|---------------------|-------|------------|
| 溶解後の 安定性試験 | 室温 | 無色ガラス バイアル | 500 1000 2000 | 24 時間 | 規格の 範囲内 |

測定項目：力価、再調製時間、性状（溶解後）、pH、凝集体量、ウェスタンブロット、遊離第 VIII 因子サブユニット

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

他の製剤と混注しないこと。

8. 生物学的試験法

特になし

9. 製剤中の有効成分
の確認試験法

ウェスタンブロット

10. 製剤中の有効成分
の定量法

力価（凝固一段法）

11. 力価

本剤の力価は、血液凝固第 VIII 因子としての凝固活性（国際単位）で表示される。

12. 混入する可能性のある夾雑物

| 製造工程由来不純物 | 試験方法 | 試験結果 |
|--|--------------------------------------|--------------------|
| 宿主細胞由来たん白質 (CHOたん白質、クラスタリン、 BIP、vWF) | ELISA 法 LC-MS/MS 法 | 濃縮を認めず |
| 発酵培地由来のダイズペプトン 加水分解物 | 逆相 HPLC 紫外線測定 | 検出されなかった |
| 発酵培地由来のポロキサマー (Pluronic® F68) | サイズ排除-HPLC エレクトロスプレー イオン化質量分析法 | 検出されなかった |
| トリス (ルリオクトコグ アルファの緩衝 成分) | 蛍光検出逆相-HPLC | 定量限界(2.5μM)に 近似 |
| 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラ ジンエタンスルホン酸 | 陰イオン交換 HPLC パルスアンペロメトリ ック検出 | 検出されなかった |
| グリシン | 蛍光検出逆相-HPLC | 定量限界(5μM)に 近似 |

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤の調製には、フィルター一体型デバイス「ボックスジェクト II ハイフロー」を用いること。コアリングを避けるため、ボックスジェクト II ハイフローをバイアルのゴム栓の中央に垂直に刺すこと。

14. 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

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

2. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 体重 1 kg 当たり 1 国際単位 (IU) の本剤を投与することにより、血漿中の第 VIII 因子レベルが 2%(2 IU/dL) 上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 [IU]} = \text{体重 [kg]} \times \text{第 VIII 因子の目標上昇値 [\% 又は IU/dL]} \times 0.5 \text{ [(IU/kg) / (IU/dL)]}$$

- (2) 出血時に使用する場合は、出血の程度に応じて下表の目標第 VIII 因子レベルを参考に、個々の症例において投与量及び投与頻度を調整すること。

出血時における投与量及び投与頻度の目安

| 出血の程度 | 目標第 VIII 因子レベル (%又は IU/dL) | 投与量 (IU/kg) | 投与頻度 |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------------|
| 軽度 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血 | 20-40 | 10-20 | 12-24 時間おきに 出血症状消失まで |
| 中等度 中等度の筋肉内出血、口腔内出血、著明な／より広範な関節内出血、及び既知の外傷 | 30-60 | 15-30 | 12-24 時間おきに 出血症状消失まで |

| | | | |
|---|--------|--------|------------------------|
| 重度 消化管出血、頭蓋内出血、 腹腔内出血、胸郭内出血、 中枢神経系の出血、咽頭後 隙／後腹膜腔又は腸腰筋鞘 内の出血、骨折、頭部外傷 | 60-100 | 30-60* | 8-12 時間おきに 出血症状消失まで |
|---|--------|--------|------------------------|

* : 通常、50 IU/kg 投与で 100% (IU/dL) の第 VIII 因子レベル上昇が見込まれる。

(3) 周術期に使用する場合は、手術・処置に応じて必要な第VIII因子レベル以上を保つように投与量及び投与頻度を調整すること。

周術時における投与量及び投与頻度の目安

| 手術の種類 | 必要な第VIII因子レベル (%又は IU/dL) | 投与量 (IU/kg) | 投与頻度 |
|-----------------------------|---------------------------|-------------|----------------------|
| 小手術 抜歯を含む | 30-60 | 15-30 | 8-24 時間おきに 出血消失まで |
| 大手術 頭蓋内、腹腔内、胸腔内の手術、関節置換術 | 80-100 | 40-50 | 8-24 時間おきに 創傷治癒まで |

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 区分 | Phase | 概要 | 対象 | 主要目的 |
|------|------------------------------|---|---|---|
| 評価資料 | 第 I 相国際共同臨床試験（日本及び海外） | <ul style="list-style-type: none"> ・前向き ・非盲検 ・クロスオーバー ・用量漸増試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・血友病 A 患者* (FVIII<1%) ・18~65 歳 ・19 例（日本人 2 例を含む） | 単回投与直後の忍容性及び安全性の評価 |
| | 第 II / III 相国際共同臨床試験（日本及び海外） | <ul style="list-style-type: none"> ・前向き ・2 治療群 ・非盲検 ・多施設共同試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・血友病 A 患者* (FVIII<1%) ・12~65 歳 ・138 例（日本人 11 例を含む） | 本剤の定期補充療法群と出血時補充療法群における年間出血率の比較 |
| | 第 III 相臨床試験（海外） | <ul style="list-style-type: none"> ・前向き ・単一群 ・多施設共同試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・血友病 A 患者** (FVIII<1%) ・12 歳未満 ・66 例 | 本剤を定期補充療法として週 2 回投与した際の第 VIII 因子インヒビターの発現率を評価 |
| | 第 III 相臨床試験（海外） | <ul style="list-style-type: none"> ・前向き ・単一群 ・多施設共同試験 | <ul style="list-style-type: none"> ・血友病 A 患者** (FVIII<1%) ・12~75 歳未満 ・15 例 | 外科侵襲的処置を受ける患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討 |

* : 150ED（実投与日）以上の第 VIII 因子製剤の投与経験のある血友病 A 患者

** : 6 歳以上は 150ED（実投与日）以上、6 歳未満は 50ED 以上の第 VIII 因子製剤の投与経験のある血友病 A 患者

(2) 臨床効果

■ 定期補充療法による有効性：年間出血率^{2) ~5)}

第 II/III 相国際共同臨床試験において、治療歴のある 12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者を対象に、定期投与（定期補充療法群）（45±5 IU/kg、週 2 回）及び出血時投与（出血時補充療法群）（10~60 IU/kg）における治療効果を多施設共同非無作為化非盲検並行群間比較試験により検討した。

最大解析対象集団（FAS）における定期補充療法群の年間出血率（平均値）は 4.3 で、出血時補充療法群 43.4 より 90%低値であり、有意な低減がみられた。プロトコール適合集団（PPAS）における定期補充療法群の年間出血率（中央値）は 1.9 で、出血時補充療法群 41.5 であった。また、定期補充療法群において 39.6%（40/101 例）の被験者は出血回数が 0 回であった。FAS 及び PPAS の日本人被験者 11 例（全例定期補充療法群）における年間出血率（中央値）は 4.0 であった。

FAS における年間出血率（平均値）＜国内・海外データ＞

| 出血部位／原因 | 出血時補充療法群 (17 例) | 定期補充療法群 (120*例) |
|---------|--------------------|--------------------|
| 全ての出血 | 43.4 | 4.3 |
| 関節内出血 | 34.7 | 1.8 |
| 非関節内出血 | 6.1 | 1.8 |
| 自然出血 | 26.0 | 2.1 |
| 外傷出血 | 14.9 | 1.6 |

*：定期補充療法群の最大の解析集団（FAS）121 例から本剤を投与しなかった 1 例を除く

PPAS における年間出血率（中央値）＜国内・海外データ＞

| 出血部位／原因 | 出血時補充療法群 (17 例) | 定期補充療法群 (101 例) |
|---------|--------------------|--------------------|
| 全ての出血 | 41.5 | 1.9 |
| 関節内出血 | 38.1 | 0.0 |
| 非関節内出血 | 3.7 | 0.0 |
| 自然出血 | 21.6 | 0.0 |
| 外傷出血 | 9.3 | 0.0 |

海外第 III 相臨床試験において、治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象に定期投与（50±10IU/kg、週 2 回）による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した。定期投与を受けた 66 例の年間出血回数（中央値）は 2.0 であり、25 例（37.9%）で出血エピソードを認めなかった。

■ 止血に必要とされた投与回数^{2) ~5)}

治療歴のある 12 歳以上の重症型血友病 A 患者を対象とした第 II/III 相国際共同臨床試験において、118 例の被験者に対する止血治療に必要な投与回数を検討した。総出血エピソード 518 件中、443 件 (85.5%) は 1 回の投与、54 件 (10.4%) は 2 回の投与で止血効果が得られた。つまり、497 件 (95.9%) の出血エピソードが 1~2 回の投与で止血効果が得られた。日本人被験者 11 例に発現した 13 件の出血エピソードでは、12 件 (92.3%) が 1 回の投与で、1 件 (7.7%) が 2 回の投与で止血効果が得られた。

治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、66 例の被験者に対する止血治療に必要な投与回数を検討した。総出血エピソード 70 件中、58 件 (82.9%) は 1 回の投与、6 件 (8.6%) は 2 回の投与で止血効果が得られた。つまり、64 件 (91.4%) の出血エピソードが 1~2 回の投与で止血効果が得られた。

■ 止血効果の有効率^{2) ~5)}

治療歴のある 12 歳以上の重症型血友病 A 患者を対象とした第 II/III 相国際共同臨床試験において、118 例の被験者に対する出血に対する治療成功*率を検討した。止血治療した 518 件の出血エピソードのうち、219 件 (42.3%) が「著効」、279 件 (53.9%) が「有効」、15 件 (2.9%) が「やや有効」、3 件 (0.6%) が「無効」、2 件 (0.4%) が「不明」であった。輸注 1 回あたりの投与量の中央値は 29.0 IU/kg であった。

治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者 66 例を対象とした海外第 III 相臨床試験において、止血治療した 70 件の出血エピソードのうち「著効」又は「有効」は 90.0% (63 件)、1 回又は 2 回の輸注で止血が達成された割合は 91.4% (64 件) であった。輸注 1 回あたりの投与量の中央値は 46.1 IU/kg であった。

*: 出血治療のための投与から 24 時間後に、有効性評価基準を用い「著効」又は「有効」と判定された出血の治療を成功と定義した。

止血効果の有効性評価基準

| | | |
|------|-------------------|--|
| 治療成功 | 著効 (Excellent) | 単回投与後の完全な疼痛緩和及び出血の客観的徴候（腫脹、圧痛、筋骨格出血の場合は可動域減少）の消失。出血コントロールのための追加投与は不要。止血を維持するためにさらなる投与を行った場合も「著効」の評価は変わらない。 |
| | 有効 (Good) | 単回投与後の明らかな疼痛緩和及び/または出血の客観的徴候の改善。完全な消失のためには複数回の投与が必要となる場合がある。 |
| | やや有効 (Fair) | 単回投与後のある程度の疼痛緩和及びわずかな出血の客観的徴候の改善。完全な消失のためには複数回の投与が必要である。 |
| | 無効 (None) | 改善が認められないまたは状態の悪化。 |

止血効果（最大解析対象集団：FAS）

| | | 全ての出血 | 関節内出血 | 非関節内出血 |
|----------|--------|-------|-------|--------|
| 治療した出血件数 | | 518 件 | 394 件 | 124 件 |
| 輸注（投与）回数 | 1 回 | 85.5% | 85.8% | 84.7% |
| | 2 回 | 10.4% | 10.7% | 9.7% |
| | 合計 | 95.9% | 96.4% | 94.4% |
| 有効性評価 | 著効又は有効 | 96.1% | 97.0% | 93.5% |

■ 周術期の止血効果^{6)、7)}

海外第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある重症型血友病 A を有する手術患者 15 例（大手術 11 例、小手術 4 例）での周術期の止血効果は全て「著効」であった。

(3) 臨床薬理試験

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 第 I 相／前向き／非盲検／クロスオーバー／用量漸増試験 |
| 主要目的 | 臨床検査、バイタルサイン、有害事象及び免疫原性の評価に基づく単回投与直後の忍容性及び安全性の評価 |
| 対象 | 重症型血友病 A（FVIII<1%）の治療歴のある男性患者 19 例 |
| 主な選択基準 | 第 VIII 因子製剤の投与を 150 ED（実投与日）以上受けた、治療歴のある重症型血友病 A（FVIII<1%）の成人男性患者（18～65 歳） |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に FVIII に対するインヒビターが検出された患者（ベセスダ法のナイメゲン変法で力価 0.6 BU/mL 以上） ・FVIII に対するインヒビターの発生歴がある患者（ベセスダ法のナイメゲン変法で力価が 0.4 BU/mL 以上、ベセスダ法では 0.6 BU/mL 以上） ・マウス又はハムスタータンパク質や PEG に対して既知の臨床的過敏症を有する患者 |
| 試験方法 | <p>【コホート 1】</p> <p>30±3 IU/kg のルリオクトコグ アルファを投与後、2 日間の PK 評価を行う。その後 4 日間以上の休薬期間後、同用量の本剤を投与し、7 日間の PK 評価を行う。</p> |

| | |
|------|---|
| | <p>[コホート 2]</p> <p>データモニタリング委員会によるコホート 1 のデータのレビュー及び承認後、コホート 2 の被験者に対し 60 ± 6 IU/kg のルリオクトコグ アルファを投与し、2 日間の PK 評価を行う。コホート 1 と同様に休薬期間を設けた後、同用量の本剤を投与し、7 日間の PK 評価を行う。</p> <p>本剤を投与後、各コホートの被験者の安全性 [3 日後、2 週間後及び治験終了来院時 (4 週 \pm 4 日後) のバイタルサイン、血液学及び血液生化学検査の臨床検査評価における変化、並びに有害事象] を継続的に確認し、4 週 \pm 4 日後に各被験者のスクリーニング時と治験終了来院時の検査値を比較することで FVIII に対する結合抗体及びインヒビター、並びに被験薬及び PEG に対する全結合抗体を調べ、免疫原性を評価する。</p> |
| 評価項目 | <p>[安全性の主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 本剤及びルリオクトコグ アルファ投与後 4 週 \pm 4 日までに発現した重篤及び非重篤な有害事象 <p>[薬物動態の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 以下のパラメータによって本剤及びルリオクトコグ アルファ投与後の FVIII レベル活性を求めた。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与後無限大時間の濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) [IU·h / dL] ・ 投与後 120 時間の時間曲線下面積 (AUC_{0-120h}) [被験薬のみ] [IU·h / dL] ・ 血中半減期 [h] ・ 平均滞留時間 [h] ・ クリアランス [dL / (kg·h)] ・ 経時的な増分回収率 (補正回収率) [(IU / dL) / (IU / kg)] ・ 定常状態の見かけ上の分布容積 (V_{ss}) [dL / kg] ・ 最大血漿中濃度 (C_{max}) [IU / dL] ・ 最大血漿中濃度到達時間 (T_{max}) [h] <p>[安全性の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 投与直後の忍容性 (局所反応、バイタルサイン及び臨床検査による評価) ➤ 免疫原性 (治験薬投与後 4 週 \pm 4 日まで) <ul style="list-style-type: none"> ・ FVIII に対するインヒビター (ベセスダ法のナイメゲン変法) ・ 本剤の全結合抗体 ・ ルリオクトコグ アルファの全結合抗体 ・ 抗 PEG 抗体 |

| | |
|----|---|
| 結果 | <p>治験期間中に認められた有害事象は、ルリオクトコグ アルファ投与後から本剤投与前まででは 15.8% (3/19 例) 3 件 (30 IU/kg 群：裂傷、斑状丘疹状皮疹各 1 件、60 IU/kg 群：頭痛 1 件)、本剤投与後では 31.6% (6/19 例) 8 件 (30 IU/kg 群：嘔吐、鼻咽頭炎、上気道感染、局所腫脹、関節痛各 1 件、60 IU/kg 群：頭痛 2 件、インフルエンザ様疾患 1 件) であった。頭痛 2 件は日本人被験者 1 例で認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>FVIII に対するインヒビターの発生が認められた被験者はいなかった。FVIII 及び PEG-FVIII に対する結合抗体は、被験者数例においてルリオクトコグ アルファ及び/または本剤の投与前及び投与後に検出された。本剤投与後に PEG に対する結合抗体の発現が認められた被験者はいなかった。</p> <p>臨床検査値又はバイタルサインについて、投与に関連する臨床上重大な変化は認められなかった。</p> <p>本試験に組み入れられて本剤が投与されたのは 19 例 (30 IU/kg 群：9 例、60 IU/kg 群：10 例) であった。本剤投与 4 日以内に出血が認められた 1 例を除く 18 例で評価可能な薬物動態データが得られた。ルリオクトコグ アルファと比較して、本剤の半減期は 1.4~1.5 倍であった。</p> <p>本剤の方がルリオクトコグ アルファよりも高い平均値を示した項目は、血中半減期 [h]、$TD_{1/2}$ (分布相半減期) * [h]、平均滞留時間 [h]、最大血漿中濃度到達時間 (Tmax) [h]、投与後無限大時間の濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) [IU·h/dL]、経時的な増分回収率 (補正回収率) [(IU/dL) / (IU/kg)] であった。また、本剤の方がルリオクトコグ アルファよりも低い平均値を示した項目は、クリアランス [dL / (kg·h)]、定常状態の見かけ上の分布容積 (V_{ss}) [dL/kg] であった。</p> <p>*：血中から組織に移行する α 相 (分布相) における半減期</p> |
|----|---|

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 第 II/III 相 / 前向き / 2 治療群 / 非盲検 / 多施設共同試験 |
| 主要目的 | 定期補充療法を受けた被験者と出血時補充療法を受けた被験者の年間出血率の比較 |
| 対象 | 重症型血友病 A (FVIII < 1%) の治療歴のある男性患者 138 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 12~65 歳 ・ 重症型血友病 A (FVIII < 1%) 男性 ・ 血漿由来第 VIII 因子 (pdFVIII) 又は遺伝子組換え第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤による治療歴が 150 ED 以上 |

| | |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、第 VIII 因子製剤による定期補充療法又は出血時補充療法を受けている ・ HIV 陰性である、又は HIV 陽性で状態が安定かつ CD4+細胞数 200 個/mm³ 以上 ・ HCV 陰性である、又は HCV 陽性の場合は安定した慢性肝炎の状態である |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ FVIII インヒビターの発生歴がある、又はスクリーニング時点で発生が認められる(ナイメゲン変法で力価 0.4 BU 以上又はベセスダ法で 0.6 BU 以上) ・ マウス又はハムスター由来タンパク質、PEG、もしくは Tween 80 に対して既知の過敏症がある ・ 血友病 A 以外の後天性又は先天性の止血障害がある ・ 他の PEG 化製剤を現在使用中、又は最近 (30 日以内に) 使用した |
| 試験方法 | <p>本剤を 45 ± 5 IU/kg の用量で週 2 回投与する定期補充療法群又は本剤を 10~60 IU/kg の用量で投与する出血時補充療法群のいずれかに割り当てる。PK 評価は、青年期患者 (12~18 歳未満) 6 例以上を含む定期補充療法を受ける被験者 25 例以上に対して実施する。出血エピソードの治療には本剤を使用する。止血治療は、4 段階有効性評定尺度を用いて評価する。本剤の定期補充療法又は出血時補充療法の初回投与後、2 週及び 4 週、実投与日数 10~15 日後、3 ヶ月及び治験終了又は中止来院時に、安全性及び有効性の評価を行う。治験終了又は中止来院は、50 ED 以上又は 6 ヶ月間 (±2 週間) (いずれか長い方の期間) にわたる定期補充療法終了後、もしくは 6 ヶ月間 (±2 週間) にわたる出血時補充療法終了後に行う。定期補充療法群の PK 評価集団の被験者は、治験終了又は中止来院の前に本剤の PK 評価を再度実施する。</p> |
| 評価項目 | <p>[有効性の主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 年間出血率 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血の治療における本剤の治療成功率 ・ 出血の治療に必要とされる本剤の投与回数 ・ 出血の発現間隔 ・ 本剤の体重換算消費量 ➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び重篤な有害事象の発現率 ・ バイタルサイン及び臨床検査パラメータ (血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査) の変化 |

| | |
|----|--|
| | 免疫原性：FVIII に対するインヒビター／FVIII、本剤及び PEG に対する結合抗体／CHO に対する抗体 |
| 結果 | <p>[有効性の主要評価項目]</p> <p>定期補充療法を行うことにより、出血時補充療法と比較し平均年間出血率を 50%以上減少させた。(臨床成績の項参照)</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>➤ 有効性</p> <p>定期補充療法群の年間出血率(平均値)は、出血時補充療法群の年間出血率より 90%低値を示した。50ED(実投与日)以上または 6 ヶ月の試験期間において、出血回数が 0 回の被験者の割合は、週 2 回投与による定期補充療法群の 39.6 %であった。これに対し、出血時補充療法群の被験者全 17 例では、治療期間中に出血が認められた。本剤を用いて治療したすべての出血のうち、95.9%は 1 又は 2 回の投与で止血され、96.1%は止血効果が「著効」又は「有効」と判定された。</p> <p>➤ 安全性</p> <p>治験期間を通して、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10 例 12 件(頭痛 3 例 4 件、下痢、悪心、トランスアミナーゼ上昇(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇)、関節痛、潮紅各 1 例 1 件、注射部位疼痛 1 例 2 件、高ビリルビン血症 1 例 1 件)認められた。治験中に、本剤の投与と関連がある死亡例はなく、アレルギー反応と判断された有害事象はなかった。臨床検査により肝酵素アラニントランスアミナーゼ(ALT)及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の変化が認められたが、これらは既存疾患、特に HCV 感染に起因するものと考えられる。バイタルサインの変化傾向は認められなかった。</p> <p>治験期間中、本剤投与後に認められた重篤な有害事象は、5 例 5 件(定期補充療法群：変形性関節症、上腕骨骨折、筋肉内出血、神経内分泌癌各 1 例 1 件、出血時補充療法群：神経合併症を伴う帯状疱疹感染 1 例 1 件)であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。転帰は、神経内分泌癌 1 例が死亡であったが、その他の 4 例は回復であった。死亡例を除き、治験中止に至った有害事象は 4 例 4 件(定期補充療法群：関節痛、筋肉内出血、上腕骨骨折、C 型肝炎各 1 例 1 件)認められた。日本人被験者(安全性解析対象症例 11 例)の安全性について、治験期間中、63.6%(7/11 例)に 12 件の有害事象が認められ、重篤な有害事象は筋肉内出血 1 例 1 件であった。なお、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は悪心 1 例 1 件であった。</p> <p>治験期間中に、0.6 BU/mL 以上の FVIII インヒビターが発生した</p> |

| | |
|--|--|
| | 被験者はいなかった。なお、本剤投与前に FVIII、PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体を認めた被験者は 9 例、本剤投与後に FVIII 又は PEG-FVIII に対する結合抗体を認めた被験者は 7 例であったが、抗体の発生は一時的であり、持続性のある結合抗体の発生は認められていなかった。 |
|--|--|

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 第 III 相／前向き／単一群／多施設共同試験 |
| 主要目的 | FVIII に対するインヒビターの発現率の評価 [ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6 ベセスダ単位 (BU) 以上] |
| 対象 | 重症型血友病 A (FVIII<1%) の治療歴のある小児患者 66 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳未満 ・ 重症型血友病 A (FVIII<1%) ・ 血漿由来第 VIII 因子 (pdFVIII) 又は遺伝子組換え第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤による治療歴が 150 ED 以上 (6 歳未満は 50ED 以上) |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ FVIII インヒビターの発生歴がある、又はスクリーニング時点で発生が認められる (ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上又はベセスダ法で 0.6 BU 以上) ・ マウス又はハムスター由来タンパク質、PEG、もしくは Tween 80 に対して既知の過敏症がある ・ 血友病 A 以外の後天性又は先天性の止血障害がある ・ 他の PEG 化製剤を現在使用中、又は最近 (30 日以内に) 使用した |
| 試験方法 | 本治験では、6 歳未満及び 6~12 歳未満の 2 つの年齢コホートを設置した。本剤を 50±10 IU/kg の用量で週 2 回投与する定期補充療法を 6 ヶ月間又は 50 ED となるまでのいずれか長い方の期間実施する。PK 評価は各年齢コホートより 14 例 (評価可能例 12 例) に実施する。出血エピソードの治療には本剤を使用する。止血治療は、4 段階有効性評定尺度を用いて評価する。 |
| 評価項目 | <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 第 VIII 因子に対するインヒビター [ベセスダ法のナイメゲン変法で 0.6BU/mL 以上] の発現率の評価 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 薬物動態 ➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 年間出血回数 (ABR) ・ 本剤の投与量：1 ヶ月及び 1 年あたりの投与回数及び体重換算投与量 |

| | |
|----|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 1 回あたりの本剤の投与回数及び出血症状消失時の総合的な止血効果判定 ・ 出血 1 回あたりの本剤の体重換算投与量 ➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤と関連があると評価された、すべての有害事象及び重篤な有害事象 ・ バイタルサイン及び臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査）の変化 ・ FVIII、本剤、PEG 及び CHO に対する結合抗体の評価 |
| 結果 | <p>【主要評価項目】</p> <p>試験期間を通して、実投与日数 50 日以上の本剤投与被験者 57 例において第VIII因子に対するインヒビター（0.6 BU/mL 以上）を発現した被験者は認められなかった。6 歳未満のコホートでは、1 例の被験者でスクリーニング時（本剤初回投与の 56 日前）に 0.6 BU/mL 以上の第VIII因子インヒビターが認められたが、再検査では確認されなかった。被験者 7 例（6 歳未満のコホートの 3 例及び 6～12 歳未満のコホートの 4 例）で第 VIII 因子インヒビターの抗体価を測定することができなかった。医師の判断により早期に中止となった 1 例では検体が採取されなかったが、6 例では治験終了/中止来院時の第 VIII 因子及び PEG-第 VIII 因子に対する結合抗体の結果が陰性であったことから、第 VIII 因子に対するインヒビターの存在は否定された。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>➤ 有効性</p> <p>年間出血率（平均値）は、全体で 3.04 回（95% CI：2.208～4.186）、6 歳未満では 2.37 回（95% CI：1.486～3.778）、6～12 歳未満では 3.75 回（95% CI：2.429～5.781）であった。出血時補充療法群の年間出血率より 90%低値を示した。50ED（実投与日）以上または 6 ヶ月の試験期間において、出血回数が 0 回の被験者の割合は、37.9%であった。本剤を用いて治療したすべての出血のうち、91.4%は 1 又は 2 回の投与で止血され、90.0%は止血効果が「著効」又は「有効」と判定された。</p> <p>➤ 安全性</p> <p>治験期間を通して、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は中等度の蕁麻疹 1 例であった。治験中に、本剤の投与と関連がある死亡例はなく、アレルギー反応と判断された有害事象はなかった。治験期間中、本剤投与後に認められた重篤な有害事象は 3 例 4 件（中等度の急性胃炎 1 例 1 件、重度の腹痛 1 例 1 件、中等度の発熱性好中球減少症及び中等度の汎血球減少症 1 例 2 件）であ</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>った。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。</p> <p>治験期間中に FVIII、PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体を認めた被験者は、本剤投与前が 16 例、本剤投与後が 5 例であった。投与後に結合抗体が認められた 5 例のうち 2 例では抗体の反応は一過性であった。治験終了時に抗体が認められた 2 例と投与開始 5 週目、12 週目及び治験終了時に結合抗体が認められた 1 例では結合抗体が一過性であるか、持続性であるかについて明確な結論は得られていないが、これらの被験者で本剤の安全性及び止血効果に対する明確な影響は確認されなかった。なお、CHO たん白質に対する抗体が認められた被験者はいなかった。</p> |
|--|--|

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 第 III 相／前向き／単一群／多施設共同試験 |
| 主要目的 | 「全般的止血効果判定スコア」(GHEA) を用いて測定した本剤の周術期の止血効果を判定すること |
| 対象 | 重症型血友病 A (FVIII<1%) の治療歴があり手術又は侵襲的処置を受ける男性患者 17 例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 2～75 歳 ・ 重症型血友病 A (FVIII<1%) ・ 血漿由来第 VIII 因子 (pdFVIII) 又は遺伝子組換え第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤による治療歴が 150 ED 以上 (6 歳未満は 50ED 以上) ・ 待機的な小手術/大手術、緊急小手術、歯科処置又はその他の侵襲的な処置が必要となった患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ FVIII インヒビターの発生歴がある、又はスクリーニング時点で発生が認められる (ベセスダ法のナイメゲン変法で 0.4BU 以上) ・ 緊急の大手術を必要とする ・ 血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満である ・ 血栓症、線維素溶解又は播種性血管内凝固症候群 (DIC) に現在罹患している / 最近罹患したことが判明した ・ 血友病 A 以外の先天性又は後天性の障害と診断された ・ 他の PEG 化製剤を最近使用した |
| 試験方法 | 本剤の他の試験に参加している被験者や参加を終了した被験者が新たに適格例として登録可能とする。 |

| | |
|------|---|
| | <p>[術前期間]</p> <p>術前初回ボラス投与量：本剤の用量及び投与頻度は、当該被験者の PK パラメータ（大手術の場合）、最新の IR 値（小手術の場合）、及び予定されている手術で必要とされる FVIII 目標活性値に基づき、個別に決定することとする。原則として、血漿中 FVIII 活性の調整は被験者ごとに行い、大手術の場合には正常値の 80～100%、小手術の場合には正常値の 30～60%まで FVIII 活性を上昇させる。用量の計算には、以下の計算式を用いる。</p> $\text{必要単位数 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \text{目標とする FVIII の上昇 (IU/dL)} \times \{\text{IR の逆数}\} \text{ (IU/kg)} / \text{(IU/dL)}$ <p>術前 PK 評価では 60 IU± 5 IU/kg の用量で本剤を静脈内投与する。</p> <p>[術中及び術後期間]</p> <p>術中及び術後の本剤の用量及び投与頻度は、治験責任医師が術前に提供した FVIII 補充計画に従うものとし、定期的な投与前及び投与後の FVIII 活性測定に基づかなければならない。</p> <p>大手術では、術後投与前の FVIII 活性が術後 72 時間までは正常値の 80%以上、術後 4～7 日目では 50%以上であることとし、術後 8 日目から退院までの期間は、FVIII 活性が 30%を下回らないようにするか、FVIII 補充計画の記載に従う。</p> <p>小手術では、術後投与前の FVIII 活性は術後 24 時間まで又は治験責任医師が必要と判断した期間まで、正常値の 30～60%で保つこととする。</p> |
| 評価項目 | <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 「全般的止血効果判定スコア (GHEA)」を用いて測定した本剤の周術期の止血効果 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 術中及び術後失血量 ・ 輸血された血液、赤血球、血小板及びその他の血液製剤の量 ・ 出血事象の発現状況及び追加的な外科的介入の必要性 ・ 被験者ごとの本剤の体重換算 1 日投与量及び体重換算投与量 ➤ 薬物動態 ➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ FVIII に対する阻害抗体の発現率 ・ FVIII、本剤及び PEG に対する結合抗体の発現 ・ CHO たん白質に対する結合抗体の発現 ・ 血栓性事象の発現状況 ・ 重度アレルギー反応（例：アナフィラキシー）の発現率 ・ その他の治験薬に関連する有害事象 (AE) の発現率 |

| | |
|----|--|
| | <p>・ バイタルサイン及び臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査）の変化</p> |
| 結果 | <p>[主要評価項目]</p> <p>手術担当医による術中の止血効果の判定、前回の治験薬の投与から24時間後の治験責任医師による術後の止血効果の判定、術後14日目（又は退院時）の治験責任医師による術後の止血効果の判定を合わせて集計した「全般的止血効果判定スコア」（GHEA）では15件全てが「著効」と判定された。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>➤ 有効性</p> <p>術中失血は11件の手術（大手術の9件、小手術の2件）で報告された。大手術の1件（関節鏡視下滑膜切除術）及び小手術の2件（滑膜整復術、放射線滑膜切除術）では、術中失血は認められなかった（すなわち0 mL）。歯科大手術の1件（複数本の抜歯及び歯根嚢胞切除）では、術中失血量を評価することができなかった。実際の失血量の中央値（第1四分位数 [Q1]；第3四分位数 [Q3]）は、大手術では10.0 mL（5.0；50.0）であり、小手術では2.5 mL（0.0；27.5）でした。術前に予測された失血量は大手術で50.0 mL（6.0；150）、小手術で2.5 mL（0.0；102.5）であったことから、術中の実際の失血量は予測失血量を大幅に下回った。術中に認められた最大失血量は、大手術で180 mL、小手術で50 mLで予測値（大手術で300 mL、小手術で200 mL）を下回った。3例に術後出血が報告されたが、これらの出血は外傷性的のものであり、手術部位に発現したものではなかった。</p> <p>大手術を受けた2例の被験者に対して、合計3回の輸血（濃厚赤血球：PRBC）が行なわれた。平均輸血量（±SD）は307.7 mL（範囲：300～323）であった。</p> <p>手術を受けた15例のうち、大手術を受けた4例の被験者で出血が認められた。この4例では出血が1回ずつ認められ、うち1例では3回の出血が認められた。いずれの出血も手術部位で認められたものではなかった。手術を受けた15例のうち、外科的介入が追加で必要となった被験者はいなかった。</p> <p>➤ 安全性</p> <p>治験期間を通して、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はALT上昇1例であった（用法・用量追加時）。ad-hoc解析のカットオフ日（2016年3月1日）までに、本剤の投与と関連がある死亡例はなく、アレルギー反応と判断された有害事象はなかった。</p> <p>治験期間中に FVIII に対するインヒビターを発現した被験者、PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体を認めた被験者はいなか</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>った。治験終了/中止来院時に FVIII に対する結合抗体を 1 件に認めしたが、スクリーニング時点では陰性であった。同被験者でスクリーニング時及び治験終了/中止来院時に PEG-第Ⅷ因子に対する既存の結合抗体が認められたが、治験中に抗体価の上昇はみられなかった。本剤継続試験（261302 試験）では当該被験者の結合抗体は認められなかった。CHO たん白質に対する結合抗体を発現した被験者はいなかった。</p> |
|--|---|

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

4) 患者・病態別
試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の
内容又は実施した試験の概
要

なし

VI. 薬効薬理に関する項目

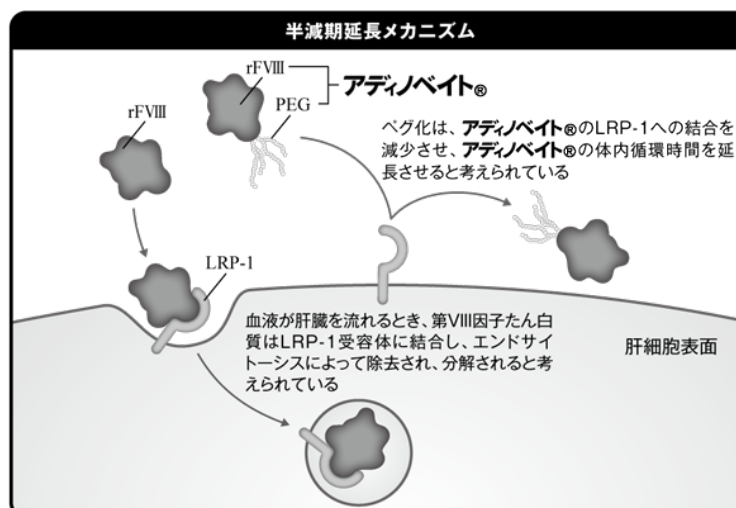
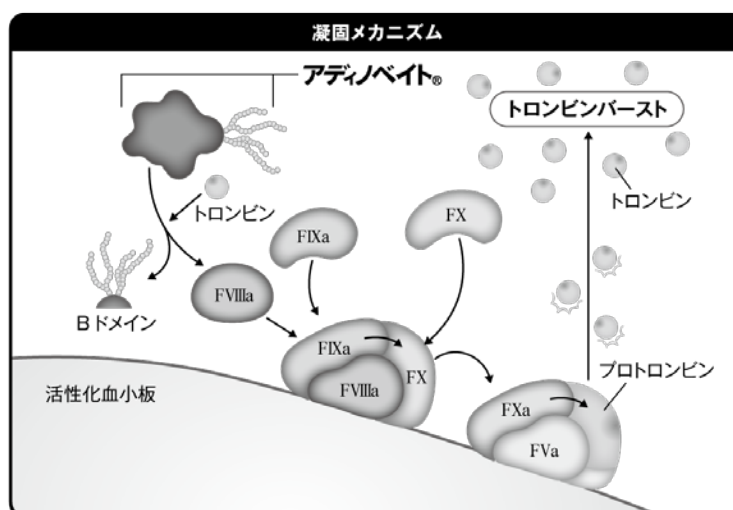
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
 オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、アドベイト®の有効成分であるルリオクトコグ アルファに、分枝状ポリエチレングリコール (PEG) を共有結合したペグ化遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤である。本剤の静脈内投与により、血友病 A 患者の血液中に欠乏している血液凝固第 VIII 因子を補充し、出血傾向を抑制する。すなわち、本剤は活性型血液凝固第 IX 因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第 X 因子を活性化することによって内因性凝固に寄与する。



(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) FVIII ノックアウトマウスの尾端出血モデルにおける有効性

血液凝固第 VIII 因子遺伝子をノックアウトした血友病 A マウス (FVIII ノックアウトマウス) に、本剤又はルリオクトコグ アルファ (200 IU/kg) を尾端切断の 18~48 時間前の複数時点で予防的に投与し、投与後の失血量を評価した。その結果、尾端切断の 30 時間前に投与した本剤及び 18 時間前に投与したルリオクトコグ アルファは、臨床的に意義のある有効性を示した。このことから、本剤はルリオクトコグ アルファと比較して 1.5 倍以上の投与間隔で投与した時、ルリオクトコグ アルファと同程度に有効であることが示された¹⁾。

2) FVIII ノックアウトマウスの頸動脈閉塞モデルにおける有効性

FVIII ノックアウトマウスに、本剤又はルリオクトコグ アルファ (200 IU/kg) を FeCl₃ による内皮剥離 (血栓誘発) の 12~64 時間前に投与し、永続的血管閉塞までの時間を測定した。本剤は投与後 24 時間の時点で有効であったが、ルリオクトコグ アルファは有効ではなかったことから、ルリオクトコグ アルファと比較して臨床的に意義のある有効性の持続が示された¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者 26 例を対象に、本剤 45±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の最高血中濃度到達時間 (Tmax) は 0.4±0.3 h、血中半減期は 14.3±3.8 h であった^{2)、3)}。

12 歳未満の重症型血友病 A 患者 (外国人) を対象に、本剤 60±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の血中半減期は 6 歳未満 (14 例) で 11.8±2.4 h、6 歳~12 歳未満 (17 例) で 12.4±1.7h であった^{4)、5)}。

作用持続時間は、投与量、出血の程度及び患者の薬物動態で変わり一様ではない。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

「V.治療に関する項目 2.用法及び用量」を参照すること。

(2) 最高血中濃度到達時間

12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者 26 例を対象に、本剤 45±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の最高血中濃度到達時間 (Tmax) の平均値は 0.4 h であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

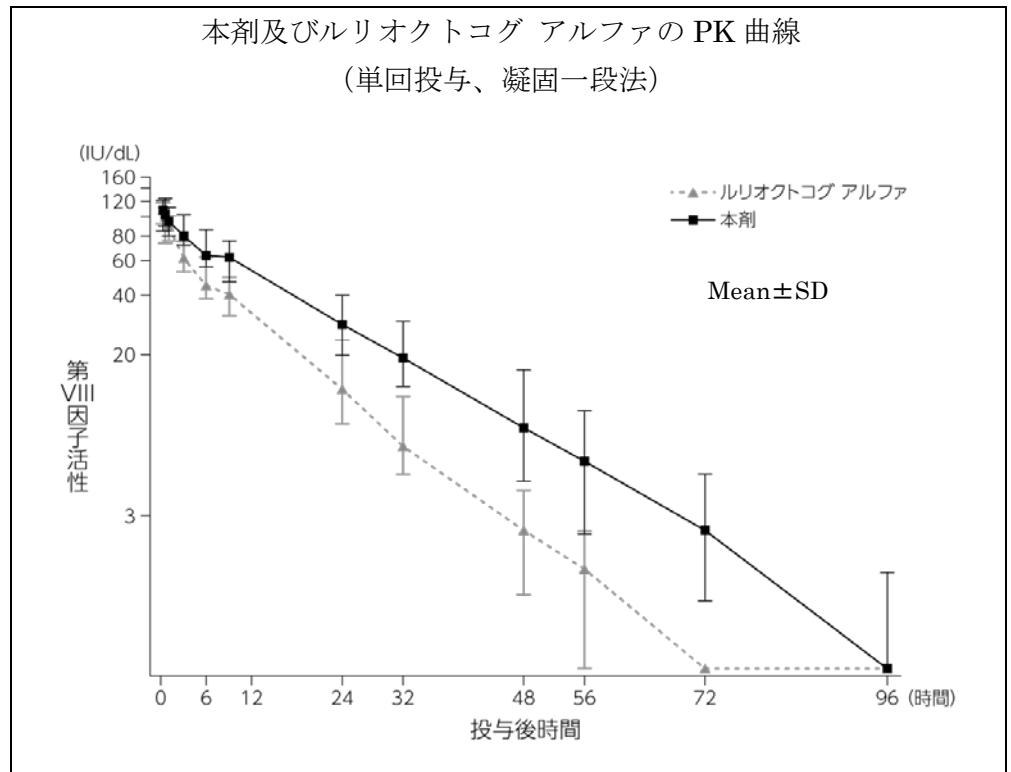
12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者 26 例を対象に、本剤及びルリオクトコグ アルファ 45±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{2)、3)}。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグ アルファと比較して 1.4 倍であった。

薬物動態パラメータの平均値（単回投与、凝固一段法）

| パラメータ (平均±SD) | 本剤 (n=26) | ルリオクトコグ アルファ (n=26) |
|--|--------------|---------------------------|
| 血中半減期 [h] | 14.3±3.8 | 10.4±2.2 |
| クリアランス [mL/(kg·h)] | 2.8±2.0 | 4.6±2.2 |
| 補正回収率 ^{注)} [(IU/dL)/(IU/kg)] | 2.5±0.7 | 2.4±0.5 |
| 濃度曲線下面積 (AUC _{0-∞}) [IU·h/dL] | 2073.3±778.4 | 1168.0±425.4 |
| 定常状態分布容積 (V _{ss}) [dL/kg] | 0.5±0.1 | 0.5±0.2 |
| 平均滞留時間 (MRT) [h] | 19.6±5.3 | 12.9±3.0 |
| 最高血中濃度 (C _{max}) [IU/dL] | 113.7±30.3 | 108.5±26.3 |

注) 補正回収率＝

[C_{max} (IU/dL) - 投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)



そのうち、日本人被験者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人被験者における薬物動態パラメータ (単回投与、凝固一段法)

| パラメータ (平均 (min:max)) | 本剤 (2例) | ルリオクトコグ アルファ (2例) |
|--|--------------------|-------------------------|
| 血中半減期 [h] | 20.6 (17.2 ; 24.0) | 12.2 (8.9 ; 15.6) |
| クリアランス [mL/(kg·h)] | 1.6 (1.4 ; 1.7) | 3.0 (2.5 ; 3.4) |
| 補正回収率 ^{注)} [(IU/dL)/(IU/kg)] | 2.6 (2.4 ; 2.7) | 2.6 (2.6 ; 2.6) |
| 濃度曲線下面積 (AUC _{0-Inf}) [IU·h/dL] | 2885 (2769 ; 3001) | 1602.8 (1278 ; 1928) |
| 定常状態分布容積 (V _{ss}) [dL/kg] | 0.4 (0.4 ; 0.5) | 0.5 (0.4 ; 0.5) |
| 平均滞留時間 (MRT) [h] | 27.9 (22.8 ; 33.1) | 16.9 (13.0 ; 20.8) |

注) 補正回収率＝

$[C_{max} \text{ (IU/dL)} - \text{投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)}] / \text{投与量 (IU/kg)}$

12歳未満の重症型血友病A患者(外国人)を対象に、本剤60±5 IU/kgを静脈内単回投与した際の母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{4)、5)}。

薬物動態パラメータの平均値
(単回投与、凝固一段法、非線形混合効果モデル)

| パラメータ (平均±SD) | 6歳未満 (14例) | 6歳～12歳未満 (17例) |
|--|---------------|-------------------|
| 血中半減期 [h] | 11.8±2.4 | 12.4±1.7 |
| クリアランス [mL/(kg·h)] | 3.5±1.3 | 3.1±0.8 |
| 補正回収率 ^{注)} [(IU/dL)/(IU/kg)] | 1.9±0.5 | 1.9±0.5 |
| 濃度曲線下面積 (AUC _{0-Inf}) [IU·h/dL] | 1950±758 | 2010±493 |
| 定常状態分布容積 (V _{ss}) [dL/kg] | 0.6±0.1 | 0.5±0.1 |
| 平均滞留時間 (MRT) [h] | 17.0±3.5 | 17.8±2.42 |

注) 補正回収率＝

$[C_{max} \text{ (IU/dL)} - \text{投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)}] / \text{投与量 (IU/kg)}$
ノンコンパートメント解析による

2) 反復投与

12歳以上65歳以下の重症型血友病A患者22例を対象に本剤を50 ED(実投与日)以上投与した際の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった^{2)、3)}。

パラメータの平均値 (反復投与、凝固一段法)

| パラメータ | 本剤 (50 ED 以上) (平均±SD) |
|--|--------------------------|
| 血中半減期 [h] | 16.0±4.9 |
| 平均滞留時間 (MRT) [h] | 20.7±4.8 |
| クリアランス (CL) [mL/(kg·h)] | 2.5±0.8 |
| 補正回収率 ^{注)} (IR) [(IU/dL)/(IU/kg)] | 2.3±0.6 |
| 濃度曲線下面積 (AUC _{0-∞}) [IU·h/dL] | 2008.7±631.5 |
| 定常状態分布容積 (V _{ss}) [dL/kg] | 0.5±0.2 |
| 最高血中濃度 (C _{max}) [IU/dL] | 103.3±29.3 |

注) 補正回収率＝

$[C_{max} \text{ (IU/dL)} - \text{投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)}] / \text{投与量 (IU/kg)}$

| | |
|--------------------------------------|--|
| (4) 中毒域 | 該当資料なし |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 該当資料なし |
| (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 該当資料なし |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 該当資料なし |
| (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) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (5) クリアランス | <p>12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者 26 例を対象に、本剤及びビルリオクトコグ アルファ 45±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の本剤のクリアランスは 2.8±2.0 mL/(kg·h)（平均±SD）であった。</p> <p>12 歳未満の重症型血友病 A 患者（外国人）を対象に、本剤 60±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の本剤のクリアランス（平均±SD）は 6 歳未満で 3.5±1.3 mL/(kg·h)、6 歳～12 歳未満で 3.1±0.8 mL/(kg·h)であった。</p> |
| (6) 分布容積 | <p>12 歳以上 65 歳以下の重症型血友病 A 患者 26 例を対象に、本剤及びビルリオクトコグ アルファ 45±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の本剤の定常状態分布容積（V_{ss}）は 0.5 ±0.1 dL/kg（平均±SD）であった。</p> <p>12 歳未満の重症型血友病 A 患者（外国人）を対象に、本剤 60±5 IU/kg を静脈内単回投与した際の本剤の定常状態分布容積（V_{ss}）（平均±SD）は 6 歳未満で 0.6±0.1 dL/kg、6 歳～12 歳未満で 0.5±0.1 dL/kg であった。</p> |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 該当資料なし |

| | |
|----------------------------|---|
| 3. 吸収 | 該当資料なし |
| 4. 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 | <p>該当資料なし</p> <p><参考：ラット></p> <p>放射性標識した本剤をラットに単回静脈内投与したところ、放射活性の最高濃度は、血漿、血液及び腎臓では雌雄共に投与後 1 時間、副腎では 1 (雌) 又は 24 (雄) 時間、脾臓及び肝臓では雌雄共に 24 時間、並びに腸間膜リンパ節では 24 (雄) 又は 168 (雌) 時間の時点で認められた。</p> |
| 5. 代謝 | |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | <p><参考></p> <p>本剤の血液凝固第 VIII 因子部分は各構成アミノ酸及びペプチドに代謝されて通常のタンパクプールに取り込まれ、PEG 骨格は胆汁及び尿を介して速やかに排泄されると推察される⁴⁾。</p> |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 | 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比率 | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 該当資料なし |

| | |
|-------------------|--|
| 6. 排泄 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | <p><参考：ラット></p> <p>放射性標識した本剤をラットに単回静脈内投与したところ、放射活性は糞中排泄を伴いながら主に尿を介して排泄され、投与した総放射活性は 6 週以内に消失した⁴⁾。</p> |
| (2) 排泄率 | <p><参考：ラット></p> <p>放射性標識した本剤をラットに単回静脈内投与したところ、投与後 1,008 時間における雄及び雌での総回収率の平均値は、それぞれ 97.4 及び 107.0%であった。</p> |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 8. 透析等による除去率 | 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 | 該当なし |
| 2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む） | 該当なし |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 該当なし |

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること

- (1) 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 他の血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- (1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて培養され、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーにはマウスモノクローナル抗体を使用している。本剤の精製工程において、これらのタンパク質は十分に除去されるが、これらのタンパク質に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症状の発現につながるおそれがある。したがって、これら過敏症の患者へ投与する場合は、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は、直ちに適切な処置を行う。
- (2) 本剤の臨床試験において、過敏症状の報告はないが、一般的注意事項として設定した。ヒト血漿由来及び遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤に対して過敏症の既往歴がある患者へ投与する場合、ショック等により重篤な過敏症状の発現につながるおそれがある。したがって、これらの患者に投与する場合は、慎重に投与し、観察を十分に行い、過敏症の徴候があらわれた場合は、直ちに適切な処置を行う。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれる可能性があるため、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。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。
- (4) 十分な血液凝固第 VIII 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルをモニタリングすること。

- (5) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

<解説>

- (1) 一般的な注意事項として設定した。
- 本剤は既存の血液凝固第 VIII 因子製剤と比較して、血漿中の半減期が長く、個々の症例において投与量及び投与頻度を注意して調整する必要があるため、本剤の投与は血友病治療の経験をもつ医師のもとで治療を開始することが望ましい。
- (2) 本剤の臨床試験では報告はないが、血液凝固第 VIII 因子製剤等のタンパク製剤では、副作用としてアナフィラキシーが起こることが知られており、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）で報告があることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、アレルギー反応の兆候があらわれた場合には直ちに適切な処置を行う。
- (3) 第 VIII 因子インヒビターに対する血液凝固因子製剤の共通の注意事項である。血友病 A 患者では第 VIII 因子が欠損または低下しているため、血液凝固第 VIII 因子製剤を繰り返し投与することにより、第 VIII 因子に対する抗体（インヒビター）が発生することがある。第 VIII 因子インヒビターが発生した場合、血液凝固第 VIII 因子製剤を投与しても止血効果が得られなくなる可能性がある。特に、第 VIII 因子インヒビターの多くは、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（実投与日数 50 日くらいまで）に発生するリスクが高いことが報告されているため、この時期にインヒビターの測定を比較的頻繁に実施することが勧められる。
- (4) 期待した止血効果を得るため、本剤投与開始後に十分な血液凝固第 VIII 因子レベルに到達・維持しているかを必要に応じてモニタリングするため設定した。十分な血液凝固第 VIII 因子レベルに到達していない場合には、本剤の投与量が適切に設定されているかを再確認の上、投与量及び投与頻度の調整を行う。
- (5) 本剤は在宅自己注射が認められていることから、注意喚起のために設定した。在宅自己注射を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討及び患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられることは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が

理解・習得する必要がある。その内容としては、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存方法、投与方法、投与量、投与間隔、予防法、追加投与、副作用とその対策、廃棄方法、輸注記録等があげられる。これらについて患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射の適応を検討すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 該当資料なし

(2) 併用注意とその理由 該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要 治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象とした国際共同臨床試験において、156例中10例(6.4%)に12件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛3例(1.9%)であった(承認時)。

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象とした海外臨床試験において、66例中1例に蕁麻疹(1.5%)が認められた。手術患者を対象とした海外臨床試験において、17例中1例にALT上昇(5.9%)が認められた。(用法・用量追加時)

(2) 重大な副作用と初期症状 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある(類薬)ので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈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。

(3) その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 |
|-------------------|------|---------------------------|
| 過敏症 | | 蕁麻疹 |
| 胃腸障害 | | 下痢、悪心 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注射部位疼痛 |
| 肝胆道系障害 | | 高ビリルビン血症 |
| 臨床検査 | | AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 関節痛 |
| 神経系障害 | 頭痛 | |
| 血管障害 | | 潮紅 |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

■ 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験²⁾ :

本剤投与後に発現し治験中に報告された時間的に関連のある有害事象*

| | 有害事象の件数 (件) | 被験者数 N=137 例(%) |
|---------|----------------|--------------------|
| 腹痛 | 8 | 6 (4.4) |
| 鼻咽頭炎 | 6 | 6 (4.4) |
| 上気道感染 | 4 | 4 (2.9) |
| インフルエンザ | 3 | 2 (1.5) |
| 軟部組織損傷 | 3 | 1 (0.7) |
| 下痢 | 2 | 2 (1.5) |
| 注射部位疼痛 | 2 | 1 (0.7) |
| 歯痛 | 2 | 2 (1.5) |
| 背部痛 | 3 | 2 (1.5) |
| 悪心 | 2 | 2 (1.5) |
| 変形性関節症 | 2 | 2 (1.5) |
| ウイルス感染 | 2 | 2 (1.5) |
| 関節痛 | 2 | 2 (1.5) |
| 齲歯 | 2 | 1 (0.7) |

* : 時間的に関連のある有害事象は、治験薬との関連にかかわらず、投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象である。

■ 12歳未満の重症型血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁴⁾ :

66例中1例に蕁麻疹 (1.5%) が認められた。

■ 手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁶⁾ :

17例中1例にALT上昇 (5.9%) が認められた。

■ インヒビター

第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験^{2)、3)}において、50 ED 以上本剤を投与した被験者 96 例を含めて、FVIII に対するインヒビター (0.6 BU/mL 以上) を発生した被験者はいなかった。また、19 例を対象に安全性及び PK パラメータをルリオクトコグ アルファ単回投与と比較した第Ⅰ相臨床試験においても、FVIII に対するインヒビターを発生した被験者は認められなかった。

12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁴⁾において、50 ED 以上本剤を投与した被験者 57 例を含めて、FVIII に対するインヒビター (0.6 BU/mL 以上) を発生した被験者はいなかった。

手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁶⁾において、FVIII に対するインヒビター (0.4 BU/mL 以上) を発生した被験者はいなかった。

| | |
|-------------------------------------|--|
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 該当資料なし |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 該当資料なし |
| 9. 高齢者への投与 | <div data-bbox="483 712 1473 813" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。</p> </div> <p><解説> 本剤の臨床試験では 65 歳超の高齢患者を被験者としなかったこと、並びに高齢者においては一般的に認められる生理機能の低下を考慮して、注意喚起として設定した。</p> |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | <div data-bbox="483 1137 1473 1473" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(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まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]</p> </div> <p><解説> (1) 本剤では、動物における生殖発生毒性試験を実施していないこと、並びに妊娠中の女性における本剤の使用経験はないことから、妊娠中の女性に対する影響については不明であるため、本項目を設定した。 (2) 本剤では、動物における乳汁移行試験を実施していないことから、授乳中の投与における安全性は不明であるため、本項目を設定した。</p> |
| 11. 小児等への投与 | 該当資料なし |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 調製時
- 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。
 - 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に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)
 - 3) 他の製剤と混合しないこと。
 - 4) 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。
 - 5) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。
- (2) 投与时
- 1) 溶解した液は、無色澄明である。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。
 - 2) 溶解後は冷蔵せず、室温(30℃以下)にて3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- (3) 在宅自己注射
- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
 - 2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。
 - 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

<解説>

- (1) 本剤の調製時(溶解後の取り扱いを含む)の注意を記載した。
- 1) 注射部位疼痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合には、調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻すこと。
 - 2) 本剤には専用の溶解液が添付されており、添付の溶解液全量で溶解して使用する。溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回して溶解する必要がある。
 - 3) 他の製剤との混合や配合変化に関するデータはない。
 - 4) 細菌汚染の可能性があるので、溶解後は速やかに使用すること。(添付溶解液

で溶解後の本剤の安定性については「溶解後の安定性」の項参照。）

5) フィルター一体型デバイス「バックスジェクトIIハイフロー」にはフィルターが内蔵されているため、これを用いて溶解した場合にはあらためてろ過網のあるセットを用いる必要はない。

(2) 本剤の投与時の注意を記載した。

1) 溶解後に完全に溶けなかった場合、浮遊物がある又は変色している場合には、使用しないこと。

2) 溶解後は速やかに使用すること。(添付溶解液で溶解後の本剤の安定性については「溶解後の安定性」の項参照。)

(3) 本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められているため、在宅自己注射の際の注意を記載した。

1) 家庭内における薬剤保管に関して、本剤の貯法「凍結を避け、2~8℃に保存すること」を順守し、冷蔵庫内で保存されることが望ましいが、3 ヶ月以内であれば冷蔵庫から出して室温で保存することが可能である。患者への説明の際には、使用期限を超えない範囲内で3 ヶ月以内に使用するよう、指導する。

また、室温で保存した場合には、再び冷蔵庫へ戻さないように指導すること。

2) 家庭での保管に際しては、当該患者以外の家族の誤用を避けるよう、子供の手の届かない場所で、清潔に保管するよう指導すること。

3) 使用済みの翼状針、バイアル、注射器等は医療廃棄物に該当する。各医療機器の廃棄の方法を指示すること。

15. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

<解説>

本剤は von Willebrand 因子を含んでおらず、von Willebrand 病の適応はないことから、設定した。

16. その他

該当資料なし

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」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

本剤の非臨床試験において、副次的薬理作用は認められなかった。本剤 2 ロットの血栓形成性をウサギ静脈血停滞モデルにおいて別途評価した結果、本剤を単回静脈内投与した場合の血栓形成性は認められなかった。

| 動物種 | 性別及び例数/群 | 投与経路 [投与量] | 試験結果 |
|-----|----------|--|-----------------|
| ウサギ | 雌雄各 3 | 単回静脈内投与 [900 IU/kg] (予定最大臨床用量 60 IU/kg の 15 倍) | 血栓形成性は認められなかった。 |

(3) 安全性薬理試験

無麻酔・非拘束のカニクイザルにおける本剤 2 ロットの心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価した。150 又は 600 IU/kg のいずれの用量でも単回静脈内投与後の忍容性は良好であり、臨床的、心血管系又は呼吸器系有害作用を誘起しなかった。

| 動物種 | 性別及び例数/群 | 投与経路 [投与量] | 試験結果 |
|--------|----------|-------------------------------|-----------------------------|
| カニクイザル | 雄 4 | 単回静脈内投与 [150 又は 600 IU/kg] | 臨床的、心血管系又は呼吸器系有害作用を誘起しなかった。 |

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた用量漸増試験において本剤 2 ロットの単回投与毒性を評価し、別途、単回投与（急性）毒性試験は実施しなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いて本剤 2 ロットの反復投与毒性試験を 2 週間の回復期間を設定して実施した。また、カニクイザルでは主要試験に先立ち 1 ロット (700 IU/kg) で予備的反復投与毒性試験を実施した。

| 動物種 | 性別 及び 例数/群 | 投与経路 投与期間 (総投与回数) | 投与量 (IU /kg) | 結果 | 無毒性量 (IU/kg) |
|--------------------------|------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| ラット HsdHan: WIST 系 | 雌雄 各 29 | 静脈内投与 隔日 29 日間 (計 15 回投与) | 350 700 | 本剤投与に関連した毒性所見は発現しなかった。 | 700 |
| カニクイザル | 雌雄 各 2 | 静脈内投与 5 日毎 26 日間 (計 6 回投与) | 700 | 本剤投与に関連した毒性所見は発現しなかった。 | 700 |
| カニクイザル | 雌雄 各 5 | 静脈内投与 5 日毎 26 日間 (計 6 回投与) | 150 350 700 | 本剤投与に関連した毒性所見は発現しなかった。 | 700 |

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>

本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、雌雄ラット及び雌雄サルを用いた反復投与毒性試験において生殖器への影響は認められず、ラット反復投与毒性試験の精液検査において本剤に関連する影響はなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験

ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験中に局所刺激性を評価したところ、本剤を投与した動物の注射部位での顕微鏡的所見は対照動物と同等であり、静脈内投与後に予想される正常反応と一致していた。ウサギの右耳に、本剤 2000 IU /5 mL バイアル製剤を 5 mL の容量で静脈内又は動脈内、もしくは 0.5 mL の容量で静脈周囲に投与し、投与後 72 時間まで動物の行動及び注射部位変化の肉眼的観察、並びに観察期間終了後の病理組織学的検査を実施した。その結果、いずれの動物においても行動の変化、注射部位における肉眼的な変化は認められず、病理組織学的にも有害な病変は検出されなかった。

2) 免疫原性試験

■ 3 種類のマウスモデルにおける本剤とルリオクトコグ アルファとの比較免疫原性

血液凝固第 VIII 因子製剤の比較免疫原性を評価するために開発された 3 種類のマウスモデルを用いて、本剤とルリオクトコグ アルファを比較評価したところ、本剤及びルリオクトコグ アルファの免疫原性プロファイルは類似していることが示された。

■ カニクイザルにおける 8 週間免疫原性試験

カニクイザルに本剤又はルリオクトコグ アルファを週 1 回、8 週間静脈内投与（8 又は 40 μ g/kg）して免疫原性を比較評価したところ、本剤又はルリオクトコグ アルファに関連した毒性徴候はいずれの用量においても認められず、本剤及びルリオクトコグ アルファの免疫原性プロファイルは類似していることが示された。

3) その他の毒性試験

PEG の主な代謝物であり、本剤の最終製剤に含まれる可能性のある PEG 関連不純物である PEG2ru20KCOOH を用いて、PEG に関連する毒性を評価した。ラットにおける週 2 回 28 日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の結果、いずれの動物においても PEG2ru20KCOOH の忍容性は良好であり、試験した最高用量の 65 mg/kg でも有害作用は認められず、遺伝毒性も示されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

生物由来製品
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

2. 有効期間又は使用期限

製造日より 24 ヶ月（使用期限は、外箱、ラベルに記載）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8°Cで保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意 点

(1) 薬局での取り扱い 上の留意点につい て

[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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

(2) 薬剤交付時の取 扱いについて（患 者等に留意すべ き必須事項等）

■ くすりのしおり：有り

■ 投与時

- 1) 溶解した液は、無色澄明である。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。
- 2) 溶解後は冷蔵せず、室温（30℃以下）にて3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

■ 在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。
- 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

(3) 調剤時の留意点 について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意（1）調製時」を参照すること。

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

アディノベイト®静注用 500 : 500 国際単位 1 バイアル
アディノベイト®静注用 1000 : 1000 国際単位 1 バイアル
アディノベイト®静注用 2000 : 2000 国際単位 1 バイアル
添付溶解液（日局 注射用水 5 mL）

7. 容器の材質

| | | | |
|------|-------|----------|-----------------|
| | バイアル | 栓 | キャップ |
| 本剤 | 透明ガラス | ブチルゴム | アルミ/ ポリプロピレン |
| 注射用水 | | クロロブチルゴム | — |

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : 乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
 オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 ツロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 エフラロクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
 オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)

9. 国際誕生年月日

2015 年 11 月 13 日 (米国)

10. 製造販売承認年月日
及び承認番号

| 販売名 | 承認番号 | 承認年月日 |
|------------------|------------------|-----------------|
| アディノベイト®静注用 500 | 22800AMX00389000 | 2016 年 3 月 28 日 |
| アディノベイト®静注用 1000 | 22800AMX00390000 | |
| アディノベイト®静注用 2000 | 22800AMX00391000 | |

11. 薬価基準収載年月日

500、1000、2000 国際単位 : 2016 年 5 月 25 日

12. 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

用法及び用量変更追加 : 2017 年 11 月 30 日

13. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容

なし

14. 再審査期間

8年（2016年3月28日～2024年3月27日）

15. 投薬期間制限医薬品
に関する情報

厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に規定する新医薬品における14日の投薬期間制限は本剤の薬価基準収載後1年を経過する月の末日（2017年5月31日）までであり、2017年6月以降は適用されない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9桁） 番号 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算 コード |
|----------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| アディノベイト® 静注用 500 | 124880701 | 6343446D1020 | 622488001 |
| アディノベイト® 静注用 1000 | 124881401 | 6343446D2027 | 622488101 |
| アディノベイト® 静注用 2000 | 124882101 | 6343446D3023 | 622488201 |

17. 保険給付上の注意

血友病治療において、通常の医療保険に加え、自己負担部分が国や自治体が定めている「特定疾病療養費」及び「小児慢性特定疾患（20歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」の助成が受けられる。

XI. 文献

- | | |
|-------------|--|
| 1. 引用文献 | 1) Turecek PL, et al. Hämostaseologie 2012; 32 (Suppl 1): S29 -S38. 2) 社内資料（第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験） 3) Konkle BA, et al. Blood 2015; 126 (9): 1078-1085. 4) 社内資料（第Ⅲ相小児試験） 5) Mullins ES, et al.: Haemophilia. 2017; 23(2):238-246. 6) 社内資料（第Ⅲ相手術試験中間報告書） 7) Brand B, et al.: Haemophilia. 2016; 22(4):e251-258.8) Stidl R, et al. Haemophilia 2016; 22(1): 54-64. |
| 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 | 本剤は、2015年11月に米国で承認され、2018年1月現在日本を含む6カ国で承認されている。 |
|---------------|---|

主要国における申請／承認状況（2018年1月現在）

| 国名 | 申請年月 | 承認年月 | 販売名 |
|---------|----------|----------|------------|
| 米国 | 2014年11月 | 2015年11月 | ADYNOVATE® |
| スイス | 2015年6月 | 2016年9月 | ADYNOVI® |
| カナダ | 2015年11月 | 2016年11月 | ADYNOVATE® |
| オーストラリア | 2016年3月 | 2017年3月 | ADYNOVATE® |
| EU | 2016年3月 | | ADYNOVI® |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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まわると判断される場合にのみ投与すること。

米国の添付文書（2017年3月改訂版）

USE IN SPECIFIC POPULATIONS [Pregnancy]

There are no data with ADYNOVATE use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with ADYNOVATE. It is unknown whether ADYNOVATE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. ADYNOVATE should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

オーストラリアの添付文書（2017年3月初版）

Use in pregnancy (Category B2)

The safety of ADYNOVATE for use in pregnant women has not been established. Animal reproduction studies with recombinant factor VIII, including ADYNOVATE, have not been conducted. Healthcare professionals should balance the potential risks and only prescribe ADYNOVATE if clearly needed.

(2) 小児等に関する
情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。
米国の添付文書（2017年3月改訂版）

USE IN SPECIFIC POPULATIONS [Pediatric Use]

Safety and efficacy studies have been performed in 91 previously treated, pediatric patients age 1 year to <18 years who received at least one dose of ADYNOVATE as part of routine prophylaxis, on-demand treatment of bleeding episodes, or perioperative management.

Adolescent subjects age 12 to <18 (n=25) were enrolled in the adult and adolescent safety and efficacy trial, and subjects <12 years of age (n=66) were enrolled in a pediatric trial. The safety and efficacy of ADYNOVATE in routine prophylaxis and the treatment of bleeding episodes were comparable between children and adults.

Pharmacokinetic studies in children (<12 years) have demonstrated higher clearance, a shorter half-life and lower incremental recovery of factor VIII compared to adults. Because clearance (based on per kg body weight) has been demonstrated to be higher in children (<12 years), dose adjustment or more frequent dosing based on per kg body weight may be needed in this population.

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし



製造販売元 (輸入元)

シャイアー・ジャパン株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

CAPROMJP0553