

ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤

ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存すること。

有効期間：24ヵ月

アディノベイト® 静注用キット 250
アディノベイト® 静注用キット 500
アディノベイト® 静注用キット 1000
アディノベイト® 静注用キット 1500
アディノベイト® 静注用キット 2000
アディノベイト® 静注用キット 3000

ADYNOVATE® Intravenous Kit

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

	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	1500国際単位	2000国際単位	3000国際単位
承認番号	22900AMX00991	22900AMX00992	22900AMX00993	23000AMX00475	22900AMX00994	23000AMX00476
販売開始	2018年6月	2018年6月	2018年6月	2018年11月	2018年6月	2018年11月

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

成分名	アディノベイト静注用キット 250	アディノベイト静注用キット 500	アディノベイト静注用キット 1000	アディノベイト静注用キット 1500	アディノベイト静注用キット 2000	アディノベイト静注用キット 3000
有効成分 (国際単位)	250	500	1000	1500	2000	3000
添加剤	D-マンニトール 160mg					
	トレハロース水和物 40mg					
	L-ヒスチジン 7.8mg					
	トロメタモール 6.1mg					
	塩化カルシウム水和物 1.2mg					
	ポリソルベート80 0.5mg					
	グルタチオン 0.4mg					
添付溶解液：日局 注射用水	5mL					

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。

3.2 製剤の性状

	アディノベイト静注用キット250	アディノベイト静注用キット500	アディノベイト静注用キット1000	アディノベイト静注用キット1500	アディノベイト静注用キット2000	アディノベイト静注用キット3000
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の液となる。					
pH	6.7～7.3					
浸透圧比	1.2～1.6（生理食塩液に対する比）					

4. 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

6. 用法及び用量

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

通常、1回体重1kg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg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。

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

7.2 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、胸部内出血、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 ^(注)	8-12時間おきに出血症状消失まで

(注) 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。

7.3 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。

周術期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時間おきに創傷治療まで

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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た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。

8.3 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。

8.4 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。

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、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

9.1.2 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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

じん麻疹、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。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 過敏症		じん麻疹	発疹
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上昇、ALT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		浮動性めまい
* 眼障害			眼充血
血管障害		潮紅	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に、室温に戻しておくこと。

14.1.2 装着されている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）

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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。

14.3.3 使用済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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、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ときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。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。

パラメータ (平均値±SD)	本剤 (26例)	ルリオクトコグ アルファ (26例)
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 ¹⁾ [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.5±0.7	2.4±0.5
AUC _{0-∞} [IU·h/dL]	2073.3±778.4	1168.0±425.4
V _{ss} [dL/kg]	0.5±0.1	0.5±0.2

凝固一段法

そのうち、日本人患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。

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 ¹⁾ [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.6 (2.4 : 2.7)	2.6 (2.6 : 2.6)
AUC _{0-∞} [IU·h/dL]	2885 (2769 : 3001)	1602.8 (1278 : 1928)
V _{ss} [dL/kg]	0.4 (0.4 : 0.5)	0.5 (0.4 : 0.5)

凝固一段法

16.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）

12歳未満の重症型血友病A患者を対象に、本剤60±5 IU/kgを静脈内単回投与したときの母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。

パラメータ (平均値±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 ¹⁾ [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9±0.5	1.9±0.5
AUC _{0-∞} [IU·h/dL]	1950±758	2010±493
V _{ss} [dL/kg]	0.6±0.1	0.5±0.1

凝固一段法、非線形混合効果モデル

*ノンコンパートメント解析による

¹⁾ 補正回収率 = [Cmax (IU/dL) - 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、定期投与（45±5 IU/kg、週2回（3～4日に1回））及び出血時投与（10～60 IU/kg）における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。

(1) 定期的な投与（定期補充療法）

定期投与及び出血時投与の各群の年間出血回数（中央値）は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例（39.6%）で出血エピソードを認めなかった¹⁾。

年間出血回数（中央値）

出血部位/原因	定期投与（101例）	出血時投与（17例）
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

(2) 出血時の止血効果

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者118例で、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¹⁾。

止血効果

		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	394	124
輸注回数	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/有効	96.1%	97.0%	93.5%

(3) 副作用

137例中7例（5.1%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛3例（2.2%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（小児）

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±10 IU/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（外国人データ）。

(1) 定期的な投与（定期補充療法）

定期投与を受けた66例について、全ての出血の年間出血回数（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³⁾。

(2) 出血時の止血効果

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者66例で、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³⁾。

(3) 副作用

66例中1例（1.5%）にじん麻疹が報告された。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（成人及び小児）

治療歴のある2～75歳の重症型血友病Aを有する手術患者15例を対象に、FⅧの目標レベル（大手術では正常値の80～100%、小手術では正常値の30～60%）を達成するよう被験者ごとに設定した用量で、周術期管理に対する有効性を多施設非盲検試験により検討した（外国人データ）。

(1) 周術期の止血効果

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。

(2) 副作用

本剤が投与された22例中、頭痛及び肝酵素（ALT）上昇が各1例（4.5%）で報告された⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は活性化血液凝固第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り内因性凝固に寄与する。

18.2 薬理作用

血友病Aマウス（FⅧノックアウト）を用いた尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデルにおいて、ルリオクトコグ アルファと比較し止血効果の延長が認められた²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

本質：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又は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。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アディノベイト 静注用 キット 250：250国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 500：500国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1000：1000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 1500：1500国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 2000：2000国際単位×1キット
アディノベイト 静注用 キット 3000：3000国際単位×1キット

23. 主要文献

- 社内資料：第II/III相国際共同臨床試験（2016年3月28日承認、CTD2.7.3、2.7.4）
- Turecek P, et al.: Häostaseologie, 2012;32 (Suppl 1) :S29
- 社内資料：第III相小児試験（2017年11月30日承認、CTD2.7.3、2.7.4）
- 社内資料：第III相手術試験中間報告書（2017年11月30日承認、CTD2.7.3、2.7.4）

24. 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も下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

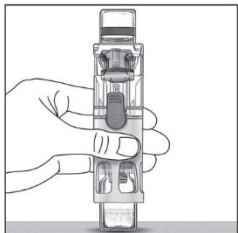
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

アディノベイト静注用キットの使用方法

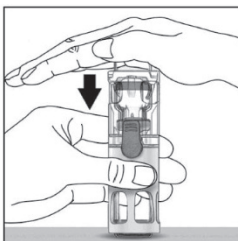
(注意)

- ・プリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
- ・包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
- ・本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。

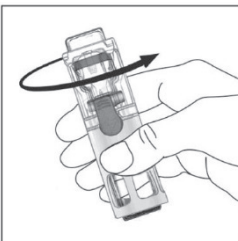
- ①本品を室温に戻す。
- ②プリスター包装の上蓋をはがす。
- ③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



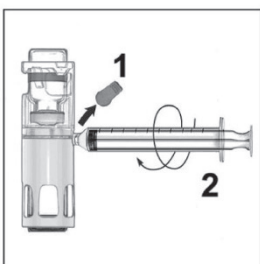
- ④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



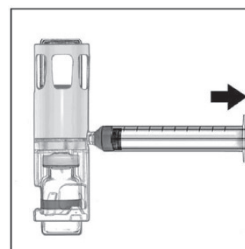
- ⑤泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



- ⑥青色の保護キャップをはずし、注射筒を接続する。この時、空気を本品に注入しないこと。



- ⑦本品を上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒の内筒をゆっくり引き、薬液を注射筒に移行させる。



- ⑧注射筒を本品からはずし、翼付静注針を接続して、ゆっくり静脈内に注射する。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D2