

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）に準拠して作成

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）

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

ADYNOVATE® Intravenous Kit

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液及び溶解器付）				
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® 静注用キット 250 : 1バイアル 250 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用キット 500 : 1バイアル 500 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用キット 1000 : 1バイアル 1000 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用キット 1500 : 1バイアル 1500 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用キット 2000 : 1バイアル 2000 国際単位 5 mL アディノベイト® 静注用キット 3000 : 1バイアル 3000 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・ 販売開始年月日		250、500、1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
	製造販売承認年月日	2017年 12月5日	2018年 6月13日	2017年 12月5日	2018年 6月13日
	薬価基準収載年月日	2018年 5月30日	2018年 11月28日	2018年 5月30日	2018年 11月28日
	販売開始年月日	2018年 6月18日	2018年 11月29日	2018年 6月18日	2018年 11月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 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） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/				

本IFは2021年7月改訂の添付文書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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医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（<http://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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
(1) 承認条件.....	3
(2) 流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMP の概要.....	3

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（stem）.....	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）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	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、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	10
9. 溶出性.....	10
10. 容器・包装.....	11
(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.....	11
(2) 包装.....	11
(3) 予備容量.....	11
(4) 容器の材質.....	11
11. 別途提供される資材類.....	11
12. その他.....	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	12
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 用法及び用量.....	12
(1) 用法及び用量の解説.....	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	12
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 臨床成績.....	14
(1) 臨床データパッケージ.....	14
(2) 臨床薬理試験.....	15
(3) 用量反応探索試験.....	16
(4) 検証的試験.....	16
(5) 患者・病態別試験.....	21
(6) 治療的使用.....	28
(7) その他.....	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.....	29
(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.....	31
(1) 治療上有効な血中濃度.....	31
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	31
(3) 中毒域.....	33
(4) 食事・併用薬の影響.....	33
2. 薬物速度論的パラメータ.....	33
(1) 解析方法.....	33
(2) 吸収速度定数.....	33
(3) 消失速度定数.....	33
(4) クリアランス.....	33

(5) 分布容積.....	33
(6) その他.....	33
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
(1) 解析方法.....	33
(2) パラメータ変動要因.....	33
4. 吸収.....	34
5. 分布.....	34
(1) 血液－脳関門通過性.....	34
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	34
(3) 乳汁への移行性.....	34
(4) 髄液への移行性.....	34
(5) その他の組織への移行性.....	34
(6) 血漿蛋白結合率.....	34
6. 代謝.....	34
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	34
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	34
7. 排泄.....	35
8. トランスポーターに関する情報.....	35
9. 透析等による除去率.....	35
10. 特定の背景を有する患者.....	35
11. その他.....	35

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.....	36
2. 禁忌内容とその理由.....	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	36
5. 重要な基本的注意とその理由.....	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	37
(2) 腎機能障害患者.....	37
(3) 肝機能障害患者.....	37
(4) 生殖能を有する者.....	37
(5) 妊婦.....	38
(6) 授乳婦.....	38
(7) 小児等.....	38
(8) 高齢者.....	38
7. 相互作用.....	38
(1) 併用禁忌とその理由.....	38
(2) 併用注意とその理由.....	38
8. 副作用.....	39
(1) 重大な副作用と初期症状.....	39
(2) その他の副作用.....	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	40
10. 過量投与.....	40
11. 適用上の注意.....	41

12. その他の注意.....	42
(1) 臨床使用に基づく情報.....	42
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	42
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	43
(1) 薬効薬理試験.....	43
(2) 安全性薬理試験.....	43
(3) その他の薬理試験.....	43
2. 毒性試験.....	43
(1) 単回投与毒性試験.....	43
(2) 反復投与毒性試験.....	44
(3) 遺伝毒性試験.....	44
(4) がん原性試験.....	44
(5) 生殖発生毒性試験.....	44
(6) 局所刺激性試験.....	44
(7) その他の特殊毒性.....	45
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	46
2. 有効期間.....	46
3. 包装状態での貯法.....	46
4. 取扱い上の注意.....	46
5. 患者向け資材.....	46
6. 同一成分・同効薬.....	46
7. 国際誕生年月日.....	46
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.....	47
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.....	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	47
11. 再審査期間.....	47
12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
13. 各種コード.....	47
14. 保険給付上の注意.....	48
X I . 文献	
1. 引用文献.....	49
2. その他の参考文献.....	49
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	50
2. 海外における臨床支援情報.....	51
X III . 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.....	53
(1) 粉碎.....	53
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	53
2. その他の関連資料.....	53

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。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回数の抑制効果、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、周術期の止血効果が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。

アディノベイト®静注用*は、以上の試験に基づき 2016 年 3 月 28 日に製造販売承認を受け 2016 年 6 月 1 日に発売した。治療時に専用の溶解器 (製品名: バックスジェクト II ハイフロー) を用い添付溶解液で溶解操作を行うことも特徴の一つである。(※2021 年 7 月現在発売中止)

一方、本剤アディノベイト®静注用キットは、薬剤、添付溶解液及び溶解器を組み合わせで一体化し、より簡便な溶解操作を目的として開発された。キット製品には薬液用両刃針及びろ過フィルターが組み込まれており、用時溶解できるようになっている。

2020 年 10 月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

注意: 本剤の用法及び用量は「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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。」である。

2. 製品の治療学的特性

- (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。

(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

- (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回数 (平均値) は、出血時補充療法群の年間出血回数より 90% 低値であり、有意な低減がみられた。

(「V.5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

- (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回数 (中央値) は 2.0 回であった。

(「V.5. (5)1 第 III 相臨床試験 (小児、海外)」の項参照)

- (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。

(「V.5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

- (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。

(「V.5. (5)1 第 III 相臨床試験 (小児、海外)」の項参照)

- (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。

(「V.5. (5)2 第 III 相臨床試験 (成人及び小児、海外)」の項参照)

- (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、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。(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 例にじん麻疹 (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 22 例中頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇が各 1 例 (4.5%) で報告された。

(用法及び用量追加時)

(「V.5. (4)1 有効性検証試験」及び「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

- (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、治療期間中に、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。

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、本剤を 50ED (実投与日数) 以上投与した被験者を含めて第 VIII 因子インヒビターの発現は認められなかった。

(「V.5. (4)1 有効性検証試験」及び「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本製品は、薬剤、溶解液及び溶解器を組み合わせることで一体化しており、より簡便で衛生的な溶解操作が可能である。また、2つの剤型を組み合わせることで6,000国際単位まで1度の注射で投与できる。

(「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」及び「IV. 10. (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」の項参照)

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
RMP	有
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 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成30年11月27日付、保医発1127第2号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

(2021年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. 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】
・インヒビターの発生	・ショック、アナフィラキシー	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

↓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 ・特定使用成績調査（手術時投与）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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活動
追加のリスク最小化活動
・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すること。

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

(2) 洋名

ADYNOVATE® Intravenous Kit

(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（stem）

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。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂₂₅₇H₁₇₈₆₃N₃₂₂₀O₃₅₅₂S₈₃（タンパク質部分）

分子量：269,812.82

5. 化学名（命名法）又は本質

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

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

pH6.7～7.3

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	24 ヶ月	規格に適合
加速試験	-40℃±5℃	[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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ウェスタンプロット

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

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

	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
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の液となる。					

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	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
pH	6.7～7.3					
浸透圧比	1.2～1.6（生理食塩液に対する比）					

(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

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)	ルリオクトコグアルファ ペゴル（遺伝子組換え）	250	500	1000	1500	2000	3000
添加剤	D-マンニトール	160 mg					
	トレハロース水和物	40 mg					
	L-ヒスチジン	7.8 mg					
	トロメタモール	6.1 mg					
	塩化カルシウム水和物	1.2 mg					
	ポリソルベート80	0.5 mg					
	グルタチオン	0.4 mg					
添付溶解液：日局 注射用水		5 mL					

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。

(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

日局 注射用水 5 mL

4. 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。

5. 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 (2.5 µM) 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 (5 µM) に近似

6. 製剤の各種条件下における安定性

アディノベイト®静注用承認審査時、及び本剤の一部変更承認審査時の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 3000	24ヵ月	24ヵ月まで規格の範囲内
加速試験	30°C±2°C/ 65%±5% RH			6ヵ月	3ヵ月まで規格の範囲内
苛酷試験 (温度)	40°C±2°C/ 75%±5% RH			6ヵ月	1ヵ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

(なお、3000IUの加速試験における安定性データはいずれも6ヵ月間規格に適合した。同様に苛酷試験における安定性データは、遊離PEGのみが6ヵ月後に11%で規格不適合となったが、他の試験項目はいずれも6ヵ月間規格に適合した。)

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ヵ月 (21ヵ月/5°C+3ヵ月/30°C)	ガラスバイアル	設定した規格の範囲内であった。

本キット製品の検体につき、実保存条件（5°C）における安定性データは何れのロットも規格に適合しており、アディノベイト®静注用と同様の安定性を示した。したがって、本キット製品の保存条件5°Cにおける有効期間は、アディノベイト®静注用と同じ24ヵ月としても問題ないと判断した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

〈薬剤調製時の注意〉

- (1) 調製前に、室温に戻しておくこと。
- (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）
- (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。

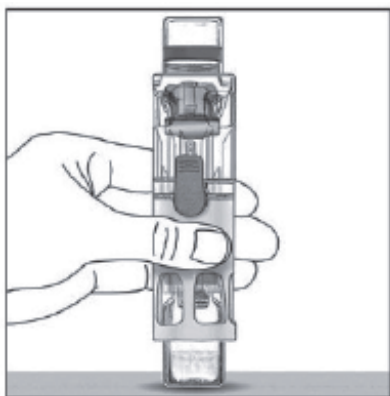
〈薬剤投与時の注意〉

- (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。

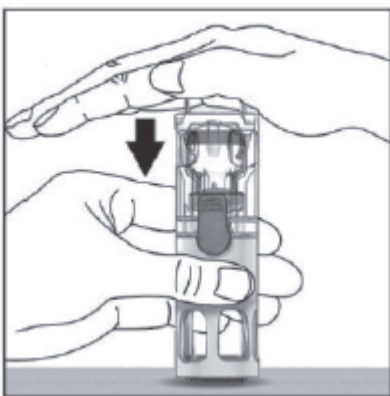
〈アディノベイト。静注用キットの使用方法〉

(注意)

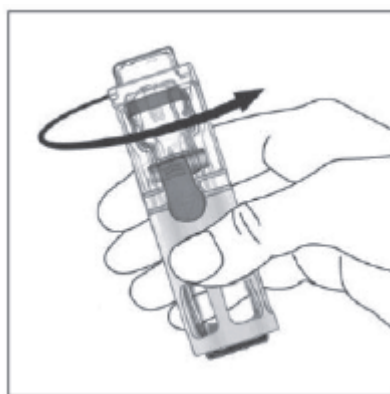
- ・ブリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
- ・包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
- ・本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。



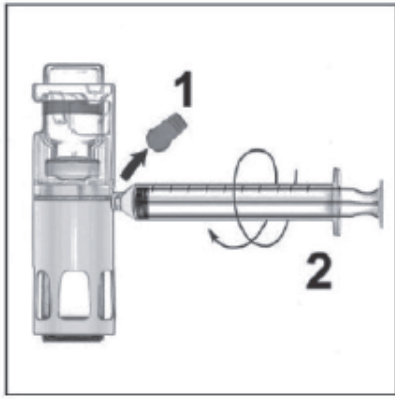
- ①本品を室温に戻す。
- ②ブリスター包装の上蓋をはがす。
- ③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



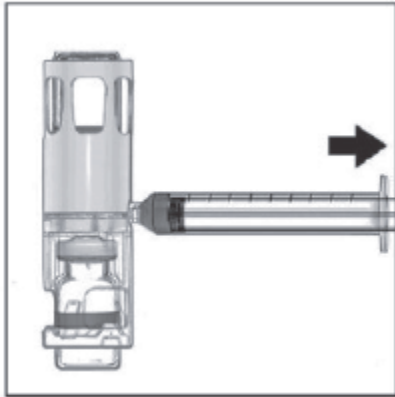
- ④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



- 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。

〈溶解後の安定性〉

本キット製品では、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。

（参考）

アディノベイト[®]静注用承認審査時、及び本剤の一部変更承認審査時における本剤溶解後の安定性試験の結果は、規格の範囲内で500、1000、2000 IUは24時間後、3000 IUは6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
		無色ガラスバイアル	3000	6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

8. 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。

9. 溶出性

該当しない

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

本製品はアディノベイト®静注用を添付溶解液及び溶解器と組み合わせて一体化したキット製品である。溶解器には薬液用両刃針及びろ過フィルターが組み込まれており、用時溶解できるようになっている。

(2) 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

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 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	—

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

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<注射速度>

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）「アドベイト静注用」では輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起すことがあるので、10 mL/分を超えない速度で緩徐に注入すること、としており、本剤の臨床試験〔国際共同第 I 相試験（261101 試験）及び第 II/III 相国際共同試験（261201 試験）〕においても同様の規定とした。上記臨床試験で、安全性に特に問題なかったことから本剤においても「なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。」と設定した。

<投与量：成人及び 12 歳以上>

臨床試験において 1 回当たりの投与量の中央値が約 30 IU/kg であったこと、及び既承認の遺伝子組換え FVIII 製剤の用法及び用量も考慮して、「通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位」とした。また、臨床試験での出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 6.8～61.4 IU/kg であったこと、並びに出血の部位や程度により投与量を調節することとされていたこと等を考慮し、「患者の状態に応じて適宜増減する」とした。

定期的な投与については、261201 試験において、国際共同第 I 相試験の成績に基づき定期補充療法群で 1 回体重 1 kg あたり 45±5 IU と設定した結果、年間出血回数において、出血時補充療法群と比較して 95% 低値であったこと、出血頻度が高く 60 IU/kg に増量した 2 例で安全性に問題なかったこと、患者の関節障害の程度、年齢やライフスタイル等により補充療法の調整が必要であること等を考慮し、「定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 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 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。」と設定した。

<投与量：12歳未満>

治療歴のある12歳未満の重症型血友病Aの小児患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（261202試験）では、261201試験と同様に、出血エピソードの重症度に応じて本薬10～60 IU/kgを投与する、としていたことから、12歳以上と12歳未満とで用法及び用量を同一とした。

定期的な投与については、261202試験における規定に基づき、また、出血リスクを考慮して67～80 IU/kgまでの増量が行われた6例で安全性に問題は認められなかったことから、「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」と設定した。

（「V.5.(2)臨床薬理試験」、「V.5.(4)1有効性検証試験」及び「V.5.(5)1第Ⅲ相臨床試験（小児、海外）」の項参照）

注意：本剤の用法及び用量は「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。

定期的な投与する場合、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。」である。

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 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。

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

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 ^{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 治癒まで

5. 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） （261101 試験）	・前向き ・非盲検 ・クロスオーバー ・用量漸増試験	・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） （261201 試験）	・前向き ・2 治療群 ・非盲検 ・並行群間比較 ・多施設共同試験	・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回数 の比較
	第Ⅲ相臨床試験（海外） （261202 試験）	・前向き ・単一群 ・非対照 ・非盲検 ・多施設共同試験	・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） （261204 試験）	・前向き ・単一群 ・非盲検 ・多施設共同試験	・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

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

(2) 臨床薬理試験

第 I 相国際共同臨床試験（日本及び海外）（261101 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±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±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±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-∞}) [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±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/又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>
----	--

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第 II/III 相国際共同臨床試験 (日本及び海外) (261201 試験) ^{2), 3)}

試験デザイン	第 II/III 相 / 前向き / 2 治療群 / 非盲検 / 並行群間比較 / 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回数の比較
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 ・ 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 (3~4 日に 1 回) 投与する定期補充療法群又は本剤を 10~60±5 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。止血治療の有効性については、4 段階有効性評定尺度を用いて出血エピソードに対する治療成功*率を評価する。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> <p>* : 止血効果の有効性評価基準</p> <table border="1" data-bbox="469 629 1378 1122"> <tr> <td data-bbox="469 629 624 819">治療成功</td> <td data-bbox="624 629 778 819">著効 (Excellent)</td> <td data-bbox="778 629 1378 819">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。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="624 819 778 931">有効 (Good)</td> <td data-bbox="778 819 1378 931">単回投与後の明らかな疼痛緩和及び/又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。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="624 931 778 1043">やや有効 (Fair)</td> <td data-bbox="778 931 1378 1043">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。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="624 1043 778 1122">無効 (None)</td> <td data-bbox="778 1043 1378 1122">改善が認められない又は状態の悪化。</td> </tr> </table> <p>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。</p>	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/又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又は状態の悪化。
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/又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又は状態の悪化。											
評価項目	<p>[有効性の主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 年間出血回数 <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・出血の治療に必要とされる本剤の投与回数 ・出血の治療における本剤の治療成功率 ➤ 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 												

注意 : 本剤の用法及び用量は「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。

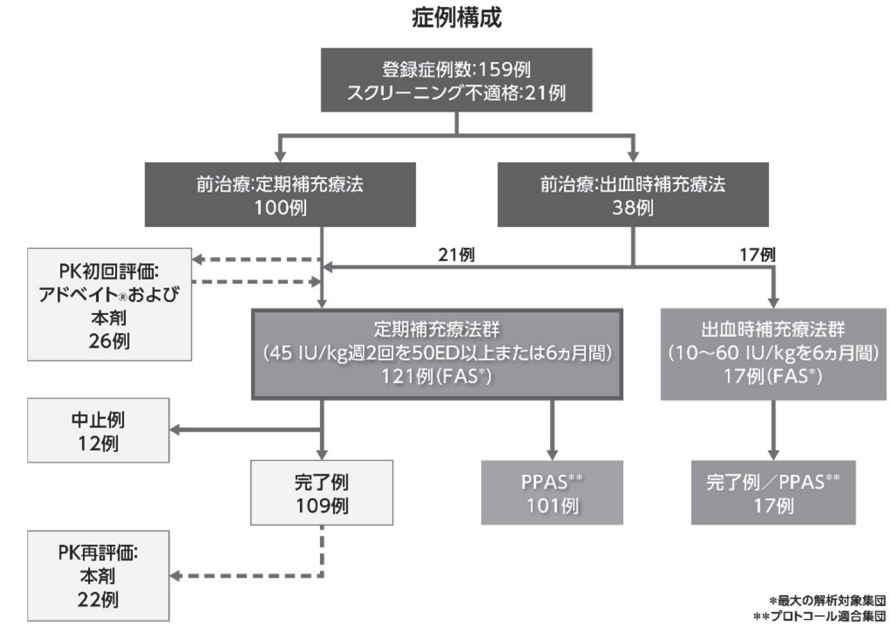
定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40~50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40~60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。」である。

解析計画

定期補充療法群と出血時補充療法群の比較は、負の二項分布モデルから推定した年間出血回数に基づいて実施した。

本試験には 159 例の患者が登録された。最大の解析対象集団 (FAS) は 138 例であり、定期補充療法群 121 例 (日本人患者 11 例*)、出血時補充療法群 17 例に割りあてられた。また、プロトコール適合集団 (PPAS) は 118 例 (定期補充療法群 101 例、出血時補充療法群 17 例) であった。

※日本人被験者についてはサブグループ解析に事前規定されていないが、患者数の極めて限定される特定疾患 (高額長期疾病) で、新薬承認審査時に厚生労働省の精査を受けていることから参考データとして掲載する。



結果

[有効性の主要評価項目]

➤ 年間出血回数

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回数 (平均値) は 4.3 回で、出血時補充療法群 43.4 回より 90% 低値を示した (比率 0.10、95% 信頼区間 [0.06 ~ 0.19] / FAS)。

FAS における年間出血回数 (平均値) < 国内・海外データ >

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

*: 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

結果（続き）

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回数（中央値）は 1.9 回で、出血時補充療法群 41.5 回であった。

PPAS における年間出血回数（中央値）＜国内・海外データ＞

出血部位／原因	定期補充療法群（101 例）	出血時補充療法群（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

FAS 及び PPAS の日本人被験者 11 例（全例定期補充療法群）における年間出血回数（中央値）は 4.0 回であった。*

[サブグループ解析]

50 ED（実投与日）以上又は 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%（40/101 例）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。

定期補充療法群のうち、自然出血および関節内出血が 0 回だった被験者は 57.4%（58/101 例）であった。

日本人被験者 11 例（定期補充療法群）において出血回数が 0 回だった被験者は 3 例であった。また、関節内出血が 0 回だった被験者は 5 例であった。

[副次評価項目]

➤ 有効性

- ・出血の治療に必要とされる本剤の投与回数

治療歴のある 12 歳以上の重症型血友病 A 患者 118 例で、本剤を用いて治療した総出血エピソード 518 件中、95.9%（497 件）は 1 回又は 2 回の投与で止血効果が得られた（443 件（85.5%）は 1 回の投与、54 件（10.4%）は 2 回の投与）。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、92.3%（12 件）が 1 回の投与で、7.7%（1 件）が 2 回の投与で止血効果が得られた。

- ・出血の治療における本剤の治療成功率

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。

結果（続き）		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%

日本人被験者 11 例に発現した 13 件の出血エピソードのうち 12 件（92.3%）が「著効」と判定された（1 件は効果判定報告なし）。

➤ 安全性

- ・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

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。

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、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。

臨床検査により ALT 及び 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。本剤の投与に関連すると考えられる臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び脂質検査）パラメータ、バイタルサインの変化傾向は認められなかった。

- ・免疫原性

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 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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 第Ⅲ相臨床試験（小児、海外）（261202 試験）^{4)、5)}

試験デザイン	第Ⅲ相／前向き／非対照／非盲検／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 [最大の解析対象集団 (FAS)、6 歳未満 32 例、6~12 歳未満 34 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 50 ED 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 0.6 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>本試験では、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 回静脈内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 段階有効性評価尺度を用いて評価する。</p> <p>CHO たん白質 (潜在的な不純物) に対する免疫グロブリン結合抗体 (IgM, IgG, IgA)、並びに第 VIII 因子、PEG 及び PEG-第 VIII 因子に対する IgG 抗体及び IgM 抗体を、妥当性が証明された ELISA 法を用いて分析する。</p>
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 0.6 BU/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 ・ 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。有効性評価基準は「V. 5. (4)1 有効性検証試験」「試験方法」の項参照) ・ 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

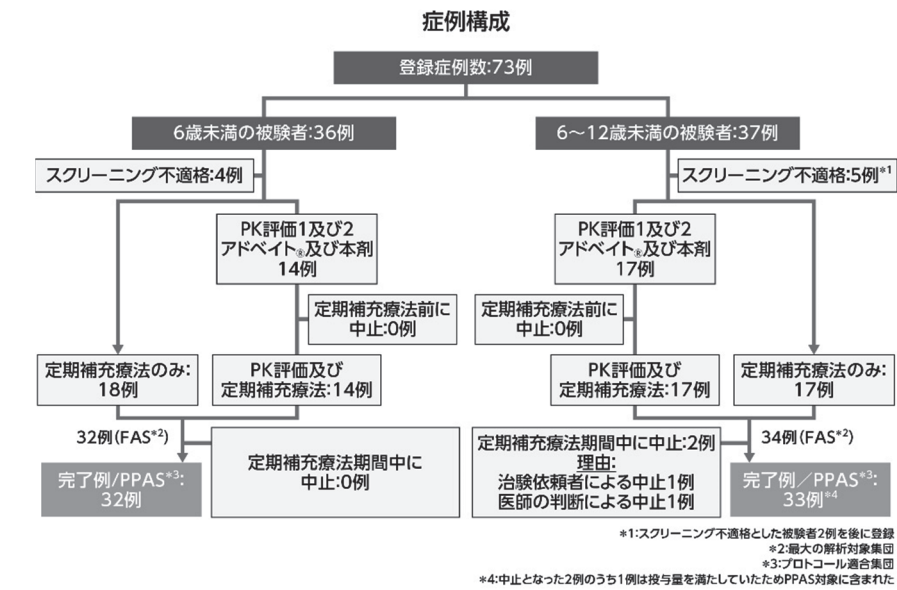
解析計画

安全性：第 VIII 因子に対するインヒビターの発現、結合抗体（FVIII／本剤／PEG／CHO に対する）の発現、重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）及び血栓性事象の発現について発現頻度及びその割合を算出した。

薬物動態：非線形混合効果モデル法を用いてポピュレーション PK 解析を行い、経験的ベイズ推定法により各被験者の PK パラメータを推定した。

有効性：年間出血回数は負の二項分布を想定した一般化線形モデルを用いて推定した。このモデルではリンク関数に対数リンク関数を用い、共変量として標的関節の有無及びスクリーニング時の年齢（6 歳未満／6～12 歳未満）をモデルに組み入れ、観察期間（年）をオフセット項とした。また、止血を目的とした出血時の治療における本剤の有効性を評価した。

本試験には 73 例の小児患者が登録された。最大の解析対象集団（FAS）は 66 例であり、年齢コホート別では、6 歳未満が 32 例、6～12 歳未満が 34 例であった。また、プロトコル適合集団（PPAS）は 65 例であった。



結果

[主要評価項目]

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。

[副次評価項目]

➤ 有効性

・年間出血回数（ABR）

年間出血回数（平均値）は、全体で 3.04 回（95%信頼区間：2.208～4.186）、6 歳未満では 2.37 回（95%信頼区間：1.486～3.778）、6～12 歳未満では 3.75 回（95%信頼区間：2.429～5.781）であった。

全ての出血の年間出血回数（中央値）は 2.0 回（範囲：0～49.8）であり、6 歳未満では 1.95 回（0～18.4）、6～12 歳未満では 2.00 回（範囲：0～49.8）であった。

50 ED（実投与日）以上又は 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、全体で 37.9%（25/66 例）、6 歳未満で 40.6%（13/32 例）、6～12 歳未満で 35.3%（12/34 例）であった。

結果（続き）	<p>・本剤の投与量：1ヵ月及び1年あたりの投与回数及び体重換算投与量 1ヵ月あたりの平均投与回数（±SD）は全体で7.89回（±0.736）、6歳未満で8.07回（0.245）、6～12歳未満で7.72回（0.974）であった。平均投与量（±SD）は全体で457.35 IU/kg（±62.919）、6歳未満で458.93 IU/kg（±46.161）、6～12歳未満で455.86 IU/kg（±76.101）であった。 1年あたりの平均投与回数（±SD）は全体で94.65回（±8.834）、6歳未満で96.82回（±2.942）、6～12歳未満で92.61回（±11.693）であった。平均投与量（±SD）は全体で5488.20 IU/kg（±755.033）、6歳未満で5507.20 IU/kg（±553.931）、6～12歳未満で5470.32 IU/kg（±913.210）であった。</p> <p>・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回あたりの治療に必要な平均投与回数（±SD）は全体で1.30回（±0.551）、6歳未満で1.17回（±0.362）、6～12歳未満で1.40回（±0.655）であった。 本剤を用いて治療した総出血エピソード70件中、91.4%（64件）は1回又は2回の投与で止血された（58件（82.9%）は1回の投与、6件（8.6%）は2回の投与）。 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）であった。6歳未満では96%（24/25件）、6～12歳未満では86.6%（39/45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。</p> <p>・出血1回あたりの体重換算投与量 出血1回あたりの治療に必要な平均投与量（±SD）は全体で57.85 IU/Kg（±31.041）、6歳未満で52.21 IU/kg（±16.681）、6～12歳未満で62.31 IU/kg（±38.764）であった。</p> <p>➤ 安全性</p> <p>・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</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66例中、中等度のじん麻疹1例（1.5%）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、血栓性有害事象及びアレルギー反応と判断された有害事象はなかった。有害事象が原因で治験中止となった被験者はいなかった。 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>・FVIII、本剤、PEG及びCHOに対する結合抗体の評価 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>
--------	---

2) 第Ⅲ相臨床試験（成人及び小児、海外）（261204 試験）^{6)、7)}

試験デザイン	第Ⅲ相／前向き／非盲検／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（12 歳未満の被験者の登録は小児試験に参加した被験者に限定する） ・ 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 50 ED 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 0.4 BU 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	<p>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> <p>〔術前期間〕</p> <p>術前初回ボーラス投与量：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。用量及び投与頻度は、実施される手術の種類及び必要となる止血の度合によって異なる。</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>

注意：本剤の用法及び用量は「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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。」である。

解析計画

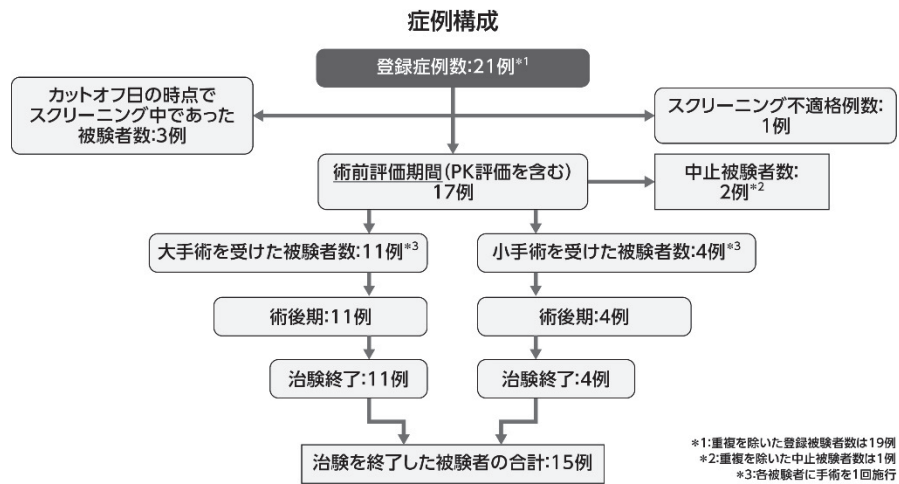
有効性：1) 手術担当医による術中の止血効果の判定、2) 前回の治験薬の投与から 24 時間後の治験責任医師による術後の止血効果の判定、3) 術後 14 日目（又は退院時）の治験責任医師による術後の止血効果の判定を合わせて「全般的止血効果判定スコア」（GHEA）として集計し、止血効果を「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」のいずれかに判定する。「著効」又は「有効」と判定された場合に治療が奏効したと定義する。止血効果が「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合の点推定値及び対応する正確な 90% 両側信頼区間を算出する。

主要有効性解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施する。また、プロトコール適合集団（PPAS）を対象に、補助解析として同様の解析を実施する。

副次評価項目は記述統計量（中央値、四分位数、範囲）を用いて、実際の失血量及び実際の輸血必要量をそれぞれ要約する。体重換算 1 日平均投与量及び体重換算総投与量（初回ボラス投与～術後 7 日目又は退院時のいずれか早い時点まで）を被験者ごとに、中央値、四分位数、範囲を用いて要約する。また、術後出血事象の発生件数、並びに術後に認められた臨床的に重大な血腫の発現状況及び大きさについて記述統計的に提示する。副次的有効性解析は FAS を対象に実施する。

薬物動態：PK の解析では、採血の時間は治験実施計画書で規定された時間ではなく、実際に採血された時間を用いる。ベースラインを下回った最初の検体及び以降のすべての検体は、測定誤差が効果に影響を及ぼすため解析から除外する。

安全性：重篤な有害事象が発現した被験者数及び発現件数を表にまとめる。さらに、治験薬に関連する有害事象が発現した被験者数及び発現件数を表にまとめる。この表では、さらに血栓性事象、本剤、第 VIII 因子及び PEG に対する阻害抗体及び全結合抗体、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）たん白に対する抗体の発現状況を集計する。安全性解析は SAS に基づいて行う。



評価項目	[主要評価項目]		
	➤ 「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		
	* 総合的な止血効果の判定 (GHEA) スコア		
	以下の3つの評価項目で構成される。		
	A: 手術担当医による本剤の術中止血効果の評価		
	B: 手術担当医による術後1日目 (手術の翌日) の本剤の術後止血効果の評価		
	C: 治験責任医師による退院時又は術後14日目 (いずれか早い方) の本剤の周術期止血効果の評価		
	上記の3つの評価スコアを合計し、Dの表に従ってGHEAスコアとする。		
	A: 術中の有効性評価尺度		
	手術室からの退室時点で、手術担当医が術中止血効果を評価する		
	評価	基準	スコア
	著効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった (≤100%)。	3
	有効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大50%多かった (101~150%)。	2
	やや有効	術中失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて50%以上多かった (>150%)。	1
	無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため出血をコントロールすることができず、救済治療が必要となった。	0
B: 術後の有効性評価尺度 (術後1日目)			
術後1日目の時点で、手術担当医が術後止血効果を評価する			
評価	基準	スコア	
著効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった (≤100%)。	3	
有効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大50%多かった (101~150%)。	2	
やや有効	術後失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて50%以上多かった (>150%)。	1	
無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため顕著な術後出血が認められ、救済治療が必要となった。	0	
C: 周術期の有効性評価尺度 (退院時又は術後14日目のいずれか早い方)			
退院時又は術後14日目のいずれか早い方の時点で、血液病専門医が周術期止血効果を評価する			
評価	基準	スコア	
著効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量と同等以下であった (≤100%)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量と同等以下であった。	3	
有効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて最大50%多かった (101~150%)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量と同等以下であった。	2	
やや有効	周術期失血量が、非血友病患者に同種の手術を実施したときに予想される量に比べて50%以上多かった (>150%)。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量よりも多かった。	1	
無効	適切に投与したにもかかわらず、治療効果が不十分であったため顕著な周術期出血が認められ、救済治療が必要となった。必要とされた輸血用血液成分量が、非血友病患者で予想される量よりも大幅に多かった。	0	
D: 総合的な止血効果の判定 (GHEA)			
評価	GHEA スコア		
著効	7 ^a ~9 (スコアが2未満のカテゴリなし)		
有効	5~7 ^a (スコアが1未満のカテゴリなし)		
やや有効	3~4 (スコアが1未満のカテゴリなし)		
無効	0~2 (又は少なくとも1つのカテゴリのスコアが0)		
a GHEAスコアが7で「著効」(個別評価のスコアが2未満であるカテゴリがない)と判定するには、少なくとも1つの個別評価スコアが3で、残りの2つの個別評価スコアが2以上でなければならない。それ以外の場合、スコア7は「有効」と判定する。			

<p>評価項目 (続き)</p>	<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"> ・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 ・その他の治験薬に関連する有害事象の発現率 ・重度アレルギー反応（例：アナフィラキシー）の発現率 ・血栓性事象の発現状況 ・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
<p>結果</p>	<p>[主要評価項目]</p> <p>➤ 「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 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 例（大手術 11 例、小手術 4 例）全てが「著効」と判定された。術中は 100% が著効、術後は 93.3% が有効以上であった。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>➤ 有効性</p> <p>・術中及び術後失血量 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（滑膜修復術、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 0mL）。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）であった。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>・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 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>・出血事象の発現状況及び追加的な外科的介入の必要性 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>

結果（続き）	<ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>大手術（11 件）の体重換算 1 日投与量の平均値（±SD）は 34.35 IU/kg（±16.756）であり、中央値は 30.26 IU/kg（範囲：9.05～99.19）であった。</p> <p>小手術（4 件）の体重換算 1 日投与量の平均値（±SD）は 42.90 IU/kg（±14.839）であり、中央値は 41.10 IU/kg（範囲：20.76～69.31）であった。</p> <p>術前の初回ボーラス投与量は、大手術（11 件）で 36～99 IU/kg、小手術（4 件）で 39～69 IU/kg であった。</p> <p>➤ 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・その他の治験薬に関連する有害事象の発現率 ・重度アレルギー反応（例：アナフィラキシー）の発現率 ・血栓性事象の発現状況 <p>本剤が投与された 22 例中、頭痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇が各 1 例（4.5%）で報告された（用法及び用量追加時）。</p> <p>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かった。</p> <p>また、アレルギー反応と判断された有害事象はなく、血栓性事象は報告されなかった。</p> <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 <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>
--------	---

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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)

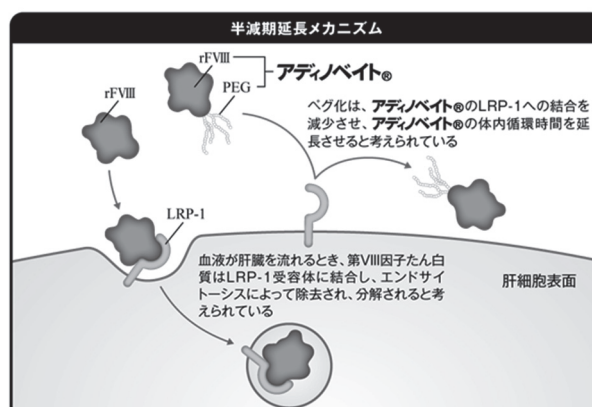
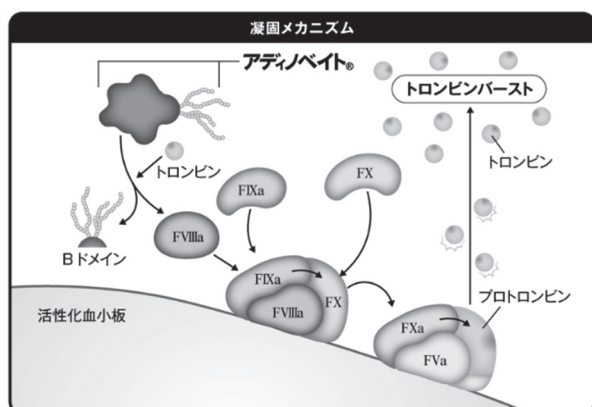
オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は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

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。本剤のペグ化による LRP-1 (低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1) との結合阻害が半減期を延長させると考えられている。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 アルファと比較し止血効果の延長が認められた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 (T_{max}) は 0.4±0.3h、血中半減期は 14.3±3.8h 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±2.4h、6 歳~12 歳未満 (17 例) で 12.4±1.7h であった^{4), 5)} (「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照)。

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様ではない。

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

「Ⅴ.3.用法及び用量」を参照すること。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

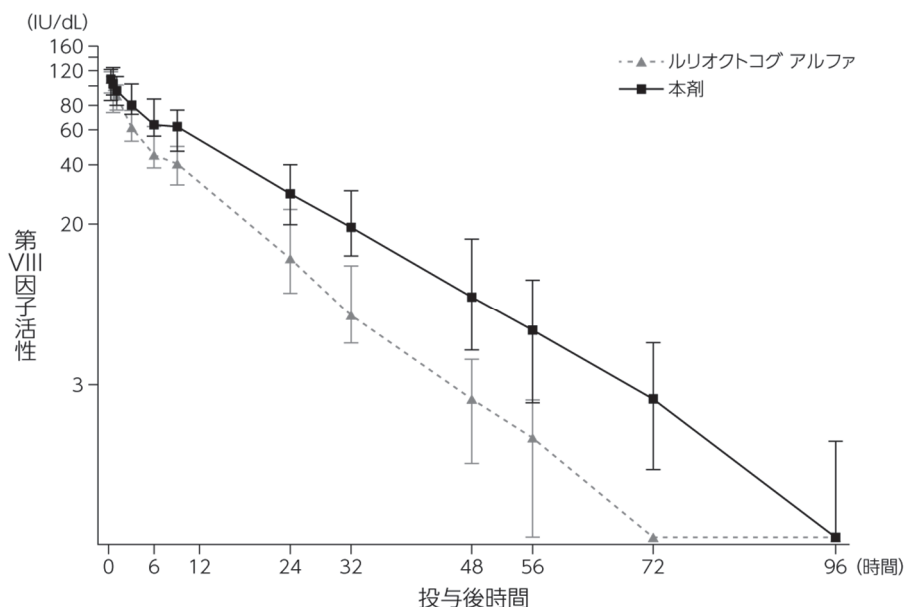
12歳以上65歳以下の重症型血友病A患者26例を対象に、本剤及びルリオクトコグ アルファ 45 ± 5 IU/kg を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{2), 3)}。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグ アルファと比較して1.4倍であった。

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 ^{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)

本剤及びルリオクトコグ アルファのPK曲線（単回投与、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。

日本人患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} (IU/dL) - 投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)] / 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 ^{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±2.4

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)

ノンコンパートメント解析による

術前の体内薬物動態 (外国人データ)^{6) 7)}

15 例の被験者を対象とした中間解析の結果から、薬物動態評価の結果がこれまで実施された本剤の試験で測定された薬物動態と同程度であることが示された。血中半減期は 8.81～18.06 時間の範囲であった。

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) (平均値±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} (IU/dL) - 投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)

(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

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) (平均値±SD) であった。

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 (平均値±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。

(5) 分布容積

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 (平均値±SD) であった。

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}) (平均値±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。

(6) その他

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

該当資料なし

<参考：ラット>

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。

(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

<参考>

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質に取り込まれ、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⁾。

(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

(1) 排泄部位及び経路

<参考：ラット>

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⁾。

(2) 排泄率

<参考：ラット>

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。

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

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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、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。

<解説>

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。

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

9.1 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

<解説>

9.1.1 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。

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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。

<解説>

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。

(6) 授乳婦

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。

<解説>

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。

(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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

<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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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）

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。

(2) その他の副作用

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	

◆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 例にじん麻疹 (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。

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。

<解説>

14.1 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。

14.1.1 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。

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必要がある（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他の製剤との混合や配合変化に関するデータはないため、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。（添付溶解液で溶解後の本剤の安定性については「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照。）

14.2 本剤の投与時の注意を記載した。

14.2.1 溶解した液は無色澄明である。沈殿が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。（添付溶解液で溶解後の本剤の安定性については「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照。）

14.3 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。

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）での保存も可能。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 使用済の翼状針、キット容器、注射器等は医療廃棄物に該当する。医療廃棄物の廃棄については、主治医の指示に従うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

<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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 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。

(3) その他の薬理試験

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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (サル)

単回投与急性毒性試験は実施せず、カニクイザルにおける用量漸増試験データに基づき本剤2ロットの単回投与毒性を評価した。本剤を単回静脈内投与した結果、本剤に関連する毒性所見および死亡例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 (IU/kg)	結果	無毒性量 (IU/kg)
カニクイザル	雌雄各 2	静脈内投与	350 700 1500	本剤投与に関連した毒性所見は発現しなかった。	1500

(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) 遺伝毒性試験

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。

(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

<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。

(6) 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。

(7) その他の特殊毒性

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 µg/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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

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

有効成分： ルリオクトコグ アルファペゴル（遺伝子組換え）

生物由来製品

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存すること。

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 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）

7. 国際誕生年月日

2015年11月13日（米国）

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

販売名	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
アディノベイト® 静注用キット 250	2017年12月5日	22900AMX00991	2018年5月30日	2018年6月18日
アディノベイト® 静注用キット 500		22900AMX00992		
アディノベイト® 静注用キット 1000		22900AMX00993		
アディノベイト® 静注用キット 1500	2018年6月13日	23000AMX00475	2018年11月28日	2018年11月29日
アディノベイト® 静注用キット 2000	2017年12月5日	22900AMX00994	2018年5月30日	2018年6月18日
アディノベイト® 静注用キット 3000	2018年6月13日	23000AMX00476	2018年11月28日	2018年11月29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

用法及び用量変更追加：2018年2月28日

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

2017年12月5日～2024年3月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
アディノベイト® 静注用キット 250	6343446G1027	6343446G1027	199087401	622623201
アディノベイト® 静注用キット 500	6343446G2023	6343446G2023	199088101	622623501
アディノベイト® 静注用キット 1000	6343446G3020	6343446G3020	199089801	622623601
アディノベイト® 静注用キット 1500	6343446G5022	6343446G5022	199090401	622646001
アディノベイト® 静注用キット 2000	6343446G4026	6343446G4026	199091101	622623701
アディノベイト® 静注用キット 3000	6343446G6029	6343446G6029	199092801	622646101

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤は遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②本製剤は針及び注入器付きの製品であるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

(平成 30 年 11 月 27 日付、保医発 1127 第 2 号)

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Turecek P, et al.: Hämostaseologie 2012; 32 (Suppl 1): S29 -S38. (PMID: 22961422)
- 2) 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）
- 3) Konkle BA, et al.: Blood 2015; 126 (9): 1078-1085. (PMID: 26157075)
- 4) 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）
- 5) Mullins ES, et al.: Haemophilia. 2017; 23(2): 238-246. (PMID: 27891721)
- 6) 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）
- 7) Brand B, et al.: Haemophilia. 2016; 22(4): e251-258. (PMID: 27328112)

2. その他の参考文献

- Gouw SC, et al.: Blood. 2013; 121(20): 4046-4055. (PMID: 23553768)

X II. 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、2021年6月現在日本を含む20ヵ国（地域）以上で承認されている。

主要国における申請／承認状況（2021年6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	2018年1月	ADYNOVI®

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。

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 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

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。

米国の添付文書（2021年6月改訂版）

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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.

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ADYNOVATE in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ADYNOVATE and any potential adverse effects on the breastfed infant from ADYNOVATE or from the underlying maternal condition.

オーストラリアの添付文書（2020年11月改訂版）

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.

参考：分類の概要

Category B2：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する情報

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項に記載はない。

米国の添付文書（2021年6月改訂版）

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 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

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) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし

