

# 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 <sup>注</sup> 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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> （二次元コード） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>				

本IFは2025年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

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

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.....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要.....	4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	5
(1) 和名.....	5
(2) 洋名.....	5
(3) 名称の由来.....	5
2. 一般名.....	5
(1) 和名（命名法）.....	5
(2) 洋名（命名法）.....	5
(3) ステム（stem）.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	11
9. 溶出性.....	11
10. 容器・包装.....	12
(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.....	12
(2) 包装.....	12
(3) 予備容量.....	12
(4) 容器の材質.....	12
11. 別途提供される資材類.....	12
12. その他.....	12
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果.....	13
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13
3. 用法及び用量.....	13
(1) 用法及び用量の解説.....	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	13
4. 用法及び用量に関連する注意.....	15
5. 臨床成績.....	16
(1) 臨床データパッケージ.....	16
(2) 臨床薬理試験.....	17
(3) 用量反応探索試験.....	18
(4) 検証的試験.....	18
(5) 患者・病態別試験.....	32
(6) 治療的使用.....	41
(7) その他.....	41
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	42
2. 薬理作用.....	42
(1) 作用部位・作用機序.....	42
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	42
(3) 作用発現時間・持続時間.....	43
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移.....	44
(1) 治療上有効な血中濃度.....	44
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	44
(3) 中毒域.....	46
(4) 食事・併用薬の影響.....	46
2. 薬物速度論的パラメータ.....	46
(1) 解析方法.....	46
(2) 吸収速度定数.....	46
(3) 消失速度定数.....	46
(4) クリアランス.....	46

(5) 分布容積.....	46
(6) その他.....	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	47
(1) 解析方法.....	47
(2) パラメータ変動要因.....	47
4. 吸収.....	47
5. 分布.....	47
(1) 血液－脳関門通過性.....	47
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	47
(3) 乳汁への移行性.....	47
(4) 髄液への移行性.....	47
(5) その他の組織への移行性.....	47
(6) 血漿蛋白結合率.....	47
6. 代謝.....	47
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	47
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	47
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	48
7. 排泄.....	48
8. トランスポーターに関する情報.....	48
9. 透析等による除去率.....	48
10. 特定の背景を有する患者.....	48
11. その他.....	48

## 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.....	49
2. 禁忌内容とその理由.....	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	49
5. 重要な基本的注意とその理由.....	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	50
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	50
(2) 腎機能障害患者.....	50
(3) 肝機能障害患者.....	50
(4) 生殖能を有する者.....	50
(5) 妊婦.....	51
(6) 授乳婦.....	51
(7) 小児等.....	51
(8) 高齢者.....	51
7. 相互作用.....	51
(1) 併用禁忌とその理由.....	51
(2) 併用注意とその理由.....	51
8. 副作用.....	52
(1) 重大な副作用と初期症状.....	52
(2) その他の副作用.....	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	54
10. 過量投与.....	54
11. 適用上の注意.....	54

12. その他の注意.....	55
(1) 臨床使用に基づく情報.....	55
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	55
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	56
(1) 薬効薬理試験.....	56
(2) 安全性薬理試験.....	56
(3) その他の薬理試験.....	56
2. 毒性試験.....	56
(1) 単回投与毒性試験.....	56
(2) 反復投与毒性試験.....	57
(3) 遺伝毒性試験.....	57
(4) がん原性試験.....	57
(5) 生殖発生毒性試験.....	57
(6) 局所刺激性試験.....	57
(7) その他の特殊毒性.....	58
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	59
2. 有効期間.....	59
3. 包装状態での貯法.....	59
4. 取扱い上の注意.....	59
5. 患者向け資材.....	59
6. 同一成分・同効薬.....	59
7. 国際誕生年月日.....	59
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.....	60
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.....	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	61
11. 再審査期間.....	61
12. 投薬期間制限に関する情報.....	61
13. 各種コード.....	61
14. 保険給付上の注意.....	62
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	63
2. その他の参考文献.....	63
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	64
2. 海外における臨床支援情報.....	65
<b>X III . 備考</b>	
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.....	67
(1) 粉砕.....	67
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	67
2. その他の関連資料.....	67

# 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<sup>1)</sup>。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。アディノベイト®静注用<sup>2)</sup>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。(※2023 年 6 月現在発売中止)

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。

本剤アディノベイト®静注用キットは、利便性向上のため、薬剤、添付溶解液及び溶解器を組み合わせて一体化し、より簡便な溶解操作を目的として開発され、承認事項一部変更申請を行い、2017 年 12 月に承認された。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。また、患者の状態に応じて定期投与時の投与頻度を調整する用法について、重症型血友病 A 既往患者を対象とし、投与頻度の調整を可能とした第 III 相国際共同試験及び海外第 III 相試験の成績に基づいて検討し、有効性及び安全性を確認したことから、定期投与時の投与頻度の調整に係る用法及び用量が 2023 年 6 月に追加承認された。

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 40~50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4~7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40~60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」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) 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\*では、主要評価項目である年間出血回数の平均の点推定値が、出血時補充療法群では 43.4 回 (95%信頼区間 [95%CI]: 25.2~74.8) であったのに対し、定期補充療法群では 4.3 回 (95%CI: 3.4~5.5) であった。

また、治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした第 III 相海外臨床試験 (小児試験) では、副次評価項目である年間出血回数の平均の点推定値が全体で 3.04 回 (95%CI: 2.208~4.186)、6 歳未満で 2.37 回 (95%CI: 1.486~3.778)、6~12 歳未満で 3.75 回 (95%CI: 2.429~5.781) であった。

(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験 ①第 II/III 相国際共同臨床試験 (日本及び海外)」及び「V.5. (5) 患者・病態別試験 1) 第 III 相臨床試験 (小児、海外)」の項参照)

- (3) 第 II/III 相国際共同臨床試験\*では、副次評価項目である PPAS における出血エピソード 518 件に対する本剤の投与回数の内訳は、1 回が 85.5% (443/518 件)、2 回が 10.4% (54/518 件)、3 回以上が 4.1% (21/518 件) であり、1 回又は 2 回が全体の 95.9% (497/518 件) を占めた。また、小児試験では出血 1 回あたりの治療に要した本剤の平均投与回数が全体で 1.30 回、6 歳未満で 1.17 回、6~12 歳未満で 1.40 回であった。

(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験 ①第 II/III 相国際共同臨床試験 (日本及び海外)」の項参照)

- (4) 治療歴のある重症型血友病 A で、かつ手術、歯科処置又は侵襲的処置を受ける男性患者を対象とした第 III 相海外臨床試験 (手術試験) では、主要評価項目である周術期の止血効果が全例で「著効」を示した。

(「V.5. (5) 患者・病態別試験 2) 第 III 相臨床試験 (手術試験、成人及び小児、海外)」の項参照)

- (5) 治療歴のある重症型血友病 A の小児患者及び 75 歳以下の成人患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験 (継続投与試験) では、主要評価項目である年間自然出血回数の点推定値が、固定用量定期補充療法の週 2 回投与で 1.197 回 (95%CI: 0.918~1.561)、5 日間隔投与で 1.323 回 (95%CI: 0.873~2.006)、7 日間隔投与で 1.775 回 (95%CI: 0.776~4.056) であり、PK テーラード定期補充療法では 0.964 回 (95%CI: 0.542~1.714) であった。

(「V.5. (4) 2) 安全性試験 第 III 相国際共同臨床試験 (継続投与試験)」の項参照)

- (6) 12~65 歳で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 (PK テーラード定期補充療法試験)\*では、主要評価項目である後半 6 ヶ月間の年間総出血回数がゼロの割合の点推定値が、標準治療群で 0.421 (95%CI: 0.292~0.549)、強化治療群で 0.621 (95%CI: 0.491~0.750) であった。

(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験 ②第 III 相海外臨床試験 (PK テーラード定期補充療法試験、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 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 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 40~50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を 3~7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4~7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40~60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40~80 国際単位を 3~4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

- (7) 1%未満の副作用として、じん麻疹、発疹、中耳炎、上気道感染、好酸球数増加、ヘマトクリット増加、単球数減少、下痢、悪心、注射部位疼痛、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、脂肪肝、関節痛、頭痛、浮動性めまい、眼充血、潮紅、喀血、脂質異常症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、高比重リポ蛋白増加が認められた。

重大な副作用にショック、アナフィラキシー（頻度不明）がある。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

- (8) 12歳未満を含む小児又は成人の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験\*、小児試験、手術試験、継続投与試験）において、第Ⅷ因子インヒビターの発現は認められなかった。なお、継続投与試験には本剤投与が 100ED（曝露日）以上の被験者が含まれる。\*

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」及び「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

\*アディノベイト®電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

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。

※：本試験は出血時補充療法群において承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれるが、承認時評価資料のため掲載している。

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、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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

### 3. 製品の製剤学的特性

本製品は、薬剤バイアル及び注射用水バイアルを一体化したデバイスにより、衛生的かつ簡便に溶解できる。また、2 つの剤型を組み合わせることで一度の注射で 6000 国際単位まで投与可能とした。

（「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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2025年10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

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

承認条件であった医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断された。

##### ■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（令和6年3月19日）

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	・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 ・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

## 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：C<sub>12257</sub>H<sub>17863</sub>N<sub>3220</sub>O<sub>3552</sub>S<sub>83</sub>（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

ウェスタンブロット

##### 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 <sup>2</sup> 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<sup>※1</sup>、vWF結合<sup>※2</sup>、酸化<sup>※2</sup>、脱アミド化<sup>※2</sup>、トロンビン生成<sup>※2</sup>、遊離PEG含量<sup>※2</sup>、総PEG含量<sup>※2</sup>、水分<sup>※3</sup>、再調製時間<sup>※3</sup>、エンドトキシン<sup>※4</sup>、無菌<sup>※4</sup>

※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。

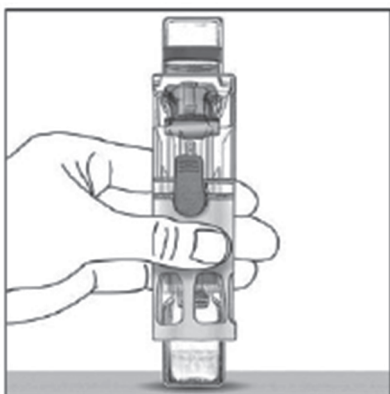
### 〈薬剤投与時の注意〉

- (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。

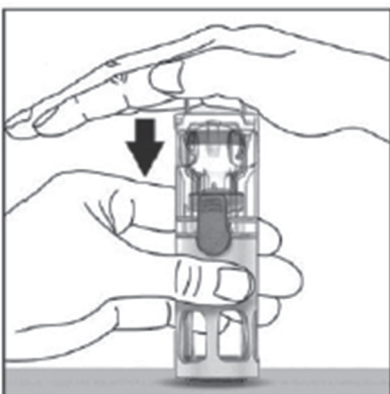
## 〈アディノベイト。静注用キットの使用方法〉

(注意)

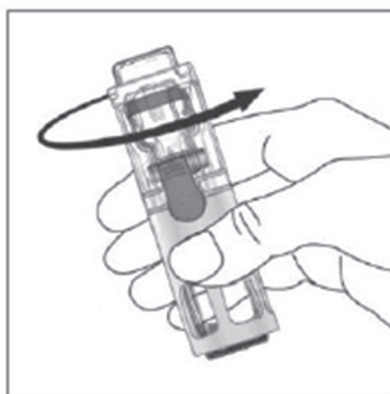
- ・ブリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
- ・包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
- ・本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。



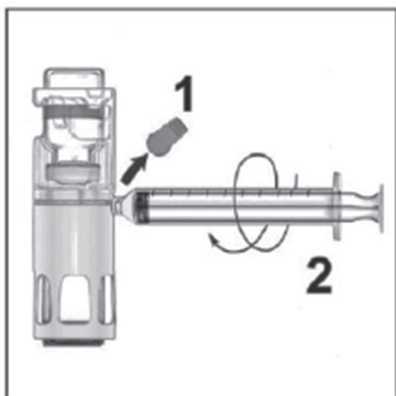
- ①本品を室温に戻す。
- ②ブリスター包装の上蓋をはがす。
- ③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



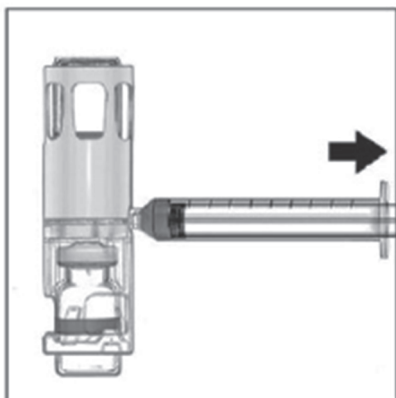
- ④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



- 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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。  
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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

#### (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、動悸を起こすことがあるので、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% 低値であり、出血頻度が高く 60 IU/kg に増量した 2 例では安全性に問題がなかった。

治療歴のある75歳以下の重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（継続投与試験、261302試験）において、12歳以上の固定用量定期補充療法における投与量は $45 \pm 5$  IU/kg（80 IU/kgまで増量可能）、PKテーラード定期補充療法における投与量は80 IU/kg/回を超えず、FVIIIピークレベルが200%を超えない範囲で被験者の個々のPKに応じてFVIII活性のトラフ値を3%以上に維持する用量と設定した。固定用量定期補充療法群において、一定期間自然出血のABRがゼロを維持した場合、より低い投与頻度を選択可能とした。治療歴のある12～65歳の重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（PKテーラード定期補充療法試験、261303試験）において、FVIII活性のトラフ値1～3%を維持する標準治療群及び8～12%を維持する強化治療群を設定した。

これらの試験結果から、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与を行うレジメンの有効性が確認された。また、261302試験及び261303試験のいずれにおいても、週2回以下の投与と比較して週2回を超える頻度で投与した場合において安全性の懸念は認められず、また、1回体重1kg当たりの投与量の平均値が60 IU/kgを超えていた場合でも、安全性に問題はなく忍容性は良好であった。

以上の結果から、患者の臨床状態や活動レベルに応じて投与レジメンを選択することを考慮し、「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40～50国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。」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。

治療歴のある75歳以下の重症型血友病A患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（継続投与試験、261302試験）において、12歳未満の固定用量定期補充療法における投与量は $50 \pm 10$  IU/kg（80 IU/kgまで増量可能）と設定した。

これらの試験結果から、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与を行うレジメンの有効性が確認された。また、固定用量定期補充療法、PKテーラード定期補充療法いずれにおいても、週2回を超える頻度の投与について、週2回以下の投与と比較した場合の安全性の懸念は認められなかった。以上を考慮し、「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40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」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) 患者・病態別試験 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40～50国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。

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40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」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 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。

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

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 <sup>注)</sup>	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

7.4 定期的な投与の用法及び用量は患者の薬物動態、患者の状態等を考慮して決定すること。なお、投与間隔を 4~5 日間隔、さらに 6~7 日間隔に延長する場合は、投与中の投与間隔において直近 6 ヶ月間程度出血状況が安定していることを確認したうえで、投与間隔延長の要否及び適切な投与量を慎重に判断すること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

＜アディノベイト®静注用承認時＞

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と比較
	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%） ・2～75 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

＜用法及び用量追加時（2023 年 6 月）＞

区分	Phase	概要	対象	主要目的
評価資料	第 III 相国際共同臨床試験（日本及び海外） （261302 試験）	・前向き ・非盲検 ・多施設共同試験	・血友病 A 患者（FVIII<1%）* ・75 歳以下 ・216 例（日本人 9 例を含む）	定期補充療法及び出血エピソードに対する治療を目的とした本剤の安全性及び有効性の評価
	第 III 相臨床試験（海外） （261303 試験）	・前向き ・無作為化 ・非盲検 ・多施設共同試験	・血友病 A 患者（FVIII<1%）** ・12～65 歳 ・121 例	FVIII 活性のトラフ値 1～3%又は約 10%（8～12%）を目標とした本剤による PK テーラード定期補充療法の有効性及び安全性の比較、本剤の PK 及び薬力学パラメータの評価
参考	第 III 相臨床試験（海外） （261203 試験）	・前向き ・非盲検 ・多施設共同試験	・治療歴のない血友病 A 患者（FVIII<1%） ・6 歳未満 ・59 例	本剤の安全性、免疫原性及び有効性の評価

\*：先行臨床試験からの移行患者、もしくは本剤の治療歴がない 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

\*\*：先行臨床試験からの移行患者、もしくは先行臨床試験からの移行患者以外では 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

(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"> <li>・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)</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> </ul>
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"> <li>➤ 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</li> </ul> <p>[薬物動態の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 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"> <li>・投与後無限大時間の濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) [IU·h/dL]</li> <li>・投与後 120 時間の時間曲線下面積 (AUC<sub>0-120h</sub>) [被験薬のみ] [IU·h/dL]</li> <li>・血中半減期 [h]</li> <li>・平均滞留時間 [h]</li> <li>・クリアランス [dL/ (kg·h)]</li> <li>・経時的な増分回収率 (補正回収率) [(IU/dL) / (IU/kg)]</li> <li>・定常状態の見かけ上の分布容積 (V<sub>ss</sub>) [dL/kg]</li> <li>・最大血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) [IU/dL]</li> <li>・最大血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) [h]</li> </ul> </li> </ul> <p>[安全性の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 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)</li> <li>➤ 免疫原性 (治験薬投与後 4 週±4 日まで) <ul style="list-style-type: none"> <li>・FVIII に対するインヒビター (ベセスダ法のナイメゲン変法)</li> <li>・本剤の全結合抗体</li> <li>・ルリオクトコグ アルファの全結合抗体</li> <li>・抗 PEG 抗体</li> </ul> </li> </ul>

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]、<math>TD_{1/2}</math> (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 (<math>AUC_{0-\infty}</math>) [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 (<math>V_{ss}</math>) [dL/kg] であった。</p> <p>*：血中から組織に移行する <math>\alpha</math> 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

##### ①第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本及び海外) (261201 試験)<sup>2)、3)</sup>

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 (定期補充療法群 121 例、出血時補充療法群 17 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12~65 歳</li> <li>・ 重症型血友病 A (FVIII&lt;1%) 男性</li> <li>・ 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実投与日数 150 日 (150 ED) 以上</li> <li>・ 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</li> <li>・ 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/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・ 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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ 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</li> <li>・ 血友病 A 以外の後天性又は先天性の止血障害がある</li> <li>・ 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</li> </ul>

<p>試験方法</p>	<p>本剤を <math>45 \pm 5</math> 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 <math>10 \sim 60 \pm 5</math> 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 (<math>\pm 2</math> 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 (<math>\pm 2</math> 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="469 613 1380 1106"> <tr> <td data-bbox="469 613 568 801">治療成功</td> <td data-bbox="568 613 743 801">著効 (Excellent)</td> <td data-bbox="743 613 1380 801">単回投与のみで疼痛の明らかな消失及び出血の客観的徴候 (例 : 腫脹、圧痛及び関節内出血時の場合は関節可動域の制限) の明らかな改善が得られた。出血を抑制するために追加投与の必要はない。止血の維持のために追加投与しても、このスコアは影響を受けることはない。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="568 801 743 913">有効 (Good)</td> <td data-bbox="743 801 1380 913">単回投与後に疼痛の軽減及び/又は出血の客観的徴候の改善がみられた。明らかな改善を得るために 2 回以上の投与を必要とする場合がある。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="568 913 743 1025">やや有効 (Fair)</td> <td data-bbox="743 913 1380 1025">単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び/又は軽度な軽減、及び出血の客観的徴候のある程度の改善がみられた。明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="568 1025 743 1106">無効 (None)</td> <td data-bbox="743 1025 1380 1106">出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した。</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)	単回投与のみで疼痛の明らかな消失及び出血の客観的徴候 (例 : 腫脹、圧痛及び関節内出血時の場合は関節可動域の制限) の明らかな改善が得られた。出血を抑制するために追加投与の必要はない。止血の維持のために追加投与しても、このスコアは影響を受けることはない。		有効 (Good)	単回投与後に疼痛の軽減及び/又は出血の客観的徴候の改善がみられた。明らかな改善を得るために 2 回以上の投与を必要とする場合がある。		やや有効 (Fair)	単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び/又は軽度な軽減、及び出血の客観的徴候のある程度の改善がみられた。明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする。		無効 (None)	出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した。
治療成功	著効 (Excellent)	単回投与のみで疼痛の明らかな消失及び出血の客観的徴候 (例 : 腫脹、圧痛及び関節内出血時の場合は関節可動域の制限) の明らかな改善が得られた。出血を抑制するために追加投与の必要はない。止血の維持のために追加投与しても、このスコアは影響を受けることはない。											
	有効 (Good)	単回投与後に疼痛の軽減及び/又は出血の客観的徴候の改善がみられた。明らかな改善を得るために 2 回以上の投与を必要とする場合がある。											
	やや有効 (Fair)	単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び/又は軽度な軽減、及び出血の客観的徴候のある程度の改善がみられた。明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする。											
	無効 (None)	出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した。											
<p>評価項目</p>	<p>[有効性の主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 年間出血回数</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・出血回数がゼロの割合 (全ての出血、関節内出血、自然/原因不明出血に分けて評価)</li> <li>・出血治療に要した本剤の投与回数</li> <li>・出血治療における本剤の有効性</li> </ul> </li> <li>➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び重篤な有害事象の発現率</li> <li>・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</li> <li>・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 タンパク質に対する抗体</li> </ul> </li> </ul>												

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 40~50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4~7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40~60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

解析計画

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算出した。また、出血時補充療法と比較して年間出血回数の平均値が 50%以上低下することを定期補充療法の成功と定義した。

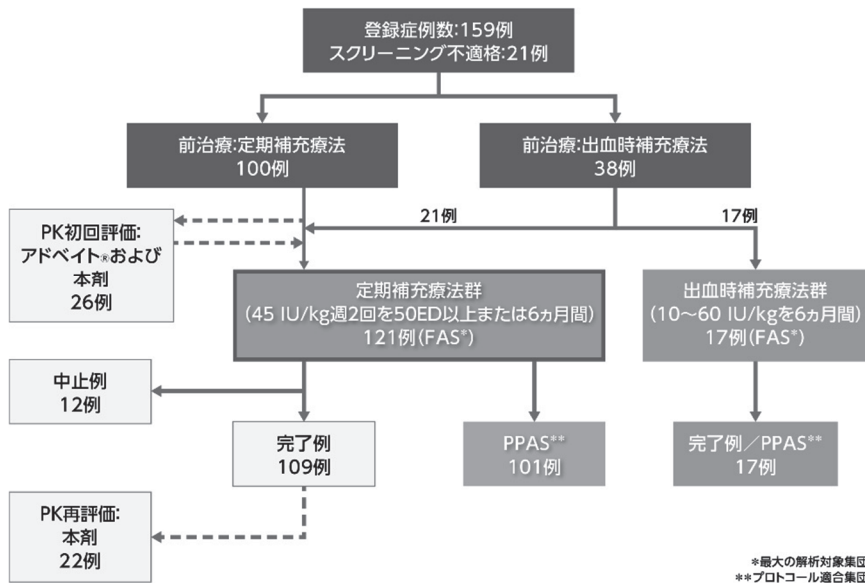
出血治療における本剤の有効性は、出血に対する本剤投与後 24 時間時に評価し、有効性評価尺度を用いて「著効」又は「有効」と判定された出血治療を成功と定義した。なお、主要評価項目は FAS（主要解析）及び PPAS（補助解析）、副次評価項目は PPAS、安全性は安全性解析対象集団での解析結果を示し、主要解析には本剤による定期補充療法又は出血時補充療法を行った被験者のみを含めることとした。

本試験には 159 例が登録され、定期補充療法群又は出血時補充療法群に割り付けられた被験者 138 例（スクリーニング期間中にアドベイト®のみ投与した 1 例を含む）を FAS とし、本剤の投与を 1 回以上受けた被験者 137 例を安全性解析対象集団とした。また、FAS のうち試験期間を通して投与量の変更を行わず、かつ規定のコンプライアンス要件を満たした被験者 118 例（定期補充療法群：101 例、出血時補充療法群：17 例）を PPAS とした。

安全性：すべての安全性解析は、安全性解析対象集団及びアドベイト安全性解析対象集団において実施した。

※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。

症例構成



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 (平均の点推定値) は 4.3 回 (95%信頼区間 [95%CI] : 3.4~5.5) で、出血時補充療法群 43.4 回 (95%CI : 25.2~74.8) より 90%低値を示した (比率 0.10、95%CI : 0.06~0.19)。	
	FAS における年間出血回数 (平均の点推定値) <国内・海外データ>	
	出血部位/原因	定期補充療法群 (120*例)
	全ての出血	4.3
	関節内出血	1.8
	非関節内出血	1.8
	自然出血	2.1
	外傷出血	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		
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の中央値 (四分位範囲) は 1.9 回 (0.0~5.8) で、出血時補充療法群 41.5 回 (31.7~51.1) 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)	
全ての出血	1.9	
関節内出血	0.0	
非関節内出血	0.0	
自然出血	0.0	
外傷出血	0.0	
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。*		

結果（続き）

[副次評価項目]

➤ 有効性

- ・出血回数がゼロの割合

50 ED（実投与日）以上又は 6 ヶ月の試験期間において、出血回数がゼロの割合は、PPAS の週 2 回投与による定期補充療法群では 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。

PPAS の定期補充療法群のうち、自然出血および関節内出血がゼロの割合はいずれも 57.4%（58/101 例）であった。

日本人被験者 11 例（いずれも定期補充療法群）において出血回数がゼロの被験者は 3 例であった。\*

- ・出血治療に要した本剤の投与回数

PPAS における出血エピソード 518 件に対する本剤の投与回数の内訳は、1 回が 85.5%（443/518 件）、2 回が 10.4%（54/518 件）、3 回以上が 4.1%（21/518 件）であり、1 回又は 2 回が全体の 95.9%（497/518 件）を占めた。

日本人被験者 11 例に発現した 13 件の出血エピソードに対する本剤の投与回数の内訳は、1 回が 92.3%（12/13 件）、2 回が 7.7%（1/13 件）であった。\*

- ・出血治療における本剤の有効性

PPAS における出血エピソード 518 件に対して本剤が投与され、このうち 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。

**止血効果（PPAS）**

		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）。\*

結果（続き）	<p>➤ 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び重篤な有害事象の発現率</li> <li>・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</li> </ul> <p>本剤による治療を1回以上受けた被験者137例（安全性解析対象集団）において、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。</p> <p>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）に認められたが、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は認められなかった。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。</p> <p>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型肝炎再燃各1例1件）認められた。なお、C型肝炎再燃は本剤との明らかな関連は認めないと判定され、その他の事象は本剤との関連が認められなかった。試験期間中に死亡が1例（抗悪性度神経内分泌癌〔小細胞型〕）認められたが、本剤との明らかな関連は認めないと判定された。</p> <p>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>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。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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫原性</li> </ul> <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被験者はいなかった。*なお、本剤投与前にFVIII、PEG-FVIII、PEG又はCHOタンパク質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。</p>
--------	--

\*アディノペイト<sup>®</sup>電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

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。

②第Ⅲ相海外臨床試験（PK テーラード定期補充療法試験、海外）（261303 試験）<sup>4）、5）</sup>

試験デザイン	第Ⅲ相／前向き／無作為化／非盲検／多施設共同試験
目的	治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とし、本剤を目標値の異なる 2 つの定期補充療法（第 VIII 因子活性のトラフ値 1～3%：標準治療群、8～12%：強化治療群）で投与した際の、PK テーラード定期補充療法の有効性及び安全性を評価する。
対象	12～65 歳で治療歴のある重症型血友病 A 患者：135 例
主な選択基準	<p>&lt;先行臨床試験からの移行患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の定期補充療法又は出血時補充療法を受けており、過去 12 ヶ月間の年間出血回数が 2 回以上</li> </ul> <p>&lt;先行臨床試験からの移行患者以外&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時の年齢が 12 歳以上 65 歳以下</li> <li>・重症型血友病 A（FVIII&lt;1%）又は重症型血友病 A に一致する第 VIII 因子の遺伝子変異がある</li> <li>・血漿由来第 VIII 因子製剤又は遺伝子組換え第 VIII 因子製剤による治療歴が 150ED 以上</li> <li>・定期補充療法又は出血時補充療法中で、過去 12 ヶ月間の年間出血回数が 2 回以上で治療を受けた</li> <li>・Karnofsky のパフォーマンススコアが 60 以上</li> </ul>
主な除外基準	<p>&lt;先行臨床試験からの移行患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 VIII 因子インヒビターの発現歴がある（ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上）</li> <li>・血友病 A 以外の後天性血液凝固障害の診断歴がある</li> <li>・体重が 35kg 未満又は 100kg 超</li> <li>・血小板数が 100,000/mL 未満</li> </ul> <p>&lt;先行臨床試験からの移行患者以外&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 VIII 因子インヒビターの発現歴がある、又はスクリーニング時に発現が認められる（ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上又は各治験実施医療機関の基準値で判定）</li> <li>・血友病 A 以外の先天性又は後天性の血液凝固障害の診断歴がある</li> <li>・体重が 35kg 未満又は 100kg 超</li> <li>・血小板数が 100,000/mL 未満</li> <li>・マウス又はハムスター由来タンパク質、PEG、もしくは Tween80 に対して既知の過敏症がある</li> </ul>

<p>試験方法</p>	<p>PK 評価（本剤 60±5 IU/kg 単回投与）後に、対象を第 VIII 因子活性の目標トラフ値 1～3%とした標準治療群又は 8～12%とした強化治療群に 1：1 で無作為に割り付け、被験者ごとに調整した投与量及び投与間隔で PK テーラード定期補充療法を 12 ヶ月間（試験前半 6 ヶ月間：治療調整期間、試験後半 6 ヶ月間：主要エンドポイント評価期間）実施することとした。なお、標準治療群及び強化治療群における投与方法は以下のとおりである。</p> <p><b>標準治療群（第 VIII 因子活性の目標トラフ値 1～3%）：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・週 2 回投与（投与間隔を 3 日間と 4 日間の交互*、又は 3.5 日間とする）</li> <li>・80 IU/kg を超える投与が必要な場合、又は第 VIII 因子のピークレベルが 200%以上となる場合には、投与量の調整を行い、被験者の個々の PK に応じて異なる投与間隔を考慮する。</li> </ul> <p>※3 日間又は 4 日間の投与間隔の違いをカバーするために異なる用量での投与も可とする。</p> <p><b>強化治療群（第 VIII 因子活性の目標トラフ値 8～12%）：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・隔日投与</li> <li>・第 VIII 因子のピークレベルが常時高くなることを避けるため、投与量の調整を行い、被験者の個々の PK に応じて異なる投与間隔を考慮する。</li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> </div> <div style="margin-top: 20px;"> </div> <p>登録被験者数:116例</p> <p>※1:ナメゲン変法による      ※2:PK評価後に無作為化し、患者の前試験における治療レジメン及び年間出血回数に応じて層別した      ※3:本剤の投与量及び投与頻度は患者のPK評価に基づき決定し、かつ前半6ヵ月間においては各来院時の第VIII因子活性評価に基づき目標トラフ値を維持するよう調節可能とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 後半 6 ヶ月間の年間総出血回数がゼロの割合</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有効性             <ul style="list-style-type: none"> <li>・年間総出血回数、年間自然出血回数及び年間外傷性出血回数、年間自然関節出血回数</li> <li>・血友病関節健康スコア（Hemophilia Joint Health Score:HJHS）を用いた関節の状態など</li> </ul> </li> <li>➤ 安全性             <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び重篤な有害事象 など</li> </ul> </li> </ul>

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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

<p>解析計画</p>	<p><b>有効性</b>：標準治療群及び強化治療群の後半6ヵ月間の年間総出血回数がゼロの割合は、連続修正を行ったカイ二乗検定を用いて両側5%の有意水準で両群を比較した。また、欠測値は多重代入法で補完した。</p> <p>年間出血回数は負の二項回帰モデルを用いて解析した。</p> <p><b>安全性</b>：安全性の評価項目は記述統計量を用いて評価した。有害事象と治験薬との因果関係は「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「多分関連なし」「関連なし」の4つに分類され、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。</p> <p>なお、主要評価項目及び副次評価項目はFAS及びPPAS、安全性評価項目は安全性解析対象集団での解析結果を示す。</p> <p>本試験には135例が登録され、本剤による治療を少なくとも1回受けた被験者121例を安全性解析対象集団とした。また、無作為化され少なくとも1回の定期補充療法を受けた被験者115例（標準治療群57例、強化治療群58例）をFASとした。後半6ヵ月間の定期補充療法を完了し試験結果に影響を及ぼすプロトコルからの重大な逸脱のない被験者95例（標準治療群52例、強化治療群43例）をPPASとした。その他の解析対象集団については以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="470 750 1388 907"> <tr> <td>PK解析対象集団</td> <td>本剤投与後の第VIII因子活性値が少なくとも1つ定量可能であり、プロトコルからの重大な逸脱及びPK解析に影響を及ぼす事象のない121例（標準治療群57例、強化治療群58例、非無作為化6例）</td> </tr> <tr> <td>手術の解析対象集団</td> <td>試験期間中に手術を受けた7例（標準治療群3例、強化治療群4例）</td> </tr> </table> <div data-bbox="486 952 1380 1512"> <p style="text-align: center;"><b>症例構成</b></p> <pre> graph TD     A[登録症例数:135例] --&gt; B[PK評価:121例 (安全性解析対象集団)]     A --&gt; C[PK評価前に中止:14例]     B --&gt; D[非無作為化:6例]     B --&gt; E[無作為化:115例(FAS*)]     E --&gt; F[標準治療群:57例]     E --&gt; G[強化治療群:58例]     F --&gt; H[標準治療群 前半6ヵ月完了例:57例]     G --&gt; I[強化治療群 前半6ヵ月完了例:53例]     H --&gt; J[標準治療群 後半6ヵ月完了例:52例]     I --&gt; K[強化治療群 後半6ヵ月完了例:48例]     J --&gt; L[完了例/PPAS*2 52例]     K --&gt; M[完了例/PPAS*2 43例]          C --&gt; N[投与開始1~182日目に 中止:5例 理由: 医学的判断1例/自発的な中止1例/ 治験実施計画書手順の不遵守2例/その他1例]     N --&gt; E          I --&gt; O[投与開始183~364日目に 中止:5例 理由: 自発的な中止1例/治験依頼者 による中止1例/完了3例]     O --&gt; G          K --&gt; P[後半6ヵ月の期間中に中止かつ プロトコル適合集団からの除外:5例 理由: 本剤投与が75%未満1例/ 主要プロトコルからの逸脱4例]     P --&gt; M   </pre> <p>*1:最大の解析対象集団 *2:プロトコル適合集団</p> </div>	PK解析対象集団	本剤投与後の第VIII因子活性値が少なくとも1つ定量可能であり、プロトコルからの重大な逸脱及びPK解析に影響を及ぼす事象のない121例（標準治療群57例、強化治療群58例、非無作為化6例）	手術の解析対象集団	試験期間中に手術を受けた7例（標準治療群3例、強化治療群4例）
PK解析対象集団	本剤投与後の第VIII因子活性値が少なくとも1つ定量可能であり、プロトコルからの重大な逸脱及びPK解析に影響を及ぼす事象のない121例（標準治療群57例、強化治療群58例、非無作為化6例）				
手術の解析対象集団	試験期間中に手術を受けた7例（標準治療群3例、強化治療群4例）				
<p>結果</p>	<p>[主要評価項目]</p> <p>➤ 後半6ヵ月間の年間総出血回数がゼロの割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・FASにおける、後半6ヵ月間の年間総出血回数がゼロの割合の点推定値は、標準治療群及び強化治療群でそれぞれ0.421 (95%CI: 0.292~0.549)、0.621 (95%CI: 0.491~0.750) であり、両群に有意な差は認められなかった (p=0.0545、カイ二乗検定)。</li> <li>・PPASにおける、後半6ヵ月間の年間総出血回数がゼロの割合の点推定値は、標準治療群及び強化治療群でそれぞれ0.404 (95%CI: 0.270~0.549)、0.674 (95%CI: 0.515~0.809) であり、標準治療群と比較して強化治療群で有意に高いことが示された (p=0.0154、カイ二乗検定)。</li> </ul>				

結果（続き）

➤ 有効性

年間総出血回数、年間自然出血回数及び年間外傷性出血回数、年間自然関節出血回数

- ・試験期間中の年間総出血回数の点推定値は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。標準治療群で 3.152 (95%CI : 2.213~4.489)、強化治療群で 2.045 (95%CI : 1.407~2.971) であり、標準治療群と強化治療群の比率（標準治療群/強化治療群）の点推定値は 1.430 (95%CI : 0.850~2.407) であった。
- ・試験期間中の年間自然出血回数（原因不明）の点推定値は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。標準治療群で 2.112 (95% CI : 1.382~3.226)、強化治療群で 1.031 (95%CI : 0.643~1.653) であり、標準治療群と強化治療群の比率（標準治療群/強化治療群）の点推定値は 1.953 (95%CI : 1.034~3.691) であった。
- ・試験期間中の年間外傷性出血回数の点推定値は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。標準治療群で 1.004 (95%CI : 0.625~1.600)、強化治療群で 0.943 (95%CI : 0.586~1.518) であり、標準治療群と強化治療群の比率（標準治療群/強化治療群）の点推定値は 0.951 (95%CI : 0.477~1.898) であった。
- ・試験期間中の年間自然関節出血回数（原因不明）の点推定値は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。標準治療群で 1.507 (95%CI : 0.911~2.493)、強化治療群で 0.851 (95%CI : 0.490~1.477) であり、標準治療群と強化治療群の比率（標準治療群/強化治療群）の点推定値は 1.684 (95%CI : 0.796~3.562) であった。

HJHS を用いた関節の状態への影響（参考情報）

- ・HJHS は治験担当医師又は資格を有する医療従事者によって評価された。FAS において、スクリーニング時に標的関節を有する割合は全体で 73.0% (84/115 例) であり、標準治療群及び強化治療群ではそれぞれ 70.2% (40/57 例)、75.9% (44/58 例) であった。
- ・FAS において、ベースライン及び試験終了時の HJHS 合計スコアの平均値 (SD) は、それぞれ 24.7 (20.37)、22.9 (20.15) であり、合計スコアの平均変化量 (SD) は -1.5 (6.58) であった。
- ・標準治療群において、ベースライン及び試験終了時の HJHS 合計スコアの平均値 (SD) は、それぞれ 24.1 (20.58)、22.2 (20.57) であり、合計スコアの平均変化量 (SD) は -1.9 (5.25) であった。
- ・強化治療群において、ベースライン及び試験終了時の HJHS 合計スコアの平均値 (SD) は、それぞれ 25.4 (20.33)、23.6 (19.86) であり、合計スコアの平均変化量 (SD) は -1.1 (7.77) であった。

[副次評価項目]

➤ 安全性

- ・本剤による治療を 1 回以上受けた被験者 121 例（安全性解析対象集団）において、有害事象は 60.3% (73/121 例) に認められた。副作用は標準治療群の 5.3% (3/57 例)、強化治療群の 10.3% (6/58 例) に認められ、主な副作用は標準治療群で単球数減少が 2 例 (3.5%)、強化治療群で注入に伴う反応が 2 例 (3.4%) であった。
- ・重篤な有害事象は 8.3% (10/121 例) に 12 件認められ、その内訳は頭部損傷が 2 件、手骨折、裂傷、多発性外傷、橈骨骨折、四肢膿瘍、虫垂炎、蜂巣炎、第 VIII 因子インヒビターの発現、滑膜炎、小脳血腫が各 1 件であった。なお、第 VIII 因子インヒビター（力価：0.6BU）の発現は本剤との関連が否定できない重篤な有害事象と判定されたが、発現は一過性であり、投与量の変更なしに 18 日以内に回復した。
- ・試験中止に至った有害事象は認められず、死亡した被験者はいなかった。

## 2) 安全性試験

### 第Ⅲ相国際共同臨床試験（継続投与試験、日本及び海外）（261302 試験）<sup>6)、7)</sup>

試験デザイン	第Ⅲ相／前向き／非盲検／多施設共同試験
目的	治療歴のある重症型血友病 A の小児患者及び 75 歳以下の成人患者を対象とし、定期補充療法及び出血時補充療法における本剤の安全性及び有効性を評価する。
対象	治療歴のある重症型血友病 A の小児患者及び 75 歳以下の成人患者 218 例
主な選択基準	<p>&lt;先行臨床試験からの移行患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・先行する本剤の臨床試験のスクリーニング時の年齢が 75 歳以下</li> <li>・Karnofsky (16 歳以上) 又は Lansky (16 歳未満) のパフォーマンススコアが 60 以上</li> </ul> <p>&lt;本剤の治療歴がない患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時の年齢が 75 歳以下</li> <li>・重症型血友病 A (FVIII&lt;1%)</li> <li>・血漿由来第 VIII 因子製剤又は遺伝子組換え第 VIII 因子製剤による治療歴が 150ED 以上 (6 歳以上の被験者) /50ED 以上 (6 歳未満の被験者)</li> <li>・第 VIII 因子製剤による定期補充療法又は出血時補充療法中</li> <li>・Karnofsky (16 歳以上) 又は Lansky (16 歳未満) のパフォーマンススコアが 60 以上</li> </ul>
主な除外基準	<p>&lt;先行臨床試験からの移行患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 VIII 因子インヒビターの発現歴がある、又はスクリーニング時で発現が認められる (ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上)</li> <li>・先行臨床試験で血友病 A 以外の血液凝固障害を発症した</li> <li>・重度の慢性肝機能障害 (ALT が基準値上限の 5 倍以上など)</li> <li>・重度の腎機能障害 (血清クレアチニンが 2.0mg/dL 超)</li> <li>・直近 3 ヶ月以内に生命を脅かす出血又は消化管出血を認めた</li> <li>・試験期間中に他の PEG 化製剤を使用する予定である</li> </ul> <p>&lt;本剤の治療歴がない患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 VIII 因子インヒビターの発現歴がある、又はスクリーニング時で発現が認められる (ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上又はベセスダ法で力価 0.6BU 以上)</li> <li>・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</li> <li>・血友病 A 以外の先天性又は後天性の血液凝固障害がある</li> <li>・重度の慢性肝機能障害 (ALT が基準値上限の 5 倍以上など)</li> <li>・重度の腎機能障害 (血清クレアチニンが 2.0mg/dL 超)</li> <li>・直近 3 ヶ月以内に生命を脅かす出血又は消化管出血を認めた</li> <li>・他の PEG 化製剤を現在使用中である、最近 (30 日未満) 使用した、又は試験期間中に使用する予定である</li> </ul>

試験方法	<p><u>固定用量定期補充療法：</u> 12歳以上に本剤 45±5 IU/kg、12歳未満に本剤 50±10 IU/kg（いずれも 80 IU/kg まで増量可）を週 2 回静脈内投与した。プロトコル改訂第 3 版までは、6 ヶ月間の自然出血回数がゼロの場合には 5 日間隔投与を選択可能とし、当該被験者が 5 日間隔投与で 6 ヶ月間の自然出血回数ゼロを維持した場合には 7 日間隔投与を選択可能とした。</p> <p><u>PK テーラード定期補充療法（プロトコル改訂第 4 版以降）：</u> 被験者個別の PK に応じた投与量を少なくとも週 2 回静脈内投与した。投与量は第 VIII 因子活性のトラフ値が 3%以上に維持可能で、かつ 80 IU/kg を超えず、第 VIII 因子ピークレベルが 200%を超えない量とした。</p> <p>なお、いずれの投与方法においても曝露日数が 100 日間に達するまで試験を継続することとした。</p>
評価項目	<p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 VIII 因子に対するインヒビター（ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上）の発現率</li> </ul> </li> <li>➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年間自然出血回数（固定用量定期補充療法、PK テーラード定期補充療法ごとに分けて評価）</li> </ul> </li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年間総出血回数（総出血、自然出血及び外傷性出血について、定期補充療法全体、固定用量定期補充療法、PK テーラード定期補充療法ごとに分けて評価）など</li> </ul> </li> <li>➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象及び重篤な有害事象 など</li> </ul> </li> </ul>
解析計画	<p><b>安全性：</b>第 VIII 因子に対するインヒビター（力価 0.6BU 以上）の発現者数及びその割合（Clopper-Pearson 95%CI）を算出した。有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者数及び割合を算出し、有害事象と治験薬との因果関係は「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「多分関連なし」「関連なし」の 4 つに分類され、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。</p> <p><b>有効性：</b>年間自然出血回数及び年間総出血回数（自然出血及び外傷出血）は、負の二項分布を想定した一般化線形モデルを用いて算出した。5 日間隔投与及び 7 日間隔投与は、ベースラインの年齢及び過去の年間出血回数を固定効果、当該投与方法に関わる追跡期間の対数変換したもの（年）をオフセット項としてそれぞれ別のモデルで解析した。週 2 回投与及び PK テーラード定期補充療法は、投与方法及びベースラインの年齢を固定効果、追跡期間の対数変換したもの（年）をオフセット項とし、両レジメンを統合した一般化推定方程式モデルを用いて解析した。なお、主要評価項目である年間出血回数の解析には、本剤の曝露日数が 100 日以上の子供を含め、複数レジメンを受療した場合は受療した全てのレジメンのモデルに含めることとした。</p> <p>なお、有効性の評価項目は FAS（最大の解析対象集団）、安全性の評価項目は安全性解析対象集団での解析結果を示す。</p> <p><b>サブグループ解析：</b>主要評価項目である年間自然出血回数を 18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満の年齢別に区切って評価した。</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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

<p>解析計画 (続き)</p>	<p>本試験には 218 例が登録され、本剤による定期補充療法を少なくとも 1 回受けた被験者 216 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。このうち、215 例が固定用量定期補充療法、25 例が PK テーラード定期補充療法を受けた (複数レジメン選択可)。また、安全性解析対象集団のうちプロトコルからの重大な逸脱がなかった被験者 186 例を PPAS (プロトコル適合集団) とした。</p> <p style="text-align: center;"><b>症例構成</b></p> <pre> graph TD     A[登録症例数:218例] --&gt; B[スクリーニング不適格:2例]     A --&gt; C[定期補充療法:216例 (FAS*/安全性解析対象集団)]     C --&gt; D[固定用量定期補充療法:215例 PKテーラード定期補充療法:25例]     C --&gt; E[試験の中止:29例 理由: 有害事象5例 医学的判断2例 自発的な中止6例 治験実施計画書からの逸脱6例 死亡1例 その他9例]     D --&gt; F[完了例:187例]   </pre> <p style="text-align: right;">*1:最大の解析対象集団</p>
<p>結果</p>	<p>[安全性の主要評価項目]</p> <p>➤ 第 VIII 因子に対するインヒビター (ナイメゲン変法で力価 0.6BU 以上) の発現率 本試験では、204 例の被験者に対して第 VIII 因子に対するインヒビターをナイメゲン変法で測定した。試験期間中に第 VIII 因子に対するインヒビターを発現した被験者は認められなかった。</p> <p>[有効性の主要評価項目：全体解析及びサブグループ解析]</p> <p>➤ 年間自然出血回数</p> <p><u>固定用量定期補充療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>固定用量定期補充療法の週 2 回投与を受けた 186 例では、年間自然出血回数が計 372 回であり、一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は 1.197 (95% CI : 0.918~1.561) であった。また、年齢区分別の一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は、18 歳以上で 1.259 (95%CI : 0.876~1.812)、12 歳以上 18 歳未満で 1.768 (95%CI : 1.093~2.859)、6 歳以上 12 歳未満で 0.762 (95%CI : 0.438~1.325)、6 歳未満で 0.656 (95%CI : 0.394~1.094) であった。</li> <li>固定用量定期補充療法の 5 日間隔投与を受けた 56 例では、年間自然出血回数が計 115 回であり、一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は 1.323 (95% CI : 0.873~2.006) であった。また、年齢区分別の一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は、18 歳以上で 1.184 (95%CI : 0.741~1.894)、12 歳以上 18 歳未満で 1.034 (95%CI : 0.498~2.147) であった。12 歳未満の被験者はいなかった。</li> <li>固定用量定期補充療法の 7 日間隔投与を受けた 15 例では、年間自然出血回数が計 23 回であり、一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は 1.775 (95% CI : 0.776~4.056) であった。また、年齢区分別の一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は、18 歳以上で 2.215 (95%CI : 0.914~5.368)、12 歳以上 18 歳未満で 0 であった。12 歳未満の被験者はいなかった。</li> </ul> <p><u>PK テーラード定期補充療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PK テーラード定期補充療法では、年間自然出血回数が 25 例で計 35 回であり、一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は、0.964 (95%CI : 0.542~1.714) であった。また、年齢区分別の一般化線形モデルに基づく年間自然出血回数の点推定値は、18 歳以上で 1.006 (95%CI : 0.449~2.252)、12 歳以上 18 歳未満で 0.842 (95% CI : 0.122~5.821)、6 歳以上 12 歳未満で 0.874 (95%CI : 0.407~1.875)、6 歳未満で 0.915 (95%CI : 0.221~3.792) であった。</li> </ul>

結果（続き）	<p>[有効性の副次評価項目]</p> <p>➤ 年間総出血回数（自然出血及び外傷性出血）  定期補充療法全体の年間総出血回数の平均値（SD）は2.492回（3.116）であり、年間自然出血回数及び年間外傷性出血回数の平均値（SD）はそれぞれ1.304回（2.252）、1.151回（1.761）であった。</p> <p><u>固定用量定期補充療法</u>  固定用量定期補充療法の年間総出血回数の平均値（SD）は、2.450回（3.153）であり、年間自然出血回数及び年間外傷性出血回数の平均値（SD）はそれぞれ1.302回（2.275）、1.129回（1.863）であった。</p> <p><u>PK テーラード定期補充療法</u>  PK テーラード定期補充療法の年間総出血回数の平均値（SD）は、2.615回（3.291）であり、年間自然出血回数及び年間外傷性出血回数の平均値（SD）はそれぞれ0.964回（1.490）、1.651回（2.199）であった。</p> <p>[有効性：年間出血回数]  固定用量定期投与215例（日本人9例を含む）での週2回投与、5日間隔投与、及び7日間隔投与における年間出血回数（中央値 [最大値, 最小値]）はそれぞれ0.408 [17.290, 0.000]、0.508 [15.010, 0.000]、0.745 [17.393, 0.000]であった。  PK テーラード定期投与25例における年間出血回数（中央値 [最大値, 最小値]）は0.000 [5.707, 0.000]であった。</p> <p>[安全性の副次評価項目]</p> <p>➤ 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤による定期補充療法を1回以上受けた被験者216例（安全性解析対象集団）において、有害事象は80.6%（174/216例）、副作用は5.1%（11/216例）に認められ、主な副作用は上気道感染及び好酸球数増加が各2例（0.9%）であった。</li> <li>・重篤な有害事象は15.3%（33/216例）に52件認められ、その内訳は血腫が3件、肺炎、尿路感染、医療機器関連感染、頭部損傷、膝炎、出血性関節症及び発熱が各2件、口腔膿瘍、虫垂炎、菌血症、膀胱炎、医療機器関連敗血症、切開部位膿瘍、喉頭炎、熱帯熱マラリア原虫感染、皮膚感染、レンサ球菌性菌血症、扁桃炎、上気道感染、顔面骨骨折、転倒、大腿骨頸部骨折、鼻部損傷、肩甲骨骨折、脾破裂、外傷性骨折、創傷出血、手首関節骨折、イレウス、筋肉内出血、呼吸困難、鼻出血、胸水、貧血、脾血腫、胆嚢炎、トランスアミナーゼ上昇、肺転移、遠隔転移を伴う腎癌、脳出血、尿管結石症及び発疹が各1件であった。なお、いずれも本剤との関連は認められなかった。</li> <li>・試験中止に至った有害事象は2.3%（5/216例）に8件認められ、その内訳は、トランスアミナーゼ上昇が2件、イレウス、外傷性骨折、多発性血腫、肩甲骨骨折、頭部損傷が各1件であった。なお、いずれも本剤との関連は認められなかった。</li> <li>・試験期間中に死亡が1例（血友病による脳出血）認められたが、本剤との関連は認められなかった。</li> <li>・1例において、本剤投与1.1日後に重度の過敏症反応と考えられる薬疹が認められ、本剤との関連が認められた。なお、その後の定期補充療法は継続されたものの他の薬疹及び過敏症反応は認められず、本事象は試験終了後約3～4週間で回復した。</li> <li>・本試験では血栓性事象は報告されなかった。</li> </ul>
--------	---

(5) 患者・病態別試験

1) 第Ⅲ相臨床試験（小児、海外）（261202 試験）<sup>8)、9)</sup>

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"> <li>・ 12 歳未満</li> <li>・ 重症型血友病 A (FVIII&lt;1%)</li> <li>・ 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)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ 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</li> <li>・ 血友病 A 以外の後天性又は先天性の止血障害がある</li> <li>・ 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</li> </ul>
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"> <li>➤ 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</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 薬物動態</li> <li>➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年間出血回数 (ABR)</li> <li>・ 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</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 出血 1 回あたりの本剤の体重換算投与量</li> <li>・ 試験期間中の出血回数がゼロの割合 (全ての出血、関節内出血、自然/原因不明出血に分けて評価)</li> </ul> </li> <li>➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象の発現</li> <li>・ FVIII、本剤、PEG 及び CHO タンパク質に対する結合抗体の評価</li> </ul> </li> </ul>

<p>解析計画</p>	<p>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 タンパク質に対する）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した被験者数及びその割合を算出した。</p> <p>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。</p> <p>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算出した。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。</p> <p>なお、主要評価項目、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 回あたりの本剤の平均投与回数、出血 1 回あたりの本剤の体重換算投与量、安全性については安全性解析対象集団、年間出血回数、試験期間中の出血回数がゼロの割合、出血 1 回あたりの本剤の投与回数、出血消失時の総合的な止血効果判定については FAS で解析した。</p> <p>サブグループ解析：副次評価項目である年間出血回数、試験期間中の出血回数がゼロの割合、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体重換算投与量、出血症状消失時の総合的な止血効果判定を 6 歳未満及び 6～12 歳未満の年齢別に区切り評価した。</p> <p>本試験には 73 例の小児患者が登録され、本剤による治療を少なくとも 1 回受けた被験者 66 例を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団とした。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。</p> <div data-bbox="478 1008 1372 1635" style="text-align: center;"> <h3>症例構成</h3> <pre> graph TD     A[登録症例数:73例] --&gt; B[6歳未満の被験者:36例]     A --&gt; C[6～12歳未満の被験者:37例]     B --&gt; B1[スクリーニング不適格:4例]     B --&gt; B2[18例]     C --&gt; C1[スクリーニング不適格:5例*1]     C --&gt; C2[17例]     B2 --&gt; B2a[アドベイト®及び本剤の PK評価:14例]     C2 --&gt; C2a[アドベイト®及び本剤の PK評価:17例]     B2a --&gt; B2b[定期補充療法:32例]     C2a --&gt; C2b[定期補充療法:34例]     B2b --&gt; B2c[定期補充療法期間中の中止:0例]     C2b --&gt; C2c[定期補充療法期間中の中止:2例 理由: 試験依頼者による中止1例 医師の判断による中止1例]     B2c --&gt; B2d[完了例:32例]     C2c --&gt; C2d[完了例:33例*4]     B2d -.-&gt; E[66例(FAS*2/ 安全性解析 対象集団)]     C2d -.-&gt; E     E -.-&gt; F[65例(PPAS*3)]     </pre> <p>*1:スクリーニング不適格とした2例を後に登録 *2:最大の解析対象集団 *3:プロトコル適合集団 *4:中止となった2例のうち1例は投与量を満たしていたためPPAS対象に含まれた</p> </div>
-------------	--

結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>➤ 第 VIII 因子に対するインヒビターの発現率*</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。</p> <p>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。</p> <p>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：全体解析及びサブグループ解析]</p> <p>➤ 有効性</p> <p>・年間出血回数 (ABR)</p> <p>年間出血回数の平均の点推定値は、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。</p> <p>全ての出血の年間出血回数の中央値 (範囲) 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。</p> <p>・試験期間中の出血回数がゼロの割合</p> <p>50 ED (実投与日) 以上又は 6 ヶ月の試験期間において、出血回数がゼロの割合は、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。</p> <p>・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</p> <p>1 ヶ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。</p> <p>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>
----	---

\*アディノベイト<sup>®</sup>電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

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。

結果（続き）	<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。 FAS 66 例における 34 例 70 件の出血エピソードに対する本剤の投与回数の内訳は、全体で 1 回が 82.9% (58/70 件)、2 回が 8.6% (6/70 件)、3 回が 5.7% (4/70 件)、4 回以上が 2.9% (2/70 件) であった。 FAS 66 例における 34 例 70 件 (6 歳未満 : 15 例 25 件、6～12 歳未満 : 19 例 45 件) の出血エピソードに対して本剤が投与され、そのうち総合的な止血効果が「著効」又は「有効」と判定された割合は、全体で 90.0% (63/70 件)、6 歳未満で 96.0% (24/25 件)、6～12 歳未満で 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>[副次評価項目]</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</p> <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> <p>本剤による治療を 1 回以上受けた被験者 66 例 (安全性解析対象集団) において、有害事象は 65.2% (43/66 例)、副作用は 1.5% (1/66 例) に認められ、副作用の内訳はじん麻疹が 1 例であった。 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) に認められた。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。 試験中止に至った有害事象は認められず、死亡した被験者はいなかった。 本試験では重度アレルギー反応と判断された事象はなく、血栓性事象は報告されなかった。</p> <p>・FVIII、本剤、PEG 及び CHO タンパク質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 タンパク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（手術試験、成人及び小児、海外）（261204 試験）<sup>10)、11)、12)</sup>

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	待機的大手術・小手術、緊急的小手術・歯科処置・その他侵襲的処置を受ける、治療歴のある重度血友病 A 男性患者：22 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・重症型血友病 A（FVIII&lt;1%）</li> <li>・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）</li> <li>・待機的小手術/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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FVIII インヒビターの発現歴がある、又はスクリーニング時点で発現が認められる（ナイメゲン変法で 0.4 BU 以上）</li> <li>・緊急の大手術を必要とする</li> <li>・血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 未満である</li> <li>・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</li> <li>・血友病 A 以外の先天性又は後天性の障害と診断された</li> <li>・他の PEG 化製剤を最近使用した</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は術前及び術中・術後レジメンで構成され、治験担当医師は手術の分類及び種類に基づき、周術期から創傷治癒までの目標ピーク値及びトラフ値を示す第 VIII 因子補充計画を作成することとした。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>術前の被験者の第 VIII 因子活性値が大手術では正常値の 80～100%、小手術では正常値の 30～60%となるようボラス投与する。</p> <p>なお、必要量は PK パラメータ（大手術の場合）又は補正回収率（小手術の場合）を用いて以下の計算式より算出した。</p> $\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \text{第 VIII 因子活性の目標値 (\% 又は IU/dL)} \times \{\text{補正回収率の逆数}\} \text{ (IU/kg) / (IU/dL)}$ <p>[術中及び術後期間]</p> <p>大手術の場合、第 VIII 因子活性のトラフ値を術後 72 時間までは 80%以上、4～7 日は少なくとも 50%以上、8 日～退院までは 30%超を維持できるように投与量を調整する。</p> <p>小手術の場合、術後 24 時間又は治験担当医師が必要と判断した期間は第 VIII 因子活性を正常値の 30～60%に維持することとした。</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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

評価項目	[主要評価項目]		
	➤ 「グローバル止血効果評価 (GHEA) スコア*」を用いて測定した本剤の周術期の止血効果		
	* GHEA スコアを用いた評価法		
	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（ $\leq 100\%$ ）。	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（ $\leq 100\%$ ）。	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（退院来院時又は術後14日目のいずれか早い方）			
退院来院時又は術後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（ $\leq 100\%$ ）。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：GHEA スコア			
評価	GHEA スコア		
著効	7 <sup>a</sup> ～9（スコアが2未満のカテゴリなし）		
有効	5～7 <sup>a</sup> （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"> <li>➤ 有効性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・術中及び術後失血量</li> <li>・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</li> <li>・出血事象の発現状況及び追加的な外科的介入の必要性</li> <li>・被験者ごとの本剤の体重換算 1 日投与量及び体重換算総投与量</li> </ul> </li> <li>➤ 安全性</li> </ul>
<p>解析計画</p>	<p>本試験における大手術は患者の安楽のため中等度の鎮静又は深鎮静、全身麻酔、主要伝導路の遮断を要する手術とし、小手術は局所又は局部麻酔が投与された患者において安全かつ安楽に実施可能な手術と定義した。</p> <p><b>有効性</b>：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 時間後の手術担当医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「グローバル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」のいずれかで判定した。なお、「著効」又は「有効」と判定された場合を治療の奏効と定義した。術中及び術後の失血量は、手術担当医/治験担当医による予測量 (各被験者と同じ性別・年齢・身長) の非血友病患者に対する同種の外科的介入を想定し算出) と比較することとし、予測量の算出には止血帯の使用、術後ドレーン設置、吸引の実施などの関連変数を考慮した。</p> <p><b>安全性</b>：治療に関連する有害事象、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 タンパク質に対する) の発現、重度のアレルギ―反応、及び血栓性事象の発現について発現頻した被験者数及びその割合を算出した。</p> <p>なお、主要評価項目及び副次評価項目は FAS、安全性評価項目は安全性解析対象集団での結果を示す。</p> <p>本試験には 30 件 23 例の手術が登録され、本剤による治療を 1 回以上受けた被験者 22 例を安全性解析対象集団、22 例に対して行われた 26 件の手術を FAS とした。</p> <div style="text-align: center;"> <p><b>症例構成</b></p> <pre> graph TD     A[登録手術件数:30件(23例)] --&gt; B[スクリーニング不適格:1件(1例)]     A --&gt; C[術前評価期間(該当する場合PK含む):29件(22例)]     C --&gt; D[手術実施前に中止:3件(2例)]     C --&gt; E[大手術:21件(17例)]     C --&gt; F[非整形外科手術:7件(6例)]     C --&gt; G[小手術:5件(4例)]     E --&gt; H[整形外科手術:14件(12例)]     E --&gt; I[非整形外科手術:7件(6例)]     F --&gt; I     G --&gt; J[小手術:5件(4例)]     H --&gt; K[試験完了前に中止:1件(1例)]     H --&gt; L[大手術完了:20件(16例)]     I --&gt; L     J --&gt; M[小手術完了:5件(4例)]     L --&gt; N[手術完了:25件(20例)]     M --&gt; N     subgraph FAS_Box [26件(FAS*) 22例(安全性解析対象集団)]         H         I         J     end </pre> </div> <p style="text-align: right;">*1:最大の解析対象集団</p>

結果	[主要評価項目]					
	<p>➤ 「GHEA スコア」を用いて測定した本剤の周術期の止血効果 周術期の止血効果は、著効が 26 件中 26 件 (100.0%) であった。術中は著効が 26 件中 25 件 (96.2%)、評価せずが 1 例 (3.8%) であった。術後は著効が 26 件中 24 件 (92.3%)、有効が 1 件 (3.8%)、評価せずが 1 例 (3.8%) であった。</p>					
	<b>GHEA スコアに基づく術中、術後、周術期の止血効果</b>					
	手術の種類	件数	術中	術後	周術期	全体評価
	整形外科大手術	14 件	著効：14 件	著効：14 件	著効：14 件	著効：14 件
	非整形外科大手術	7 件	著効：7 件	著効：7 件	著効：7 件	著効：7 件
	小手術	5 件	著効：4 件 評価せず：1 件	著効：3 件 有効：1 件 評価せず：1 件	著効：5 件	著効：3 件 評価せず：2 件
	全手術	26 件	著効：25 件 評価せず：1 件	著効：24 件 有効：1 件 評価せず：1 件	著効：26 件	著効：24 件 評価せず：1 件
	備考：FAS。件数は手術登録件数。					
	<p>➤ 周術期の止血効果（参考：中間報告時点） 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。</p>					
[副次評価項目]						
<p>➤ 有効性 <u>術中及び術後失血量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・術中の実際の失血量を測定できた手術件数は、全 26 件中 25 件（整形外科大手術 14 件、非整形外科大手術 6 件、小手術 5 件）であった。</li> <li>・術中の実際の失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術では 10.0mL（0～250）、非整形外科大手術では 4.5mL（1～50）、小手術では 5.0mL（0～50）であった。術前に予測された平均失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 150.0mL（0～500）、非整形外科大手術で 10.0mL（2～150）、小手術で 5.0mL（0～200）であった。術中に予測された平均失血量からの差の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 125.0mL（0～308）、非整形外科大手術で 1.5mL（0～100）、小手術で 0.0mL（-45～195）であった。</li> <li>・術中の予測最大失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 300.0mL（0～2000）、非整形外科大手術で 20.0mL（4～250）、小手術で 5.0mL（0～200）であった。術中に予測された最大失血量からの差の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 275.0mL（0～1750）、非整形外科大手術で 25.0mL（0～200）、小手術で 0.0mL（-45～195）であった。</li> <li>・術後の実際の失血量を測定できた手術件数は、全 26 件中 16 件（整形外科大手術 9 件、非整形外科大手術 4 件、小手術 3 件）であった。</li> </ul>						

結果（続き）

- ・術後の実際の失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術では 750.0mL（0～1200）、非整形外科大手術では 1.0mL（0～65）、小手術では 0.0mL（0～4）であった。術前に予測された術後の平均失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 213.5mL（0～700）、非整形外科大手術で 1.0mL（0～50）、小手術で 0.0mL（0～200）であった。術後に予測された平均失血量からの差の中央値（範囲）は、整形外科大手術で -50.0mL（-500～295）、非整形外科大手術で 4.0mL（-15～25）、小手術で 0.0mL（0～196）であった。
- ・術後の予測最大失血量の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 450.0mL（0～1200）、非整形外科大手術で 2.0mL（0～150）、小手術で 0.0mL（0～200）であった。術後に予測された最大失血量からの差の中央値（範囲）は、整形外科大手術で 100.0mL（-15～595）、非整形外科大手術で 34.0mL（0～85）、小手術で 0.0mL（0～196）であった。

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

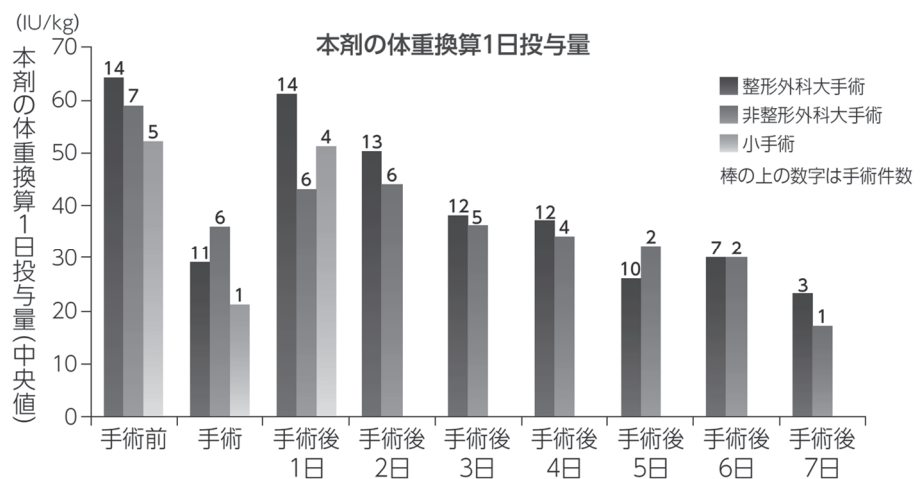
- ・術中に輸血を要する症例はなかった。手術 4 件（患者 3 例）に対して、術後 5 回の濃厚赤血球（PRBC）輸血を行った。その内訳は、整形外科大手術 3 件（すべて関節手術、患者 2 例）に対して輸血 3 回、非整形外科大手術 1 件（胃バンド挿入 1 例）に対して輸血 2 回であった。輸血はすべて、ヘモグロビン低値への対処として行われた。PRBC 輸血量の中央値（範囲）は、430mL（293～600）であった。

出血事象の発現状況及び追加的な外科的介入の必要性

- ・手術登録した 26 件のうち、5 例の患者で 5 件の出血が認められた（軽度 3 件、中等度 1 件、重度 1 件）。治療を要さなかった 3 件は、小手術後に軽度出血が 1 件、非整形外科大手術後の軽度出血、中等度出血が各 1 件であった。本剤での治療を要した 2 件は、整形外科大手術後の軽度出血が 1 件、重度出血が 1 件であった。いずれの出血も損傷部位関連であり、自然出血又は原因不明のものはなかった。
- ・手術登録した 26 件のうち、外科的介入が追加で必要となった被験者はいなかった。

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

- ・被験者ごとの本剤の体重換算 1 日投与量は以下のとおりであった。



- ・被験者ごとの本剤の体重換算総投与量の中央値（範囲）は、整形外科大手術（21 件）で 629（464～1457）IU/kg、非整形外科大手術（7 件）で 489（296～738）IU/kg、小手術（5 件）で 120（104～151）IU/kg であった。

結果（続き）	<p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を1回以上投与した被験者22例（安全性解析対象集団）において、18件8例（36%）で有害事象が報告された（有害事象の内訳は確認できず）。重篤な有害事象が3件（食道潰瘍と2件の糖尿病性胃不全麻痺）、1例の患者で認められ、左股関節の人工関節感染症が、人工関節再置換術を受けた1例の患者で認められた。また、本剤の副作用として頭痛及び肝酵素（ALT）上昇が各1例（4.5%）認められた。（試験中止に至った有害事象については確認できず）</li> <li>・死亡した被験者はいなかった。</li> <li>・本試験では過敏症反応と判断された事象はなく、血栓性事象は報告されなかった。</li> </ul> </li> <li>➤ 免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・第VIII因子に対するインヒビターを発現した被験者はいなかった。</li> <li>・FVIII阻害抗体、FVIII/PEG-FVIII複合体/PEGに対する持続的IgG又はIgM抗体、CHOタンパク質に対する抗体の発現は認められなかった。</li> </ul> </li> </ul>
--------	---

(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

①使用成績調査（終了）

使用実態下において本剤が使用された症例における、未知の副作用、本剤の使用実態下における副作用の発生状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、血液凝固第VIII因子欠乏患者（以下、血友病A患者）における第VIII因子インヒビターの発生状況、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での本剤の安全性及び有効性について調査する。

②特定使用成績調査（手術時投与）（終了）

手術又は抜歯等その他の侵襲的処置の周術期における臨床使用実態下での本剤の安全性及び有効性について調査する。

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)

ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)

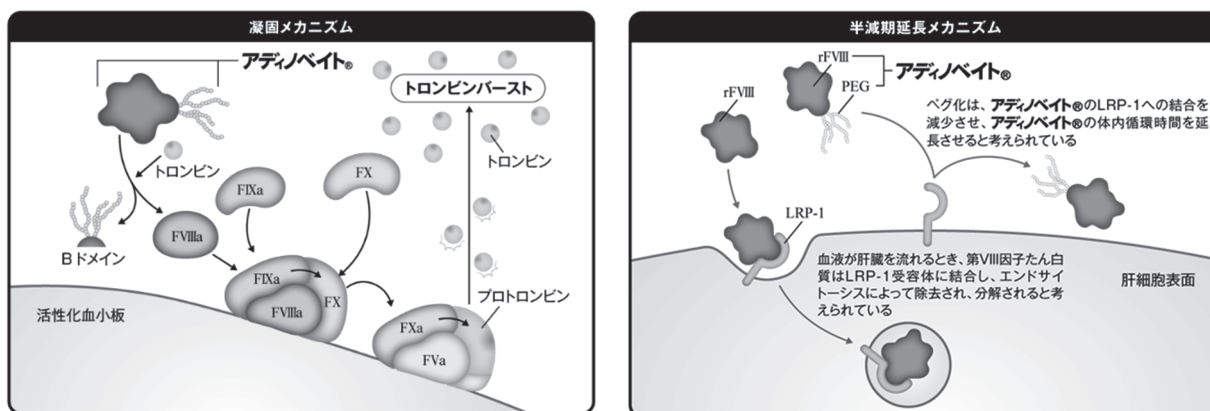
ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 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止血効果

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単回静脈内投与し、投与後の失血量を評価した。その結果、陰性コントロールのバッファ一投与では総失血量は 951mg (中央値) であったが、尾端切断 30 時間前の本剤の投与では総失血量は 73mg (中央値) であった。尾端切断 18 時間前のルリオクトコグ アルファの投与では総失血量は 121mg (中央値) であった。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。

## 2) FVIII ノックアウトマウスの頸動脈閉塞モデルにおける永続的血管閉塞時間

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 FeCl<sub>3</sub> による内皮剥離 (血栓誘発) の 12~64 時間前に単回静脈内投与し、永続的血管閉塞までの時間を測定した。その結果、陰性コントロールのバッファー投与では 30 分以内に永続的血管閉塞を示しなかったが、内皮剥離 24 時間前の本剤の投与では、永続的血管閉塞までの時間が 5.2 分に短縮された。内皮剥離 12 時間前のルリオクトコグ アルファの投与では永続的血管閉塞までの時間が 3.8 分に短縮された<sup>1)</sup>。

## (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<sub>max</sub>) は 0.4±0.3h、血中半減期は 14.3±3.8h であった<sup>2), 3)</sup>。

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<sup>8), 9)</sup> (「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

#### (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

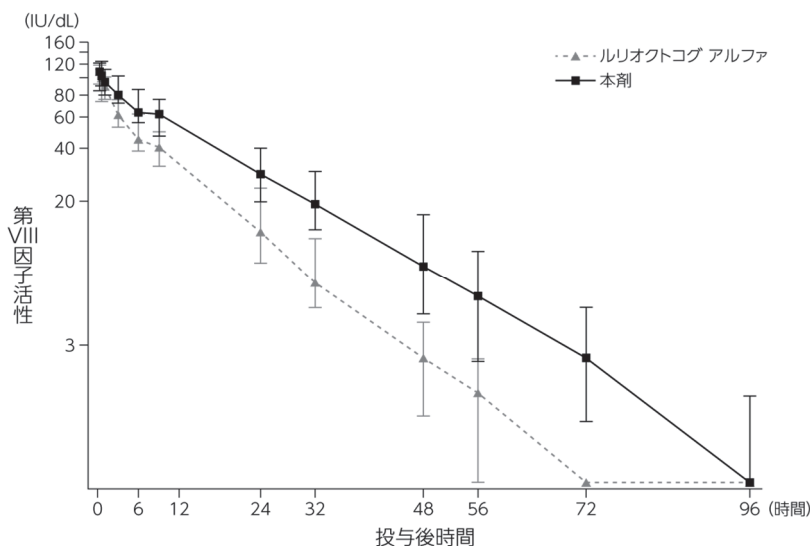
12歳以上65歳以下の重症型血友病A患者26例を対象に、本剤及びルリオクトコグ アルファ 45 ± 5 IU/kg を静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2), 3)</sup>。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグ アルファと比較して1.4倍であった。

#### 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 <sup>注)</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.5±0.7	2.4±0.5
濃度曲線下面積 (AUC <sub>0→Inf</sub> ) [IU·h/dL]	2073.3±778.4	1168.0±425.4
定常状態分布容積 (V <sub>ss</sub> ) [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 <sub>max</sub> ) [IU/dL]	113.7±30.3	108.5±26.3

注) 補正回収率 = [C<sub>max</sub> (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、平均値±SD）



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 40~50 国際単位を 2 日間隔、1回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4~7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40~60 国際単位を 2 日間隔、1回体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を 3~4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

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)	ルリオクトグ アルフア (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 <sup>注)</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.6 (2.4 ; 2.7)	2.6 (2.6 ; 2.6)
濃度曲線下面積 (AUC <sub>0→inf</sub> ) [IU·h/dL]	2885 (2769 ; 3001)	1602.8 (1278 ; 1928)
定常状態分布容積 (V <sub>ss</sub> ) [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<sub>max</sub> (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<sup>8), 9)</sup>。

#### 薬物動態パラメータの平均値（単回投与、凝固一段法、補正回収率以外は非線形混合効果モデルによる）

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 <sup>注)</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.9±0.5	1.9±0.5
濃度曲線下面積 (AUC <sub>0→inf</sub> ) [IU·h/dL]	1950±758	2010±493
定常状態分布容積 (V <sub>ss</sub> ) [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<sub>max</sub> (IU/dL) - 投与前の血漿中第 VIII 因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)

#### 術前の体内薬物動態 (外国人データ)<sup>10), 11)</sup>

2～75 歳の待機的大手術/小手術、緊急小手術、歯科処置又はその他の侵襲的処置が必要となった重症型血友病 A 患者 15 例の被験者を対象とした手術試験の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。

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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。」である。

## 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<sup>2), 3)</sup>。

### 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 <sub>0-∞</sub> ） [IU·h/dL]	2008.7±631.5
定常状態分布容積（V <sub>ss</sub> ） [dL/kg]	0.5±0.2
最高血中濃度（C <sub>max</sub> ） [IU/dL]	103.3±29.3

注）補正回収率 = [C<sub>max</sub> (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<sub>ss</sub>）は 0.5±0.1dL/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<sub>ss</sub>）（平均値±SD）は 6 歳未満で 0.6±0.1dL/kg、6 歳～12 歳未満で 0.5±0.1dL/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ブールに取り込まれ、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<sup>8)</sup>。

(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<sup>8)</sup>。

(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%未満
過敏症	じん麻疹、発疹
感染症	中耳炎、上気道感染
血液	好酸球数増加、ヘマトクリット増加、単球数減少
消化器	下痢、悪心
投与部位	注射部位疼痛
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、脂肪肝
筋骨格系	関節痛
神経系	頭痛、浮動性めまい
眼	眼充血
血管	潮紅
呼吸器	喀血
その他	脂質異常症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、高比重リポ蛋白増加

## ◆項目別副作用発現頻度

■ 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<sup>2)</sup>：

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<sup>8)</sup>：

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<sup>10)</sup>：

22 例中、頭痛及び ALT 上昇が各 1 例 (4.5%) に認められた。

■ 治療歴のある患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (継続投与試験、261302 試験)<sup>6)</sup>：

治験依頼者による治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、216 例中、悪心、頭痛、好酸球数増加及び薬疹が各 1 例 (0.5%) に認められた。

■ 治療歴のある患者を対象とした第Ⅲ相海外試験 (261303 試験)<sup>4)</sup>：

治験依頼者による治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、57 例中、浮動性めまい及び眼充血が各 1 例 (1.8%) に認められた。承認用法及び用量内の投与群である標準治療群に絞り、これらには強化治療群は含まれていない。

■ インヒビター

第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験<sup>2), 3)</sup>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<sup>8)</sup>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<sup>10)</sup>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。

261302 試験及び 261303 試験において、FVIII に対するインヒビターを発生した被験者はいなかった。なお、261303 試験について、強化治療群は含まれていない。

## 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。

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016年3月)

#### (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。

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016年3月)

### 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

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016年3月)

## (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

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016 年 3 月)

## (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。

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016 年 3 月)

## (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。

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016 年 3 月)

## (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。

(アディノベイト®静注用承認時資料：2016 年 3 月)

## (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。

(アディノベイト<sup>®</sup>静注用承認時資料：2016 年 3 月)

## 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<sup>注)</sup>

注) 注意一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

該当しない

### 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）

ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

ツロクトコグ アルファ ペゴル（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

製造販売承認承継	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	2020年10月1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	
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	
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	

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

用法及び用量変更追加：2023年6月26日（下線部変更）

変更前	変更後
<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 <u>60 国際単位に増量できる</u>。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 <u>80 国際単位を超えない範囲で増量できる</u>。</p>	<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、<u>1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる</u>。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。</p>

変更前	変更後
	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、 <u>1回体重1kg当たり40～60国際単位を2日間隔、1回体重1kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。</u>

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025年9月16日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

2017年12月5日～2024年3月27日（終了）

## 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 PL, 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相継続投与試験 (2023年6月26日承認、CTD2.7.3、2.7.4)
- 5) Klamroth R, et al.: *Blood*. 2021; 137(13) : 1818-1827. (PMID: 33150384)
- 6) 社内資料：第Ⅲ相定期投与試験 (2023年6月26日承認、CTD2.7.3、2.7.4)
- 7) Chowdary P, et al.: *Haemophilia*. 2020; 26(4) : e168-e178. (PMID: 32597029)
- 8) 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)
- 9) Mullins ES, et al.: *Haemophilia*. 2017; 23(2): 238-246. (PMID: 27891721)
- 10) 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)
- 11) Brand B, et al.: *Haemophilia*. 2016; 22(4): e251-258. (PMID: 27328112)
- 12) Gruppo R, et al.: *Haemophilia*. 2019; 25(5): 773-781. (PMID: 31353761)

### 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、2025年10月現在日本を含む30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（2025年10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 40～50 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～7 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4～7 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5 日間隔投与まで、さらに 7 日間隔投与まで段階的に延長すること。

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 40～60 国際単位を 2 日間隔、1 回体重 1 kg 当たり 40～80 国際単位を 3～4 日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を 4 日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添付文書の「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（2023年8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（2023年4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

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項に記載はない。

米国の添付文書（2023年8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

