

医薬品インタビューフォーム


日本病院薬剤師会の I F 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型血液凝固第Ⅷ因子製剤

ジビイ[®] 静注用

500 1000 2000 3000

Jivi[®] for iv injection 〈ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)〉

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ジビイ静注用500： 1バイアル中ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 500国際単位含有 ジビイ静注用1000： 1バイアル中ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 1000国際単位含有 ジビイ静注用2000： 1バイアル中ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 2000国際単位含有 ジビイ静注用3000： 1バイアル中ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 3000国際単位含有
一般名	和名：ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Damoctocog Alfa Pegol（Genetical Recombination）（JAN） damoctocog alfa pegol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 販売開始年月日：2019年2月12日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2024 年 3 月 改 訂 の 電 子 添 文 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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	01	7. 調製法及び溶解後の安定性	11
2. 製品の治療学的特性	01	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
3. 製品の製剤学的特性	02	9. 溶出性	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	02	10. 容器・包装	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	02	(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
(1) 承認条件	02	(2) 包装	12
(2) 流通・使用上の制限事項	02	(3) 予備容量	12
6. RMPの概要	03	(4) 容器の材質	12
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	12
1. 販売名	04	12. その他	12
(1) 和名	04	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	04	1. 効能又は効果	13
(3) 名称の由来	04	2. 効能又は効果に関連する注意	13
2. 一般名	04	3. 用法及び用量	13
(1) 和名（命名法）	04	(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 洋名（命名法）	04	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(3) ステム	04	4. 用法及び用量に関連する注意	14
3. 構造式又は示性式	05	5. 臨床成績	15
4. 分子式及び分子量	07	(1) 臨床データパッケージ	15
5. 化学名（命名法）又は本質	07	(2) 臨床薬理試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	07	(3) 用量反応探索試験	17
III. 有効成分に関する項目		(4) 検証的試験	17
1. 物理化学的性質	08	1) 有効性検証試験	17
(1) 外観・性状	08	2) 安全性試験	22
(2) 溶解性	08	(5) 患者・病態別試験	23
(3) 吸湿性	08	(6) 治療の使用	24
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	08	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	24
(5) 酸塩基解離定数	08	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	24
(6) 分配係数	08	(7) その他	24
(7) その他の主な示性値	08	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	08	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	08	2. 薬理作用	25
IV. 製剤に関する項目		(1) 作用部位・作用機序	25
1. 剤形	09	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(1) 剤形の区別	09	(3) 作用発現時間・持続時間	28
(2) 製剤の外観及び性状	09	VII. 薬物動態に関する項目	
(3) 識別コード	09	1. 血中濃度の推移	29
(4) 製剤の物性	09	(1) 治療上有効な血中濃度	29
(5) その他	09	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
2. 製剤の組成	10	(3) 中毒域	36
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	10	(4) 食事・併用薬の影響	36
(2) 電解質等の濃度	10	2. 薬物速度論的パラメータ	36
(3) 熱量	10	(1) 解析方法	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10		
5. 混入する可能性のある夾雑物	10		
6. 製剤の各種条件下における安定性	10		

目次

(2) 吸収速度定数	36	10. 過量投与	45
(3) 消失速度定数	36	11. 適用上の注意	46
(4) クリアランス	36	12. その他の注意	47
(5) 分布容積	36	(1) 臨床使用に基づく情報	47
(6) その他	36	(2) 非臨床試験に基づく情報	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	36	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	36	1. 薬理試験	48
(2) パラメータ変動要因	36	(1) 薬効薬理試験	48
4. 吸収	36	(2) 安全性薬理試験	48
5. 分布	37	(3) その他の薬理試験	48
(1) 血液－脳関門通過性	37	2. 毒性試験	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	37	(1) 単回投与毒性試験	48
(3) 乳汁への移行性	37	(2) 反復投与毒性試験	48
(4) 髄液への移行性	37	(3) 遺伝毒性試験	48
(5) その他の組織への移行性	37	(4) がん原性試験	49
(6) 血漿蛋白結合率	37	(5) 生殖発生毒性試験	49
6. 代謝	37	(6) 局所刺激性試験	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	(7) その他の特殊毒性	49
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	37	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	1. 規制区分	50
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	37	2. 有効期間	50
7. 排泄	37	3. 包装状態での貯法	50
8. トランスポーターに関する情報	37	4. 取扱い上の注意	50
9. 透析等による除去率	37	5. 患者向け資材	50
10. 特定の背景を有する患者	38	6. 同一成分・同効薬	50
11. その他	38	7. 国際誕生年月日	50
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		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	50
1. 警告内容とその理由	39	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	50
2. 禁忌内容とその理由	39	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	11. 再審査期間	51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	12. 投薬期間制限に関する情報	51
5. 重要な基本的注意とその理由	39	13. 各種コード	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40	14. 保険給付上の注意	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	40	XI. 文献	
(2) 腎機能障害患者	41	1. 引用文献	52
(3) 肝機能障害患者	41	2. その他の参考文献	52
(4) 生殖能を有する者	41	XII. 参考資料	
(5) 妊婦	41	1. 主な外国での発売状況	53
(6) 授乳婦	41	2. 海外における臨床支援情報	56
(7) 小児等	41	XIII. 備考	
(8) 高齢者	42	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	59
7. 相互作用	42	(1) 粉碎	59
(1) 併用禁忌とその理由	42	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	59
(2) 併用注意とその理由	42	2. その他の関連資料	59
8. 副作用	42		
(1) 重大な副作用と初期症状	42		
(2) その他の副作用	43		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45		

略語表

略語	略語内容（英語名称）	略語内容（日本語名称）
CV	coefficient of variation	変動係数
ABR	annualized bleeding rate	推定年間出血率
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までのFVIII活性－時間曲線下面積
AUC _{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	体重当たりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC
BDD-rFVIII	B domain deleted recombinant factor VIII	Bドメイン欠失遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子
BHK	baby hamster kidney cell	ベビーハムスター腎細胞
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CBT	cuticle bleeding time	爪上皮出血時間
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高血漿中FVIII活性
C _{max, norm}	C _{max} divided by dose per body weight	体重当たりの投与量（IU/kg）で標準化したC _{max}
ED ₅₀	effective dose at 50% inhibition	50%有効量
EDC	electronic data capture	
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EU	European Union	欧州連合
FVIII	factor VIII	血液凝固第VIII因子
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
ICH	International Conference on Harmonisation	日米EU医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリンM
IU	international unit	国際単位
LBW	lean body mass	除脂肪体重
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MRT _{IV}	mean residence time after an IV	静脈内投与時の平均滞留時間
PEG	polyethyleneglycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
QT/QT _c	QT interval/ corrected QT interval	心電図におけるQRS波（心室の脱分極）からT波（再分極）までの時間（活動電位の持続時間）
rFVIII	recombinant factor VIII	遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子
SD	standard deviation	標準偏差

略語表

略語	略語内容 (英語名称)	略語内容 (日本語名称)
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
V_c	volume of distribution central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand因子
WBCT	whole blood clotting time	全血凝固時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジビイ [一般名：ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)] は、60kDaの分枝型ポリエチレングリコール (PEG) が、完全長血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) の1804アミノ酸位で部位特異的に結合した、Bドメイン欠失遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子 (BDD-rFⅧ) 製剤で、ドイツBayer社によって開発された。

血友病A患者に対する標準的治療は、血漿由来のFⅧ製剤又はrFⅧ製剤 (以下、FⅧ製剤) の投与による欠乏タンパク質の補充であり、血漿中FⅧ濃度を増加させることにより、凝固因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を抑制する。補充療法には、FⅧ製剤を単回もしくは複数回、間歇的に輸注して、出血時の止血を目的とした出血時補充療法と、FⅧ製剤を週2～4回長期間にわたり定期的に投与して出血の抑制を目的とした定期補充療法がある。

ジビイは、PEGの部位特異的結合により消失半減期の延長が期待できることから、より少ない投与頻度で長期間適切なFⅧ活性を維持し、また十分な止血効果を期待できる製剤として、血友病患者のQOL及びアドヒアランスの向上を目的に臨床試験が開始された。

ジビイは、18～65歳の既治療の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (試験13401)¹⁾ において、オクトコグ アルファ (遺伝子組換え) [製品名 コージネイトFS：販売終了] と比較して、血中FⅧ活性-時間曲線下面積 (AUC) が増加し、また、血漿中クリアランスが低下することで消失半減期が延長することが示された。

また、12～65歳の既治療の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験13024) の主試験²⁾ 及び継続投与期間³⁾ において、ジビイの週1回 (7日ごと) 又は5日ごともしくは週2回投与による定期補充療法、並びに出血時補充療法での有効性及び安全性が確認された。

以上の臨床試験成績を評価資料として、2017年10月に製造販売承認申請を行い、ジビイは「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として2018年9月に承認を取得、2019年2月に発売された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、分枝型ポリエチレングリコール (PEG) が部位特異的に結合した、Bドメイン欠失遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子 (BDD-rFⅧ) 製剤である。

(「Ⅱ. 名称に関する項目 3. 構造式又は示性式」の項参照)

2. 本剤は、定期補充療法として、通常週2回投与、患者の状態に応じて5日に1回又は週1回投与が可能な半減期延長型rFⅧ製剤である。

(「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照)

3. 本剤は、12歳以上の治療歴のある重症血友病A患者において、週2回投与だけではなく、5日ごともしくは週1回 (7日ごと) 投与での定期補充療法による出血抑制効果が認められた²⁾。

(「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

4. 本剤は、12歳以上の治療歴のある重症血友病A患者の急性出血時の治療において、出血の90.6%が1回又は2回の投与により止血された²⁾。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

5. 本剤の大手術及び小手術時の止血効果は、評価可能であった手術の80%以上で「非常に良好」又は「良好」と評価された²⁾。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

6. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）を起こすおそれがあるため、観察を十分に行い、胸部圧迫感、めまい、低血圧、悪心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。治療歴のある重症血友病A患者（12歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において、安全性評価対象134例（日本人11例を含む）中15例（11.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛2例（1.5%）、関節痛2例（1.5%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇2例（1.5%）であった（承認時⁴⁾。

(「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

500、1000、2000、3000国際単位の規格があり、溶解液は2.5 mLである。プレフィルドシリンジで溶解操作が簡便である。

(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (1) 剤形の区別、(2) 製剤の外観及び性状」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	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 〔ジビイ®静注用投与後の血漿中血液凝固第VIII因子活性測定について〕 (「XIII. 備考」の項参照)
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	無	

(2024年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）2023年5月提出版の概要

1.1.安全性検討項目		
【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 ・抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生	・ショック、アナフィラキシー ・血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤	・該当なし
1.2.有効性に関する検討事項 該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.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 ・医療従事者向け資材（ジベイ静注用投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について）の作成と提供

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジビイ静注用500、ジビイ静注用1000、ジビイ静注用2000、ジビイ静注用3000

(2) 洋名

Jivi for iv injection 500、Jivi for iv injection 1000、
Jivi for iv injection 2000、Jivi for iv injection 3000

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Damoctocog Alfa Pegol（Genetical Recombination）（JAN）
damoctocog alfa pegol（INN）

(3) ステム

血液凝固因子：-cog

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVVYKKTLL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLLHA
VGVSYWYKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRVAKKHPK TWVHYIAAE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDY LLIIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRP LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMYEDTTLTLP FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPVVLK
RHQR

L鎖

EITRITLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRCNFVK PNETKTYFWK VQHHMPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPLGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKQQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKIQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

H鎖N41、N239；L鎖N162、N470：糖鎖結合

H鎖Y346、Y718、Y719、Y723；L鎖Y16、Y32：硫酸化

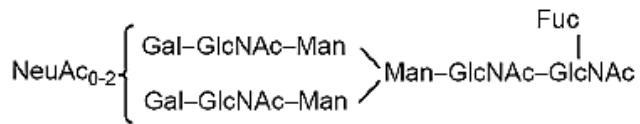
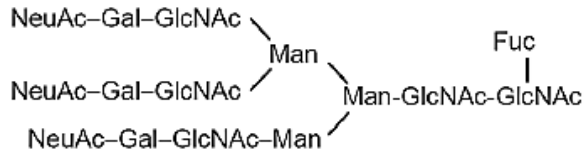
H鎖Y395：部分的硫酸化

L鎖C156：主なPEG化部位

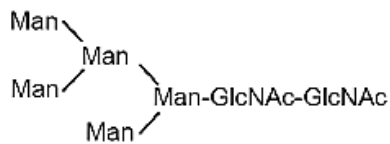
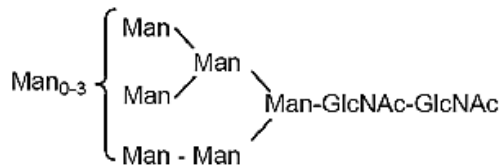
II. 名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造：

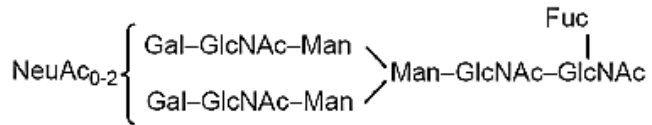
H鎖N41



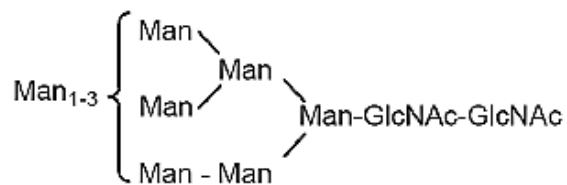
H鎖N239



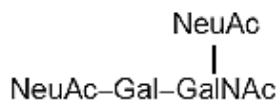
L鎖N162



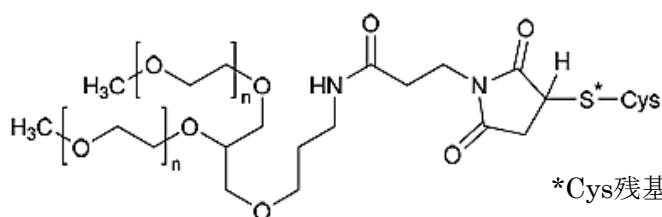
L鎖N470



O結合型糖鎖



PEGの構造及び結合様式：



*Cys残基のチオール基

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

タンパク質部分（2本鎖）：C₇₄₄₅H₁₁₃₁₈N₁₉₈₄O₂₁₈₄S₆₉

（H鎖：C₃₈₉₅H₅₉₂₇N₁₀₂₉O₁₁₅₂S₃₃、L鎖：C₃₅₅₀H₅₃₉₁N₉₅₅O₁₀₃₂S₃₆）

分子量：約234,000

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名（命名法）：des-(743-1636)-[1804-[S-(1-{3-[(3-{2,3-bis [ω-methoxypoly(oxyethylene)]propoxy}propyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cysteine](K>C)] human coagulation factor VIII (INN)

本質：ダモクトコグ アルファ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子類縁体（分子量：約234,000）であり、タンパク質部分は、ヒト血液凝固第Ⅷ因子の1～754番目及び1649～2332番目のアミノ酸に相当する。ダモクトコグ アルファ ペゴルは、754個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成され、Cysに置換されたL鎖の156番目のアミノ酸残基に、ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約60,000）がリンカーを介して結合している。糖タンパク質部分は、1438個のアミノ酸残基からなり、ベビーハムスター腎細胞から産生される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PEG-BDD-rFVIII

開発番号：BAY 94-9027

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験結果
長期保存試験	凍結	規格内
加速試験	5℃	規格外 (品質の変化を認めた)
苛酷試験	25℃	規格外 (品質の変化を認めた)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー

定量法：合成基質法、液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形：薬剤（凍結乾燥製剤）バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方 注射用水）からなる静脈注射剤（コンビネーション製品）

規格（溶解液量）：1バイアル中 500国際単位（2.5 mL）、1000国際単位（2.5 mL）、2000国際単位（2.5 mL）、3000国際単位（2.5 mL）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ジビイ静注用（1バイアル中）			
		500	1000	2000	3000
外 観	薬剤バイアル （帯色）	 (赤)	 (青)	 (緑)	 (紺)
	プレフィルド シリンジ	 注射用水2.5 mL入り			
	バイアル アダプター	 フィルター付			
	セーフフィルター PSV セット	 フィルター付翼付針			
色・性状		本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である。添付の溶解液を加えるとき、無色の澄明な液となる。			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.6～7.0*

浸透圧比：1.3～1.6*（生理食塩液に対する比）

※：添付溶解液で溶解したとき

(5) その他

バイアル内に気体置換はなく、陰圧である。

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ジビイ静注用（1バイアル中）			
		500	1000	2000	3000
有効成分	ダモクトコグ アルファ ペゴル （遺伝子組換え）	500 国際 単位	1000 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
添加剤	精製白糖	27 mg			
	L-ヒスチジン	8.4 mg			
	グリシン	59 mg			
	塩化ナトリウム	4.7 mg			
	塩化カルシウム水和物	1.0 mg			
	ポリソルベート80	216 µg			
	pH調整剤	適量			
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1シリンジ中 日本薬局方 注射用水 2.5 mL			

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞を用いて製造された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

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付の溶解液は、1シリンジ中、日本薬局方注射用水2.5 mLを含有する。

4. 力価

本品は、合成基質法により測定した血液凝固第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：宿主由来タンパク質、抗FⅧモノクローナル抗体など

目的物質由来不純物：凝集体、その他類縁物質など

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ゴム栓及び ガラス製バイアル	24ヵ月	規格内
加速試験	30℃	ゴム栓及び ガラス製バイアル	6ヵ月	規格内
苛酷試験（温度）	40℃	ゴム栓及び ガラス製バイアル	6ヵ月	規格外 （品質の変化を 認めた）
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	ゴム栓及び ガラス製バイアル	120万lx・h及び 200W・h/m ²	規格内

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意は、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

添付の日本薬局方 注射用水2.5 mLに溶解する。

用時調製し、溶解後は3時間以内に使用すること。

長期保存試験における溶解4時間後の安定性試験の結果、溶解4時間後も力価が保持されていた。

- ①  ① 溶解する前に、未開封のバイアルと注射用水入シリンジを手で温める。
- ②  ② バイアルのキャップをはずす。ゴム栓をアルコール綿で消毒する。
- ③  ③ 平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターの保護シートをはがし、ケースに入れたまま、バイアルアダプターをバイアルにしっかり押し下げる。
- ④  ④ バイアルアダプターのケースをはずす。
- ⑤  ⑤ 注射用水入シリンジの上部にあるゴム栓にプランジャー（押し子）を時計回りに回しながら接続する。
- ⑥  ⑥ 注射用水入シリンジのキャップをつなぎ目で折るようにはずす。
- ⑦  ⑦ バイアルアダプターに注射用水入シリンジを時計回りに回しながら接続する。
- ⑧  ⑧ 注射用水入シリンジのプランジャーをゆっくり押し下げ、注射用水をバイアル内に入れる。
- ⑨  ⑨ バイアルを静かに円を描くように回し完全に溶かす。
- ⑩  ⑩ バイアルを逆さにして、プランジャーをゆっくり引き、バイアルから注射液をシリンジに移行させる。
- ⑪  ⑪ シリンジをバイアルアダプターからはずし、添付の翼付針のシリンジ接続側のキャップをはずし、シリンジの先端に回して接続する。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

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

コアリングを避けるため、平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターをバイアルにしっかり押し下げる。溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを用いること。

(「IV. 製剤に関する項目 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項より③及び⑩を参照)

(2) 包装

〈ジビイ静注用500〉

1バイアル [添付溶解液プレフィルドシリンジ (日本薬局方 注射用水2.5 mL) ×1シリンジ付き]

〈ジビイ静注用1000〉

1バイアル [添付溶解液プレフィルドシリンジ (日本薬局方 注射用水2.5 mL) ×1シリンジ付き]

〈ジビイ静注用2000〉

1バイアル [添付溶解液プレフィルドシリンジ (日本薬局方 注射用水2.5 mL) ×1シリンジ付き]

〈ジビイ静注用3000〉

1バイアル [添付溶解液プレフィルドシリンジ (日本薬局方 注射用水2.5 mL) ×1シリンジ付き]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

薬剤バイアル：ガラス製

プレフィルドシリンジ：ガラス製

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

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【解説】

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験13024、主試験及び継続投与期間）及び治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験15912、主試験及びパート2）において、出血時の治療、出血の抑制、及び手術時の止血管理における本剤の有効性が検討され、その成績に基づいて当該効能効果が設定された。

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

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5 mLを超える注射速度は避けること。通常、12歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

18歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験13401）及び治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験13024、主試験及び継続投与期間）の結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定している。

出血時の治療（手術時の止血管理を含む）に関する用法及び用量

試験13024において1回当たりの投与量の中央値が主試験（出血時補充療法群及び定期補充療法群の2群）で31.7 IU/kg/回、継続投与期間（投与頻度の変更可）で37.3 IU/kg/回であり、1回当たりの投与量の範囲が主試験で14～62 IU/kg/回、継続投与期間で18～66 IU/kg/回であったこと、出血時の治療には出血の重症度及び部位に応じて投与量を決定する必要があること、並びに既承認の遺伝子組換えFⅧ製剤における用法及び用量の記載を考慮して、「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。」と設定した。

成人（12歳以上の小児を含む）における定期補充療法に関する用法及び用量

定期的投与における本剤の有効性及び安全性を確認した試験13024では、主試験において、投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適合する出血傾向が低い被験者を選択するため、25 IU/kgの週2回投与を行う10週間の導入期が設定された。その後、導入期において0又は1回の出血がみられた場合には45～60 IU/kgの5日ごと投与又は60 IU/kgの7日ごと投与に無作為割付けされ、2回以上の出血がみられた場合には30～40 IU/kgの週2回投与が行われた。その結果、いずれの用法及び用量においても、良好な出血抑制効果が確認された。また、本剤のベネフィット・リスクを年齢集団ごとに検討した結果、投与対象を12歳以上とすることで、良好なベネフィット・リスクが期待できると考え、用法及び用量に「12歳以上の患者」を投与対象とすることを明記することとした。

V. 治療に関する項目

以上より、本剤の用法及び用量を「定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。」と設定した。

注射速度について

本剤の臨床試験において、1～15分かけて本剤1回量を投与すると規定していた。当該規定は0.17～2.5 mL/分に相当し、安全性に特に問題はなく投与されたことから、「1分間に2.5 mLを超える注射速度は避けること。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg当たり1国際単位（IU）の本剤を投与することにより、血漿中の血液凝固第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。

$$\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \begin{array}{c} \text{血液凝固第Ⅷ因子} \\ \text{の目標上昇値} \\ \text{(\%又は IU/dL)} \end{array} \times 0.5 \text{ [(IU/kg) / (IU/dL)]}$$

【解説】

FⅧ製剤を体重1kgあたり1 IU投与すると血漿中FⅧ活性が約2 IU/dL上昇するという経験的な知見に基づき記載している。

7.2 出血時に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

出血時における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔（時間）	投与期間
軽度： 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血等	20-40	24-48時間ごと	出血症状消失まで
中等度： より広範な関節内出血、筋肉内出血、血腫等	30-60	24-48時間ごと	出血症状消失まで
重度： 頭蓋内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、消化管出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜又は腸腰筋鞘の出血、生命を脅かす出血等	60-100	8-24時間ごと	出血症状消失まで

【解説】

オクトコグ アルファ（製品名 コージネイトFS：販売終了）での使用経験及び本剤の臨床試験に基づき設定した。本剤については、半減期が標準製剤より長いことを考慮して、投与間隔を調節すること。

V. 治療に関する項目

7.3 周術期に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安			
手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
小手術： 抜歯等	30-60 (術前術後)	24時間ごと	最低1日、必要に応じ治癒するまで
大手術： 頭蓋内手術、腹腔内手術、 胸腔内手術、人工関節置換術等	80-100 (術前術後)	12-24時間ごと	十分な創傷治癒まで、その後、少なくともさらに7日間、第Ⅷ因子レベルを30-60% (IU/dL) に維持する

【解説】

オクトコグ アルファ (製品名 コージネイトFS：販売終了) での使用経験及び本剤の臨床試験に基づき設定した。

7.4 定期的な投与の用法・用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。
[17.1.1 参照]

【解説】

本剤で定期的な投与 (定期補充療法) を行う場合、本剤又は他剤投与時における直近の出血状況等の患者の状態を考慮して用法及び用量の選択を行うことが適切と考えたことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概要

試験番号 試験デザイン	資料区分	相	実施国	対象	目的	投与量・スケジュール
13401 多施設共同、 非無作為化、 非盲検	評価資料	海外 I	米国	治療歴のある重症血友病A患者 (18~65歳)、 男性：14例	薬物動態、安全性、 免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> 低用量群： オクトコグ アルファ (製品名 コージネイトFS：販売終了) 25 IU/kg単回投与後、本剤 25 IU/kg単回投与+本剤 25 IU/kg・週2回8週間反復投与 (16回) ^{*1}^{*2} 高用量群： オクトコグ アルファ50 IU/kg単回投与後、本剤 60 IU/kg単回投与+本剤 60 IU/kg・週1回8週間反復投与 (9回) ^{*1}^{*2}

V. 治療に関する項目

13024 多施設 共同、 一部無 作為 化、非 盲検	評価 資料	国際共同 II/III 主試験 パートA	日本、 米国、 欧州等、 全19カ国	治療歴のある 重症血友病A患 者（12～65 歳）、 男性：134例 （日本人11例 を含む） 定期補充療 法 ：114例（日 本人10例を含 む） 出血時補充療 法 ：20例（日 本人1例を含 む）	有効性、 安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 定期補充療法： ◇ 主試験では本剤25 IU/kg・週2回10週間投 与後^{※2}、以下のように割 付けて26週間投与； －出血回数＜2回の患者： 本剤45～60 IU/kg・5日 ごと、又は本剤60 IU/kg・7日ごと（各40 例になるまで無作為化割 付） －その他：本剤30～40 IU/kg・週2回（強制群/ コントロール不良群） ◇ 継続投与期間では、主 試験と同じ又は医師が決 定した用法及び用量で投 与を継続 ・ 出血時補充療法：急性出 血時に、出血部位・重症 度に応じて決定（最大本 剤60 IU/kg）^{※2}
	評価 資料 ^{※3} 参考 資料 ^{※4}	国際共同 II/III 継続投与 期間 パートA	日本、 米国、 欧州等、 全18カ国	主試験を終了 し、本剤の継 続投与を希望 した患者：121 例（日本人11 例を含む） 定期補充療 法 ：107例（日 本人10例を含 む） 出血時補充療 法 ：14例（日本 人1例を含む）	長期 安全性	
13024 多施設 共同、 非盲検	評価 資料	国際共同 II/III パートB	主試験： 米国、 欧州等、 全9カ国	治療歴のある 重症血友病A患 者（12～65 歳）、 男性 主試験：16例 継続組入期 間：19例（た だし、継続組入 期間に新規登録 され大手術を受 けたのは3例の み）	大手術時 の有効性、 安全性	投与頻度及び用量は、手術 に必要なFVIII活性に応じて 決定（術前に薬物動態を評 価）
	評価 資料 ^{※3}		継続組入 期間： 米国、 欧州等、 全10カ国			
15912 多施設 共同、 非盲 検、非 対照	評価 資料	海外 III 主試験	米国、 欧州等、 全13カ国	治療歴のある 小児重症血友 病A患者（12歳 未満）：61例	薬物動態、 有効性、 安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 定期補充療法： 6ヵ月以上かつ50曝露日 に達するまで、本剤の投 与頻度及び用量を以下の 範囲で調節； ・ 週2回（25～60 IU/kg）^{※2} ・ 5日ごと（45～60 IU/kg） ・ 7日ごと（60 IU/kg）

V. 治療に関する項目

評価資料	海外Ⅲパート2	米国、欧州等、全6カ国	治療歴のある小児重症血友病A患者（6歳未満）：12例	安全性	・定期補充療法： 本剤を週2回（25～60 IU/kg）※2 12週間
参考資料※4	海外Ⅲ継続投与期間		主試験又はパート2を終了し、継続を希望する患者：59例		投与頻度及び用量は主試験及びパート2と同じ。投与頻度は調節可能

IU：国際単位、FⅧ：血液凝固第Ⅷ因子

対象例数は、安全性解析対象集団に含まれた例数

※1：オクトコグアルファ投与後は、3日以上の上の休薬期間を挟んで本剤を投与した。

※2：国内での承認用法及び用量は、「通常、12歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。」である。

※3：データカットオフ日：2015年1月9日

※4：データカットオフ日：2017年2月15日

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

（QT/QTc評価試験に関する参考：本剤のような生物学的製剤がhERGチャネルの細胞外又は細胞内ドメインと相互作用する可能性はほとんどなく、hERGチャネル活性を阻害する可能性は極めて低い。また、本剤及び第Ⅷ因子は高分子でかつ細胞膜を通過することのできないタンパクであるため、細胞内のhERGチャネルへ到達してチャネル孔を遮断する可能性は低い。）

(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

治療歴のある重症血友病A患者に対する出血時補充療法及び定期補充療法の安全性及び有効性の検討〔試験13024（国際共同試験）の主試験〕²⁾

試験デザイン	パートA：多施設共同、一部無作為化（定期補充療法）、非盲検 パートB：多施設共同、非盲検
試験目的	<p>■パートA</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を異なる投与スケジュールで使用したときの出血の治療及び抑制に対する有効性の評価 レスポンス※1の割合を指標とした、本剤による定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の評価（日本独自の主要目的） <p>■パートB</p> <ul style="list-style-type: none"> 大手術時の止血管理における本剤の安全性及び有効性の評価
対象	治療歴のある重症血友病A患者 パートA：134例、パートB：16例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 12～65歳の男性で、重症血友病A（FⅧ活性：1%未満） FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）の曝露日数が合計150曝露日以上

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFVIIIインヒビター≥ 0.6 BU/mL FVIIIインヒビター≥ 0.6 BU/mLの既往、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した既往のある患者 ただし、最大力価が1度のみ1.0 BU/mLで、その後3回以上の連続測定で陰性 (< 0.6 BU/mL) の患者は適格とした。
投与方法	<p>■パート A</p> <ul style="list-style-type: none"> 定期補充療法群 (114 例) : 本剤 25 IU/kg を週 2 回投与^{※2}で開始し、10 週後の臨床評価時までの出血が 2 回未満の場合には、7 日ごと (60 IU/kg) [週 1 回群] 又は 5 日ごと (45~60 IU/kg) [5 日ごと群] の定期補充療法群に 1 : 1 の割合で無作為化割付し 26 週間継続した^{※3} (各群 40 例に達した後は本剤 30~40 IU/kg [週 2 回投与強制群] とした)。出血回数が 2 回以上の場合には週 2 回投与 (30~40 IU/kg) を 26 週間継続した [週 2 回投与コントロール不良群]。 出血時補充療法群 (20 例) : 出血部位及び重症度に応じて投与量を決定した (最大本剤 60 IU/kg) ^{※2}。 <p>パート A の完了後は継続投与期間に参加可能とした。なお日本人集団は、36 週間の投与終了後、引き続き 16 週間の投与を行い (追加投与期間)、合計 52 週間の安全性及び有効性データを得た。</p> <p>■パート B (大手術実施群)</p> <p>術前の薬物動態評価により血漿中 FVIII活性の維持が期待できる本剤の投与量及び投与頻度を決定し、入院から退院まで最長 3 週間投与した。</p>
評価項目	<p>■有効性の評価項目</p> <p>パート A</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 : 推定年間出血率 (ABR)、レスポonder^{※1} の割合 (優越性の検討 : 日本における試験の主要目的) 副次評価項目 : 出血の種類別 ABR、出血に対する治療内容、出血時の治療効果に関する患者の評価、小手術時の止血管理、生体内回収率等 その他の評価項目 : 出血しなかった患者の割合、投与頻度の増加又は投与量の増量等 <p>パート B</p> <ul style="list-style-type: none"> 副次評価項目 : 大手術時の止血管理 <p>■安全性の評価項目</p> <p>有害事象及び重篤な有害事象、免疫原性 (FVIIIインヒビター、抗 PEG-BDD-rFVIII及び抗 PEG 抗体、PEG の定量等)、バイタルサインの変化、臨床検査値の変化</p>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> 有効性、安全性の評価では、要約統計量 [算術平均、標準偏差 (SD) 及び変動係数 (CV)、幾何平均、幾何 SD 及び CV、最小値、中央値、最大値、評価例数] を求めた。統計学的検定は実施していない。 レスポonder^{※1} の割合について、出血時補充療法群に対する定期補充療法群の優越性を評価した。また、各投与頻度におけるレスポonderの割合を 50% (経験から導き出したカットオフ値) として、有効性を判断した。

FVIII : 血液凝固第VIII因子、BU : ベセスダ単位、IU : 国際単位

※1 : レスポonderは、投与回数を増加せず、又は脱落することなく、ABRが9回/年未満の患者と定義した。

※2 : 国内での承認用法及び用量では、「通常、12歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。」である。

※3 : 週1回群及び5日ごと群において、許容範囲を超えた出血頻度の増加が起きた場合、試験

V. 治療に関する項目

を中止することが可能であった。また、オプションとして投与頻度を1回だけ変更をすることを可能とし、変更後の患者データは救済群として扱った。

試験結果

<パートA>

■主要評価項目

本剤の出血時補充療法群及び定期補充療法群の全出血の推定年間出血率（ABR）の中央値は、23.42回/年及び2.82回/年であった。定期補充療法群における投与頻度別のABRは、週1回群で3.85回/年、5日ごと群で1.93回/年、週2回（強制）群で1.93回/年、週2回（コントロール不良）群で4.11回/年、全体で2.09回/年であった。

全出血の推定年間出血率（ABR）及び件数（第0週～第36週）【主要評価項目】

		出血時補充療法群 (n=20)	定期補充療法群 (n=112)
全出血件数の合計		386件	316件
全出血件数（件）	中央値（範囲）	15.5（5-59）	2.0（0-17）
全出血の ABR（回/年）	中央値（範囲）	23.42（7.3-83.2）	2.82（0-23.4）

ABR：推定年間出血率

投与頻度別の全出血関連事象の要約〔定期補充療法群；10～36週〕

		週1回群 (n=43)	5日ごと群 (n=43)	週2回 (強制) 群 (n=11)	週2回 (コントロール 不良) 群 (n=13)
ABR 【主要評価項目】	中央値 (範囲)	3.85 (0-53.1)	1.93 (0-16.1)	1.93 (0-7.7)	4.11 (0-26.1)
全出血件数（件）	中央値 (範囲)	1.0 (0-7)	1.0 (0-8)	1.0 (0-4)	2.0 (0-13)
	合計	76	70	13	47
出血しなかった患者 の割合 【その他の評価項目】	例数（%）	16（37.2）	19（44.2）	5（45.5）	2（15.4）
投与頻度の増加（救 済群 ^{※1} への移行） 【その他の評価項目】	例数 (%)	なし	32（74.4）	43（100）	11（100）
		あり	11（25.6）	0	0
投与量の増量 【その他の評価項目】	例数 (%)	なし	固定用量	36（83.7）	11（100）
		あり		7（16.3）	0
1回投与量 (IU/kg)	平均値±SD	56.8±4.4	45.3±3.2	31.5±3.5	38.9±2.9
レスポンス ^{※2} 【主要評価項目】	例数（%）	29（67.4）	36（83.7）	11（100.0）	9（69.2）

ABR：推定年間出血率

※1：週1回群の患者は、60 IU/kg/回の固定用量で投与を行い、出血コントロールが不十分と考えられた場合は、この投与群から離脱し週2回又は5日ごと投与に変更することが認められていた。

5日ごと群の患者は、導入期後に45 IU/kg/回で投与を開始し、出血コントロールが不十分と考えられた場合は最高60 IU/kgまで増量可能であった。

V. 治療に関する項目

また、それでも出血コントロールが不十分な場合は、この投与群から離脱し週2回投与に変更することが認められていた。

※2：投与回数を増加せずに、又は脱落することなく、ABRが9回/年未満の患者

出血時補充療法群と定期補充療法群におけるレスポンドアの割合の比較では、定期補充療法群（75.9%）が出血時補充療法群（5.0%）よりも有意に高く、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が示された（ $p \leq 0.0001$ 名目上のp値：Fisher's exact test [片側]）。

定期補充療法群及び出血時補充療法群におけるレスポンドア※1の割合【主要評価項目】

	出血時補充療法群 (n=20)	定期補充療法群 (n=112)	合計 (n=132)	割合の差※2	割合の差の両側95%CI	Fisher's exact test (片側)
レスポンドア	1 (5.0)	85 (75.9)	86 (65.2)	70.89%	(48.78、88.11)	$p \leq 0.0001$
非レスポンドア	19 (95.0)	27 (24.1)	46 (34.8)	—	—	—

患者数 (%) 表中のp値は名目上のp値を示す

※1：投与回数を増加せずに、又は脱落することなく、ABRが9回/年未満の患者

※2：割合の差 = (定期補充療法群のレスポンドアの割合) - (出血時補充療法群のレスポンドアの割合)

■副次評価項目

出血の種類別推定年間出血率（ABR）は、出血の種類にかかわらず、出血時補充療法群に比べて定期補充療法群で低値を示した。出血に対する治療として、本剤の1又は2回投与で止血した割合は、出血時補充療法群で91.2%、定期補充療法群で89.9%と出血の大半は2回以内の投与で止血された。患者による止血の評価が「非常に良好」又は「良好」であった出血の割合は、出血時補充療法群で65.3%（252/386件）、定期補充療法群で81.0%（256/316件）で、全体では72.4%（508/702件）であった。

出血の種類別推定年間出血率（ABR）

		出血時補充療法群※1 (n=20)	定期補充療法群※2				全体※3 (n=110)
			週1回群 (n=43)	5日ごと群 (n=43)	週2回 (強制)群 (n=11)	週2回 (コントロール不良)群 (n=13)	
自然出血	中央値 (範囲)	14.29 (0-48.0)	1.93 (0-53.1)	0 (0-8.2)	0 (0-5.4)	3.87 (0-12.0)	0 (0-53.1)
外傷性出血	中央値 (範囲)	9.09 (0-36.1)	0 (0-14.4)	0 (0-14.0)	0 (0-7.7)	1.98 (0-14.1)	0 (0-14.4)
関節内出血	中央値 (範囲)	16.34 (4.4-67.7)	1.92 (0-53.1)	1.86 (0-14.0)	1.93 (0-7.7)	4.01 (0-15.5)	1.93 (0-53.1)
標的関節における出血の割合 (%)		194/303 (64.0)	—				72/152 (47.4)

※1：第0週～第36週の出血

※2：第10週～第36週の出血

※3：投与頻度増加後の出血を除く。

V. 治療に関する項目

止血に要した本剤の投与回数

	出血時補充療法群 (n=20)	定期補充療法群 (n=112)	合計 (n=132)
止血に要した投与回数、 中央値 (範囲)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)
全出血件数	386 (100.0%)	316 (100.0%)	702 (100.0%)
1回投与で止血	307 (79.5%)	262 (82.9%)	569 (81.1%)
2回投与で止血	45 (11.7%)	22 (7.0%)	67 (9.5%)
3回以上投与で止血	34 (8.8%)	32 (10.1%)	66 (9.4%)
1回目と2回目の 投与間隔の平均日数	2.81	1.08	2.11

出血時の治療効果に関する患者の評価

		出血時補充療法群 (n=20)	定期補充療法群 (n=112)	合計 (n=132)
出血件数		386件	316件	702件
止血 効果	非常に良好	81 (21.0%)	107 (33.9%)	188 (26.8%)
	良好	171 (44.3%)	149 (47.2%)	320 (45.6%)
	中等度	115 (29.8%)	47 (14.9%)	162 (23.1%)
	不十分	16 (4.1%)	7 (2.2%)	23 (3.3%)
	不明	3 (0.8%)	6 (1.9%)	9 (1.3%)
	非常に良好又は良好	252 (65.3%)	256 (81.0%)	508 (72.4%)

■小手術時の止血管理

10例14件（抜歯又は歯科治療9件、白内障治療関連、精管切除術、結腸内視鏡検査、膿瘍切開・排出、小帯切除 各1件）の術中の止血管理は、評価不明の1例を除いて全て「非常に良好」（8件）又は「良好」（5件）であり、術後の止血管理も、評価不明の2例（4件）を除いて全て「非常に良好」（2件）又は「良好」（8件）と評価された。

■安全性

- ・安全性評価対象集団134例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は12例（9.0%；出血時補充療法群：1例、定期補充療法群：11例）に認められた。
- ・主な副作用は、頭痛2例（1.5%）であった。
- ・重篤な副作用は、2例（1.5%）に認められた（薬物過敏症、過量投与 各1例）。
- ・投与中止に至った副作用は、2例（1.5%）に認められた（過敏症、薬物過敏症 各1例）。
- ・死亡例は報告されなかった。
- ・FVIIIインヒビターの発現は認められなかった。
- ・抗PEG-BDD-rFVIII抗体^{*1}又は抗PEG抗体^{*2}が6例に認められた。
このうち1例は、4回目の本剤投与直後においてアレルギー反応が発現し（治療を要せずに消失）、その4日後の抗PEG-BDD-rFVIII抗体及び抗PEG抗体が陽性であったが、1ヵ月後の検査では陰性となった。
残りの5例は、抗PEG-BDD-rFVIII抗体及び抗PEG抗体に対する一過性の抗体（次の測定時点では抗体陰性）が検出されたが、いずれも有害事象や本剤の効果喪失には関連しなかった。
- ・試験終了時点において5例で抗BHK/HCP抗体^{*3}が認められた。
4例は投与開始前の検体が陽性と判定されており、このうち3例は、投与終了時の抗

V. 治療に関する項目

BHK/HCP抗体の抗体価が、投与開始前と比べて低下していた。

他の1例は、投与開始前は陰性で、試験終了時に陽性と判定されたが、抗BHK/HCP抗体の抗体価は低く、また抗BHK/HCP抗体に関連する有害事象は認められなかった。

・PEGの蓄積を示す結果は得られなかった。

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

※3：本剤製造の際に使用するベビーハムスター腎細胞（BHK）又は宿主細胞由来タンパク質（HCP）に対する抗体

<パートB>

■大手術時の止血管理

14例17件（主に整形外科手術 [12件] で、1件の左膝/大腿部血腫の緊急除去以外は全て待機的手術であった）の術中の止血管理は、全て「非常に良好」又は「良好」と評価され、術後の止血管理は、評価可能であった16件中13件（81.3%）が「非常に良好」又は「良好」と評価され、3件は「中程度」と評価された。

■安全性

- ・安全性評価対象集団16例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は3例（18.8%）に認められた。
- ・主な副作用は、抗第Ⅷ因子抗体陽性2例（12.5%）であった。
- ・重篤な副作用は、2例（12.5%）に認められた（抗第Ⅷ因子抗体陽性2例、血腫1例 [重複あり]）。
- ・投与中止に至った副作用は、1例（6.3%）に認められた（抗第Ⅷ因子抗体陽性・血腫）。
- ・死亡例は報告されなかった。
- ・低力価のFⅧインヒビター（<5 BU/mL）の発現が2例に認められた。そのうち1例は一過性にFⅧインヒビター（1.7 BU/mLを1回のみ検出）が発現し、その後は検出されなかった。他の1例はFⅧインヒビター（0.5 BU/mL）が本剤投与前から発現していた。
- ・抗PEG-BDD-rFⅧ抗体※1又は抗PEG抗体※2については、抗PEG-BDD-rFⅧ抗体が1例に認められた。本剤投与前から発現しており、2回目の手術後にも陽性と判定された。
- ・抗BHK/HCP抗体※3の測定とPEGの定量は実施していない。

BU：ベセスダ単位

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

※3：本剤製造の際に使用するベビーハムスター腎細胞（BHK）又は宿主細胞由来タンパク質（HCP）に対する抗体

2) 安全性試験

治療歴のある重症血友病A患者に対する出血時補充療法及び定期補充療法の安全性及び有効性の検討 [試験13024（国際共同試験）の継続投与期間及び継続組入期間]³⁾

試験デザイン	非盲検（パートA、パートB）
試験目的	・パートA：主試験と継続投与期間を合算して、本剤を100曝露日以上使用したときの長期安全性の評価 ・パートB：大手術時の本剤の止血管理における安全性及び有効性の評価

V. 治療に関する項目

対象	<ul style="list-style-type: none"> ・パートA：主試験から任意参加：121例 (出血時補充療法群：14例、定期補充療法群：107例) ・パートB：継続組入期間の症例として3例
主な選択基準	「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照
主な除外基準	「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ・パート A：主試験と同様又は医師が決定した投与量及び投与頻度により本剤を継続投与した。 ・パート B：主試験と同様
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・パート A： 安全性の評価項目：有害事象、副作用、免疫原性（FⅧインヒビター、抗 PEG-BDD-rFⅧ及び抗 PEG 抗体、PEG の定量）等 有効性の評価項目：推定年間出血率（ABR）、出血しなかった患者の割合等 ・パート B： 安全性の評価項目：有害事象、副作用、免疫原性（FⅧインヒビター、抗 PEG-BDD-rFⅧ及び抗 PEG 抗体、PEG の定量）等 有効性の評価項目：大手術時の止血管理等

試験結果（安全性）

<パートA>

〔最終解析：本剤の累積曝露日数中央値223日（範囲：23～698日）、試験参加期間（主試験及び継続投与期間）の中央値3.9年（範囲：0.8～7.0年）〕

- ・安全性評価対象集団121例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は10例（8.3%；いずれも定期補充療法群）に認められた。
- ・主な副作用は4例（3.3%）に認められた（筋骨格系障害）。
- ・重篤な副作用は2例（1.7%）に認められた（肝機能検査異常及び背部痛）。
- ・投与中止に至った副作用は、2例（1.7%）に認められた（肝機能検査異常及び背部痛・血小板減少症）。
- ・死亡例は報告されなかった。
- ・FⅧインヒビターの発現は認められなかった。
- ・低力価の抗PEG抗体^{*1}の発現が8例（6.6%）に認められたが、臨床症状は認めなかった。
- ・血漿中のPEG濃度の定量下限0.1 mg/Lをわずかに上回る水準を示す症例が4例（3.3%）認められたが、臨床症状は認めなかった。

※1：PEGに対する抗体

<パートB>

〔2015年1月9日データカットオフ〕

- ・副作用を発現した症例、死亡した症例は報告されなかった。
- ・FⅧインヒビター、抗PEG-BDD-rFⅧ抗体^{*1}及び抗PEG抗体^{*2}はいずれも認められなかった。
- ・PEGの蓄積を示す結果は得られなかった。

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

使用成績調査（実施中）

安全性検討事項	インヒビターの発生、抗 PEG 抗体の産生、ショック、アナフィラキシー及び血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤
目的	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とする。 本調査は、国際共同観察研究の一部として実施する（目標症例数 200 例以上、日本人 60 例を含む）。
実施計画	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対象患者：契約医療機関において本剤の投与を受けた12歳以上の治療歴のある血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者 ・ 目標症例数：60例（安全性解析対象例として） ・ 観察期間：2年間 ・ 調査方式：EDCを用いた中央登録方式 ・ 登録期間：2019年（販売開始日）～2023年（4年） ・ 実施期間：2019年（販売開始日）～2025年（6年6ヵ月） ・ 調査項目 <ol style="list-style-type: none"> (1) 人口統計学的特性（出生年、年齢、体重、身長等） (2) 血友病の疾患歴（初回診断時のFⅧ値、患者のインヒビター歴、罹患関節の個数及び部位等） (3) 病歴及び併存疾患 (4) 前治療薬・前治療法及び併用薬・併用療法 (5) 本剤の使用状況（定期補充、出血時補充、手術時） (6) 臨床検査（インヒビター測定、PKの評価〔FⅧ活性測定法に関する情報を含む〕、抗PEG抗体測定） (7) 有効性 (8) 有害事象（インヒビター発生等）
実施計画の根拠	<p>目標症例数：本邦での市販後における本剤の使用予測等に基づき、3年間で収集可能と考えられる60例を安全性解析対象症例の目標症例数として設定した。</p> <p>観察期間：承認申請時の臨床試験における観察期間は1年間であったが、より長期の有効性及び安全性を検討するために2年間と設定した。</p> <p>実施期間：目標症例数を収集するための登録期間を4年間、観察期間2年間及び登録終了より調査票回収・固定までの期間を6ヵ月間として、6年6ヵ月間と設定した。</p>

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

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用（試験13024主試験及び継続投与期間の併合解析・承認時）⁴⁾ は、安全性評価対象134例（日本人11例を含む）中15例（11.2%）に認められた。主な副作用は、頭痛2例（1.5%）、関節痛2例（1.5%）及びALT上昇2例（1.5%）であった。

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）、オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、エフラロクトコグ 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）、ロノクトコグ アルファ（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）、シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、エファネソクトコグ アルファ（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

作用部位：出血部位

作用機序：本剤は、血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）欠乏を一時的に補い、出血傾向を改善する。また部位特異的ポリエチレングリコール（PEG）化により、クリアランスが減少し、FⅧ活性が長時間持続する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

◆ *in vitro* 試験

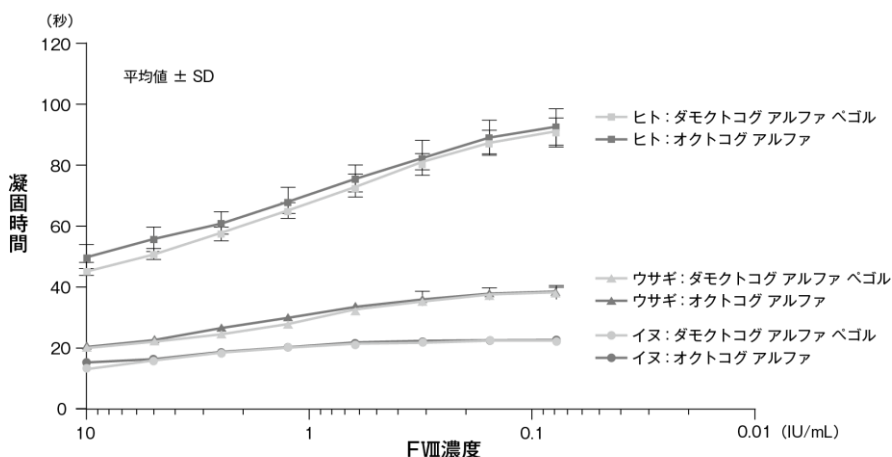
希釈正常血漿の凝固に及ぼす影響（*in vitro*：ウサギ血漿、イヌ血漿、ヒト血漿）⁵⁾

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の測定により、ダモクトコグ アルファ ペゴルとオクトコグ アルファの*in vitro*における凝固促進作用を比較した。

方法：ウサギ血漿、イヌ血漿及びヒト血漿を、それぞれaPTT緩衝液（pH 7.4）で希釈した10%血漿サンプルに、ダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファを最終濃度0.078～10 IU/mLになるように添加した。その被験液に、aPTT緩衝液で希釈した25%血漿及びaPTT試薬を加えて、37℃で3～4分間インキュベートした後、CaCl₂を加えて凝固時間を測定した。

結果：ダモクトコグ アルファ ペゴルはウサギ、イヌ、ヒト血漿のいずれにおいても凝固時間を濃度依存的に短縮させた。その作用はオクトコグ アルファと同様で、ヒト血漿で最も強く、次いでウサギ血漿>イヌ血漿の順であった。

ウサギ、イヌ及びヒト希釈血漿の凝固時間に及ぼす
ダモクトコグ アルファ ペゴルとオクトコグ アルファの作用（*in vitro*）



VI. 薬効薬理に関する項目

◆ *in vivo* 試験

急性出血に対する効果と出血予防効果/止血効果の持続（マウス、イヌ）

<血友病Aマウスモデル⁶⁾>

・急性出血に対する効果

方法：雄性血友病Aマウス（1群15匹）にダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファ 10～200 IU/kgを静脈内投与し、投与5分後に先端から4 mmの位置で尾を切断して40分間の失血量を測定し比較した。なお、正常雄性マウス（1群15匹）の平均失血量 +3SD [74 + (3×92.57) = 352 μL] 未満を失血量の正常範囲とし、失血量が352 μL 未満になった場合を「正常化」と定義した。各投与4量における正常化した動物数の割合から各試験薬で50%の血友病マウスに正常化が認められる用量（ED₅₀）を算出した。

結果：ダモクトコグ アルファ ペゴル及びオクトコグ アルファは、いずれも用量依存的に失血量を減少させた。また、ダモクトコグ アルファ ペゴルのED₅₀（50%の血友病マウスに正常化が認められる用量）についても、オクトコグ アルファと明らかな差は認められず、血友病Aマウス尾切断出血モデルにおけるダモクトコグ アルファ ペゴルとオクトコグ アルファの急性止血効果は概ね同様であった。

各用量群の平均失血量（血友病Aマウス）

投与量	200 IU/kg	100 IU/kg	40 IU/kg	20 IU/kg	10 IU/kg	正常マウスの失血量
ダモクトコグ アルファ ペゴル	75±243	150±231	383±360	718±336	705±312	74±93
オクトコグ アルファ	35±76	268±347	319±349	547±439	530±384	

平均値±SE

IU：国際単位

出血傾向「正常化」率及びED₅₀（血友病Aマウス）

投与量	200 IU/kg	100 IU/kg	40 IU/kg	20 IU/kg	10 IU/kg	ED ₅₀ (95%CI)	正常マウスの失血量
ダモクトコグ アルファ ペゴル	93.3%	80.0%	60.0%	20.0%	13.3%	39.0 IU/kg (24, 61)	100%
オクトコグ アルファ	100.0%	66.6%	53.3%	33.3%	35.7%	30.3 IU/kg (9, 63)	

IU：国際単位、ED₅₀：50%有効量、CI：信頼区間

VI. 薬効薬理に関する項目

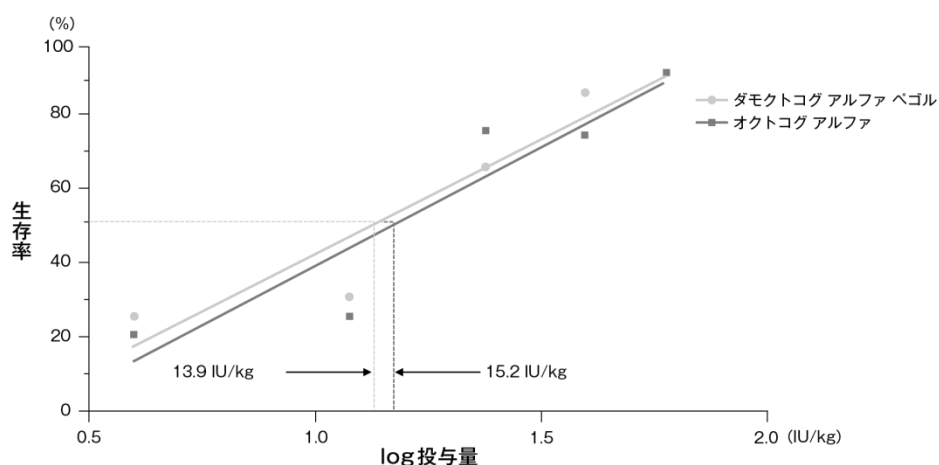
・出血抑制効果/止血効果の持続

方法：雄性血友病Aマウス（1群20匹）に、尾静脈切断の48時間前にダモクトコグ アルファ ペゴル又は24時間前にオクトコグ アルファをそれぞれ4、12、24、40及び60 IU/kg尾静脈より投与し、外側尾静脈切断後24時間時点の生存率（%）から投与量-生存率曲線を求め、生存率50%に相当する用量を外挿してED₅₀を算出した。

結果：ダモクトコグ アルファ ペゴル及びオクトコグ アルファのED₅₀はそれぞれ13.9 IU/kg及び15.2 IU/kgで、尾静脈切断48時間前に投与したダモクトコグ アルファ ペゴルが尾静脈切断24時間前に投与したオクトコグ アルファとほぼ同様の効果を示したことから、ダモクトコグ アルファ ペゴルの効果はオクトコグ アルファの約2倍持続することが示された。

IU：国際単位

血友病Aマウスの尾静脈切断後24時間時点におけるED₅₀



<血友病Aイヌモデル⁷⁾>

・急性出血に対する効果

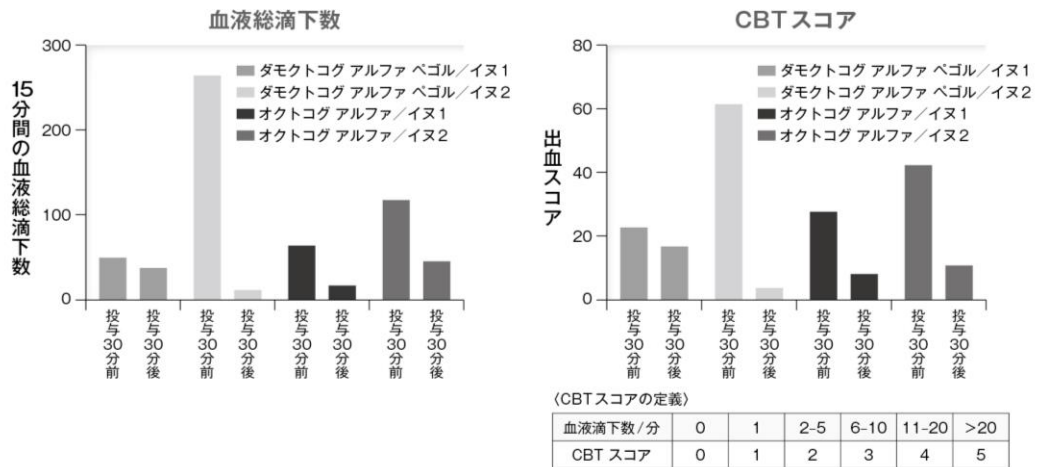
方法：ナীব血友病Aイヌ（各群2匹）に、ダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファ 50 IU/kgを静脈内投与し、投与前後30分に爪切断後の失血量を15分間測定し、血液総滴下数から爪上皮出血時間（CBT）及びCBTスコアを算出して急性止血効果を評価した。

結果：ダモクトコグ アルファ ペゴル投与群、オクトコグ アルファ投与群ともに、失血量がそれぞれ減少し、CBTスコアのベースライン値には個体間のばらつきがみられるものの、ダモクトコグ アルファ ペゴルはオクトコグ アルファと同様にCBTスコアを改善し、爪上皮出血に対する急性止血効果が確認された。

IU：国際単位

VI. 薬効薬理に関する項目

血友病Aイヌ爪上皮出血モデルにおける急性止血効果



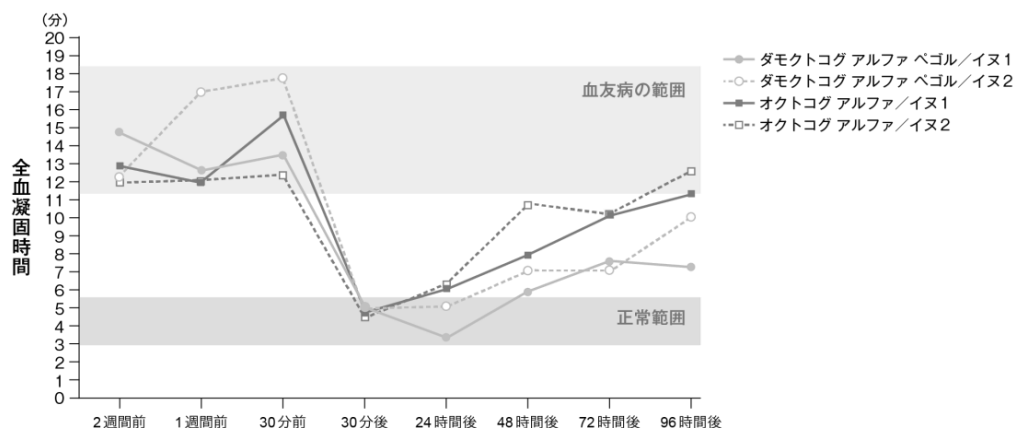
・出血抑制効果/止血効果の持続

方法：ナীব血友病Aイヌ（各群2匹）にダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファを50 IU/kg静脈内投与（Day 1）し、投与後0.25～96時間まで全血凝固時間（WBCT）を測定した。

結果：ダモクトコグ アルファ ペゴル及びオクトコグ アルファのいずれにおいても投与30分後にはWBCTが正常化し、止血効果が認められた。その後、オクトコグ アルファを投与したイヌのWBCTは96時間までに血友病レベルまで戻ったのに対し、ダモクトコグ アルファ ペゴルを投与したイヌでは少なくとも96時間まで部分的改善が持続していたことから、ダモクトコグ アルファ ペゴルによる止血効果は、オクトコグ アルファよりも長時間持続することが示唆された。

IU：国際単位

血友病Aイヌにおけるダモクトコグ アルファ ペゴル及びオクトコグ アルファ投与後の全血凝固時間



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

参考：本剤電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」

7.1 体重 1kg 当たり 1 国際単位 (IU) の本剤を投与することにより、血漿中の血液凝固第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。

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

7.2 出血時に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

出血時における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な第Ⅷ因子レベル (% 又は IU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
軽度： 初期の関節内出血、 軽度の筋肉内出血、 軽度の口腔内出血等	20-40	24-48時間ごと	出血症状消失まで
中等度： より広範な関節内出血、 筋肉内出血、血腫等	30-60	24-48時間ごと	出血症状消失まで
重度： 頭蓋内出血、腹腔内出血、 胸腔内出血、消化管出血、 中枢神経系の出血、咽頭後隙/ 後腹膜又は腸腰筋鞘の出血、 生命を脅かす出血等	60-100	8-24時間ごと	出血症状消失まで

7.3 周術期に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル (% 又は IU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
小手術： 抜歯等	30-60 (術前術後)	24時間ごと	最低1日、必要に応じ治癒するまで
大手術： 頭蓋内手術、腹腔内手術、 胸腔内手術、人工関節置換術等	80-100 (術前術後)	12-24時間ごと	十分な創傷治癒まで、その後、少なくともさらに7日間、第Ⅷ因子レベルを30-60% (IU/dL) に維持する

VII. 薬物動態に関する項目

参考：本剤単回投与後の血漿中FVIII活性推移に関するシミュレーション結果（母集団薬物動態モデル）⁸⁾

試験13401（第I相試験）及び試験13024（第II/III相試験）の145例（12～62歳）を用いた母集団薬物動態モデルに基づき、本剤60 IU/kg投与後の各閾値以上の血漿中FVIII活性が維持される時間及び各時点の血漿中FVIII活性を推定した結果、約50%の患者において1 IU/dL以上の血漿中FVIII活性が5日間以上維持されることに加え、一部の患者では7日間以上維持することが示唆された。

本剤60 IU/kg単回投与後にFVIII活性を維持する期間

FVIII活性1%以上を維持した期間	5.3日 (3.4-8.0)
FVIII活性3%以上を維持した期間	4.2日 (2.7-6.3)
FVIII活性5%以上を維持した期間	3.6日 (2.3-5.5)

中央値（5パーセンタイル～95パーセンタイル）

本剤60 IU/kg単回投与後のFVIII活性推定値

投与72時間後	9.4 IU/dL (1.8-24.8)
投与96時間後	3.5 IU/dL (0.4-13.3)
投与120時間後	1.3 IU/dL (0.1-7.1)
投与168時間後	0.2 IU/dL (0-1.9)

中央値（5パーセンタイル～95パーセンタイル）

注意）本剤の承認1回用量は通常10～30 IU/kg、定期的に投与する場合30～60 IU/kgである。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

外国人患者における本剤とオクトコグ アルファ（製品名 コージネイトFS：販売終了）の薬物動態の比較

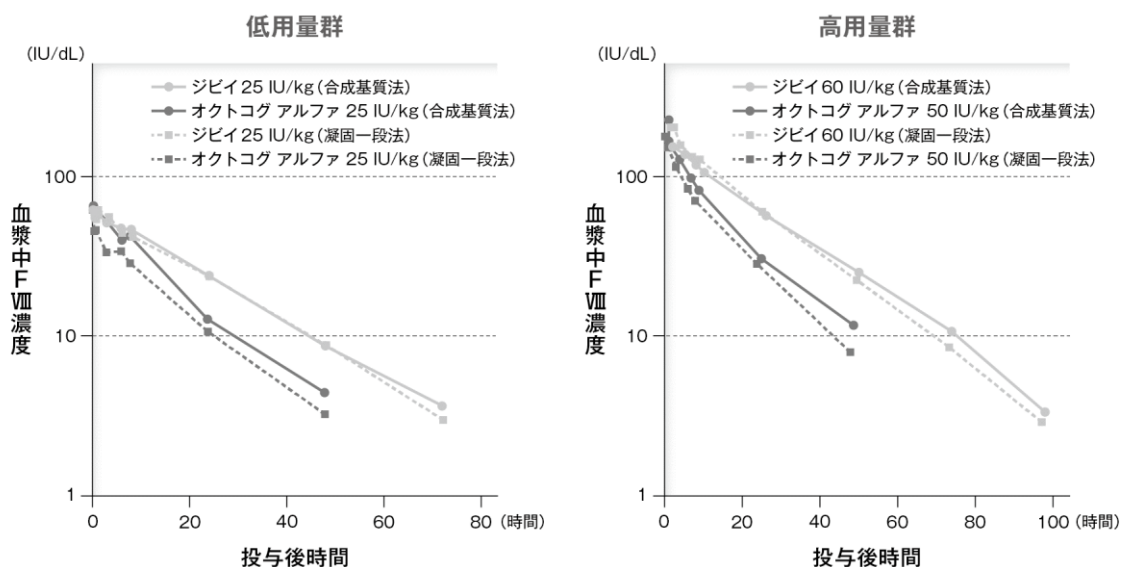
<単回投与時>

18～65歳の治療歴のある外国人重症血友病A患者（FVIII活性：1%未満）14例を対象とした第I相試験（試験13401）において、オクトコグ アルファ25 IU/kg（低用量群：7例）又は50 IU/kg（高用量群：7例）を単回静脈内投与後、48時間のPK評価を実施し、3日間以上の休薬期間後、それぞれ本剤25 IU/kg（低用量群）又は60 IU/kg（高用量群）の単回静脈内投与後168時間のPK評価を実施した。PK評価では、投与前、投与終了0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72、96～144、168時間後（オクトコグ アルファでは投与後48時間まで）に採血し、合成基質法及び凝固一段法で測定した。

血漿中FVIII活性の推移は、低用量群（左下図）及び高用量群（右下図）ともに、投与後3時間より後では本剤が高値であった。また、オクトコグ アルファと比較した本剤の薬物動態パラメータは、用量及び測定法にかかわらず、クリアランス（CL）が低く、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が長く（1.32～1.48倍）、 AUC_{norm} が高値（1.41～1.79倍）であったことから、本剤の血漿中FVIII活性は、より長時間にわたって維持されることが示唆された¹⁾。

なお、本剤25 IU/kg又は60 IU/kgを単回静脈内投与後の、最高血漿中FVIII活性到達時間の中央値は投与終了後15～30分であった（合成基質法及び凝固一段法）。

本剤及びオクトコグ アルファ単回投与時の血漿中FVIII活性の推移（外国人データ）



幾何平均値 (各群 n=7、ただしオクトコグ アルファ 25 IU/kg [凝固一段法] のみ n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

本剤及びオクトコグ アルファ単回投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

合成基質法

パラメータ（単位）	オクトコグ アルファ 25 IU/kg ^{※1} (n=6) ^{※2}	本剤 25 IU/kg ^{※1} (n=7)	オクトコグ アルファ 50 IU/kg ^{※1} (n=7)	本剤 60 IU/kg ^{※1} (n=7)
t _{1/2} (h)	12.9 (30.1)	18.2 (22.6)	13.0 (16.7)	18.5 (15.2)
AUC (IU・h/dL)	1,110 (49.4)	1,580 (28.7)	2,500 (36.7)	4,330 (32.7)
AUC _{norm} (kg・h/dL)	44.3 (49.5)	61.3 (29.3)	50.0 (36.7)	72.1 (32.7)
CL (dL/h/kg)	0.0226 (49.5)	0.0163 (29.3)	0.0200 (36.7)	0.0139 (32.7)
C _{max} (IU/dL)	69.6 (28.4)	63.7 (14.1)	229 (30.2)	172 (25.3)
C _{max, norm} (kg/dL)	2.78 (28.3)	2.48 (16.0)	4.57 (30.1)	2.87 (25.2)
MRT _{IV} (h)	18.5 (30.2)	26.1 (23.2)	17.8 (18.5)	27.4 (15.8)
V _{ss} (dL/kg)	0.418 (29.8)	0.425 (11.9)	0.355 (26.1)	0.380 (19.8)

幾何平均値（%CV）

t_{1/2}：消失半減期、AUC：投与0時間から無限大時間までのFVIII活性－時間曲線下面積、AUC_{norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC、CL：クリアランス、C_{max}：最高血漿中FVIII活性、C_{max, norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したC_{max}、MRT_{IV}：静脈内投与時の平均滞留時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

※1：オクトコグ アルファの血漿中FVIII活性は投与後48時間、本剤の血漿中FVIII活性は投与後168時間まで測定した。

※2：C_{max}及びC_{max, norm}はn=7

凝固一段法

パラメータ（単位）	オクトコグ アルファ 25 IU/kg ^{※1} (n=5) ^{※2}	本剤 25 IU/kg ^{※1} (n=7)	オクトコグ アルファ 50 IU/kg ^{※1} (n=7)	本剤 60 IU/kg ^{※1} (n=7)
t _{1/2} (h)	13.4 (36.7)	19.1 (49.4)	12.6 (14.3)	16.6 (7.87)
AUC (IU・h/dL)	848 (60.5)	1,550 (35.3)	2,130 (18.8)	4,400 (20.9)
AUC _{norm} (kg・h/dL)	33.8 (60.6)	60.4 (37.8)	42.5 (18.8)	73.4 (20.9)
CL (dL/h/kg)	0.0296 (60.6)	0.0166 (37.9)	0.0235 (18.8)	0.0136 (20.9)
C _{max} (IU/dL)	57.4 (36.7)	68.7 (15.5)	210 (18.2)	247 (46.1)
C _{max, norm} (kg/dL)	2.29 (36.5)	2.67 (17.8)	4.19 (18.1)	4.12 (46.1)
MRT _{IV} (h)	19.0 (36.6)	26.8 (41.4)	16.9 (15.8)	23.5 (6.67)
V _{ss} (dL/kg)	0.561 (36.9)	0.444 (12.3)	0.397 (18.6)	0.320 (19.3)

幾何平均値（%CV）

t_{1/2}：消失半減期、AUC：投与0時間から無限大時間までのFVIII活性－時間曲線下面積、AUC_{norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC、CL：クリアランス、C_{max}：最高血漿中FVIII活性、C_{max, norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したC_{max}、MRT_{IV}：静脈内投与時の平均滞留時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

※1：オクトコグ アルファの血漿中FVIII活性は投与後48時間、本剤の血漿中FVIII活性は投与後168時間まで測定した。

※2：C_{max}及びC_{max, norm}はn=6

VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時における本剤とオクトコグ アルファの薬物動態パラメータの比^{※1}（外国人データ）

	合成基質法		凝固一段法	
	低用量群	高用量群	低用量群	高用量群
t _{1/2} (h)	1.43 (1.29-1.59)	1.42 (1.31-1.55)	1.48 (1.25-1.75)	1.32 (1.16-1.51)
AUC _{norm} (kg·h/dL)	1.41 (1.19-1.67)	1.44 (1.28-1.63)	1.79 (1.42-2.25)	1.73 (1.45-2.05)

AUC_{norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC

※1：薬物動態パラメータの幾何平均値の比＝本剤/オクトコグ アルファ（90%信頼区間）

注意）本剤の承認1回用量は通常10～30 IU/kg、定期的に投与する場合30～60 IU/kgである。

<反復投与時>

上記の外国人第I相試験（試験13401；外国人患者における本剤とオクトコグ アルファの薬物動態の比較）において、単回静脈内投与後168時間までのPK評価後、本剤の反復静脈内投与（単回投与を含めて25 IU/kgを週2回8週間又は60 IU/kgを週1回8週間投与）を行い、最終日に同様の条件にて再度PK評価を実施して単回静脈内投与時と比較した。

本剤の単回投与時と反復投与時の薬物動態特性に大きな差は認められなかった¹⁾。

本剤の単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

合成基質法

	本剤25 IU/kg		本剤60 IU/kg	
	単回静脈内投与 (n=7)	反復静脈内投与 (n=7)	単回静脈内投与 (n=7)	反復静脈内投与 (n=7)
t _{1/2} (h)	18.2 (13.7-28.1)	18.6 (12.1-30.0)	18.5 (15.1-23.4)	19.5 (15.0-25.6)
AUC (IU·h/dL)	1,580 (1,280-2,820)	2,040 (1,450-3,310)	4,330 (3,090-8,580)	4,720 (3,310-7,590)
AUC _{norm} (kg·h/dL)	61.3 (51.1-113)	81.4 (57.8-133)	72.1 (51.4-143)	78.5 (55.2-126)
CL (dL/h/kg)	0.0163 (0.009-0.020)	0.0123 (0.008-0.017)	0.0139 (0.007-0.019)	0.0127 (0.008-0.018)
C _{max} (IU/dL)	63.7 (53.2-80.3)	79.8 (62.0-92.9)	172.0 (125-245)	184.7 (139-243)
C _{max, norm} (kg/dL)	2.48 (2.10-3.21)	3.19 (2.48-3.72)	2.87 (2.09-4.09)	3.07 (2.32-4.05)
V _{ss} (dL/kg)	0.425 (0.352-0.500)	0.334 (0.304-0.401)	0.380 (0.252-0.450)	0.34 (0.256-0.407)

幾何平均値（範囲）

t_{1/2}：消失半減期、AUC：投与0時間から無限大時間までのFVIII活性－時間曲線下面積、AUC_{norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC、CL：クリアランス、C_{max}：最高血漿中FVIII活性、C_{max, norm}：体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したC_{max}、V_{ss}：定常状態における分布容積

VII. 薬物動態に関する項目

凝固一段法

	本剤25 IU/kg		本剤60 IU/kg	
	単回静脈内投与 (n=7)	反復静脈内投与 (n=7)	単回静脈内投与 (n=7)	反復静脈内投与 (n=7)
t _{1/2} (h)	19.1 (13.5-49.7)	19.3 (12.7-36.5)	16.6 (15.3-19.2)	19.4 (15.9-29.3)
AUC (IU・h/dL)	1,550 (1,150-3,020)	2,010 (1,390-3,520)	4,400 (3,350-6,520)	4,630 (3,310-6,600)
AUC _{norm} (kg・h/dL)	60.4 (43.2-121)	80.2 (55.1-141)	73.4 (55.8-109)	76.9 (55.1-110)
CL (dL/h/kg)	0.0166 (0.008-0.023)	0.0125 (0.007-0.018)	0.136 (0.009-0.018)	0.0130 (0.009-0.018)
C _{max} (IU/dL)	68.7 (58.8-90.4)	95.5 (66.5-156)	247 (155-402)	235 (161-338)
C _{max, norm} (kg/dL)	2.67 (2.21-3.63)	3.82 (2.66-6.28)	4.12 (2.58-6.68)	3.91 (2.68-5.63)
V _{ss} (dL/kg)	0.444 (0.364-0.530)	0.339 (0.233-0.458)	0.320 (0.230-0.418)	0.330 (0.274-0.410)

幾何平均値 (範囲)

t_{1/2} : 消失半減期、AUC : 投与0時間から無限大時間までのFVIII活性-時間曲線下面積、AUC_{norm} : 体重あたりの投与量 (IU/kg) で標準化したAUC、CL : クリアランス、C_{max} : 最高血漿中FVIII活性、C_{max, norm} : 体重あたりの投与量 (IU/kg) で標準化したC_{max}、V_{ss} : 定常状態における分布容積

注意) 本剤の承認1回用量は通常10~30 IU/kg、定期的に投与する場合30~60 IU/kgである。

日本人重症血友病A患者における薬物動態パラメータ

国際共同試験 (試験13024) における12歳以上の治療歴のある重症血友病A患者 (FVIII活性が1%未満) を対象に、本剤 (60 IU/kg) を単回静脈内投与した際の日本人集団及び全体集団における薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁹⁾。

本剤単回投与時の薬物動態パラメータ (合成基質法)

	日本人 (n=4)	全体 (n=22)
生体内回収率 (kg/dL) ※1	2.80±0.24※2 (2.30-3.16)	2.67±0.54※2 (1.32-4.48)
AUC (IU・h/dL)	3,210/17.4 (2,660-3,960)	3,710/33.8 (2,060-6,540)
t _{1/2} (h)	16.3/18.3 (14.6-21.4)	17.1/27.1 (9.44-24.3)
V _{ss} (dL/kg)	0.424/8.1 (0.394-0.463)	0.391/16.3 (0.281-0.546)
CL (dL/h/kg)	0.0183/17.2 (0.0145-0.0208)	0.0160/33.7 (0.0091-0.0283)

生体内回収率は算術平均±SD (範囲)、その他は幾何平均/%CV (範囲)

ノンコンパートメント解析

※1 : 生体内回収率 (kg/dL) = [投与後のFVIII活性 (IU/dL) - 投与前のFVIII活性 (IU/dL)] × 体重 (kg) / 投与量 (IU)

※2 : 反復投与後の結果も含む (日本人 : n=11、全体 : n=131)

注意) 本剤の承認1回用量は通常10~30 IU/kg、定期的に投与する場合30~60 IU/kgである。

VII. 薬物動態に関する項目

生体内回収率〔試験13401（海外データ）、試験13024（国際共同試験）〕

重症血友病A患者14例（低用量群7例、高用量群7例）を対象に実施した海外第I相臨床試験（試験13401）における本剤の生体内回収率は、第5回（第0週）、12回（第4週）及び13回（第8週）の来院時で、低用量群では2.13～2.77 kg/dL（合成基質法）及び2.21～3.26 kg/dL（凝固一段法）、高用量群では2.61～2.97 kg/dL（合成基質法）及び3.38～3.70 kg/dL（凝固一段法）と各測定時点で大きな変化はみられなかった¹⁾。

国際共同第II/III相臨床試験（試験13024）の主試験では、全患者の生体内回収率の平均値（範囲）が、合成基質法で2.67（1.32～4.48）kg/dL、凝固一段法で2.93（1.23～4.90）kg/dLであった。測定方法にかかわらず来院時点及び投与群間で同様であった⁹⁾。（方法等の詳細は「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度 外国人患者における本剤とオクトコグアルファの薬物動態の比較」「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1)有効性検証試験」の項参照）

生体内回収率（試験13401：海外データ）

	第5回来院 (N=7)	第12回来院 (N=7)	第13回来院 (N=7)	全体の平均値 (N=42)
測定法：合成基質法				
低用量群	2.13 (1.36-2.71)	2.63 (1.94-3.44)	2.77 (2.27-3.18)	2.65 (1.36-4.35)
高用量群	2.61 (2.04-3.94)	2.81 (1.72-4.35)	2.97 (2.30-4.02)	
測定法：凝固一段法				
低用量群	2.21 (1.13-2.89)	3.26 (2.48-5.15)	3.08 (2.24-3.82)	3.20 (1.13-5.96)
高用量群	3.70 (2.55-5.96)	3.60 (2.36-5.33)	3.38 (2.33-4.50)	

平均値（範囲）：単位 kg/dL 第5回：第0週、第12回：第4週、第13回：第8週

低用量群：本剤25 IU/kgを週2回8週間投与、高用量群：本剤60 IU/kgを週1回8週間投与

生体内回収率は、投与終了30分後の血漿中FVIII活性値からベースライン時のFVIII活性値を減じ、投与量 [IU/kg] で除した値

生体内回収率（試験13024：日本人を含む国際共同試験データ）

出血時補充療法 (N=20)			定期補充療法 (N=112)			合計 (N=132)		
ベース ライン	終了時	全体	ベース ライン	終了時	全体	ベース ライン	終了時	全体
測定法：合成基質法								
(n=20)	(n=16)	(n=20)	(n=105)	(n=107)	(n=111)	(n=125)	(n=123)	(n=131)
2.589	2.777	2.671	2.636	2.741	2.675	2.628	2.746	2.674
[1.54 -3.69]	[1.88 -4.00]	[1.87 -3.85]	[0.65 -6.28]	[0.07 -4.42]	[1.32 -4.48]	[0.65 -6.28]	[0.07 -4.42]	[1.32 -4.48]
測定法：凝固一段法								
(n=20)	(n=16)	(n=20)	(n=110)	(n=107)	(n=112)	(n=130)	(n=123)	(n=132)
2.826	3.037	2.978	2.814	3.082	2.924	2.816	3.076	2.933
[1.49 -4.90]	[1.86 -4.34]	[1.68 -4.90]	[0.26 -5.29]	[0.96 -5.41]	[1.23 -4.78]	[0.26 -5.29]	[0.96 -5.41]	[1.23 -4.90]

上段：（症例数）、中段：平均値、単位 kg/dL、下段：〔範囲〕、単位 kg/dL

注意）本剤の承認1回用量は通常10～30 IU/kg、定期的に投与する場合30～60 IU/kgである。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

12歳以上の日本人及び外国人の治療歴のある重症血友病A患者（FVIII活性が1%未満）を対象に、本剤（25～60 IU/kg）を単回静脈内投与した際のクリアランス（CL）の幾何平均値（%CV）は、0.0150 dL/h/kg（31.6%）であった⁸⁾。

(5) 分布容積

12歳以上の日本人及び外国人の治療歴のある重症血友病A患者（FVIII活性が1%未満）を対象に、本剤（25～60 IU/kg）を単回静脈内投与した際の分布容積（ V_{ss} ）の幾何平均値（%CV）は、0.376 dL/kg（15.9%）であった⁸⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

試験13401（第I相試験）及び試験13024（第II/III相試験）の145例（12～62歳）を用いた母集団薬物動態解析⁸⁾における共変量探索の結果、クリアランス（CL）及び中心コンパートメントの分布容積（ V_c ）に対する除脂肪体重（LBW）、並びにCLに対するベースラインのvon Willebrand因子（VWF）が有意な共変量としてモデルに組み込まれた。CL及び V_c の個体間変動には、主として体格（LBW）が影響していたことから、体重に基づいて投与量を設定することにより、血漿中FVIII活性の個体間変動を十分に小さくできることが示唆された。

4. 吸収

該当しない（本剤は静脈内注射のため）

VII. 薬物動態に関する項目

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

該当資料なし

本剤は、PEG化BDD-rFVIIIであることから、肝薬物代謝酵素による代謝を受けないと考えられる。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

11. その他
該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

【解説】

一般的な注意事項として記載した。

8. 重要な基本的注意

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。

【解説】

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験13024）において、本剤を大手術時の止血管理に使用した14例中2例に、本剤投与に関連した血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）に対する低力価（5 BU/mL未満）のインヒビター発生が報告された。1例は試験組入れ前からのインヒビター保有患者で、もう1例は一過性のインヒビター陽性であった。

本剤を投与しても期待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. 重要な基本的注意

8.3 目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルに達していることを確認するため、必要に応じ血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。本剤投与後に血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する場合は、最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。

【解説】

血液凝固第Ⅷ因子レベルが目標に達していることを確認するために、必要に応じてモニタリングを行うが、凝固一段法で測定する場合、使用する活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬によっては、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。不適切なaPTT試薬を用いることによって適切な治療が行われず、過少投与による重篤な出血や過量投与による血栓塞栓性の副作用等が発生する可能性があることから記載した。最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.4 本剤の臨床試験において、抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている。いずれも本剤投与開始初期に認められていることから、本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと。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、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、有効性の欠如が疑われたときには、過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。

【解説】

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験15912、主試験及びパート2）において、6歳未満の患者44例中10例で投与初期に抗PEG抗体産生を伴った有効性の欠如が報告され、このうち3例では過敏症の発現も認められた。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等」の項参照）

一般的にPEG化することで修飾されたタンパク質に対する免疫原性は低下するが、PEGに対する抗体が産生される可能性があることが知られている。12歳以上の患者を対象とした試験13024では有効性の欠如の報告はなかったが、発現する可能性を完全には否定できないことから記載している。

8. 重要な基本的注意

8.5 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与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】

本剤は在宅自己注射されることが想定されるため、一般的な注意喚起を記載した。

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 マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者

【解説】

マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者への本剤投与により過敏症を起こす可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与によっても過敏症を起こす可能性があるため、慎重に投与すること。本剤の成分は以下のとおりとなっている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

参考：ジビイ静注用500・1000・2000・3000

販売名		ジビイ静注用（1バイアル中）			
		500	1000	2000	3000
有効成分	ダモクトコグ アルファ ペゴル （遺伝子組換え）	500 国際 単位	1000 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
添加剤	精製白糖	27 mg			
	L-ヒスチジン	8.4 mg			
	グリシン	59 mg			
	塩化ナトリウム	4.7 mg			
	塩化カルシウム水和物	1.0 mg			
	ポリソルベート80	216 µg			
	pH調整剤	適量			
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1シリンジ中 日本薬局方 注射用水 2.5 mL			

(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】

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

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者73例を対象とした臨床試験において、10例で本剤投与開始初期（4曝露日以内）に抗PEG抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている¹⁰⁾。

【解説】

12歳未満の小児は申請効能・効果外であることから記載している。治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験15912、主試験及びパート2）において、6歳未満の患者で投与初期に抗PEG抗体との関連が疑われる有効性の欠如が10例で認められ、そのうち3例では過敏症の発現も認められた。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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】

一般に高齢者では生理機能が低下していると考えられることから、高齢者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分考慮した上で慎重な投与を行うこと。

7. 相互作用

設定されていない

(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）

胸部圧迫感、めまい、低血圧、悪心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。

【解説】

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験13024）では、「重大な副作用」に相当する副作用は報告されていないが、発現の可能性は否定できないことから、記載した。なお、治療歴のある18歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験13401）、治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験15912）においても、アナフィラキシーは報告されていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	5%未満	頻度不明
胃腸障害	腹痛	悪心、嘔吐
一般・全身障害		発熱
注射部位反応	そう痒感	
過敏症	知覚異常、潮紅、発疹、息切れ	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	味覚異常
精神障害	不眠症	
呼吸器、胸郭 および縦隔障害		咳嗽
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑、そう痒症	紅斑、発疹、丘疹性皮疹
その他		インヒビターの発現

【解説】

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験13024）において発現した副作用（主試験及び継続投与期間の併合解析）のうち、Company Core Data Sheet（CCDS）に記載がある症状をその発現頻度に基づいて分類記載した。なお、発現した副作用のうち、「穿刺部位そう痒感」については、注射部位反応の症状として「そう痒感」とした。「過敏症」については、報告された2例の副作用の経過で記述されている症状のうち、一般的な事象として報告されることが多いと考えられる症状を除いて過敏症の症状として記載した。また、CCDSに記載があるもののうち、本試験では報告されていない事象を頻度不明として記載した。「インヒビターの発現」についても試験13024のパートBで報告されていることから、頻度不明として記載した。

<副作用頻度一覧表等>

承認時までの臨床試験副作用発現頻度

12～65歳の治療歴のある重症血友病A患者を対象とした海外臨床試験（第Ⅰ相臨床試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（主試験及び継続投与期間〔2015年1月9日データカットオフ〕のパートA）において、安全性評価対象148例（日本人11例を含む）中15例（10.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT増加、関節痛及び頭痛 各2例（1.4%）で、その他の事象はいずれも1例のみの発現であった。なお、日本人集団で認められた副作用は、1例（9.1%）に発現した動悸のみであった。（承認時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現頻度

	発現例数 (%)		
	試験13401 (n=14)	試験13024 (n=134)	合計 (n=148)
全副作用発現例数 (%)	0 (0)	15 (11.2)	15 (10.1)
副作用の種類			
血液およびリンパ系障害	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
血小板減少症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
心臓障害	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
動悸	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸障害	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
腹痛	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
口内乾燥	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
血管穿刺部位そう痒感	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
脂肪肝	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
免疫系障害	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
薬物過敏症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
過敏症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
過量投与	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
臨床検査	0 (0)	3 (2.2)	3 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
肝機能検査値上昇	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	4 (3.0)	4 (2.7)
関節痛	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
背部痛	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
筋骨格不快感	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
神経系障害	0 (0)	3 (2.2)	3 (2.0)
浮動性めまい	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
頭痛	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
感覚障害	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
不眠症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
思考異常	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸困難	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	2 (1.5)	2 (1.4)
多形紅斑	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
そう痒症	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)

MedDRA Ver. 19.0にて集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

大手術時の副作用発現頻度

試験13024パートB（主試験/継続組入期間）結果

	合計 (n=19)
全副作用発現例数 (%)	3 (15.8)
副作用の種類	
心臓障害	1 (5.3)
頻脈	1 (5.3)
免疫系障害	1 (5.3)
薬物過敏症	1 (5.3)
臨床検査	2 (10.5)
抗第Ⅷ因子抗体陽性	2 (10.5)
ヘモグロビン減少	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
皮下出血	1 (5.3)
血管障害	1 (5.3)
血腫	1 (5.3)

MedDRA Ver. 18.0にて集計

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

<参考> 出典：製造販売承認申請時資料

本剤1回当たりの投与量が6,000 IUを超え、重篤な副作用として過量投与（12,500 IUの投与を受けた1例）が報告されている（予定投与量は4,500 IU）。過量投与に関連した症状は報告されず、施設での臨床検査の結果からはこの過量投与を確認できなかった。

その他、本剤1回当たりの投与量が6,000 IUを超える過量投与が3例報告されている（1例：12,000 IUを3回及び8,000 IUを1回投与、1例：7,000 IUを2回投与、1例：7,000 IUを1回投与）。この3例には過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、泡立てないようにバイアルを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 他剤と混合しないこと。
- 14.1.4 溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを用いること。
- 14.1.5 一度溶解したものは室温で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。
- 14.1.6 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。本剤は保存剤が含有されていない。

【解説】

- 14.1.1 溶解液が低温のまま調製し、注射した場合、注射部位の疼痛、血管痛などの事象を起しやすいため、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 本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。
- 14.1.3 他剤との混注や配合変化に関するデータはないが、配合変化が起こる可能性や、効果に影響する可能性があるため、他の製剤との混注は行わないこと。
- 14.1.4 溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを使用すること。なお、フィルターが内蔵されているフィルター一体型デバイスを使用して溶解した場合には、改めてフィルターのあるセットを用いる必要はない。
- 14.1.5 溶解後、すぐに使用できない場合は上記に従い、汚染に十分注意して保存すること。
- 14.1.6 使用後の残液は溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性があるので、使用しないこと。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 溶解時に不溶物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 凍結した溶液は使用しないこと。

【解説】

- 14.2.1 本剤の溶解後の液は無色澄明である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないこと。
- 14.2.2 溶解後に凍結した場合、凍結により成分が変化している可能性、また、凍結により溶液、容器が膨張し、容器の破損による溶液の汚染が起きている可能性があるため、使用しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 患者が家庭で保管する場合においても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。この場合には、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 光の影響を避けるため、薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 14.3.3 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 14.3.4 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【解説】

- 14.3.1 本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で保存」であるが、家庭で保存する場合は上記の方法で保存することができる。保存期間は、本剤の長期安定性試験により安定性が確認された期間を設定しているが、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されていないので、温度の変化が安定性に影響を与える可能性がある。室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないよう、指導すること。
- 14.3.2 本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存すること。
- 14.3.3 家庭での保管に際しては、小さな子供の手の届かないところに保管するなどして、患者及び保護者以外の家族に誤って使用されないよう、十分注意すること。
- 14.3.4 本剤にはバイアルアダプター、翼付針等の医療機器が添付されている。適切な廃棄方法を患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【解説】

本剤はvon Willebrand因子を含まず、von Willebrand病は適応ではない。

(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¹¹⁾

該当資料なし

遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子 (rFⅧ) 及びポリエチレングリコール (PEG) は、広範な非臨床試験成績と市販後の臨床経験を有するよく知られた分子であり、いずれも中枢及び末梢神経系、心血管系、呼吸器系等生命維持に重要な器官系に対して影響をおよぼさないことから、日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドラインS6 (R1) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、ダモクトコグ アルファ ペゴルに関する独立した安全性薬理試験は実施していない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹²⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (系統、性別)	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg)
ラット (Sprague-Dawley、雄)	静脈内	0、800、4,000	4,000
ウサギ (ニュージーランド白色、雄)	静脈内	0、400、4,000	4,000

ダモクトコグ アルファ ペゴルを雄性ラット (1群10匹) 及び雄性ウサギ (1群6匹) に最高臨床用量 (60 IU/kg) の67倍 (4,000 IU/kg) までの用量で単回静脈内投与し毒性を評価したところ、検討した最高用量 (4,000 IU/kg) まで忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統、性別)	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg)
ラット (Sprague-Dawley、雄)	2週間*	静脈内	0、75、750、2,250	2,250
ラット (Sprague-Dawley、雌)	2週間*	静脈内	0、75、750、2,250	2,250
ウサギ (ニュージーランド白色、雄)	2週間*	静脈内	0、75、750、2,250	2,250

※：1日おきに2週間投与 (投与回数7回)。その後、4週間の回復期間を設けた。

ダモクトコグ アルファ ペゴルを雄性ラット (1群10匹、回復群5匹)、雌性ラット (1群10匹、回復群5匹) 及び雄性ウサギ (1群6匹、回復群3匹) に最高臨床用量の38倍 (2,250 IU/kg) までの用量で1日おきに2週間反復静脈内投与 (計7回) し毒性を評価したところ、検討した最高用量 (2,250 IU/kg) まで忍容性は良好であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

ダモクトコグ アルファ ペゴルは内因性凝固因子の類似化合物であるため、遺伝毒性試験は必要とされないことから、ダモクトコグ アルファ ペゴルに関する遺伝毒性試験は実施していない

IX. 非臨床試験に関する項目

[ICH S6 (R1) ガイドライン]。

[参考: *in vitro* 及びラット] 分子内のPEG部分 (PEG-60-マレイミド-システイン) について評価するために、*in vitro* Ames試験 (ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験)、L5178Y細胞を用いた*in vitro* マウスリンフォーマ試験及び雄ラットにおける*in vivo* 小核試験を実施したが、いずれの結果からも遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

FVIIIは補充たん白質であることから、ダモクトコグ アルファ ペゴルのがん原性試験は実施していない [ICH S6 (R1) ガイドライン]。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の理由から生殖発生毒性試験は実施していない [ICH S6 (R1) ガイドライン]。

- ①本剤を使用する患者集団は男性が圧倒的多数を占める。
- ②市販されているFVIII製剤の臨床経験から、rFVIIIに発生、受胎能、及び生殖に対する影響がないことが示されている。
- ③雄ラット及び雄ウサギにおける本剤の単回及び反復投与毒性試験において、投与に関連した雄生殖器に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (ラット、ウサギ)

単回投与毒性試験 (IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験) 及び反復投与毒性試験 (IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験) において、試験期間を通しての臨床観察及びその後の剖検時の病理組織学的検査で注射部位を評価したところ、局所刺激性を示す所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

<免疫原性試験 (マウス) >

血友病Aマウスに本剤13、52、200 IU/kg又はオクトコグ アルファ52、200 IU/kgを5回 (週1回) 反復静脈内投与したとき、ダモクトコグ アルファ ペゴルにより産生された抗FVIII結合抗体及び中和抗体はオクトコグ アルファにより産生される量と比較して少なかった。

<*in vitro* 補体活性化試験>

20例の健康若年男性提供者から得た血清に、ダモクトコグ アルファ ペゴル 3又は30 IU/mLを37°Cで60分間曝露し、活性化補体C3a及びsC5b-9の形成をELISAで測定したところ、20例の血清のいずれにおいてもダモクトコグ アルファ ペゴルは補体活性化を誘発しなかった。

<*in vitro* 組織交差反応性試験>

正常ヒト組織 (大脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓) の凍結切片に、ダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファを2段階の濃度 (0.2 µg/mL又は1.0 µg/mL) でインキュベートし、マウス抗ヒトFVIII抗体及びビオチン化抗マウスIgG二次抗体により免疫組織学的に組織結合特異性を評価したところ、ダモクトコグ アルファ ペゴルの結合の分布及び強度はオクトコグ アルファと同程度であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） 生物由来成分

2. 有効期間

24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

その他の患者向け資材：ジビイ[®]静注用をご使用になる患者さんとご家族へ

(バイエル薬品株式会社 患者向けホームページ

ヘモフィリア・ヴィレッジ <https://www.hemophilia.jp/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018年8月29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

製造販売承認年月日：2018年9月21日

承認番号：ジビイ静注用500 23000AMX00827000

ジビイ静注用1000 23000AMX00828000

ジビイ静注用2000 23000AMX00829000

ジビイ静注用3000 23000AMX00830000

薬価基準収載年月日：2018年11月20日

販売開始年月日：2019年2月12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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2018年9月21日～2026年9月20日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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（13桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジビイ静注用 500	6343453D1020	6343453D1020	1265804010101	622658001
ジビイ静注用 1000	6343453D2027	6343453D2027	1265811010101	622658101
ジビイ静注用 2000	6343453D3023	6343453D3023	1265828010101	622658201
ジビイ静注用 3000	6343453D4020	6343453D4020	1265835010101	622658301

14. 保険給付上の注意

電子添文に「25. 保険給付上の注意」は設定されていない。

（平成30年11月19日 保医発1119 第4号 4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について）

- 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の製品であるため、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。

血友病治療に伴う医療費については、通常の医療保険に加えて、国や自治体の定める「特定疾病療養受療証」、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（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）」が利用できる。

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある重症血友病A患者を対象として薬物動態を検討した海外第 I 相臨床試験] (CTD2.7.6.1*) [Coyle TE, et al.: J Thromb Haemost. 2014; 12(4): 488-496]	24843882	B098340 B125953
2)	バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (主試験)] (CTD2.7.6.2*) [Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15(3): 411-419]	27992112	B125954 B125964
3)	バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (継続投与期間)] (CTD2.7.6.4*) [Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): e347-e356]	33818853	B125955 B143828
4)	バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (主試験及び継続投与期間2015年1月9日データカットオフの併合解析)] (CTD2.7.4.7*)	—	B136046
5)	バイエル薬品社内資料 [ウサギ、イヌ及びヒト希釈正常血漿の凝固に及ぼす影響] (CTD2.6.2.2.1.1*)	—	B125957
6)	バイエル薬品社内資料 [マウスにおける止血効果] (CTD2.6.2.2.2.2~3*)	—	B125952
7)	バイエル薬品社内資料 [イヌにおける止血効果] (CTD2.6.2.2.2.5*)	—	B125958
8)	バイエル薬品社内資料 [母集団薬物動態解析 (解析17395)] (2.7.2.3.3*)	—	B125961
9)	バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (主試験) 生体内回収率を含む] (CTD2.7.6.2*、2.7.3.3.2.6*)	—	B136045
10)	バイエル薬品社内資料 [臨床に関する概括評価 (その他の重要な有害事象)] (CTD2.5.5.3.3.3*)	—	B136044
11)	バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (CTD2.6.2.4*)	—	B125959
12)	バイエル薬品社内資料 [毒性試験] (CTD2.6.6.2~7*、2.6.6.8.2~4*、2.6.6.8.5.5*)	—	B125960

* : ジビイ 静注用2018年9月21日承認時評価資料

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国で2018年8月に承認を取得して以来、オーストリア、オランダ、デンマーク等世界27ヵ国で販売されている。(2022年8月現在)

米国における添付文書の概要 (2024年3月時点)

販 売 名	JIVI
会 社 名	Bayer HealthCare LLC
承 認 年 月 日	2018年8月29日
剤 形 ・ 含 量	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Jivi is available as lyophilized powder in single-use vials containing nominally 500, 1000, 2000, or 3000 IU (3).
効 能 又 は 効 果	INDICATIONS AND USAGE Jivi, antihemophilic factor (recombinant), PEGylated-aucl, is a recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate indicated for use in previously treated adults and adolescents (12 years of age and older) with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for: <ul style="list-style-type: none">• On-demand treatment and control of bleeding episodes• Perioperative management of bleeding• Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes (1) <u>Limitations of use</u> Jivi is not indicated for use in children < 12 years of age due to a greater risk for hypersensitivity reactions. (8.4) Jivi is not indicated for use in previously untreated patients (PUPs). Jivi is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.
用 法 及 び 用 量 (抜 粋)	DOSAGE AND ADMINISTRATION For intravenous use after reconstitution only. <u>Control of bleeding episodes and perioperative management (2.1)</u> <ul style="list-style-type: none">• Expected recovery: one unit per kilogram body weight of Jivi will increase the Factor VIII level by 2 international units per deciliter (IU/dL). Each vial of Jivi contains the labeled amount of recombinant Factor VIII in IU (3).• Required dose (IU) = body weight (kg) x desired Factor VIII rise (% of normal or IU/dL) x reciprocal of expected recovery (or observed recovery, if available).• Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg). <u>Routine prophylaxis (2.1)</u> <ul style="list-style-type: none">• The recommended initial regimen is 30–40 IU/kg twice weekly.• Based on the bleeding episodes:<ul style="list-style-type: none">• The regimen may be adjusted to 45–60 IU/kg every 5 days.• A regimen may be further individually adjusted to less or more frequent dosing.

XII. 参考資料

EUにおける添付文書の概要（2024年3月時点）

販 売 名	Jivi
会 社 名	Bayer AG
承 認 年 月 日	2018年11月22日
剤 形 ・ 含 量	Jivi 250 IU powder and solvent for solution for injection Jivi 500 IU powder and solvent for solution for injection Jivi 1000 IU powder and solvent for solution for injection Jivi 2000 IU powder and solvent for solution for injection Jivi 3000 IU powder and solvent for solution for injection
効 能 又 は 効 果	4.1 Therapeutic indications Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients ≥ 12 years of age with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).
用 法 及 び 用 量 (抜 粋)	4.2 Posology and method of administration <i>On demand treatment</i> The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 1.5-2.5 % of normal activity. The required dose of Jivi is determined using the following formula: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (% or IU/dL) x reciprocal of observed recovery (i.e. 0.5 for recovery of 2.0%). The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness required in the individual case. <i>Prophylaxis</i> All treatment decisions for identifying appropriate prophylactic treatment regimens should be guided by clinical judgement based on individual patient characteristics and treatment response. For prophylaxis the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Based on patient clinical characteristics the dose can also be 60 IU/kg every 7 days or 30-40 IU/kg two times per week (see sections 5.1 and 5.2). For overweight patients, the maximum dose per injection for prophylaxis should not be higher than approximately 6000 IU. <u>Method of administration</u> Jivi is for intravenous use. Jivi should be injected intravenously over a period of 2 to 5 minutes depending on the total volume. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level (maximal rate of injection: 2.5 mL/min).

XII. 参考資料

なお、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全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。通常、12歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重 1kg 当たり 1 国際単位 (IU) の本剤を投与することにより、血漿中の血液凝固第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。

$$\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \begin{array}{l} \text{血液凝固第Ⅷ因子} \\ \text{の目標上昇値} \\ \text{(\%又は IU/dL)} \end{array} \times 0.5 \text{ [(IU/kg) / (IU/dL)]}$$

7.2 出血時に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

出血時における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
軽度： 初期の関節内出血、 軽度の筋肉内出血、 軽度の口腔内出血等	20-40	24-48時間ごと	出血症状消失まで
中等度： より広範な関節内出血、 筋肉内出血、血腫等	30-60	24-48時間ごと	出血症状消失まで
重度： 頭蓋内出血、腹腔内出血、 胸腔内出血、消化管出血、 中枢神経系の出血、咽頭後隙/ 後腹膜又は腸腰筋鞘の出血、 生命を脅かす出血等	60-100	8-24時間ごと	出血症状消失まで

XII. 参考資料

7.3 周術期に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル (%又はIU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
小手術： 抜歯等	30-60 (術前術後)	24時間ごと	最低1日、必要に応じ治癒するまで
大手術： 頭蓋内手術、腹腔内手術、胸腔内手術、人工関節置換術等	80-100 (術前術後)	12-24時間ごと	十分な創傷治癒まで、その後、少なくともさらに7日間、第Ⅷ因子レベルを30-60% (IU/dL) に維持する

7.4 定期的な投与の用法・用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。
[17.1.1 参照]

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦への投与に関する情報>

日本の電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、EU添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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のみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

米国添付文書上の記載 (2024年3月時点)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with Jivi use in pregnant women to inform on drug-associated risk. Animal developmental and reproductive toxicity studies have not been conducted with Jivi. It is not known whether Jivi 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 defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

EU添付文書上の記載 (2024年3月時点)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and breast-feeding

Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.

XII. 参考資料

<授乳婦への投与に関する情報>

日本の電子添文に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.6 授乳婦」は設定されていない。米国添付文書、EU添付文書とは異なる。

米国添付文書上の記載（2024年3月時点）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of Jivi in human milk, the effects 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 Jivi and any potential adverse effects on the breastfed infant from Jivi or from the underlying maternal condition.

EU添付文書上の記載（2024年3月時点）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and breast-feeding

Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.

<小児等への投与に関する情報>

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。米国添付文書、EU添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者73例を対象とした臨床試験において、10例で本剤投与開始初期（4曝露日以内）に抗PEG抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている¹⁰⁾。

米国添付文書上の記載（2024年3月時点）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness in patients below the age of 12 have not been established.

Jivi is not indicated for use in previously untreated patients.

Jivi is not indicated for use in children below 12 years of age [*see Clinical Studies (14)*].

In completed clinical studies with 73 pediatric previously treated patients (PTPs) < 12 years of age (44 PTPs < 6 years, 29 PTPs 6 to < 12 years), adverse reactions due to immune response to PEG were observed in children less than 6 years of age. In 23% of subjects in the age group < 6 years of age, loss of drug effect due to neutralizing anti-PEG IgM antibodies during the first 4 exposure days (EDs) was observed. In 7% of the subjects < 6 years of age, loss of drug effect was combined with hypersensitivity reactions [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

XII. 参考資料

EU添付文書上の記載（2024年3月時点）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.4 Special warnings and precautions for use

Paediatric population

The listed warnings and precautions apply both to adults and adolescents.
Jivi is not indicated in patients < 12 years of age and in previously untreated patients.

4.8 Undesirable effects

Description of selected adverse reactions

Paediatric population

In completed clinical studies with 73 paediatric PTPs < 12 years (44 PTPs < 6 years, 29 PTPs 6- < 12 years), adverse reactions due to immune response to PEG were observed in children less than 6 years of age. In 10 of 44 patients (23%) in the age group of younger than 6 years of age loss of drug effect due to neutralising anti-PEG antibodies during the first 4 exposure days was observed. In 3 of 44 patients (7%), loss of drug effect was combined with hypersensitivity reactions (see section 4.4). No triggers or predictors of the immune response to PEG could be identified.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Clinical efficacy and safety

Paediatric population < 12 years of age

The use of Jivi in children below 12 years is not indicated (see section 4.2, for information on paediatric use).

A total of 73 previously treated paediatric patients (44 subjects < 6 years and 29 subjects 6 to <12 years) received prophylaxis treatment twice weekly, every 5 days or every 7 days in the phase III study. For 53 patients who completed the main study, the median (Q1; Q3) annualised bleeding rate was 2.87 (1.1; 6.1) and the spontaneous ABR was 0.0 (0.0; 2.6). For treatment of bleeds, 84.4 % of the bleeds were resolved with 1 injection, and 91.9% of the bleeds were resolved with 1 or 2 injections.

11 patients in the age group < 6 years dropped out due to an immune response to PEG associated with loss of efficacy and/or hypersensitivity reaction during the first four ED. For 59 patients who continued in the extension study the overall median (Q1; Q3) ABR during the extension period was 1.64 (0.5; 3.1). For 30 patients ≥ 12 years at the end of the extension study, the median (Q1; Q3) ABR was 1.76 (0.5; 3.3).

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

該当資料なし

(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

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

(医療従事者向け資料)

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/630004/1656337e-829e-497b-9bc1-f4e4f99d5818/630004_6343453D1020_01_003RMPm.pdf

医薬品リスク
管理計画 (RMP)

ジビイ®静注用投与後の 血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について

監修：東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授 福武 勝幸 先生

ジビイ®静注用（一般名：ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）投与後に活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬を用いて血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）活性を測定される場合は、検査手順・手技が適切であることを確認した上で、適切な試薬を用いて、測定していただくようお願いいたします。そのため、貴施設にて用いられている測定試薬が本剤の活性測定に適しているか、測定前にご確認いただきますようお願いいたします。

本剤を用いた*in vitro* 試験¹および海外で実施したフィールドスタディ（注1）²において、本剤投与後のFⅧ活性は、凝固一段法または合成基質法を用いて測定できることが示されています。しかし、凝固一段法で測定する場合、使用するaPTT試薬の種類により、測定値が高値または低値を示すことが報告されています。

本邦で、FⅧ活性測定のために用いられているaPTT試薬および合成基質試薬のうち、血友病A患者血漿に本剤添加後のFⅧ活性が期待値に対して80-125%の範囲内および範囲外であったものを下表に示します。

【表1】血友病A患者血漿に本剤添加後のFⅧ活性が期待値に対して80-125%の範囲内であったaPTT試薬³

aPTT試薬（販売名）	製造販売会社	活性化剤
トロンボチェックAPTT	シスメックス株式会社	エラグ酸
トロンボチェックAPTT-SLA	シスメックス株式会社	エラグ酸
トロンボチェックAPTT（S）	シスメックス株式会社	エラグ酸
データファイAPTT	シスメックス株式会社	エラグ酸
データファイAPTT（FS）	シスメックス株式会社	エラグ酸
アクチンFSL	シスメックス株式会社	エラグ酸
パトロンチンSL	シスメックス株式会社	シリカ粒子
ヒーモスアイエル シンサシルAPTT	アイ・エル・ジャパン株式会社	シリカ
STA試薬®セファスクリーン（APTT）	富士レビオ株式会社	ポリフェノール化合物
コアグピア®APTT-N	積水メディカル株式会社	エラグ酸

（順不同、2023年1月時点）

XIII. 備 考

【表2】血友病A患者血漿に本剤添加後のFⅧ活性が期待値に対して80-125%の範囲外であったaPTT試薬³

aPTT試薬（販売名）	製造販売会社	活性化剤
STA 試薬 [®] シリーズAPTT	富士レビオ株式会社	セライト
PTT LA 試薬「FR」	富士レビオ株式会社	シリカ
ヒーモスアイエルAPTT-SP	アイ・エル・ジャパン株式会社	シリカ
プラテリンLII（販売終了）	ミナリスメディカル株式会社 （旧 日立化成ダイアグノス ティックス・システムズ株式 社）	シリカ

（順不同、2023年1月時点）

【表3】血友病A患者血漿に本剤添加後のFⅧ活性が期待値に対して80-125%の範囲内であった合成基質試験^{3,4}

合成基質試薬（販売名）	製造販売会社
レボヘムFⅧ合成基質	シスメックス株式会社

（2023年1月時点）

評価方法³

- ・測定には、第Ⅷ因子欠乏血漿（シスメックス社）およびCS-5100（シスメックス社）を共通して用いた。
- ・血液凝固試験用標準ヒト血漿（シスメックス社）を用いて検量線を作成した。
- ・重症血友病A患者由来第Ⅷ因子欠乏血漿（ジョージキング バイオメディカル社）に、ジビイ[®]静注用を5%（IU/dL）、25%（IU/dL）および100%（IU/dL）の濃度になるように添加し、測定した。
- ・各濃度における回収率（期待値に対するFⅧ活性の割合）の平均が80-125%の範囲内のものを本剤に適した試薬とした。
- ・合成基質試薬で測定する際に、通常のアプリケーションでは、低濃度域においてFⅧ活性が期待値に対して80-125%の範囲外になるため、low range用のアプリケーションで測定することが推奨される。

【参考文献】

1. Gu JM *et al.*, Haemophilia 2014; 20(4): 593-600.
2. Church N *et al.*, Haemophilia 2018; 24(5): 823-832.
3. バイエル薬品社内資料 [本邦におけるジビイ添加後のFⅧ活性測定試験結果]
4. Sho Shinohara *et al.*, Accuracy of BAY 94-9027 potency measurements using FⅧ assays available in Japan. Presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 6 -10, 2019, Melbourne, Australia.

（注1）海外の10ヵ国52の血友病センターにおいて、各施設の検査室が日常の測定で用いているFⅧ活性測定方法および試薬を使用し、本剤のFⅧ活性が適切に測定できるかどうかを確認するために実施された試験

患者向け資料

ジビイ[®]静注用をご使用になる患者さんとご家族へ

（バイエル薬品株式会社 患者向けホームページ [ヘモフィリア・ヴィレッジ](https://www.hemophilia.jp/home/patient/product-info/jivi) より
<https://www.hemophilia.jp/home/patient/product-info/jivi> のページ参照）

本剤関連資料を掲載しているインターネットサイト

- ・バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ
Hemophilia View <https://www.hemophilia-view.jp/>
- ・バイエル薬品株式会社 患者向けホームページ
ヘモフィリア・ヴィレッジ <https://www.hemophilia.jp/>

専用アプリ「添文ナビ[®]」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ジビイ静注用 電子添文



(01)14987341112933

「添文ナビ[®]」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)