

## 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<sup>®</sup> 静注用**

**500 1000 2000 3000**

Jivi<sup>®</sup> 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	<b>ジビイ静注用500：</b> 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 <b>ジビイ静注用1000：</b> 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 <b>ジビイ静注用2000：</b> 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 <b>ジビイ静注用3000：</b> 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 <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 I F は 2025 年 9 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（<https://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

<b>I. 概要に関する項目</b>			
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	03	10. 容器・包装	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	03	(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	03	(2) 包装	12
(2) 流通・使用上の制限事項	03	(3) 予備容量	12
6. RMPの概要	03	(4) 容器の材質	12
<b>II. 名称に関する項目</b>		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	<b>V. 治療に関する項目</b>	
(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	15
3. 構造式又は示性式	05	5. 臨床成績	17
4. 分子式及び分子量	07	(1) 臨床データパッケージ	17
5. 化学名（命名法）又は本質	07	(2) 臨床薬理試験	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	07	(3) 用量反応探索試験	19
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		(4) 検証的試験	20
1. 物理化学的性質	08	1) 有効性検証試験	20
(1) 外観・性状	08	2) 安全性試験	37
(2) 溶解性	08	(5) 患者・病態別試験	41
(3) 吸湿性	08	(6) 治療的使用	42
(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	42
(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	42
(6) 分配係数	08	(7) その他	42
(7) その他の主な示性値	08	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
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	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	08	2. 薬理作用	43
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(1) 作用部位・作用機序	43
1. 剤形	09	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
(1) 剤形の区別	09	(3) 作用発現時間・持続時間	46
(2) 製剤の外観及び性状	09	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(3) 識別コード	09	1. 血中濃度の推移	47
(4) 製剤の物性	09	(1) 治療上有効な血中濃度	47
(5) その他	09	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	49
2. 製剤の組成	10	(3) 中毒域	55
(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	55
(2) 電解質等の濃度	10	2. 薬物速度論的パラメータ	55
(3) 熱量	10	(1) 解析方法	55
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	55	10. 過量投与	64
(3) 消失速度定数	55	11. 適用上の注意	65
(4) クリアランス	55	12. その他の注意	66
(5) 分布容積	55	(1) 臨床使用に基づく情報	66
(6) その他	55	(2) 非臨床試験に基づく情報	66
3. 母集団（ポピュレーション）解析	55	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
(1) 解析方法	55	1. 薬理試験	67
(2) パラメータ変動要因	55	(1) 薬効薬理試験	67
4. 吸収	55	(2) 安全性薬理試験	67
5. 分布	56	(3) その他の薬理試験	67
(1) 血液－脳関門通過性	56	2. 毒性試験	67
(2) 血液－胎盤関門通過性	56	(1) 単回投与毒性試験	67
(3) 乳汁への移行性	56	(2) 反復投与毒性試験	67
(4) 髄液への移行性	56	(3) 遺伝毒性試験	67
(5) その他の組織への移行性	56	(4) がん原性試験	68
(6) 血漿蛋白結合率	56	(5) 生殖発生毒性試験	68
6. 代謝	56	(6) 局所刺激性試験	68
(1) 代謝部位及び代謝経路	56	(7) その他の特殊毒性	68
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	56	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	56	1. 規制区分	69
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	56	2. 有効期間	69
7. 排泄	56	3. 包装状態での貯法	69
8. トランスポーターに関する情報	56	4. 取扱い上の注意	69
9. 透析等による除去率	56	5. 患者向け資材	69
10. 特定の背景を有する患者	57	6. 同一成分・同効薬	69
11. その他	57	7. 国際誕生年月日	69
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		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	69
1. 警告内容とその理由	58	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	69
2. 禁忌内容とその理由	58	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58	11. 再審査期間	70
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58	12. 投薬期間制限に関する情報	70
5. 重要な基本的注意とその理由	58	13. 各種コード	70
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59	14. 保険給付上の注意	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者	59	<b>XI. 文献</b>	
(2) 腎機能障害患者	60	1. 引用文献	71
(3) 肝機能障害患者	60	2. その他の参考文献	72
(4) 生殖能を有する者	60	<b>XII. 参考資料</b>	
(5) 妊婦	60	1. 主な外国での発売状況	73
(6) 授乳婦	60	2. 海外における臨床支援情報	76
(7) 小児等	60	<b>XIII. 備考</b>	
(8) 高齢者	61	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたつての参考情報	80
7. 相互作用	61	(1) 粉碎	80
(1) 併用禁忌とその理由	61	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	80
(2) 併用注意とその理由	61	2. その他の関連資料	80
8. 副作用	61		
(1) 重大な副作用と初期症状	61		
(2) その他の副作用	62		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64		

## 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 <sub>norm</sub>	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 <sub>max</sub>	maximum concentration	最高血漿中FVIII活性
C <sub>max, norm</sub>	C <sub>max</sub> divided by dose per body weight	体重当たりの投与量 (IU/kg) で標準化したC <sub>max</sub>
ED <sub>50</sub>	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ンネル遺伝子
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 <sub>IV</sub>	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
QOL	quality of life	生活の質
QT/QT <sub>c</sub>	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）

## 略語表

略語	略語内容 (英語名称)	略語内容 (日本語名称)
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
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）、以下、本剤] 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。

本剤は、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。

本剤は、治療歴のある18～65歳の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（試験13401）<sup>1) 2)</sup>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、治療歴のある12～65歳の重症血友病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<sup>3) 4)</sup>及び継続投与期間<sup>5) 6)</sup>において、本剤の週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検討され、2017年10月に製造販売承認申請を行った。これらの試験成績等から、「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。

また、治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[試験15912主試験<sup>7)</sup>及び試験21824パートA（以下、主試験）<sup>8)</sup>]の7～12歳未満の併合解析結果<sup>9)</sup>において、本剤の週2回投与による定期補充療法並びに出血時の治療の有効性及び安全性が検討され、承認事項一部変更承認申請を行い、7～12歳未満に対する用法及び用量が2025年9月に承認された。

## 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、半減期延長型rFⅧ製剤である。定期補充療法として、12歳以上の患者には通常週2回投与、患者の状態に応じて5日に1回又は週1回投与が可能であり、7～12歳未満の患者には通常週2回投与が可能である。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照）

## I. 概要に関する項目

---

3. 治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024の主試験及び継続投与期間）<sup>3) 4) 5) 6)</sup>において、週2回、5日ごと又は週1回の投与での定期補充療法により、出血抑制効果が認められた。

（「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 ①」

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験 ①」の項参照）

4. 治療歴のある12～65歳の重症血友病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）<sup>3) 4)</sup>において、本剤での急性出血時の治療により、出血の90.6%が1回又は2回の投与で止血された。

（「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 ①」の項参照）

5. 治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024の主試験及び継続投与期間）<sup>3) 4) 5) 6)</sup>において、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。

（「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 ①」

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験 ①」の項参照）

6. 治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912主試験及び試験21824主試験）の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析<sup>9)</sup>において、本剤の週2回投与による定期補充療法により、主要評価項目である治療を要した出血のABR中央値（範囲）は0.0 (0-10) であった。

（「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 ④」の項参照）

7. 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）があらわれることがある。  
主な副作用は、腹痛、そう痒感、疼痛、知覚異常、潮紅、発疹、息切れ、頭痛、浮動性めまい、不眠症、多形紅斑、そう痒症であった。

（「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）

# I. 概要に関する項目

## 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〕 〔ジビイ静注用投与による抗PEG抗体の発現について〕 (「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」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	有	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19日 保医発1119第4号） (「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2025年9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

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）2025年9月提出版の概要

1.1.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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・インヒビターの発生</li> <li>・抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
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 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査（12歳以上）
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 of リスク最小化活動 追加 of リスク最小化活動 ・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）の作成と提供、医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与による抗PEG抗体の発現について）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 IAKPRPPWMMG 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
TDSEMDVVRFF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDY LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRRL PKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMYEDTTLTL 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 LPGLVMAQDQ 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

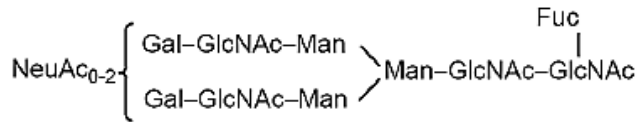
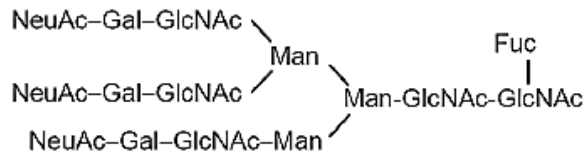
H鎖Y395：部分的硫酸化

L鎖C156：主なPEG化部位

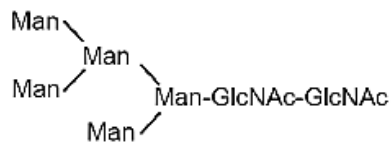
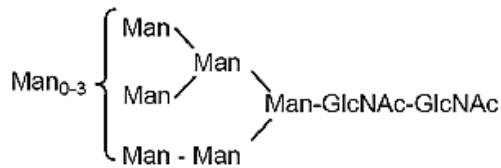
## II. 名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造：

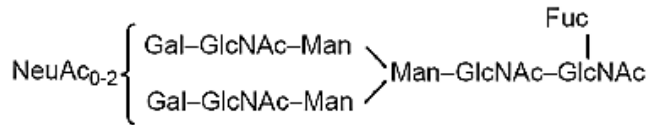
H鎖N41



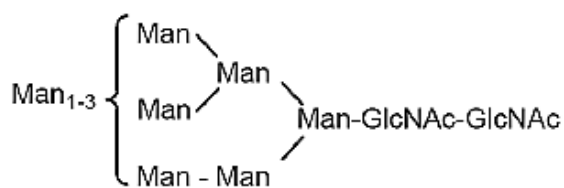
H鎖N239



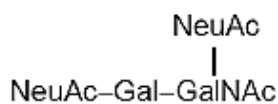
L鎖N162



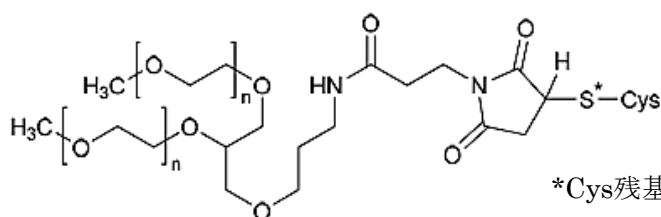
L鎖N470



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）：C<sub>7445</sub>H<sub>11318</sub>N<sub>1984</sub>O<sub>2184</sub>S<sub>69</sub>

（H鎖：C<sub>3895</sub>H<sub>5927</sub>N<sub>1029</sub>O<sub>1152</sub>S<sub>33</sub>、L鎖：C<sub>3550</sub>H<sub>5391</sub>N<sub>955</sub>O<sub>1032</sub>S<sub>36</sub>）

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 <sup>2</sup>	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12～65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（試験13024の主試験及び継続投与期間）及び治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912の主試験及び試験21824の主試験）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又は効果が設定された。

### 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。

7歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

治療歴のある18～65歳の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（試験13401）、治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024の主試験及び継続投与期間）、及び治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912主試験及び試験21824主試験）の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析の結果に基づき、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

治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした試験13024における本剤の1回当たりの投与量の中央値は主試験（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は主試験で14～62 IU/kg/回、継続投与期間で18～66 IU/kg/回であった。加えて、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。」と設定した。なお、出血時の治療及び周術期は、国内外のガイドライン<sup>10) 11)</sup>において、必要な目標FⅧレベルをもとに輸注量を算出し、個々の患者の状態により調節することが推奨されている。成人の用量を小児用に一律に調整することは求められていないことから、7～12歳未満に限った用量は設定していない。

## V. 治療に関する項目

---

### 12歳以上の患者における定期補充療法に関する用法及び用量

治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした試験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、本剤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、定期補充療法として本剤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。以上より、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg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。

### 7～12歳未満の小児における定期補充療法に関する用法及び用量

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした試験15912の主試験では、定期補充療法として本剤25～60 IU/kgの週2回投与、45～60 IU/kgの5日ごと投与又は60 IU/kgの7日ごと投与のいずれかが行われた。また、治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者を対象とした試験21824の主試験では、本剤40～60 IU/kgの週2回投与が行われた。

試験15912で組み入れ時に7～12歳未満であった患者と、試験21824の患者の併合解析による有効性の解析結果より、治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者において本剤の良好な出血抑制効果が確認された。併合解析における週2回投与集団の定期補充療法の1回当たり投与量の平均値（±SD）は48.87±12.99 IU/kg、中央値（Q1；Q3）は51.73 IU/kg（38.84；58.73）、範囲は22.2～69.1 IU/kgであった。

また、安全性について、7～12歳未満の年齢群における注目すべき有害事象（AESI、過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効性の欠如と定義）の真の発現割合の事後分布の平均値及び中央値はそれぞれ2.1%及び1.59%、AESIの発現割合が5%未満となる事後確率は92.2%であった（ベイズ流ベータ二項モデル）。併合解析集団において全体的なAESIの発現割合は1.7%（60例中1例）であり、本剤の良好なベネフィット・リスクが期待できると考えられた。

以上より、7～12歳未満の患者において40～60 IU/kgの週2回投与が推奨用法及び用量として支持されることが考えられたことから、「7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」と設定した。

なお、試験21824において試験開始時の投与量が50～60 IU/kgであった被験者は18例（56.3%）であり、50 IU/kg未満であった被験者は14例（43.8%）であった。さらにこの14例のうち、10例は主に最初の2ヵ月以内に投与量を5 IU/kg超増量し、9例が55 IU/kg以上の投与量に達した。

### 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。

## V. 治療に関する項目

### 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。

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

#### 【解説】

FⅧ製剤を体重 1 kg 当たり 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、17.1.2 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。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

相 (試験番号)	試験 デザイン	概要		資料区分	
		目的	対象  投与量・スケジュール	初回承認時	承認事項一部変更承認時
海外第Ⅰ相 (試験13401)	多施設共同、非無作為化、非盲検	薬物動態、安全性、免疫原性	治療歴のある18～65歳の重症血友病A患者：14例  ・低用量群： オクトコグ アルファ <sup>※1</sup> 25 IU/kg単回投与後、本剤25 IU/kg単回投与＋本剤25 IU/kgを週2回8週間反復投与（16回） <sup>※2※3</sup>  ・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を週1回8週間反復投与（9回） <sup>※2※3</sup>	◎	—
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相 (試験13024：PROTECTⅧ)	主試験 パートA  多施設共同、一部無作為化、非盲検 (実施国：日本、米国、欧州等、全19カ国)	有効性、安全性	治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者：134例（日本人11例を含む） <b>定期補充療法</b> ：114例（日本人10例を含む） <b>出血時補充療法</b> ：20例（日本人1例を含む）  ・ <b>定期補充療法</b> ： 本剤25 IU/kgを週2回10週間投与後 <sup>※3</sup> 、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を5日ごと、又は本剤60 IU/kgを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を週2回（強制群/コントロール不良群）  ・ <b>出血時補充療法</b> ：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） <sup>※3</sup>	◎	—
	継続投与期間 パートA  多施設共同、一部無作為化、非盲検 (実施国：日本、米国、欧州等、全18カ国)	長期安全性	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） <b>定期補充療法</b> ：107例（日本人10例を含む） <b>出血時補充療法</b> ：14例（日本人1例を含む）  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	◎ <sup>※4</sup> ○ <sup>※5</sup>	—
	主試験 パートB  多施設共同、非盲検 (実施国：米国、欧州等、全9カ国)	大手術時の有効性、安全性	治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者：16例  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）	◎	—

## V. 治療に関する項目

	継続組入 期間 パートB	多施設共同、非 盲検 (実施国：米 国、欧州等、全 10カ国)		治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者： 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）  投与頻度及び用量は主試験と同じ	◎ <sup>※4</sup>	—
海外第Ⅲ相 (試験15912： PROTECT Kids)	主試験	多施設共同、非 盲検、非対照	薬物動態、 有効性、 安全性	治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者： 61例 <b>6歳未満</b> ：32例 <b>6～12歳未満</b> ：29例  ・定期補充療法： 6ヵ月かつ50曝露日以上に達するまで、 本剤の投与頻度及び用量を以下の範囲で 調節 <sup>※3</sup> ； ・25～60 IU/kgを週2回 ・45～60 IU/kgを5日ごと ・60 IU/kgを7日ごと	◎	○ <sup>※6</sup>
	パート2		安全性	治療歴のある6歳未満の重症血友病A患者： 12例  ・定期補充療法： 本剤25～60 IU/kgを週2回 <sup>※3</sup> 12週間投与	◎	—
	継続投与 期間		安全性、 有効性	主試験又はパート2を完了した患者：59例 <b>6歳未満</b> ：32例 <b>6～12歳未満</b> ：27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	○ <sup>※5</sup>	◎
海外第Ⅲ相 (試験21824： Alfa-PROTECT)	主試験	多施設共同、非 盲検、非対照	安全性、 忍容性、 有効性	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患 者：35例  ・定期補充療法： 6ヵ月かつ50曝露日以上に達するまで、 本剤を以下の投与頻度及び用量で投与 ・40～60 IU/kgを週2回	—	◎
併合解析 (試験15912主試験及び試験 21824主試験)		—	安全性、 有効性	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患 者：60例  —	—	◎

対象例数は、安全性解析対象集団に含まれた例数

◎：評価資料、○：参考資料

※1：販売終了

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

※3：国内の承認用法及び用量は、「7歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。（一部抜粋）」とされている。

※4：データカットオフ日：2015年1月9日

※5：データカットオフ日：2017年2月15日

※6：対象患者のうち7歳以上の25例を評価に用いた。

## V. 治療に関する項目

---

### (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

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

#### ① 治療歴のある12～65歳の重症血友病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〕<sup>3) 4)</sup>

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"> <li>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</li> <li>レスポンド率<sup>※1</sup>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）</li> </ul> <p>■パートB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
対象	治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者 パートA：134例、パートB <sup>※2</sup> ：16例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>12～65歳の男性で、重症血友病A（FⅧ活性：1%未満）</li> <li>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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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<math>\geq 0.6</math> BU/mL</li> <li>FⅧインヒビター<math>\geq 0.6</math> 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</li> </ul> <p>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（<math>&lt; 0.6</math> BU/mL）の患者は適格とした。</p>
投与方法	<p>■パートA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>定期補充療法群（114例）：本剤 25 IU/kg を週 2 回投与<sup>※3</sup>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<sup>※4</sup>（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]。</li> <li>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）<sup>※3</sup>。</li> </ul> <p>パートAの完了後は継続投与期間に参加可能とした（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験 ①」の項参照）。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"> <li>主要評価項目：ABR、レスポンド率<sup>※1</sup>の割合（優越性の検討：日本における試験の主要目的）</li> <li>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又は治験担当医師の評価、小手術時の止血管理、生体内回収率 等</li> <li>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、全出血件数と投与量 [第 10 週～第 36 週] 等</li> </ul> <p>パートB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副次評価項目：大手術時の止血管理</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

	<p>■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、抗薬物抗体、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"> <li>有効性、安全性の評価は、要約統計量〔算術平均、SD及び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。</li> <li>レスポnder<sup>※1</sup>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nder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。</li> </ul>

※1：レスポnder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：パートBでは、パートAに参加している全ての患者のうち、大手術を必要とする患者が対象となった。

※3：国内の承認用法及び用量では、「7歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。（一部抜粋）」とされている。

※4：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>

#### ■有効性の評価項目

#### ABR【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。

#### 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）

## V. 治療に関する項目

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 (回/年) 【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) 【その他の評価項目】	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 <sup>※1</sup> 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
レスポンド <sup>※2</sup> 【主要評価項目】	例数 (%)	29 (67.4)	36 (83.7)	11 (100.0)	9 (69.2)

※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。

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<sup>※1</sup>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])。

出血時補充療法群及び定期補充療法群におけるレスポンド<sup>※1</sup>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 <sup>※2</sup>	割合の差の 両側95%CI	Fisher's exact test (片側)
レスポ ンダー	1 (5.0)	85 (75.9)	86 (65.2)	70.89%	(48.78、 88.11)	$p \leq 0.0001$
非レス ポ ン ダー	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<sup>※1</sup>の割合) - (出血時補充療法群のレスポンド<sup>※1</sup>の割合)

## V. 治療に関する項目

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又は治験担当医師の評価【副次評価項目】

出血の種類別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。患者又は治験担当医師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ABR

		出血時補充療法群 <sup>※1</sup> (n=20)	定期補充療法群 <sup>※2</sup>				全体 <sup>※3</sup> (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。

### 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又は治験担当医師の評価<sup>※</sup>

		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%)

## V. 治療に関する項目

※：急性出血時の止血効果の評価基準：患者又は治験担当医師による4段階で評価した。

- ・非常に良好：速やかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められ、追加投与を必要としない
- ・良好：明らかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とする可能性がある
- ・中等度：わずかに鎮痛又は出血兆候の改善傾向が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とした
- ・不十分：疼痛又は出血兆候の改善が認められない、又は悪化した

### 小手術時の止血管理【副次評価項目】

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\*。

※：手術時止血管理評価の基準

	評価	基準
術中 （非血友病患者との比較）	非常に良好 良好 中程度 不十分	予想を下回る失血量 予想どおりの失血量 予想を上回る失血量 コントロール不能な出血
術後	非常に良好 良好 中程度 不十分	他のFVIII製剤と同等又はより良好 他のFVIII製剤と概ね同等 最適とはいえないが、治療レジメンの変更は不要 不十分な止血効果により破綻出血が認められ、治療レジメンの変更が必要

### ■安全性の評価項目

- ・安全性評価対象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<sup>\*1</sup>は本剤投与中に5例で認められた。
- ・抗PEG抗体<sup>\*2</sup>は本剤投与中に7例で認められた（うち5例は抗PEG-BDD-rFVIII抗体と重複）。3例は本剤投与開始から4曝露日以内であった。1例で4曝露日以内に抗PEG抗体との関連が疑われる過敏症が認められ、試験を中止した。本患者では、本剤の投与中止によって適切に管理が可能であった。その他の6例では一過的な抗体陽性が認められたが、有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。
- ・試験終了時点において5例で抗BHK/HCP抗体<sup>\*3</sup>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。

## V. 治療に関する項目

---

・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BHK又はHCPに対する抗体

### <パートB>

#### ■有効性の評価項目

##### 大手術時の止血管理【副次評価項目】

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。

#### ■安全性の評価項目

- ・安全性評価対象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<sup>※1</sup>又は抗PEG抗体<sup>※2</sup>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<sup>※3</sup>の測定とPEGの定量は実施していない。

※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BHK又はHCPに対する抗体

## V. 治療に関する項目

### ② 治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [試験15912の主試験]<sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
試験目的	治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした、本剤の定期補充療法及び出血治療における薬物動態、安全性及び有効性の検討
対象	治療歴のある12歳未満*の重症血友病A患者61例 6歳未満群：32例、6～12歳未満群：29例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳未満の男児で、重症血友病A（FVIII活性：1%未満）</li> <li>・FVIII製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）により50曝露日超の治療歴がある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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&gt;0.6 BU/mL</li> <li>・FVIIIインヒビター&gt;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病歴のある患者</li> </ul> <p>ただし、最大力価が1度のみ1.0 BU/mL未満で、その後3回以上の連続測定で陰性（&lt;0.6 BU/mL）の患者は適格とした。</p>
投与方法	<p>対象患者は定期補充療法として本剤の以下いずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・週2回：25～60 IU/kg</li> <li>・5日ごと：45～60 IU/kg</li> <li>・7日ごと：60 IU/kg</li> </ul> <p>投与頻度及び用量は治験担当医師が患者ごとの臨床的必要性に応じて決定し*、6ヵ月かつ50曝露日以上に達するまで投与した。また、出血の治療にも本剤を投与した。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>■有効性の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目：定期補充療法中に発現した出血（全出血、関節内出血、外傷性出血及び自然出血）のABR、出血時の治療効果に関する患者又は保護者（患者が入院している場合は治験担当医師）の評価</li> <li>・副次評価項目：生体内回収率</li> <li>・その他の評価項目：出血に対する治療内容 等</li> </ul> </li> <li>■薬物動態の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物動態パラメータ</li> </ul> </li> <li>■安全性の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、副作用、身体的検査及び臨床検査値（FVIIIインヒビター、抗薬物抗体、PEGの定量を含む）、AESI（過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効性の欠如） 等</li> </ul> </li> </ul>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性の評価はITT（本剤の投与を1回以上受け、EPDにデータがある全ての患者）を対象とした。ABRは、総出血回数、平均、SD、範囲、中央値、四分位範囲とともに示した。</li> <li>・安全性の評価はSAF（本剤の投与を1回以上受けた全ての患者）を対象として要約した。</li> <li>・薬物動態の評価は、薬物動態解析対象集団で薬物動態が評価可能な全ての患者を対象とした。</li> <li>・6歳未満群と6～12歳未満群の年齢層別の評価を行うことが事前規定された。</li> </ul>

AESI：注目すべき有害事象、ITT：Intent-to-treat解析対象集団、EPD：電子患者日誌、SAF：安全性解析対象集団

※：国内の承認用法及び用量では、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。（一部抜粋）」とされている。

## V. 治療に関する項目

本剤の国内における承認用法及び用量は、7歳以上に対して設定されている。本試験の6歳未満群は承認外の用法及び用量にあたるため、データ掲載を一部省略した。

### 試験結果

#### ■患者背景

	6歳未満群 (n=32)	6～12歳未満群 (n=29)
男性、n (%)	32 (100)	29 (100)
年齢、歳 (平均値±SD)	3.5±1.0	8.6±1.5
体重、kg (平均値±SD)	16.4±3.1	31.8±7.0
身長、cm (平均値±SD)	102.3±8.9	135.2±10.1
BMI、kg/m <sup>2</sup> (平均値±SD)	15.5±1.3	17.1±2.3
標的関節、n (%)		
なし	31 (96.9)	19 (65.5)
あり	1 (3.1)	10 (34.5)
標的関節数 (平均値±SD)	0.0±0.2	0.6±1.1
インヒビターの既往歴、n (%)		
なし	31 (96.9)	29 (100)
あり	1 <sup>※1</sup> (3.1)	0
FVIII製剤の前治療、n (%)		
定期補充療法	31 (96.9)	25 (86.2)
出血時補充療法	1 (3.1)	4 (13.8)
出血件数 <sup>※2</sup>		
平均値±SD	5.3±10.2	10.3±18.9
中央値 (範囲)	1.0 (0-50)	4.0 (0-100)
関節内出血件数 <sup>※2</sup>		
平均値±SD	1.2±2.4	4.6±6.5
中央値 (範囲)	0.0 (0-10)	2.0 (0-24)

※1：治験担当医師により陽性と判定されたが、<0.6 BU/mLであったため登録基準を満たしていた

※2：登録前12カ月間

#### ■有効性の評価項目

##### 定期補充療法中に発現した出血のABR【主要評価項目】

対象患者60例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：28例<sup>※</sup>）全体における全出血のABRの中央値（範囲）は2.87（0-74.6）回/年であり、6～12歳未満群では2.92（0-11）回/年であった。全体における種別別ABRの中央値（範囲）は、自然出血で0（0-74.6）回/年、外傷性出血で1.35（0-36.2）回/年、関節内出血で0（0-18.8）回/年であった。6～12歳未満群では、それぞれ1.47（0-8）回/年、0.55（0-9.2）回/年、0（0-7.9）回/年であった。

※：6～12歳未満群の1例は本剤を1回投与された1曝露日後に発現した中等度の過敏症反応により投与を中止した。評価可能な有効性データがないため重大な逸脱例として除外した。

##### 出血時の治療効果に関する患者又は保護者の評価【主要評価項目】

対象患者60例全体において、出血時の治療効果に関する患者又は保護者の評価が「非常に良好」又は「良好」であった出血の割合は85.7%、6～12歳未満群28例では83.8%であった。

## V. 治療に関する項目

出血時の治療効果に関する患者又は保護者の評価※【主要評価項目】

		6～12歳未満群 (n=28)	全体 (n=60)
出血件数		68件	140件
止血効果	非常に良好	26件 (38.2%)	55件 (39.3%)
	良好	31件 (45.6%)	65件 (46.4%)
	中等度	9件 (13.2%)	15件 (10.7%)
	不十分	2件 (2.9%)	5件 (3.6%)

※：急性出血時の止血効果の評価基準：患者又は保護者による4段階で評価した。

- ・非常に良好：速やかな鎮痛又は出血兆候の改善のうち、両方又はいずれかが認められ、追加投与を必要としない
- ・良好：明らかな鎮痛又は出血兆候の改善のうち、両方又はいずれかが認められるが、完全な解消には1回以上の追加投与を必要とする可能性がある
- ・中等度：わずかな出血兆候の改善、又はほぼ確実な改善傾向が認められたが、完全な消失には少なくとも1回以上の追加投与を必要とした
- ・不十分：改善が認められない、又は悪化した

### ■安全性の評価項目

#### 副作用

- ・SAF 61例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：29例）のうち、副作用は9例（14.8%）に認められた。6～12歳未満群では2例（6.9%）に認められた。
- ・主な副作用は、薬物特異性抗体陽性3例（4.9%）、過敏症2例（3.3%）であった。6～12歳未満群では過敏症及び鼻出血 各1例（3.4%）であった。
- ・重篤な副作用は、6例に認められた（薬物特異性抗体陽性3例、過敏症2例、薬物過敏症、抗第Ⅷ因子抗体陽性※各1例）。6～12歳未満群では1例に認められた（過敏症）。
- ・投与中止に至った副作用は、7例に認められた（薬物特異性抗体陽性3例、過敏症2例、薬物過敏症、特発性出血、特発性血腫、抗第Ⅷ因子抗体陽性※、挫傷 各1例）。6～12歳未満群では1例に認められた（過敏症）。
- ・死亡例は報告されなかった。

※：FⅧインヒビターの発現（ $\geq 0.6$  BU/mL）は認められなかった。

#### FⅧインヒビターの発現

- ・FⅧインヒビターの発現は認められなかった。本試験では反復測定で0.6 BU/mL以上の力価が確認された場合にインヒビター陽性と判定した。

#### AESI及び抗薬物抗体の産生

- ・AESIは7例（11.5%）に発現し、全例が治験薬と関連があると判定された（過敏症反応3例、有効性の欠如4例）。本剤に対する過敏症反応を示した3例中2例、及び本剤の有効性の欠如が認められた4例中2例に、抗PEG-BDD-rFⅧ抗体※<sup>1</sup>又は抗PEG抗体※<sup>2</sup>が検出された。これらの抗体の陽性は、過敏症の症状や有効性の欠如が認められてから約2週間前後に採取した検体で認められたが、それ以外の時点では認められず、一過性であった。

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

#### PEGの定量

- ・PEGの蓄積は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### ③ 治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 [試験21824のパートA (主試験)]<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
試験目的	主要目的：治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者を対象とした、本剤の定期補充療法における安全性及び忍容性の検討 副次目的：本剤の臨床的有効性の検討
対象	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者35例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>7～12歳未満の男児で、重症血友病A (FVIII活性：1%未満)</li> <li>FVIII製剤 (血漿由来又は遺伝子組換え) により50曝露日以上の治療歴がある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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<math>\geq 0.6</math> BU/mL</li> <li>FVIIIインヒビター<math>\geq 0.6</math> 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病歴のある患者</li> </ul> <p>ただし、最大力価が1度のみ1.0 BU/mL以下で、その後3回以上の連続測定で陰性 (&lt;0.6 BU/mL) の患者は適格とした。</p>
投与方法	対象患者は定期補充療法として本剤40 IU/kg (治験責任医師の判断により最大60 IU/kg) を週2回、6ヵ月かつ50曝露日以上投与した。 また、出血の治療にも本剤を投与した。
評価項目	<p>■安全性の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目：投与中止 (中断) に至った投与開始から 4 曝露日までに発現した AESI (過敏症反応及び抗 PEG 抗体に関連する有効性の欠如)</li> <li>副次評価項目：有害事象、副作用、抗薬物抗体、FVIIIインヒビター</li> </ul> <p>■有効性の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副次評価項目：ABR、投与量 等</li> <li>その他の評価項目：出血しなかった患者の割合 等</li> </ul>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性の評価は SAF (本剤の投与を 1 回以上受けた全ての患者) 及び mSAF (本剤の投与を 4 回まで受け、他の FVIII製剤の緊急使用にかかわらず、4 曝露日前に AESI 以外の理由で試験を中止しなかった全ての患者) を対象として要約した。安全性主要評価項目は、mSAF を対象に本試験と試験 15912 の 7～12 歳未満を併合した集団でベイズ流ベータ二項モデルを用いて解析した。</li> <li>AESI の発現割合が低いことが予想されたため、試験 21824 の主試験と試験 15912 の主試験のデータを併合して AESI の確率を推定することが試験 21824 の治験実施計画書において事前規定された。</li> <li>有効性の評価は mITT (本剤の投与を 1 回以上受け、3 ヶ月間以上の EPD による投与/出血データを有する全ての患者) を対象とした。ABR は記述統計 [患者数、平均値、中央値、SD、範囲、第 1 四分位数、第 3 四分位数] を用いて、全ての出血及び治療を要した出血、並びに種類別 (自然出血、外傷性出血、関節内出血) に算出した。投与量は記述統計を用いて要約した。</li> </ul>

AESI：注目すべき有害事象、SAF：安全性解析対象集団、mSAF：modified安全性解析対象集団、mITT：Intent-to-treat解析対象集団、EPD：電子患者日誌

## V. 治療に関する項目

### 試験結果

#### ■患者背景

	SAF (n=35)
男性、n (%)	35 (100)
人種、n (%)	
白人	33 (94.3)
報告なし	2 (5.7)
年齢、歳 (平均値±SD)	8.63±1.37
年齢区分、n (%)	
7～9歳未満	20 (57.1)
9～12歳未満	15 (42.9)
体重、kg (平均値±SD)	34.42±9.33
身長、cm (平均値±SD)	137.08±8.49
BMI、kg/m <sup>2</sup> (平均値±SD)	18.08±3.43
標的関節、n (%)	
なし	30 (85.7)
あり	5 (14.3)
標的関節数、n (%)	
0	30 (85.7)
1	4 (11.4)
2	1 (2.9)
標的関節数 (平均値±SD)	0.2±0.5

インヒビターの既往歴、 n (%)	
なし	34 (97.1)
あり	1 (2.9)
インヒビターの家族歴、 n (%)	
なし	22 (62.9)
あり	2 (5.7)
不明	11 (31.4)
血友病の家族歴、n (%)	
なし	16 (45.7)
あり	19 (54.3)
初回治療時の月齢、 ヵ月 (平均値±SD)	12.3±7.5
前治療、n (%)	
定期補充療法	32 (91.4)
出血時補充療法	3 (8.6)
出血件数 <sup>※</sup>	
平均値±SD	3.1±5.4
中央値 (範囲)	1.00 (0.00-25.00)
関節内出血件数 <sup>※</sup>	
平均値±SD	1.69±3.12
中央値 (範囲)	0.00 (0.00-12.00)

※：登録前12ヵ月間

#### ■安全性の評価項目

投与中止 (中断) に至った投与開始から4曝露日までに発現したAESI (過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効性の欠如) 【主要評価項目】

本試験では対象患者34例<sup>※</sup>のうち1例で、本剤の投与中止 (中断) に至ったAESI (有効性の欠如) が本剤の投与開始から4曝露日までに発現した。

本患者は、2曝露日後に生体内回収率が非常に低く、高力価の抗PEG抗体の発現が認められたことから、本剤の有効性の欠如と診断された。本剤の投与を中止 (中断) し、抗体が消失するまで以前使用していたFVIII製剤の投与を受け、抗PEG抗体の消失2ヵ月後に本剤の投与を再開した。その後、免疫反応を示さず正常な生体内回収率を示し、本試験継続投与期間で本剤の投与を継続した。

7～12歳未満におけるAESIの発現割合については、「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 ④」の安全性の評価項目の項を参照のこと。

※：mSAFとして、SAF 35例のうち本剤4回目の投与前に試験を中止した1例を除外した。

## V. 治療に関する項目

---

### 副作用【副次評価項目】

- ・SAF 35例のうち、副作用は3例（8.6%）に認められた〔薬効欠如、注入部位疼痛、注射部位そう痒感 各1例（2.9%）〕。
- ・重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は報告されなかった。

### FVIIIインヒビター発生【副次評価項目】

- ・FVIIIインヒビターの発現（ $\geq 0.6$  BU/mL）は認められなかった。

### 抗薬物抗体の産生【副次評価項目】

- ・抗PEG-BDD-rFVIII抗体<sup>※1</sup>は本剤の投与開始後に新たに1例に認められたが、最終測定時には陰性であった。
- ・抗PEG抗体<sup>※2</sup>は、本剤の投与開始後に新たに4例に認められ、いずれも投与開始2又は3曝露日後に発現した。
  - 1例はAESI症例で有効性の欠如と関連しており、本剤投与の中断に至った。本症例については、「■安全性の評価項目 投与中止（中断）に至った投与開始から4曝露日までに発現したAESI」の項を参照のこと。
  - 3例は低力価の抗PEG抗体を発現し、このうち2例で生体内回収率が軽度に低下した（最低値0.8 kg/dL）ため試験を中止し、1例は生体内回収率が正常で試験を継続した。いずれも有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。
- ・4曝露日以後に新たな抗PEG抗体の発現は認められなかった。

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

### **■有効性の評価項目**

#### ABR【副次評価項目】

対象患者32例<sup>※</sup>に64件の出血が報告され、治療を要した出血は21件であった。全出血のABR中央値（範囲）は0.92（0-49.5）回/年、治療を要した出血のABR中央値（範囲）は0.0（0-10.4）回/年であった。

※：EPDに投与又は出血のデータがない、又は投与を受けたが投与又は出血のデータが少なくとも3ヵ月間なかった3例は除外された。

## V. 治療に関する項目

出血関連事象の要約

		全体 (n=32)	種類別		
			自然出血 (n=32)	外傷性出血 (n=32)	関節内出血 (n=32)
全出血の ABR (回/年) 【副次評価項目】	中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0.92 (0-49.5) [0; 4.92]	0.0 (0-47.4) [0; 2.08]	0.0 (0-12.5) [0; 1.87]	0.0 (0-10.4) [0; 1.90]
治療を要した出血の ABR (回/年) 【副次評価項目】	中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0.0 (0-10.4) [0; 1.93]	0.0 (0-6.3) [0; 0]	0.0 (0-10.4) [0; 0]	0.0 (0-8.3) [0; 0]
出血しなかった患者の 割合 【その他の評価項目】	例数 (%)	16 (50)	20 (62.5)	23 (71.9)	23 (71.9)

Q : 四分位範囲

### 投与量【副次評価項目】

対象患者32例における本剤の1回当たりの投与量の中央値（範囲）は、定期補充療法で54.95（38.8-69.1）IU/kg、出血時の治療で55.35（42.4-71.4）IU/kgであった。

定期補充療法として、試験開始時の本剤の1回当たり投与量の中央値は50.77 IU/kgであった。試験開始時の目標投与量が50～60 IU/kgであった患者は18例（56.3%）であった。試験開始時の目標投与量が50 IU/kg未満であった患者は14例（43.8%）で、うち10例は主に最初の2ヵ月以内に投与量を5 IU/kg超増量し、9例が55 IU/kg以上の投与量に達した。

## V. 治療に関する項目

### ④ 治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析〔試験15912（主試験）及び試験21824（主試験）の併合解析〕<sup>9)</sup>

試験デザイン	－
目的	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討
対象	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者60例 試験15912（主試験）で組み入れ時に7～12歳未満であった患者（25例、うち有効性解析対象25例）と試験21824（主試験）の患者を対象（35例、うち有効性解析対象32例）とした。
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 ②③」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 ②③」の項参照
投与方法	「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 ②③」の項参照 <sup>*1</sup>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>■有効性の評価項目</li> <li>・主要評価項目：ABR</li> <li>・その他の評価項目：出血の特徴、治療を要した出血回数 0 の割合、出血の治療（止血に要した投与回数、出血の治療効果に対する患者又は保護者の評価）、投与状況 等</li> <li>■安全性の評価項目</li> <li>・主要評価項目：投与開始から 4 曝露日までに AESI（過敏症反応及び抗 PEG 抗体に関連する有効性の欠如）を発現し、本剤の投与中止（中断）に至った割合</li> <li>・その他の評価項目：有害事象、副作用、FVIIIインヒビター発生、抗薬物抗体の発現 等</li> </ul>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験15912（主試験）で組み入れ時に7～12歳未満であった患者のデータと、試験21824（主試験）を用いて併合解析を行った。</li> <li>・有効性の評価は EFF（本剤の投与を 1 回以上受け、3 ヶ月間以上の EPD によるデータがあり、FVIIIインヒビターを発生していない全ての患者）を対象とし、定期補充療法として本剤の週 2 回投与を受けた患者（週 2 回投与集団）と、週 2 回を含む全ての頻度<sup>*</sup>で本剤の投与を受けた患者（全投与集団）に分けて示した。ABR は治療を要した出血の出血回数に基づき、種類別（全出血、自然出血、外傷性出血、関節内出血）に算出した。</li> <li>・安全性の評価は、SAF（本剤の投与を 1 回以上受けた全ての患者）及び mSAF（本剤の投与を 4 回まで受け、他の FVIII 製剤の緊急使用にかかわらず、4 曝露日前に AESI 以外の理由で試験を中止しなかった全ての患者）を対象とした。安全性の主要評価項目は mSAF を対象にベイズ流ベータ二項モデルを用いて解析した。</li> <li>・AESI の発現割合が低いことが予想されたため、試験15912 の 7～12 歳未満のデータと試験21824 を併合して AESI の確率を推定することが試験21824 の治験実施計画書において事前規定された。</li> </ul>

AESI：注目すべき有害事象、EFF：有効性解析対象集団、EPD：電子患者日誌、SAF：安全性解析対象集団、mSAF：modified安全性解析対象集団

※：週2回、5日ごと、7日ごと又は投与頻度を変更した患者を含む。なお、国内の承認用法及び用量では、定期的に投与する場合、「7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。（一部抜粋）」とされている。

## V. 治療に関する項目

### 結果

#### ■患者背景

EFFは57例（週2回投与集団 42例）であり、そのうち試験15912主試験から組み入れられた患者は25例（週2回投与集団 10例）、試験21824主試験から組み入れられた患者は32例（週2回投与集団 32例）であった。SAFは60例（mSAF 59例）であり、そのうち試験15912主試験から組み入れられた患者は25例（mSAF 25例）、試験21824主試験から組み入れられた患者は35例（mSAF 34例）であった。

	SAF (n=60)
男性、n (%)	60 (100)
人種、n (%)	
白人	58 (96.7)
報告なし	2 (3.3)
年齢、歳 (平均値±SD)	8.77±1.31
7～9歳未満、n (%)	28 (46.7)
9～12歳未満、n (%)	32 (53.3)
体重、kg (平均値±SD)	33.74±8.41
身長、cm (平均値±SD)	137.34±8.32
BMI、kg/m <sup>2</sup> (平均値±SD)	17.62±3.03

#### ■有効性の評価項目

##### ABR【主要評価項目】

治療を要した出血のABRの中央値は週2回投与集団（42例）、全投与集団（57例\*）ともに0回/年であった。治療を要した出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血）ABRの中央値（範囲）は以下のとおりであった。

※：試験21824において、EPDに投与又は出血のデータがない、又は投与を受けたが投与又は出血のデータが少なくとも3ヵ月間なかった3例は除外された。

##### 治療を要した出血のABR【主要評価項目】

			週2回投与集団 (n=42)	全投与集団 (n=57)
全体 (回/年)		中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0 (0-10) [0; 2.0]	0 (0-11) [0; 4.2]
種類別	自然出血 (回/年)	中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0 (0-8) [0; 0]	0 (0-8) [0; 2.0]
	外傷性出血 (回/年)	中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0 (0-10) [0; 0]	0 (0-10) [0; 1.9]
	関節内出血 (回/年)	中央値 (範囲) [Q1; Q3]	0 (0-8) [0; 0]	0 (0-8) [0; 1.9]

Q：四分位範囲

##### 出血の特徴、治療を要した出血回数0の割合<sup>12)</sup>【その他の評価項目】

治療を要した出血は、週2回投与集団42例で36件、全投与集団57例で84件に認められた。最も多かった出血部位はいずれの投与集団も関節内であった。

## V. 治療に関する項目

出血の特徴【その他の評価項目】

		週2回投与集団 (n=42)	全投与集団 (n=57)
治療を要した出血件数		36件	84件
出血部位	関節	20件 (55.6%)	43件 (51.2%)
	筋肉	5件 (13.9%)	21件 (25.0%)
	その他	8件 (22.2%)	12件 (14.3%)
	皮膚粘膜	3件 (8.3%)	8件 (9.5%)
重症度	軽度	10件 (27.8%)	25件 (29.8%)
	中等度	20件 (55.6%)	48件 (57.1%)
	重度	6件 (16.7%)	11件 (13.1%)
治療を要した出血回数0の割合		30例 (71.4%)	32例 (56.1%)

出血の治療【その他の評価項目】

出血の治療として、週2回投与集団及び全投与集団ともに80%以上の出血が本剤の1回投与で止血され、それぞれ97.2%と92.9%の出血が1回又は2回投与で止血された。出血の治療効果に対する患者又は保護者の評価が「非常に良好」又は「良好」であった出血の割合は、週2回投与集団で83.3%、全投与集団で79.8%であった。

止血に要した本剤の投与回数【その他の評価項目】

	週2回投与集団 (n=42)	全投与集団 (n=57)
治療を要した出血件数	36件	84件
1回投与で止血	30件 (83.3%)	68件 (81.0%)
2回投与で止血	5件 (13.9%)	10件 (11.9%)
3回以上投与で止血	1件 (2.8%)	6件 (7.1%)
1回目と2回目の投与間隔の平均日数、平均 (SD) *	1.0 (0.8)	1.4 (1.0)

※：週2回投与集団：n=6、全投与集団：n=16

出血の治療効果に対する患者又は保護者の評価※【その他の評価項目】

		週2回投与集団 (n=42)	全投与集団 (n=57)
治療を要した出血件数		36件	84件
止血効果	非常に良好又は良好	30件 (83.3%)	67件 (79.8%)
	非常に良好	10件 (27.8%)	28件 (33.3%)
	良好	20件 (55.6%)	39件 (46.4%)
	中等度	5件 (13.9%)	14件 (16.7%)
	不十分	1件 (2.8%)	3件 (3.6%)

※：急性出血時の止血効果の評価基準：患者又は保護者による4段階で評価した。

- ・非常に良好：速やかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められ、追加投与を必要としない
- ・良好：明らかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とする可能性がある
- ・中等度：わずかに鎮痛又は出血兆候の改善傾向が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とした
- ・不十分：疼痛又は出血兆候の改善が認められない、又は悪化した

## V. 治療に関する項目

### 投与状況【その他の評価項目】

週2回投与集団の定期補充療法の1回当たり投与量の平均値(±SD)は48.87±12.99 IU/kg、中央値(Q1; Q3)は51.73(38.84; 58.73) IU/kg、範囲は22.2-69.1 IU/kgであった。

### 定期補充療法における1回当たり投与量【その他の評価項目】

		週2回投与集団 (n=42)	全投与集団 (n=57)
1回当たり投与量(IU/kg)	中央値(範囲)	51.73(22.2-69.1)	50.56(22.2-69.1)

### ■安全性の評価項目

投与開始から4曝露日までにAESI(過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効性の欠如)を発現し、本剤の投与中止(中断)に至った割合【主要評価項目】

mSAF 59例<sup>\*</sup>のうち1例で、最初から4曝露日までに有効性の欠如により本剤の投与中止(中断)に至ったAESIが発現した(試験21824主試験のmSAF 34例のうち1例)。

59例のデータに基づきベイズ流ベータ二項モデルを用いたところ、7~12歳未満の年齢群におけるAESIの真の発現割合の事後分布の平均値及び中央値は、それぞれ2.1%及び1.59%であった。AESIの発現割合が5%未満となる事後確率は92.2%であった。

SAF 60例におけるAESIの発現割合は1.7%であった。

なお、AESIを発現した1例の詳細については「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 ③」の安全性の評価項目の項を参照のこと。

※: 試験21824の1例は4回目の投与前に試験を中止したためmSAFから除外された。

### 副作用【その他の評価項目】

- ・SAF 60例のうち、副作用は4例(6.7%)に認められた[薬効欠如、注入部位疼痛、注射部位そう痒感、鼻出血 各1例(1.7%)]。
- ・重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例はいずれも認められなかった。

### FVIIIインヒビター発生【その他の評価項目】

- ・FVIIIインヒビターの発現(≥0.6 BU/mL)は認められなかった。

### 抗薬物抗体の発現【その他の評価項目】

- ・ベースライン時に5例が抗PEG-BDD-rFVIII抗体<sup>\*1</sup>又は抗PEG抗体<sup>\*2</sup>陽性を示したが、いずれも最終測定時には全て陰性であった。
- ・本剤投与中に生じた抗PEG抗体は4例に認められたが、追跡調査ができなかった2例を除き、最終測定時にはいずれも陰性であった。また、高力価の抗PEG抗体を発現した1例を除き、力価は低かった。
- ・高力価の抗PEG抗体を発現した1例は、同時に抗PEG-BDD-rFVIII抗体も一過性に陽性であったが、最終来院時にはいずれも陰性であった。

※1: 本剤に対する抗体

※2: PEGに対する抗体

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

#### ① 治療歴のある12～65歳重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 〔試験13024の継続投与期間及び継続組入期間〕<sup>5) 6)</sup>

試験デザイン	非盲検 (パートA、パートB)
試験目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>パートA：主試験から任意参加：121例 (出血時補充療法群<sup>※</sup>：14例、定期補充療法群：107例)</li> <li>パートB：継続組入期間の症例として3例</li> </ul>
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 ①」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 ①」の項参照
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>パート B：主試験と同様</li> </ul>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>■パート A： <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>有効性の評価項目：ABR、出血しなかった患者の割合 等</li> </ul> </li> <li>■パート B： <ul style="list-style-type: none"> <li>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、抗薬物抗体、PEG の定量) 等</li> <li>有効性の評価項目：大手術時の止血管理 等</li> </ul> </li> </ul>
解析計画	<p>継続投与期間の開始時点からデータカットオフ日 (パート A：最終解析時点、パート B：2015年1月9日) までの成績を主試験と同様に集計した。</p> <p>なお、パート Aにおいて日本で登録された患者のみ他の国の患者より16週間長く (計52週間) 投与したことから、5例は継続投与期間に移行しなかったものの、本集計には継続投与期間への参加者とみなした。</p>

※：本剤投与が最大60 IU/kgと設定されているが、本剤の国内の承認用法及び用量では、「7歳以上の患者には、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。(一部抜粋)」とされている。

### 試験結果

<パートA><sup>5) 6)</sup>

#### ■安全性の評価項目

〔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、筋骨格系障害4例 (3.3%) であった。
- ・重篤な副作用は、2例 (1.7%) に認められた (肝機能検査値上昇、移動性の背部痛 各1例)。
- ・投与中止に至った副作用は、2例 (1.7%) に認められた (肝機能検査値上昇、移動性の背部痛・血小板減少症 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。

## V. 治療に関する項目

---

- ・低力価の抗PEG抗体\*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。

※：PEGに対する抗体

### ■有効性の評価項目

[最終解析時点]

#### ABR

出血時補充療法群の全出血のABR中央値は34.09回/年であった。また、定期補充療法群の全出血のABR中央値は1.49回/年、投与頻度別のABR中央値は、週1回群で0.65回/年、5日ごと群で1.17回/年、週2回群で1.57回/年、投与頻度変更群\*で3.10回/年であった。

※：継続投与期間における1回目投与後7日超が経過した後に、少なくとも1回以上投与頻度を変更した患者

#### 出血の種類別ABR

出血の種類別ABR中央値は、出血時補充療法群で自然出血が20.74回/年、関節内出血が20.81回/年であった。定期補充療法群では自然出血が0.75回/年、関節内出血が0.88回/年であった。

#### 出血しなかった患者の割合

定期補充療法群全体における出血しなかった患者の割合は、継続投与期間全体で20.6%、継続投与終了前12ヵ月間で38.8%、継続投与終了前6ヵ月間で50.0%であった。関節内出血がなかった患者の割合は、継続投与期間全体で29.9%、継続投与終了前12ヵ月間で45.9%、継続投与終了前6ヵ月間で58.3%であった。

### <パートB><sup>5)</sup>

#### ■安全性の評価項目

[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\*<sup>1</sup>及び抗PEG抗体\*<sup>2</sup>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

#### ■有効性の評価項目

[2015年1月9日データカットオフ]

#### 大手術の止血管理

3例において3件の大手術が実施された。3件は全て待機的な整形外科手術であった。術中及び術後の止血管理は全て「良好」と評価され、輸血を必要とした患者はいなかった。

## V. 治療に関する項目

### ② 治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験

#### 〔試験15912の継続投与期間〕<sup>13) 14)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
試験目的	試験15912の主試験又はパート2と継続投与期間の累計で100曝露日以上本剤を使用したときの長期安全性の評価
対象	治療歴のある12歳未満*の重症血友病A患者59例 6歳未満群：32例 6～12歳未満群：27例 主試験（12歳未満）又はパート2（6歳未満）のいずれかを完了し、継続投与期間への参加の同意が得られた患者を対象とした。
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 ②」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 ②」の項参照
投与方法	対象患者は定期補充療法として本剤の投与を受けた。投与頻度及び用量は主試験で規定した範囲*で必要に応じて調節した（「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 ②」の項参照）。 主試験又はパート2との累計で100曝露日以上（継続投与期間で50曝露日以上）又は、本剤の製造販売承認まで本剤を投与した。 また、出血の治療や小手術時の止血管理にも本剤を投与した。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>■安全性の評価項目</li> <li>・主要評価項目：FVIIIインヒビターの発現</li> <li>・その他の評価項目：有害事象、副作用、抗薬物抗体、PEGの定量 等</li> <li>■有効性の評価項目</li> <li>・主要評価項目：年間出血率（事前規定されていない）等</li> </ul>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SAF（継続投与期間で本剤の投与を1回以上受けた全ての患者）とITT（継続投与期間で本剤の投与を1回以上受け、EDPにデータがある全ての患者）に含まれる患者が同一であったことから、安全性の解析及び有効性の解析のいずれについてもSAFを対象とした。</li> <li>・統計解析はいずれも記述的に行った。</li> <li>・6歳未満群と6～12歳未満群の年齢層別の評価を行うことが事前規定された。</li> </ul>

SAF：安全性解析対象集団、ITT：Intent-to-treat解析対象集団、EDP：電子患者日誌

※：国内の承認用法及び用量では、定期的に投与する場合、「12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。（一部抜粋）」とされている。

## V. 治療に関する項目

本剤の国内における承認用法及び用量は、7歳以上に対して設定されている。本試験の6歳未満群は承認外の用法及び用量にあたるため、データ掲載を一部省略した。

### 試験結果

#### ■患者背景

SAF 59例において、白人は88.1%であった。主試験又はパート2組み入れ時の年齢の中央値（範囲）は5.0（2～11）歳、継続投与期間終了時の年齢の中央値（範囲）は12.0（3～18）歳であった。継続投与期間終了時に12歳未満であった患者は29例（49.2%）、12歳以上であった患者は30例（50.8%）であった。

#### ■安全性の評価項目

##### FVIIIインヒビターの発現【主要評価項目】

SAF 59例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：27例）のうち、インヒビターの発現を認めた症例はなかった。

ただし、本試験では反復測定で0.6 BU/mL以上の力価が確認された場合にインヒビター陽性と判定した。3例は1回目の測定で低力価のFVIIIインヒビター0.6 BU/mL以上が確認されたが（6歳未満群1例、6～12歳未満群2例）、2回目の測定では確認されず、臨床所見も伴わなかった。

##### 副作用【その他の評価項目】

- ・ SAF 59例のうち、副作用は4例（6.8%）に認められた。6～12歳未満群では2例（7.4%）に認められた。
- ・ 副作用の内訳は、抗第VIII因子抗体陽性3例（5.1%）、関節痛、筋痙縮 各1例（1.7%）であった。6～12歳未満群では抗FVIII抗体陽性2例（7.4%）が認められた。
- ・ 重篤な副作用は、2例（いずれも6～12歳未満群）に認められた（抗第VIII因子抗体陽性2例）。
- ・ 投与中止に至った副作用、死亡例はいずれも認められなかった。

##### 注目すべき有害事象（AESI）及び抗薬物抗体の産生【その他の評価項目】

- ・ 有効性の欠如又は過敏症反応に関連する新たな有害事象の報告はなかった。
- ・ 抗PEG-BDD-rFVIII抗体<sup>※1</sup>、抗PEG抗体<sup>※2</sup>の発現は認められなかった。

※1：本剤に対する抗体

※2：PEGに対する抗体

##### PEGの定量【その他の評価項目】

- ・ PEGの蓄積を示す結果は得られなかった。

#### ■有効性の評価項目

##### 年間出血率【主要評価項目】

対象患者59例全体における年間出血率の中央値（範囲）は1.64（0-17.5）回/年であり、6～12歳未満群27例では1.89（0-8.3）回/年であった。

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 患者・病態別試験

1) 治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験〔試験15912の主試験〕

「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 ②」の項参照

2) 治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験〔試験21824の主試験〕

「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 ③」の項参照

3) 治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析〔試験15912主試験及び試験21824主試験の併合解析〕

「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 ④」の項参照

4) 治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験〔試験15912の継続投与期間〕

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験 ②」の項参照

## 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（12歳以上）

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"> <li>・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</li> <li>・目標症例数：60例（安全性解析対象例として）</li> <li>・観察期間：2年間</li> <li>・調査方式：EDCを用いた中央登録方式</li> <li>・登録期間：2019年（販売開始日）～2023年（4年）</li> <li>・実施期間：2019年（販売開始日）～2025年（6年6ヵ月）</li> <li>・調査項目             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 人口統計学的特性（出生年、年齢、体重、身長等）</li> <li>(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）</li> <li>(3) 病歴及び併存疾患</li> <li>(4) 前治療薬・前治療法及び併用薬・併用療法</li> <li>(5) 本剤の使用状況（定期補充、出血時補充、手術時）</li> <li>(6) 臨床検査（インヒビター測定、薬物動態の評価〔FⅧ活性測定法に関する情報を含む〕、抗PEG抗体測定）</li> <li>(7) 有効性</li> <li>(8) 有害事象（インヒビター発生等）</li> </ol> </li> </ul>
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：初回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12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024主試験及び継続投与期間の併合解析・初回承認時）<sup>15)</sup>における副作用

副作用は、安全性解析対象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%）等であった。

## 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)、スソクトコグ 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PEG化により、クリアランスが減少し、血液凝固第Ⅷ因子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

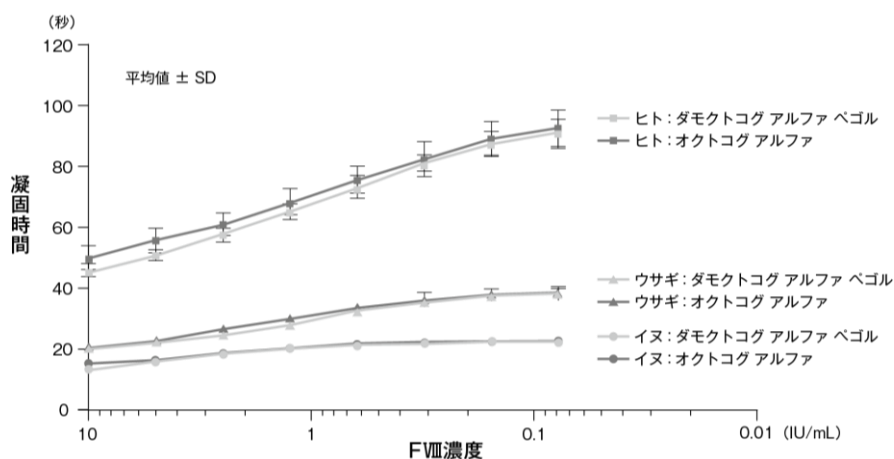
希釈正常血漿の凝固に及ぼす影響 (*in vitro* : ウサギ血漿、イヌ血漿、ヒト血漿) <sup>16)</sup>

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°Cで3~4分間インキュベートした後、CaCl<sub>2</sub>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<sup>17)</sup>>

##### ・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（ED<sub>50</sub>）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ED<sub>50</sub>（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

出血傾向「正常化」率及びED<sub>50</sub>（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 <sub>50</sub> (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)	

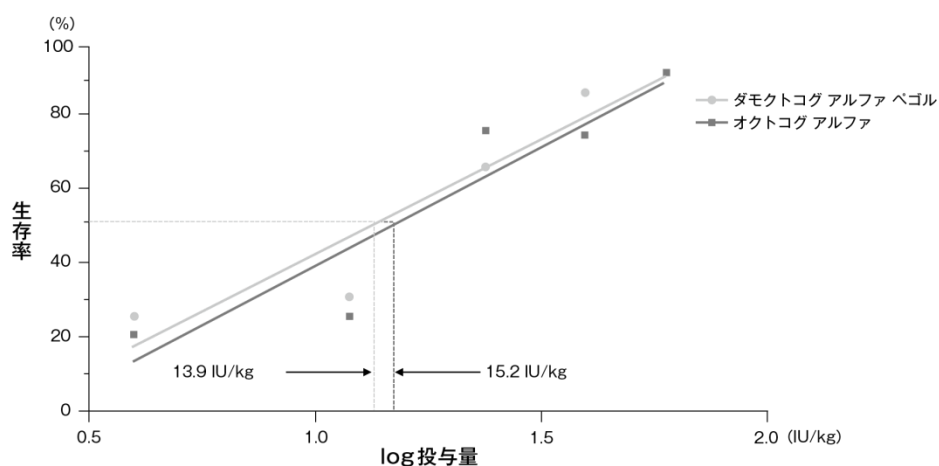
## VI. 薬効薬理に関する項目

### ・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ED<sub>50</sub>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ED<sub>50</sub>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。

血友病Aマウスの尾静脈切断後24時間時点におけるED<sub>50</sub>



<血友病Aイヌモデル<sup>18)</sup>>

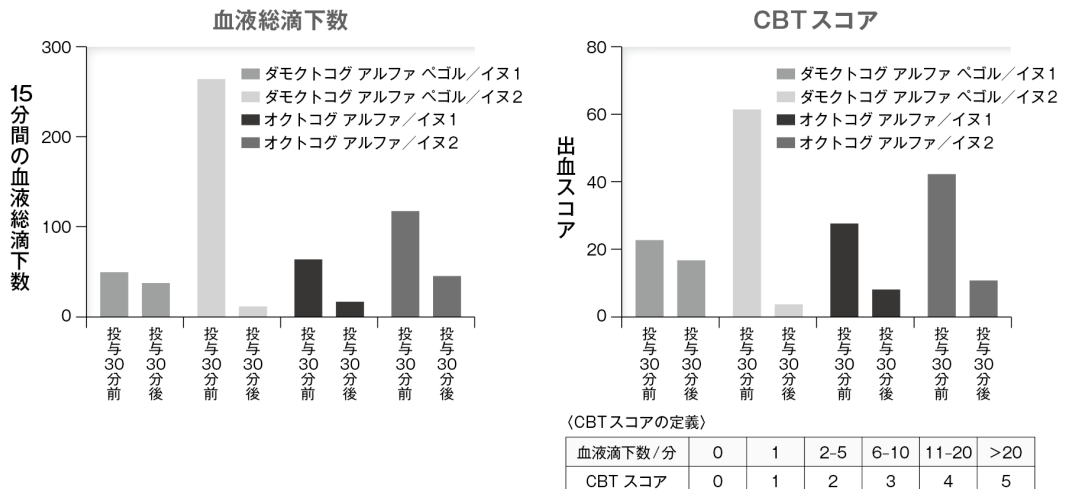
### ・急性出血に対する効果

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。

## 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

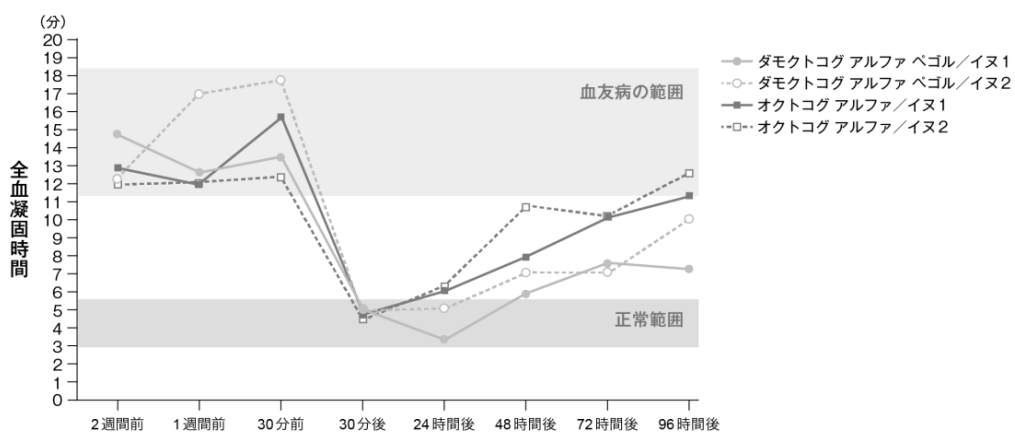


#### ・出血抑制効果/止血効果の持続

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。

### 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WBCT



#### (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 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。

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

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）<sup>19)</sup>

海外第I相臨床試験（試験13401）及び国際共同第II/III相臨床試験（試験13024）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、12歳以上の患者に定期的に投与する場合30～60 IU/kg、7歳以上12歳未満の小児に定期的に投与する場合40～60 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

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（治療歴のある18～65歳の外国人重症血友病A患者）

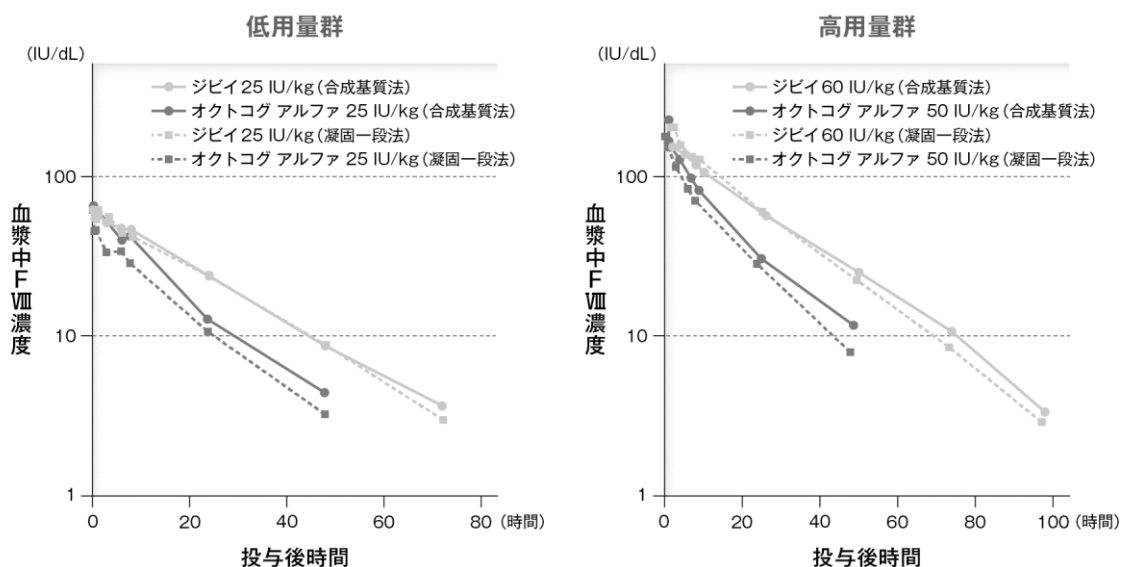
<単回投与時>

治療歴のある18～65歳の外国人重症血友病A患者（FVIII活性：1%未満）14例を対象とした海外第I相臨床試験（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時間の薬物動態評価を実施し、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時間の薬物動態評価を実施した。薬物動態評価では、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、CLが低く、 $t_{1/2}$ 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<sup>1) 2)</sup>。

なお、本剤25 IU/kg又は60 IU/kgを単回静脈内投与後の、 $C_{max}$ 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 <sup>※1</sup> (n=6) <sup>※2</sup>	本剤 25 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)	オクトコグ アルファ 50 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)	本剤 60 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>norm</sub> (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 <sub>max</sub> (IU/dL)	69.6 (28.4)	63.7 (14.1)	229 (30.2)	172 (25.3)
C <sub>max, norm</sub> (kg/dL)	2.78 (28.3)	2.48 (16.0)	4.57 (30.1)	2.87 (25.2)
MRT <sub>IV</sub> (h)	18.5 (30.2)	26.1 (23.2)	17.8 (18.5)	27.4 (15.8)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0.418 (29.8)	0.425 (11.9)	0.355 (26.1)	0.380 (19.8)

幾何平均値（%CV）

※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<sub>max</sub>及びC<sub>max, norm</sub>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 <sup>※1</sup> (n=5) <sup>※2</sup>	本剤 25 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)	オクトコグ アルファ 50 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)	本剤 60 IU/kg <sup>※1</sup> (n=7)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>norm</sub> (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 <sub>max</sub> (IU/dL)	57.4 (36.7)	68.7 (15.5)	210 (18.2)	247 (46.1)
C <sub>max, norm</sub> (kg/dL)	2.29 (36.5)	2.67 (17.8)	4.19 (18.1)	4.12 (46.1)
MRT <sub>IV</sub> (h)	19.0 (36.6)	26.8 (41.4)	16.9 (15.8)	23.5 (6.67)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0.561 (36.9)	0.444 (12.3)	0.397 (18.6)	0.320 (19.3)

幾何平均値（%CV）

※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<sub>max</sub>及びC<sub>max, norm</sub>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※（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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>norm</sub> (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)

※：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%CI）

注意）本剤の承認1回用量は通常10～30 IU/kg、12歳以上の患者に定期的に投与する場合30～60 IU/kg、7歳以上12歳未満の小児に定期的に投与する場合40～60 IU/kgである。

<反復投与時>

上記の海外第I相臨床試験（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時間までの薬物動態評価後、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薬物動態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<sup>1) 2)</sup>。

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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>norm</sub> (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 <sub>max</sub> (IU/dL)	63.7 (53.2-80.3)	79.8 (62.0-92.9)	172.0 (125-245)	184.7 (139-243)
C <sub>max, norm</sub> (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 <sub>ss</sub> (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）

## 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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>norm</sub> (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 <sub>max</sub> (IU/dL)	68.7 (58.8-90.4)	95.5 (66.5-156)	247 (155-402)	235 (161-338)
C <sub>max, norm</sub> (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 <sub>ss</sub> (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)

注意) 本剤の承認1回用量は通常10~30 IU/kg、12歳以上の患者に定期的に投与する場合30~60 IU/kg、7歳以上12歳未満の小児に定期的に投与する場合40~60 IU/kgである。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 薬物動態パラメータ（治療歴のある12歳以上の日本人重症血友病A患者）

治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者（FVIII活性：1%未満）を対象とした国際共同第II/III相臨床試験（試験13024）において、本剤60 IU/kg単回投与後96時間（投与前並びに投与終了0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72及び96時間）の薬物動態を評価した。日本人と外国人を含む全体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>20)</sup>。

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) ※ <sup>1</sup>	2.80±0.24※ <sup>2</sup> (2.30-3.16)	2.67±0.54※ <sup>2</sup> (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 <sub>1/2</sub> (h)	16.3/18.3 (14.6-21.4)	17.1/27.1 (9.44-24.3)
V <sub>ss</sub> (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値±SD（範囲）、その他は幾何平均値/%CV（範囲）

ノンコンパートメント解析

※<sup>1</sup>：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)

※<sup>2</sup>：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、12歳以上の患者に定期的に投与する場合30～60 IU/kgである。

### 生体内回収率（治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者）

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、外国人データ）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<sup>1) 2)</sup>。

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<sup>20)</sup>。（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 ①」の項参照)

## 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）

	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	[1.88	[1.87	[0.65	[0.07	[1.32	[0.65	[0.07	[1.32
-3.69]	-4.00]	-3.85]	-6.28]	-4.42]	-4.48]	-6.28]	-4.42]	-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	[1.86	[1.68	[0.26	[0.96	[1.23	[0.26	[0.96	[1.23
-4.90]	-4.34]	-4.90]	-5.29]	-5.41]	-4.78]	-5.29]	-5.41]	-4.90]

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

## 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CLの幾何平均値（%CV）は、0.0150 dL/h/kg（31.6%）であった<sup>19)</sup>。

### (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<sup>19)</sup>。

### (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

海外第I相臨床試験（試験13401）及び国際共同第II/III相臨床試験（試験13024）の145例（12～62歳）を用いた母集団薬物動態解析<sup>19)</sup>における共変量探索の結果、CL及び $V_e$ に対するLBW、並びにCLに対するベースラインのVWFが有意な共変量としてモデルに組み込まれた。CL及び $V_e$ 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

#### ①小児（7～12歳未満）における薬物動態

薬物動態パラメータ（治療歴のある7～12歳未満の外国人重症血友病A患者）

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者（FVIII活性：1%未満）を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912）において、本剤60 IU/kg単回投与後72時間（投与前並びに投与終了20～30分、4～8、24、48及び72時間）の薬物動態を評価した。7～12歳未満の患者での薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>21) 22)</sup>。

本剤単回投与時の薬物動態パラメータ（合成基質法）

	7～12歳未満（n=12）
生体内回収率（kg/dL）※1	2.20±0.53※2（1.4-3.8）
AUC（IU・h/dL）	2,840/20.3（1,920-3,560）
t <sub>1/2</sub> （h）	15.6/23.5※3（11.0-22.5）
V <sub>ss</sub> （dL/kg）	0.496/20.2（0.359-0.655）
CL（dL/h/kg）	0.0211/19.6（0.0168-0.0298）

生体内回収率は算術平均値±SD（範囲）、その他は幾何平均値/%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（n=25）

※3：投与終了20～30分後の血漿中FVIII活性が薬物動態的観点から不適切と考えられた又は欠損していたため薬物動態解析集団から除かれたが、当該事象は終末相の評価には影響しないと考えられた2例を含む（N=14）

生体内回収率（治療歴のある7～12歳未満の外国人重症血友病A患者）<sup>21)</sup>

治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者（FVIII活性が1%未満）を対象として実施した海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912及び試験21824）を併合して算出した7～12歳未満の患者での生体内回収率〔算術平均値±SD（範囲）〕は1.97±0.51 kg/dL（1.1-3.8 kg/dL）であった（N=57、反復投与後の結果も含む）。

試験21824において、低力価の抗PEG抗体を発現した患者で生体内回収率の低下が認められ、これらの患者の抗体陽性時の生体内回収率は0.8～1.8 kg/dLの範囲であった。（方法等の詳細は「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 ③④」の項参照）

注意）本剤の承認1回用量は通常10～30 IU/kg、7歳以上12歳未満の小児に定期的に投与する場合40～60 IU/kgである。

### 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. 治療に関する項目 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12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024）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例は試験組み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。 [15.1.2参照]

#### 【解説】

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。

本剤の臨床試験で認められた抗PEG抗体との関連が疑われる症例に関する情報を参照のこと。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 12. その他の注意（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）

### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

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にのみ投与すること。

#### (6) 授乳婦

設定されていない

#### (7) 小児等

### 9.7 小児等

新生児、乳児又は7歳未満の幼児には投与しないこと。本剤は7歳未満の幼児等における用法・用量は承認されていない。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、6歳未満の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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 【解説】

7歳未満の幼児等に適応はないことを明記した。治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者73例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912）において、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た患者は6歳未満であった<sup>23)</sup>。

### (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】

本剤の臨床成績において、「重大な副作用」に該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。

## 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、疼痛	
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】

初回承認時に副作用発現頻度の集計に用いた治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024、主試験及び継続投与期間の併合解析）に、治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912主試験及び試験21824主試験）の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析結果を加えた発現頻度とした。

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。なお、副作用のうち、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ており、CCDSに記載があるもののうち、上記の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。

#### <副作用発現頻度一覧表等>

##### 初回承認時までの臨床試験副作用発現頻度（12歳以上）

治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（試験13401）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024、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、安全性解析対象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。（初回承認時）

## 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（12歳以上）

試験13024パートB（主試験/継続組入期間）結果

#### 副作用発現頻度

	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

### 承認事項一部変更承認時までの臨床試験副作用発現頻度（7～12歳未満）

治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912主試験及び試験21824主試験）の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析において、安全性の併合解析集団60例中4例（6.7%）に副作用が認められた。副作用は、薬効欠如、注入部位疼痛、注射部位そう痒感、鼻出血 各1例（1.7%）であった。（承認事項一部変更承認時）

#### 副作用発現頻度

	合計 (n=60)
全副作用発現例数 (%)	4 (6.7)
副作用の種類	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0)
薬効欠如	1 (1.7)
注入部位疼痛	1 (1.7)
注射部位そう痒感	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
鼻出血	1 (1.7)

MedDRA Ver. 26.1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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<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。

### 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、泡立た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

15.1.1 本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

15.1.2 治療歴のある7歳以上12歳未満の重症血友病A患者35例を対象とした臨床試験において、本剤投与開始から4曝露日以内に4例で抗PEG抗体陽性が認められた。うち1例は高力価の抗PEG抗体を発現し、有効性の欠如が認められたが、本剤の投与中断後に抗PEG抗体の消失が確認され、本剤の投与を再開した。3例は低力価の抗PEG抗体を発現し、このうち2例で生体内回収率が軽度に低下した（最低値0.8 kg/dL）が、いずれも有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。また、治療歴のある12歳以上65歳以下の重症血友病A患者134例を対象とした臨床試験において、本剤投与中に7例で抗PEG抗体陽性が認められ、3例は本剤投与開始から4曝露日以内であった。1例で4曝露日以内に抗PEG抗体との関連が疑われる過敏症が認められたが、その他の6例は有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。 [8.4参照]

#### 【解説】

- 15.1.1 本剤はvon Willebrand因子を含まず、von Willebrand病は適応ではない。
- 15.1.2 治療歴のある7歳以上12歳未満の重症血友病A患者35例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験21824）<sup>8)</sup>及び治療歴のある12歳以上65歳以下の重症血友病A患者134例を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024主試験）<sup>3)</sup>における抗PEG抗体との関連が疑われる症例に関する情報を記載した。（「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 ①③」「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）

### (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<sup>24)</sup>

該当資料なし

rFⅧ及び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及ぼさないことから、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<sup>25)</sup>

#### (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 [ICH S6 (R1) ガイドライン]。

## IX. 非臨床試験に関する項目

〔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は補充タンパク質であることから、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（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<sup>注)</sup>

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<sup>®</sup>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

用法及び用量の一部変更：2025年9月19日

一部変更された用法及び用量（下線部変更）：

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。

7歳以上の患者には、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

## X. 管理的事項に関する項目

じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

### 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

12歳以上の患者：8年（2018年9月21日～2026年9月20日）

7歳以上12歳未満の患者：12歳以上の患者の再審査期間の残余期間

### 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*)	—	B125953
2)	Coyle TE, et al.: J Thromb Haemost. 2014; 12(4): 488-496	24843882	B098340
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 (PROTECT Ⅷ主試験)] (CTD2.7.4.3.2.2.1*, 2.7.6.2*)	—	B125954
4)	Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15(3): 411-419	27992112	B125964
5)	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 (PROTECT Ⅷ継続投与期間)] (CTD2.7.6.4*)	—	B125955
6)	Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): e347-e356	33818853	B143828
7)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (PROTECT Kids主試験)] (CTD2.7.6.6*)	—	B169342
8)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある7~12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (Alfa-PROTECTパートA)] (CTD2.7.3.3**, 2.7.4.1**, 2.7.6.1**)	—	B169343
9)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の7~12歳未満の患者データを用いた併合解析] (CTD2.5.4**, 2.7.3**, 2.7.4**)	—	B169344
10)	Srivastava A, et al.: Haemophilia. 2020; 26(S6): 1-158	32744769	B169348
11)	日本血栓止血学会: インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン [2013年改訂版]	—	B169349
12)	ジビイ静注用電子添文 [2025年9月改訂 (第4版) 17.1.2]	—	—
13)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (PROTECT Kids継続投与期間)] (CTD2.7.6.2**)	—	B169345
14)	Mancuso ME, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): 434-444	33724632	B143323
15)	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 (PROTECT Ⅷ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
16)	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
17)	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
18)	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
19)	バイエル薬品社内資料 [母集団薬物動態解析 (解析17395)] (CTD2.7.2.3.3*)	—	B125961
20)	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 (PROTECT Ⅷ主試験) 薬物動態及び生体内回収率] (CTD2.7.6.2*, 2.7.3.3.2.6*)	—	B136045
21)	バイエル薬品社内資料 [治療歴のある7~12歳未満の外国人重症血友病A患者の薬物動態及び生体内回収率] (CTD2.7.2.2**, 2.7.3.3**, 2.7.6.1**)	—	B169346
22)	ジビイ静注用電子添文 [2025年9月改訂 (第4版) 16.6.1]	—	—
23)	バイエル薬品社内資料 [6歳未満の患者における抗PEG抗体の発現状況 (PROTECT Kids)] (CTD2.5.5.3.3.3*)	—	B136044
24)	バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (CTD2.6.2.4*)	—	B125959
25)	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日初回承認時評価資料

\*\* : ジビイ静注用2025年9月19日承認事項一部変更承認時評価資料

## XI . 文 献

---

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、2024年8月現在、米国、カナダ、欧州を含む20以上の国又は地域で販売されている。

#### 米国における添付文書の概要（2025年8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	<p><b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b></p> <p>Jivi is available as lyophilized powder in single-dose vials containing nominally 500, 1000, 2000, 3000, or 4000 IU. (3)</p>
効 能 又 は 効 果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>Jivi, is a recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate indicated for use in previously treated adults and pediatric patients 7 years of age and older with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• On-demand treatment and control of bleeding episodes</li> <li>• Perioperative management of bleeding</li> <li>• Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes (1)</li> </ul> <p><u>Limitations of use</u></p> <p>Jivi is not indicated for use in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Children &lt; 7 years of age due to a greater risk for hypersensitivity reactions and/or loss of efficacy. (1, 8.4)</li> <li>• Previously untreated patients (PUPs). (1)</li> <li>• Treatment of von Willebrand disease. (1)</li> </ul>
用 法 及 び 用 量 ( 抜 粋 )	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>For intravenous use after reconstitution only.</b></p> <p><u>Control of bleeding episodes and perioperative management</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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. (2.1)</li> <li>• Required dose (IU) = body weight (kg) × desired Factor VIII rise (% of normal or IU/dL) × reciprocal of expected recovery (or observed recovery, if available). (2.1)</li> <li>• Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] × 2 (IU/dL per IU/kg). (2.1)</li> </ul> <p><u>Routine prophylaxis</u></p> <p><i>Adults and Adolescents (12 years of age and older):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The recommended initial dosage regimen is 30–40 IU/kg twice weekly. (2.1)</li> <li>• Based on the bleeding episodes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The regimen may be adjusted to 45–60 IU/kg every 5 days.</li> <li>○ A regimen may be further individually adjusted to less or more</li> </ul> </li> </ul>

## XII. 参考資料

	<p>frequent dosing. (2.1)</p> <p><i>Children (7 to &lt;12 years of age):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The recommended initial dosage regimen is 60 IU/kg twice weekly.</li> <li>• Adjust the dose based on the patient's clinical response and/or recovery. (2.1, 5.3)</li> </ul>
--	---

### EUにおける添付文書の概要（2025年8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	<p>Jivi 250 IU powder and solvent for solution for injection</p> <p>Jivi 500 IU powder and solvent for solution for injection</p> <p>Jivi 1000 IU powder and solvent for solution for injection</p> <p>Jivi 2000 IU powder and solvent for solution for injection</p> <p>Jivi 3000 IU powder and solvent for solution for injection</p>
効 能 又 は 効 果	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients <math>\geq 7</math> years of age with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).</p>
用 法 及 び 用 量 ( 抜 粋 )	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>On demand treatment</i></p> <p>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.</p> <p>The required dose of Jivi is determined using the following formula:</p> <p>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%).</p> <p>The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness required in the individual case.</p> <p><i>Prophylaxis</i></p> <p>All treatment decisions for identifying appropriate prophylactic treatment regimens should be guided by clinical judgement based on individual patient characteristics and treatment response. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved factor VIII levels and individual bleeding tendency. For more details, see sections 4.4 and 5.1.</p> <p><u><i>Adults and adolescents 12 years of age and older</i></u></p> <p>The dose is 45-60 IU/kg every 5 days.</p> <p>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).</p> <p><u><i>Children 7 to &lt; 12 years of age</i></u></p> <p>The dose is 40-60 IU/kg two times per week (see sections 5.1 and 5.2).</p> <p>The recommended starting dose is 60 IU/kg two times per week.</p> <p>For overweight patients, the maximum dose per injection for prophylaxis</p>

## XII. 参考資料

	<p>should not be higher than approximately 6 000 IU.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Jivi is for intravenous use.</p> <p>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).</p> <p>For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 and the package leaflet.</p>
--	--

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2.5 mLを超える注射速度は避けること。

7歳以上の患者には、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、12歳以上の患者には、通常、体重1 kg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1 kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1 kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

### 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。

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

## XII. 参考資料

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

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、17.1.2 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。

## XII. 参考資料

米国添付文書上の記載（2025年8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（2025年8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.

#### <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（2025年8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（2025年8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。

## XII. 参考資料

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

新生児、乳児又は7歳未満の幼児には投与しないこと。本剤は7歳未満の幼児等における用法・用量は承認されていない。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、6歳未満の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。

### 米国添付文書上の記載（2025年8月時点）

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Jivi have been established in previously treated pediatric patients 7 years of age and older. The use of Jivi in this age group was supported by evidence from three clinical studies, Study 2 (PROTECT VIII), Study 3 (PROTECT Kids) and Study 4 (Alfa-PROTECT), which included 108 pediatric patients 2 to <12 years of age and 12 pediatric patients 12 to <17 years of age [see *Adverse Reactions (6)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, and *Clinical Studies (14)*].

In Study 3 with 48 previously treated pediatric patients (PTPs) < 7 years of age, adverse reactions due to immune response to PEG were observed in 10 (21%) patients. In all 10 patients, loss of treatment effect due to neutralizing anti-PEG IgM antibodies was observed during the first 4 exposure days (EDs) and loss of treatment effect combined with hypersensitivity reactions was observed in 3 of those 10 patients (6%) [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. Compared to adults and pediatric patients ≥12 years of age, a higher clearance, a shorter half-life and lower incremental recovery of Factor VIII have been observed in pediatric patients <12 years of age [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

In pediatric patients 2 to <7 years of age, efficacy of prophylaxis treatment with Jivi was demonstrated in 28 patients without an immune response to PEG and who had at least a 3 months treatment period. The median (interquartile range) ABR was 2.3 (1.2 - 5.2) and the mean (SD) ABR was 3.5 (3.4).

Jivi is not indicated for use in children below 7 years of age [see *Clinical Studies (14)*].

The safety and effectiveness of Jivi have not been studied in pediatric patients younger than 2 years of age.

### EU添付文書上の記載（2025年8月時点）

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Paediatric population

The listed warnings and precautions apply to adults, adolescents and children aged 7 to < 12 years.

Jivi is not indicated in patients < 7 years of age and in previously untreated patients.

### 4.8 Undesirable effects

#### Description of selected adverse reactions

##### *Paediatric population in the PROTECT Kids study*

In the completed clinical study 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

## XII . 参考資料

---

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 7 years is not indicated (see section 4.2, for information on paediatric use).

PROTECT Kids: A total of 73 previously treated paediatric patients (44 patients < 6 years and 29 patients 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  $\geq$  12 years at the end of the extension study, the median (Q1; Q3) ABR was 1.76 (0.5; 3.3).

Alfa PROTECT: A total of 35 PTP (7 to < 12 years) received prophylaxis treatment twice weekly (40-60 IU/kg) with median dose of 55 IU/kg. The median (Q1; Q3) annualized bleed rate in the efficacy population (32 patients) was 0.0 (0.0; 1.9). Bleeds were resolved with 1 or 2 injections in 95.2 %. One patient presented an immune response to PEG associated with loss of drug effect within the first 4 ED. Patient discontinued treatment for 2 months, antibodies disappeared and patient could restart treatment.

## 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)

- ・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
- ・ジビイ静注用投与による抗PEG抗体の発現について  
(バイエル薬品株式会社 患者向けホームページ バイエルファーマナビ より  
<https://pharma-navi.bayer.jp/jivi/basic-docs> のページ参照)

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 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<sup>®</sup>」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<sup>®</sup>」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](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



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)