

総合製品情報概要



ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤



ジビイ[®] **静注用**

500 1000 2000 3000

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

薬価基準収載

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)

バイエル薬品株式会社

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献



目次

1. 開発の経緯	3
2. 特徴	4
3. 製品情報（ドラッグインフォメーション）	5
組成・性状	5
効能又は効果	5
用法及び用量	6
用法及び用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	7
特定の背景を有する患者に関する注意	7
副作用	8
適用上の注意	8
その他の注意	8
参考. 溶解操作方法	9
4. 臨床成績	10
臨床試験一覧	10
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（PROTECT Ⅷの主試験）	11
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（PROTECT Ⅷの継続投与期間）	25
海外第Ⅲ相臨床試験（PROTECT Kidsの主試験）	29
海外第Ⅲ相臨床試験（PROTECT Kidsの継続投与期間）	35
海外第Ⅲ相臨床試験（Alfa-PROTECTの主試験）	37
併合解析（PROTECT Kidsの主試験及びAlfa-PROTECTの主試験の併合解析）	41
5. 薬物動態	47
血中濃度推移	47
分布	51
代謝・排泄	51
6. 薬効薬理	52
作用機序	52
非臨床試験（効力を裏付ける試験）	52
7. 安全性薬理試験及び毒性試験	55
安全性薬理試験	55
毒性試験	55
8. 製造工程	56
9. 有効成分に関する理化学的知見	57
10. 製剤学的事項	57
製剤の安定性	57
溶解後の安定性	57
11. 取扱い上の注意	57
12. 包装	58
13. 関連情報	58
14. 主要文献	59
15. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 （文献請求先及び問い合わせ先を含む）	59

1. 開発の経緯

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

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、出血傾向を抑制します。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ります。

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

ジビイは、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) ¹⁾²⁾ において、オクトコグ アルファ (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ました。

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：PROTECT Ⅷ) の主試験 ³⁾⁴⁾ 及び継続投与期間 ⁵⁾⁶⁾ において、ジビイの週 1 回又は 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いました。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 月に承認を取得し、2019 年 2 月に発売されました。

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：PROTECT Kids 主試験 ⁷⁾ 及び試験 21824：Alfa-PROTECT 主試験 ⁸⁾) の 7～12 歳未満の併合解析の結果 ⁹⁾ において、ジビイの週 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 月に承認されました。

2. 特徴

1. ジビイは、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) 製剤です。
p.3、57 参照
2. ジビイは、半減期延長型 rFⅧ製剤です。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回投与が可能です。
p.6 参照
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: PROTECT Ⅷの主試験及び継続投与期間)³⁻⁶⁾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ました*¹。
p.13、27 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: PROTECT Ⅷの主試験)^{3) 4)}において、ジビイ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ました*¹。
p.16 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: PROTECT Ⅷの主試験及び継続投与期間)³⁻⁶⁾において、大手術及び小手術時の止血効果*²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」と評価されました*¹。
p.17、28 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: PROTECT Kidsの主試験及び試験21824: Alfa-PROTECTの主試験)の7～12歳未満の患者データを用いた併合解析⁹⁾において、ジビイの週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推定年間出血率 (ABR) 中央値 (範囲) は0.0 (0-10) でした*¹。
p.43 参照
7. 500、1000、2000、3000国際単位の規格があり、溶解液は2.5mLです。プレフィルドシリンジで溶解操作が簡便です。
p.5、9、58 参照
8. 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ります。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、そう痒症でした。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

*1: 臨床試験には、承認用法及び用量と異なる投与量を使用したデータが含まれます。

*2: 手術の評価基準は、p.17の「手術時止血管理評価の基準」を参照

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

3. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

※ 2025年9月改訂 (第4版)
※ 2024年3月改訂 (第3版)

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる。

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 ヘゴル (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	27mg			
	L-ヒスチジン	8.4mg			
	グリシン	59mg			
	塩化ナトリウム	4.7mg			
	塩化カルシウム水和物	1.0mg			
	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 2.5mL			

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。

3.2 製剤の性状

販売名		ジビイ静注用 (1 バイアル中)			
		500	1000	2000	3000
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。			
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

効能又は効果

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

用法及び用量

**6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。
7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg当たり1国際単位(IU)の本剤を投与することにより、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが2%(2IU/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。

$$\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値 (\% 又は IU/dL)}}{1} \times 0.5 [(IU/kg) / (IU/dL)]$$

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

**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]

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 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。

＊ ＊ 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を行うこと。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]

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。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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

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。

＊ ＊ 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。

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。

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。

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。

** 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、丘疹性皮膚疹
その他		インヒビターの発現

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、泡立えないよう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。

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。

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。

その他の注意

15. その他の注意

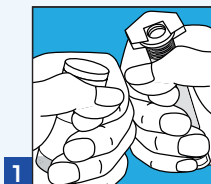
15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

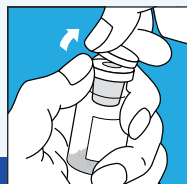
15.1.2 治療歴のある7歳以上12歳未満の重症血友病A患者35例を対象とした臨床試験において、本剤投与開始から4曝露日以内に4例で抗PEG抗体陽性が認められた。うち1例は高力価の抗PEG抗体を発現し、有効性の欠如が認められたが、本剤の投与中断後に抗PEG抗体の消失が確認され、本剤の投与を再開した。3例は低力価の抗PEG抗体を発現し、このうち2例で生体内回収率が軽度低下した（最低値0.8kg/dL）が、いずれも有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。また、治療歴のある12歳以上65歳以下の重症血友病A患者134例を対象とした臨床試験において、本剤投与中に7例で抗PEG抗体陽性が認めら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

参考. 溶解操作方法

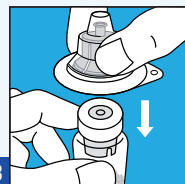
溶解操作の前に次の説明文を必ずご一読ください。



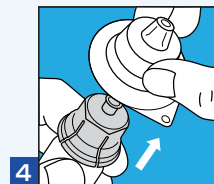
1 溶解する前に、未開封のバイアルと注射用水入シリンジを手で温める。



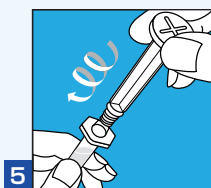
2 バイアルのキャップをはずす。ゴム栓をアルコール綿で消毒する。



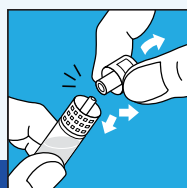
3 平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターの保護シートをはがし、ケースに入れたまま、バイアルアダプターをバイアルに**しっかり**押し下げる。



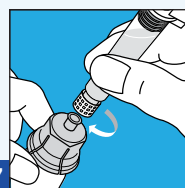
4 バイアルアダプターのケースをはずす。



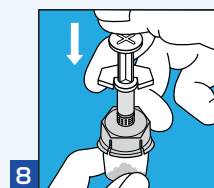
5 注射用水入シリンジの上部にあるゴム栓にプランジャーを時計回りに回しながら接続する。



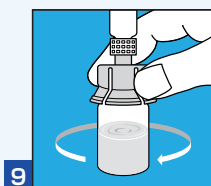
6 注射用水入シリンジのキャップをつなぎ目で**折る**ようにしてはずす。



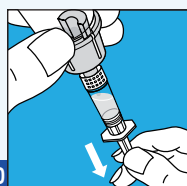
7 バイアルアダプターに注射用水入シリンジを時計回りに回しながら接続する。



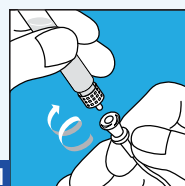
8 注射用水入シリンジのプランジャーを**ゆっくり**押し下げ、注射用水をバイアル内に入れる。



9 バイアルを**静か**に円を描くように回し完全に溶かす。



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 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。

参考. 使用時の留意点

- 輸注セットは1回限りの使用になっていますので再使用はしないでください。
- 万一包装等に破損や異物の付着等の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 翼付針の針先及び翼付針とシリンジ接続部分、バイアルアダプター内の針、バイアルアダプターとシリンジ接続部分、シリンジの先端（翼付針との接続部分）、プランジャーの側面、プランジャー接続部分、絆創膏のパット部分には直接触れないでください。
- アルコール綿は粘膜、創傷面には使用しないでください。また、目に入らないように注意してください。
- 今までに薬や化粧品によるアレルギー症状（例えば、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。
- アルコール綿、絆創膏の使用後、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等があらわれた場合は使用を中止し、主治医に相談してください。
- その他
 - 清潔な場所で使用してください。
 - 手を石鹸でよく洗ってから使用してください。
 - 冷蔵庫内では食品等と区別して保管し、フリーザー（冷凍庫）の中には入れないでください。
 - 原則として、本輸注セット以外の医療機器等は使用しないでください。

注意

- 注射用水入シリンジの包装パック内は滅菌されていませんので、シリンジの先端（翼付針との接続部分）等が触れないようご注意ください。
- ゴム栓の一部が削られバイアル中に落下してしまった場合には、注射しないでかかりつけの医療機関に返品してください。
- 添付の溶解液を使用してください。
- 輸注セットに入っている翼付針を使用してください。
- 本品使用後の注意
 - ・本品使用後は、かかりつけの医療機関の指導に従って廃棄してください。

4. 臨床成績

本剤は以下の臨床試験を基に承認されました。一部承認外の用法及び用量による成績が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します (p.11、25、29、35、37、41)。

臨床試験一覧

試験名 (試験番号)		目的	対象	試験デザイン	投与方法
海外第Ⅰ相 (試験13401)		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	多施設共同 非無作為化 非盲検	低用量群 オクトコグ アルファ*1 25IU/kg 単回投与後、 ジビイ 25IU/kg 単回投与+ジビイ 25IU/kg を 週2回*2,3 高用量群 オクトコグ アルファ 50IU/kg 単回投与後、 ジビイ 60IU/kg 単回投与+ジビイ 60IU/kg を週1回*2,3
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相 (試験13024 : PROTECT VII)	主試験 (パートA)	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)	多施設共同 一部無作為化 非盲検	定期補充療法 ジビイ 25IU/kg を週2回投与で10週間投与 後*3、以下のように割合けて26週間投与 ・出血回数2回未満の患者: ジビイ 45～60 IU/kg を5日ごと又はジビイ 60IU/kg を 7日ごと(各40例になるまで無作為化割合) ・その他: ジビイ 30～40IU/kg を週2回 出血時補充療法 急性出血時に出血部位・重症度に応じて決定 (最大ジビイ 60IU/kg)
	継続投与期間*4 (パートA)	長期安全性	主試験を終了し、ジビイ の継続を希望した患者 121例 (日本人11例)		
	主試験・ 継続組入期間*5 (パートB)	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 ・主試験16例 ・継続組入期間19例	多施設共同 非盲検	術前に薬物動態を評価し、手術に必要なFⅧ 活性に応じて決定
海外第Ⅲ相 (試験15912 : PROTECT Kids)	主試験*6	薬物動態 有効性 安全性	治療歴のある12歳未 満の小児重症血友病A 患者61例 ・6歳未満32例 ・6～12歳未満29例	多施設共同 非盲検 非対照	定期補充療法 6ヵ月かつ50曝露日以上に達するまで、ジビイ の投与頻度及び用量を以下の範囲で調節*3 ・25～60IU/kg を週2回 ・45～60IU/kg を5日ごと ・60IU/kg を7日ごと
	パート2	安全性	治療歴のある6歳未 満の小児重症血友病A 患者12例		定期補充療法 ジビイ 25～60IU/kg を週2回*3 12週間
	継続投与期間	安全性 有効性	主試験又はパート2を 終了し、ジビイの継続を 希望した患者59例 ・6歳未満32例 ・6～12歳未満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
海外第Ⅲ相 (試験21824 : Alfa-PROTECT)	主試験 (パートA)	安全性 忍容性 有効性	治療歴のある7～12歳 未満の小児重症血友病 A患者35例	多施設共同 非盲検 非対照	定期補充療法 6ヵ月かつ50曝露日以上に達するまで、ジビイ を以下の投与頻度及び用量で投与 ・40～60IU/kg を週2回
	継続投与期間 (パートB)	安全性 有効性	主試験を終了し、ジビイ の継続を希望した患者		定期補充療法 医師の判断でパートAの定期補充療法継続又は 60IU/kg を5日ごと投与に調節可能。18ヵ月 投与
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 未満の小児重症血友病 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

*1: 販売終了

*2: オクトコグ アルファ投与後は、3日以上休業期間を挟んでジビイを投与した

*3: 国内の承認用法及び用量(一部抜粋)は、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」とされている

*4: 最終解析時点

*5: 2015年1月9日データカットオフ

*6: 7～12歳未満の用法及び用量の承認事項一部変更申請には、本試験の7歳以上の25例が用いられた

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項/取扱上の注意包装/
関連情報

主要文献

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 13024: PROTECT Ⅷの主試験)^{3) 4)}

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)] (承認時評価資料)
 4) Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15 (3): 411-419
 COI: 本試験はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。
 著者にバイエルより講演料、コンサルタント料を受領している者が含まれる。

開発の経緯	
特徴	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験 及び毒性試験	
製造工程	
有効成分に関する理化学的知見 ／製剤学的事項／取扱い上の注意	
包装／関連情報	
主要文献	
目的	<p>パートA: ・ジビイ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を評価する。 ・レスポンドー^{*1}の割合を指標として、ジビイによる定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を評価する (日本独自の主要目的)。</p> <p>パートB: ジビイを大手術時の止血管理に使用したときの安全性及び有効性を評価する。</p>
対象	<p>治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者 パートA: 134例 [定期補充療法群: 114例 (日本人10例)、出血時補充療法群: 20例 (日本人1例)] パートB: 16例^{*2}</p> <p>■主な登録基準 ・12～65歳の男性で、重症血友病A (FⅧ活性: 1%未満) ・FⅧ製剤 (血漿由来又は遺伝子組換え) の曝露日数が合計150曝露日以上</p> <p>■主な除外基準 ・スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFⅧインヒビター力価が0.6BU/mL以上 ・FⅧインヒビター\geq0.6BU/mLの既往、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した既往のある患者 ただし、最大力価が1度のみ1.0BU/mLで、その後3回以上の連続測定で陰性 (<0.6BU/mL) の患者は適格とした。</p>
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
投与方法	<p>■パートA:</p> <p>・定期補充療法群: ジビイ 25IU/kg を週2回投与で開始し、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 (60IU/kg) [週1回群] 又は5日ごと (45～60IU/kg) [5日ごと群] の定期補充療法群に1:1の割合で無作為割付し26週間継続した^{*3} (各群40例に達した後は30～40IU/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 (30～40IU/kg) を26週間継続した (週2回投与 [コントロール不良] 群)。</p> <p>・出血時補充療法群: 出血部位及び重症度に応じて投与量を決定した (最大ジビイ 60IU/kg)。</p> <p>パートAの完了後は継続投与期間に参加可能とした (p.25の「試験 13024: PROTECT Ⅷの継続投与期間」を参照)。 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 style="text-align: center;">← 主試験36週間^{*3} →</p> <p style="text-align: center;">治療歴のある12～65歳の重症血友病A患者、n=134 (定期補充療法、n=114; 出血時補充療法、n=20)</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; background-color: #333; color: white; padding: 5px; margin-right: 10px;">スクリーニング</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 10px; background-color: #f0f8ff;"> <p>最初の10週間 ジビイ 25IU/kg^{*4} 週2回投与 n=114^{*5}</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>無作為化 (1:1) (各群40例に達するまで)</p> <p>1回以下の破綻出血</p> <p>2回以上の破綻出血</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>ジビイ 週1回群^{*6} 60IU/kg n=43</p> <p>ジビイ 5日ごと群^{*6} 45-60IU/kg n=43</p> <p>上記2群が割付上限に達したため 無作為化されなかった症例</p> <p>ジビイ 週2回 (強制) 群 30-40IU/kg n=11</p> <p>ジビイ 週2回 (コントロール不良) 群 30-40IU/kg n=13</p> </div> </div> <p>出血時補充療法群 ジビイ 個別用量^{*7} (最大60IU/kg) n=20</p> </div> </div> <p>■パートB: 大手術実施群 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ジビイ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> <p>主要評価項目: 推定年間出血率 (ABR)、レスポンドー^{*1}の割合 (優越性の検討: 日本における試験の主要目的) 副次評価項目: 出血の種類別 ABR、出血に対する治療内容、出血時の治療効果に関する患者の評価、大手術時の止血管理、生体内回収率 等</p> <p>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</p> <p>パートB:</p> <p>副次評価項目: 大手術時の止血管理</p> <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 PEG-BDD-rFⅧ及び抗 PEG 抗体、PEG の定量等)、バイタルサインの変化、臨床検査値の変化</p>

解析計画

- ・有効性、安全性の評価は、要約統計量（算術平均値、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）、幾何平均値、幾何SD及びCV、最小値、中央値、最大値、評価例数）を求めた。統計学的検定は実施していない。
- ・レスポンド率^{*1}の割合について、出血時補充療法群に対する定期補充療法群の優越性を評価した。また、各投与頻度におけるレスポンド率の割合を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。
- ・グローバルの解析計画において、日本人集団は主要な解析における人種／地域の部分集団としては定義されていなかったため、日本において、日本人集団及び外国人集団の部分集団解析を探索的な解析として計画し実施した。なお、パートBには日本人が含まれず解析していない。

FVIII：血液凝固第Ⅷ因子、BU：ベセスダ単位、IU：国際単位

*1：投与回数を増加させることなく、又は脱落することなく、ABRが9回／年未満であった患者

*2：パートBでは、パートAに参加しているすべての患者のうち、大手術を必要とする患者が対象となった

*3：日本人集団は主試験終了後、16週間の追加投与期間を含む52週間

*4：国内の承認用法及び用量（一部抜粋）は、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」とされている

*5：4人の患者が最初の10週間の間に治療薬の投与を中止（副作用1例、同意撤回3例）

*6：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

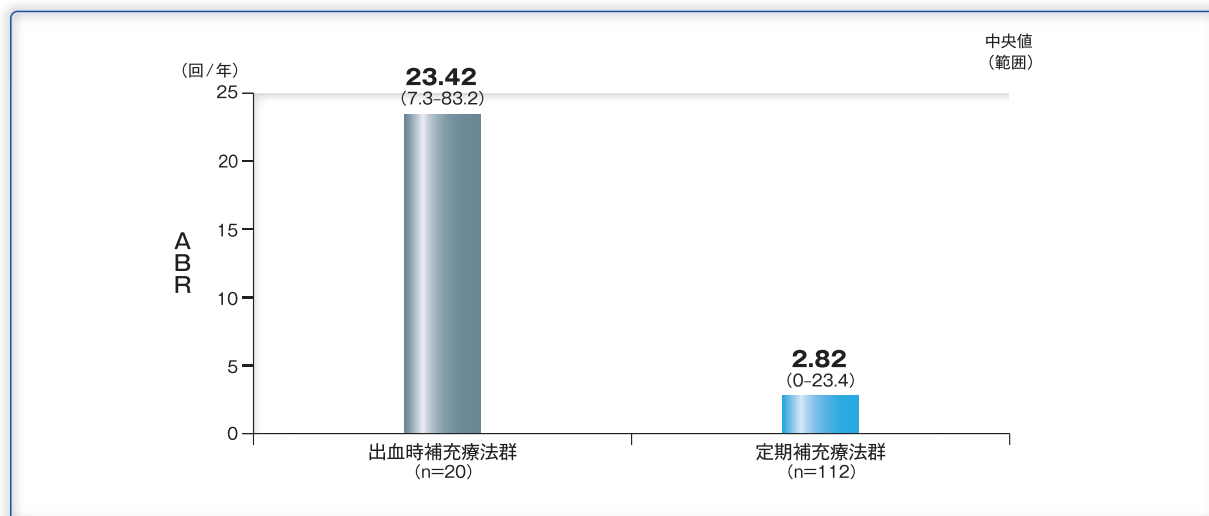
*7：国内の承認用法及び用量（一部抜粋）は、「通常、7歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」とされている

有効性の評価項目

全期間（第0週～第36週）における全出血のABR【主要評価項目】

投与期間36週間において、定期補充療法群（112例）では316件、出血時補充療法群（20例）では386件の出血が認められました。36週間における全出血のABR（中央値）は、出血時補充療法群で23.42回／年、定期補充療法群で2.82回／年でした。

ABR【第0週～第36週】【主要評価項目】



ABR：推定年間出血率

【第0週～第36週】	出血時補充療法群 (n=20)	定期補充療法群 (n=112)
全出血件数	386件	316件
出血件数の中央値（範囲）	15.5 (5-59) 件	2.0 (0-17) 件

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。

7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

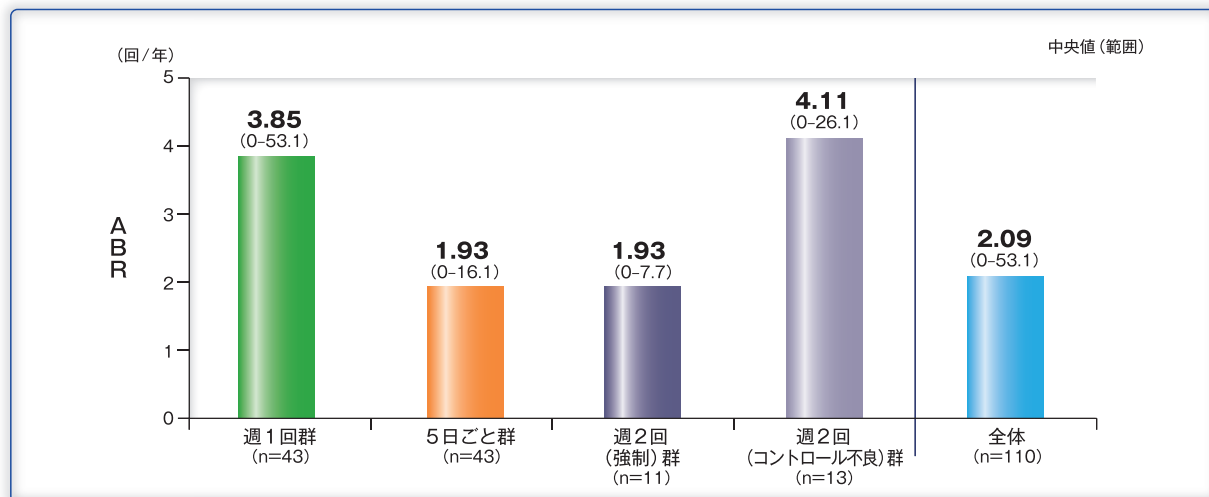
定期補充療法群（第10週～第36週）における全出血のABR【主要評価項目】 及び出血しなかった患者の割合【その他の評価項目】

定期補充療法の導入期（第0週～第10週）でジビイ 25IU/kg 週2回投与を完了した110例の第10週から第36週における投与頻度別のABR中央値は、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/年でした。

また、出血しなかった患者の割合は、週1回群で37.2%（16/43例）、5日ごと群で44.2%（19/43例）、週2回（強制）群で45.5%（5/11例）、週2回（コントロール不良）群で15.4%（2/13例）、全体で38.2%（42/110例）でした。

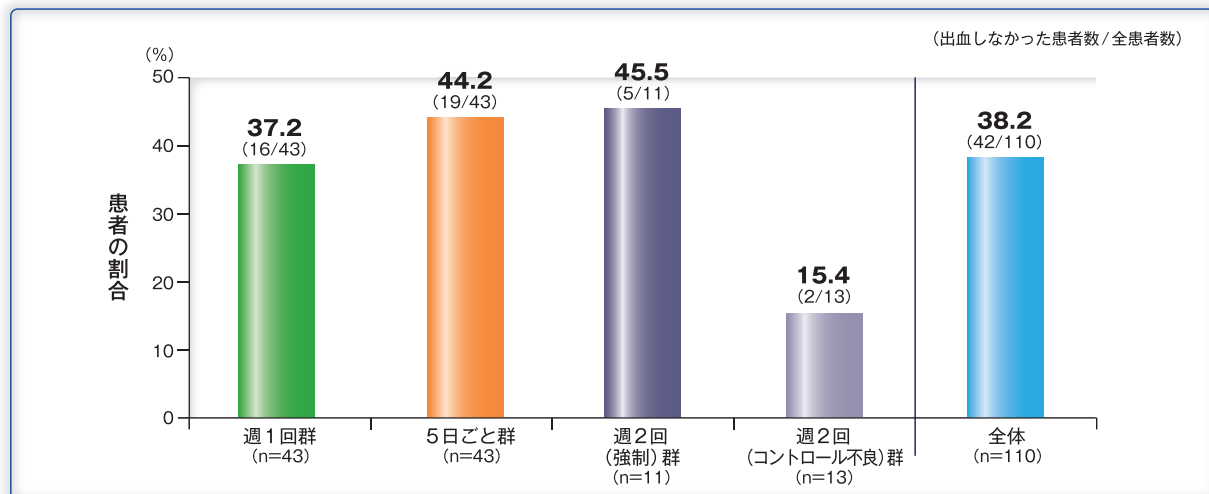
なお、週1回群のうち、週1回投与を継続できた32例におけるABR中央値は0.96回/年、出血しなかった患者の割合は50%（16/32例）でした。

ABR【第10週～第36週】【主要評価項目】



ABR：推定年間出血率

出血しなかった患者の割合【その他の評価項目】



全出血件数と投与量【第10週～第36週】【その他の評価項目】

		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)	全体 (n=110)
全出血件数 (件)	中央値 (範囲)	1.0 (0-7)	1.0 (0-8)	1.0 (0-4)	2.0 (0-13)	1.0 (0-13)
	合計	76	70	13	47	206
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	47.7 ± 9.2

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

定期補充療法群 (第 10 週～第 36 週) における投与頻度の増加又は投与量の増量 【その他の評価項目】

本試験では、週 1 回群及び 5 日ごと群で出血コントロールが不十分のため投与頻度を変更した患者は、救済群として投与頻度変更後の効果も評価しました。救済群への移行例は週 1 回群では 11 例 (25.6%) で、そのうち 8 例が 5 日ごと群、3 例が週 2 回群に移行しました。5 日ごと群では、救済群への移行例はいませんでした。

また、投与量の増量が必要となった患者は、5 日ごと群で 7 例 (16.3%)、週 2 回 (コントロール不良) 群で 2 例 (15.4%) でした。

		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)	全体 (n=110)
投与頻度の増加 (救済群*1 への移行)	なし	32 (74.4%)	43 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	99 (90.0%)
	あり	11 (25.6%)	0	0	0	11 (10.0%)
投与量の増量	なし	固定用量	36 (83.7%)	11 (100%)	11 (84.6%)	58*2 (86.6%)
	あり		7 (16.3%)	0	2 (15.4%)	9*2 (13.4%)

患者数 (%)

*1: 週 1 回群の患者は、60IU/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 5 日ごと又は週 2 回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 45IU/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 60IU/kg まで増量可能であったが、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: 週 1 回群以外の合計

レスポンス*1 の割合【主要評価項目】

日本独自の主要目的として、レスポンスの割合を指標とした第 0 週から第 36 週における出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性を検討したところ、レスポンスの割合は定期補充療法群 (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ました ($p \leq 0.0001$ 名目上の p 値; Fisher's exact test [片側])。

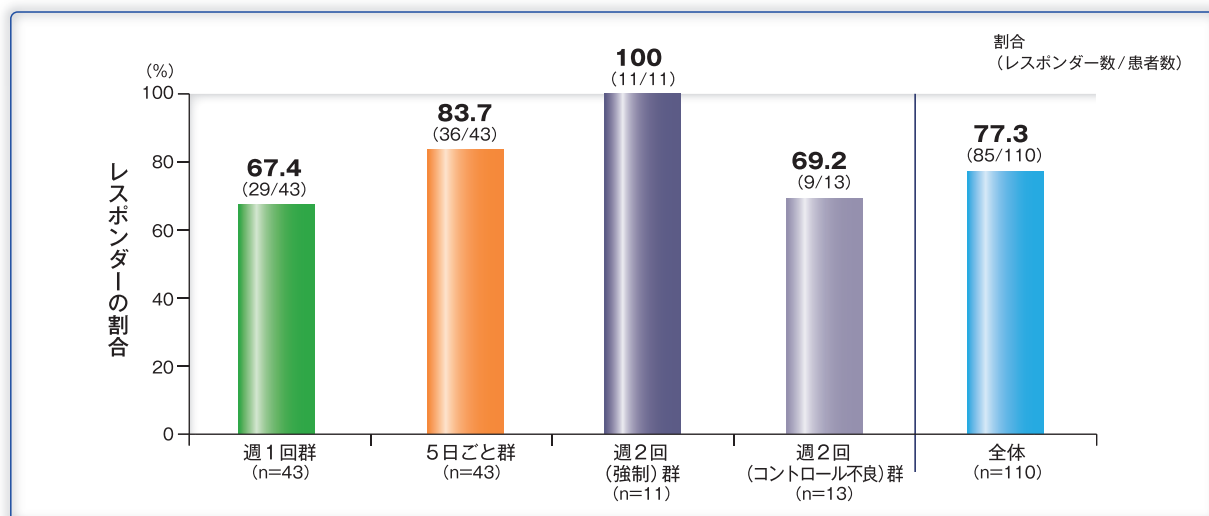
また、定期補充療法における投与頻度ごとの有効性を評価するため、レスポンスの割合を比較しました。定期補充療法におけるレスポンスの割合は、いずれの投与頻度においても 50%*2 を上回りました。

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スの割合【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*3)	合計 (n=132)	割合の差*4	割合の差の 両側 95% 信頼限界	Fisher's exact test (片側)
レスポンス	1 (5.0%)	85 (75.9%)	86 (65.2%)	70.89	(48.78, 88.11)	$p \leq 0.0001$
非レスポンス	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

定期補充療法群におけるレスポンスの割合【第 10 週～第 36 週】【主要評価項目】



*1: 投与回数を増加させることなく、又は脱落することなく、ABR が 9 回 / 年未満であった患者

*2: レスポンスの割合が 50% を下回った場合には、当該投与群の用法・用量を無効と判断すると定義

*3: 第 10 週よりも前に投与を中止した 2 例を含む

*4: 割合の差 = (定期補充療法群のレスポンスの割合) - (出血時補充療法群のレスポンスの割合)

出血の種類別 ABR【副次評価項目】

出血の種類別 ABR 中央値は、出血時補充療法群（第 0 週～第 36 週）で自然出血が 14.29 回／年、外傷性出血が 9.09 回／年及び関節内出血が 16.34 回／年でした。定期補充療法群（第 10 週～第 36 週）では自然出血及び外傷性出血が各 0 回／年、関節内出血が 1.93 回／年でした。

		出血時 補充療法群*1 (n=20)	定期補充療法群*2				
			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)	全体*3 (n=110)
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

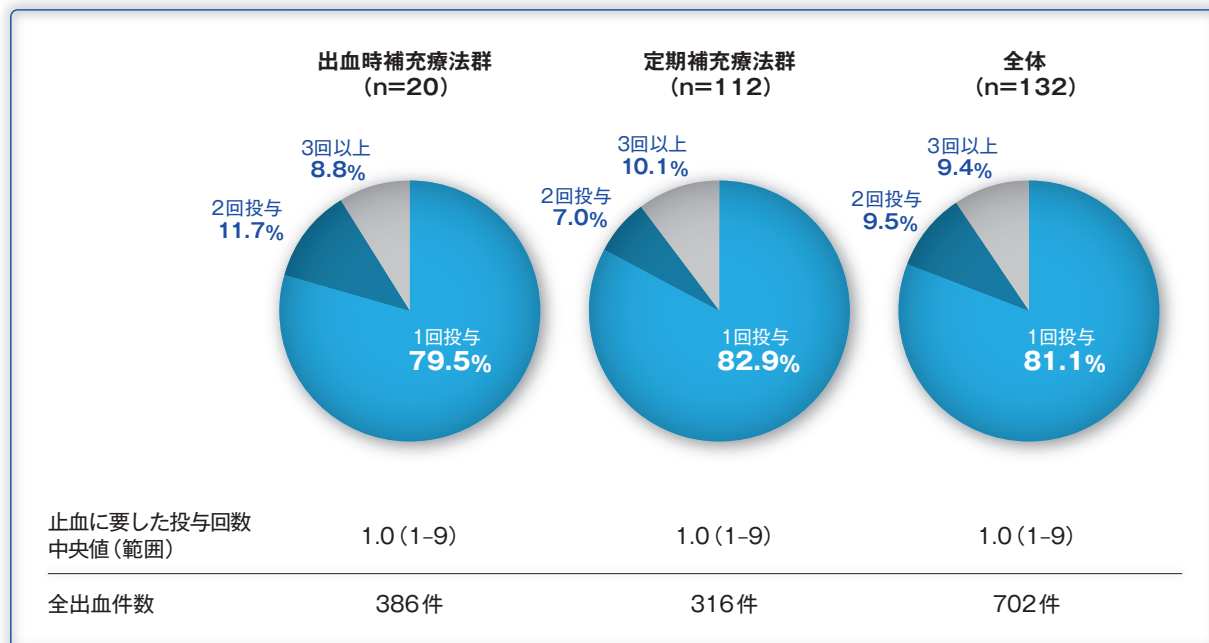
6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL を超える注射速度は避けること。
7 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

出血に対する治療内容【副次評価項目】

第0週～第36週の間に702件の出血に対してジビイが投与されました。1回の投与で止血できた割合は、出血時補充療法群で79.5%、定期補充療法群で82.9%、全体で81.1%、2回の投与で止血できた割合は、出血時補充療法群で11.7%、定期補充療法群で7.0%、全体で9.5%であり、出血の90.6%はジビイの2回以内の投与で止血されました。

止血に要した投与回数【第0週～第36週】



出血時の治療効果に関する患者の評価【副次評価項目】

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%、定期補充療法群で81.0%でした。

		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)

件数 (%)

急性出血時の止血効果の評価基準

患者による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

大手術及び小手術時の止血管理【副次評価項目】

・大手術（パートB）

14例において17件の大手術が実施されました。
ジビイの初回投与量は2,000IU～5,000IUの範囲であり、術中の止血管理はすべての患者で「非常に良好」又は「良好」と評価されました。術後の止血管理は、評価可能であった16件中13件（81.3%）で「非常に良好」又は「良好」と評価され、3件は「中程度」と評価されました。

	手術名	手術時間 (分)	手術当日投与量 (IU)	失血量 (mL) 術中/術後	輸血の有無	止血管理 術中/術後
1	肩関節鏡手術及び肩峰下除圧術 (左)	90	5,000	0/0	無	良好/良好
2	再発鼠径及び臍ヘルニアの修復手術	115	6,000	50/0	無	非常に良好/非常に良好
3	完全股関節形成術 (右)	169	8,000	250/0	無	非常に良好/非常に良好
4	3ピース膨張式ペニス人工装具の 陰茎内植込み術	139	5,000	50/0	無	良好/非常に良好
5	人工膝関節除去術 (右)	196	4,000	590/930	無	非常に良好/良好
	人工膝関節再置換術 (右)	231	3,000	1,000/1,430	有	良好/非常に良好
6	人工膝関節置換術 (左)	150	5,000	0/1,100	有	良好/中程度
7	人工膝関節再置換術 (右)	160	6,500	400/2,950	有	良好/良好
8	人工足関節全置換術 (右)	130	7,500	500/0	無	良好/良好
9	人工膝関節置換術 (右)	183	5,000	0/70	無	良好/良好
10	外科的抜歯 (埋伏歯) 及び単純抜歯	35	4,000	10/0	無	非常に良好/非常に良好
11	膝/大腿部の滑膜切除術及び骨端 プレートによる大腿骨の骨折治療 (左)	144	7,500	1,000/1,350	有	良好/ー
	膝/大腿部の血腫の緊急除去 (左)	143	6,000	600/255	有	良好/中程度
12	関節鏡視下滑膜切除術	190	7,000	30/0	無	良好/中程度
13	膝の滑膜切除術 (左)	30	2,500	30/200	無	非常に良好/非常に良好
14	外科的抜歯及び抜歯後歯槽形成術	76	4,770	10/0	ー	非常に良好/非常に良好
	外科的抜歯及び抜歯後歯槽形成術	40	5,000	7/0	無	非常に良好/非常に良好

患者11の1件（膝/大腿部の血腫の緊急除去[左]）を除いた16件はすべて待機的手術

・小手術（パートA）

10例において14件の小手術（抜歯・歯科治療など）が実施され、手術前にジビイが1,000IU～3,000IU投与されました。
輸血を要した患者はおらず、術中及び術後の止血管理は、評価不明例（各1例及び2例）を除き、すべての患者で「非常に良好」又は「良好」と評価されました。

手術の定義及び手術時止血管理評価の基準

- ・大手術の定義：大手術とは、緊急あるいは待機的な外科手術又は侵襲的処置のうち、出血のリスクが非常に高いもの、（出血性疾患のない患者で）全身麻酔を必要とするもの、主要体腔を貫通又は切開するもの、身体的又は生理機能に著しい障害をもたらす可能性があるもの、又は特別な解剖的知識及び手技を必要とするものである（例えば、扁桃摘出術、開腹術、開胸術、関節置換術など）。
- ・小手術の定義：小手術とは、大手術の定義から外れる外科的処置であり、単純な抜歯、膿瘍の切開や排膿、又は単純な切除術が含まれた。

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

副作用

パートAにおいて、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）に認められました。主な副作用は頭痛2例（1.5%）でした。重篤な副作用は2例（1.5%）（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%）（過敏症、薬物過敏症各1例）認められました。死亡例は報告されませんでした。

パートBにおいて、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%）に認められました。主な副作用は、抗FⅧ抗体陽性2例（12.5%）でした。

重篤な副作用は2例（12.5%）に（抗FⅧ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（抗FⅧ抗体陽性及び血腫）認められました。死亡例は報告されませんでした。

副作用一覧（パートA）

器官別大分類 基本語	解析対象 134例	器官別大分類 基本語	解析対象 134例
心臓障害	1 (0.7)	筋骨格系及び結合組織障害	2 (1.5)
動悸	1 (0.7)	関節痛	1 (0.7)
胃腸障害	2 (1.5)	筋骨格不快感	1 (0.7)
腹痛	1 (0.7)	神経系障害	3 (2.2)
口内乾燥	1 (0.7)	浮動性めまい	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.7)	頭痛	2 (1.5)
血管穿刺部位そう痒感	1 (0.7)	感覚障害	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.5)	精神障害	2 (1.5)
薬物過敏症	1 (0.7)	不眠症	1 (0.7)
過敏症	1 (0.7)	思考異常	1 (0.7)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (0.7)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.7)
過量投与	1 (0.7)	呼吸困難	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)	皮膚及び皮下組織障害	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	そう痒症	1 (0.7)

MedDRA Version 16.1
副作用発現例数 (%)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 周術期に使用する場合、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

FVIIIインヒビターの発現

パートAでは、FVIIIインヒビターの発現は認められませんでした。

パートBでは、2例に低力価のFVIIIインヒビター（＜5BU/mL）の発現が認められました。そのうち1例は一過性にFVIIIインヒビター（1.7BU/mLを1回のみ検出）が発現し、その後は検出されませんでした。他の1例はFVIIIインヒビター（0.5BU/mL）がジビイ投与前から発現していました。

BU：ベセスダ単位

抗ジビイ抗体*¹及び抗PEG抗体*²の産生

パートAでは、抗ジビイ抗体*¹は5例で、抗PEG抗体*²は7例（うち5例は抗ジビイ抗体と重複）で認められました。抗PEG抗体が認められた7例のうち、3例は本剤投与開始から4曝露日以内でした。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、試験を中止しました。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した。その他の6例では一過的な抗体陽性が認められましたが、有害事象又は有効性の欠如とは関連していませんでした。

パートBでは、1例でジビイ投与前から抗ジビイ抗体が発現しており、2回目の手術後にも抗ジビイ抗体陽性と判定されました。

*¹：抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第Ⅷ因子抗体（抗PEG-BDD-rFⅧ抗体）。ジビイに対する抗体

*²：ポリエチレングリコールに対する抗体

抗BHK/HCP抗体*¹の産生

パートAでは、試験終了時点において5例で抗BHK/HCP抗体が陽性と判定されました。

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ました。

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ましたが、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ませんでした。

パートBでは、抗BHK/HCP抗体の測定は実施していません。

*¹：ジビイ製造の際に使用するベビーハムスター腎細胞（BHK細胞）又は宿主細胞由来タンパク質（HCP）に対する抗体

PEGの定量

パートAでは、PEGの蓄積を示す結果は得られませんでした。

パートBでは、実施していません。

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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

有効性の評価項目

サブグループ解析：日本人集団の解析¹⁰⁾

10) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(主試験)の日本人サブグループ解析]
(承認時評価資料)

■ 全期間(第0週～第36週)における全出血のABR

出血時補充療法群及び定期補充療法群における日本人(各1例及び10例)及び外国人(各19例及び102例)の全期間のABR中央値は、それぞれ37.27及び2.85回/年、22.80及び2.81回/年でした。

	日本人		外国人	
	出血時補充療法群 (n=1)	定期補充療法群 (n=10)	出血時補充療法群 (n=19)	定期補充療法群 (n=102)
ABR(範囲)	37.27 回/年	2.85(0-7.4) 回/年	22.80(7.3-83.2) 回/年	2.81(0-23.4) 回/年
全出血件数	25件	25件	361件	291件
出血件数の中央値(範囲)	25.0件	2.0(0-5)件	15.0(5-59)件	2.0(0-17)件

ABR：推定年間出血率

■ 定期補充療法群(第10週～第36週)におけるABR及び出血しなかった患者の割合

定期補充療法群における出血しなかった患者の割合は、日本人では30.0%、外国人では39.0%でした。

日本人

		週1回群 (n=5)	5日ごと群 (n=4)	週2回 (強制)群 (n=1)	週2回 (コントロール不良)群 (n=0)	全体 (n=10)
ABR(回/年)	中央値 (範囲)	6.33 (0-25.7)	6.01 (2.1-10.4)	0.00	—	5.16 (0-25.7)
出血しなかった 患者の割合	患者数(%)	2	0	1	—	3 (30.0)

外国人

		週1回群 (n=38)	5日ごと群 (n=39)	週2回 (強制)群 (n=10)	週2回 (コントロール不良)群 (n=13)	全体 (n=100)
ABR(回/年)	中央値 (範囲)	2.99 (0-53.1)	1.86 (0-16.1)	1.93 (0-7.7)	4.11 (0-26.1)	2.09 (0-53.1)
出血しなかった 患者の割合	患者数(%)	14 (36.8)	19 (48.7)	4 (40.0)	2 (15.4)	39 (39.0)

ABR：推定年間出血率

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

■ 定期補充療法群（第10週～第36週）における投与頻度の増加又は投与量の増量

定期補充療法群におけるジビイの1回投与量と、投与頻度の増加又は投与量の増量がなかった患者の割合は、以下のとおりでした。

日本人

		週1回群 (n=5)	5日ごと群 (n=4)	週2回 (強制) 群 (n=1)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=0)	全体 (n=10)
投与頻度の増加 (救済群*1への移行)	なし	4	4	1	0	9 (90.0)
投与量の増量	なし	固定用量	3	1	0	4*2
1回投与量 (IU/kg)	平均値±SD	55.5±3.6	45.9±5.4	32.9	—	49.4±8.5

外国人

		週1回群 (n=38)	5日ごと群 (n=39)	週2回 (強制) 群 (n=10)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=13)	全体 (n=100)
投与頻度の増加 (救済群*1への移行)	なし	28 (73.7)	39 (100.0)	10 (100.0)	13 (100.0)	90 (90.0)
投与量の増量	なし	固定用量	33 (84.6)	10 (100.0)	11 (84.6)	54*2 (54.0)
1回投与量 (IU/kg)	平均値±SD	57.0±4.5	45.3±3.0	31.3±3.7	38.9±2.9	47.5±9.3

患者数 (%)

*1: 週1回群の患者は、60IU/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5日ごと又は週2回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45IU/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60IU/kgまで増量可能であったが、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: 週1回群以外の合計

■ 定期補充療法群（第10週～第36週）におけるレスポンス*1の割合

定期補充療法群における投与頻度ごとの有効性を評価するため、レスポンスの割合を比較しました。定期補充療法におけるレスポンスの割合は、日本人及び外国人ともに、いずれの投与頻度においても50%*2を上回りました。

日本人

	週1回群 (n=5)	5日ごと群 (n=4)	週2回 (強制) 群 (n=1)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=0)	全体 (n=10)
レスポンス	4	3	1	0	8 (80.0)

外国人

	週1回群 (n=38)	5日ごと群 (n=39)	週2回 (強制) 群 (n=10)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=13)	全体 (n=100)
レスポンス	25 (65.8)	33 (84.6)	10 (100.0)	9 (69.2)	77 (77.0)

患者数 (%)

*1: 投与回数を増加させることなく、又は脱落することなく、ABRが9回/年未満であった患者

*2: レスポンスの割合が50%を下回った場合には、当該投与群の用法・用量を無効と判断すると定義

■ 出血の種類別 ABR

日本人

		出血時 補充療法群*1 (n=1)	定期補充療法群*2				
			週1回群 (n=5)	5日ごと群 (n=4)	週2回 (強制) 群 (n=1)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=0)	全体 (n=10)
自然出血	中央値 (範囲)	37.27	6.26 (0-25.7)	5.13 (0-8.0)	0.00	—	5.13 (0-25.7)
外傷性出血	中央値 (範囲)	0	0 (0-2.1)	1.04 (0-4.2)	0.00	—	0 (0-4.2)
関節内出血	中央値 (範囲)	37.27	6.26 (0-12.9)	3.00 (0-10.4)	0.00	—	3.00 (0-12.9)
標的関節における 出血の割合 (%)		25/25 (100)	—				11/15 (73.3)

外国人

		出血時 補充療法群*1 (n=19)	定期補充療法群*2				
			週1回群 (n=38)	5日ごと群 (n=39)	週2回 (強制) 群 (n=10)	週2回 (コントロール不良) 群 (n=13)	全体 (n=100)
自然出血	中央値 (範囲)	12.69 (0-48.0)	1.93 (0-53.1)	0.00 (0-8.2)	0.00 (0-5.4)	3.87 (0-12.0)	0 (0-53.1)
外傷性出血	中央値 (範囲)	10.11 (1.4-36.1)	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)	15.75 (4.4-67.7)	1.92 (0-53.1)	0 (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 (%)		169/278 (60.8)	—				61/137 (44.5)

*1：第0週～第36週の出血
*2：第10週～第36週の出血。投与頻度増加後の出血を除く

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

■ 出血に対する治療内容 (第0週～第36週)

		日本人			外国人		
		出血時 補充療法群 (n=1)	定期 補充療法群 (n=10)	全体 (n=11)	出血時 補充療法群 (n=19)	定期 補充療法群 (n=102)	全体 (n=121)
出血件数		25件	25件	50件	361件	291件	652件
止血に要した投与回数中央値 (範囲)		3.0 (1-6)	1.0 (1-8)	2.0 (1-8)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)
止血に要した 投与回数 (%)	1回	28.0	68.0	48.0	83.1	84.2	83.6
	2回	20.0	20.0	20.0	11.1	5.8	8.7
	3回以上	52.0	12.0	32.0	5.8	10.0	7.7

■ 出血時の治療効果に関する患者の評価

		日本人			外国人		
		出血時 補充療法群 (n=1)	定期 補充療法群 (n=10)	合計 (n=11)	出血時 補充療法群 (n=19)	定期 補充療法群 (n=102)	合計 (n=121)
出血件数		25件	25件	50件	361件	291件	652件
止血効果	非常に良好	0	10 (40.0)	10 (20.0)	81 (22.4)	97 (33.3)	178 (27.3)
	良好	1 (4.0)	8 (32.0)	9 (18.0)	170 (47.1)	141 (48.5)	311 (47.7)
	中等度	24 (96.0)	4 (16.0)	28 (56.0)	91 (25.2)	43 (14.8)	134 (20.6)
	不十分	0	3 (12.0)	3 (6.0)	16 (4.4)	4 (1.4)	20 (3.1)
	不明	0	0	0	3 (0.8)	6 (2.1)	9 (1.4)

件数 (%)

※止血効果の評価基準は、p.16の「急性出血時の止血効果の評価基準」を参照

安全性の評価項目

■ 副作用

日本人の安全性評価対象集団 11 例のうち、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 1 例 (9.1%、定期補充療法群) に軽度の動悸が発現しました。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は報告されませんでした。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 13024: PROTECT Ⅷの継続投与期間)^{5) 6)}

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)] (承認時評価資料)
 6) Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27 (3): e347-e356
 COI: 本試験はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち2名はバイエルの社員である。
 著者にバイエルより講演料、コンサルタント料を受領している者が含まれる。

目的	パートA: 主試験と継続投与期間を合算して、ジビイを100曝露日 (ED) 以上使用したときの長期安全性を評価する。 パートB: ジビイを大手術時の止血管理に使用したときの安全性及び有効性を評価する。
対象	パートAは主試験から任意参加とした。パートBは新規登録を可とした。 ■パートA: 合計126例 (出血時補充療法群: 18例、定期補充療法群: 108例) が主試験パートAでの投与を完了し、このうち121例 [出血時補充療法群: 14例 (日本人1例)、定期補充療法群: 107例 (日本人10例)] が継続投与期間でジビイの投与を受けた。 ■パートB: 継続組入期間の患者として3例 登録基準及び除外基準は主試験を参照
試験デザイン	パートA: 非盲検 パートB: 非盲検
投与方法	■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ジビイを継続投与した。
評価項目	■パートA: 安全性の評価項目: 有害事象、副作用、免疫原性 (FⅧインヒビター、抗PEG-BDD-rFⅧ及び抗PEG抗体、PEGの定量) 等 有効性の評価項目: 推定年間出血率 (ABR)、出血しなかった患者の割合等 ■パートB: 安全性の評価項目: 有害事象、副作用、免疫原性 (FⅧインヒビター、抗PEG-BDD-rFⅧ及び抗PEG抗体、PEGの定量) 等 有効性の評価項目: 大手術時の止血管理等
解析計画	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。 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。

- *1: 日本においては16週間の追加投与期間を含む52週間
 *2: 国内の承認用法及び用量 (一部抜粋) は、「定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40~60国際単位を週2回投与する。」とされている
 *3: 4人の患者が最初の10週間の間に治療薬の投与を中止 (副作用1例、同意撤回3例)
 *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
 *5: 国内の承認用法及び用量 (一部抜粋) は、「通常、7歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」とされている
 *6: 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、少なくとも1回以上投与頻度を変更した患者

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
 7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
 定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40~60国際単位を週2回投与する。

安全性の評価項目

副作用

パートAにおいて、安全性評価対象集団 121 例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は 10 例（8.3%；いずれも定期補充療法群）に認められました。主な副作用は筋骨格系障害 4 例（3.3%）でした。重篤な副作用は 2 例（1.7%）に（肝機能検査異常及び背部痛）、投与中止に至った副作用は 2 例（1.7%）に（肝機能検査異常及び背部痛・血小板減少症）認められました。死亡例は報告されませんでした。（データカットオフ：最終解析時点）

パートBでは副作用は報告されませんでした。（データカットオフ：2015 年 1 月 9 日）

FVII インヒビターの発現

パートA、パートBともにFVII インヒビターの発現は認められませんでした。（パートA データカットオフ：最終解析時点、パートB データカットオフ：2015 年 1 月 9 日）

抗ジビイ抗体*¹ 及び抗PEG抗体*²の産生

パートA、パートBともに抗ジビイ抗体の発現は認められませんでした。（データカットオフ：2015 年 1 月 9 日）

抗PEG抗体について、パートAにおいて8例（6.6%）に低価の抗PEG抗体陽性が認められましたが、臨床症状を伴う症例は認められませんでした。（データカットオフ：最終解析時点）

*1：抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第VIII因子抗体（抗PEG-BDD-rFVII抗体）。ジビイに対する抗体
*2：ポリエチレングリコールに対する抗体

PEGの定量

パートAでは、4 例（3.3%）が 1 回の受診時で定量下限（0.1mg/L）をわずかに上回る水準のPEGが検出されましたが、臨床症状は認められませんでした。4 例中 3 例は残りの試験期間中にPEGは検出されませんでした。1 例は最終受診時にPEGを検出し、治験実施計画書に基づき、更なる検査は行われていません。（データカットオフ：最終解析時点）

パートB*¹では、PEGの蓄積を示す結果は得られませんでした。（データカットオフ：2015 年 1 月 9 日）

*1：パートBでは、臨床的に必要である場合を除き、定期的なPEGの定量は実施しなかったが、パートAから参加した患者についてはPEGの定量を実施した

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。

有効性の評価項目

ABR [パートA (データカットオフ日: 最終解析時点)]

継続投与期間において、出血時補充療法を受けた14例の、全出血のABR中央値は34.09回/年でした。また、継続投与期間における定期補充療法群の投与頻度別の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^{*1}で3.10回/年、全体で1.49回/年でした。

		出血時 補充療法群 (n=14)	定期補充療法群				全体 (n=107)
			週1回群 (n=23)	5日ごと群 (n=33)	週2回群 (n=23)	投与頻度 変更群 ^{*1} (n=28)	
ABR (回/年)	中央値 (Q1: Q3)	34.09 (20.3: 36.6)	0.65 (0: 1.7)	1.17 (0: 4.6)	1.57 (0.8: 3.6)	3.10 (1.1: 5.9)	1.49 (0.4: 4.8)

ABR: 推定年間出血率、Q: 四分位範囲

*1: 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 [パートA (データカットオフ日: 最終解析時点)]

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/年でした。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/年でした。

		出血時 補充療法群 (n=14)	定期補充療法群				全体 (n=107)
			週1回群 (n=23)	5日ごと群 (n=33)	週2回群 (n=23)	投与頻度 変更群 ^{*1} (n=28)	
自然出血	中央値 (Q1: Q3)	20.74 (12.9: 28.9)	0.32 (0: 0.8)	0.75 (0: 2.9)	0.79 (0: 3.1)	1.80 (0.6: 3.8)	0.75 (0: 2.9)
関節内出血	中央値 (Q1: Q3)	20.81 (12.8: 33.7)	0.44 (0: 1.0)	0.98 (0: 3.7)	0.74 (0: 1.7)	2.02 (0.9: 4.5)	0.88 (0: 3.4)

Q: 四分位範囲

*1: 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

出血しなかった患者の割合 [パートA (データカットオフ日: 最終解析時点)]

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%でした。同様に、関節内出血がなかった患者の割合はそれぞれ29.9%、45.9%、58.3%でした。

出血しなかった患者の割合

	定期補充療法群				
	週1回群	5日ごと群	週2回群	投与頻度 変更群 ^{*1}	全体
継続投与期間 (中央値=3.2年)	34.8% (8/23)	27.3% (9/33)	17.4% (4/23)	3.6% (1/28)	20.6% (22/107)
継続投与終了前12ヵ月間 ^{*2}	58.8% (10/17)	32.4% (11/34)	39.3% (11/28)	(1/6) ^{*3}	38.8% (33/85)
継続投与終了前6ヵ月間 ^{*4}	58.3% (14/24)	43.6% (17/39)	53.3% (16/30)	(1/3) ^{*3}	50.0% (48/96)

関節内出血がなかった患者の割合

	定期補充療法群				
	週1回群	5日ごと群	週2回群	投与頻度 変更群 ^{*1}	全体
継続投与期間 (中央値=3.2年)	39.1% (9/23)	33.3% (11/33)	39.1% (9/23)	10.7% (3/28)	29.9% (32/107)
継続投与終了前12ヵ月間 ^{*2}	64.7% (11/17)	38.2% (13/34)	46.4% (13/28)	(2/6) ^{*3}	45.9% (39/85)
継続投与終了前6ヵ月間 ^{*4}	70.8% (17/24)	51.3% (20/39)	60.0% (18/30)	(1/3) ^{*3}	58.3% (56/96)

(出血しなかった患者数/患者数)

*1: 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

*2: 継続投与試験への参加期間が12ヵ月以上の患者

*3: 症例数が10例未満のため、%表記は行わなかった

*4: 継続投与試験への参加期間が6ヵ月以上の患者

大手術の止血管理 [パートB (データカットオフ日: 2015年1月9日)]

パートBでは3例において3件の大手術が実施されました。3件はすべて待機的な整形外科手術でした。術中及び術後の止血管理はすべての患者で「良好」と評価され、輸血を必要とした患者はいませんでした。

	手術名	手術時間 (分)	手術当日投与量 (IU)	失血量 (mL) 術中/術後	輸血の有無	止血管理 術中/術後
1	関節鏡視下下腿融合術(左)	179	4,000	5/0	無	良好/良好
2	人工膝関節置換術(左)	120	8,000	300/190	無	良好/良好
3	人工足関節置換術(右)	259	10,000	150/0	無	良好/良好

すべて待機的手術

※手術の評価基準は、p.17の「手術時止血管理評価の基準」を参照

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg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

7.3 周術期に使用する場合、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、必要に応じ治療するまで
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	十分な創傷治療まで、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

7～12歳未満の用法及び用量の承認事項一部変更申請には、本試験の7歳以上の25例が用いられました。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、データを一部省略します。6～12歳未満群には一部承認外の用法及び用量が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912：PROTECT Kidsの主試験）⁷⁾（海外データ）

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）」（承認時評価資料）

目的	ジビイの定期補充療法及び出血治療における薬物動態、安全性及び有効性を評価する。
対象	<p>治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者 有効性解析対象集団（ITT）：60例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：28例*1） 安全性解析対象集団（SAF）：61例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：29例）</p> <p>■主な登録基準 ・12歳未満の男児で、重症血友病A（FⅧ活性：1%未満） ・FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）の曝露日数が50曝露日（ED）超</p> <p>■主な除外基準 ・スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFⅧインヒビター>0.6BU/mL ・FⅧインヒビター>0.6BU/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</p> <p>ただし、最大力価が1度のみ1.0BU/mL未満で、その後3回以上の連続測定で陰性（<0.6BU/mL）の患者は適格とした。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照（13カ国31施設）
投与方法	<p>定期補充療法としてジビイ 25～60IU/kg を週2回、45～60IU/kg を5日ごと又は60IU/kg を7日ごとのいずれかで投与した*2。投与頻度及び用量は試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ヵ月以上かつ50ED以上に達するまで投与した。出血時の治療にもジビイを投与した。</p> <div> <div>試験15912：PROTECT Kidsの主試験</div> <div>試験15912：PROTECT Kidsの継続投与期間</div> </div> <p>対象例数はSAFに含まれた例数 1) 試験担当医師が活動量及び過去の出血等を踏まえ、患者ごとの臨床的必要性に応じて決定 2) 6ヵ月目まで、<40EDの患者のみ 3) 投与終了後1～2週以内に、電話によるフォローアップを実施</p>
評価項目	<p>■有効性の評価項目 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）の推定年間出血率（ABR）、出血時の治療効果に関する患者の評価 副次評価項目：生体内回収率 その他の評価項目：出血に対する治療内容等</p> <p>■薬物動態の評価項目 薬物動態パラメータ</p> <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PEG-BDD-rFⅧ抗体、抗PEG抗体、PEGの定量）等</p>

解析計画

- ・有効性の評価は、ITT (ジビイの投与を1回以上受け、EPDにデータがあるすべての患者) を対象とした。ABRは、総出血回数、平均値、標準偏差 (SD)、範囲、中央値、四分位範囲とともに示した。
- ・安全性の評価は、SAF (ジビイの投与を1回以上受けたすべての患者) を対象として要約した。
- ・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すべての患者を対象とした。
- ・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。

ITT: Intent-to-treat解析対象集団、SAF: 安全性解析対象集団、FVIII: 血液凝固第Ⅷ因子、ED: 曝露日、BU: ペセスダ単位、IU: 国際単位、EPD: 電子患者日誌
 * 1: 6～12歳未満群の1例はジビイを1回投与された1ED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。
 * 2: 国内での承認用法及び用量 (一部抜粋) 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1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」とされている。

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
 7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
 定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項/取扱い上の注意

包装/
関連情報

主要文献

患者背景 (SAF)

	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 ² (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*1 (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*2		
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*2		
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: 試験担当医師により陽性と判定されたが、<0.6BU/mLであったため登録基準を満たしていた

*2: 登録前12ヵ月間

投与頻度の変更

試験開始時及び終了時における投与頻度別の患者数は以下のとおりでした。

ITTの60例のうち51例(85.0%)は、試験開始時から投与頻度に変更がありませんでした。

試験開始時及び終了時における投与頻度別の患者数

投与頻度	試験開始時 (n=60)	試験終了時 (n=60)
週2回	18	20
5日ごと	27	32
7日ごと	15	8

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
 7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
 定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

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】

6～12歳未満群における全出血のABRの中央値（範囲）は、2.92（0～11）回／年でした。自然出血のABRの中央値（範囲）は1.47（0～8）回／年、外傷性出血は0.55（0～9.2）回／年、関節内出血は0（0～7.9）回／年でした。

定期補充療法中に発現した出血のABR

		6～12歳未満群 (n=28)	
		ABR (回／年) 中央値 (範囲)	出血件数
全出血		2.92 (0-11)	68
種類別	自然出血	1.47 (0-8)	36
	外傷性出血	0.55 (0-9.2)	32
	関節内出血	0 (0-7.9)	34

出血時の治療効果に関する患者の評価【主要評価項目】

6～12歳未満群における出血時の治療効果に関する患者の評価が「非常に良好」又は「良好」であった出血の割合は83.8%でした。

出血時の治療効果に関する患者の評価

	6～12歳未満群 (n=28)
出血件数	68件
止血効果	
非常に良好	26件 (38.2%)
良好	31件 (45.6%)
中等度	9件 (13.2%)
不十分	2件 (2.9%)

出血に対する治療内容【その他の評価項目】

6～12歳未満群における出血に対する治療として、85.3%の出血がジビイの1回投与で止血されました。

止血に要した投与回数

	6～12歳未満群 (n=28)
出血件数	68件
1回投与で止血	58件 (85.3%)
2回投与で止血	5件 (7.4%)
3回以上投与で止血	5件 (7.4%)

急性出血時の止血効果の評価基準

患者又は親による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の全体61例（6歳未満群：32例、6～12歳未満群：29例）のうち、すべての副作用は9例（14.8%）に認められました。6～12歳未満群29例では2例（6.9%）に認められました。
- ・主な副作用は、全体で薬物特異性抗体陽性3例（4.9%）、過敏症2例（3.3%）でした。6～12歳未満群では過敏症及び鼻出血^{*1}が各1例（3.4%）でした。
- ・重篤な副作用は全体で6例に認められ、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^{*2}が各1例でした。6～12歳未満群では1例に過敏症が認められました。
- ・投与中止に至った副作用は全体で7例に認められ、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^{*2}、挫傷が各1例でした。6～12歳未満群では1例に過敏症が認められました。
- ・本試験において死亡例は報告されませんでした。

*1：全体での発現が2例未満であるため、下表「副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用（SAF）」には記載しておりません。

*2：FⅧインヒビターの発現（ $\geq 0.6\text{BU/mL}$ ）は認められませんでした。

副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用（SAF）

	全体 (n=61)	6～12歳未満群 (n=29)
すべての副作用	9例 (14.8%)	2例 (6.9%)
主な副作用（全体で2例以上に発現）		
薬物特異性抗体陽性	3例 (4.9%)	0例 (0.0%)
過敏症	2例 (3.3%)	1例 (3.4%)
重篤な副作用	6例	1例
薬物特異性抗体陽性	3例	0例
過敏症	2例	1例
薬物過敏症	1例	0例
抗第Ⅷ因子抗体陽性	1例	0例
投与中止に至った副作用	7例	1例
薬物特異性抗体陽性	3例	0例
過敏症	2例	1例
薬物過敏症	1例	0例
特発性出血	1例	0例
特発性血腫	1例	0例
抗第Ⅷ因子抗体陽性	1例	0例
挫傷	1例	0例

MedDRA Ver.17.1

FⅧインヒビターの発現

FⅧインヒビターの発現*1は認められませんでした。

BU：ベセスダ単位

*1：反復測定で0.6BU/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

抗ジビイ抗体*1又は抗PEG抗体*2の産生

ジビイに対する過敏症反応を示した3例中2例、及びジビイの有効性の欠如が認められた4例中2例に、抗ジビイ抗体又は抗PEG抗体が認められました。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ましたが、それ以外の時点では認められず、一過性でした。

*1：抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第Ⅷ因子抗体（抗PEG-BDD-rFⅧ抗体）。ジビイに対する抗体

*2：ポリエチレングリコールに対する抗体

PEGの定量

PEGの蓄積は認められませんでした。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

7～12歳未満の用法及び用量の承認事項一部変更申請には、本試験の7歳以上の25例が用いられました。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、データを一部省略します。6～12歳未満群には一部承認外の用法及び用量が含まれますが、承認時評価資料のため安全性の結果のみ紹介します。

海外第Ⅲ相臨床試験（試験15912：PROTECT Kidsの継続投与期間）^{11) 12)}（海外データ）

11) 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）」（承認時評価資料）
12) Mancuso ME, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): 434-444
COI：本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち3名はバイエルの社員である。
著者にバイエルのアドバイザーを務める者、バイエルよりコンサルタント料や講演料又は謝礼等を受領している者が含まれる。

目的	PROTECT Kids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（ED）以上投与し、ジビイの長期安全性を評価する。
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。 ■主な登録基準 ・12歳未満の男児で、重症血友病A（FⅧ活性：1%未満） ・FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）の曝露日数が50ED超 ■主な除外基準 ・スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFⅧインヒビター>0.6BU/mL ・FⅧインヒビター>0.6BU/mLの既往、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した既往のある患者 ただし、最大力価が1度のみ1.0BU/mL未満で、その後3回以上の連続測定で陰性（<0.6BU/mL）の患者は適格とした。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照（14カ国32施設）
投与方法	定期補充療法としてジビイ25～60IU/kgを週2回、45～60IU/kgを5日ごと又は60IU/kgを7日ごとのいずれか ^{*1} とし、必要に応じて調節した。主試験又はパート2との累計で100ED以上（継続投与期間で50ED以上）又は、ジビイの製造販売承認までジビイを投与した。出血時の治療や小手術時の止血管理にも本剤を投与した。 <div><div>試験15912：PROTECT Kidsの主試験</div><div>試験15912：PROTECT Kidsの継続投与期間</div></div> <p>対象例数はSAFに含まれた例数 1) 治験担当医師が活動量及び過去の出血歴等を踏まえ、患者ごとの臨床的必要性に応じて決定 2) 6ヵ月目まで、<40EDの患者のみ 3) 投与終了後1～2週以内に、電話によるフォローアップを実施</p>
評価項目	■安全性の評価項目 主要評価項目：免疫原性（FⅧインヒビター） その他の評価項目：有害事象、副作用、免疫原性（抗PEG-BDD-rFⅧ抗体、抗PEG抗体、PEGの定量）等 ■有効性の評価項目 主要評価項目：年間出血率（事前規定されていない）等
解析計画	・SAF（継続投与期間でジビイの投与を1回以上受けたすべての患者）とITT（継続投与期間でジビイの投与を1回以上受け、EPDにデータがあるすべての患者）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。 ・統計解析はすべて記述的に行った。 ・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。

ED：曝露日、FⅧ：血液凝固第Ⅷ因子、BU：ベセスダ単位、IU：国際単位、SAF：安全性評価対象集団、ITT：Intent-to-treat解析対象集団、EPD：電子患者日誌
*1：国内での承認用法及び用量（一部抜粋）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1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」とされている。

患者背景

SAF 59例において、白人は88.1%でした。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歳（2～11歳）、継続投与期間終了時の年齢の中央値（範囲）は12.0歳（3～18歳）でした。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%）でした。

投与期間

継続投与期間における投与期間の中央値（範囲）は5.0年（0.4～5.9年）であり、EDの中央値（範囲）は6～12歳未満群で424.0 ED（210～612 ED）でした。主試験又はパート2から継続投与期間終了時までの全試験期間において、2年以上の投与期間を完了した患者は56例でした。5年以上の投与期間を完了した患者は39例であり、うち6～12歳未満群は22例でした。

安全性の評価項目

免疫原性（FⅧインヒビター）【主要評価項目】

低力価のFⅧインヒビター（＜5BU/mL）の発現が3例（6～12歳未満群：2例）に認められましたが、いずれも2回目の測定では検出されませんでした（＜0.6BU/mL）。

BU：ベセスダ単位

副作用【その他の評価項目】

- すべての副作用は4例（6.8%）に認められました。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%）でした。6～12歳未満群では抗第Ⅷ因子抗体陽性2例（7.4%）が認められました。
- 重篤な副作用は、6～12歳未満群に抗第Ⅷ因子抗体陽性2例が認められました。
- 投与中止に至った副作用、死亡例はいずれも認められませんでした。
- 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ありませんでした。

副作用、重篤な副作用（SAF）

	全体 (n=59)	6～12歳未満群 (n=27)
すべての副作用	4例 (6.8%)	2例 (7.4%)
抗第Ⅷ因子抗体陽性	3例 (5.1%)	2例 (7.4%)
関節痛	1例 (1.7%)	0例
筋痙縮	1例 (1.7%)	0例
重篤な副作用	2例	2例
抗第Ⅷ因子抗体陽性	2例	2例

MedDRA Ver.22.1

抗ジビイ抗体*¹又は抗PEG抗体*²の産生【その他の評価項目】

抗ジビイ抗体又は抗PEG抗体の発現は認められませんでした。

*¹: 抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第Ⅷ因子抗体（抗PEG-BDD-rFⅧ抗体）。ジビイに対する抗体

*²: ポリエチレングリコールに対する抗体

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ませんでした。

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

海外第Ⅲ相臨床試験（試験21824：Alfa-PROTECTの主試験）⁸⁾（海外データ）

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）（承認時評価資料）」

開発の経緯	目的	主要目的：ジビイの定期補充療法における安全性及び忍容性を評価する。 副次目的：ジビイの臨床的有效性を評価する。
特徴	対象	治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者 有効性解析対象集団 (mITT)：32例*1 安全性解析対象集団 (SAF)：35例 (mSAF：34例*2) ■主な登録基準 ・7～12歳未満の男児で、重症血友病A (FⅧ活性：1%未満) ・FⅧ製剤 (血漿由来又は遺伝子組換え) の曝露日数が50曝露日 (ED) 以上 ■主な除外基準 ・スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFⅧインヒビター ≥ 0.6 BU/mL ・FⅧインヒビター ≥ 0.6 BU/mLの既往、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した病歴のある患者 ただし、最大力価が1度のみ1.0BU/mL以下で、その後3回以上の連続測定で陰性 (<0.6BU/mL) の患者は適格とした。
製品情報	試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照 (7カ国17施設)
臨床成績	投与方法	定期補充療法としてジビイ 40～60IU/kgを週2回投与、6ヵ月以上かつ50ED以上に達するまで投与した。出血時の治療にもジビイを投与した。 <div> <div>試験21824：Alfa-PROTECTの主試験（パートA）</div> <div>継続投与期間（パートB）</div> </div> <p>治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者 (n=35) 6ヵ月以上かつ≥ 50EDに達するまで投与</p> <p>治療歴のある小児重症血友病A患者 (n=40) ・7～12歳未満の男児 ・FⅧ活性<1% ・血漿由来又は遺伝子組換えFⅧ製剤の曝露日数≥ 50ED</p> <p>スクリーニング</p> <p>ベースライン</p> <p>7～12歳未満群 (n=35) <ul style="list-style-type: none"> 定期補充療法として、ジビイ 40～60IU/kgを週2回投与 出血時の治療にもジビイを投与 </p> <p>最終最低50ED</p> <p>対象例数はSAFに含まれた例数</p>
薬物動態	評価項目	■安全性の評価項目 主要評価項目：投与中止（中断）に至った投与開始から4EDまでに発現した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) 副次評価項目：有害事象、副作用、免疫原性 (FⅧインヒビター、抗薬物抗体) ■有効性の評価項目 副次評価項目：推定年間出血率 (ABR)、投与量 等 その他の評価項目：出血しなかった患者の割合、患者報告アウトカム (Haemo-QoL) 等
薬効薬理	解析計画	・安全性の評価は、SAF (ジビイの投与を1回以上受けたすべての患者) 及びmSAF (ジビイの投与を4回まで受け、他のFⅧ製剤の緊急使用にかかわらず、4ED前にAESI以外の理由で試験を中止しなかったすべての患者) 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PROTECT Kidsの主試験の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。 ・AESIの発現割合が低いことが予想されたため、Alfa-PROTECTの主試験とPROTECT Kids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Alfa-PROTECTの主試験の治療実施計画書において事前規定された。 ・有効性の評価は、mITT (ジビイの投与を1回以上受け、3ヵ月間以上のEPDによる投与/出血データを有するすべての患者) を対象とした。ABRは記述統計 (患者数、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、範囲、第1四分位数、第3四分位数) を用いて、すべ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。
安全性薬理試験及び毒性試験		
製造工程		
有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項／取扱い上の注意		

mITT：modified Intent-to-treat 解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、mSAF：modified 安全性解析対象集団、FⅧ：血液凝固第Ⅷ因子、ED：曝露日、BU：ベセスダ単位、IU：国際単位、AESI：注目すべき有害事象、Haemo-QoL：Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children、EPD：電子患者日誌

*1：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。

*2：1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。

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 ² (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*1	
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*1	
平均値 ±SD	1.69±3.12
中央値 (範囲)	0.00 (0.00-12.00)

*1：登録前12ヵ月間

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項/取扱い上の注意包装/
関連情報

主要文献

安全性の評価項目

安全性は、SAF（ジビイの投与を1回以上受けたすべての患者）35例及びmSAF（ジビイの投与を4回まで受け、他のFⅧ製剤の緊急使用にかかわらず4ED前にAESI以外の理由で試験を中止しなかったすべての患者）34例を対象としました。

投与中止（中断）に至った投与開始から4ED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】

mSAF 34例のうち1例で、ジビイの投与開始から4EDまでに有効性の欠如によりジビイの投与中止（中断）に至ったAESIが発現しました。

本患者は、2ED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、有効性の欠如と診断されました。ジビイの投与を中止（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ヵ月後にジビイの投与を再開しました。その後、免疫反応を示さず正常な生体内回収率を示し、本試験の継続投与期間でジビイの投与を継続しました。

本試験とPROTECT Kidsの主試験の併合解析により、7～12歳未満におけるジビイ投与開始から4EDまでに発現するAESIの発現割合を推定しました（p.45参照）。

副作用【副次評価項目】

すべての副作用はSAF 35例のうち3例（8.6%）に認められ、薬効欠如、注入部位疼痛、注射部位そう痒感が各1例（2.9%）でした。

本試験において重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は報告されませんでした。

副作用（SAF）

	SAF (n=35)
すべての副作用	3例 (8.6%)
薬効欠如	1例 (2.9%)
注入部位疼痛	1例 (2.9%)
注射部位そう痒感	1例 (2.9%)

MedDRA Ver.26.1

FⅧインヒビターの発現【副次評価項目】

FⅧインヒビターの発現*1は認められませんでした。

*1: $\geq 0.6\text{BU/mL}$

抗薬物抗体の産生【副次評価項目】

- ・抗ジビイ抗体*1は、ジビイの投与開始後に新たに1例に認められましたが、最終測定時には陰性でした。
 - ・抗PEG抗体*2は、ジビイの投与開始から4ED以内に、新たに4例で抗PEG抗体の産生が認められました。
 - 1例はAESI症例で、高力価の抗PEG抗体を発現し、有効性の欠如が認められましたが、ジビイの投与中断後に抗PEG抗体の消失が確認され、ジビイの投与を再開しました。
 - 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低下した*3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ました。いずれも有害事象又は有効性の欠如とは関連していませんでした。
- 4ED以後に新たな抗PEG抗体は認められませんでした。

*1: 抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第Ⅷ因子抗体（抗PEG-BDD-rFⅧ抗体）。ジビイに対する抗体

*2: ポリエチレングリコールに対する抗体

*3: 最低値0.8kg/dL

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。

有効性の評価項目

有効性は、mITT（ジビイの投与を1回以上受け、3ヵ月間以上のEPDによるデータを有するすべての患者）32例を対象としました。

ABR【副次評価項目】

32例に64件の出血が報告され、治療を要した出血は21件でした。全出血のABR中央値（範囲）は、0.92（0～49.5）回/年でした。治療を要した出血のABR中央値（範囲）は、0.0（0～10.4）回/年でした。

ABR

		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 (0-47.4) [0:2.08]	0 (0-12.5) [0:1.87]	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 (0-10.4) [0:1.93]	0 (0-6.3) [0:0]	0 (0-10.4) [0:0]	0 (0-8.3) [0:0]

Q：四分位範囲

投与量【副次評価項目】

定期補充療法における1回当たり投与量

		定期補充療法 (n=32)	出血時の治療 (n=9)
1回当たり投与量 (IU/kg)	中央値（範囲）	54.95 (38.8～69.1)	55.35 (42.4～71.4)

定期補充療法における試験開始時の投与量

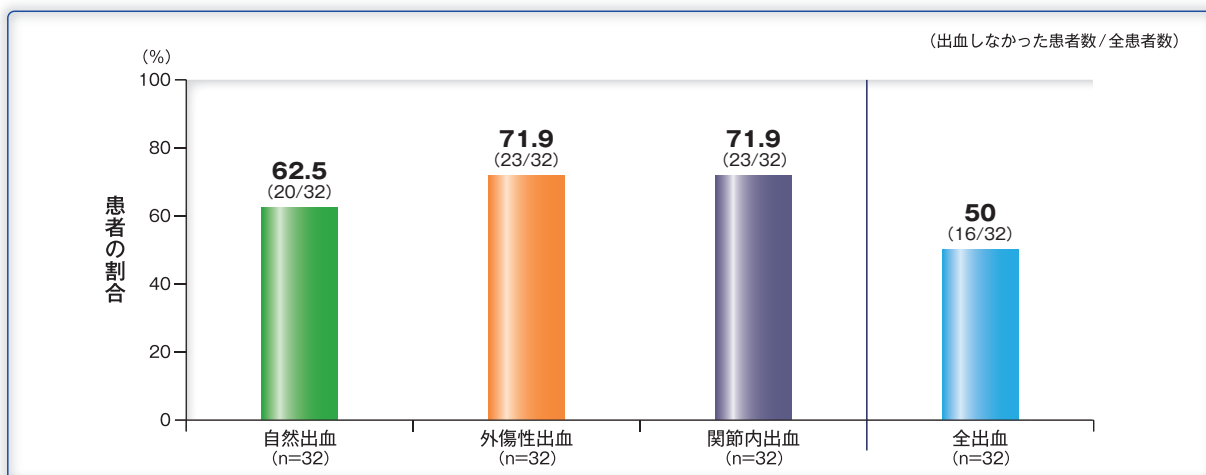
		50IU/kg未満	50～60IU/kg
開始用量	例（%）	14 (43.8)	18 (56.3)

定期補充療法における試験開始時の投与量が50IU/kg未満であった患者14例のうち、10例は主に最初の2ヵ月以内に5IU/kgを超えて増量し、9例が55IU/kg以上の投与量に達しました。

出血しなかった患者の割合【その他の評価項目】

出血しなかった患者の割合は、50%（32例中16例）でした。

出血しなかった患者の割合



本解析に用いたPROTECT Kidsの主試験の7～12歳未満群には一部承認外の用法及び用量が含まれますが、承認時評価資料のため紹介します。

併合解析 (試験15912:PROTECT Kidsの主試験及び試験21824:Alfa-PROTECTの主試験の併合解析)⁹⁾ (海外データ)

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] (承認時評価資料)

目的	ジビイの定期補充療法及び出血治療における安全性及び有効性を評価する。
対象	<p>治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者 有効性解析対象集団 (EFF^{*1)}: 57例^{*2} (週2回投与集団^{*3}: 42例) 安全性解析対象集団 (SAF^{*4}): 60例 (mSAF^{*5}: 59例^{*6})</p> <p>■主な登録基準 ・12歳未満の男児で、重症血友病A (FⅧ活性: 1%未満)^{*7} ・FⅧ製剤 (血漿由来又は遺伝子組換え) の曝露日数が50曝露日 (ED)^{*8}</p> <p>■主な除外基準 ・スクリーニング時点で、ベセスダ法のNijmegen変法によるFⅧインヒビター≥ 0.6BU/mL^{*9} ・FⅧインヒビター≥ 0.6BU/mLの既往^{*9}、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</p> <p>ただし、最大力価が1度のみ1.0BU/mL未満^{*10}で、その後3回以上の連続測定で陰性 (<0.6BU/mL) の患者は適格とした。</p>
投与方法	<p>PROTECT Kidsでは、定期補充療法としてジビイ25～60IU/kgを週2回、45～60IU/kgを5日ごと又は60IU/kgを7日ごとのいずれかで投与した^{*11}。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ヵ月以上かつ50ED以上に達するまで投与した。 Alfa-PROTECTでは、定期補充療法としてジビイ40～60IU/kgを週2回投与、6ヵ月以上かつ50ED以上に達するまで投与した。 各試験において、出血時の治療にもジビイを投与した。</p> <div> <div> <p>試験15912:PROTECT Kidsの主試験</p> <p>治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者 (n=61) 6ヵ月以上かつ≥ 50EDに達するまで投与</p> <p>スクリーニング</p> <p>治療歴のある小児重症血友病A患者 (n=68) ・12歳未満の男児 ・FⅧ活性<1% ・血漿由来又は遺伝子組換えFⅧ製剤の曝露日数>50ED</p> <p>6歳未満群 (n=32) 6～12歳未満群 (n=29)</p> <p>●定期補充療法として、ジビイをいずれかで投与¹⁾ ・25～60IU/kg 週2回 ・45～60IU/kg 5日ごと ・60IU/kg 7日ごと ●出血時の治療にもジビイを投与</p> </div> <div> <p>併合解析 [試験15912:PROTECT Kidsの主試験及び試験21824:Alfa-PROTECTの主試験の併合解析]</p> <p>治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者 (n=60)</p> <p>7～12歳未満群 (n=60)</p> <p>PROTECT Kidsの主試験 (n=25)^{2,3)} ●定期補充療法として、ジビイをいずれかで投与¹⁾ ・25～60IU/kg 週2回 (n=10) ・45～60IU/kg 5日ごと ・60IU/kg 7日ごと</p> <p>Alfa-PROTECTの主試験 (パートA) (n=35) ●定期補充療法として、ジビイ40～60IU/kgを週2回 (n=32)³⁾</p> <p>●各試験において、出血時の治療にもジビイを投与</p> </div> </div> <p>試験21824:Alfa-PROTECTの主試験 (パートA)</p> <p>治療歴のある7～12歳未満の重症血友病A患者 (n=35) 6ヵ月以上かつ≥ 50EDに達するまで投与</p> <p>スクリーニング</p> <p>治療歴のある小児重症血友病A患者 (n=40) ・7～12歳未満の男児 ・FⅧ活性<1% ・血漿由来又は遺伝子組換えFⅧ製剤の曝露日数≥ 50ED</p> <p>7～12歳未満群 (n=35) ●定期補充療法として、ジビイ40～60IU/kgを週2回投与 ●出血時の治療にもジビイを投与</p>

対象例数はSAFに含まれた例数

1) 治験担当医師が活動量及び過去の出血歴等を踏まえ、患者ごとの臨床的必要性に応じて決定

2) PROTECT Kidsの主試験で組み入れ時に7～12歳未満であった患者

3) EFF

評価項目	<p>■有効性の評価項目 主要評価項目：推定年間出血率（ABR） その他の評価項目：出血の特徴、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の評価）、投与状況、出血しなかった患者の割合、生体内回収率 等</p> <p>■薬物動態の評価項目 薬物動態パラメータ</p> <p>■安全性の評価項目 主要評価項目：投与開始から4EDまでに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）を発現し、ジビイの投与中止（中断）に至った割合 その他の評価項目：有害事象、副作用、免疫原性（FVIIIインヒビター、抗PEG-BDD-rFVIII抗体、抗PEG抗体） 等</p>
解析計画	<p>・PROTECT Kidsの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、Alfa-PROTECTの主試験を用いて併合解析を行った。</p> <p>・有効性の評価は、EFFを対象とした。定期補充療法として少なくとも3ヵ月間ジビイの週2回投与を受けた患者（週2回投与集団）と、すべての投与頻度（週2回、5日ごと、7日ごと又は投与頻度を変更）^{*11}でジビイ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。</p> <p>・安全性の評価は、SAF及びmSAFを対象として要約した。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。</p> <p>・AESIの発現割合が低いことが予想されたため、Alfa-PROTECTとPROTECT Kidsのデータを併合してAESIの確率を推定することがAlfa-PROTECTの治験実施計画書において事前規定された。</p>

EFF：有効性解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団、mSAF：modified安全性解析対象集団、FVIII：血液凝固第Ⅷ因子、ED：曝露日、BU：ベセスダ単位、IU：国際単位、AESI：注目すべき有害事象

*1：ジビイの投与を1回以上受け、3ヵ月間以上のEPDによるデータを有し、FVIIIインヒビターを発生していない患者。

*2：Alfa-PROTECT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。

*3：少なくとも3ヵ月間、各試験期間において定期補充療法として週2回の投与頻度でジビイの投与を受け、投与頻度を変更しなかった患者。

*4：ジビイの投与を1回以上受けたすべての患者。

*5：最初の4EDまでにAESI以外の理由で試験を中断しなかったすべての患者。

*6：Alfa-PROTECT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。

*7：PROTECT Kidsの開始年齢は6歳以上、Alfa-PROTECTは7歳以上だが、併合解析には7歳以上の患者のみを使用した。

*8：PROTECT Kidsは50ED超、Alfa-PROTECTは50ED以上。

*9：PROTECT Kidsは0.6BU/mL超、Alfa-PROTECTは0.6BU/mL以上。

*10：PROTECT Kidsは1.0BU/mL未満、Alfa-PROTECTは1.0BU/mL以下。

*11：国内での承認用法及び用量（一部抜粋）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1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。」とされている。

患者背景

	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 ² (平均値 ±SD)	17.62 ±3.03

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。

7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与する。

有効性の評価項目

有効性は、EFF（ジビイの投与を1回以上受け、3ヵ月間以上のEPDによるデータを有し、FⅧインヒビターを発生していない患者）57例を対象としました。

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、全投与集団ともに0回/年でした。治療を要した出血の種類別ABRの中央値は、自然出血、外傷性出血、関節内出血のいずれも0回/年でした。

治療を要した出血のABR

			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【その他の評価項目】

治療を要した出血は、週2回投与集団の42例で36件、全投与集団の57例で84件に認めました。

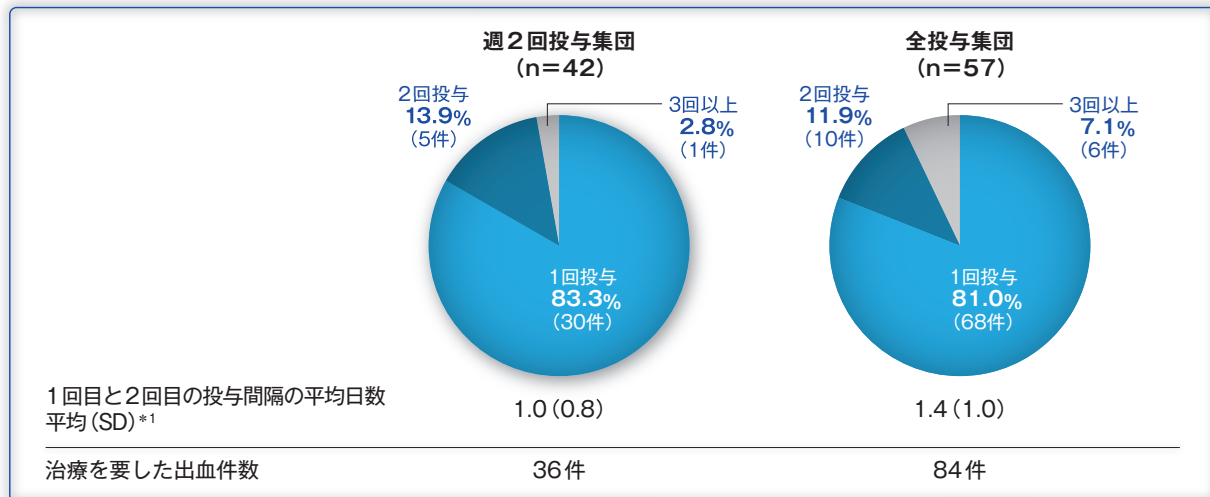
治療を要した出血の出血部位と重症度

		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%)

出血の治療【その他の評価項目】

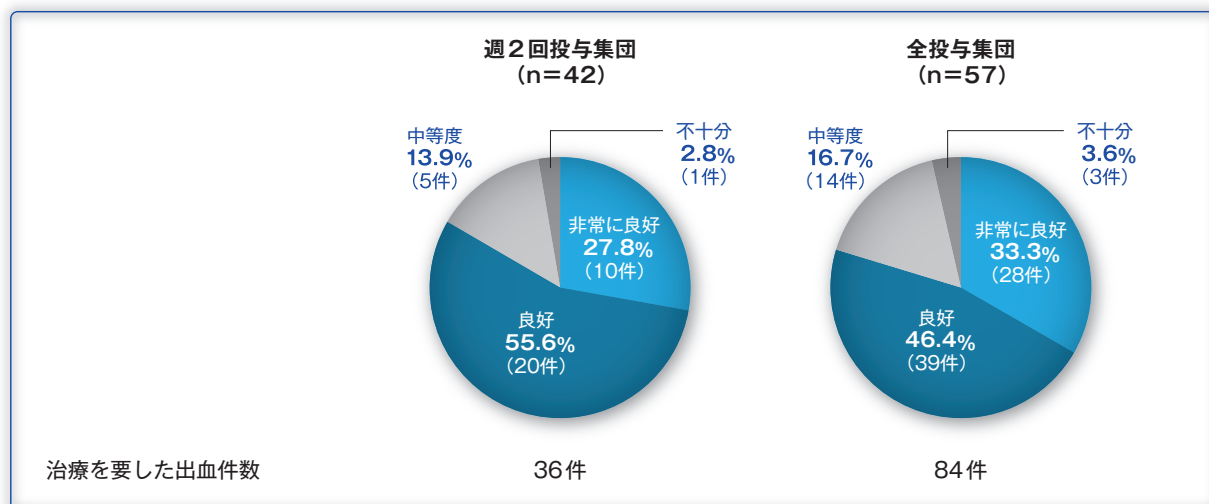
出血に対する治療として、80%以上の出血がジビイの1回投与で止血され、92%以上の出血が1回又は2回投与で止血されました。出血時の治療効果に対する患者の評価が「非常に良好」又は「良好」であった出血の割合は、週2回投与集団で83.3%(30/36件)、全投与集団で79.8%(67/84件)でした。

止血に要した投与回数



*1：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の評価



急性出血時の止血効果の評価基準

患者又は親による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

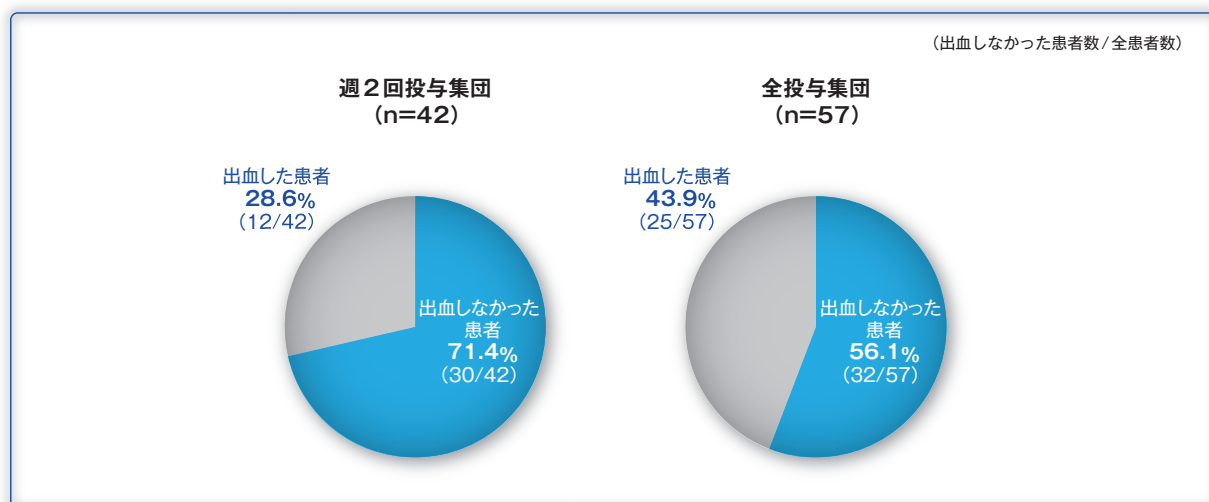
投与状況【その他の評価項目】

定期補充療法における1回当たり投与量

		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)

出血しなかった患者の割合【その他の評価項目】

出血しなかった患者の割合



6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。
 7歳以上の患者には、通常、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
 定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。7歳以上12歳未満の小児には、通常、体重1kg当たり40~60国際単位を週2回投与する。

安全性の評価項目

安全性は、SAF（ジビイの投与を1回以上受けたすべての患者）60例及びmSAF（最初の4EDまでにAESI以外の理由で試験を中断しなかったすべての患者）59例を対象としました。

投与開始から4ED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、ジビイの投与中止（中断）に至った割合【主要評価項目】

mSAF 59例のうち1例（1.7%）で、最初の4EDまでに有効性の欠如によりジビイの投与中止（中断）に至ったAESIが発現しました（Alfa-PROTECT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%でした。

投与開始から4EDまでにAESI*1を発現し、ジビイの投与中止（中断）に至った割合

	mSAF (n=59)	SAF (n=60)
投与開始から4EDまでにAESI*1を発現し、ジビイの投与中止（中断）に至った患者	1例（1.7%）	1例（1.7%）
PROTECT Kidsの主試験	0例	0例
Alfa-PROTECTの主試験	1例	1例
AESIの真の発現割合*2		
平均値	2.1%	—
中央値	1.59%	—
AESIの発現割合が5%未満となる事後確率	92.2%	—

*1：過敏症反応及び抗PEG抗体に関連する有効性の欠如

*2：ベイズ流ベータ二項モデルを用いて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を推定した。

副作用【その他の評価項目】

すべての副作用はSAF 60例のうち、4例（6.7%）に認められ、薬効欠如、鼻出血、注入部位疼痛、注射部位そう痒感が各1例（1.7%）でした。

本解析において重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は報告されませんでした。

副作用（SAF）

	SAF (n=60)
すべての副作用	4例（6.7%）
薬効欠如	1例（1.7%）
鼻出血	1例（1.7%）
注入部位疼痛	1例（1.7%）
注射部位そう痒感	1例（1.7%）

MedDRA Ver.26.1

FⅧインヒビターの発現【その他の評価項目】

FⅧインヒビターの発現*1は認められませんでした。

*1: $\geq 0.6\text{BU/mL}$

抗ジビイ抗体*1 又は抗PEG抗体*2の産生【その他の評価項目】

ジビイの投与中に抗PEG抗体は4例に認められましたが、追跡調査ができなかった2例を除き、最終測定時には陰性でした。また、高力価の1例を除き力価は低値でした。高力価の1例は、同時に抗ジビイ抗体も一過性に陽性でしたが、最終来院時にはいずれも陰性でした。

*1: 抗ポリエチレングリコールBドメイン欠失遺伝子組換え血液第Ⅷ因子抗体(抗PEG-BDD-rFⅧ抗体)。ジビイに対する抗体

*2: ポリエチレングリコールに対する抗体

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項/取扱い上の注意

包装/関連情報

主要文献

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。

5. 薬物動態

血中濃度推移

海外第 I 相臨床試験 (試験 13401) (治療歴のある 18~65 歳の重症血友病 A 患者) ^{1) 2)}

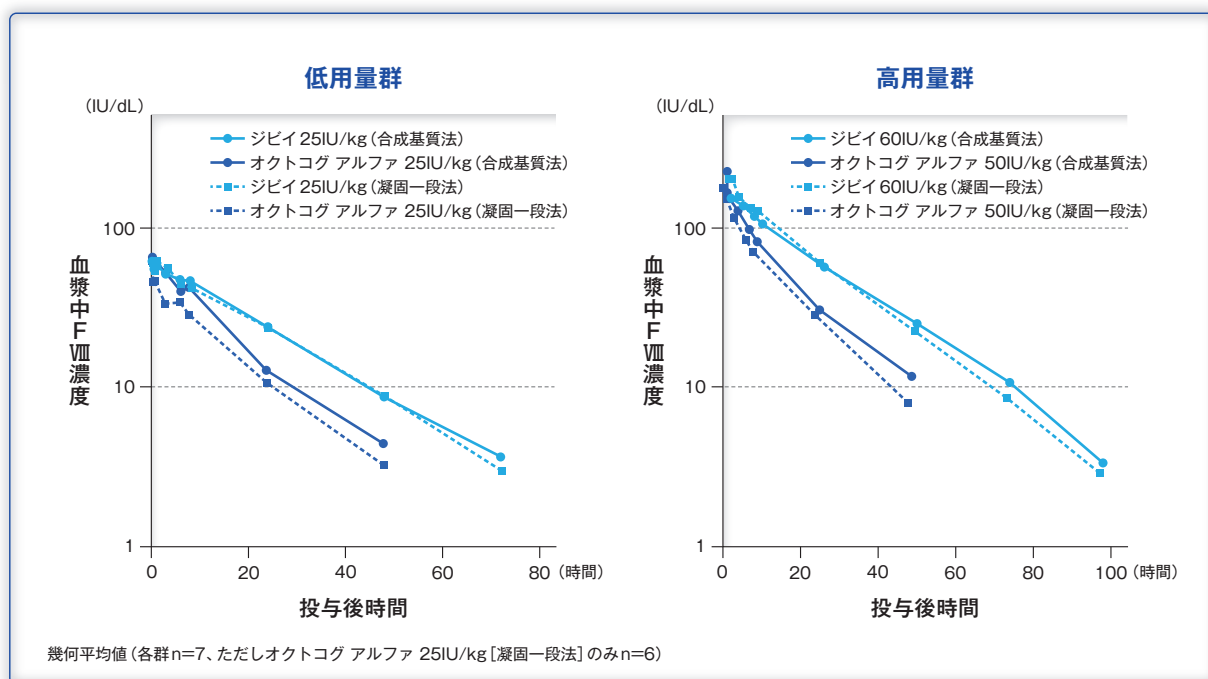
■ 試験方法

治療歴のある 18~65 歳の重症血友病 A 患者 (FVIII 活性: 1% 未満) 14 例 (低用量群及び高用量群: 各 7 例) に、オクトコグ アルファ (販売終了) を単回静脈内投与 (低用量群では 25IU/kg、高用量群では 50IU/kg)、並びに 3 日以上以上の休薬期間後にジビイを静脈内投与 [単回 (初回) 投与 (低用量群では 25IU/kg、高用量群では 60IU/kg)、及び単回投与 7 日後から 8 週間反復投与 (低用量群では週 2 回 25IU/kg、高用量群では週 1 回 60IU/kg)] し、血漿中 FVIII 活性の推移を検討しました。血液検体は単回 (初回) 投与時及び反復投与時の最終投与時における投与前並びに投与終了 0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72、96~144、168 時間後に採取し (オクトコグ アルファは投与後 48 時間まで)、合成基質法及び凝固一段法にて測定しました。



■ 単回投与のジビイとオクトコグ アルファの比較 [外国人データ]

血漿中 FVIII 濃度の推移 [外国人データ]



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項 / 取扱い上の注意

包装 / 関連情報

主要文献

合成基質法並びに凝固一段法で測定した薬物動態パラメータは、それぞれ下表のとおりでした。低用量群と高用量群の両群、及び測定法全体で、オクトコグ アルファに対するジビイの消失半減期 ($t_{1/2}$ 、幾何平均値) の比は 1.32～1.48、曝露量 (AUC_{norm} 、幾何平均値) の比は 1.41～1.79 でした。

薬物動態パラメータ：合成基質法 [外国人データ]

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

幾何平均値 (%CV)

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

*1：オクトコグ アルファの血漿中 FVIII 活性は投与後 48 時間、ジビイの血漿中 FVIII 活性は投与後 168 時間まで評価した

*2：C_{max} 及び C_{max, norm} は n=7

薬物動態パラメータ：凝固一段法 [外国人データ]

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

幾何平均値 (%CV)

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

*1：オクトコグ アルファの血漿中 FVIII 活性は投与後 48 時間、ジビイの血漿中 FVIII 活性は投与後 168 時間まで評価した

*2：C_{max} 及び C_{max, norm} は n=6

ジビイとオクトコグ アルファ単回投与時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
$t_{1/2}$ (h)	1.43 (1.29-1.59)	1.42 (1.31-1.55)	1.48 (1.25-1.75)	1.32 (1.16-1.51)
AUC _{norm} (h·kg/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 (=ジビイ/オクトコグ アルファ) (90% 信頼区間)

$t_{1/2}$ ：消失半減期、AUC：投与 0 時間から無限大時間までの FVIII 活性－時間曲線下面積、AUC_{norm}：体重あたりの投与量 (IU/kg) で標準化した AUC

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL を超える注射速度は避けること。

7 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

■ 単回投与と反復投与の比較 [外国人データ]

治療歴のある 18～65 歳の重症血友病 A 患者 14 例を対象としたジビイの単回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータは、以下のとおりでした（試験方法は p.47 を参照）。

ジビイの単回投与と反復投与の薬物動態パラメータ：合成基質法 [外国人データ]

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

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

ジビイの単回投与と反復投与の薬物動態パラメータ：凝固一段法 [外国人データ]

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

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

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL を超える注射速度は避けること。
7 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験 13024 : PROTECT Ⅷ） （治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者）¹³⁾

■ 単回投与 [日本人及び外国人データ]

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相臨床試験において、ジビイ 60IU/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ました。日本人と外国人を含む全体の薬物動態パラメータは、以下のとおりでした。

ジビイ 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ：合成基質法 [日本人及び外国人データ]

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

ノンコンパートメント解析

生体内回収率は、算術平均値±SD（範囲）で表示。それ以外は、幾何平均値/%CV（範囲）で表示

AUC：投与 0 時間から無限大時間までの FⅧ活性－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス

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

*2：反復投与後の結果も含む（日本人：n=11、全体：n=131）

海外第Ⅲ相臨床試験（試験 15912 : PROTECT Kids） （治療歴のある 7～12 歳未満の重症血友病 A 患者）^{14) 15)}

■ 単回投与 [外国人データ]

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相臨床試験において、ジビイ 60IU/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ました。7～12 歳未満の患者における薬物動態パラメータは、以下のとおりでした。

ジビイ 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ：合成基質法 [外国人データ]

	全体 (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 _{1/2} (h)	15.6/23.5*3 (11.0-22.5)
V _{ss} (dL/kg)	0.496/20.2 (0.359-0.655)
CL (dL/h/kg)	0.0211/19.6 (0.0168-0.0298)

ノンコンパートメント解析

生体内回収率は、算術平均値±SD（範囲）で表示。それ以外は、幾何平均値/%CV（範囲）で表示

AUC：投与 0 時間から無限大時間までの FⅧ活性－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積、CL：クリアランス

*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）

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項/取扱い上の注意

包装/
関連情報

主要文献

分布 [外国人データ]

ジビイは、PEG化Bドメイン欠失(BDD)遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子(rFⅧ)であり、静脈内投与されたFⅧは主として血液中に分布します¹⁾²⁾。

代謝・排泄

ジビイは、PEG化BDD-rFⅧであり、内因性のヒトFⅧと同様に異化されるタンパク質であるため、代謝試験及び排泄試験を実施していません。

6. 薬効薬理

作用機序

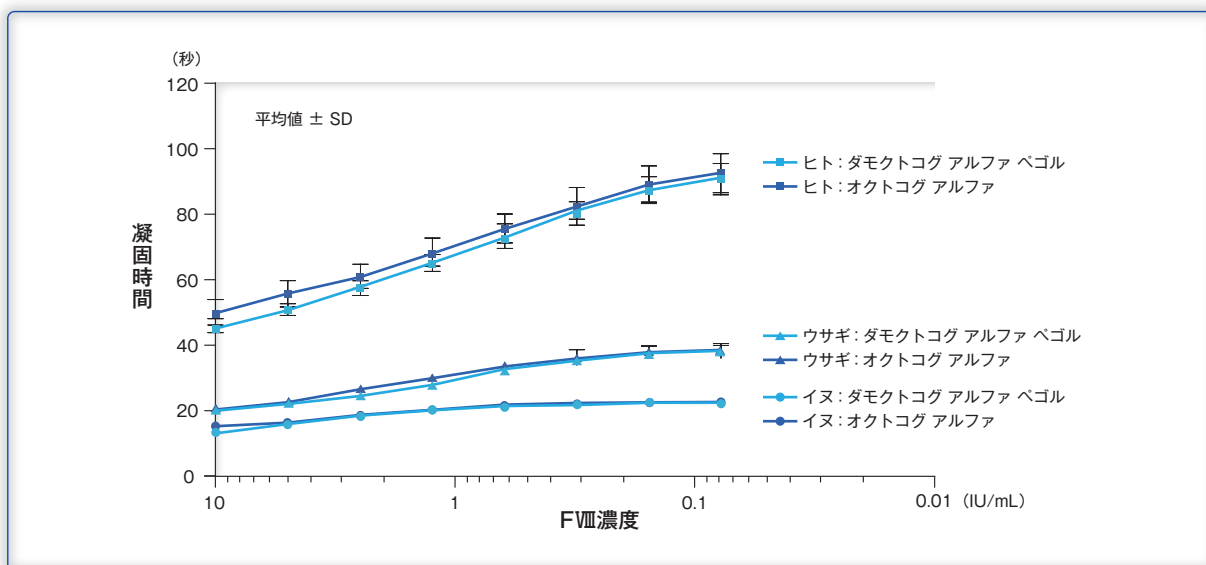
ジビイは、血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) 欠乏を一時的に補い、出血傾向を改善します。また部位特異的ポリエチレングリコール (PEG) 化により、クリアランスが減少し、FⅧ活性が長時間持続します。

非臨床試験 (効力を裏付ける試験)

in vitro 試験における凝固活性¹⁶⁾

活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の測定により、ウサギ、イヌ及びヒト血漿におけるダモクトコグ アルファ ペゴルの *in vitro* での凝固促進作用をオクトコグ アルファ (販売終了) と比較したところ、凝固時間は下図のとおりでした。

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*)



【試験方法】

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

IU: 国際単位

急性出血に対する効果（血友病 A マウス）¹⁷⁾

雄性血友病 A マウス尾切断出血モデルを用いて、ダモクトコグ アルファ ペゴルの急性出血に対する効果をオクトコグ アルファ（販売終了）と比較したところ、下表に示す結果が得られました。

平均失血量（血友病 A マウス）

投与量	200IU/kg	100IU/kg	40IU/kg	20IU/kg	10IU/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	

単位：μL (平均値 ± 標準誤差)

出血傾向「正常化」率及びED₅₀（血友病 A マウス）

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

IU：国際単位、ED₅₀：50%有効量、CI：信頼区間

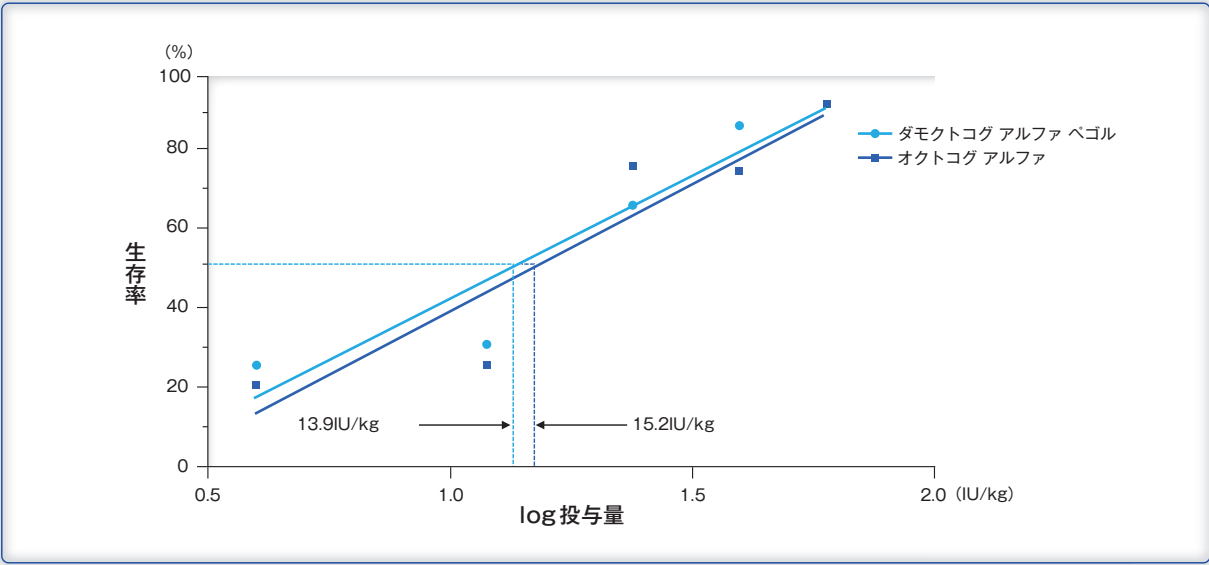
【試験方法】

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 10～200IU/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]未滿を失血量の正常範囲とし、失血量が 352 μL 未滿になった場合を「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 (ED₅₀) を算出した。

出血抑制効果／止血効果の持続（血友病 A マウス）¹⁷⁾

雄性血友病 A マウス尾静脈切断（TVT）モデルを用いて、ダモクトコグ アルファ ペゴルの出血抑制効果（止血効果の持続）をオクトコグ アルファと比較したところ、TVT48 時間前に投与したダモクトコグ アルファ ペゴル及び TVT24 時間前に投与したオクトコグ アルファのED₅₀はそれぞれ 13.9IU/kg 及び 15.2IU/kg でした。

血友病 A マウスの尾静脈切断後 24 時間時点における ED₅₀



【試験方法】

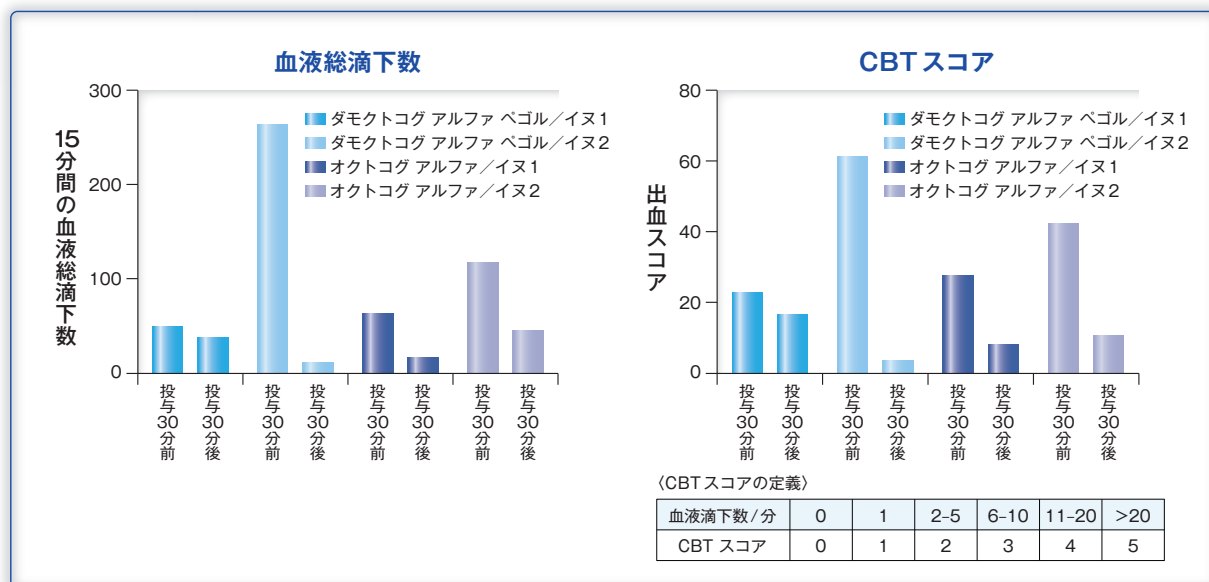
雄性血友病 A マウス（1 群 20 匹）に、尾静脈切断の 48 時間前にダモクトコグ アルファ ペゴル又は 24 時間前にオクトコグ アルファをそれぞれ 4、12、24、40 及び 60IU/kg 尾静脈より投与し、外側尾静脈切断後 24 時間時点の生存率（%）から投与量－生存率曲線を求め、生存率 50% に相当する用量を外挿して ED₅₀ を算出した。

IU：国際単位、ED₅₀：50%有効量

急性出血に対する効果(血友病A イヌ)¹⁸⁾

血友病A イヌを用いて、ダモクトコグ アルファ ペゴルの急性止血効果をオクトコグ アルファ(販売終了)と比較したところ、失血量とCBTスコアは以下のとおりでした。

血友病A イヌ爪上皮出血モデルにおける急性止血効果



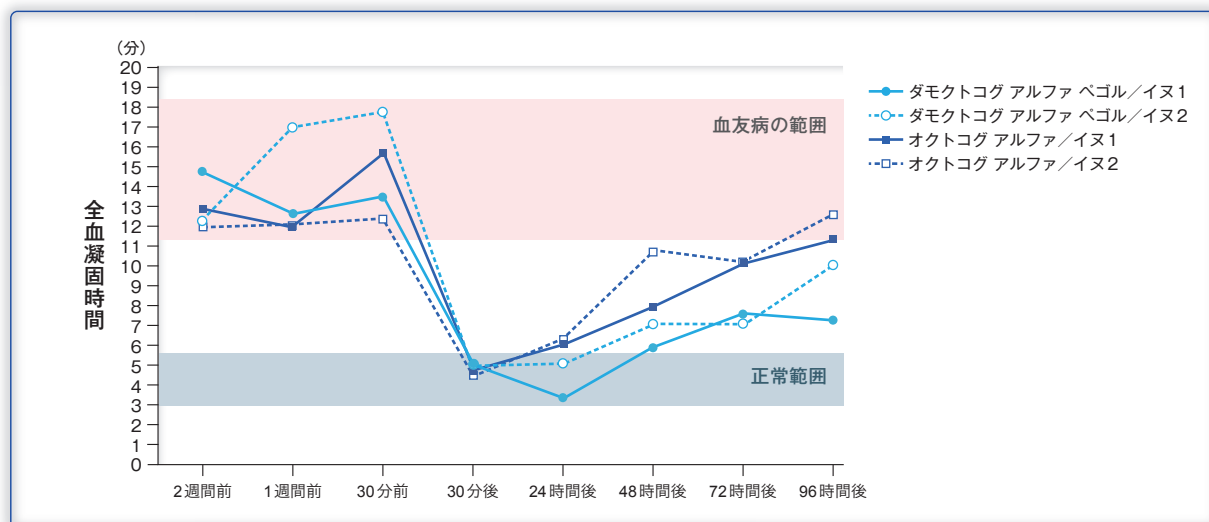
【試験方法】

4匹のナীব血友病A イヌをダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファに無作為に割付け、それぞれ50IU/kgを静脈内投与して投与前30分及び投与後30分に15分間の血液総滴下数を測定した。急性止血効果は、血液総滴下数として定義した爪上皮出血時間(CBT)及びCBTスコアで評価した。

出血抑制効果／止血効果の持続(血友病A イヌ)¹⁸⁾

血友病A イヌを用いて、ダモクトコグ アルファ ペゴルの出血抑制効果(止血効果の持続)をオクトコグ アルファと比較したところ、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分後には全血凝固時間(WBCT)が正常化しました。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ました。

血友病A イヌにおける各薬剤投与後の全血凝固時間(WBCT)



【試験方法】

4匹のナীব血友病A イヌをダモクトコグ アルファ ペゴル又はオクトコグ アルファに無作為に割付け、Day1にそれぞれ50IU/kgを静脈内投与して投与後0.25~96時間までWBCTを測定した。

7. 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験¹⁹⁾

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、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)ガイドラインS6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、ダモクトコグアルファペゴルに関する独立した安全性薬理試験は実施していません。

毒性試験²⁰⁾

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)

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(60IU/kg)の67倍(4,000IU/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(4,000IU/kg)まで忍容性は良好でした。

また、ダモクトコグアルファペゴルを雄性ラット(1群10匹)、雌性ラット(1群10匹)及び雄性ウサギ(1群6匹)に最高臨床用量の38倍(2,250IU/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(2,250IU/kg)まで忍容性は良好でした。

単回投与毒性試験(ラット、ウサギ)

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

反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)

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(7回)*1	静脈内	0、75、750、2,250	2,250
ラット(Sprague Dawley、雌)	2週間(7回)*1	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(7回)*1	静脈内	0、75、750、2,250	2,250

*1: 1日おきに2週間投与(投与回数7回)

局所刺激性試験(ラット、ウサギ)

上記の単回投与毒性試験及び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ませんでした。

遺伝毒性試験(in vitro及びラット)

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、ICH S6(R1)ガイドラインでは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ません。

ただし、分子内のPEG部分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細胞株を用いた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 末梢血小核試験を実施しましたが、いずれの結果からも遺伝毒性は認められませんでした。

その他の毒性試験

・免疫原性試験(マウス)：

血友病Aマウスにダモクトコグアルファペゴル13、52、200IU/kg又はオクトコグアルファ(販売終了)52、200IU/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ことが示されました。

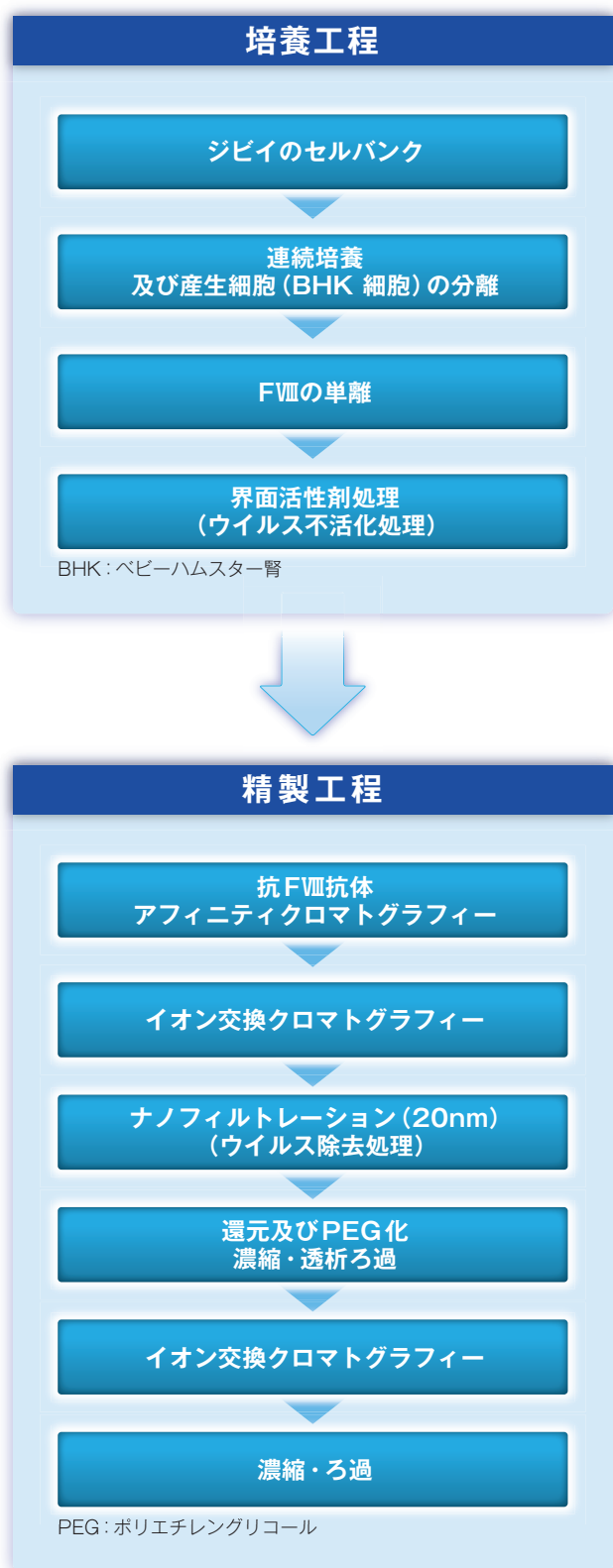
・in vitro 補体活性化試験：

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30IU/mLを37℃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ませんでした。

・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した。

8. 製造工程



ジビイは、ペビーハムスター腎細胞 (BHK 細胞) にBドメイン欠失FⅧ遺伝子を導入して作成されたセルバンクから産生されます。

培養工程では、連続培養を行った後、産生細胞である BHK 細胞を分離し FⅧを単離した後、界面活性剤によるウイルス不活化処理を行います。なお、連続培養における培地には、動物及びヒト血漿由来物質を添加していません。

ジビイの精製工程においては、抗FⅧ抗体アフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製を行っています。

また、孔径 20 nm のナノフィルトレーションによるウイルス除去処理により、直径の短い、非エンペロープウイルスに対する除去率の向上、潜在的リスクの低減を図っています。

9. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：ダモクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)
[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]

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、ペビーハムスター腎細胞から産生される。

10. 製剤学的事項

製剤の安定性

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 200 W・h/m ²	規格内

溶解後の安定性

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ました。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

11. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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)

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有 効 期 間：24ヵ月

12. 包装



セット内容

- ・ 溶解操作方法説明書 1 部
- ・ バイアルアダプター 1 個 [フィルター付]
- ・ スワバー 2 包 [消毒用アルコール綿]
- ・ セーフィルターPSV セット (25G) 1 個 [フィルター付翼付針]
- ・ 救急絆創膏 2 枚
- ・ 廃棄用ポリエチレン袋 1 枚

〈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 2.5mL) × 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 2.5mL) × 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 2.5mL) × 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 2.5mL) × 1 シリンジ付き]

13. 関連情報

承認番号	500 国際単位: 23000AMX00827000 1000 国際単位: 23000AMX00828000	2000 国際単位: 23000AMX00829000 3000 国際単位: 23000AMX00830000
承認年月	2018年9月	
国際誕生年月	2018年8月 (米国)	
薬価基準収載年月	2018年11月	
販売開始年月	2019年2月	
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。	
再審査期間満了年月	2026年9月 (8年)	

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見/
製剤学的事項 / 取扱い上の注意

包装 / 関連情報

主要文献

14. 主要文献

- 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] (承認時評価資料)
- 2) Coyle TE, et al.: J Thromb Haemost. 2014; 12(4): 488-496
COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち2名はバイエルの社員である。著者にバイエルのアドバイザーを務める者、バイエルよりコンサルタント料や講演料又は研究支援等を受領している者が含まれる。
- 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)] (承認時評価資料)
- 4) Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15(3): 411-419
COI: 本試験はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。著者にバイエルより講演料、コンサルタント料を受領している者が含まれる。
- 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)] (承認時評価資料)
- 6) Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): e347-e356
COI: 本試験はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち2名はバイエルの社員である。著者にバイエルより講演料、コンサルタント料を受領している者が含まれる。
- 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)] (承認時評価資料)
- 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)] (承認時評価資料)
- 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] (承認時評価資料)
- 10) バイエル薬品社内資料[日本人を含む治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験 (主試験) の日本人サブグループ解析] (承認時評価資料)
- 11) 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)] (承認時評価資料)
- 12) Mancuso ME, et al.: Haemophilia. 2021; 27(3): 434-444
COI: 本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち3名はバイエルの社員である。著者にバイエルのアドバイザーを務める者、バイエルよりコンサルタント料や講演料又は謝礼等を受領している者が含まれる。
- 13) 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] (承認時評価資料)
- 14) 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] (承認時評価資料)
- 15) ジビイ静注用電子添文[2025年9月改訂 (第4版) 16.6.1]
- 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] (承認時評価資料)
- 17) バイエル薬品社内資料[マウスにおける止血効果] (承認時評価資料)
- 18) バイエル薬品社内資料[イヌにおける止血効果] (承認時評価資料)
- 19) バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験] (承認時評価資料)
- 20) バイエル薬品社内資料[毒性試験] (承認時評価資料)

15. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

文献請求先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先：
バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

 **0120-106-398**

受付時間：9:00-17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製造工程

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

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

ジビイ静注用 電子添文



(01)14987341112933

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



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)