

# 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相臨床試験成績(PROTECT Ⅷの主試験)	11
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績(PROTECT Ⅷの継続投与期間)	25
5. 薬物動態	29
血中濃度推移	29
分布	33
代謝・排泄	33
6. 薬効薬理	34
作用機序	34
非臨床試験(効力を裏付ける試験)	34
7. 安全性薬理試験及び毒性試験	37
安全性薬理試験	37
毒性試験	37
8. 製造工程	38
9. 有効成分に関する理化学的知見	39
10. 製剤学的事項	39
製剤の安定性	39
溶解後の安定性	39
11. 取扱い上の注意	39
12. 包装	40
13. 関連情報	40
14. 主要文献	41
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)	41

# 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、18~65 歳の既治療の重症血友病 A 患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (試験 13401) <sup>1)</sup> 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、12~65 歳の既治療の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II / III 相臨床試験 (試験 13024 : PROTECT Ⅷ) の主試験 <sup>2)</sup> 及び継続投与期間 <sup>3)</sup> 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確認されました。

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

## 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.39 参照**
2. ジビイは、定期補充療法として、通常週2回投与、患者の状態に応じて5日に1回又は週1回投与が可能な半減期延長型 rFⅧ製剤です。 **p.6 参照**
3. ジビイは、12歳以上の治療歴のある重症血友病A患者において、週2回投与だけではなく、週1回もしくは5日ごと投与での定期補充療法による出血抑制効果が認められました [国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024 : PROTECT Ⅷの主試験)]<sup>2)\*1</sup>、[国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024 : PROTECT Ⅷの継続投与期間)]<sup>3)\*1</sup>。  
**p.13、27 参照**
4. ジビイは、12歳以上の治療歴のある重症血友病A患者の急性出血時の治療において、出血の90.6%が1回又は2回の投与により止血されました [国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024 : PROTECT Ⅷの主試験)]<sup>2)\*1</sup>。  
**p.16 参照**
5. ジビイの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 [国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024 : PROTECT Ⅷの主試験)]<sup>2)\*1</sup>、[国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024 : PROTECT Ⅷの継続投与期間)]<sup>3)\*1</sup>。  
**p.17 参照**
6. 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、40 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) を起こすおそれがありますので、観察を十分に行い、胸部圧迫感、めまい、低血圧、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。  
主な副作用 (発現頻度5%未満) は、腹痛、そう痒感、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参照)。

\*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。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

# 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」等の改訂に十分ご注意ください。

## 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 ベゴル (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Ⅳ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。  
通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。  
定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

## 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。

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

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	十分な創傷治癒まで、その後、少なくともさらに7日間、第Ⅷ因子レベルを30-60%(IU/dL)に維持する

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

## 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。
- 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  
治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者73例を対象とした臨床試験において、10例で本剤投与開始初期（4曝露日以内）に抗PEG抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている<sup>4)</sup>。
- 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	
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管することが望ましいが、室温（30℃以下）で保管することもできる。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管すること。

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

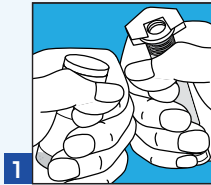
#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

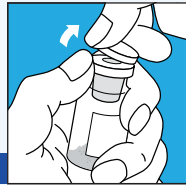
2024年3月改訂 電子添文（第3版）

## 参考. 溶解操作方法

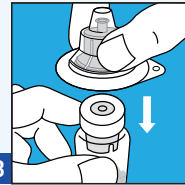
溶解操作の前に次の説明文を必ずご一読ください。



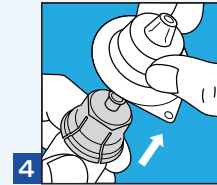
**1** 溶解する前に、未開封のバイアルと注射用水入シリンジを手で温める。



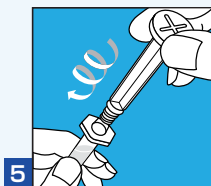
**2** バイアルのキャップをはずす。ゴム栓をアルコール綿で消毒する。



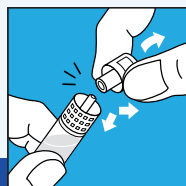
**3** 平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターの保護シートをはがし、ケースに入れたまま、バイアルアダプターをバイアルに**しっかり**押し下げる。



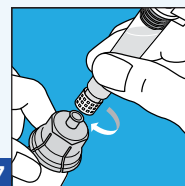
**4** バイアルアダプターのケースをはずす。



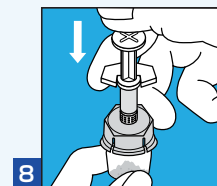
**5** 注射用水入シリンジの上部にあるゴム栓にプランジャーを時計回りに回しながら接続する。



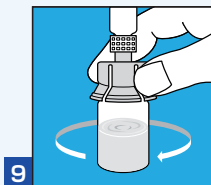
**6** 注射用水入シリンジのキャップをつなぎ目で**折る**ようにしてはずす。



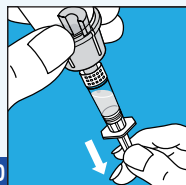
**7** バイアルアダプターに注射用水入シリンジを時計回りに回しながら接続する。



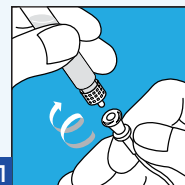
**8** 注射用水入シリンジのプランジャーを**ゆっくり**押し下げ、注射用水をバイアル内に入れる。



**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、以下の臨床試験に基づき承認されました。これらの臨床試験には、一部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 (p.11、p.25) が、承認時評価資料として紹介します。

## 臨床試験一覧

治療歴のある18歳以上の重症血友病A患者 (FⅧ活性：1%未満) を対象とした海外第I相臨床試験 (試験13401)<sup>1)</sup> 及び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 (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：PROTECT Ⅷ)<sup>2,3)</sup> を実施し、ジビイの有効性及び安全性を評価しました。

試験	試験13401 第I相	試験13024：PROTECT Ⅷ 第II/III相		
		主試験 パートA	継続投与期間*1 パートA	主試験・継続組入期間*2 パートB
目的	薬物動態、安全性、免疫原性	有効性、安全性 日本人を含む	長期安全性 日本人を含む	大手術時の有効性、安全性
対象	18～65歳の治療歴のある重症血友病A患者：14例	12～65歳の治療歴のある重症血友病A患者：134例 (うち、日本人11例)	主試験を終了し、本剤の継続投与を希望した患者：121例	12～65歳の治療歴のある重症血友病A患者 ・主試験：16例 ・継続組入期間：19例 (ただし、継続組入期間に新規登録され大手術を受けたのは3例のみ)
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検	多施設共同、一部無作為化、非盲検		多施設共同、非盲検
投与量	<ul style="list-style-type: none"> <li>●低用量群：オクトコグアルファ (販売終了) 25 IU/kg 単回投与後、ジビイ 25 IU/kg 単回投与+ジビイ 25 IU/kg・週2回*3,4</li> <li>●高用量群：オクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後、ジビイ 60 IU/kg 単回投与+ジビイ 60 IU/kg・週1回*3,4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●定期補充療法： ジビイ 25 IU/kg・週2回投与で10週間投与後*4、以下のよう に割付けて26週間投与 －出血回数2回未満の患者：ジビイ 60 IU/kg・7日ごと又はジビイ 45～60 IU/kg・5日ごと (各40例になるまで無作為化割付)</li> <li>－その他：ジビイ 30～40 IU/kg・週2回</li> <li>●出血時補充療法： 出血部位・重症度に応じて決定 (最大ジビイ 60 IU/kg)*4</li> </ul>		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)
投与期間	8週間	合計36週間 (10+26週) (日本人集団は主試験終了後、16週間追加投与)	主試験との合計が100曝露日以上	術後投与期間は最長3週間
主要評価項目	薬物動態	ABR、レスポナー*5の割合 (出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性：日本独自の主要目的)	ABR、出血しなかった患者の割合	
主なその他の有効性評価項目	生体内回収率	出血の種類別ABR、出血に対する治療内容、出血時の治療効果に関する患者の評価、小手術時の止血管理		大手術時の止血管理

対象例数は、安全性解析対象集団に含まれた例数

ABR：推定年間出血率、IU：国際単位

\*1：最終解析時点

\*2：2015年1月9日データカットオフ

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

\*4：ジビイ静注用の国内の承認用法及び用量は、「通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。」である

\*5：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をレスポナーとみなした

## 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。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

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

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 (試験 13024: PROTECT VIIIの主試験)<sup>2)</sup>

2) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (主試験)] (承認時評価資料) [Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15 (3): 411-419  
COI: 本試験はバイエルからの資金提供により行われた。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ものが含まれる。また、著者にバイエルの社員が含まれる。]

<p>開発の経緯</p>	<p>目的</p> <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)。 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>
<p>特徴</p>	<p>対象</p> <p>治療歴のある重症血友病 A 患者 パート A: 134 例 (定期補充療法群: 114 例、出血時補充療法群: 20 例) パート B: 16 例</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0.6 BU/mL以上 ・FVIIIインヒビター<math>\geq</math>0.6 BU/mLの既往、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した既往のある患者。ただし、最大力価が1度のみ1.0 BU/mLで、その後3回以上の連続測定で陰性 (&lt;0.6 BU/mL)の患者は適格とした。</p>
<p>製品情報</p>	<p>試験デザイン</p> <p>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</p>
<p>臨床成績</p>	<p>投与方法</p> <p>■パート A: ・定期補充療法群: ジビイ 25 IU/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 (60 IU/kg) [週 1 回群]<sup>*5</sup> 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 の割合で無作為割付し 26 週間継続した*2 (各群 40 例に達した後は 30~40 IU/kg 週 2 回投与 [強制] 群とした)。出血回数が 2 回以上の場合には週 2 回投与 (30~40 IU/kg) を 26 週間継続した (週 2 回投与 [コントロール不良] 群)。 ・出血時補充療法群: 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 60 IU/kg)。 パート A の完了後は継続投与期間に参加可能とした。なお日本人集団は、36 週間の投与終了後、引き続き 16 週間の投与を行い (追加投与期間)、合計 52 週間の安全性及び有効性データを得た。</p> <p style="text-align: center;">← 主試験 36 週間*2 →</p> <p style="text-align: center;">12~65歳の治療歴を有する重症血友病A患者、n=134 (定期補充療法、n=114; 出血時補充療法、n=20)</p>
<p>薬物動態</p>	<p>投与方法</p> <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>
<p>薬効薬理</p>	<p>安全性薬理試験</p> <p>■有効性の評価項目 パート A: 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、小手術時の止血管理、生体内回収率等 その他の評価項目: 出血しなかった患者の割合、投与頻度の増加又は投与量の増量等、全出血件数と投与量 [第 10 週 ~ 第 36 週]</p>
<p>安全性薬理試験</p>	<p>投与方法</p> <p>■有効性の評価項目 パート B: 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 有害事象及び重篤な有害事象、免疫原性 (FVIIIインヒビター、抗 PEG-BDD-rFVIII及び抗 PEG 抗体、PEG の定量等)、パ イタルサインの変化、臨床検査値の変化</p>
<p>製造工程</p>	<p>評価項目</p>
<p>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</p>	<p>包装 / 関連情報</p>
<p>主要文献</p>	<p>主要文献</p>

解析計画

- ・有効性、安全性の評価では、要約統計量（算術平均、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）、幾何平均、幾何SD及びCV、最小値、中央値、最大値、評価例数）を求めた。統計学的検定は実施していない。
- ・レスポンド率<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いため、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：日本においては16週間の追加投与期間を含む52週間

\*3：ジビイ静注用の国内の承認用法及び用量は、「定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。」である

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

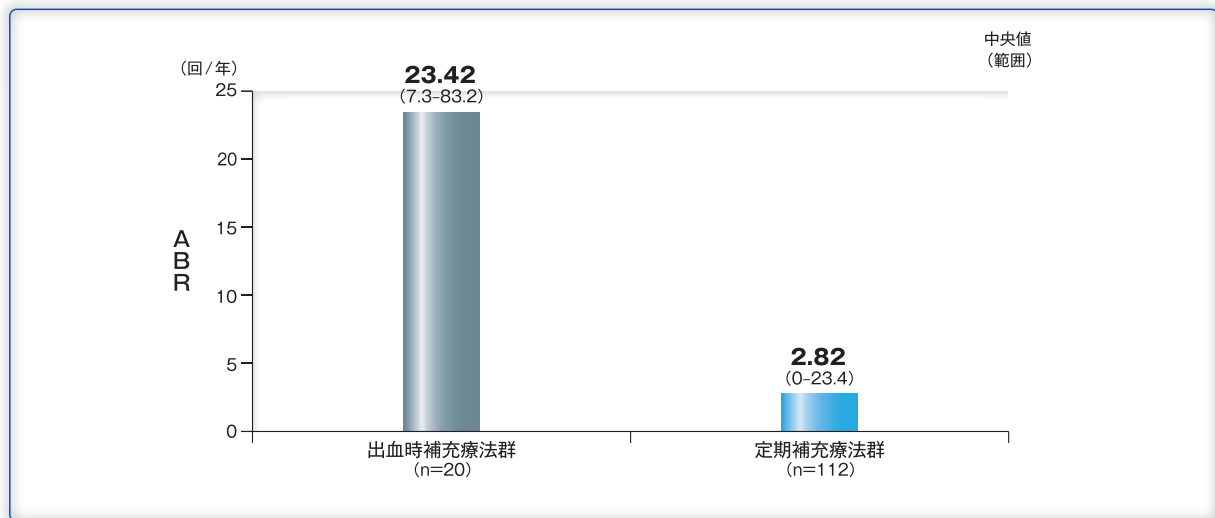
\*5：週1回群及び5日ごと群において、許容範囲を超えた出血頻度の増加が起きた場合、試験を中止することが可能であった。また、オプションとして投与頻度を1回だけ変更をすることを可能とし、変更後の患者データは、救済群として扱った

\*6：ジビイ静注用の国内の承認用法及び用量は、「通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である

全期間（第0週～第36週）における全出血の推定年間出血率（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。

推定年間出血率（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。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

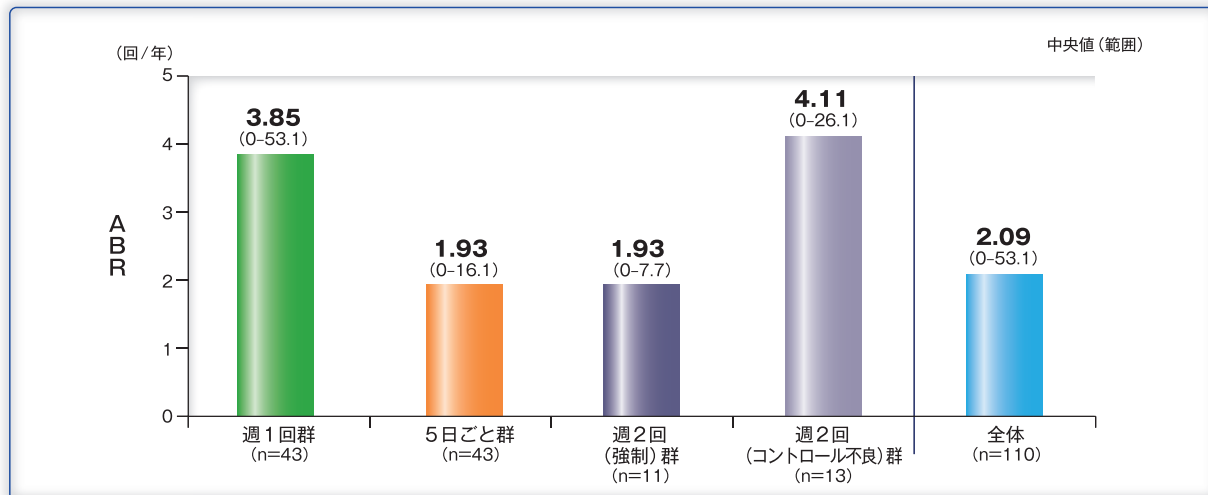
## 定期補充療法群(第10週～第36週)における全出血の推定年間出血率(ABR)【主要評価項目】 及び出血しなかった患者の割合【その他の評価項目】

定期補充療法の導入期(第0週～第10週)でジビイ 25 IU/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、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。

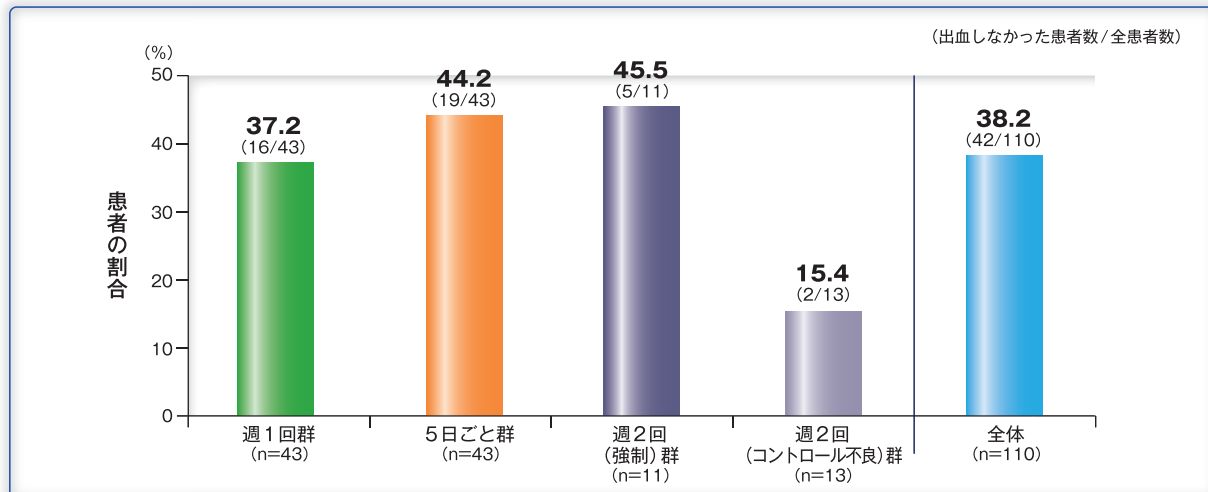
なお、週1回群のうち、週1回投与を継続できた32例におけるABR中央値は0.96回/年、出血しなかった患者の割合は50%(16/32例)でした。

### 推定年間出血率(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。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

## 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、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 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 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])。

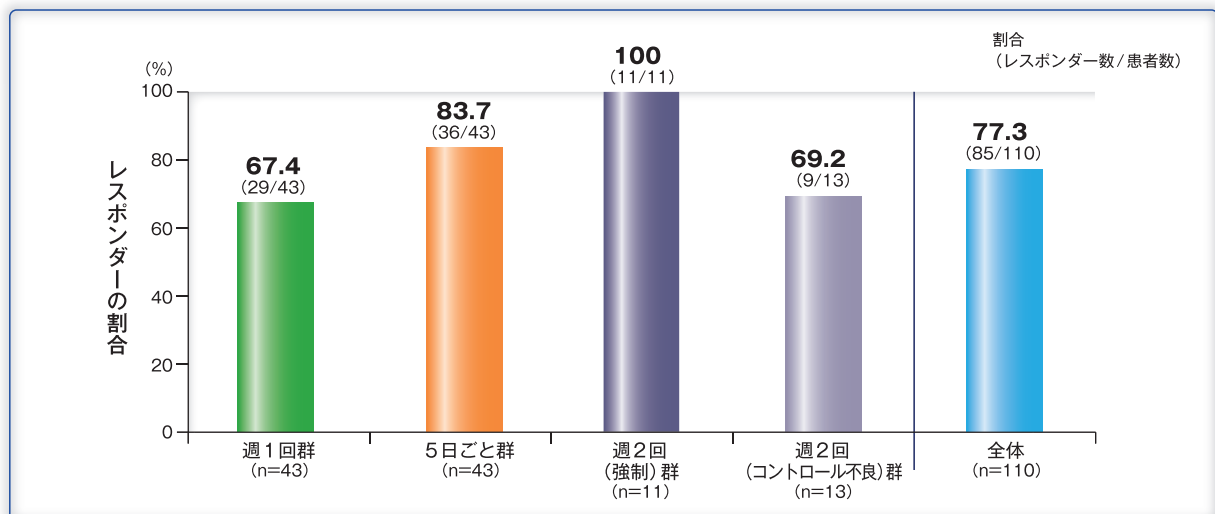
また、定期補充療法における投与頻度ごとの有効性を評価するため、レスポンスの割合を比較しました。定期補充療法におけるレスポンスの割合は、いずれの投与頻度においても 50%\*2 を上回りました。

## 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、推定年間出血率 (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)

## 出血の種類別推定年間出血率 (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				全体*3 (n=110)
			週 1 回群 (n=43)	5 日ごと群 (n=43)	週 2 回 (強制) 群 (n=11)	週 2 回 (コントロール不良) 群 (n=13)	
自然出血	中央値 (範囲)	14.29 (0-48.0)	1.93 (0-53.1)	0 (0-8.2)	0 (0-5.4)	3.87 (0-12.0)	0 (0-53.1)
外傷性出血	中央値 (範囲)	9.09 (0-36.1)	0 (0-14.4)	0 (0-14.0)	0 (0-7.7)	1.98 (0-14.1)	0 (0-14.4)
関節内出血	中央値 (範囲)	16.34 (4.4-67.7)	1.92 (0-53.1)	1.86 (0-14.0)	1.93 (0-7.7)	4.01 (0-15.5)	1.93 (0-53.1)
標的関節における 出血の割合 (%)		194/303 (64.0)	-				72/152 (47.4)

\* 1 : 第 0 週～第 36 週の出血  
 \* 2 : 第 10 週～第 36 週の出血  
 \* 3 : 投与頻度増加後の出血を除く

### 6. 用法及び用量

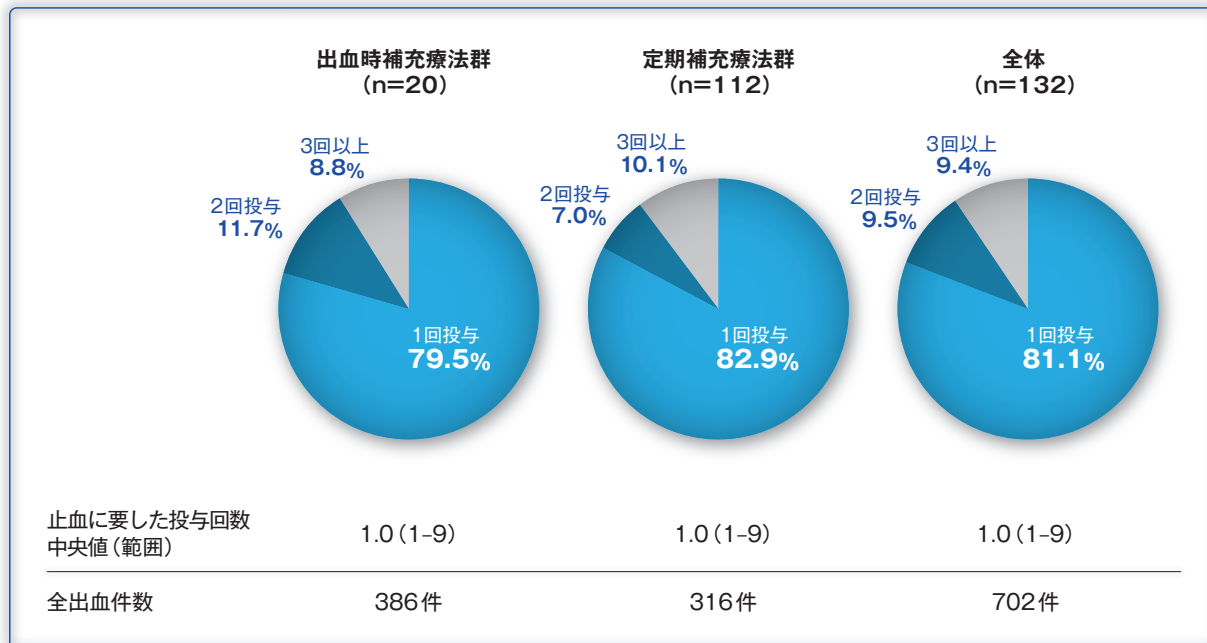
本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL を超える注射速度は避けること。通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。



### 出血に対する治療内容【副次評価項目】

第0週～第36週の間には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

- ・ 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2,000 IU～5,000 IU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/-
	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	-	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1,000 IU～3,000 IU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	予想を下回る失血量
	良好	予想どおりの失血量
	中程度	予想を上回る失血量
	不十分	コントロール不能な出血
術後	非常に良好	他のFVIII製剤と同等又はより良好
	良好	他のFVIII製剤と概ね同等
	中程度	最適とはいえないが、治療レジメンの変更は不要
	不十分	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

## 6.用法及び用量

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

## 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 (%)

## 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 (<5 BU/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 (1.7 BU/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 (0.5 BU/mL) がジビイ投与前から発現していました。

BU: ベセスタ単位

## 抗PEG-BDD-rFVIII抗体\*<sup>1</sup> 及び抗PEG抗体\*<sup>2</sup>の産生

パートAでは、6例に抗PEG-BDD-rFVIII抗体又は抗PEG抗体が認められました。

そのうちの1例は、4回目のジビイ投与直後においてアレルギー反応が発現し (治療を要せずに消失)、その4日後の抗PEG-BDD-rFVIII抗体及び抗PEG抗体が陽性でしたが、1ヵ月後の検査では陰性となりました。残りの5例は、抗PEG-BDD-rFVIII抗体及び抗PEG抗体に対する一過性の抗体 (次の測定時点では抗体陰性) が検出されましたが、いずれも有害事象やジビイの効果喪失には関連しませんでした。

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

\*1: 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\*<sup>1</sup>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ペ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

サブグループ解析：日本人集団の解析<sup>5)</sup>

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(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)における全出血の推定年間出血率(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)における推定年間出血率(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。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30～40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45～60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

■ 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 (87.1)
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、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 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 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、推定年間出血率 (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

■ 出血の種類別推定年間出血率 (ABR)

日本人

		出血時 補充療法群*1 (n=1)	定期補充療法群*2				全体 (n=10)
			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)	
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				全体 (n=100)
			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)	
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

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

■ 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相臨床試験成績 (試験 13024: PROTECT Ⅷの継続投与期間)<sup>3)</sup>

3) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (継続投与期間)] (承認時評価資料) [Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27 (3): e347-e356  
COI: 本試験はバイエルからの資金提供により行われた。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ものが含まれる。また、著者にバイエルの社員が含まれる。]

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、定期補充療法群: 107 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	<p>■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。</p> <p>主試験 36 週間*1 12~65 歳の治療歴を有する重症血友病 A 患者、n=134 (定期補充療法、n=114; 出血時補充療法、n=20)</p> <p>スクリーニング 最初の 10 週間 ジビイ 25 IU/kg*2 週 2 回投与 n=114*3</p> <p>無作為化 (1:1) (各群 40 例に達するまで)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ジビイ 週 1 回群*4 60 IU/kg n=43</li> <li>ジビイ 5 日ごと群*4 45-60 IU/kg n=43</li> <li>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</li> <li>1 回以下の破綻出血 → ジビイ 週 2 回 (強制) 群 30-40 IU/kg n=11</li> <li>2 回以上の破綻出血 → ジビイ 週 2 回 (コントロール不良) 群 30-40 IU/kg n=13</li> <li>出血時補充療法群 ジビイ 個別用量*5 (最大 60 IU/kg) n=20</li> </ul> <p>いずれかの投与レジメンに変更可能</p> <p>継続投与期間 (任意、n=121) 主試験終了後 100 曝露日以上で定期補充療法群は最長 621 曝露日、出血時補充療法群は最長 176 曝露日、まで継続投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>週 1 回群 n=23</li> <li>5 日ごと群 n=33</li> <li>週 2 回群 n=23</li> <li>投与頻度変更群*6 n=28</li> <li>出血時補充療法群 n=14</li> </ul>
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: ジビイ静注用の国内の承認用法及び用量は、「定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30~40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45~60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。」である  
\*3: 4 人の患者が最初の 10 週間の間に試験薬の投与を中止 (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: ジビイ静注用の国内の承認用法及び用量は、「通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」である  
\*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

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  
包装/関連情報  
主要文献

## 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）

### FVIIIインヒビターの発現

パートA、パートBともにFVIII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PEG-BDD-rFVIII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PEG-BDD-rFVIII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%）に低力価の抗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：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

## 6. 用法及び用量

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

## 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

## 推定年間出血率 (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

## 出血の種類別推定年間出血率 (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

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

### 6. 用法及び用量

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

# 5. 薬物動態

## 血中濃度推移

### 海外第 I 相臨床試験 (試験 13401) [外国人データ] 試験方法<sup>1)</sup>

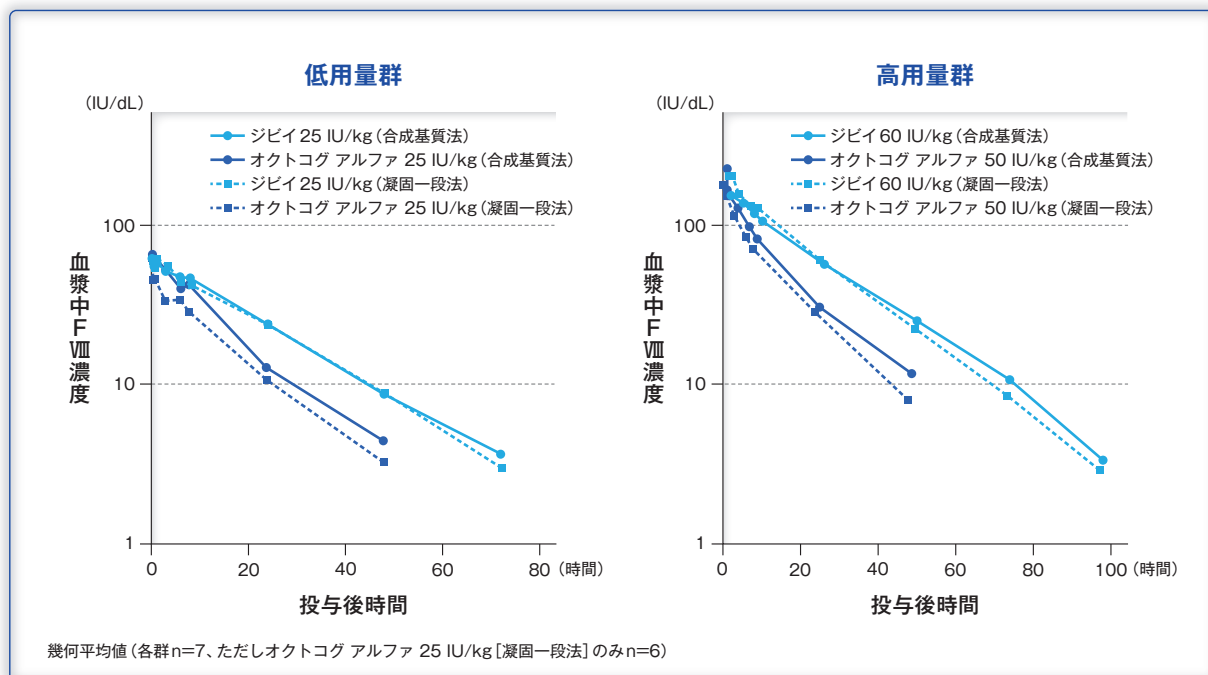
18~65歳の治療歴のある重症血友病A患者 (FⅧ活性: 1%未満) 14例 (低用量群及び高用量群: 各7例) に、オクトコグ アルファ (販売終了) を単回静脈内投与 (低用量群では25 IU/kg、高用量群では50 IU/kg)、並びに3日以上以上の休薬期間後にジビイを静脈内投与 [単回 (初回) 投与 (低用量群では25 IU/kg、高用量群では60 IU/kg)、及び単回投与7日後から8週間反復投与 (低用量群では週2回25 IU/kg、高用量群では週1回60 IU/kg)] し、血漿中FⅧ活性の推移を検討しました。血液検体は単回 (初回) 投与時及び反復投与時の最終投与時における投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 (ジビイとオクトコグ アルファの比較: 外国人データ) [海外第 I 相臨床試験 (試験 13401)]<sup>1)</sup>

ジビイとオクトコグ アルファ単回投与後の血漿中FⅧ濃度の推移は、下図に示すとおりでした。

#### 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 25 IU/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 25 IU/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 60 IU/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 50 IU/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 25 IU/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 25 IU/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 60 IU/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 50 IU/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。

通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

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

## 単回投与と反復投与の比較 (外国人データ) [海外第 I 相臨床試験 (試験 13401)]<sup>1)</sup>

18~65歳の治療歴のある重症血友病 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.29 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 <sub>1/2</sub> (h)	AUC (IU·h/dL)	AUC <sub>norm</sub> (kg·h/dL)	CL (dL/h/kg)	C <sub>max</sub> (IU/dL)	C <sub>max, norm</sub> (kg/dL)	V <sub>ss</sub> (dL/kg)
25 IU/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)
25 IU/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)
60 IU/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)
60 IU/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<sub>1/2</sub>: 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<sub>norm</sub>: 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<sub>max</sub>: 最高血漿中 FVIII 活性、C<sub>max, norm</sub>: 体重あたりの投与量 (IU/kg) で標準化した C<sub>max</sub>、V<sub>ss</sub>: 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 <sub>1/2</sub> (h)	AUC (IU·h/dL)	AUC <sub>norm</sub> (kg·h/dL)	CL (dL/h/kg)	C <sub>max</sub> (IU/dL)	C <sub>max, norm</sub> (kg/dL)	V <sub>ss</sub> (dL/kg)
25 IU/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)
25 IU/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)
60 IU/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)
60 IU/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<sub>1/2</sub>: 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<sub>norm</sub>: 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<sub>max</sub>: 最高血漿中 FVIII 活性、C<sub>max, norm</sub>: 体重あたりの投与量 (IU/kg) で標準化した C<sub>max</sub>、V<sub>ss</sub>: 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。  
通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1kg 当たり 10~30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。  
定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30~40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45~60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。



## 単回投与（日本人データ及び外国人を含む全体データ） 【国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験13024:PROTECTⅧ）】<sup>6)</sup>

12～65歳の治療歴のある重症血友病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ました。日本人集団と外国人を含む全体集団の薬物動態パラメータは、以下のとおりでした。

### ジビイ60 IU/kg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)

ノンコンパートメント解析

生体内回収率は、算術平均±SD（範囲）で表示。それ以外は、幾何平均/%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<sub>1/2</sub>：消失半減期、V<sub>ss</sub>：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）

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<sup>1)</sup>。

## 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

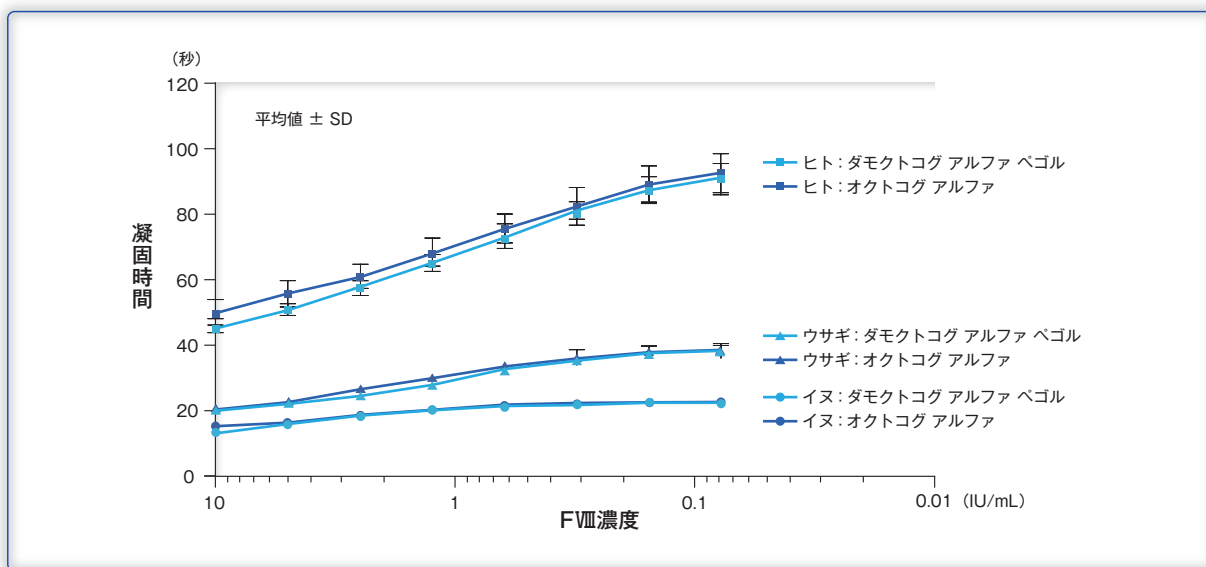
ジビイは、血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) 欠乏を一時的に補い、出血傾向を改善します。また部位特異的ポリエチレングリコール (PEG) 化により、クリアランスが減少し、FⅧ活性が長時間持続します。

## 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<sup>7)</sup>

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およぼすダモクトコグ 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°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。

IU: 国際単位

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

## 急性出血に対する効果 (血友病 A マウス)<sup>8)</sup>

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 ベ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	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 ベゴル	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:  $\mu$ L

(平均値 ± 標準誤差)

### 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>	正常マウス
ダモクトコグ アルファ ベゴル	93.3%	80.0%	60.0%	20.0%	13.3%	39.0 IU/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%	30.3 IU/kg (95%CI: 9-63)	

IU: 国際単位、ED<sub>50</sub>: 50%有効量、CI: 信頼区間

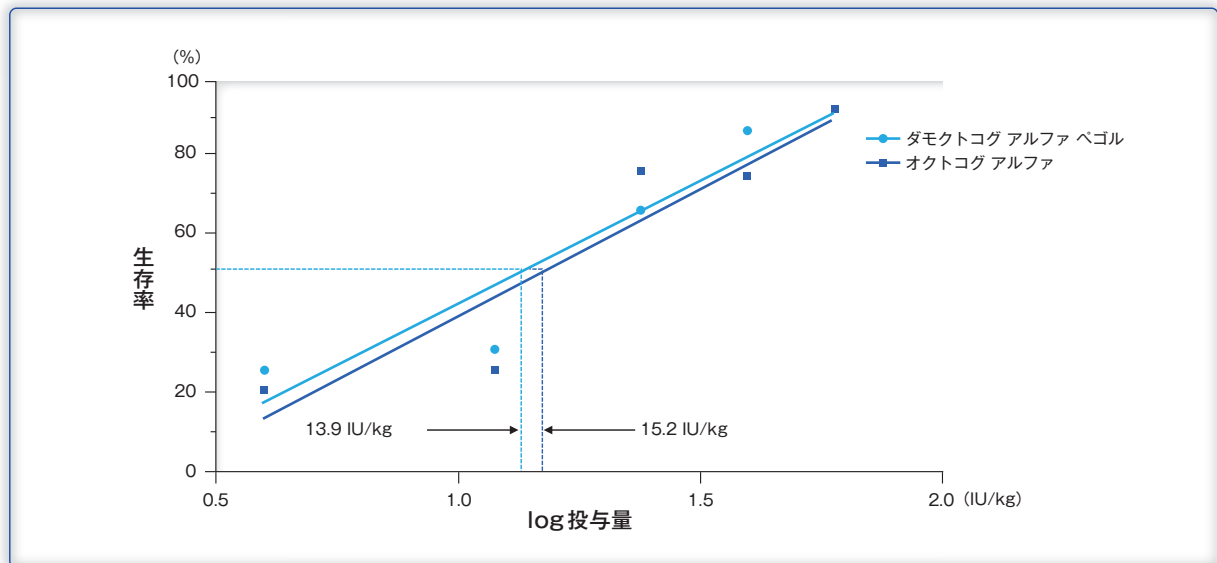
#### 【試験方法】

雄性血友病 A マウス (1 群 15 匹) にダモクトコグ アルファ ベ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  $\mu$ L] 未満を失血量の正常範囲とし、失血量が 352  $\mu$ L 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 A マウスに正常化が認められる用量 (ED<sub>50</sub>) 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)<sup>8)</sup>

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 ベ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 ベゴル及び TVT24 時間前に投与したオクトコグ 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 ED<sub>50</sub>



#### 【試験方法】

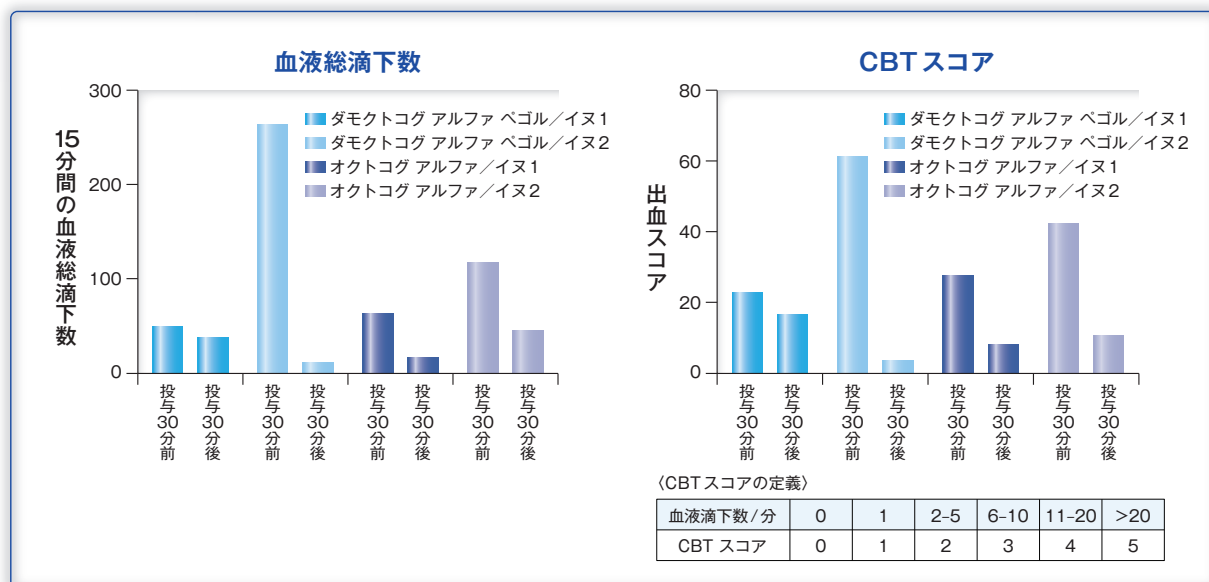
雄性血友病 A マウス (1 群 20 匹) に、尾静脈切断の 48 時間前にダモクトコグ アルファ ベゴル又は 24 時間前にオクトコグ アルファをそれぞれ 4、12、24、40 及び 60 IU/kg 尾静脈より投与し、外側尾静脈切断後 24 時間時点の生存率 (%) から投与量-生存率曲線を求め、生存率 50% に相当する用量を外挿して ED<sub>50</sub> を算出した。

IU: 国際単位、ED<sub>50</sub>: 50%有効量

## 急性出血に対する効果 (血友病 A イヌ)<sup>9)</sup>

血友病 A イヌを用いて、ダモクトグ 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



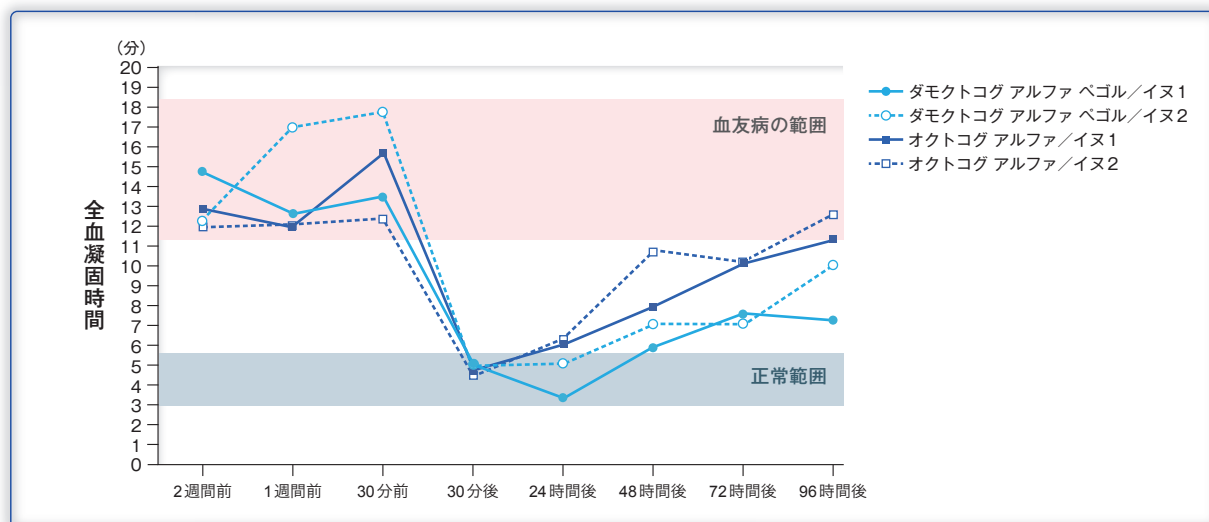
#### 【試験方法】

4 匹のナイーブ血友病 A イヌをダモクトグ 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 50 IU/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)<sup>9)</sup>

血友病 A イヌを用いて、ダモクトグ 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 匹のナイーブ血友病 A イヌをダモクトグ 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 50 IU/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<sup>10)</sup>

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

## 毒性試験<sup>11)</sup>

### 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(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(2,250 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)* <sup>1</sup>	静脈内	0、75、750、2,250	2,250
ラット(Sprague Dawley、雌)	2週間(7回)* <sup>1</sup>	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)* <sup>1</sup>	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、200 IU/kg又はオクトコグアルファ(販売終了)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。

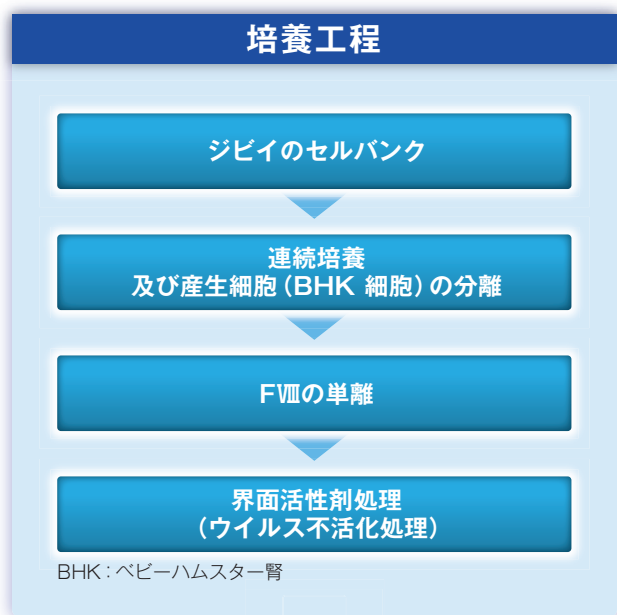
#### ・in vitro 補体活性化試験:

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ませんでした。

#### ・in vitro 組織交差反応性試験:

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

# 8. 製造工程



ジビイは、ベ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。

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

# 9. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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 <sup>2</sup>	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	
薬価基準記載年月	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)  
[Coyle TE, et al.: J Thromb Haemost. 2014; 12 (4): 488-496]
- 2) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (主試験)] (承認時評価資料)  
[Reding MT, et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15 (3): 411-419]
- 3) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (継続投与期間)] (承認時評価資料)  
[Reding MT, et al.: Haemophilia. 2021; 27 (3): e347-e356]
- 4) バイエル薬品社内資料 [臨床に関する概括評価 (その他の重要な有害事象)] (承認時評価資料)
- 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 (主試験) の日本人サブグループ解析] (承認時評価資料)
- 6) バイエル薬品社内資料 [日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験 (主試験) 生体内回収率を含む] (承認時評価資料)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (承認時評価資料)
- 11) 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](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)