

# ジビイ® 静注用投与後の 血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について

監修：東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授 福武 勝幸 先生

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

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

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

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

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

（順不同、2023年1月時点）

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

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

（順不同、2023年1月時点）

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

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

（2023年1月時点）

## 評価方法<sup>3</sup>

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

## 【参考文献】

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

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

ベグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤



Jivi® for iv injection (ダモクトコグ アルファ ベゴル (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)



貯法：凍結を避け、2～8℃で保存	有効期間：24ヵ月	日本標準品分類番号	876349
薬価収載	2018年11月	販売開始	2019年2月
承認番号	静注用 500：23000AMX00827000 静注用1000：23000AMX00828000	静注用2000：23000AMX00829000 静注用3000：23000AMX00830000	
一般的名称	ダモクトコグ アルファ ベゴル (遺伝子組換え) [Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]		

### 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。

有効成分	販売名	ジビイ静注用 (1バイアル中)			
		500	1000	2000	3000
添加剤	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
	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	1.3～1.5* (生理食塩液に対する比)			

\*：添付溶解液で溶解したとき

### 4. 効能又は効果

#### 血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

### 6. 用法及び用量

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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 周期的に使用する場合は、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

7.4 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]

### 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、抗ボ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たことから、本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、有効性の欠如が疑われたときには、過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。

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。

### 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。

#### 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。

### 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
腸胃障害	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、胸部および縦隔障害		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 インヒビターの発現
その他		

### 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 添付の溶解液以外には使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、泡立てないよう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 凍結した溶解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。

### 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。

### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製剤ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

### 21. 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。

### 22. 包装

〈ジビイ静注用500〉	1バイアル[添付溶解液プレフィルドシリンジ (日本薬局方 注射用水2.5mL)×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]

詳細は最新の電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にはご留意ください。

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 添付文書

(202306)JIV-0.5 (II/HH)  
PP-JIV-JP-0511-26-04



製造販売元 [文獻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)

2020年4月改訂(第1版)



2023年6月作成

資料番号

JIV230102