

貯法：凍結を避け、
2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤
ダモクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ジビイ® 静注用 500
ジビイ® 静注用 1000
ジビイ® 静注用 2000
ジビイ® 静注用 3000

Jivi for iv injection
500/1000/2000/3000



	承認番号	販売開始
静注用500	23000AMX00827000	2019年2月
静注用1000	23000AMX00828000	2019年2月
静注用2000	23000AMX00829000	2019年2月
静注用3000	23000AMX00830000	2019年2月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

D5

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 ペゴル(遺伝子組換え)	500 国際 単位	1000 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
	精製白糖	27mg			
添加剤	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	216μg			
	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。

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

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、抗ポリエチレングリコール(PEG)抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている。いずれも本剤投与開始初期に認められていることから、本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、有効性の欠如が疑われたときには、過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。
- 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¹⁾。
- 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
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、泡立てないようにバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- 14.1.3 他剤と混合しないこと。
- 14.1.4 溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを用いること。
- 14.1.5 一度溶解したものは室温で3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 14.1.6 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は保存剤が含有されていない。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

12歳以上の日本人及び外国人の重症血友病A患者(FⅧ活性が1%未満)を対象に、本剤(60IU/kg)^註を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

	日本人 (N=4)	全体 (N=22)
生体内回収率(kg/dL) ^{*1} 算術平均±SD(範囲)	2.80±0.24 ^{**2} (2.30-3.16)	2.67±0.54 ^{**2} (1.32-4.48)
AUC(IU・h/dL)	3210/17.4	3710/33.8
幾何平均/%CV(範囲)	(2660-3960)	(2060-6540)
t _{1/2} (h)	16.3/18.3	17.1/27.1
幾何平均/%CV(範囲)	(14.6-21.4)	(9.44-24.3)
V _{ss} (dL/kg)	0.424/8.1	0.391/16.3
幾何平均/%CV(範囲)	(0.394-0.463)	(0.281-0.546)
CL(dL/h/kg)	0.0183/17.2	0.0160/33.7
幾何平均/%CV(範囲)	(0.0145-0.0208)	(0.0091-0.0283)

ノンコンパートメント解析、合成基質法

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

^{**2}: 反復投与後の結果も含む(日本人:N=11、全体:N=131)

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

治療歴のある12~65歳の重症血友病A患者(FⅧ活性が1%未満)を対象に、定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。

(1) 定期的な投与(定期補充療法)

定期的に本剤を投与する群では、投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適合する出血傾向が低い被験者を選択するため、25IU/kg^註の週2回投与を行う10週間の導入期が設定された。導入期において、0又は1回の出血がみられた場合には45~60IU/kgの5日ごと投与又は60IU/kgの7日ごと投与に無作為割付けされ、2回以上の出血がみられた場合には30~40IU/kgの週2回投与を行うこととした(コントロール不良群)。また、5日ごと及び7日ごと投与の割付例数達成後に10週投与を完了した場合は30~40IU/kgの週2回投与とした(強制群)。それぞれの投与群における推定年間出血率及び試験期間中の出血回数が0であった被験者の割合は以下のとおりであった³⁾。

10~36週	週2回投与		5日ごと 投与	7日ごと 投与
	コントロール 不良群 ^{*1}	強制群 ^{**2}		
	13例	11例	43例	43例
推定年間出血率 (中央値[範囲])	4.1 [0.0, 26.1]	1.9 [0.0, 7.7]	1.9 [0.0, 16.1]	3.9 [0.0, 53.1]
出血回数0の割合 (%)(例数)	15.4 (2/13例)	45.5 (5/11例)	44.2 (19/43例)	37.2 (16/43例)

^{*1}: 投与開始後10週までに2回以上の出血がみられた被験者

^{**2}: 5日ごと及び7日ごと投与の割付例数達成後に10週投与を完了した被験者

注)本剤を定期的に投与する場合の承認1回用量は30~60IU/kgである。

(2) 急性出血時の止血効果

止血治療が行われた702件の出血のうち、636件(90.6%)が本剤1回又は2回の投与により止血した。また、本剤の初回投与での止血効果は、評価可能であった693件の出血のうち、508件(73.3%)が「非常に良好」又は「良好」であった³⁾。

(3) 周術期の止血効果

14例の患者において、17件の大手術が実施された。術中の止血管理はいずれも「非常に良好」又は「良好」であり、また、術後の止血管理は、評価可能であった16件中13件(81.3%)が「非常に良好」又は「良好」であった。10例の患者において、14件の小手術が実施された。評価可能であった小手術における術中及び術後の止血管理は、いずれも「非常に良好」又は「良好」であった³⁾。

(4) 副作用

安全性評価対象134例(日本人11例を含む)中15例(11.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛2例(1.5%)、関節痛2例(1.5%)及びALT上昇2例(1.5%)等であった⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、血液凝固第Ⅷ因子欠乏を一時的に補い、出血傾向を改善する。また部位特異的PEG化により、クリアランスが減少し、血液凝固第Ⅷ因子活性が長時間持続する。

18.2 止血効果

血友病Aマウス及び血友病Aイヌを用いた出血モデルにおいて、本剤静脈内投与により止血効果が認められ、オクトコグ アルファ(遺伝子組換え)と比較し、長時間効果が持続した。

19. 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。

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品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]

23. 主要文献

- 1)社内資料: その他の重要な有害事象(2018年9月21日承認、CTD2.5.5.3.3.3)
- 2)社内資料: 重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2、2.7.3.3.2.6)
- 3)社内資料: 重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 4)社内資料: 重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験(2018年9月21日承認、CTD2.7.4.7)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号