

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

アドベイト注射用 250
アドベイト注射用 500
アドベイト注射用 1000
アドベイト注射用 2000

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

ADVATE

**Antihemophilic Factor (Recombinant),
Plasma/Albumin-Free Method**

剤	形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）												
製 剤 の 規 制 区 分		生物由来製品 処方せん医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方せんにより使用すること												
規 格 ・ 含 量		アドベイト 注射用 250 : 1 バイアル 250 単位 5mL アドベイト 注射用 500 : 1 バイアル 500 単位 5mL アドベイト 注射用 1000 : 1 バイアル 1000 単位 5mL アドベイト 注射用 2000 : 1 バイアル 2000 単位 5mL												
一 般 名		和名：ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：rurioctocog alfa (genetical recombination)												
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>250、500、1000 単位</th><th>2000 単位</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>承認年月日</td><td>2006 年 10 月 20 日</td><td>2010 年 1 月 15 日</td></tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td><td>2006 年 12 月 1 日</td><td>2010 年 4 月 23 日</td></tr> <tr> <td>発売年月日</td><td>2007 年 2 月 22 日</td><td>2010 年 5 月 10 日</td></tr> </tbody> </table>		250、500、1000 単位	2000 単位	承認年月日	2006 年 10 月 20 日	2010 年 1 月 15 日	薬価基準収載年月日	2006 年 12 月 1 日	2010 年 4 月 23 日	発売年月日	2007 年 2 月 22 日	2010 年 5 月 10 日
	250、500、1000 単位	2000 単位												
承認年月日	2006 年 10 月 20 日	2010 年 1 月 15 日												
薬価基準収載年月日	2006 年 12 月 1 日	2010 年 4 月 23 日												
発売年月日	2007 年 2 月 22 日	2010 年 5 月 10 日												
開発・製造販売(輸入)・提携・ 販 売 会 社 名		製 造 販 売 元（輸入元）：バクスター株式会社 販売元：バクスアルタ株式会社												
医薬情報担当者の連絡先														
問 い 合 わ せ 窓 口		バクスアルタ株式会社 TEL: 03-6204-3800 FAX : 03-6204-3801 医療関係者向けホームページ http://www.baxter.co.jp/medical/												

本 IF は 2011 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づく。2015 年 4 月販売元追加に伴い改訂した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

Baxter

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するものとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電

子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また、製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開なども踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年 9 月）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名（命名法） 3
 - (2) 洋名（命名法） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 4
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 4
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 4
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) 電解質の濃度 5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 5
 - (5) その他 5
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 7
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 13
 - (1) 臨床データパッケージ 13
 - (2) 臨床効果 13
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 13
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 14
 - (5) 検証的試験 14
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 14
 - 2) 比較試験 14
 - 3) 安全性試験 14
 - 4) 患者・病態別試験 14
 - (6) 治療的使用 15
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） 15
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16
 - (1) 作用部位・作用機序 16
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 16
 - (3) 作用発現時間・持続時間 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 17
 - (1) 治療上有効な血中濃度 17
 - (2) 最高血中濃度到達時間 17
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 17
 - (4) 中毒域 18
 - (5) 食事・併用薬の影響 18
 - (6) 母集団解析により判明した薬物体内動態変動要因 18
2. 薬物速度論的パラメータ 18
 - (1) コンパートメントモデル 18
 - (2) 吸収速度定数 18
 - (3) バイオアベイラビリティ 18
 - (4) 消失速度定数 18
 - (5) クリアランス 18
 - (6) 分布容積 18
 - (7) 血漿蛋白結合率 18
3. 吸収 18
4. 分布 19
 - (1) 血液－脳関門通過性 19
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 19
 - (3) 乳汁への移行性 19
 - (4) 髄液への移行性 19
 - (5) その他の組織への移行性 19
5. 代謝 19
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 19
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 19
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 19

目 次

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19	(1) 薬局での取り扱いについて	30
6. 排泄	19	(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	30
(1) 排泄部位及び経路	20	5. 承認条件	30
(2) 排泄率	20	6. 包装	30
(3) 排泄速度	20	7. 容器の材質	30
7. 透析等による除去率	20	8. 同一成分・同効薬	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		9. 国際誕生年月日	31
1 警告内容とその理由	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20	11. 薬価基準収載年月日	31
3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
5 慎重投与内容とその理由	20	14. 再審査期間	31
6 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
7 相互作用	21	16. 各種コード	31
(1) 併用禁忌とその理由	21	17. 保険給付上の注意	32
(2) 併用注意とその理由	21	X I. 文献	
8 副作用	21	1 引用文献	32
(1) 副作用の概要	21	2 その他の参考文献	32
(2) 重大な副作用と初期症状	21	X II. 参考資料	
(3) その他の副作用	22	1 主な外国での発売状況	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	23	2 海外における臨床支援情報	33
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	25	X III. 備考	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	25		
9 高齢者への投与	25		
10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25		
11 小児等への投与	25		
12 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
13 過量投与	25		
14 適用上の注意	26		
15 その他の注意	26		
16 その他	26		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	27		
(1) 薬効薬理試験	27		
(2) 副次的薬理試験	27		
(3) 安全性薬理試験	27		
(4) その他の薬理試験	28		
2. 毒性試験	28		
(1) 単回投与毒性試験	28		
(2) 反復投与毒性試験	28		
(3) 生殖発生毒性試験	28		
(4) その他の特殊毒性	28		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	30		
2. 有効期間又は使用期限	30		
3. 貯法・保存条件	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バクスターヘルスケア社（米国）は、1968年に世界で初めて血漿由来血液凝固第Ⅷ因子濃縮製剤 Hemofil を市場に導入して以来、1983年には加熱処理製剤 Hemofil T、さらに 1988年にはウイルス不活化のために有機溶剤／界面活性剤処理（S/D 処理）を実施し、さらに抗 FⅧマウスモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィーにより、第Ⅷ因子を高度に精製した製剤 Hemofil M を開発した（国内販売名：ヘモフィル M）。

さらに、原料血漿確保の問題や原料血漿に起因するウイルス等の病原性因子の伝播、夾雑たん白による患者の免疫能に及ぼす影響等を解決するために、10年以上にわたる研究により、世界で初めての遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 Recombinate を開発した。Recombine は 1992年に米国、カナダおよびスウェーデン、翌年にはフランス、ドイツ等の欧州で承認された。日本では 1996年4月に承認（国内販売名：リコネイト）、同年6月に発売を開始した。

このようにバクスターヘルスケア社では、常に最先端の高度な技術を駆使した血友病治療製剤の開発に取り組んできた。しかしながら、リコネイトの製造および製剤化工程においてはヒトおよび動物由来たん白を添加しており、これらに起因する病原性因子の伝播等のリスクを完全に克服するには至らなかった。

これらを解決するため、更なる研究を続け、その成果として、リコネイト同様にフォンヴィレブランド因子を相互発現する遺伝子組換え技術の手法を用い、かつ細胞培養・精製・製剤化工程のいずれにおいてもヒトおよび動物由来たん白を全く添加しない新しい製法（プラズマ／アルブミン フリー製法）で製造された遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤「ADVATE」の開発に成功した¹⁾。

本剤の製造工程では、3 ステップの精製工程イムノアフィニティークロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィーおよび陰イオン交換クロマトグラフィーを行っている。また、ウイルス不活化処理として S/D 処理を行っている。

本剤の臨床試験としては、2000年11月より海外にて治療歴のある血友病患者（Previous Treated Patients : PTPs）に対し、臨床試験（海外主要試験）が開始され、それに引続き手術時投与試験、継続試験、小児試験、国内試験が行われた^{2~5)}。

本剤は、2003年7月、ヒトおよび動物由来たん白を添加していない遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤として、米国において承認されたのをはじめ、翌年にはスイス、EU 諸国においても承認された。

本邦においては、2002年7月より PTPs を対象とした第Ⅱ／第Ⅲ相試験が血友病 A 患者 15 例について実施され、その安全性、有効性が確認され、2006年10月に承認された（国内販売名：アドベイト注射用 250、アドベイト注射用 500、アドベイト注射用 1000）。

さらに、2010年1月15日に、重症出血の治療時及び手術時などの高用量使

用時の利便性を考慮したアドベイト注射用 2000 の承認を取得した。

また、2011 年 4 月に、患者が家庭で保存する場合の室温保存について、「室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で室温(25℃以下)で 3 ヶ月以内」から「室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で室温で 6 ヶ月以内」に変更した。

アドベイトは、世界 51 ヶ国で承認され(2010 年 7 月現在)、販売実績は 80 億単位を超えている(2010 年 8 月現在)。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 細胞培養・精製・製剤化工程のいずれにおいても血漿やアルブミン、ウシ由来成分等のヒトおよび動物由来たん白を全く添加しない製法（プラズマ／アルブミン フリー製法）で製造された、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤である。
- (2) ヒトおよび動物由来たん白質を添加しないため、HIV、HCV、プリオン等の既知の病原体のみならず、未知の病原体に対する感染リスクの可能性は極めて低い。
- (3) 有効成分は既存の遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤「リコネイト」と同一のアミノ酸配列からなる。
- (4) 血友病 A 患者 13 例における出血エピソード毎の止血効果の有効率（有効以上）は、97.1%と良好な止血効果が確認された（承認時までの国内臨床試験）(13 ページ参照)。
- (5) 国内外の臨床試験において、アドベイトを投与された治療歴のある血友病 A 患者 208 例（国内 15 例、海外 193 例）における第Ⅷ因子インヒビターの発生は、海外臨床試験における 1 例のみで、低力価（2.0BU/mL）の一過性インヒビターであった(24 ページ参照)。
- (6) 副作用は、海外臨床試験を含む 208 例中 20 例（国内 3 例、海外 17 例）（9.6%）に、臨床検査値の変動を含む 41 件に認められ、その主なものは、頭痛（1.9%）、浮動性めまい（1.4%）、ほてり（1.0%）およびそう痒症（1.0%）であった（承認時）。なお、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状を起こすことがある(21～22 ページ参照)。
- (7) 溶解液量はいずれの規格も 5 mL の扱いやすい容量で、パッケージは保存しやすいコンパクトなサイズである。
- (8) 溶解手順はフィルター一体型デバイス「バックスジェクト II」により簡単・迅速・安全に行うことができる。
- (9) 本剤はフォンヴィレブランド因子を含まない。
- (10) 本剤の貯法は 2～8℃である。患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することが可能である。室温に保存した場合は、使用期限を超えない範囲で 6 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。
- (11) 重症出血の治療時及び手術時などの高用量投与時に利便性の高いアドベイト注射用 2000 を 2010 年 5 月供給開始。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アドベイト注射用 250、アドベイト注射用 500、アドベイト注射用 1000、アドベイト注射用 2000
(2) 洋名	ADVATE
(3) 名称の由来	Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method ADVATE は「 <u>advance</u> 」および「factor <u>eight</u> 」に由来
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）(JAN)
(2) 洋名（命名法）	ruriotocog alfa（genetical recombination）(JAN)
3. 構造式又は示性式	ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト第Ⅷ因子 cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 2,332 個のアミノ酸残基（C ₁₂₂₅₇ H ₁₇₈₆₃ N ₃₂₂₀ O ₃₅₅₂ S ₈₃ ：分子量：269,812.82）からなる糖たん白質。
4. 分子式および分子量	分子量：300,000～350,000
5. 化学名（命名法）	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）(JAN)
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	r FⅧ：recombinant <u>F</u> actor <u>VⅧ</u> AHF-PFM： <u>A</u> nti <u>h</u> emophilic <u>F</u> actor (Recombinant), <u>P</u> lasma/ <u>A</u> lbumin- <u>F</u> ree <u>M</u> ethod 治験番号：BLB-200
7. CAS 登録番号	該当なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	該当資料なし
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点（分解点）， 沸点，凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本剤を各条件下で保存後、性状、イムノブロット試験、ペプチドマップ、pH、比活性、たん白質含量、力価について試験を実施した結果を下表に示す。

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	-80℃（暗所）	テフロン製容器	36ヵ月間	36ヵ月まで規格値の範囲内であった。
加速試験	-40℃（暗所）	テフロン製容器		力価および比活性の経時的な低下を示したが、27ヵ月まで規格値の範囲内であった。

3. 有効成分の確認試験法

イムノブロット法
蛍光色素標識糖鎖電気泳動法
液体クロマトグラフィー法

4. 有効成分の定量法

第Ⅷ因子活性測定法：凝固一段法

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

アドベイト 注射用 250 ：250 単位 1 バイアル、溶解液 5mL 添付
アドベイト 注射用 500 ：500 単位 1 バイアル、溶解液 5mL 添付
アドベイト 注射用 1000：1000 単位 1 バイアル、溶解液 5mL 添付
アドベイト 注射用 2000：2000 単位 1 バイアル、溶解液 5mL 添付

本剤は白色の粉末又は塊で、添付の溶解液で溶解したとき、無色澄明な液である。

	pH 域	試料 pH (平均値±標準偏差)	浸透圧比 (0.9%生理食塩水に 対する比)	試料浸透圧比 (平均値±標準偏差)
アドベイト 注射用 250	6.7～7.3	7.03 ±0.018	1.2～1.6	1.45±0.023
アドベイト 注射用 500	6.7～7.3	7.02 ±0.013	1.2～1.6	1.43±0.035
アドベイト 注射用 1000	6.7～7.3	7.06 ±0.010	1.2～1.6	1.44±0.039
アドベイト 注射用 2000	6.7～7.3	7.01 ± 0.039	1.2～1.6	1.35 ± 0.011

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量

1 バイアル中

アドベイト 注射用 250 : ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 250 単位
アドベイト 注射用 500 : ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 500 単位
アドベイト 注射用 1000 : ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 1000 単位
アドベイト 注射用 2000 : ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 2000 単位

(2) 添加物

(1) 1 バイアル中（250、500、1000、2000 単位）

賦形剤	D-マンニトール	160mg
賦形剤	塩化ナトリウム	26.3mg
安定化剤	トレハロース	40mg
緩衝剤	L-ヒスチジン	7.76mg
緩衝剤	トロメタモール	6.06mg
安定化剤	塩化カルシウム水和物	1.2mg
界面活性剤	ポリソルベート 80	0.5mg
抗酸化剤	グルタチオン	0.4mg
pH 調節剤	塩酸	適量
pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量

(2) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて製造される。
また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及 び容量

日局 注射用水 5mL

(5) その他

3. 注射剤の調製法

本剤を添付の溶解液（日局 注射用水）5mL に溶解する。

たん白製剤であることから、溶解後 3 時間以内に使用することが望ましい。
なお、使用後の残液は、再使用しないこと。

〈アドベイトの溶解方法および専用の溶解器（薬液用両刃針：ボックスジェクトⅡ）の取り扱い方法〉

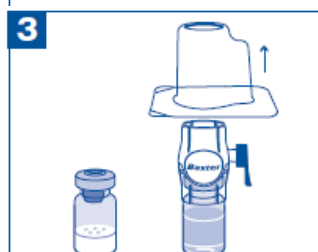


- ① アドベイトの薬剤バイアル及び注射用水バイアルを冷蔵庫から出し、室温まで戻す。
- ② 両バイアルのプラスチックキャップをはずし、アルコール綿などで消毒する。



ボックスジェクトⅡのシールをはずし、ケースに入れたまま注射用水バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。

- ・必ず先に注射用水バイアルに刺して下さい。
- ・斜めに刺すとゴム栓の小片が溶液中に落下することがありますのでまっすぐ刺して下さい。

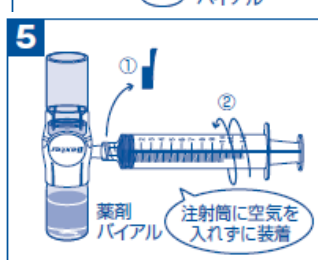


ケースを取りはずす。



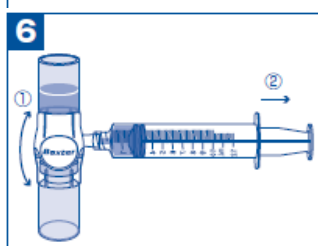
- ① 注射用水バイアルにボックスジェクトⅡを確実に固定した後、バイアルを逆さまにして、薬剤バイアルのゴム栓中央に刺す。

- ② バイアルを上下に連結したままの状態では泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



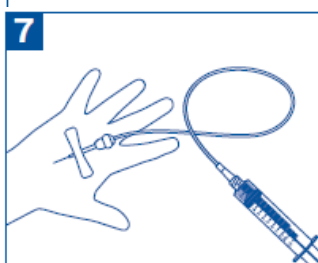
保護キャップをはずし、注射筒をボックスジェクトⅡに装着する。

- ・接続時に注射筒をきつくねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意ください。
- ・注射筒に空気を入れずに装着して下さい。



- ① バイアルを上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒を引き、薬液を注射筒に移行させる。

- ② 薬液がすべて注射筒に移行したら、注射筒をボックスジェクトⅡからはずす。



注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくり静脈内に注射する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性
に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下に
おける安定性

■本剤を各条件下で保存後、性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、水分、溶解性、たん白質含量、無菌性、力価について試験を実施した結果を下表に示す⁵⁾。

試験		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃±3℃（暗所）	ガラスバイアル	24ヵ月間	24ヵ月まで設定した規格値内であった。
加速試験		25℃±2℃（暗所）	ガラスバイアル		定量値および比活性の減少並びに凝集体量の増加を認めたが、6ヵ月まで設定した規格内であった。
		30℃±2℃（暗所）	ガラスバイアル		定量値および比活性の減少並びに凝集体量の増加を認めたが、3ヵ月まで設定した規格内であった。
苛酷試験	温度	40℃±2℃， 75%RH±5%RH （暗所）	ガラスバイアル	6ヵ月間	定量値および比活性の経時的な減少並びに凝集体量の増加を認めたが、2ヵ月まで設定した規格内であった。
		50℃±2℃（暗所）	ガラスバイアル		定量値および比活性の経時的な減少並びに凝集体量の増加を認めた。
	光	キセノンランプ 可視放射：120万lux・hr以上 紫外放射：765W・h/m ²	ガラスバイアル ガラスバイアルを アルミ箔で覆った もの（対照試料）	10時間	対照試料と比較した結果、いずれの測定項目においても変化は認められなかった（250単位のみ測定）。

■本剤を室温条件下に保存後の試験結果を下表に示す⁵⁾。

剤形	保存条件	包装形態	結果
250、500、 1000単位	5℃±3℃ 18ヵ月＋30℃±2℃/65%RH ±5%RH、6ヵ月	ガラスバイアル	設定した規格の 範囲内であった。
2000単位	製剤製造日から5℃18ヵ月保存後 30℃6ヵ月保存	ガラスバイアル	設定の規格の 範囲内であった。

6. 溶解後の安定性

溶解後 24 時間まで性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、たん白質含量、比活性、力価について試験を実施し検討した結果、24 時間後も安定であった⁵⁾。

製剤含量	保存条件	包装形態	保存期間	結果
250 単位 500 単位 1000 単位 2000 単位	室温 ^{注)}	ガラスバイアル	24 時間	設定した規格内であり、24 時間後も安定であった。

注) 試験は室温で実施し、長期保存試験の安定性試験開始時および 24 ヶ月保存した試料を使用

7. 他剤との配合変化
（物理化学的变化）

他の製剤と混注しないこと。

8. 生物学的試験法
9. 製剤中の有効成分の
確認試験法
10. 製剤中の有効成分の
定量法
11. 力価
12. 混入する可能性のある
夾雑物

特になし

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（SDS-PAGE）

第Ⅷ因子活性測定法：凝固一段法

第Ⅷ因子活性測定法：凝固一段法 表示量の 80～120%である。

■細胞培養工程由来の混入物

(平均値±標準偏差)

項 目	試験方法	試験結果
チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞由来の DNA	PCR 法	2.0±0.8pg/1000 単位 (35 ロット平均)
チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞由来のたん白	スレッシュホールド法	0.6±0.2μg/1000 単位 (65 ロット平均)
r-フォンヴィレブランド因子	ELISA 法	0.1±0.1μg/1000 単位 (65 ロット平均)

■精製工程由来の混入物

(平均値±標準偏差)

項 目	試験方法	試験結果
マウスモノクローナル抗体	ELISA 法	8±8ng/1000 単位 (65 ロット平均)

本剤の S/D 処理で使用している TNBP（リン酸トリ-N-ブチル）およびトリトン X-100 の混入が予想されるが、液体クロマトグラフィー法にて行った純度試験の結果は、それぞれ検出限界以下（20μg /mL 未満）であった。

13. 治療上注意が必要な
容器に関する情報

製剤瓶および注射用水瓶は無色ガラスバイアル

コアリングを避けるため、ボックスジェクトⅡをガラスバイアルに刺すときはゴム栓の中央にまっすぐ刺すこと。

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。

2. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 10mL を超えない速度でゆっくり注入すること。

(参考)

本剤の投与量は、止血に必要な第Ⅷ因子量を、患者の体重、第Ⅷ因子欠乏の程度、出血の部位と症状、第Ⅷ因子に対するインヒビターの有無とその量に応じて決定される。

通常、体重 1kg 当たり第Ⅷ因子 1 単位を静注したとき、血中第Ⅷ因子レベルは、2%の上昇をもたらすとされており、投与量と血中レベルの上昇値とは、正の相関を有し、直線関係にあることが確認されている。

急性出血の補充療法⁶⁾

出血部位	補充療法	備考
1) 関節出血	出血の前兆または初期の場合、目標とするピーク因子レベルを 20-40% の範囲で選択し、1 回投与する。重症出血 ^{注1)} の場合は 40-80%の範囲で選択して 1 回投与する。以後は症状に応じて目標ピーク因子レベルを 20-80%の範囲で選択し、12 から 24 時間の間隔で出血症状消失まで追加投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2) 筋肉内出血	関節内出血に準じて投与を行う。	急性期は局所の安静保持を心がける。腸腰筋出血 ^{注2)} は原則として入院加療とし、安静を図りつつ、12 時間毎のボラス投与、または関節手術に準じて持続投与を行う。
3) 口腔内出血	局所処置にて止血しなければ目標ピーク因子レベルを 20-40%とし 1 回投与する。重症度に応じて 12-24 時間毎に 1-2 日間投与する。舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷による出血の場合は目標ピーク因子レベルを 40-60%とし、12-24 時間毎に 3-7 日間投与する。	トラネキサム酸 1 回 15-25mg/kg を 1 日 2-3 回経口投与または 1 回 10mg/kg を 1 日 2-3 回の静注を行う。なお、舌や舌小体、口唇小体の出血、口唇裂傷では流動食など柔らかい食事を心がけ、入院加療を考慮する。
4) 消化管出血	目標ピーク因子レベルを 80-100%とし、症状に応じて 12-24 時間毎に、止血後も 3-7 日以上投与する。もし	消化管壁内血腫に対してもこの投与法に準じて行う。

	くは関節手術に準じて持続投与を行う。出血症状に応じて漸減・中止する。また原因の検索を行う。	入院にて行う。
5) 閉塞のおそれのある気道出血	消化管出血に準じて行う。	入院にて行う。
6) 皮下出血	原則不要であるが、大きな血腫や頸部、顔面の血腫に対しては目標ピーク因子レベルを 20-40%とし、症状に応じて 12-24 時間毎に、1-3 日間投与する。	気道圧迫のおそれがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
7) 鼻出血	通常は無投与にて経過を観察する。局所処置とトラネキサム酸(1 回 15-25mg/kg を 1 日 2-3 回の経口投与または 1 回 10mg/kg を 1 日 2-3 回)の投与を行っても止血しない場合は目標ピーク因子レベルを 20-40%とし、症状に応じて 12-24 時間毎に、1-3 日間投与する。	重症の場合や、貧血が進行する場合は入院加療にて行う。
8) 肉眼的血尿	軽度の場合は安静臥床と多めの水分摂取(あるいは補液)を行い、また原因の検索を行う。改善しない場合は目標ピーク因子レベルを 20-40%に、疼痛を伴う場合や血尿が遷延する場合は、40-60%を目標に、症状に応じて 12-24 時間毎に、1-3 日間投与する。	トラネキサム酸の投与は禁忌である ^{注3)} 。
9) 骨折	症状に応じて目標トラフ因子レベルを 80-100%として持続輸注を行うか、ピーク因子レベル 100%を目標としてボラス投与を 12 時間毎に行う。1 週間程度継続し、止血後は慎重に漸減・中止する。	上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
10) 外傷	骨折の補充療法に準じる。治療経過に応じて追加投与を継続する。ただし、ごく軽微な切創では口腔内出血、皮下出血、鼻出血の投与に準じて行っても良い。	軽微な外傷以外は入院治療とする。
11) 頭蓋内出血	目標トラフ因子レベルを 100%とした持続輸注が推奨されるが、困難な場合はピーク因子レベル最低 100%を目標として ^{注4)} ボラス投与を 12 時間毎に行う。最低 5-7 日以上継続し、漸減・中止する。	入院治療とする。
12) 乳幼児の頭部打撲	程度に応じて、速やかに目標因子レベルを 50-100%となるよう 1 回輸注する。必要に応じその後 CT スキャンなどの検査を行なう。検査で頭蓋内出血が否定された場合でも一両日中は経過観察を十分行なう。	乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。

手術・処置^{注5)}における補充療法⁶⁾

処置・手術	補充療法	備考
1)-1 歯科治療(抜歯、切開を伴わない場合)		原則無投与で経過を観察し、トラネキサム酸 1 回 15-25mg/kg を 1 日 2-3 回の経口投与または 1 回

		10mg/kg を 1 日 2-3 回の静注を行う。
1)-2 歯科治療 (抜歯、切開を伴う場合)	処置に応じて、目標ピーク因子レベルを 20-80%から選択して、処置直前に 1 回投与する。治療経過に応じて 12-24 時間毎に 1-3 日間追加投与する。	トラネキサム酸 1 回 15-25mg/kg を 1 日 2-3 回の経口投与または 1 回 10mg/kg を 1 日 2-3 回の静注を併用する。
2) 理学療法前(術後のものを除く)	実施前に治療内容に応じて目標ピーク因子レベルを 20-40%として 1 回投与する。定期補充療法を行なっている場合は、輸注日を理学療法の日に合わせる。	
3) 各種処置・小手術	次表 「各種処置・小手術における目標因子レベル」に従う。	内視鏡的硬化療法の際の投与は手術に準ずる。
4) 関節手術	トラフ因子レベル 80-100%を目標とした持続輸注とし、5-10 日間継続する。術後理学療法開始までの期間はピーク値 100%を目標に 12-24 時間毎にボラス投与を行うか、減量して持続輸注を継続する。理学療法開始後は、経過に応じて目標ピーク因子レベル 20-80%から選択して 24 時間毎もしくは 3 回/週投与を継続する。	
5) 開腹・開胸・開心・開頭などの全身麻酔下手術	トラフ因子レベル 80-100%を目標とした持続輸注とし、5-10 日間以上継続する。術後は全抜糸を目安にピーク値 100%を目標に 12-24 時間毎にボラス投与を行うか、減量して持続輸注を継続し、経過に応じて漸減・中止する。	

- 注 1) 初期の出血の自覚症状に気づかず、何らかの理学的所見が出現してから気づいた場合、もしくは何らかの理由で速やかな補充療法が行われなかった場合や頻繁に出血を繰り返す target joint に出血が連続して起こった場合などを「重症」とした。ただし、target joint における出血に対して単に追加投与を繰り返すのみでは問題の解決にならないことも多く、定期補充療法や整形外科的治療の必要性も考慮される。
- 注 2) 腸腰筋出血における至適な投与法については従来、80%以上のピーク因子レベルが目標とされることが多かったが、近年こうした濃厚な治療の必要性について検討が進んでいる。
- 注 3) 血尿の際、トラネキサム酸を使用・併用すると尿管内に形成された血塊が溶けにくくなり、水腎症を来す可能性があるため一般的に禁忌とされている。
- 注 4) ピーク値 150-200%を超えるなど極端に過剰にならないように留意する。
- 注 5) 血友病患者に対して比較的多く行われる歯科処置、整形外科的処置・手術においては、一般に圧迫や創面の縫合により止血が期待できない場合が多く、この点注意を要する。

各種処置・小手術における目標因子レベル⁶⁾

	施行前、追加の目標ピーク因子レベル	追加投与法
関節穿刺	20-40%目標	必要に応じて 12-24 時間後に 1 回
腰椎穿刺	40-80%目標	12-24 時間後 1-4 日間
上部・下部消化管内視鏡検査と生検	40-80%目標	生検等、観血処置を行った場合は必要に応じて 12-24 時間毎 1-4 日間

肝生検	40-80%目標	必要に応じて 12-24 時間 毎 1-4 日間
動脈穿刺、中心 静脈カテーテ ル、心臓カテー テル・血管撮影 など	処置の内容に応じて 20-80%目標	必要に応じて 12-24 時間 毎 1-7 日間
結石超音波破 砕術	40-80%目標	12-24 時間毎 1-2 日間

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会 「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」 から一部抜粋

■インヒビターを有しない場合

$$\textcircled{1} \text{ 投与所要力価 (U) = 体重 (kg) } \times \text{第VIII因子活性の上昇期待値 (\%)} \div 2$$

正常値を 100%とする

■インヒビターを有する場合

インヒビター（第VIII因子阻害物質）が存在するときは、止血に必要な量（上記①式）にインヒビター活性（力価）を中和する量をプラスして投与する。ここでのインヒビター力価（BU）とは試験管内で血漿 1mL あたり 0.5 単位の第VIII因子を失活させるインヒビター力価を示す。

投与所要力価（U）

$$= \text{中和に必要な量} \textcircled{2} (\text{体重(kg)} \times 20 \times \text{BU}) + \text{止血に必要な量} \textcircled{1}$$

②計算式

$$\text{中和に必要な量 (U) = 循環血漿量 (mL) } \times \text{BU} \times 0.5$$

$$\text{循環血漿量 (mL) = 40} \times \text{体重 (kg)}$$

■持続輸注時の輸注速度

輸注速度の計算は以下の式による。

輸注速度(U/kg/時間)

$$= \text{クリアランス(mL/kg/時間)} \times \text{目標因子レベル(U/mL)}$$

クリアランス値は厳密には製剤毎に異なるが、第VIII因子では 2.4-3.4mL/kg/時間の範囲とされており、一般的には使用製剤バイアルの単位数も考慮して、血漿由来または遺伝子組換えによる第VIII因子では 3-4U/kg/時間程度の速度が選択される。しかし、報告されている第VIII因子のクリアランスは個人差が大きいこと(1.8-6mL/kg/時間)、第VIII因子のクリアランスは投与を継続するにつれ徐々に少なくなることが知られていることなどから、これらの投与速度はあくまでも目安であり、実際の投与にあたっては適宜血中因子レベルをモニタリングしながら投与量を調節すべきである。また、術中出血量が多い場合、結果的に分布容積(V_{dss})が一過性に著しく上昇し、トラフレベルが低下することがあることから、出血量に応じてボース投与で補正するなどの措置が必要となる場合がある。

多くの施設においてはその都度第Ⅷ因子活性を直ちに測定することは現実的でないので、運用においては最初のボラス輸注直後に 80-100%の因子活性が得られたときの APTT を基準にモニタリングするなどの工夫を行うと良い⁶⁾。(日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会 インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン 2008 年を一部改変)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内臨床試験において、止血効果評価対象（10 歳以上、FⅧ：C≤2%、150 回以上投与）13 例に認められた合計 170 件の出血に対し、止血効果が検討された。その結果、170 件中 120 件（70.6%）が「著効」、45 件（26.5%）が「有効」、5 件（2.9%）が「やや有効」と判定され、「無効」と判定された出血はなかった。著効と有効を合わせた有効率は 97.1%であった⁵⁾。

出血エピソード毎の出血部位別止血効果

件数 (%)

出血部位	止血効果				合計	有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効		
関節内	85	33	3	0	121	97.5
筋肉内	21	8	1	0	30	96.7
皮下・口腔内等	6	0	0	0	6	100
血尿・体腔内等	2	1	0	0	3	100
その他	2	1	0	0	3	100
2ヵ所以上	4	2	1	0	7	85.7
合計 (%)	120 (70.6)	45 (26.5)	5 (2.9)	0 (0.0)	170	97.1

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

国内臨床試験の薬物動態評価対象（10 歳以上、FⅧ：C≤2%、150 回以上投与）11 例において、本剤を試験開始時に 50IU/kg 単回投与した際の補正回収率^{注)}の変化および 6 ヶ月（24～28 週）間反復投与後（試験終了時）に本剤を 50IU/kg 単回投与した際の補正回収率の変化を検討した結果、試験終了時に得られた補正回収率は試験開始時の補正回収率と同程度で、特に変化は認められなかった⁵⁾。

(平均値／範囲)

投与後 測定時間	試験開始時の補正回収率 [(IU/dL)/ (IU/kg)]	試験終了時の補正回収率 [(IU/dL)/ (IU/kg)]
30 分後	2.09／1.08~3.02	2.31／1.89~2.84
1 時間後	1.91／1.34~2.36	2.09／1.56~2.66
3 時間後	1.65／1.06~2.77	1.66／1.21~2.26

注) 補正回収率=[C_{max} (IU/dL) - 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)]/ 投与量 (IU/kg)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

＜参考：国内臨床試験における出血エピソード毎の初回投与量＞

国内臨床試験において、止血効果の評価対象（10歳以上、FⅧ：C≤2%、150回以上投与）13例に認められた合計170件の出血のうち、初回の1回あたりの投与量が10.0IU/kg未満であったのは2回（1.2%）、10.0~29.9IU/kgが115回（67.6%）、30.0~49.9IU/kgが53回（31.2%）で、50IU/kgを超えたものはなかった⁵⁾。

出血エピソード毎の初回投与量

出血部位	初回投与量				
	10.0IU/kg未満	10.0~19.9IU/kg	20.0~29.9IU/kg	30.0~39.9IU/kg	40.0~49.9IU/kg
関節内	2	49	34	33	3
筋肉内	0	15	4	11	0
皮下・口腔内等	0	2	1	3	0
血尿・体腔内等	0	2	1	0	0
その他	0	1	1	1	0
2ヵ所以上	0	2	3	2	0
合計	2 (1.2%)	71 (41.8%)	44 (25.9%)	50 (29.4%)	3 (1.8%)

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

＜参考＞

海外臨床試験において小児および周術期における止血効果について実施した。

■小児（6歳未満のPTPs患者）における止血効果⁴⁾

小児試験では、止血効果の評価対象症例（6歳未満、FⅧ：C≤2%、50実投与日以上）53例中44例に認められた409件の出血のうち、354件に対し止血効果を検討した。その結果、354件中332件（93.8%）が「著効または有効」、17件（4.8%）が「やや有効」と判定され、「無効」0件（0.0%）、「不明」5件（1.4%）であった。

投与方法別の被験者当りの総出血件数/年の中央値は、標準的定期補充療法（25~50IU/kg、3~4回/週）では4.0件/年、治験医師が決定した用法用量での定期補充療法では4.4件/年、出血時投与では24.4件/年であった。

投与方法別出血数

投与方法	例数	出血例数	被験者当たりの 総出血件数/年 (中央値/範囲)	被験者当たりの 関節出血件数 (中央値/範囲)
標準的定期補充療法	21	18 (85.7%)	4.0 / 0.0~27.1	0 / 0~5.8
医師が決定した用法・用量での定期補充療法	37	28 (75.7%)	4.4 / 0.0~37.7	0 / 0~6.1
出血時投与	5	5 (100%)	24.4 / 8.9~53.2	14.2 / 0.0~34.5

■周術期における止血効果³⁾

手術時投与試験では、止血効果の評価対象症例（5 歳以上、FⅧ：C≤2%、150 実投与日以上）58 例に 65 件の外科手術、歯科処置又は侵襲的処置が実施された。術中 65 件、術後 65 件および術中にドレーンを設置され術後にドレーン除去時 24 件の止血効果を検討した結果、術中、術後の「著効または有効」はそれぞれ 65 件中 61 件（93.8%）、65 件中 62 件（95.4%）であった。また、術後のドレーン除去時の「著効または有効」は 24 件中 20 件（83.3%）であった。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定
使用成績調査（特別
調査）・製造販売後
臨床試験（市販後臨
床試験）
- 2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

該当しない

なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	血液凝固第Ⅷ因子
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	出血時の血液凝固過程：本剤の静脈内投与により、血友病 A 患者の血液中に欠如しているか、あるいは減少している血液凝固第Ⅷ因子を補充し、出血傾向を抑制する。すなわち、本剤は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第Ⅹ因子を活性化することにより内因性凝固に寄与する。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	(1) 血友病 A モデルマウスにおける止血効果 マウス第Ⅷ因子遺伝子をノックアウトした血友病 A モデルマウスにおいて、本剤およびリコネイトをそれぞれ 150IU/kg 単回静脈内投与し、30 分後に尾部を切断し切断部からの出血量を経時的に測定することにより、止血効果を比較検討した。その結果、20 分間累積出血量および出血速度の平方根変換値に有意差はなく、本剤はリコネイトと同程度の止血効果を示すことが確認された。
(3) 作用発現時間・持続時間	国内の 10 歳以上の血友病 A 患者 11 例における血中半減期は 13.00 ± 3.70 (時間) であった ⁵⁾ 。作用持続時間は、投与量、出血の程度および患者の薬物動態で変わり一様ではない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

「Ⅴ.治療に関する項目-2.用法及び用量 参照のこと」

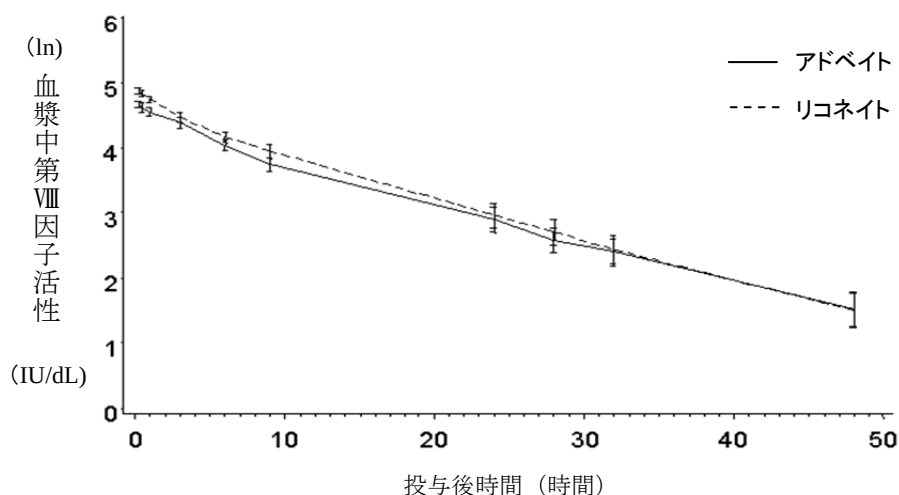
国内臨床試験において、薬物動態評価対象（10歳以上、FⅧ：C≤2%、150回以上投与）の血友病A患者11例に、非出血時に50IU/kgの投与を行い、投与後15分より血漿中の第Ⅷ因子活性を測定したところ、投与後15分で最高値を示し、以後低下した。本剤は、静注用薬剤であるから投与直後に最高血中濃度に達すると考えられる。

国内臨床試験において、薬物動態評価対象（10歳以上、FⅧ：C≤2%、150回以上投与）の血友病A患者11例に本剤およびリコネイトを各50IU/kg単回静脈投与した。血漿中第Ⅷ因子活性の推移を下図に、また薬物動態パラメータを下表に示す。生物学的同等性について $\ln AUC_{0-48}$ （最小二乗平均±SE）にて検討したところ、両側90%信頼区間が日本、FDAのガイドラインやヨーロッパのガイダンスにて推奨されている同等性の許容域の範囲 $\ln(0.8) \sim \ln(1.25)$ ：-0.223~0.223内であることから、本剤とリコネイトとの同等性が認められた⁵⁾。

国内 PTPs におけるアドベイトおよびリコネイト投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	アドベイト (n=11)		リコネイト (n=11)	
	平均値±SD	範囲	平均値±SD	範囲
AUC_{0-48} (IU・h/dL)	1408±497	657~2336	1598±523	790~2554
最高血中濃度 (IU/dL)	111.5±21.9	75~147	133.1±18.6	110~161
補正回収率 ^{注)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.24±0.45	1.50~3.02	2.68±0.38	2.17~3.22
一次モーメント曲線下総面積 (IU・h/dL)	29018±23601	6480~85417	29717±23536	6733~89783
血中半減期 (h)	13.00±3.70	9.26~21.96	11.95±3.24	8.57~19.84
クリアランス (dL/kg・h)	0.04±0.02	0.02~0.07	0.03±0.01	0.01~0.06
平均滞留時間 (h)	16.61±5.91	9.62~30.41	15.35±5.44	8.35~28.32
平均分布容積 (dL/kg)	0.56±0.11	0.43~0.77	0.45±0.07	0.34~0.59

注)：補正回収率 $= [C_{max} \text{ (IU/dL)} - \text{投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)}] / \text{投与量 (IU/kg)}$



<参考>

海外臨床試験で、10歳以上の血友病A患者37例における AUC_{0-48} は 1494 ± 400 (IU·h/dL)、補正回収率は 2.46 ± 0.45 [(IU/dL)/ (IU/kg)] および血中半減期は 11.72 ± 2.15 (h) であった。

また、6歳未満の血友病A患者47例における AUC_{0-48} は 1236 ± 401 (IU·h/dL)、補正回収率は 1.90 ± 0.43 [(IU/dL)/ (IU/kg)] および血中半減期は 9.88 ± 1.89 (h) であった⁴⁾。

(平均値±SD)

患者群 パラメータ	国内： 10歳以上 (n=11)	海外： 10歳以上 (n=37)	海外： 6歳未満 (n=47)
AUC_{0-48} (IU·h/dL)	1408 ± 497	1494 ± 400	1236 ± 401
補正回収率[(IU/dL)/ (IU/kg)]	2.24 ± 0.45	2.46 ± 0.45	1.90 ± 0.43
血中半減期 (h)	13.00 ± 3.70	11.72 ± 2.15	9.88 ± 1.89

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により
判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

クリアランス = 0.04 ± 0.02 dL/kg·h (n=11)

(6) 分布容積

平均分布容積 = 0.56 ± 0.11 dL/kg (n=11)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

参考：動物データ

本剤^{HEPES 注)}を雄 Sprague-Dawley ラット (n=15) に単回投与したときの血漿中第Ⅷ因子活性に基づく $AUC_{0-1.5}$ ±SD は 6.75 ± 1.65 IU·h/mL、半減期 ±SD は 1.55 ± 0.47 (h)、平均滞留時間 ±SD は 2.44 ± 1.20 (h)、クリアランス ±SD は 63.2 ± 19.0 mL/kg·h であった。¹²⁵I-標識ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）を雄 Wistar ラット (n=4) に単回および 14 日間静脈内反復投与したときの投与後 1 から 24 時間までの血中放射活性に基づく半減期 ±SD は、それぞれ 9.2 ± 0.8 (h) および 9.3 ± 0.6 (h) であり、単回投与と反復投与との間で差異はなかった。

注) 本剤^{HEPES}は、本剤の緩衝剤として使用している L-ヒスチジン 7.76mg/バイアルの代わりに HEPES 4.77mg/バイアルを含有するものであり、比較試験に基づき本剤と本剤^{HEPES}の間には薬理学的および毒性学的差異がないことを確認している。

4. 分布

参考：動物データ

¹²⁵I-標識ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）を雄 Wistar ラット（n=4）に単回投与後 5 分での放射活性は、肝臓、肺、副腎、骨髄、脾臓および腎臓の順序で高濃度に分布し、14 日間反復静脈内投与時のこれら器官・組織への分布と大きな差異はなく、蓄積性はほとんど認められなかった。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

参考：動物データ

¹²⁵I-標識ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）を雄 Wistar ラット（n=4）に単回静脈内投与後 5 分に肝臓での放射活性は最高値に到達し、低分子量画分（MW:約 15,000 以下）、中間分子量画分（MW:約 35,000～45,000）および高分子量画分（MW:70,000）の各々に分布し、ヒト第Ⅷ因子は主として肝臓内で代謝されると推測された。その後、低分子量画分は血中に放出され、アルブミンに捕捉されて体内循環し、逐次尿中に排泄されると考えられた。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

参考：動物データ

¹²⁵I-標識ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）を雄 Wistar ラット（n=4）に単回および 14 日間反復静脈内投与したときの投与後 72 時間以内の尿中放射活性排泄率はそれぞれ約 83%および 90%、糞中排泄率は約 7%および 5%であり、単回投与と反復投与との間に差異はなく、尿中排泄が主体であった。単回投与後 48 時間以内の胆汁中排泄率が約 23%であるにもかかわらず糞中排泄率が低かったことから、消化管内に分泌された放射活性物質の再吸収が示唆された。

(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	なし
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者 ＜解説＞ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、ショック等を起こす恐れがある一方、血友病 A 患者において本剤を投与せざるを得ない場合があることから注意を喚起するため設定した。これらのような患者様に本剤を投与する場合は、注意深く観察を行うこと。
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当なし
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 10mL を超えない速度でゆっくり注入すること。 ＜解説＞ 本剤はたん白製剤であり、急速に投与した場合、チアノーゼ、動悸を起こす可能性があることから、緩徐な投与を促すため輸注速度を記載した。
5. 慎重投与内容とその理由	次の患者には慎重に投与すること (1) マウスモノクローナル抗体により精製した生物学的製剤又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) 第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者 ＜解説＞ (1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、精製工程中のイムノアフィニティークロマトグラフィーに抗ヒト FⅧマウスモノクローナル抗体（抗マウス IgG 抗体）を使用している。本剤は 3 段階にわたる精製工程を実施しており、これらのたん白は十分に除去されるが、これらのたん白に対して過敏症の既往歴がある患者様に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症状の発現につながる可能性がある。従って、これら過敏症の患者様へ投与する場合は、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。 (2) ヒト血漿由来及び遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤に対して過敏症の既往歴がある患者様へ投与する場合、ショック等のより重篤な過敏症状の発現につながる恐れがある。従って、これらの患者様に投与する場合は、慎重に投与し、観察を十分に行い、過敏症の兆候があらわれた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) **アナフィラキシー様症状**が起こる可能性があるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

<解説>

- (1) 血液凝固第Ⅷ因子製剤等のたん白製剤では、副作用としてアナフィラキシー様症状が起こることが知られており、本剤の海外での市販後にてアナフィラキシー様症状が報告されている。本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、アナフィラキシー様症状の兆候があらわれた場合は、直ちに適切な処置を行うこと。
- (2) 血友病患者では、第Ⅷ因子が欠損または低下しているため、第Ⅷ因子製剤を繰り返し投与することにより、第Ⅷ因子に対し抗体（インヒビター）を産生することがある。インヒビターが産生された場合、第Ⅷ因子製剤を投与しても止血効果が得られなくなる可能性がある。
第Ⅷ因子インヒビターの多くは血友病と診断され、投与が開始された早期（実投与日 50 日くらいまで）に発生するリスクが高いことが報告されているため、この時期にインヒビターの測定頻度を比較的頻繁にすることが勧められる。
(2008 年 11 月 28 日付、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により改訂。改訂理由：血友病におけるインヒビターの発生は、補充療法において重要性の高い問題であり、治療を行う医師や患者の関心も非常に高いことから、「重要な基本的注意」に記載しているインヒビターの注意喚起について情報を充実させるために記載を整備することとしました。)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

海外臨床試験を含む対象 208 例（国内 15 例、海外 193 例）中 20 例（国内 3 例、海外 17 例）（9.6％）に臨床検査値の変動を含む 41 件の副作用が報告された。その主なものは頭痛（1.9％）、浮動性めまい（1.4％）、ほてり（1.0％）およびそう痒症（1.0％）であった（承認時）。

また、海外において、市販後にアナフィラキシー様症状、疲労、鼻咽頭炎、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹および潮紅が報告された。

(2) 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー様症状（頻度不明）：呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等のアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害		上腹部痛、下痢、 悪心	
全身障害および 投与局所様態		胸痛、異常感、発熱、 悪寒	疲労、倦怠感、注射 部位反応
肝胆道系障害			ALT 上昇
感染症および 寄生虫症			鼻咽頭炎
傷害、中毒および 処置合併症		処置後局所反応、 処置後出血、 処置後合併症	
臨床検査		凝固第Ⅷ因子量減少、 ヘマトクリット減少、 単球数増加、 臨床検査異常	抗Ⅱ脂質抗体陽性、 抗第Ⅷ因子抗体陽性
神経系障害	浮動性めまい、 頭痛	味覚異常、片頭痛、 記憶障害、振戦	
呼吸器、胸郭 および縦隔障害		呼吸困難	
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症	多汗症	蕁麻疹、紅斑、 斑状皮疹
血管障害	ほてり	血腫、リンパ管炎、 蒼白	潮紅

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1) 項目別副作用発現頻度

1) 自覚症状・他覚所見

試験		国内試験			海外試験全体			全体		
評価対象例数		15			193			208		
副作用の種類		件数	例数	発現率(%)	件数	例数	発現率(%)	件数	例数	発現率(%)
胃腸障害	上腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	下痢	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	悪心	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
全身障害 および 投与局所様態	胸痛	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	異常感	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	0.5
	発熱	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	悪寒	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
傷害、中毒 および 処置合併症	処置後局所反応	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	処置後出血	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	処置後合併症	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
臨床検査	凝固第Ⅷ因子量減少	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	臨床検査異常 (ALT、AST、 γ -GTP、 LDHの上昇)	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	単球数増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	0.5
神経系障害	浮動性めまい	0	0	0.0	3	3	1.6	3	3	1.4
	味覚異常	0	0	0.0	4	1	0.5	4	1	0.5
	頭痛	1	1	6.7	3	3	1.6	4	4	1.9
	片頭痛	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	記憶障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	振戦	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
呼吸器、胸郭 および 縦隔障害	呼吸困難	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
皮膚および 皮下組織障害	多汗症	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	そう痒症	0	0	0.0	2	2	1.0	2	2	1.0
血管障害	血腫	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	リンパ管炎	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	蒼白	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	ほてり	1	1	6.7	2	1	0.5	3	2	1.0
その他		0	0	0.0	3	3	1.6	3	3	1.4
合計		4	3	20.0	37	17	8.8	41	20	9.6

2) インヒビター

■国内臨床試験⁵⁾

国内の臨床試験では、50 回以上の投与歴のある 10 歳以上の血友病 A 患者（PTPs）15 例において、24～28 週間の試験期間を通じて第Ⅷ因子インヒビターの発生は認められなかった。

<参考>

■海外臨床試験²⁾

PTPs を対象とした海外の臨床試験 4 試験において、本剤が投与された 193 例中、実投与日で最長 598 日の投与により第Ⅷ因子インヒビターが発生した症例は、海外主要試験における 1 例のみだった。

PTPs を対象とした国内外の臨床試験による第Ⅷ因子インヒビター発生率²⁾⁵⁾

臨床試験（安全性評価例数、本剤投与前の実投与日（回）数）	第Ⅷ因子インヒビター発生件数（%）
国内臨床試験（15 例、150 回以上）	0 (0%)
海外主要試験（107 例、150 日以上）	1 (0.93%)、低力価、投与中止後に消失
海外継続試験（82 例、150 日以上）	0 (0%)
海外小児試験（53 例、50 日以上）	0 (0%)
海外手術時投与試験（59 例、150 日以上）	0 (0%)
合計（208 例）	1 (0.48%)

<臨床試験におけるインヒビター症例 1 例>

海外主要試験において、PTPs107 例中、第Ⅷ因子インヒビターの発生が 1 例に認められた。

本症例の第Ⅷ因子インヒビター力価は 2.0BU/mL（Bethesda 法）で、第Ⅷ因子インヒビターの発生に関連した臨床症状は認められなかった。なお、本症例はアドヒアランス不良例で、この時点で投与を中止したが、8 週後の検査では第Ⅷ因子インヒビターは検出されなかった。

■市販後データ（参考：海外データ）

海外における本剤の市販後安全性調査プログラム（Post-authorization safety surveillance program: PASS）では、2006 年 11 月時点で 436 例が登録され、このうち 5 例（PUPs2 例、PTPs3 例）にインヒビター発生が報告されている。

<PTPs におけるインヒビター>

1999 年国際血栓止血学会標準化検討委員会（ISTH SSC）および 2000 年 CPMP（Committee for Proprietary Medical Products）では、製剤による新たな免疫原性について、150 日実投与日以上の PTPs による検討をすべきであると推奨している。⁷⁾⁸⁾

(2) 臨床検査値異常一覧

試験		国内試験			海外試験全体			全体		
評価対象例数		15			193			208		
副作用の種類		件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)
臨床検査	凝固第Ⅷ因子量減少	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	臨床検査異常 (ALT、AST、 γ -GTP、 LDH の上昇)	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
	単球数増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	0.5

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，
重症度及び手術の有
無等背景別の副作用
発現頻度

(6) 薬物アレルギーに対
する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等
への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼ
す影響

血中第Ⅷ因子活性の上昇及び凝固時間（APTT、PTT 等）の短縮が認められる。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- | |
|--|
| <p>(1) 調製時：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。2) 他の製剤と混注しないこと。3) 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。4) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。 <p>(2) 投与時：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。2) 一度溶解したものは3時間以内に使用すること。 <p>(3) 家庭療法時：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 子供の手の届かないところへ保管すること。2) 使用済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。3) 患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6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。 |
|--|

15. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

該当資料なし

本剤の有効成分はリコネイトと同一のアミノ酸配列であり、物理化学的、免疫化学的および生物学的性質が類似していることを確認している。従って、リコネイトの非臨床試験成績を参考資料として使用している。

リコネイトの神経系、消化器・循環器系、血液凝固系および溶血作用に及ぼす影響について検討した結果、薬理作用から推測される活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮を除いて、リコネイトの影響は認められなかった。

	試験項目	動物種 (n)	適用 経路	投与量 (IU/kg)	試験成績
一般 症状 ・ 神経 系 に 及 ぼ す 影 響	1. 一般症状に及ぼす影響	ラット (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	2. 自発運動量に及ぼす影響	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	3. 麻酔作用 (チオペンタールナトリウム)	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	4. 痙攣作用				
	4.1 電撃痙攣	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	4.2 ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	5. 鎮痛作用 (writhing 法)	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
消化 器 ・ 循 環 器 系 に 対 す る 作 用	6. 体温に及ぼす影響	ラット (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	7. 摘出回腸に及ぼす影響	モルモット (16)	In vitro	0.01IU/mL 0.11IU/mL 1.1IU/mL	影響なし
	8. 呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響	ビーグル犬 (3)	静脈内	100 250 500	影響なし
	9. 消化器系に及ぼす影響 (消化管炭末輸送能)	マウス (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	10. 水および電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、尿中 Na、K、Cl、イオン濃度の測定)	ラット (各群 6)	静脈内	100 500 1000	影響なし
	11. その他				
	11.1 血液凝固系 : APTT、PT	ラット (各群 6)	静脈内	100 500 1000	500 および 1000 IU/kg 投与群で APTT の短縮

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

11.2 血液凝固系： カルシウム再 加時間	ラット (4)	<i>In vitro</i>	0.011IU/mL 0.11IU/mL 1.1IU/mL	影響なし
11.3 溶血作用	ラット (4)	<i>In vitro</i>	0.011IU/mL 0.11IU/mL 1.1IU/mL	影響なし

該当資料なし

動物種 (系統、週齢)	投与経路	投与量 (IU/kg)	性	例数	成績	
					概略の致死量	特記所見
ラット (SD ラット、 雄：7-8 週齢/ 雌：9-10 週齢)	静脈内	475、 1900、 4750	雄 雌	5 5	4750IU/kg 以上	眼部赤色分泌物 (475 IU/kg 投与群 1 例)：高投与量では 認められなかったため、偶発 的な所見と判断 ペニス勃起 (生理食塩水投与 群、4750 IU/kg 投与群 各 1 例)：対照群でも認められた ため、偶発的な所見と判断

動物種 (系統、週齢)	投与経路	投与量 (IU/kg)	性	例数	成績	
					概略の致死量	特記所見
ウサギ (NZW ウサギ、 7ヶ月齢)	静脈内	475、 1900、 4750	雄 雌	4 4	4750IU/kg 以上	眼部赤色分泌物 (475 IU/kg 投与群 1 例)：高投与量では 認められなかったため、偶 発的な所見と判断 軟便 (生理食塩水投与群、 4750 IU/kg 投与群 各 1 例)：本所見は継続的ではな かったこと、対照群でも認 められたことから、偶発的 所見と判断

(2) 反復投与毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

該当資料なし

■局所刺激性試験

NZW ウサギ (3ヵ月齢、各群 3 例) に、190IU/mL 濃度の本剤 10mL を左耳静脈内投与、又は 0.2mL を左耳静脈周辺に投与し、右耳には同量の生理食塩水を同様に投与し、左右の耳を肉眼的および病理組織学的に比較検討した。その結果、本剤はウサギ耳静脈に対し肉眼的および光顕的に局所刺激性を誘起しなかった。また耳静脈周辺組織に対しても軽微ないし軽度の炎症および出血を誘起したが、その程度は生理食塩液群と同等であることから、本剤は局所刺激性を有しないと判断した。

■添加剤：グルタチオンの毒性について

(1) 単回投与毒性

ICR-JCL マウス (雄) に、経口投与および皮下投与では 10,000mg/kg、静脈内投与では 5,000mg/kg を投与した結果、いずれも死亡例および毒性変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性

ビーグル犬に、30、100 および 300mg/kg/日の用量で週に 6 回、26 週にわたり静脈内投与した結果、300mg/kg/日で嘔吐がみられた以外は体重、摂餌量、器官重量、血液学的検査値、血液生化学的検査値および病理組織学的検査所見に毒性変化は認められなかった。本結果より、無毒性量を 100mg/kg/日と推定した。

(3) 催奇形性試験

ICR-SLC 妊娠マウスに 30、300 および 1,000mg/kg/日の用量で妊娠 7 日より 13 日まで、また NZW 妊娠ウサギに 30 および 300mg/kg/日の用量で妊娠 8 日より 16 日まで静脈内投与した結果、本剤はいずれの用量においても母体の体重推移、一般状態および剖検所見に対して影響を及ぼさず、胎児に対する発育抑制作用、致死作用および催奇形作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	生物由来製品 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
2. 有効期間又は使用期限	製造日より2年（使用期限は、組箱、ラベルに記載）
3. 貯法・保存条件	凍結をさけ、2～8℃に保存すること。
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱いについて 1) 記録の保存 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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。 (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 1) 溶解時に沈殿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。 2) 一度溶解したものは室温にて3時間以内に使用すること。 3) 子供の手の届かないところへ保管すること。 4) 使用済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。 5) 患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫内に戻さないように指導すること。
5. 承認条件	なし
6. 包装	アドベイト 注射用 250： 250 単位×1 バイアル (List No. 1500109) アドベイト 注射用 500： 500 単位×1 バイアル (List No. 1500110) アドベイト 注射用 1000： 1000 単位×1 バイアル(List No. 1500111) アドベイト 注射用 2000： 2000 単位×1 バイアル(List No. 1502464) 添付溶解液（日局 注射用水 5mL）
7. 容器の材質	薬剤瓶、注射用水瓶：無色ガラスバイアル 瓶キャップ：ポリプロピレン、ブチルゴム、金属 箱：紙
8. 同一成分・同効薬	同効薬： オクトコグ アルファ（遺伝子組換え） ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

9. 国際誕生年月日

2003 年 7 月 25 日

10. 製造販売承認年月日
及び承認番号

販売名	承認番号	承認年月日
アドベイト注射用 250	21800AMY10128000	2006 年 10 月 20 日
アドベイト注射用 500	21800AMY10129000	2006 年 10 月 20 日
アドベイト注射用 1000	21800AMY10130000	2006 年 10 月 20 日
アドベイト注射用 2000	22200AMX00226000	2010 年 1 月 15 日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アドベイト注射用 250	2006 年 12 月 1 日
アドベイト注射用 500	2006 年 12 月 1 日
アドベイト注射用 1000	2006 年 12 月 1 日
アドベイト注射用 2000	2010 年 4 月 23 日

12. 効能又は効果追加，用
法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容

なし

13. 再審査結果，再評価結
果公表年月日及びそ
の内容

なし

14. 再審査期間

2006 年 10 月 20 日～2014 年 10 月 19 日

15. 投薬期間制限医薬品
に関する情報

厚生労働省 保発第 1201001 号（平成 18 年 12 月 1 日付）通知に基づき、厚生労働省告示 第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に規定する新医薬品における 14 日の投薬期間制限は本剤の薬価（薬価基準）への収載日から平成 18 年 12 月 31 日までであり、平成 19 年 1 月以降は適用されない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アドベイト 注射用 250	117697101	6343432D4028	620004419
アドベイト 注射用 500	117698801	6343432D5024	620004420
アドベイト 注射用 1000	117699501	6343432D6020	620004421
アドベイト 注射用 2000	119841601	6343432D7027	621984101

17. 保険給付上の注意	血友病治療において、通常の医療保険に加え、自己負担部分が国や自治体が定めている「特定疾病療養費」および「小児慢性特定疾患（20歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」の助成が受けられる。
--------------	--

X I . 文 献

1. 引用文献	1) McCormack PL, et al.: Drugs, 65(18): 2613-2620, 2005 2) Tarantino MD., et al.: Haemophilia, 10: 428-437, 2004 3) Negrier C, et al.: Thromb Haemost, 100:217-223, 2008 4) Blanchette V: J Thromb Haemost, 6:1319-1326, 2008 5) 社内資料 6) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会：血栓止血誌，19:510-519, 2008 7) White GC, et al.: Thromb Haemost, 81:462, 1999 8) Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products, CPMP/BPMG/198/95, 19 October, 2000
2. その他の参考文献	

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2003 年 7 月に米国バクスターヘルスケア社で承認を取得して以来、下記を含み、2010 年 7 月現在、世界 51 ヶ国で販売または承認されている。

外国における発売状況（2009 年 12 月現在）

国名	販売名	承認取得年月	剤形・規格
米国	ADVATE rAHF-PFM, Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM)	2003 年 7 月	250 IU / 5mL 500 IU / 5mL 1000 IU / 5mL 1500 IU / 5mL
		2006 年 4 月	2000 IU / 5mL
		2007 年 7 月	3000 IU / 5mL
イギリス、フランス、ドイツ	ADVATE	2004 年 3 月	250 IU / 5mL 500 IU / 5mL 1000 IU / 5mL 1500 IU / 5mL
		2008 年 5 月	2000 IU / 5mL 3000 IU / 5mL
カナダ	ADVATE	2006 年 7 月	250 IU / 5mL 500 IU / 5mL 1000 IU / 5mL 1500 IU / 5mL
		2008 年 6 月	2000IU / 5mL
		2009 年 11 月	3000IU / 5mL

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

	分類
FDA Pregnancy Category	C (2010 年 3 月)
オーストラリアの分類 (Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2008 年 11 月)

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have not been conducted with ADVATE. It is not known whether ADVATE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman, or whether it can affect reproductive capacity. ADVATE should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category B2)

Factor VIII deficiency is an X-chromosome linked (male) congenital disease. Animal reproduction studies with recombinant Factor VIII, including ADVATE, have not been conducted.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2010 年 3 月)	In comparison to adults, children present with higher factor VIII clearance values and thus lower half-life and recovery of factor VIII. This may be explained by differences in body composition and should be taken into account when dosing or following factor VIII levels in the pediatric population. Larger or more frequent doses should be considered to account for the observed differences in adjusted recovery and terminal half-life. Dose adjustment may be needed.
英国の SPC (2009 年 5 月)	Adjusted recovery and terminal half - life ($t_{1/2}$) was approximately 20% lower in young children (less than 6 years of age) than in adults, which may be due in part to the known higher plasma volume per kilogram body weight in younger patients.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

〒105-6320
東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号
虎ノ門ヒルズ森タワー20 階
TEL：03-6204-3800
FAX：03-6204-3801
バクスアルタ株式会社

Baxter

製造販売元(輸入元)
バクスター株式会社
東京都中央区晴海一丁目8番10号
www.baxter.co.jp

販売元
バクスアルタ株式会社
東京都港区虎ノ門一丁目23番1号
虎ノ門ヒルズ森タワー20階

R1503101