2024 年 3 月改訂（第 4 版）　　日本標準商品分類番号：876349

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 2018（2019 更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤
ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

アドベイト®静注用キット250
アドベイト®静注用キット500
アドベイト®静注用キット1000
アドベイト®静注用キット1500
アドベイト®静注用キット2000
アドベイト®静注用キット3000

ADVATE® Intravenous Kit

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液及び溶解器付）
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アドベイト®静注用キット 250　：1 バイアル中 250　国際単位 アドベイト®静注用キット 500　：1 バイアル中 500　国際単位 アドベイト®静注用キット 1000　：1 バイアル中 1000 国際単位 アドベイト®静注用キット 1500　：1 バイアル中 1500 国際単位 アドベイト®静注用キット 2000　：1 バイアル中 2000 国際単位 アドベイト®静注用キット 3000　：1 バイアル中 3000 国際単位
一般名	和名：ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Rurioctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年　8 月 21 日 薬価基準収載年月日：2019 年 11 月 27 日 販 売 開 始 年 月 日：2019 年 12 月　3 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 フリーダイヤル　0120-566-587 受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.takedamed.com/

本 IF は 2024 年 3 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、夾雑タンパクによる患者の免疫能に及ぼす影響等を解決するため、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。Recombinate は 1992 年に米国、カナダ及びスウェーデン、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。

しかしながら、リコネイトの製造及び製剤化工程においてはヒト及び動物由来タンパクを添加しており、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及び動物由来タンパク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及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（Previously 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]。2003 年 7 月、ヒト及び動物由来タンパク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、米国で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）。2010 年 1 月 15 日には、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。

2011 年 4 月、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 ヵ月以内」から「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」に変更し、室温（1～30℃）での保存が可能となった。

2014 年 12 月、薬食審査発第 0922001 号「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 20 年 9 月 22 日）に基づき、販売名を「アドベイト®注射用」から「アドベイト®静注用」に変更した。さらに、2015 年 1 月 21 日に、複数バイアルを使用している患者に対する利便性を考慮し、より適切な用量設定が可能となるアドベイト®静注用 1500 の承認を取得した。

なお、アドベイト®静注用 250、同 500、同 1000 及び同 2000（以下、アドベイト®静注用）について、製造販売承認後 8 年間の再審査期間中に、アドベイト®静注用の使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とした以下の 4 調査を実施し、2016 年 6 月に安全性及び有効性が再度確認された。

1. PTPsにおける安全性及び有効性の把握を目的とした使用成績調査
2. 血液凝固第VIII因子製剤による治療歴のない患者（Previously Untreated Patients：PUPs）を対象とした特定使用成績調査
3. 免疫寛容導入療法に関する特定使用成績調査
4. 手術時投与に関する特定使用成績調査

2018年2月6日には、高用量使用時の利便性を考慮したアドベイト®静注用 3000の承認を取得した。
さらに、2019年8月21日には、より簡便な薬液調製を目的として開発されたアドベイト®静注用キット 250、同500、同1000、同1500、同2000及び同3000が製造販売承認された。
2020年10月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(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及び動物由来タンパク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。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」の項参照）

(2) ヒト及び動物由来タンパク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) 本剤はフォンヴィレブランド因子を含まない。

（「Ⅳ.5.混入する可能性のある夾雑物」及び「Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報」の項参照）

(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（アドベイト®静注用承認時までの国内臨床試験）。

（「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照）

(5) 出血時療法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66例における定期補充療法中の年間出血率は、出血時療法中と比較し98.1%減少したことが確認された（米国での多施設共同第Ⅳ相試験）（アドベイト®静注用承認時までの国内臨床試験）。

（「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照）

(6) 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（2.0 BU/mL）の一過性インヒビターであった。（アドベイト®静注用承認時までの国内外臨床試験）

（「Ⅷ.8.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 3)インヒビター」の項参照）

(7) アドベイト®静注用承認後8年間の再審査期間中に、アドベイト®静注用の使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とし、PTPs（安全性解析対象352例）を対象とした使用成績調査、及び、PUPs（安全性解析対象114例）、免疫寛容導入療法（安全性解析対象16例）、手術時投与（安全性解析対象58例（手術件数74件））に関する特定使用成績調査を行い、安全性及び有効性等が再度確認された。

（「Ⅴ.5.(6)治療的使用」の項参照）

(8) 重大な副作用として、アナフィラキシーを起こすことがある。

（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、アドベイト®製剤に溶解液及び溶解器を組み合わせて一体化した、薬液調整が簡便なキット製剤である。

(2) 本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で保存すること。」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ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

（「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」及び「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2024年3月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アドベイト®静注用キット 250
アドベイト®静注用キット 500
アドベイト®静注用キット 1000
アドベイト®静注用キット 1500
アドベイト®静注用キット 2000
アドベイト®静注用キット 3000

(2) 洋名

ADVATE® Intravenous Kit

(3) 名称の由来

ADVATE®は「advance」及び「factor eight」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）

Rurioctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

(3) ステム（stem）

血液凝固因子：-cog

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子量：300,000～350,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質

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（分子量：300,000-350,000）[6~8)]

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

r FVIII：recombinant Factor VIII
AHF-PFM：Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method
治験番号：BLB-200

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、タンパク質含量、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	36ヵ月間	力価及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、定量法

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

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

凍結乾燥注射剤（溶解液及び溶解器付）

(2) 製剤の外観及び性状

	アドベイト 静注用 キット 250	アドベイト 静注用 キット 500	アドベイト 静注用 キット 1000	アドベイト 静注用 キット 1500	アドベイト 静注用 キット 2000	アドベイト 静注用 キット 3000
性　状	本剤は白色の粉末又は塊で、溶解液で溶解したとき、無色澄明な液である。					
外　観	本剤はアドベイト®製剤に溶解液及び溶解器を組み合わせて一体化したキット製剤である。					

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	pH 域	浸透圧比 (0.9%生理食塩水に対する比)
アドベイト®静注用キット 250	6.7～7.3	1.2～1.6
アドベイト®静注用キット 500		
アドベイト®静注用キット 1000		
アドベイト®静注用キット 1500		
アドベイト®静注用キット 2000		
アドベイト®静注用キット 3000		

(5) その他

本剤はブリスター包装後 VHP 処理を行っているため、開封時にバイアルのゴム栓表面を消毒する必要はない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル中

成分名		アドベイト 静注用 キット 250	アドベイト 静注用 キット 500	アドベイト 静注用 キット 1000	アドベイト 静注用 キット 1500	アドベイト 静注用 キット 2000	アドベイト 静注用 キット 3000
有効成分	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	D-マンニトール	160mg					
	トレハロース水和物	40mg					
	L-ヒスチジン	7.76mg					
	トロメタモール	6.06mg					
	塩化カルシウム水和物	1.2mg					
	ポリソルベート 80	0.5mg					
	グルタチオン	0.4mg					

溶解液：日局 注射用水	5mL

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。

(2)　**電解質等の濃度**

該当資料なし

(3)　**熱量**

該当しない

3.　添付溶解液の組成及び容量

装着されている溶解液：日局 注射用水　5mL

4.　力価

第 VIII 因子活性測定法：凝固一段法　表示量の 80～120％である。

5.　混入する可能性のある夾雑物

■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 国際単位（35 ロット平均）
チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来のタンパク	スレッシュホールド法	0.6±0.2μg/1000 国際単位（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 国際単位（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 国際単位（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）及びトリトン 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

アドベイト®静注用 250／500／1000／1500／2000 を各条件下で保存後、性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、水分、溶解性、タンパク質含量、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]。

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>包装形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>5℃±3℃（暗所）</td><td>ガラスバイアル</td><td rowspan="3">24 ヵ月間</td><td>24 ヵ月まで設定した規格内であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td>25℃±2℃（暗所）</td><td>ガラスバイアル</td><td>定量値及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。</td></tr>
<tr><td>30℃±2℃（暗所）</td><td>ガラスバイアル</td><td>定量値及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。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>40℃±2℃、
75%RH±5%RH（暗所）</td><td>ガラスバイアル</td><td rowspan="2">6 ヵ月間</td><td>定量値及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。</td></tr>
<tr><td>50℃±2℃（暗所）</td><td>ガラスバイアル</td><td>定量値及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。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">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</td><td>ガラスバイアル</td><td rowspan="2">10 時間</td><td rowspan="2">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 国際単位のみ測定）。</td></tr>
<tr><td>ガラスバイアルをアルミ箔で覆ったもの（対照試料）</td></tr>
</table>

アドベイト®静注用 3000 を各条件下で保存後、性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、水分、溶解性、タンパク質含量、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	保存開始後 24 ヵ月までの試験結果はいずれも設定した規格内であり、安定であった。
加速試験	25℃±2℃、60±5%RH（暗所）	ガラスバイアル	6 ヵ月	保存開始後 6 ヵ月までの試験結果はいずれも設定した規格内であり安定であった。

アドベイト®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 国際単位	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。
1500 国際単位	①5℃±3℃ 18 ヵ月＋ 25℃±2℃/60±5%RH、6 ヵ月 ②5℃±3℃ 18 ヵ月＋ 30℃±2℃/65±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 国際単位	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	設定した規格の範囲内であった。
3000 国際単位	①5℃±3℃ 18 ヵ月＋ 25℃±2℃/60±5%RH、6 ヵ月 ②5℃±3℃ 18 ヵ月＋ 30℃±2℃/65±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。

本キット製品の検体につき、実保存条件（5℃）における安定性データは何れのロットも規格に適合しており、アドベイト®静注用と同様の安定性を示した。したがって、本キット製品の保存条件 5℃における有効期間は、アドベイト®静注用と同じ 24 ヵ月としても問題ないと判断した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

■調整法

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

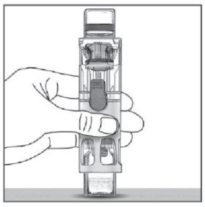
■アドベイト®静注用キットの使用方法

アドベイト静注用キットの使用方法

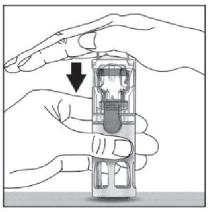
（注意）

・ブリスター包装の破損や剥がれがないことを確認し、密封されていない場合は使用しないこと。
・包装を開封後、すぐに薬液調製すること。
・本体から薬剤バイアル及び溶解液バイアルを取りはずさないこと。

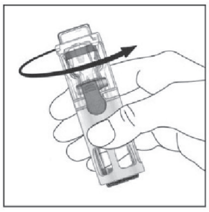
①本品を室温に戻す。
②ブリスター包装の上蓋をはがす。
③青線が表示されている溶解液バイアルを上にして平らな場所に置く。この時、青色の保護キャップは外さないこと。



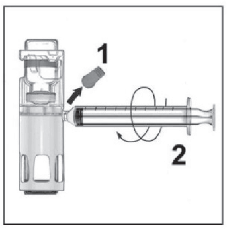
④本体部分を持ち、溶解液バイアルをしっかり押し下げ、溶解液を薬剤バイアルへ移行する。完全に移行するまで容器を傾けない。



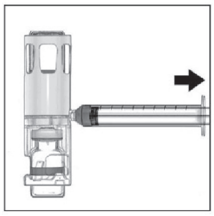
⑤泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。



⑥青色の保護キャップをはずし、注射筒を接続する。この時、空気を本品に注入しないこと。



⑦本品を上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒の内筒をゆっくり引き、薬液を注射筒に移行させる。



⑧注射筒を本品からはずし、翼付静注針を接続して、ゆっくり静脈内に注射する。

■溶解後の安定性

アドベイト®静注用キット 250／2000 について、溶解後 7 時間まで性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、力価について試験を実施した結果を下表に示す。

製剤含量	保存条件	包装形態	保存期間	結果
250 国際単位	室温注1)	ガラスバイアル	7 時間	設定した規格内であり、7 時間後も安定であった。
2000 国際単位				

注 1) 試験は室温で実施し、5℃/24 ヵ月、5℃/24 ヵ月＋25℃/60%RH/6 ヵ月、5℃/24 ヵ月＋30℃/65%RH/6 ヵ月保存した試料を使用

＜参考＞

アドベイト®について、溶解後 24 時間まで（アドベイト®静注用 3000 のみ 7 時間まで）性状、SDS-PAGE、pH、凝集体量、タンパク質含量、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（アドベイト®静注用 3000 のみ 7 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 国際単位 500 国際単位 1000 国際単位 1500 国際単位 2000 国際単位	室温注1)	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。
3000 国際単位注2)			7 時間	設定した規格内であり、7 時間後も安定であった。

注 1) 試験は室温で実施し、長期保存試験の安定性試験開始時及び 24 ヵ月保存した試料を使用

注 2) アドベイト®静注用 3000 のみタンパク質含量、比活性データなし。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の製剤と混注しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は、アドベイト®製剤に溶解液及び溶解器を組み合わせて一体化したキット製剤であり、溶解器には薬液用両刃針及びろ過フィルターが組み込まれており、用時溶解できるようになっている。

(2) 包装

アドベイト®静注用キット 250 ：250 国際単位×1 キット
アドベイト®静注用キット 500 ：500 国際単位×1 キット
アドベイト®静注用キット 1000 ：1000 国際単位×1 キット
アドベイト®静注用キット 1500 ：1500 国際単位×1 キット
アドベイト®静注用キット 2000 ：2000 国際単位×1 キット
アドベイト®静注用キット 3000 ：3000 国際単位×1 キット

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

薬剤瓶、溶解液瓶：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

溶解器　　　　　：アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体、シリコーンオイル、ポリエステル、アクリル・ナイロン不織布、高密度ポリエチレン

箱　　　　　　　：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験において、血液凝固第 VIII 因子活性が欠損・低下したことに起因する出血性の患者集団である血友病 A 患者を対象とし、本剤とリコネイトの生物学的同等性試験（Part 1 試験）を実施した。更に、本剤の止血効果について、非盲検非対照の臨床試験（Part 2 試験）を実施した。
Part 1 試験では、本剤及びリコネイトの生物学的同等性が検証され、本剤は、リコネイトと同程度の止血効果を有することが示唆された。
Part 2 試験では、リコネイトの用量である、1 回体重当たり 10～30 IU を参考に、頭蓋内出血や大出血時の必要投与量も考慮し、1 回投与量を 10～50 IU と設定した。
Part 2 試験で本剤が投与された全例（15 例）において観察された出血は 224 回であった。これらの出血に対し本剤は 396 回投与され、1 回あたりの投与量の平均値は 22.2 IU/kg（範囲 8.4～44.8 IU/kg）あった。
有効性解析対象 13 例での出血（170 回）に対する本剤投与の止血効果は 120 回（70.6%）の出血に対する投与が「著効」、45 回（26.5%）の出血に対する投与が「有効」であり、有効率は 97.1%であった。また、初回投与量別の止血効果は、1 回あたりの投与量が 10～30 IU/kg の投与において 97.4%の有効率が得られた。副作用は 15 例中 3 例にみられた。副作用を発現した 3 例における出血時の本剤の総投与回数及び 1 回あたりの投与量は、全被検者の総投与回数及び 1 回あたりの投与量と比べた時、投与量に偏りはなかった。
これらの試験成績から、本剤の用法及び用量は、リコネイトと同じ「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」と設定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

4.　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**
> 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 を超えない速度で緩徐に静脈内に注射すること。

＜解説＞
本剤はタンパク製剤であり、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。
＜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 国際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

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）関節内出血 軽度 重度	 20～40% 40～80%	 原則初回のみ。 ピーク因子レベルを 40%以上にするよう 12～24 時間毎に出血症状消失まで。	急性期は局所の安静保持を心掛ける。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（腸腰筋以外）	関節内出血に準ずる。		急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3）腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを 30%以上に保つように出血症状消失まで。	原則入院治療として安静を保つ。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。
4）口腔内出血 舌や舌小帯、口唇小帯、口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則 1 回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを 20%以上にするよう 12～24 時間おきに出血症状消失まで。 ピーク因子レベルを 40%以上にするよう 12～24 時間おきに 3～7 日間。	トラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 10mg/kg を 1 日 3～4 回の静注を併用してもよい。なお、舌や舌小帯、口唇小帯、口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する。
5）消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを 40%以上に保つように 12～24 時間おきに。止血しても 3～7 日間継続。	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。入院にて行い、原因の検索を行う。
6）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。

7）皮下出血 ※大きな血腫や頸部、顔面	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	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。
8）鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	局所処置とトラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 10mg/kg を 1 日 3～4 回の静注を優先する。
9）肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	安静臥床と多めの水分摂取（あるいは補液）を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌。
10）頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける。	入院治療とする。持続輸注が望ましい。
11）乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに 1 回輸注し、必要に応じて CT スキャンを行う。	CT スキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間は注意深く観察を行う。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。
12）骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも 7 日間続ける。	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。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。
13）外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血、皮下出血、鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる。		軽微な外傷以外は入院治療とする。
14）コンパートメント症候群*	関節内出血（重度）に準じて行う。		整形外科紹介が必要。

*専門医のいる施設、又は専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

■手術・処置における補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯、または切開を伴う場合	原則不要。止血困難であれば20～40% 50～80%	止血困難であれば、12～24時間おきに出血症状消失まで。 処置直前に1回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間。	トラネキサム酸1回15～25 mg/kgを1日3～4回内服か1回20 mg/kgを1日3～4回の静注のみ5～10日間。または補充療法に併用する。局所または全身的な抗線溶療法は推奨される。
2）理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる。	関節手術後の場合は、原則的に連日となる。
3）各種処置・小手術	表「各種処置・小手術における補充療法」に従う。		内視鏡的硬化療法の場合は、手術に準ずる。
4）関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間。その後は「2）理学療法前」に準ずる。	持続輸注を原則とする。
5）開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを 80%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで。	持続輸注を原則とする。
6）開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで。	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い、必要に応じてボーラスで追加輸注を行う*。

*文献によるとボーラス輸注でのエビデンスレベルが高いが、最近持続輸注でのエビデンスも蓄積されており、どちらを選択してもよい。トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば、有害事象なく使用できた例もある。

■各種処置・小手術における補充療法

	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1）関節穿刺	20～40%	必要に応じて 1 回。
2）腰椎穿刺	50～80%	12～24 時間おきに 1～4 日間。
3）上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は必要に応じて 12～24 時間おきに 1～4 日間。
4）肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを 30～40%以上に保つよう 1～4 日間。持続輸注を行ってもよい。
5) 動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて 1 回。
6）ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを 80%以上に保つよう 3～5 日間。
7）心臓カテーテル、TACE、血管造影など	60～80%	必要に応じて 12～24 時間おきに 3～7 日間。処置後持続輸注を行ってもよい。
8）扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを 40～50%に保つよう 5～7 日間。また、トラネキサム酸 1 回 15～25 mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 10 mg/kg を 1 日 3～4 回の静注を補充療法に併用してもよい。
9) 結石超音波破砕術	60～80%	症状に応じて 12～24 時間おきに 1～2 日間。
10）血液透析	20～40%	実施直後（抜針前）に 1 回のみ。 定期補充療法を行っている場合には、透析日と輸注日をなるべく合わせる。

日本血栓止血学会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：　2013 年改訂版」及び、「同：2013 年改訂版の 2015 年補遺版」から一部抜粋

■インヒビターを有しない場合

①投与所要力価（IU）
　＝体重（kg）×第 VIII 因子活性の上昇期待値（%）÷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（前項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 1 mL あたり 0.5 国際単位の第 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（IU）
　＝中和に必要な量②（体重(kg)×20×BU）＋止血に必要な量①
②計算式
　中和に必要な量（IU）＝循環血漿量（mL）×BU×0.5
　循環血漿量（mL）＝40×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（IU/kg/h）

＝クリアランス(mL/kg/h)×目標トラフ因子レベル(IU/mL)*

＊凝固因子 1 IU/mL＝凝固因子活性 100%に相当（定常状態の場合）

クリアランス値は厳密には製剤毎、患者毎に異なるが、非出血時は第 VIII 因子では 2.4-3.4mL/kg/h の範囲とされている。例えば術中・術後などで凝固因子活性を 100%に維持したい場合には、使用製剤バイアルの国際単位数や出血による凝固因子クリアランスの上昇も考慮に入れ、血漿由来又は遺伝子組換え第 VIII 因子製剤では約 4 IU/kg/h の輸注速度が選択されることが多い。しかし、第 VIII 因子のクリアランスは回収率と同様に個人差が大きいので、輸注試験で事前に算出しておくべきである。これらの投与速度はあくまでも目安であり、実際は適宜血中凝固因子活性をモニタリングしながら輸注速度を調節すべきである。また、出血が予想以上に多い場合は凝固因子クリアランスが上昇し、計算した目標因子レベルより低下することがあるから、出血量に応じボーラス投与で補正する必要も出てくる。(日本血栓止血学会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版を一部改変)

■止血モニタリング

止血モニタリングは、凝固一段法による第 VIII 因子活性で行う。特に手術時には複数回採血し、モニタリングすることが望ましい。施設内で速やかに凝固因子活性を測定し結果が出ない場合には、必ず APTT も行う。APTT の結果は凝固因子活性と相関はしないが、APTT 延長の結果からインヒビターの発生や、当該凝固因子のみならず他の内因系凝固因子欠乏の存在を疑うことができるからである。(日本血栓止血学会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版を一部改変)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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 50 IU/kg 単回投与した際の補正回収率[注)]の変化及び 6 ヵ月（24〜28 週）間反復投与後（試験終了時）に本剤を 50 IU/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＝［Cmax（IU/dL）－投与前の血漿中第 VIII 因子活性（IU/dL)］／投与量（IU/kg)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

(3) 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 10.0 IU/kg 未満であったのは 2 件（1.2%）、10.0~29.9 IU/kg が 115 件（67.6%）、30.0~49.9 IU/kg が 53 件（31.2%）で、50 IU/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				
	10.0 IU/kg 未満	10.0~19.9 IU/kg	20.0~29.9 IU/kg	30.0~39.9 IU/kg	40.0~49.9 IU/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%）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

＜参考＞

海外臨床試験において小児及び周術期における止血効果について実施した。

1) 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（25~50 IU/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。

■投与方法別出血件数（海外データ）

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

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

2) 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 件及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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

アドベイト®静注用 250／500／1000／2000（以下、アドベイト®静注用）の使用成績調査は、血液凝固第 VIII 因子製剤による治療歴のある患者（PTPs）における使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とし、平成 19 年 2 月から平成 24 年 6 月までの間に目標症例数を 300 例として中央登録方式にて実施され、国内 88 施設から 384 例の情報が収集された。

安全性

PTPs を対象として収集された 384 例のうち、352 例を安全性解析対象とした。副作用は 13 例に 22 件認められ、副作用発現割合（副作用発現症例数／安全性解析対象症例数）は、3.69%（13/352 例）であった。当該副作用発現割合は、承認時までに臨床試験で認められた副作用発現割合 20.00%（3/15 例）と比較して高い傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例（32 例）に副作用の報告はなかった。

発現した主な副作用は、第 VIII 因子抑制（インヒビターの発生又は再発）が 4 件、肝機能異常及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2 件であった。重篤な副作用は 6 例に 7 件認められ、その内訳は、第 VIII 因子抑制 4 件、脳出血、肝機能異常及び状態悪化（インヒビターの 2 回目以降の再発又はインヒビター値の顕著な上昇）が各 1 件であった。重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」）は 2 例 2 件（脳出血及び肝機能異常）であった。インヒビターの発生割合は 1.14%（4/352 例）であり、文献（血栓止血誌 2005; 16: 650-663、Br J Haematol 2004; 127: 379-391、Haemophilia 2006; 12: 579- 590）で報告されている PTPs におけるインヒビター発生割合（0～3%）の範囲内であった。なお、本調査における死亡例は認められなかった。

有効性

安全性解析対象症例全例を解析対象とした。有効性の評価は、出血時投与（157 例）及び定期投与（246 例）のそれぞれについて、観察期間（2 年間）の間、担当医により 6 ヵ月ごとに実施された。

出血時投与の有効率は、94.9%（149/157 例）であった。評価方法が異なるため直接的な比較に限界はあるが、当該有効率は、初回承認時の有効率（97.1%（165/170 件））とほぼ同じであった。定期投与の有効率は 92.7%（228/246 例）であり、また定期投与のみを行った 188 例における月間出血回数の平均値（範囲）は 0.75（0.0～8.3）回であった。当該出血回数は、初回承認時に定期投与を行った 6 例における月間出血回数 1.7（0.2～3.5）回とほぼ同じであった。

②PUPs を対象とした特定使用成績調査

アドベイト®静注用の承認時点で第 VIII 因子製剤による治療歴のない患者（PUPs）における臨床試験が実施されなかったことから、当該患者におけるアドベイト®静注用の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査を平成 19 年 2 月から平成 25 年 6 月まで中央登録方式にて実施し、国内 58 施設から 118 例の情報を収集した。

安全性

PUPs（アドベイト®静注用投与開始前の第 VIII 因子製剤の実投与日数が 3 日以下の患者）を対象として収集された 118 例のうち、114 例を安全性解析対象とした。副作用は 23 例に 31 件認められ、副作用発現割合は、20.18%（23/114 例）であった。なお、安全性解析対象除外例（4 例）に副作用の報告はなかった。

発現した副作用は、第 VIII 因子抑制が 22 件、状態悪化、多臓器不全、肺炎球菌性髄膜炎、創傷出血、出血時間延長、アシドーシス、痙攣発作、転倒及び挫傷が各 1 件であった。転倒及び

挫傷を除く 23 例 29 件は、重篤な副作用であった。死亡例は、多臓器不全、アシドーシス及び痙攣発作が発現した 1 例であり、その他の死亡例は認められなかった。また、重篤な副作用のうち、未知の副作用は 3 例 5 件（多臓器不全、肺炎球菌性髄膜炎、創傷出血、アシドーシス、痙攣発作）であった。

本調査においてインヒビター関連の副作用（第 VIII 因子抑制及び状態悪化）は、21 例に 23 件認められており、全副作用 31 件中 23 件（74.2%）と大部分を占めていた。PUPs での副作用発現割合が PTPs を対象とする使用成績調査における副作用発現割合 3.69%（13/352 例）と比較して高かったものの、当該インヒビター関連の副作用を除いた場合の副作用発現割合は 3.51%（4/114 例）と、PTPs での副作用発現割合とほぼ同じであった。また、インヒビター関連の副作用の発現割合は、18.42%（21/114 例）であり、文献で報告されている遺伝子組換え第 VIII 因子製剤の PUPs におけるインヒビター発生割合 15～29%（Thromb Haemost 2005; 93: 457-67、Thromb Haemost 2012; 107: 1072-82）と同様の傾向であった。

③免疫寛容導入療法に関する特定使用成績調査

免疫寛容導入療法におけるアドベイト®静注用の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査は、平成 19 年 12 月から平成 26 年 12 月までの間、目標症例数を 10 例として中央登録方式にて実施され、国内 14 施設から 16 例の情報が収集された。

安全性

収集された 16 例全症例を安全性解析対象とした。副作用は 1 例に 1 件（6.25%（1/16 例）認められ、発現した副作用は第 VIII 因子抑制（再発）であった。当該副作用は重篤な副作用として報告されており、転帰は軽快であった。なお、本調査における死亡例は認められなかった。

有効性

安全性解析対象から、有効性を評価するための情報が得られなかった 2 例を除く 14 例を解析対象とした。有効性の評価は、インヒビター値の陰性化（各施設の基準に準じた判定）の達成とし、有効性解析対象症例のうち、インヒビター値が陰性となった症例の割合は、57.1%（8/14 例）であった。

④手術時投与に関する特定使用成績調査

手術時投与におけるアドベイト®静注用の安全性及び有効性を把握することを目的とした特定使用成績調査は、平成 22 年 11 月から平成 25 年 6 月まで、目標症例数を 30 例として中央登録方式にて実施し、国内 10 施設から 58 例の情報を収集した。

安全性

本調査の手術症例は国内 14 施設のべ 74 例（対象患者数は 58 例）であり、収集された 74 例の全症例を安全性解析対象とした。副作用は 7 例に 8 件認められ、副作用発現割合は、9.46%（7/74 例）であった。発現した副作用は、第 VIII 因子抑制が 3 件、貧血が 2 件、状態悪化、肝機能異常及び術後貧血が各 1 件であった。重篤な副作用は 3 例に 4 件認められ、その内訳は、第 VIII 因子抑制が 3 件及び状態悪化が 1 件であり、未知の副作用は認められなかった。なお、本調査における死亡例は認められなかった。

有効性

安全性解析対象症例全例を解析対象とした。有効性の評価は、担当医により「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階の評価基準で判定された。その結果、手術時投与の有効率（有効性解析対象症例における手術件数のうち、「著効」又は「有効」とされた件数の割合）は 98.6%（73/74 件）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

10 歳以上の血友病 A 患者 15 例を対象とした非盲検試験で、出血時に 10～50 IU/kg、出血が予測される場合に 25～40 IU/kg の用量で本剤を 6 ヵ月間静脈内投与し、本剤の止血効果を検討した。止血効果の評価対象 13 例に認められた合計 170 件の出血のうち、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」例はなかった。著効と有効を合わせた有効率は 97.1%であった [5)]。

副作用は 15 例中 3 例（20%）に 4 件発現し、その内訳は異常感、頭痛、ほてり及び単球数増加であった。

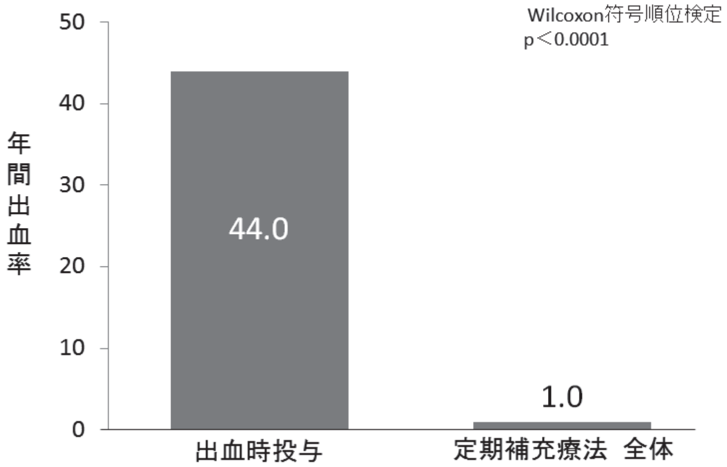
出血部位	止 血 効 果（%）				合計	有効率（%）
	著効（%）	有効（%）	やや有効（%）	無効（%）		
関節内	85（70.2）	33（27.3）	3（2.5）	0 —	121	97.5
筋肉内	21（70.0）	8（26.7）	1（3.3）	0 —	30	96.7
皮下・口腔内等	6（100）	0 —	0 —	0 —	6	100
血尿・体腔内等	2（66.7）	1（33.3）	0 —	0 —	3	100
その他	2（66.7）	1（33.3）	0 —	0 —	3	100
2 ヵ所以上	4（57.1）	2（28.6）	1（14.3）	0 —	7	85.7
合計	120（70.6）	45（26.5）	5（2.9）	0（0.0）	170	97.1

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

■海外第Ⅳ相臨床試験

海外第Ⅳ相臨床試験において、止血効果評価対象（7 歳以上、FVIII：C≦2%、出血時投与≧12 ヵ月、150 日以上投与）66 例において、出血時投与から定期補充療法に切替えた際の年間出血率が検討された。12 ヵ月の定期補充療法期間において、33%（22 例）で出血が認められず、定期補充療法への切替えによって年間出血率は 98.1%減少した [9)]。

■出血時投与及び定期補充療法による年間出血率の中央値（海外データ）



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

乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
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）
エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

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

■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、本剤及びリコネイトをそれぞれ 150 IU/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 分間累積出血量及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±3.70h であった [5)]。作用持続時間は、投与量、出血の程度及び患者の薬物動態で変わり一様ではない。

Ⅷ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

「V.4.用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

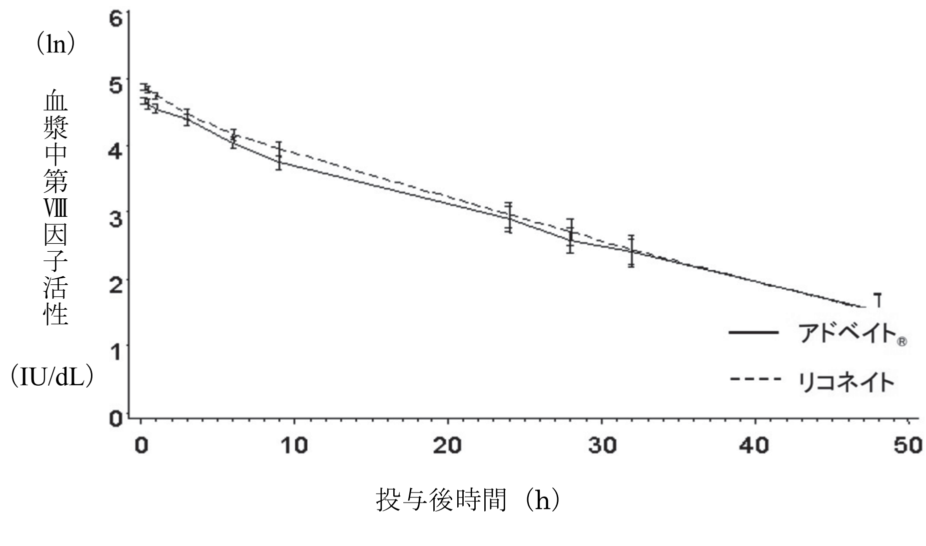
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 例にアドベイト®及びリコネイトを各 50 IU/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 $\ln AUC_{0\text{-}48}$（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)～ln(1.25)：－0.223～0.223 内であることから、アドベイト®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®及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
$AUC_{0\text{-}48}$（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^2/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＝［Cmax（IU/dL）－投与前の血漿中第 VIII 因子活性（IU/dL）］/投与量（IU/kg）



注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」である。

＜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 $AUC_{0\text{-}48}$ は 1494±400IU･h/dL、補正回収率は 2.46±0.45（IU/dL）/（IU/kg）及び血中半減期は 11.72±2.15h であった。

また、6 歳未満の血友病 A 患者 47 例における $AUC_{0\text{-}48}$ は 1236±401IU･h/dL、補正回収率は 1.90±0.43（IU/dL）/（IU/kg）及び血中半減期は 9.88±1.89h 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）
$AUC_{0\text{-}48}$（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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

クリアランス=0.04±0.02dL/kg･h（n=11）

(5) 分布容積

平均分布容積=0.56±0.11dL/kg（n=11）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

＜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 $AUC_{0\text{-}1.5}$±SD は 6.75±1.65 IU･h/mL、半減期±SD は 1.55±0.47h、平均滞留時間±SD は 2.44±1.20h、クリアランス±SD は 63.2±19.0mL/kg･h であった。^{125}I-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）に単回及び 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±0.8h 及び 9.3±0.6h 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 の間には薬理学的及び毒性学的差異がないことを確認している。

5. 分布

(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

＜参考：動物データ＞

^{125}I-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、脾臓及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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

^{125}I-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）及び高分子量画分（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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

^{125}I-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）に単回及び 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%及び 90%、糞中排泄率は約 7%及び 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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由
設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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＞

8.1 血友病患者では、第 VIII 因子が欠損又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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 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

9.1.3 第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

9.1.1 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おそれがある一方、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。

9.1.2 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、これらのタンパクは十分に除去されるが、これらのタンパク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。

9.1.3 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おそれがある。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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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にのみ投与すること。 生殖発生毒性試験は実施していない。

＜解説＞

血液凝固第 VIII 因子欠乏症（または血友病 A）は X 染色体連鎖劣性遺伝形式による先天性疾患のため、多くの場合、男性に出現する。そのため国内および海外臨床試験において妊婦等への本剤の使用経験はなく安全性は確立していないため、治療上の有益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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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。

＜解説＞

本剤の国内外臨床試験においては、国内では 1 例、海外では 2 例の高齢者が含まれており、これら 3 例に発現した有害事象は軽度または中等度であった。また、本剤との因果関係が否定できなかった有害事象は、海外臨床試験（海外主要試験及び海外継続試験）の高齢者では認められず、国内臨床試験の高齢者では「異常感」及び「頭痛」のみであった。

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないよう慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明） 呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等を起こすことがある。

＜解説＞

11.1.1 血液凝固第 VIII 因子製剤等のタンパク製剤では、副作用としてアナフィラキシー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) その他の副作用

11.2 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	
一般・全身障害および投与部位の状態		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	抗リン脂質抗体陽性、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	じん麻疹、紅斑、斑状皮疹
血管障害	ほてり	血腫、リンパ管炎、蒼白	潮紅

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常

1) 国内外臨床試験（アドベイト®静注用承認時）

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
一般・全身障害および投与部位の状態	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) 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（アドベイト®静注用再審査終了時）

時期	承認時までの状況		使用成績調査の累計		合計	
調査症例数	15		352		367	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
血液およびリンパ系障害	−		5	(1.42)	5	(1.36)
*　貧血	−		1	(0.28)	1	(0.27)
第 VIII 因子抑制	−		4	(1.14)	4	(1.09)
代謝および栄養障害	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　高アミラーゼ血症	−		1	(0.28)	1	(0.27)
神経系障害	1	(6.67)	2	(0.57)	3	(0.82)
*　脳出血	−		1	(0.28)	1	(0.27)
頭痛	1	(6.67)	1	(0.28)	2	(0.54)
血管障害	1	(6.67)	−		1	(0.27)
ほてり	1	(6.67)	−		1	(0.27)
肝胆道系障害	−		2	(0.57)	2	(0.54)
*　肝機能異常	−		2	(0.57)	2	(0.54)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(6.67)	1	(0.28)	2	(0.54)
状態悪化	−		1	(0.28)	1	(0.27)
異常感	1	(6.67)	−		1	(0.27)
臨床検査	1	(6.67)	5	(1.42)	6	(1.63)
*　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　血中乳酸脱水素酵素増加	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　血圧低下	−		1	(0.28)	1	(0.27)
ヘマトクリット減少	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　ヘモグロビン減少	−		1	(0.28)	1	(0.27)
単球数増加	1	(6.67)	−		1	(0.27)
*　血小板数減少	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　赤血球数減少	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　白血球数増加	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　血小板数増加	−		1	(0.28)	1	(0.27)
*　血中アルカリホスファターゼ増加	−		2	(0.57)	2	(0.54)

*:「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
MedDRA/J version18.1

3) 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、PTPs 107 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 2.0 BU/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。

＜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）及び 2011 年 CHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use）では、実投与期間が 150 日超、FVIII 活性＜1%の重症型 PTPs で、製剤による新たな免疫原性のリスクを検討すべきであると推奨している。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 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 調製前に、室温に戻しておくこと。

14.1.2 装着されている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、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 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解した液は、無色澄明である。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。

14.2.2 溶解後は冷蔵せず、室温にて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。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、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。室温で保存した場合には、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。

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。

14.3.3 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。

＜解説＞

14.1.1 注射部位疼痛などの発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、使用前に本剤を室温に戻すこと。

14.1.2 第VIII因子製剤は希釈により活性が低下することが報告されているため、装着されている溶解液以外は使用しないこと。

14.1.3 他剤との混注等により活性が低下する可能性があり、また配合変化のデータがないため、他の製剤との混注は避けること。

14.1.4 使用後の残液は溶解操作により空気と接触し、溶解後長時間保管された場合、細菌汚染の可能性があるため、注意を喚起するために設定した。使用後の残液は使用しないこと。

14.2.1 完全に溶解しない場合や溶解後に無色澄明にならない場合があることから、注意を喚起するために設定した。このような場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の溶解後安定性試験成績では、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、力価について変化を認めず、全て規格に適合した。しかし、本剤は、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。

14.3.1 本剤の家庭療法時での保管を考慮し、室温保存 6 ヵ月における安定性試験を行った結果、規格に適合した。

血液凝固第 VIII 因子製剤は家庭療法が認められており、家庭内における薬剤保管に関して、本剤の貯法である「凍結を避け、2~8℃に保存すること」を遵守し、冷蔵庫内で保存されることが望ましいが、6 ヵ月以内であれば冷蔵庫から出して室温で保存することが可能である。

患者への説明の際には使用期限を超えない範囲内で 6 ヵ月以内に使用するよう、指導すること。また、室温に保存した場合には、再び冷蔵庫へ戻さないように指導すること。

14.3.2～3 血液凝固第 VIII 因子製剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭で治療を行う場合には、子供の手の届かないところに保管し、針やバイアル等適切な廃棄処理を行うよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

＜解説＞

本剤は製造工程の培養の際、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）遺伝子と von Willebrand 因子（VWF）遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に同時に発現させ、製造工程中の FVIII の安定化を図っている。しかし、精製工程にて VWF を除去するため、本剤には治療レベルの VWF を含んでいない。また、本剤の効能又は効果は「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。」であり、von Willebrand 病の適応ではない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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、免疫化学的及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、血液凝固系及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
	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*	0.011 IU/mL 0.11 IU/mL 1.1 IU/mL	影響なし

	試験項目	動物種（n）	適用経路	投与量 (IU/kg)	試験成績
消化器・循環器系に対する作用	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. 水及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 及び 1000 IU/kg 投与群で APTT の短縮
	11.2 血液凝固系： カルシウム再加時間	ラット (4)	*In vitro*	0.011 IU/mL 0.11 IU/mL 1.1 IU/mL	影響なし
	11.3 溶血作用	ラット (4)	*In vitro*	0.011 IU/mL 0.11 IU/mL 1.1 IU/mL	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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	4750 IU/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 ヵ月齢)	静脈内	475、 1900、 4750	雄 雌	4 4	4750 IU/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

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

NZW ウサギ（3 ヵ月齢、各群 3 例）に、190 IU/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、左右の耳を肉眼的及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及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及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。

(7) その他の特殊毒性

■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、経口投与及び皮下投与では 10,000mg/kg、静脈内投与では 5,000mg/kg を投与した結果、いずれも死亡例及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 及び 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及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 及び 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 及び 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、一般状態及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、致死作用及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

製　　剤：アドベイト®静注用キット 250／500／1000／1500／2000／3000
生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：2 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存すること。

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：アドベイトを使用される方へ Q&A
（医療関係者向けホームページ：https://www.takedamed.com/ 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アドベイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000

同 効 薬：乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
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）
エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
エミシズマブ（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2003 年 7 月 25 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アドベイト®静注用キット 250	2019 年 8 月 21 日	30100AMX00220	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 3 日
アドベイト®静注用キット 500		30100AMX00221		
アドベイト®静注用キット 1000		30100AMX00222		
アドベイト®静注用キット 1500		30100AMX00223		
アドベイト®静注用キット 2000		30100AMX00224		
アドベイト®静注用キット 3000		30100AMX00225		

製造販売承認承継	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アドベイト®静注用キット 250	2019 年 8 月 21 日	30100AMX00220	2019 年 11 月 27 日	2020 年 10 月 1 日
アドベイト®静注用キット 500		30100AMX00221		
アドベイト®静注用キット 1000		30100AMX00222		
アドベイト®静注用キット 1500		30100AMX00223		
アドベイト®静注用キット 2000		30100AMX00224		
アドベイト®静注用キット 3000		30100AMX00225		

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

アドベイト®静注用 250／500／1000／2000 についての再審査結果

再審査結果公表年月日：2016 年 6 月 24 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

アドベイト®静注用 250／500／1000／2000 についての再審査期間

2006 年 10 月 20 日～2014 年 10 月 19 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アドベイト®静注用キット 250	6343432G1025	6343432G1025	199099701	629903301
アドベイト®静注用キット 500	6343432G2021	6343432G2021	199100001	629903401
アドベイト®静注用キット 1000	6343432G3028	6343432G3028	199101701	629903501
アドベイト®静注用キット 1500	6343432G4024	6343432G4024	199102401	629903601
アドベイト®静注用キット 2000	6343432G5020	6343432G5020	199103101	629903701
アドベイト®静注用キット 3000	6343432G6027	6343432G6027	199104801	629903801

14. 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」及び「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。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) McCormack PL, et al.: Drugs., 2005; 65(18): 2613-2620（PMID：16392876）
2) Tarantino MD, et al.: Haemophilia., 2004; 10(5): 428-437（PMID：15357767）
3) Negrier C, et al.: Thromb Haemost., 2008; 100(2): 217-223（PMID：18690340）
4) Blanchette VS, et al.: J Thromb Haemost., 2008; 6(8): 1319-1326（PMID：18503631）
5) 社内資料
6) Adamson R.: Ann Hematol., 1994; 68(suppl 3): S9-S14（PMID：8180266）
7) Griffith M, et al.: Ann Hematol., 1991; 63(3): 166-171（PMID：1932293）
8) Koplove HM,: Ann Hematol., 1994; 68(suppl 3): S15-S20（PMID：8180252）
9) Valentino LA, et al.: J Thromb Haemost., 2012; 10(3): 359-367（PMID：22212248）

2. その他の参考文献

急性出血の補充療法、止血モニタリングの参考文献

・日本血栓止血学会 「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版」血栓止血誌 2013; 24: 619-639

・日本血栓止血学会 診療ガイドライン「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン　2015 年補遺版」
＜http://www.jsth.org/guideline/＞(2023 年 2 月 20 日アクセス)

PTPs におけるインヒビターの参考文献

・White GC, et al.: Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost., 1999, 81(3): 462

・Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 21 July 2011

PTPs におけるインヒビター発生割合の参考文献

・福武勝幸 他：過去に治療歴のある血友病 A 患者に対する遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤（リコネイト）の市販後の多施設臨床評価（使用成績調査）．血栓止血誌 2005, 16:650-663

・Key NS,: Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol 2004, 127(4): 379-391

・Peerlinck K, et al.: Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. Haemophilia., 2006, 12(6): 579- 590

PUPs におけるインヒビター発生割合の参考文献

・Kreuz W, et al.: Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation.Thromb Haemost., 2005, 93(3): 457-467

・Auerswald G, et al.: Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A.Thromb Haemost., 2012,107(6): 1072-1082

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

2019 年 8 月現在、キット製剤は世界 17 ヵ国で承認されており、静注用製剤は、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、世界 74 ヵ国で承認されている。

■外国における承認状況（2019 年 8 月現在）

国名	販売名	承認取得年月	剤形・規格	効能又は効果
米国	ADVATE® rAHF-PFM, Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM)	2003 年 7 月	250 IU / 5 mL 500 IU / 5 mL 1000 IU / 5 mL 1500 IU / 5 mL 2000 IU / 5 mL 3000 IU / 5 mL 4000 IU / 5 mL 250 IU / 2 mL 500 IU / 2 mL 1000 IU / 2 mL 1500 IU / 2 mL	小児又は成人の血友病 A 患者に対して使用する遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子： ・出血時の止血管理、出血の予防。 ・周術期の止血管理。 ・出血の予防又は出血頻度の低下を目的とした定期投与。 ・フォンヴィレブランド病の治療に対して適応はない。
イギリス、フランス、ドイツ	ADVATE®	2004 年 3 月	250 IU / 5 mL 500 IU / 5 mL 1000 IU / 5 mL 1500 IU / 5 mL 2000 IU / 5 mL 3000 IU / 5 mL 250 IU / 2 mL 500 IU / 2 mL 1000 IU / 2 mL 1500 IU / 2 mL	血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）患者の出血に対する治療及び予防。 本剤はいずれの年齢の患者に対しても適応を持つ。
カナダ	ADVATE®	2006 年 7 月	1000 IU / 5 mL 1500 IU / 5 mL 2000 IU / 5 mL 3000 IU / 5 mL 250 IU / 2 mL 500 IU / 2 mL 1000 IU / 2 mL 1500 IU / 2 mL	本剤は以下に対して適応を持つ： ・成人及び小児の血友病 A 患者の出血予防及び出血頻度の減少を目的とした定期的投与。 ・血友病 A における出血予防及び止血管理。 ・血友病 A 患者の周術期管理。 本剤は 10 BU/mL を超えない第 VIII 因子インヒビターを保有しない患者において治癒的価値を有する場合がある。しかしながら、第 VIII 因子に対する既知のインヒビター又はインヒビターの疑いを有する患者においては、血漿中の第 VIII 因子レベルを頻回に検査し、本剤の用量を適宜調整すること。 本剤はフォンヴィレブランド病の治療に対して適応はない。

本ページには、国内承認外の効能又は効果を含む。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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。

6. 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 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

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）

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

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にのみ投与すること。 生殖発生毒性試験は実施していない。

■米国の添付文書（2018 年 12 月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with ADVATE use in pregnant women to inform a drug-associated risk. 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.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ADVATE in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for ADVATE and any potential adverse effects on the breastfed child from ADVATE or from the underlying maternal condition.

■オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B2（2020 年 6 月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category B2)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Factor VIII deficiency is an X-chromosome linked (male) congenital disease. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of Factor VIII during pregnancy is not available. The safety of ADVATE for use in pregnant women has not been established. Physicians should balance the potential risks and only prescribe if clearly needed. Animal reproduction studies with recombinant factor VIII, including ADVATE, have not been conducted.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の「**9.7 小児等**」の項に記載はなく、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書(2018 年 12 月)	**8.4 Pediatric Use** Pharmacokinetic studies in children have demonstrated higher clearance, a shorter half-life and lower recovery of factor VIII compared to adults. [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] 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.4 Because clearance (based on per kg body weight) has been demonstrated to be higher in the pediatric population, dose adjustment or more frequent dosing based on per kg body weight may be needed in this population. [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] In the ADVATE routine prophylaxis clinical trial, 3 children aged 7 to <12 and 4 adolescents aged 12 to <16 were included in the per-protocol analysis. The reductions in annualized bleeding rate per subject per year during any prophylaxis regimen as compared to during on-demand therapy were similar among children, adolescents, and adults. [see *Clinical Studies (14)*]
英国の SPC（2020 年 4 月）	**4.4 Special warnings and precautions for use** *Paediatric population*: The listed warnings and precautions apply to both adults and children. **5.2 Pharmacokinetic properties** The safety and haemostatic efficacy of ADVATE in the paediatric population are similar to that of adult patients. Adjusted recovery and terminal half-life (t½) 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

4（1）