



血漿分画製剤
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第Ⅶ因子

薬価基準収載

バイクロット® 配合静注用 2.5mL 5mL 10mL

献血

特定生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

Byclot Combination I.V. Injection 2.5mL, 5mL, 10mL

1. 警告

エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用例では重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は治療上やむを得ない場合に限ること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性を否定できない。[8.5、10.2参照]

目次

開発の経緯	2
特徴	3
バイクロット®配合静注用2.5mL/5mL/10mLの特徴	3
製造方法	4
ウイルス安全性対策	5
溶解方法	9
製品情報(ドラッグインフォメーション)	10
1 警告	10
3 組成・性状	10
4 効能・効果	11
6 用法・用量	11
7 用法・用量に関連する注意	11
8 重要な基本的注意	12
9 特定の背景を有する患者に関する注意	14
10 相互作用	15
11 副作用	15
13 過量投与	16
14 適用上の注意	16
臨床成績	17
薬物動態	41
薬効薬理	45
安全性薬理試験及び毒性試験	52
製剤学的事項	56
取扱い上の注意	57
包装	57
関連情報	57
主要文献	58
製造販売業者及び販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	58
作成又は改訂年月日	58

開発の経緯

インヒビターを有する血友病患者の出血に対する止血治療は、インヒビターにより失活する第VIII因子や第IX因子を迂回（バイパス）する血液凝固反応により止血を達成する「バイパス療法」と血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第VIII因子又は第IX因子製剤を投与する「中和療法」とがある¹⁾。

本剤の上市以前、バイパス療法には、活性型プロトロンビン複合体製剤と遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の2種類のバイパス止血剤が使用されていた¹⁾。

一般財団法人化学及血清療法研究所（現KMバイオロジクス株式会社 以下、KMバイオロジクス）では、人血漿由来活性化第VII因子製剤（MC-7）の開発を開始し、希少疾病用医薬品の指定を受けた後、臨床試験を終了した。しかし、期待した成績が得られず、承認申請を断念した。その後、活性化第VII因子と他の凝固因子との組合せの中から活性化第VII因子の止血効果を持続させることができる組成を検討し、第X因子との併用により止血効果が持続することが明らかとなった²⁾。これらの基礎研究成績に基づき、活性化第VII因子と第X因子を混合した新規バイパス止血製剤を開発するに至った。

本剤は、国内献血由来の血漿を原料として製造した活性化第VII因子と第X因子を有効成分として1：10のたん白質重量比で含有する世界初の「乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子」である。ウイルス安全性対策として、製造工程中にウイルス除去膜ろ過（平均孔径15nm）、有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理及び65℃、96時間の乾燥加熱処理を施している。

本剤は、非出血時のインヒビター患者を対象とした第I相試験を行い、次に関節内出血時の

インヒビター患者を対象とした第II相試験を行った。更に、種々の出血時のインヒビター患者を対象とした第III相試験を行い、有効性及び安全性を検討した。なお、本剤は、2009年2月に希少疾病用医薬品の指定を受けたが、先天性血友病インヒビターに限定された指定であったため2014年3月に取り下げ、2014年5月に後天性も含む内容で再指定を受けた。2013年10月に製造販売承認申請を行い、「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」を効能又は効果として、2014年7月に承認取得した。

本剤の定期投与（出血傾向の抑制）を可能にするための適応拡大を目的として、インヒビター保有先天性血友病患者を対象とした第II／III相試験を行った。更に、第II／III相試験を終了した患者を対象として、本剤の定期投与を長期的に継続する第III相試験を行った。2021年9月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、効能又は効果を「血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制」に変更し、2022年8月に承認取得した。

2023年7月に、5mL及び10mL規格の剤形追加新規申請を行い、2024年7月に「バイクロット®配合静注用5mL」、「バイクロット®配合静注用10mL」として承認取得した。なお、「バイクロット®配合静注用5mL」、「バイクロット®配合静注用10mL」の貯法は「30℃以下で凍結を避けて保存」である。「バイクロット®配合静注用」（液量2.5mL）については、2023年6月に貯法を「30℃以下で凍結を避けて保存」とする製造販売承認事項一部変更承認申請、2024年2月に販売名を「バイクロット®配合静注用2.5mL」とする販売名変更代替新規申請を行い、それぞれ2024年6月と2024年7月に承認を取得した。

バイクロット[®] 配合静注用 2.5mL 5mL 10mL の特徴

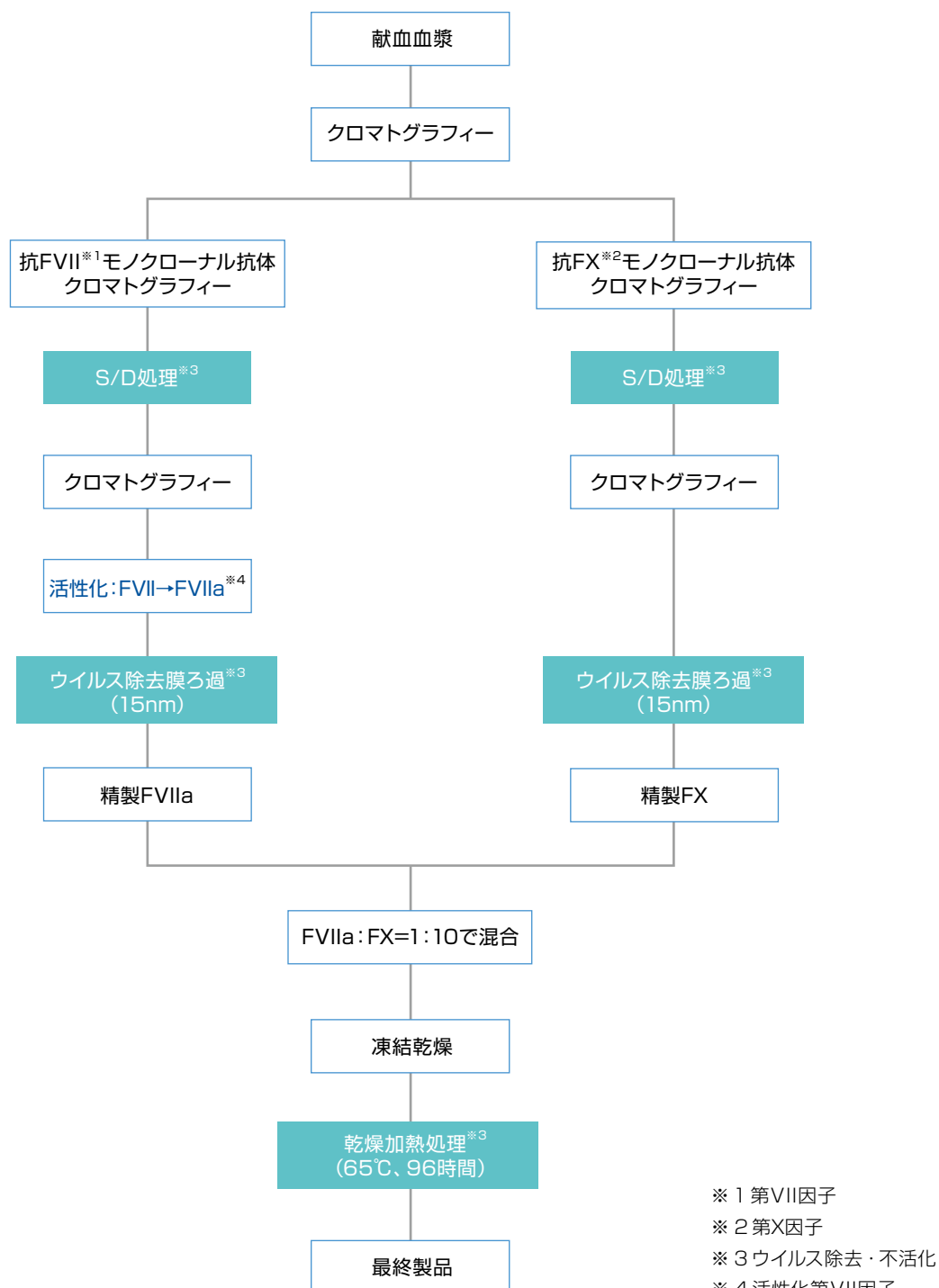
- 1 世界で初めて開発された「乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子」製剤である。
- 2 国内献血由来血漿を原料に製造している。
- 3 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。
- 4 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及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製している。
- 5 ウイルス除去・不活化を目的として、S/D処理(エンベロープウイルス)、ウイルス除去膜ろ過、65℃、96時間の乾燥加熱工程を導入している。
- 6 最終製品は、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA及びヒトパルボウイルスB19-DNAについて核酸増幅検査を実施し、検出されないことを確認している。
- 7 重大な副作用として、血栓塞栓症(頻度不明)、播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)、ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)が起こることがある。
主な副作用として、TAT増加(5%以上*)、血圧上昇(1~5%未満*)、腹痛(1~5%未満*)、発熱(1~5%未満*)、頭痛(1~5%未満*)、血中カリウム減少(1~5%未満*)、口腔ヘルペス(1~5%未満*)が起こることがある。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照

*：国内で承認時まで実施された出血時投与の臨床試験の総投与症例から算出

製造方法

■ 図：パイクロット® 配合静注用2.5mL/5mL/10mLの製造の流れ



ウイルス安全性対策

1 ウイルス安全対策について

本剤は、ウイルス等感染因子の混入を防ぐため、次のステップで安全対策を実施している。

日本赤十字血液センター

問診・採血・検査

① 問診

原材料となる献血の採取前に問診を行い、感染症罹患／既往歴、海外渡航歴、輸血／移植歴等を確認し、HIV、肝炎ウイルス、異常プリオン等感染因子の混入を制限する。

② 各種検査

ALTや抗原・抗体検査（HBs抗原、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体、抗HTLV-1抗体、梅毒トレポネーマ抗体、ヒトパルボウイルスB19抗原）を行い、各種病原体の混入リスクを低減する。

③ 核酸増幅検査（個別NAT）

個別の試験血漿でNAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA）を実施し、ウイルスの混入リスクをさらに低減する。

貯留保管

④ 貯留保管

検査に合格した血漿はすぐに使用せず、一定期間保管する。この間に、供血者自身の感染疑いが生じた場合、または血液製剤の投与によりウイルス感染の疑いが出た場合は、その供血者から採取された血漿は原料から排除される。

KMバイオロジクス

プールした
試験血漿検査

① プールした試験血漿の核酸増幅検査（NAT）

プールした試験血漿でNAT（HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施し、各ウイルスの混入リスクを低減する。

製造開始時

② 原料血漿プールの核酸増幅検査（NAT）

原料血漿投入直後にNAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施する。

S/D処理

③ S/D処理によるウイルス不活化

ウイルス除去膜（15nm）

④ ウイルス除去膜（15nm）によるウイルス除去

乾燥加熱（65℃ 96時間）

⑤ 乾燥加熱（65℃ 96時間）処理によるウイルス不活化

最終製品

⑥ 核酸増幅検査（NAT）

再度、NAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施し、最終製品において検出されないことを確認する。

2 核酸増幅検査 (NAT)

- NATは、ウイルスを構成する核酸(DNAまたはRNA)の一部を多量に増幅し、ウイルスの有無を検出する検査である。ウイルスに対する抗体が体内に産出される前に、微量のウイルスを検出しウィンドウ期^{※1}を短縮できる高感度の検査である。
- 本剤は、原料血漿、製造開始時(原料プール血漿)、最終製剤の3段階で5種のウイルス(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA及びヒトパルボウイルスB19-DNA)のNATを実施している。
- 原料血漿のNATによるスクリーニングで、製造へ投入する前の段階で感染性のある血漿の混入リスクを低減する。

※1 感染してから抗原や抗体が検出できる量になる前の期間

	原料血漿		原料プール血漿	最終製剤
	個別 ^{※2}	ミニプール		
HBV-DNA	○		○	○
HCV-RNA	○		○	○
HIV-RNA	○		○	○
HAV-RNA		○	○	○
ヒトパルボ ウイルス B19-DNA		○	○	○

※2 日本赤十字社で実施

3 ウイルスクリアランス試験

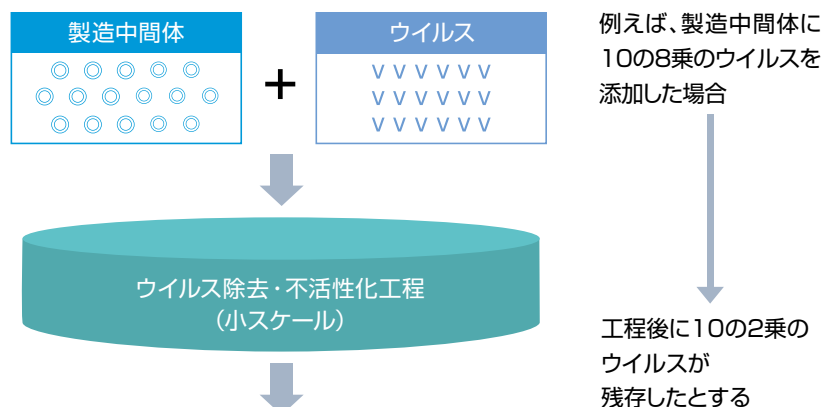
血漿分画製剤のウイルス等安全対策の1つに製造工程におけるウイルスの除去及び不活化があるが、この除去及び不活化の効果を評価する試験をウイルススクリアランス試験という。

実験室において、対象となる工程を縮小した模擬工程に実際にウイルスを添加し、どの程度のウイルスが除去や不活化されるのかを評価する。算出されたウイルスの減少値を対数で表したものをウイルススクリアランス指数という。

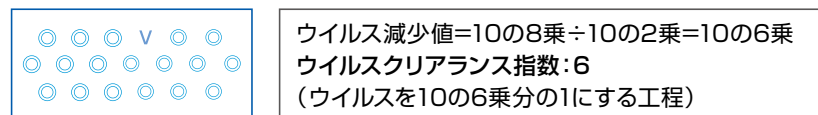
個々の製造工程で得られたウイルススクリアランス指数を合計したものを総ウイルススクリアランス指数という。

■ 試験実施例

【工程前】



【工程後】



本邦では、血漿分画製剤のウイルス安全対策に関して以下の通知が出されている。

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月07日)(薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号)(厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知)

■ 以下本文より一部抜粋

1. 血漿分画製剤(以下「製剤」という。)の製造前には、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省令第210号)第2の2の(6)の規定に則り、その原血漿について、ウイルス(HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。)のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2. 副作用等の報告（薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNAT※により陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（ $\log_{10}$ 値）で表したものをいう。以下同じ。）が9以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。

3. 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

(1) ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和31年法律第160号）の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2) 原料のプールを製造した際の検査

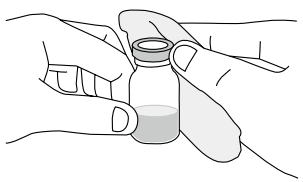
原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mLの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

KMバイオロジクス株式会社の血漿分画製剤は上記の通知に対応し、核酸増幅検査（NAT）、ウイルスクリアランス試験を実施している。本剤は、HBV、HCVのモデルウイルスとHIVに対して、総ウイルスクリアランス指数9以上を満たしているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

※現在、日本赤十字社ではプールを実施せずドナー1人ごとに調べる個別NATを実施している。

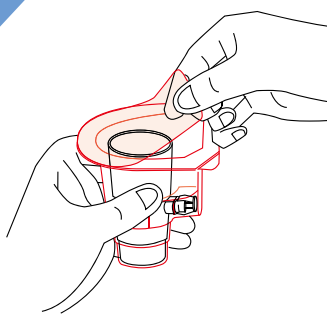
溶解方法

1



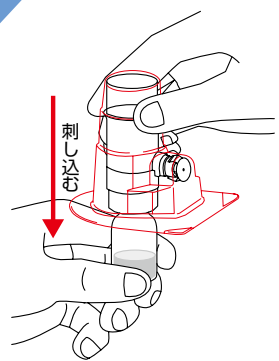
キャップを外し、アルコール綿で溶剤バイアルと薬剤バイアルのゴム栓を消毒する。

2



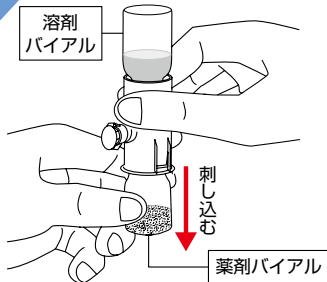
溶解液注入針を開封する（中身は取り出さない）。

3



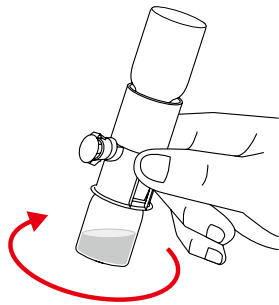
ケースに入れたまま溶解液注入針の青色の方を溶剤バイアルにしっかりと刺し込む。

4



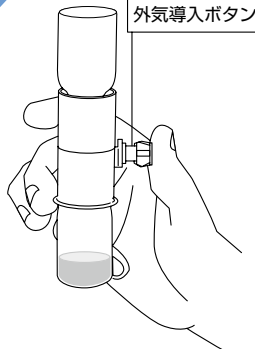
溶解液注入針を刺した溶剤バイアルを逆さまにし、溶解液注入針のピンク色の方を薬剤バイアルにしっかりと刺し込み、溶剤を薬剤バイアルに移注する。

5



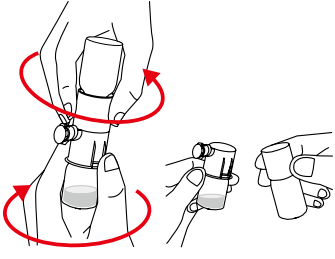
バイアルをゆっくり振盪し、薬剤を完全に溶解する。

6



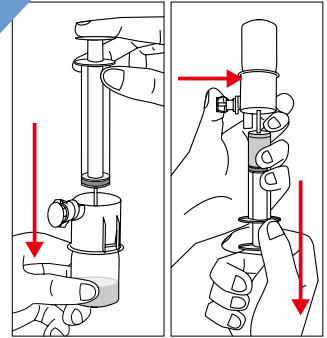
溶解液注入針の側面の外気導入ボタンを約5秒間押して、真空状態を解除する。

7



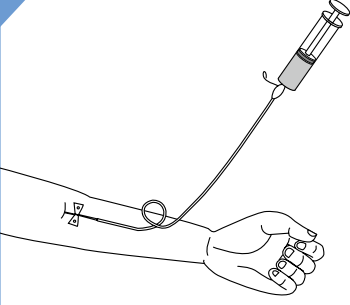
溶解液注入針の上下を両手でつまんで左右にひねり、真ん中から切り離す。

8



薬剤バイアルに注射器を取り付ける。逆さまにし、**外気導入ボタンを押しながら**薬液を抜取る。

9



必要本数分を溶解して1本の注射器にまとめ、翼状針又は注射針を取り付け静脈内に注射する。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2025年2月改訂(第2版)

「警告を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1 警告

1. 警告

エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、活性型血液凝固第IX因子及び血液凝固第X因子を含む、活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用例では重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は治療上やむを得ない場合に限ること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性を否定できない。[8.5、10.2参照]

3 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中の組成は下記のとおりである^{注)}。

販売名		バイクロット配合静注用		
		2.5mL	5mL	10mL
有効成分	活性化人血液凝固第VII因子	1.56mg	3.12mg	6.24mg
	人血液凝固第X因子	15.6mg	31.2mg	62.4mg
添 加 剤	人血清アルブミン	52mg	104mg	208mg
	人アンチトロンビンIII	2.6国際単位	5.2国際単位	10.4国際単位
	精製白糖	78mg	156mg	312mg
	ポリソルベート80	0.13mg	0.26mg	0.52mg
	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH調節剤			
添付溶剤	日本薬局方注射用水	2.5mL	5mL	10mL

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、各規格1バイアルから活性化人血液凝固第VII因子及び人血液凝固第X因子を下表に示す量を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、活性化人血液凝固第VII因子は0.6mg/mL、人血液凝固第X因子は6mg/mLとなる。

	2.5mL製剤	5mL製剤	10mL製剤
活性化人血液凝固第VII因子	1.5mg	3.0mg	6.0mg
人血液凝固第X因子	15mg	30mg	60mg

本剤の有効成分である活性化人血液凝固第VII因子及び人血液凝固第X因子、添加剤の人血清アルブミン及び人アンチトロンビンIIIは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。

本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナル抗体及びブタ由来成分(ヘパリンナトリウム)を使用している。

3.2 製剤の性状

性 状	本剤は、白色又は淡黄色の乾燥製剤であり、添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。
pH	5.4～5.9
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4 効能・効果

血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血傾向の抑制

6 用法・用量

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。

出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120 μ gを投与する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180 μ gを超えないこととする。

定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり1回60～120 μ gを1～2日おきに投与する。

7 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解して、活性化人血液凝固第VII因子として0.6mg/mLの濃度とした後、必要量を投与すること。

7.2 出血時に投与する場合の注意

7.2.1 初回投与から36時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。

7.2.2 追加投与は1回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第X因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。

7.2.3 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48時間以上あけること。

7.3 定期的に投与する場合の注意

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から48時間以上の間隔をおくことを目安とする。

8 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療での本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者及び家族に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後のS/D処理及びウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃、96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 マウスたん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。[9.1.5参照]

- 8.4** 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。
- 8.5** エミシズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体)製剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ(遺伝子組換え)の併用例では血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれを否定できないため、以下の事項に注意すること。[1、10.2参照]
- 8.5.1** エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びエミシズマブ(遺伝子組換え)の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.5.2** エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中止後6ヵ月間は、8.5.1と同じ対応をとること。
- 8.6** 重度の出血に対して使用する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。
- 8.7** 手術時における本剤の使用経験はないので、使用する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。
- 8.8** 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血及び定期投与を対象とする。在宅自己注射は、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際は、使用方法等の患者教育を十分に実施し、在宅にて適切に治療ができることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤により発現する可能性のある副作用等について十分説明すること。自己注射後、異常が認められた場合や効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。自己注射の継続が困難な場合は、医療機関において医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 播種性血管内凝固 (DIC) 患者及びDICを起こしやすいとされている患者

(大手術後、重症の肝疾患、溶血性貧血等)

DICの悪化又はDIC誘発のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 溶血性・失血性貧血等の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.3 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 マウスたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

観察を十分に行うこと。[8.3参照]

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場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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、生理機能が低下している。

10 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗線溶剤 トランエキサム酸 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。
エミシズマブ(遺伝子組換え) [1.、8.5参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間の出血に対してやむを得ず本剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	本剤に含まれる血液凝固第Ⅹ因子がエミシズマブ(遺伝子組換え)による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

11 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(頻度不明)

動脈血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等)、静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等)が起こることがある。

11.1.2 DIC(頻度不明)

血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	1%～5%未満 ^{注)}
循環器		血圧上昇
消化器		腹痛
血液	TAT増加	
その他		発熱、頭痛、血中カリウム減少、口腔ヘルペス

注) 国内で承認時までに実施された出血時投与の臨床試験の総投与症例から算出

13 過量投与

本剤を過量投与した場合、血栓形成を誘発する可能性を否定できない。

14 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。
- 14.1.2 他の製剤と混合しないこと。
- 14.1.3 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。
- 14.1.4 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。
- 14.1.5 溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。
- 14.1.6 【溶解方法】に従って溶解すること。

14.2 薬剤交付時の注意

- 14.2.1 子どもによる誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 14.2.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。
- 14.2.3 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

臨床成績

1. 出血時投与

1-1. 国内第III相試験(MC710-03試験)³⁾

3) 承認時評価資料：国内第III相試験

■ 試験概要

多施設共同非盲検非対照試験

- **目的**：血友病インヒビター患者を対象とし、出血時に本剤を投与した際の有効性及び安全性を確認する。
- **対象**：12歳以上65歳以下の種々の出血*時の男性先天性血友病インヒビター患者
- **症例数（評価例数）**：14例（21出血エピソード）
* 関節内出血（肩、肘、手、膝、足関節）、筋肉内出血（上腕、前腕、大腿、下腿）、皮下血腫、鼻出血（バイパス止血剤の使用が必要となる多量の鼻出血）、ただし、重篤な出血（頭蓋内出血、骨折時の出血、腸腰筋出血、評価上不適当な出血）の合併を除く
- **方法**：静脈内投与。初回投与は、出血の症状に応じて60又は120 μ g/kgとし、必要に応じて、初回投与の8～12時間後に追加投与（1回）を可能とする。追加用量は総投与量180 μ g/kgを超えない量とする。
- **主要評価項目**：最終投与終了8時間後（初回投与のみの場合は、初回投与終了8時間後、追加投与を行う場合は、追加投与終了8時間後）の止血効果

止血効果判定法

判定	閉鎖性出血 ^{a)} の基準	鼻出血の基準
著効	疼痛の消失及び出血の客観的徴候 ^{b)} （腫脹又は関節可動性）の明らかな改善が得られた	ほとんど又は完全に止血した
有効	以下のいずれかの効果が得られた場合 ① 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の改善 ② 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の軽度改善 ③ 疼痛の軽度改善及び出血の客観的徴候の改善 ④ 疼痛の消失又は改善はみられたが、客観的徴候は初回投与前と変わらなかった	出血は明らかに減少した
やや有効	疼痛及び出血の客観的徴候の軽度の改善が得られた	出血はわずかに減少した
無効	疼痛及び出血の客観的徴候の症状は初回投与前と変わらなかった、又はそれらが悪化した ^{c)}	不変又は悪化した

a) 関節内出血（肩、肘、手、膝、足）、筋肉内出血（上腕、前腕、大腿、下腿）、皮下血腫

b) 筋肉内出血及び皮下血腫の客観的徴候は、腫脹で判定した

c) 止血効果不十分のため併用禁止薬を使用した場合、その後の止血効果判定は「無効」とした

● 副次評価項目：

- 1) 出血部位ごとの本剤の止血効果
- 2) 評価時点ごとの本剤の止血効果
- 3) 経時的な疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度(下表)

改善度判定表

改善度	疼痛 (被験者の主観評価に基づく医師の評価)	腫脹及び関節可動性 (医師の評価)
I	消失した	初回投与前より明らかに改善した
II	初回投与前より改善した	初回投与前より改善した
III	初回投与前より軽度改善した	初回投与前より軽度改善した
IV	初回投与前と変わらなかった	初回投与前と変わらなかった
V	初回投与前より悪化した	初回投与前より悪化した

- 4) 経時的なVAS、膝関節周囲径、筋肉周囲径及びROM

● 安全性：

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値

● 解析計画：

・ 主要評価項目

最終投与終了8時間後の本剤の止血効果

最終投与終了8時間後の本剤の止血効果判定の水準の頻度及びその構成割合を集計し、その有効率及び両側95%信頼区間を算出する。

・ 副次評価項目

- 1) 出血部位ごとの本剤の止血効果

出血部位ごとの、最終投与終了8時間後の本剤の止血効果判定の水準の頻度及びその構成割合を集計し、その有効率及び両側95%信頼区間を算出する。

- 2) 評価時点ごとの本剤の止血効果

初回投与終了8時間後、初回投与終了24時間後又は追加投与終了8時間後の止血効果判定の水準の頻度及びその構成割合を集計し、その有効率及び両側95%信頼区間を算出する。

3) 経時的な疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度

評価時点ごとの疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度判定の水準の頻度及びその構成割合を集計する。

4) 経時的なVAS、膝関節周囲径、筋肉周囲径及びROM

測定時点ごとのVASの記述統計量を算出し、初回投与前からの測定時点の変化の記述統計量及びその両側95%信頼区間を算出する。次に、初回投与前から測定時点の変化について規定された水準の頻度及びその構成割合を算出する。膝関節周囲径、筋肉周囲径、ROMも同様に算出する。

• 安全性

1) 有害事象

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象、重症度の高い有害事象 (Grade 3 以上) について、被験者ごと及びエピソードごとに、発現件数、発現例数及び発現率を集計する。有害事象は、事象名別の発現件数、発現例数及び発現率を集計し、さらに、重症度別の発現件数、発現例数及び発現率を集計する。また、副作用についても、同様に集計する。

有害事象の本剤の因果関係の判定基準

因果関係	定義
1. 関連なし	本剤投与と時間的に相関関係がないと考えられる場合、又は本剤に関連ないとする十分な情報があり、因果関係が否定できる場合
2. 関連なしとも言えない	本剤投与と時間的に明白な相関関係があり被験者の既往又は環境因子などの本剤以外の要因も推定されるが、本剤の薬理作用や同種同効品での報告などから推察されるなど本剤による可能性も否定できない場合
3. 多分関連あり	本剤投与と時間的に明白な相関関係があり本剤の薬理作用から予想される反応を示し、かつ被験者の既往及び環境因子などの要因が否定され、本剤との関連性が否定できない場合
4. 明らかに関連あり	本剤投与と時間的に明白な相関関係があり、薬理作用などの既知の情報から因果関係が推測され、かつ本剤以外の要因が完全に否定される場合

有害事象の重症度の判定基準

重症度の評価基準：「CTCAE v4.0 日本語版JCOG/JSCO 版」の基準を参考に重症度を判定する。「CTCAE v4.0 日本語版JCOG/JSCO 版」に記載のない有害事象は、下表の定義に基づき判定する。

程度	基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又症状がない画像所見異常検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療・局所的治療・非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院 ^[a] や侵襲的治療・IVR ^[b] ・輸血・治療的内視鏡・手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能・動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かすもの、代謝性・心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置(緊急IVR・治療的内視鏡・手術など)を要する

[a] 「入院」とは、医療機関に一泊以上 (over stay) することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験担当医師が判断する。

[b] Interventional Radiology

2) 臨床検査値

血液学的検査、生化学的検査、TAT、F1+2、フィブリノゲン及びD ダイマーは、エピソードごと及び投与の組合せごとについて、各検査時点の臨床検査値の記述統計量に加え、初回投与前からの変化についても記述統計量を算出する。ウイルス学的検査及び血清学的検査は、検査時点ごとの各カテゴリの頻度及びその構成割合を集計する。また、ウイルス学的検査は初回投与終了24時間後から初回投与終了12週間後の変化について、血清学的検査は初回投与前から初回投与終了12週間後の変化について、頻度及びその構成割合を集計する。

■ 患者背景

男性先天性血友病インヒビター患者14例(21出血エピソード)が対象となった。

例	血友病型	インヒビター力価 ^{a)} (BU/mL)	年齢 (歳)	出血 エピソード数	出血部位	重症度
1	A	3.2	平均23.4±8.3	1	筋肉内出血	軽度
2	B	<0.5*		1	関節内出血	中等度
3	B	31.2		1	関節内出血	中等度
4	B	119		1	皮下血腫	軽度
5	A	281		1	関節内出血	中等度
6	A	106		1	関節内出血	中等度
7	A	10.5		1	関節内出血	軽度
8	A	46.0		1	筋肉内出血	中等度
9	B	25.7		1	関節内出血	重度
10	A	3.1		1	皮下血腫	軽度
11	A	4.3		1	関節内出血	中等度
12	B	3.0		1	筋肉内出血	軽度
13	A	169		4	関節内出血 関節内出血 関節内出血 関節内出血	軽度 中等度 中等度 中等度
14	B	1.5		5	関節内出血 関節内出血 関節内出血 関節内出血 関節内出血	軽度 中等度 中等度 中等度 中等度

a) 血友病AはFVIIIインヒビター力価、血友病BはFIXインヒビター力価。

* : FIX力価が検出限界未満であったが、過去にインヒビター診断歴があり、バイパス止血製剤で止血管理を行っていることを確認

■ 主要評価項目**最終投与8時間後の止血効果**

最終投与終了8時間後の有効率(著効+有効の割合)は、19/21(90.5%)であった。

出血 エピソード数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)	95%CI
21	3	16	0	2	19/21(90.5)	69.6, 98.8

■ 副次評価項目

副次評価項目については承認時評価資料：平成26年6月10日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしていない。

■ 安全性**1) 有害事象**

死亡又は死亡につながる恐れのある有害事象はなかった。副作用は14例(のべ21出血エピソード)中1出血エピソードに認められ、その内訳は血中カリウム減少が4.8%(1/21出血エピソード)であったが、12日後に回復した。

有害事象一覧

用量の 組合せ ^[a]	有害事象名	発現 時期 ^[b]	持続 日数	処置	重篤度	重症度	転帰	因果 関係
60	血管穿刺部位 出血	1	0	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	皮下出血	5	1	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	出血	5	3	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	皮下出血	7	1	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
120	鼻咽頭炎	4	1	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	出血性関節症	5	10	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	血中カリウム 減少	1	12	なし	非重篤	Grade1	回復	関連ないとも 言えない
	関節腫脹	2	3	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	出血性関節症	6	6	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	皮下出血	2	13	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	出血性関節症	5	10	あり	重篤 ^[c]	Grade3	回復	関連なし
	出血性関節症	6	9	あり	重篤 ^[c]	Grade3	回復	関連なし
60/60	出血性関節症	1	4	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
120/60	筋肉痛	5	0	あり	非重篤	Grade1	回復	関連なし
	出血性関節症	6	2	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	腹痛	4	0	なし	非重篤	Grade1	回復	関連なし
	筋肉内出血	5	2	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし
	出血性関節症	4	1	あり	非重篤	Grade2	回復	関連なし

[a] 用量の組合せは、初回用量／追加用量(μg/kg)を示した。

[b] 初回投与後日数を示した。

[c] 入院又は入院期間の延長

副作用の内容

	有害事象名	発現件数（発現例数、発現率）	
		投与被験者ごと ^[a] (投与被験者数= 14)	エピソードごと ^[b] (エピソード数= 21)
総合計		1 (1, 7.1)	1 (1, 4.8)
臨床検査	合計	1 (1, 7.1)	1 (1, 4.8)
	血中カリウム減少	1 (1, 7.1)	1 (1, 4.8)

[a] 数値は、発現件数（発現者数、発現率％）を示した。

[b] 数値は、発現件数（発現エピソード数、発現率％）を示した。

2) 臨床検査値については承認時評価資料：平成26年6月10日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしていない。

1-2. 国内第II相試験(探索的試験)(MC710-02試験)⁴⁾

4) 承認時評価資料：国内第II相試験

■ 試験概要

多施設共同非盲検非対照試験

- **目的：** 関節出血時の血友病インヒビター患者を対象とし、本剤を単回投与した際の有効性及び安全性を確認し、臨床用量の範囲を探索的に検討する。また、出血時の薬物動態の情報を取得する。
- **対象：** 16歳以上65歳以下の関節内出血(軽度～中等度)時の男性先天性血友病インヒビター患者
- **症例数(評価例数)：** 6例(9出血エピソード)
- **方法：** 出血から3時間以内に本剤を60又は120 μ g/kg単回静脈内投与
- **主要評価項目：** 止血効果判定法(MC710-03試験に準じる)に基づく、投与終了8時間後の本剤の止血効果「著効」又は「有効」を有効例とする。
- **副次評価項目：**
 - 1) 投与終了4時間後の本剤の止血効果
 - 2) 改善度の判定(疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度)
改善度判定表(MC710-03試験に準じる)に従って、疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度の評価を行う。
 - 3) 測定値の評価(VAS、膝関節周囲径及びROM)
 - 4) PDパラメータの経時変化(APTT、PT、凝固波形、トロンビン産生試験)
- **安全性**
 - 1) 有害事象
有害事象の本剤との因果関係の判定及び有害事象の重症度の判定は、MC710-03試験に準じる。
 - 2) 臨床検査値
- **解析計画：**
 - ・ **主要評価項目**
投与終了8時間後の本剤の止血効果
投与終了8時間後の有効例の有無を投与群ごとに集計する。
 - ・ **副次評価項目**
 - 1) 評価時点ごとの本剤の止血効果
 - ・ 投与終了8時間後の止血効果判定の水準の頻度を投与群ごとに集計する。
 - ・ 投与終了4時間後の有効例の有無を投与群ごとに集計する。
 - ・ 投与終了4時間後の止血効果判定の水準の頻度を投与群ごとに集計する。

2) 経時的な疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度

評価時点ごとの疼痛、腫脹及び関節可動性の改善度判定の水準の頻度を投与群ごとに集計する。

3) 経時的なVAS、膝関節周囲径及びROM

測定時点ごとのVASの実測値の記述統計量を算出し、ベースラインからの測定時点の変化の記述統計量及びその両側95%信頼区間を算出する。次に、ベースラインから測定時点の変化について規定した水準の頻度を算出する。膝関節周囲径、ROMも同様に算出する。

4) PDパラメータの本剤用量依存性

PDパラメータについて、本剤用量に関連した変化の有無を、個体を変量効果、用量及び測定時間を母数効果とした混合効果モデルにより探索的に解析する。

• 安全性

1) 有害事象

有害事象は、発現件数、被験者数及び発現率を投与群ごとに集計する。また、事象名別及び重症度別に、発現件数、被験者数及び発現率を投与群ごとに集計する。副作用についても、同様の集計を行う。

2) 臨床検査値

臨床検査値が計量値の場合は、各測定時点の評価項目の記述統計量に加え、被験者ごとのベースラインからの変化についても記述統計量を算出する。評価項目が順序カテゴリカルデータの場合は、測定時点ごとの各カテゴリの頻度及び全体に占める割合を集計し、被験者ごとのベースラインからの変化についても頻度及び全体に占める割合を集計する。

重症度の評価基準：「CTCAE v3.0 日本語版 JCOG/JSCO版」の基準を参考に治験担当医師が判定する。

■ 患者背景

関節内出血（軽度～中等度）時の男性先天性血友病インヒビター患者6例（9出血エピソード）が対象となった。

投与量	出血エピソード数	血友病型	インヒビター力価 ^{a)} (BU/mL)	平均年齢 (歳)	重症度
60 μ g/kg	1	A	8.0	23.6 $\pm$ 9.1	軽度
	2	B	40.6		軽度
	3	A	60.5		軽度
	4	B	2.6		軽度
	5	B	3.2		軽度
120 μ g/kg	1	A	3.0	30.3 $\pm$ 12.5	軽度
	2	A	44.2		中等度
	3	B	23.1		軽度
	4	B	3.0		軽度

a) 血友病AはFVIIIインヒビター力価、血友病BはFIXインヒビター力価。

■ 主要評価項目

投与終了後の本剤の止血効果

● 主要評価項目

投与終了8時間後の有効出血エピソード数は7/9であった。

投与後時間	投与量	出血エピソード数	止血効果判定				有効出血エピソード数
			著効	有効	やや有効	無効	
8時間	60 μ g/kg	5	1	4	0	0	7/9
	120 μ g/kg	4	1	1	2	0	

■ 副次評価項目

承認時評価資料：平成26年6月10日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしていない。

■ 安全性

1) 有害事象

死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象及び重症度の高い有害事象(Grade 3以上)は認められなかった。

副作用は6例(のべ9出血エピソード)中1例に2件認められた。その内訳は血圧上昇、発熱が各11.1%(1/9出血エピソード)あったが、翌日に回復した。

有害事象一覧

用量	有害事象名 (PT)	発現時期 ^[a] 投与後 X 日	持続 日数	処置	重篤度	重症度	転帰	因果 関係
60 μ g/kg	腹部膨満	6	1	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	関節痛	1	8	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	関節痛	6	1	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	鼻出血	7	0	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	血圧上昇	0 $\geq$ 2h	1	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連ないとも言えない
	発熱	0 $\geq$ 7h	1	なし	非重篤	Grade 1	回復	関連ないとも言えない
120 μ g/kg	関節痛	3	5	あり	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	異常感	2	2	あり	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	出血性関節症	2	4	あり	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	筋肉痛	2	4	あり	非重篤	Grade 1	回復	関連なし
	筋肉痛	2	4	あり	非重篤	Grade 1	回復	関連なし

[a] $\geq$ 2h:2時間以上3時間未満、 $\geq$ 7h:7時間以上8時間未満

副作用の内容

	有害事象名（PT）	発現件数（発現例数、発現率） ^[a]		
		60μg/kg (n = 5)	120μg/kg (n = 4)	合計 (n = 9)
総合計		2（1, 20.0）	0	2（1, 11.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1（1, 20.0）	0	1（1, 11.1）
	発熱	1（1, 20.0）	0	1（1, 11.1）
臨床検査	合計	1（1, 20.0）	0	1（1, 11.1）
	血圧上昇	1（1, 20.0）	0	1（1, 11.1）

[a]数値は、発現件数(発現例数, 発現率%)を示した。

2) 臨床検査値については、承認時評価資料：平成26年6月10日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしていない。

2. 定期投与

2-1. 国内第II/III相試験〔探索的試験〕(2-305P2/3試験)⁵⁾

5) 承認時評価資料：国内第II/III相試験

■試験概要

多施設共同非盲検前向き自己対照試験

- **目的**：本剤の定期投与の有効性及び安全性を自己対照の現行療法と比較する。
- **対象**：インヒビターを保有する先天性血友病患者
- **症例数(評価例数)**：11例
- **方法**：現行療法(各被験者が定期投与開始前に行っていたバイパス止血製剤の治療法)を24週間実施後、本剤を24週間定期投与(1～2日おきに活性化人血液凝固第VII因子として、1回60～120 μ g/kgを投与)
- **主要評価項目**：現行療法期間と定期療法期間におけるバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの年換算出血率(以下、ABR*)を被験者ごとに比較する。

*ABR = (評価期間中の出血エピソード数)/(評価期間の総日数)× 365.25

●副次評価項目：

- 1) 被験者を現行療法の種類(出血時投与、aPCC定期投与、予備的投与)ごとに分類した部分集団の、バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量
- 2) 被験者を血友病Aと血友病Bに分類した部分集団の、バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量
- 3) 被験者を現行療法期間のABR(12以上、12未満)により分類した部分集団の、バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量
- 4) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの出血部位ごとのABR
- 5) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードに対する止血までの治療時間の記述統計量
- 6) 各被験者のHRQoL(Haem-A-QoL：18歳以上、Haemo-QoL-SF II：8歳～17歳)及び健康状態(EQ-5D-5Lスコア及びEQ-VAS：12歳以上)

●安全性：

- 1) 有害事象
現行療法期間及び定期療法期間に発現した全ての有害事象を比較する。ただし、出血及び出血の随伴症状(あるいは出血に起因する症状)は有害事象としないこととする。
- 2) 臨床検査項目

● 解析計画：

・ 主要評価項目

現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRを被験者ごとに比較する。

・ 副次評価項目

1) 被験者を現行療法の種類(出血時投与、aPCC定期投与、予備的投与)ごとに分類し、現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量を算出して比較する。

2) 被験者を血友病AとBに分類し、現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量を算出して比較する。さらに、現行療法の種類に分類して比較する。

3) 被験者を現行療法期間のABR(12以上、12未満)により分類し、現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRの記述統計量を算出して比較する。さらに、現行療法の種類に分類して比較する。

4) 出血部位ごとに現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRを算出し、被験者ごとに比較する。

5) 現行療法期間と定期療法期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの止血までの治療時間の記述統計量を算出して、被験者ごとに比較する。

6) 現行療法期間と定期療法期間のHRQoL(Haem-A-QoL:18歳以上、Haemo-QoL-SF II:8歳~17歳)及び健康状態(EQ-5D-5Lスコア及びEQ-VAS:12歳以上)を被験者ごとに比較する。

・ 安全性

1) 有害事象

現行療法期間と定期療法期間の有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象、重症度の高い有害事象(Grade 3)について、発現件数、発現例数及び発現割合を集計し、比較する。

さらに、有害事象の事象名別(MedDRA/Jに準拠)の発現件数、発現例数及び発現割合を集計する。

被験者ごとに、現行療法期間と定期療法期間の有害事象、副作用の発現件数、有害事象及び副作用それぞれの重症度別(Grade 1~3)の発現件数を集計し、比較する。

2) 臨床検査項目

血液学的検査、生化学的検査、凝固・線溶系検査は、現行療法期間と定期療法期間の各測定時点の臨床検査値の記述統計量を比較する。

■患者背景

3歳以上47歳以下のインヒビターを保有する先天性血友病患者11例(男性、血友病B)が対象となった。

被験者	現行療法期間の 初回来院日の 年齢 (歳)	病型	現行療法の種類 * ¹	現行療法期間に治 療を要した出血エ ピソードの ABR
1	29	血友病 B	出血時投与	27.1
2	28	血友病 B	出血時投与	21.6
3	30	血友病 B	aPCC 定期投与	6.3
4	47	血友病 B	予備的投与 * ²	34.4
5	4	血友病 B	予備的投与	17.3
6	4	血友病 B	予備的投与	15.4
7	11	血友病 B	予備的投与	13.0
8	3	血友病 B	予備的投与	10.8
9	5	血友病 B	予備的投与	10.4
10	19	血友病 B	予備的投与	6.5
11	30	血友病 B	予備的投与	2.3

ABR：(評価期間中の出血エピソード数/評価期間の総日数) × 365.25

*1 現行療法の種類：変更があった場合は、投与期間が最も長い種類

*2 予備的投与は、運動等の活動前にバイパス止血製剤を投与することを指す

■主要評価項目

バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの ABR

参加した11例中9例(81.8%)の被験者で現行療法期間のABRと定期療法期間のABRとを比較したときのABR比は1を下回った。

11例中2例(18.2%)では、現行療法期間のABRと定期療法期間のABRとを比較したときのABR比が1を上回り、2.53と3.77であった。

解析対象：有効性解析対象集団

被験者	現行療法の種類	ABR		ABR 比
		現行療法期間	定期療法期間	
1	出血時投与	27.1	0.0	0.00
2	出血時投与	21.6	6.2	0.29
3	aPCC 定期投与	6.3	2.2	0.35
4	予備的投与	34.4	0.0	0.00
5	予備的投与	17.3	10.4	0.60
6	予備的投与	15.4	38.9	2.53
7	予備的投与	13.0	0.0	0.00
8	予備的投与	10.8	4.3	0.40
9	予備的投与	10.4	2.2	0.21
10	予備的投与	6.5	2.1	0.33
11	予備的投与	2.3	8.5	3.77

ABR 比：定期療法期間の ABR / 現行療法期間の ABR

■副次評価項目

1) バイパス止血剤による治療を要した出血エピソードの ABR(現行療法の種類、サブグループ解析)

現行療法が出血時投与の場合、現行療法期間と定期療法期間のABR比(中央値)は0.14、他剤定期投与のABR比(中央値)は0.35、予備的投与のABR比(中央値)は0.37であった。

解析対象：有効性解析対象集団

現行療法の種類	項目		バイパス止血剤による治療を要した出血エピソード					
			被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
出血時投与	ABR	現行療法期間	2	24.3	3.8	21.6	24.3	27.1
		定期療法期間	2	3.1	4.4	0.0	3.1	6.2
	ABR 比		2	0.14	0.20	0.00	0.14	0.29
aPCC 定期投与	ABR	現行療法期間	1	6.3	—	6.3	6.3	6.3
		定期療法期間	1	2.2	—	2.2	2.2	2.2
	ABR 比		1	0.35	—	0.35	0.35	0.35
予備的投与	ABR	現行療法期間	8	13.8	9.6	2.3	11.9	34.4
		定期療法期間	8	8.3	12.9	0.0	3.2	38.9
	ABR 比		8	0.98	1.39	0.00	0.37	3.77

2)は被験者に血友病Aがいなかったため、実施されなかった。

3) バイパス止血剤による治療を要した出血エピソードの ABR(現行療法期間の ABR 区分、サブグループ解析)

現行療法期間のABR区分が12未満のABR比(中央値)は0.35、12以上のABR比(中央値)は0.14であった。

解析対象：有効性解析対象集団

現行療法期間の治療を要した出血エピソードの ABR 区分	項目		バイパス止血剤による治療を要した出血エピソード					
			被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
12 未満	ABR	現行療法期間	5	7.3	3.5	2.3	6.5	10.8
		定期療法期間	5	3.9	2.7	2.1	2.2	8.5
	ABR 比		5	1.01	1.54	0.21	0.35	3.77
12 以上	ABR	現行療法期間	6	21.5	8.1	13.0	19.5	34.4
		定期療法期間	6	9.3	15.1	0.0	3.1	38.9
	ABR 比		6	0.57	0.99	0.00	0.14	2.53

4) バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの ABR(出血部位)

各被験者の出血部位ごとの現行療法期間のABRと定期療法期間のABRを比較した結果は、下表のとおりであった。

解析対象：有効性解析対象集団

被験者	出血部位	バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソード						
		現行療法期間			定期療法期間			ABR 比
		総日数	出血エピソード数	ABR	総日数	出血エピソード数	ABR	
1	関節内	162	8	18.0	169	0	0.0	0.00
	筋肉内	162	3	6.8	169	0	0.0	0.00
	血尿	162	1	2.3	169	0	0.0	0.00
2	関節内	169	6	13.0	176	3	6.2	0.48
	筋肉内	169	4	8.6	176	0	0.0	0.00
3	関節内	174	3	6.3	164	0	0.0	0.00
	筋肉内	174	0	0.0	164	1	2.2	—
4	関節内	170	6	12.9	167	0	0.0	0.00
	筋肉内	170	6	12.9	167	0	0.0	0.00
	皮下	170	4	8.6	167	0	0.0	0.00
5	皮下	169	7	15.1	176	2	4.2	0.27
	関節内	169	1	2.2	176	3	6.2	2.88
6	皮下	166	4	8.8	169	5	10.8	1.23
	筋肉内	166	2	4.4	169	4	8.6	1.96
	その他	166	1	2.2	169	0	0.0	0.00
	関節内	166	0	0.0	169	9	19.5	—
7	口腔内	169	4	8.6	163	0	0.0	0.00
	皮下	169	1	2.2	163	0	0.0	0.00
	鼻	169	1	2.2	163	0	0.0	0.00
8	関節内	169	2	4.3	169	1	2.2	0.50
	筋肉内	169	2	4.3	169	1	2.2	0.50
	皮下	169	1	2.2	169	0	0.0	0.00
9	皮下	175	3	6.3	169	0	0.0	0.00
	外傷	175	2	4.2	169	0	0.0	0.00
	関節内	175	0	0.0	169	1	2.2	—
10	関節内	169	3	6.5	170	1	2.1	0.33
11	関節内	162	1	2.3	172	4	8.5	3.77

5)、6)は、承認時評価資料：令和4年6月27日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしなかった。

■安全性

1) 有害事象

有害事象として現行療法期間、定期療法期間でそれぞれ11例中8例(72.7%)に認められた。有害事象による死亡例はなく、死亡以外の重篤な有害事象は、現行療法期間で血管デバイス感染1例(9.1%)、定期療法期間で肘部管症候群1例(9.1%)であった。有害事象のうち、複数例に発現した事象は上咽頭炎で、現行療法期間で5例(45.5%)、定期療法期間で4例(36.4%)であった。

副作用は、定期療法期間で11例中1例に1件(9.1%)認められ、その内訳は血中フィブリノゲン減少であった。

有害事象の発現割合

基本語	現行療法期間（11例）			定期療法期間（11例）		
	例数	%	件数	例数	%	件数
乗物酔い	1	9.1	1	0	0.0	0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	1	9.1	1
腹痛	1	9.1	1	0	0.0	0
便秘	0	0.0	0	1	9.1	1
齲歯	0	0.0	0	1	9.1	1
下痢	1	9.1	1	0	0.0	0
腸炎	1	9.1	1	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	1	9.1	1
嘔吐	1	9.1	1	1	9.1	1
発熱	0	0.0	0	1	9.1	1
結膜炎	1	9.1	1	0	0.0	0
麦粒腫	1	9.1	1	0	0.0	0
インフルエンザ	1	9.1	1	0	0.0	0
上咽頭炎	5	45.5	8	4	36.4	4
中耳炎	0	0.0	0	1	9.1	1
鼻炎	0	0.0	0	1	9.1	1
副鼻腔炎	1	9.1	1	0	0.0	0
血管デバイス感染	1	9.1	1	0	0.0	0
靱帯捻挫	0	0.0	0	1	9.1	1
血中フィブリノゲン減少	0	0.0	0	1	9.1	1
関節過伸展	1	9.1	1	0	0.0	0
皮膚乳頭腫	1	9.1	1	0	0.0	0
肘部管症候群	0	0.0	0	1	9.1	1
不眠症	1	9.1	3	1	9.1	1
亀頭包皮炎	0	0.0	0	1	9.1	1
皮膚炎	1	9.1	1	1	9.1	1
おむつ皮膚炎	1	9.1	2	0	0.0	0
湿疹	1	9.1	1	0	0.0	0
汗疹	0	0.0	0	1	9.1	1

● 被験者ごとの有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

被験者	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	発現時期		有害事象名		持続 日数	併用薬 又は併 用療法 の有無	重 篤 度	重 症 度	転 帰	因 果 関 係
		期間	初回投与 日からの 日数	基本語	症例 報告書 記載語						
1	—	現行療 法期間	—	インフル エンザ	インフル エンザ A 型	22	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	副鼻腔炎	副鼻腔炎	6	あり	非重篤	2	回復	なし
	103.8	定期療 法期間	15	上咽頭炎	感冒	6	あり	非重篤	2	回復	なし
2	—	現行療 法期間	—	上咽頭炎	感冒	4	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	麦粒腫	麦粒腫	3	あり	非重篤	1	回復	なし
	—		—	上咽頭炎	感冒	3	あり	非重篤	2	回復	なし
3	—	現行療 法期間	—	上咽頭炎	感冒	1	あり	非重篤	1	回復	なし
	—		—	上咽頭炎	感冒	0	あり	非重篤	1	回復	なし
	91.8	定期療 法期間	39	肘部管 症候群	右肘部管 症候群	200	あり	重篤	3	軽快	なし
	91.6		72	齲歯	う歯	7	あり	非重篤	2	回復	なし
	93		137	上咽頭炎	感冒	1	なし	非重篤	1	回復	なし
4	—	現行療 法期間	—	関節過伸展	左足関節 過伸展	40	なし	非重篤	1	回復	なし
	—		—	上咽頭炎	感冒	7	あり	非重篤	2	回復	なし
5	—	現行療 法期間	—	上咽頭炎	感冒	3	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	上咽頭炎	感冒	10	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	血管デバイス 感染	中心静脈 カテーテル 感染	15	あり	重篤	3	回復	なし
	—		—	結膜炎	結膜炎	2	あり	非重篤	2	回復	なし
	66.4	定期療 法期間	0	汗疹	汗疹	84	あり	非重篤	2	回復	なし
	120		104	アレルギー 性結膜炎	アレルギー 性結膜炎	2	あり	非重篤	2	回復	なし
	116.7		136	靱帯捻挫	捻挫	11	なし	非重篤	2	回復	なし
	116.7		145	便秘	便秘	4	あり	非重篤	1	回復	なし
	113.2		173	亀頭包皮 炎	包皮亀頭 炎	2	あり	非重篤	2	回復	なし
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	現行療 法期間	—	不眠症	不眠	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	嘔吐	嘔吐	0	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	不眠症	不眠	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	不眠症	不眠	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	皮膚炎	右足第 1 指 皮膚炎	10	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	下痢	下痢	6	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	おむつ皮膚 炎	おむつ皮膚 炎	4	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	おむつ皮膚 炎	おむつ皮膚 炎	2	あり	非重篤	2	回復	なし

被験者	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	発現時期		有害事象名		持続 日数	併用薬 又は併 用療法 の有無	重 篤 度	重 症 度	転 帰	因 果 関 係
		期間	初回投与 日からの 日数	基本語	症例 報告書 記載語						
7	84.5	定期療 法期間	0	不眠症	不眠	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	84.5		12	皮膚炎	左第一趾 皮膚炎	5	あり	非重篤	2	回復	なし
	84.5		18	嘔吐	嘔吐	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	118.6		108	中耳炎	滲出性中耳炎	12	あり	非重篤	2	回復	なし
8	—	現行療 法期間	—	上咽頭炎	感冒	2	あり	非重篤	1	回復	なし
	—		—	皮膚乳頭腫	尋常性疣贅 (左母趾)	94	あり	非重篤	2	回復	なし
	—		—	湿疹	慢性湿疹の 悪化	13	あり	非重篤	1	回復	なし
	118.5	定期療 法期間	55	上咽頭炎	感冒	2	あり	非重篤	1	回復	なし
	121.5		82	発熱	発熱	1	あり	非重篤	2	回復	なし
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	100.8	定期療 法期間	21	上咽頭炎	感冒	7	あり	非重篤	2	回復	なし
	98.4		84	鼻炎	鼻炎の悪化	112	あり	非重篤	2	回復	なし
10	—	現行療 法期間	—	腹痛	腹痛	0	なし	非重篤	1	回復	なし
	—		—	乗物酔い	乗物酔い	0	なし	非重篤	1	回復	なし
	—		—	腸炎	腸炎	9	あり	非重篤	2	回復	なし
	120.3	定期療 法期間	6	血中フィブリ ノゲン減少	フィブリ ノゲン減少	80	なし	非重篤	1	回復	あり
11	77.9	定期療 法期間	170	悪心	嘔気	1	なし	非重篤	1	回復	なし

投与量 ($\mu\text{g/kg}$): $600 (\mu\text{g/mL}) \times \text{有害事象の発現日又は発現日直前の投与量 (mL)} / \text{直前の体重 (kg)}$

持続日数: 発現日当日に転帰した場合を 0 日とし、転帰の種類に関わらず、転帰日 - 発現日で算出する。

重症度 (MedDRA/J (Ver23.0)): 1=Grade 1、2=Grade 2、3=Grade 3

2) 臨床検査項目については、承認時評価資料: 令和4年6月27日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしなかった。

2-2. 国内第III相試験〔探索的試験〕(2-305P3E試験)⁶⁾：継続投与試験

6) 承認時評価資料：国内第III相試験（継続投与）

■試験概要

多施設共同非盲検継続投与試験*

*製造販売承認事項一部変更承認申請資料提出時に記載したデータを掲載

- **目的**：本剤の継続投与での安全性及び有効性を確認する。
- **対象**：先行する2-305P2/3試験を終了したインヒビター保有先天性血友病患者
- **症例数（評価例数）**：10例
- **方法**：被験者登録後、製造販売承認事項一部変更承認取得まで治験として実施し、承認取得後は製造販売後臨床試験に読み替えて本剤の定期投与を継続する。なお、製造販売後臨床試験は、承認日～市販薬が処方可能となる日までとする。

- **主要評価項目**：安全性評価

- 1) 有害事象

継続投与期間中に発現した全ての有害事象を確認する。ただし、出血及び出血の随伴症状（あるいは出血に起因する症状）等は有害事象としない。

- 2) 臨床検査項目

- **副次評価項目**：有効性評価

- 1) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRを確認する。

- 2) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの出血部位ごとのABRを確認する。

- 3) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードに対する止血までの治療時間の記述統計量を確認する。

- **解析計画**：

- ・ **主要評価項目**

- 1) 有害事象

継続投与期間の有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象、重症度の高い有害事象(Grade 3)について、発現件数、発現例数及び発現割合を集計する。さらに、有害事象の事象名別(MedDRA/J に準拠)の発現件数、発現例数及び発現割合を集計する。

- 2) 臨床検査項目

血液学的検査、生化学的検査、凝固・線溶系検査は、継続投与期間の各測定時点の臨床検査値の記述統計量を算出する。

・副次評価項目

- 1) 継続投与期間におけるバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRを被験者ごとに算出する。
- 2) 継続投与期間の各出血部位におけるバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードのABRを被験者ごとに算出する。
- 3) 継続投与期間のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの止血までの治療時間の記述統計量を被験者ごとに算出する。

■患者背景

先行する2-305P2/3試験を終了した被験者11名のうち、1名が不参加となったため、以下の10名が対象となった。

被験者	継続投与期間の 初回来院日の 年齢（歳）	病型	評価期間	
			総日数	週数
1	29	血友病 B	252	36.0
2	30	血友病 B	246	35.1
3	31	血友病 B	337	48.1
4	48	血友病 B	337	48.1
5	5	血友病 B	167	23.9
6	5	血友病 B	169	24.1
7	12	血友病 B	169	24.1
8	4	血友病 B	253	36.1
9	6	血友病 B	253	36.1
10	20	血友病 B	336	48.0

評価期間：継続投与期間の初回来院日からデータカットオフ日までの期間

■主要評価項目（安全性評価）

1) 有害事象

継続投与期間中に発現した全ての有害事象を確認する。

全ての有害事象の発現者数(割合%)は、継続投与期間で7例(70.0%)であった。このうち、有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象、重要な有害事象及び重症度の高い(Grade 3)有害事象はなかった。

なお、副作用の発現はなかった。

有害事象の発現割合

分類 器官別大分類 基本語	解析対象 被験者数	発現者数	発現割合 (%)	信頼区間		発現件数
				下限値	上限値	
全ての有害事象	10	7	70.0	34.8	93.3	22
耳および迷路障害		1	10.0	0.3	44.5	1
耳痛		1	10.0	0.3	44.5	1
眼障害		1	10.0	0.3	44.5	1
アレルギー性結膜炎		1	10.0	0.3	44.5	1
胃腸障害		2	20.0	2.5	55.6	7
腹部不快感		1	10.0	0.3	44.5	2
齲歯		1	10.0	0.3	44.5	1
下痢		1	10.0	0.3	44.5	1
口内炎		1	10.0	0.3	44.5	1
嘔吐		1	10.0	0.3	44.5	2
感染症および寄生虫症		3	30.0	6.7	65.2	4
上咽頭炎		1	10.0	0.3	44.5	1
外耳炎		1	10.0	0.3	44.5	1
中耳炎		1	10.0	0.3	44.5	1
扁桃炎		1	10.0	0.3	44.5	1
筋骨格系および結合組織障害		1	10.0	0.3	44.5	2
背部痛		1	10.0	0.3	44.5	1
頸部痛		1	10.0	0.3	44.5	1
神経系障害		1	10.0	0.3	44.5	1
神経痛		1	10.0	0.3	44.5	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	20.0	2.5	55.6	3
無気肺		1	10.0	0.3	44.5	1
上気道の炎症		1	10.0	0.3	44.5	2
皮膚および皮下組織障害		1	10.0	0.3	44.5	3
皮膚炎		1	10.0	0.3	44.5	1
おむつ皮膚炎		1	10.0	0.3	44.5	1
ケロイド瘢痕		1	10.0	0.3	44.5	1

信頼区間：正確な 95% 信頼区間

●被験者ごとの有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

項目：有害事象

被験者	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	発現時期		有害事象名		持続日数	併用薬 又は併 用療法 の有無	重篤度	重症度	転帰	因果関係
		初回来院 日からの 日数	直近の投 与からの 日数	基本語	症例 報告書 記載語						
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	105.6	33	0	神経痛	末梢神経痛	80	あり	非重篤	2	未回復	なし
3	94.3	51	1	頸部痛	急性頸部痛	1	あり	非重篤	1	回復	なし
	93.6	109	1	外耳炎	外耳炎	16	あり	非重篤	1	回復	なし
	93.6	131	2	腹部不快感	胃もたれ	4	あり	非重篤	1	回復	なし
	91.8	187	2	口内炎	口内炎	3	あり	非重篤	1	回復	なし
	91.8	210	1	耳痛	左耳痛	7	なし	非重篤	1	回復	なし
	91.8	219	1	中耳炎	中耳炎	41	あり	非重篤	1	回復	なし
	91.8	237	0	腹部不快感	胃もたれ	2	あり	非重篤	1	回復	なし
	91.8	301	1	齲歯	う歯	48	なし	非重篤	1	未回復	なし
	91.8	306	2	背部痛	腰痛	2	あり	非重篤	1	回復	なし
4	120	9	0	上咽頭炎	感冒	3	なし	非重篤	1	回復	なし
5	109.1	64	3	無気肺	無気肺	21	なし	非重篤	1	回復	なし
	110.3	123	1	扁桃炎	扁桃炎	7	あり	非重篤	2	回復	なし
6	93.8	77	2	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	4	あり	非重篤	2	回復	なし
7	119.7	7	0	嘔吐	嘔吐	0	なし	非重篤	1	回復	なし
	119.7	13	0	嘔吐	嘔吐	0	なし	非重篤	1	回復	なし
	119.7	31	0	下痢	下痢	4	あり	非重篤	2	回復	なし
	119.7	48	1	皮膚炎	左第一趾皮膚炎	13	あり	非重篤	2	回復	なし
	119	114	1	ケロイド瘢痕	右顎ケロイドの感染	9	あり	非重篤	2	回復	なし
	119	166	1	おむつ皮膚炎	おむつ皮膚炎	1	あり	非重篤	2	回復	なし
8	120	200	2	上気道の炎症	上気道炎	4	あり	非重篤	2	回復	なし
	120	252	0	上気道の炎症	上気道炎	5	あり	非重篤	2	回復	なし
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

2)臨床検査項目については、承認時評価資料：令和4年6月27日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしなかった。

■副次評価項目（有効性評価）

1) 各被験者のバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの ABR

有効性解析対象集団である被験者全10例のABRの範囲は0.0～43.2であった。全10例中9例のABRが12未満、すなわち、1か月あたり1回未満の出血回数であった。また、そのうち3例はABRが0.0であった。10例中1例はABRが43.2であった。

解析対象：有効性解析対象集団

評価期間：継続投与期間（初回来院日からデータカットオフ日の直近の来院日）

被験者	バイパス止血製剤による治療を要した出血エピソード		
	総日数	出血エピソード数	ABR
1	252	0	0.0
2	246	3	4.5
3	337	0	0.0
4	337	1	1.1
5	167	5	10.9
6	169	20	43.2
7	169	0	0.0
8	253	3	4.3
9	253	7	10.1
10	336	6	6.5

2)、3)は承認時評価資料：令和4年6月27日の審査報告書に言及がないため、結果の記載はしていない。

6. 用法・用量

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。

出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120 μ gを投与する。

追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180 μ gを超えないこととする。

定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり1回60～120 μ gを1～2日おきに投与する。

薬物動態

1 血漿中濃度

■単回投与⁷⁾

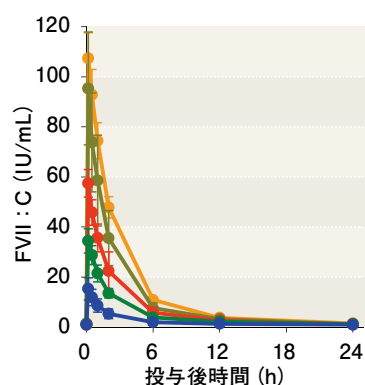
非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤の120 μ g/kg(4例)を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。

■120 μ g/kg単回投与時の薬物動態パラメータ

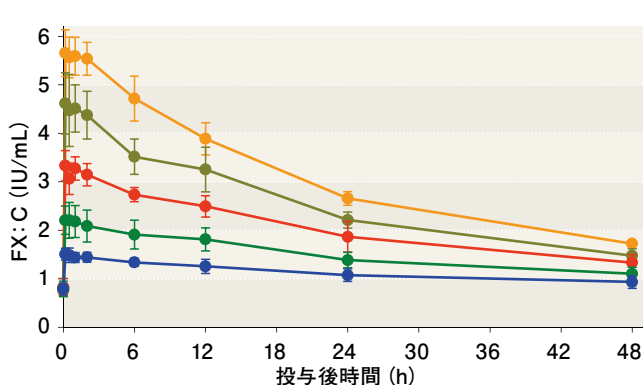
測定項目	AUC _{0-t} (IU·h/mL)	C _{max} (IU/mL)	半減期 (h)	Vd _{ss} (mL/kg)	生体内 回収率(%)
血液凝固 第VII因子活性	296.33 ±14.24	105.96 ±10.23	2.79 ±0.61	50.91 ±5.51	83.4 ±7.9
血液凝固 第X因子活性	111.26 ±11.61	4.99 ±0.46	22.66 ±1.51	41.46 ±4.58	120.9 ±11.4

(平均値±SD, n=4)

■FVII : C



■FX : C



● 本剤20 μ g/kg (n=6) ● 本剤40 μ g/kg (n=6) ● 本剤80 μ g/kg (n=4)
● 本剤100 μ g/kg (n=5) ● 本剤120 μ g/kg (n=4) (平均値 ± SD)

対 象：日本人インヒビター保有血友病患者(非出血時)11例

方 法：本剤20、40、80、100及び120 μ g/kgを単回静脈内投与し、血液凝固因子活性を測定

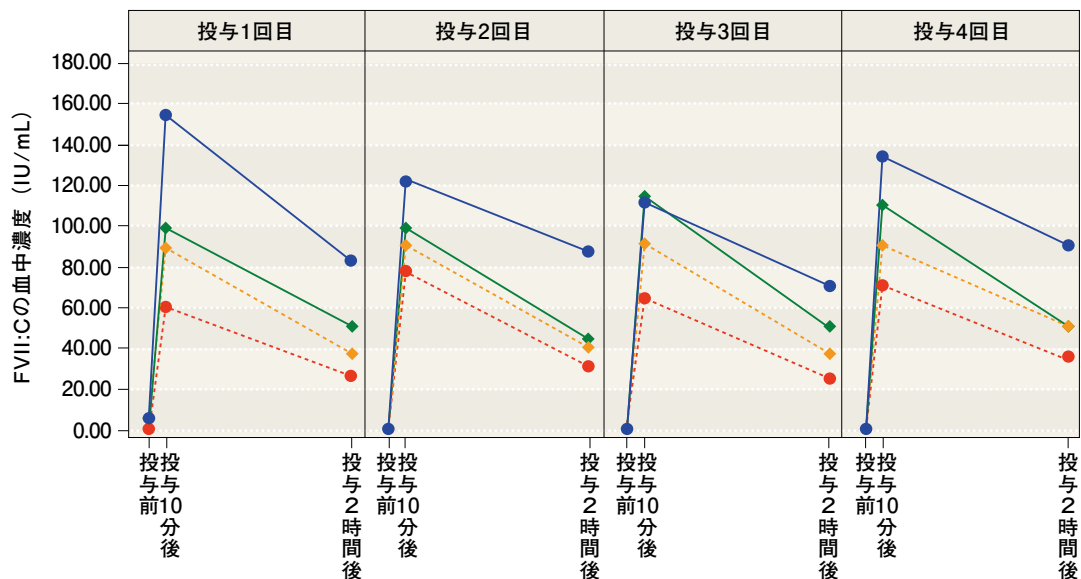
注)一部本剤の承認された用法・用量の範囲外での試験結果を含みます。

■反復投与⁵⁾

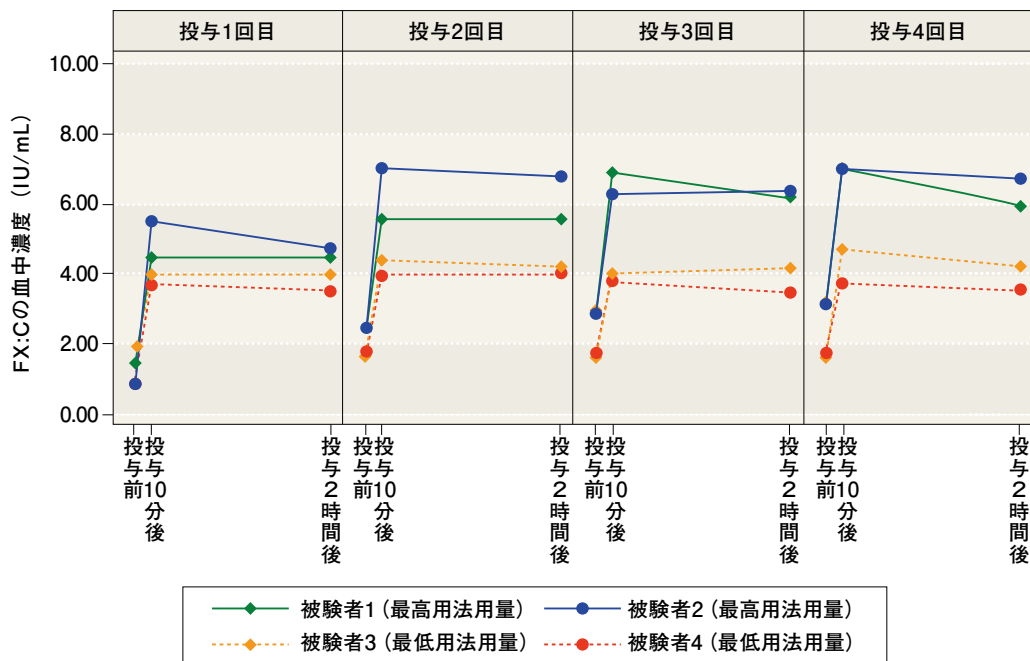
インヒビターを保有する先天性血友病B患者4例に本剤を1日おきに $120\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高用法用量2例) 又は2日おきに $60\mu\text{g}/\text{kg}$ (最低用法用量2例) を静脈内へ4回繰り返し投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。 C_{max} は、非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤 $120\mu\text{g}/\text{kg}$ (4例) を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータの結果と大きくは変わらなかった。4回目投与前にFX:Cが定常状態に到達し、トラフ値は定期投与をすることで24週まで維持された。

測定項目	用法・用量	被験者	トラフ値 (IU/mL)	C_{max} (IU/mL)
血液凝固 第VII因子活性	最高用法用量	1	1.75	111.09
		2	2.64	134.82
	最低用法用量	3	1.56	90.18
		4	1.50	71.63
血液凝固 第X因子活性	最高用法用量	1	3.27	6.96
		2	3.15	7.02
	最低用法用量	3	1.65	4.70
		4	1.78	3.74

■FVII:C



■FX:C



最高用法用量：120 μ g/kgを1日おきに投与
最低用法用量：60 μ g/kgを2日おきに投与

2 分布(ラット)⁸⁾

ラットに¹²⁵I標識活性化第VII因子(以下、FVIIa)と本剤の混合液をFVIIa量として415 μ g/kg単回静脈内投与しオートラジオグラフィーを行った結果、骨からの放射能の消失が遅かった。¹²⁵I標識第X因子(以下、FX)と本剤の混合液をFX量として4588 μ g/kg静脈内投与したときのオートラジオグラフィーでは、骨、骨髄および脾臓からの放射能の消失が遅かった。このようにFVIIa及びFXともに骨に高い放射能が検出されたが、FVIIa及びFXはともに人血液由来のビタミンK依存性凝固因子であり、カルシウムイオンが結合する γ -カルボキシグルタミン酸を含有するため、FVIIa及びFXはカルシウムが多い骨に分布しやすいと考えられた。

3 排泄(ラット)⁸⁾

ラットに¹²⁵I標識FVIIaと本剤の混合液をFVIIa量として415 μ g/kg単回静脈内投与後24時間目までの放射能の累積排泄率は尿中に61.0%、糞中に4.8%であった。投与168時間目までの尿糞中への総排泄率は84.8%であった。¹²⁵I標識FXと本剤の混合溶液をFX量として4588 μ g/kg静脈内投与後の投与24時間目までの放射能の累積排泄率は尿中に58.1%、糞中に2.4%で、投与168時間目までの尿糞中への総排泄率は81.3%であった。FVIIa及びFXのいずれにおいても、尿のトリクロロ酢酸(TCA)沈殿画分中に放射能はほとんど検出されず、尿の放射能は¹²⁵I-FVIIa及び¹²⁵I-FXに由来する遊離した¹²⁵Iを含む低分子成分と考えられた。

薬効薬理

1 作用機序⁹⁾

本剤の有効成分の一つであるFVIIaは、組織因子と結合し、FXを直接活性化することで、内因系凝固反応の因子であるFVIIIやFIXを迂回して、外因系凝固反応を促進する。本剤のもう一つの有効成分であるFXは、FVIIaの基質であり、血中のFX濃度を高めることでFVIIaによるFXの活性化効率を高め、トロンビンの産生量を増加させ、最終的にフィブリンの凝集塊(クロット)を形成して、インヒビター患者の出血を抑制する。

2 非臨床試験

(1) 第VIII因子インヒビター血漿及び第IX因子欠乏血漿でのAPTT、凝固加速度、トロンビン産生(*in vitro*試験)¹⁰⁾

10) Nakatomi Y et al.: Thromb Res, 125(5), 457-63, 2010

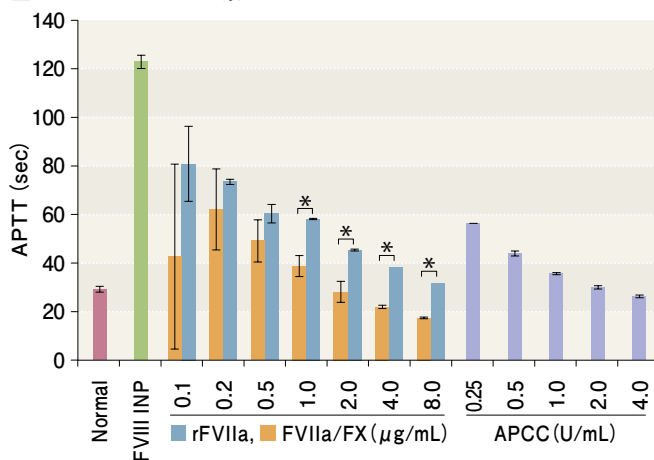
本論文の著者は一般財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の所員であった。

本剤(FVIIa/FX)を血液凝固第VIII因子(以下、FVIII)インヒビター血漿(以下、FVIII-INP)又は血液凝固第IX因子(以下、FIX)欠乏血漿(以下、FIX-DP)中に各々添加し、凝固波形パラメータ解析による活性化部分トロンボプラスチン時間(以下、APTT)及び凝固加速度に及ぼす影響を評価した。

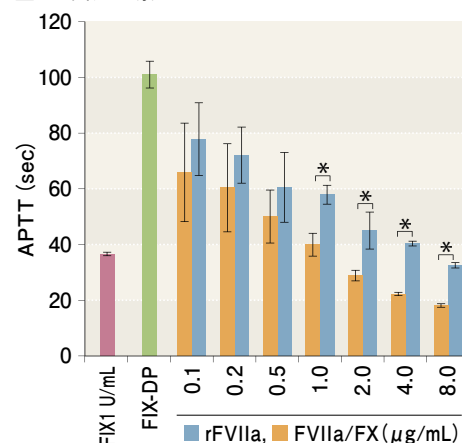
その結果は、下図のとおりであった。

1) APTT

■FVIIIインヒビター血漿



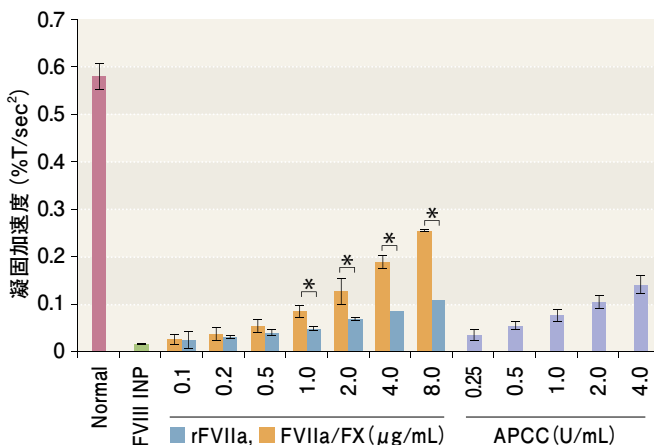
■FIX欠乏血漿



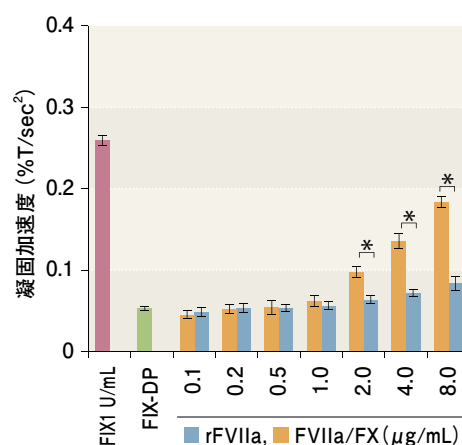
(平均値 ± SD, n=3, *, p<0.05; Student's t 検定)

2) 凝固加速度

■FVIIIインヒビター血漿



■FIX欠乏血漿

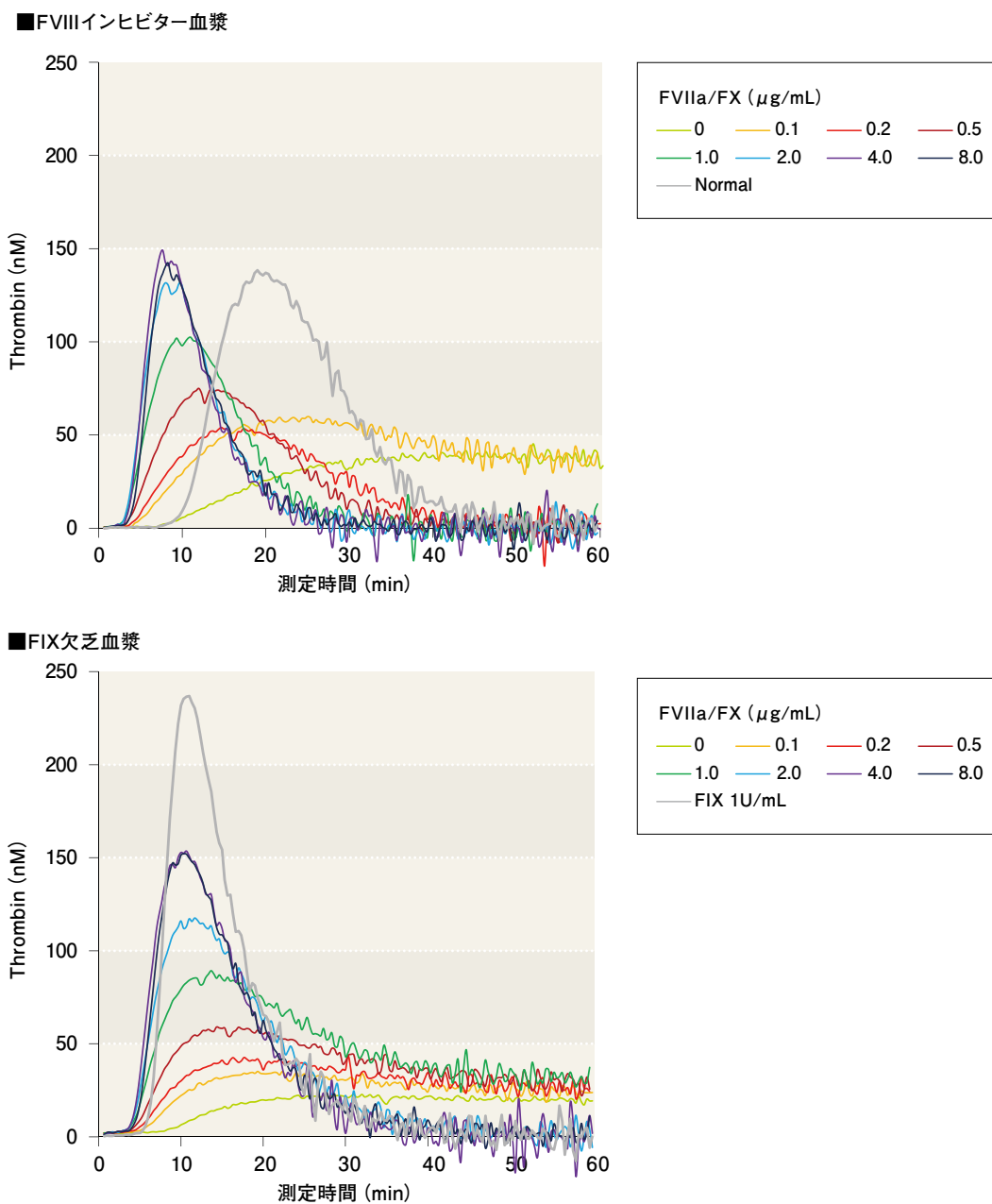


(平均値 ± SD, n=3, *, p<0.05; Student's t 検定)

3) トロンビン産生

トロンボグラムを用いて、FVIIIインヒビター血漿及びFIX欠乏血漿における本剤のトロンビン産生能を評価した。

その結果は、下図のとおりであった。



(2) 血友病動物モデルにおける止血(サル *in vivo*試験)²⁾

2) Tomokiyo K et al.: Vox Sang, 85(4), 290-9, 2003

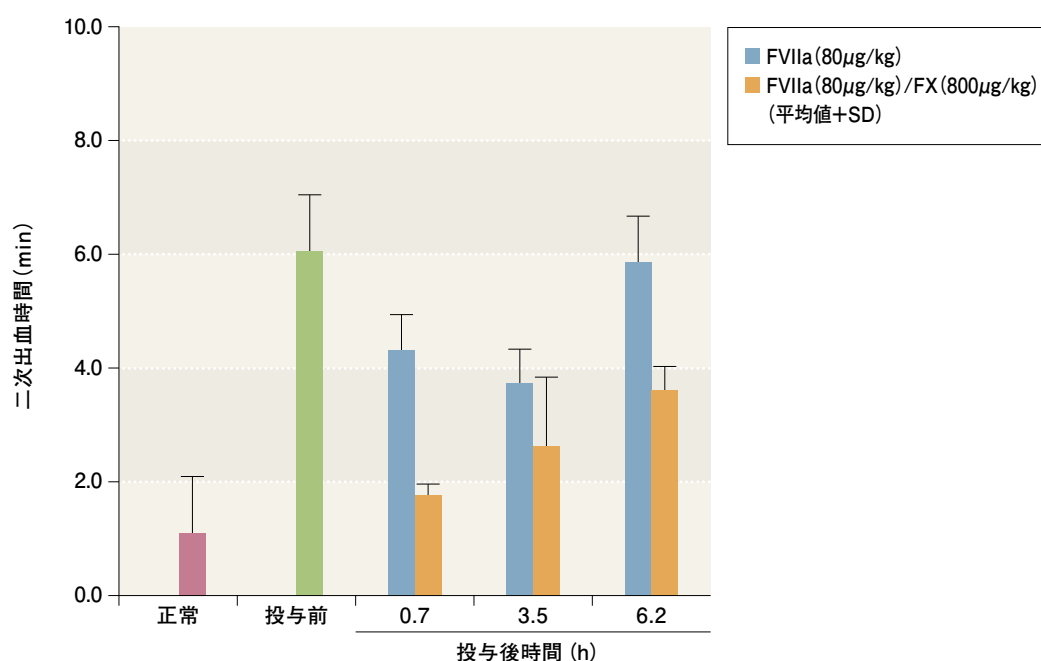
本論文の著者は一般財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の所員であった。

抗第IX因子抗体により作製した血友病Bインヒビターモデルのサルに、本剤を静注した。
FVIIa (80 μ g/kg)とFVIIa (80 μ g/kg) 及びFX (800 μ g/kg)を静脈内投与し、0.7、3.5、
6.2時間後に二次出血時間を評価した。

その結果は、下図のとおりであった。

二次出血時間：尾を傷つけ一旦止血した後、再出血させて止血するまでの時間

■ 二次出血時間の変化



6. 用法・用量

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。
出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120 μ gを投与する。
追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180 μ gを超えないこととする。
定期的に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり1回60～120 μ gを1～2日おきに投与する。

薬効薬理

3 臨床薬理試験

(1) APTT補正、PT短縮の用量反応性⁷⁾¹¹⁾

7) Shirahata A et al.: Haemophilia, 18(1), 94-101, 2012

本研究は一般財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の資金により行われた。

11) 承認時評価資料: 国内第I相試験

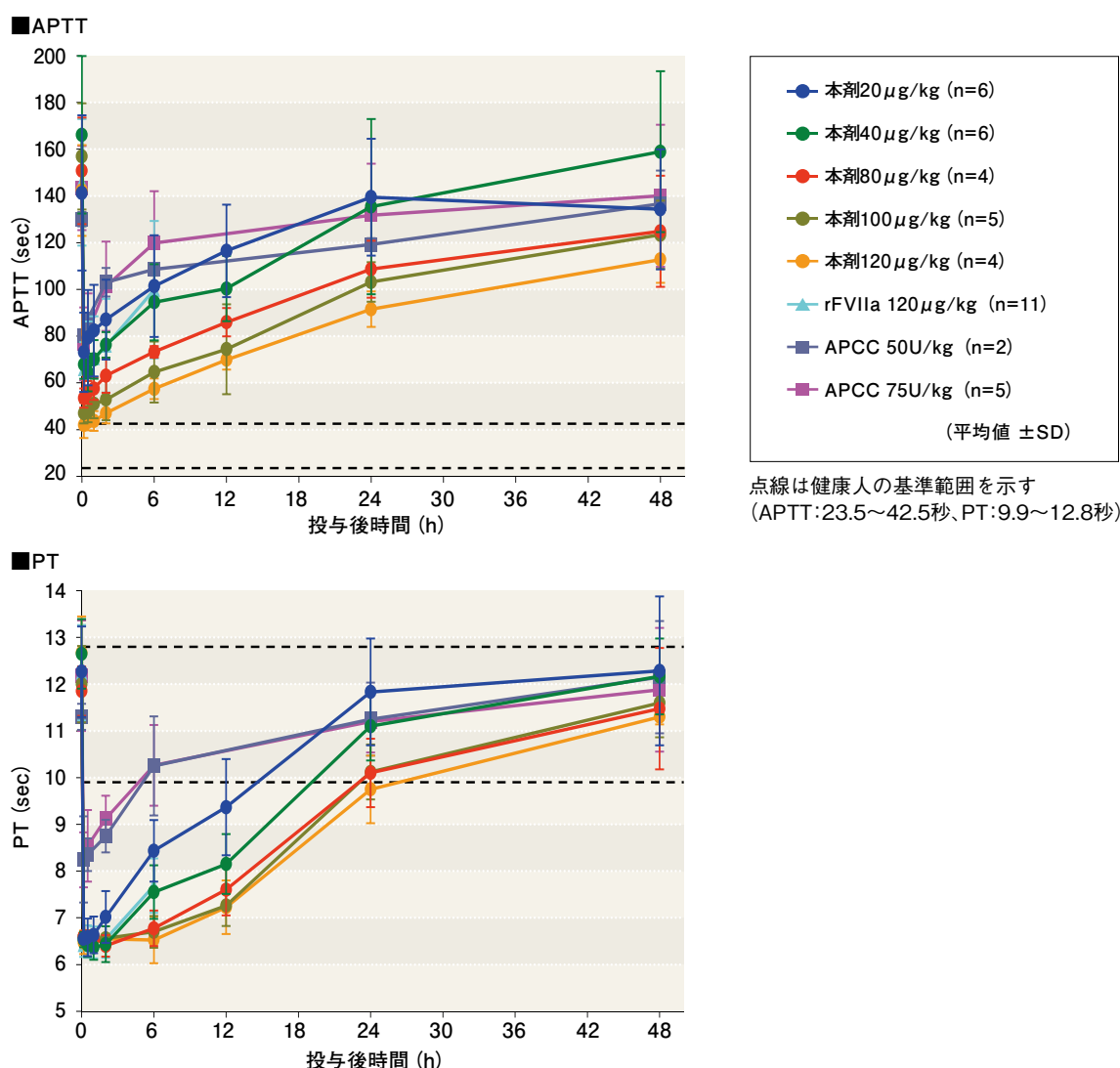
非出血時のインヒビター保有血友病患者(各群4～6例)に、本剤の20、40、80、100及び120 μ g/kg^{注)}を単回投与した際のAPTTとPTの推移を下図に示した。

注)一部本剤の承認された用法・用量の範囲外での試験結果を含みます。

APTTは、本剤120 μ g/kg投与群では、投与直後に健康人の基準範囲上限(42.5秒)に達した。

PTは、本剤投与群でいずれも投与直後に測定限界の6秒台まで短縮した。

本剤120 μ g/kg投与群において、投与直前のAPTTとPTの平均値($\pm$ SD)は、それぞれ142.33($\pm$ 19.44)秒、12.68($\pm$ 0.77)秒であった。また、同群において投与24時間後のAPTTとPTの平均値($\pm$ SD)は、それぞれ91.53($\pm$ 7.59)秒、9.75($\pm$ 0.72)秒であった。



6. 用法・用量

本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6分かけて緩徐に静脈内に注射する。

出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり症状に応じて1回60～120 μ gを投与する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg当たり180 μ gを超えないこととする。定期的な投与する場合、活性化人血液凝固第VII因子として、体重1kg当たり1回60～120 μ gを1～2日おきに投与する。

(2)凝固波形、トロンビン産生の用量反応性¹²⁾

12) Shirahata A et al.: Haemophilia, 19(2), 330-7, 2013

本研究は一般財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の資金により行われた。

非出血時のインヒビター保有血友病患者(各群4～6例)に、本剤の20、40、80、100及び120 μ g/kg^{注)}を単回投与し、凝固波形及びトロンビン産生に及ぼす影響を評価した。

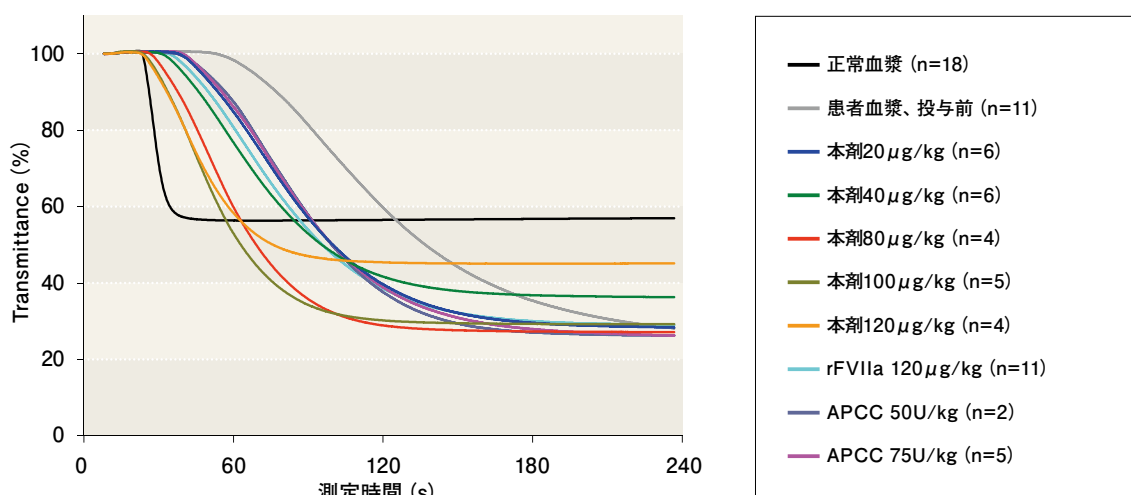
注)一部本剤の承認された用法・用量の範囲外での試験結果を含みます。

1)凝固波形

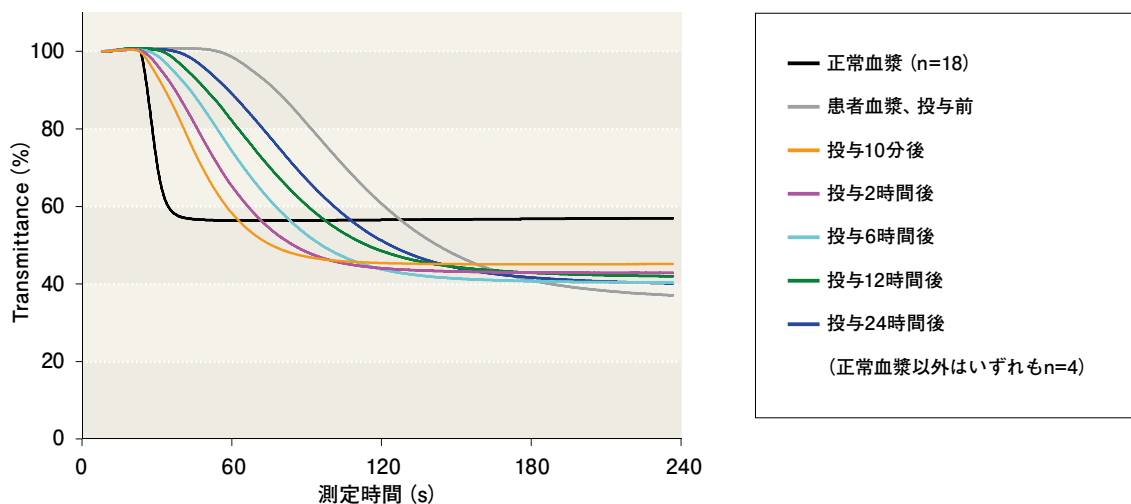
本剤投与10分後の各投与群の凝固波形は、下図(上段)のとおりであった。

本剤120 μ g/kgを投与し、10分後～24時間後までの波形は下図(下段)のとおりであった。

■投与10分後の凝固波形



■本剤120 μ g/kg投与後の凝固波形

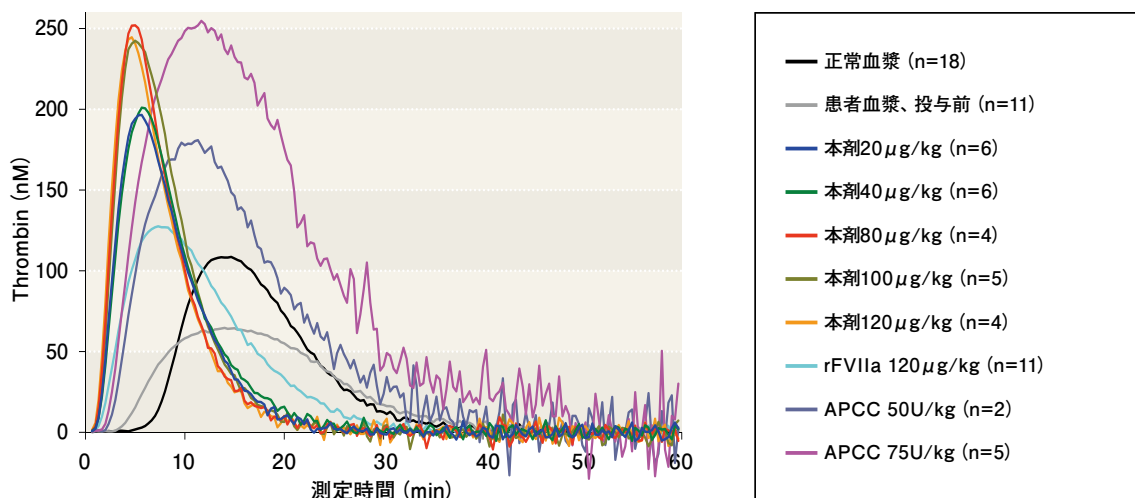


2) トロンビン産生

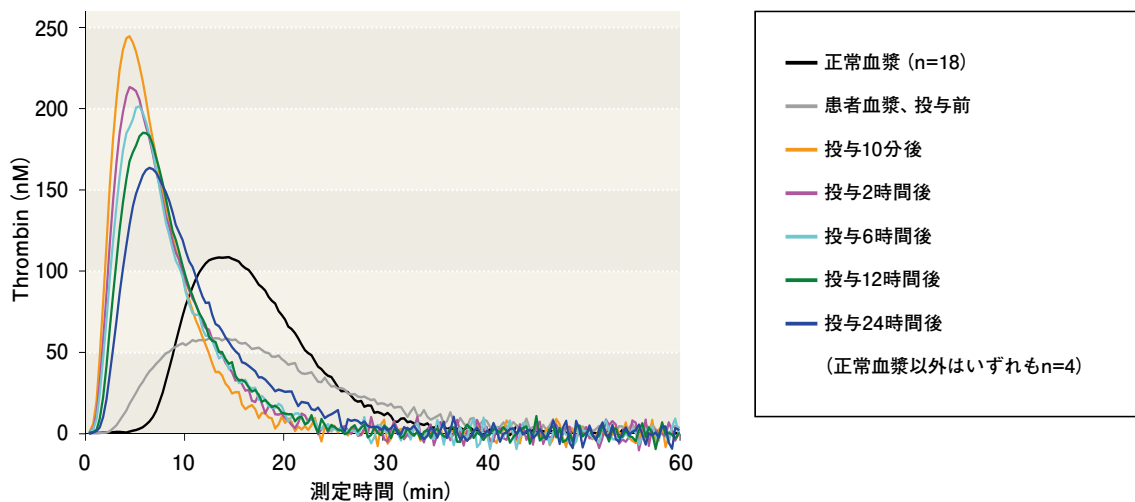
本剤投与10分後のトロンビン産生は、下図(上段)のとおりであった。

本剤120 μ g/kg投与後のトロンビン産生は、下図(下段)のとおりであった。

■ 投与10分後のトロンビン産生



■ 本剤120 μ g/kg投与後のトロンビン産生



安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験¹³⁾

安全性薬理試験の結果は以下のとおりであった。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 [*]	動物数/性別	試験結果
中枢神経系	ラット	静脈内	104 μ g/kg	6匹/雄	影響なし
			404 μ g/kg		
			809 μ g/kg		
心血管・呼吸系	サル	静脈内	104 μ g/kg	4匹/雄	404 μ g/kg以下： 影響なし 809 μ g/kg： 血圧、心拍数増加
			404 μ g/kg		
			809 μ g/kg		

※：FVIIa量としての投与量

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁴⁾

各種動物における単回静脈内投与毒性試験結果

動物種	投与量 [*] (μ g/kg)	最大非致死量 (μ g/kg)	概略の致死量 (μ g/kg)	試験結果
SD系ラット (雌雄各5匹)	2022	4044	6066	6066 μ g/kg群では死亡例が認められ、心臓、肺、腎臓及び腸管に出血が認められた。4044 μ g/kg群では投与部位である尾部の黒色化、脱落及び痂皮が認められ、2022 μ g/kg群では異常は認められなかった。
	4044			
	6066			
カニクイザル (雌雄各1匹)	2022	2022	>2022	一般状態観察では、嘔吐、下痢が認められ、尿検査ではpHの低下、たん白の増加及び潜血、血液学的検査でAPTTの延長、FDPの増加、血液生化学的検査では、AST、ALT、LDH、CPK、尿素窒素及びビリルビンの増加並びにCa及びClの減少が認められた。

※：FVIIa量としての投与量

(2)反復投与毒性試験*

*以下の試験における投与量は、FVIIa量を記載している。

各種動物における反復静脈内投与毒性試験結果

1)ラット2週間反復静脈内投与毒性試験¹⁵⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
SD系ラット (雌雄各10匹)	200	2週間	400
	400		
	2402		
	3604		

試験結果：3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では投与14日目に雌1例が死亡し、雄3例が尾の循環障害のため投与継続不能となった。死亡例は剖検で心臓の肺動脈内膜面の白色塊が見られ、病理組織検査では肺の血栓、心臓の細胞浸潤、水腫、心内膜肥厚が見られた。

3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の他の動物では、尾の黒色化及び脱落、体重増加量及び摂餌量の低値が見られ、血液学的検査ではヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の低値、APTTの延長が認められた。2402 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では尾の黒色化及び脱落、血液学的検査ではAPTT延長が認められた。一方、200及び400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群ではいずれの検査においても本剤投与による影響は見られなかった。3604 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の2週間の休薬期間後、尾の黒色化が継続して見られたが、投与期間中に見られた血液学的検査、血液生化学的検査のいずれの変動も回復した。病理組織検査では、肺及び投与部位に器質化血栓、脱落した尾先端部に表皮肥厚が見られたが、回復性を示す所見と考えられた。

2)ラット4週間反復静脈内投与毒性試験¹⁵⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
SD系ラット (雌雄各10匹)	202	4週間	404
	404		
	809		

試験結果：809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群において血液学的検査でAPTTの延長、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少並びに血小板数の増加が見られたが、その他の一般状態観察及び病理組織検査等には異常はなかった。809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の4週間の休薬期間後、血液学的検査の変化は回復した。404及び202 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群ではいずれの検査にも異常はなかった。

3) サル2週間反復静脈内投与毒性試験-1¹⁵⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
カニクイザル (雄各4匹)	202	2週間	202未満
	404		
	809		

試験結果：809 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では体重及び摂餌量の減少、血液学的検査でフィブリノゲン及び血小板数の減少並びにAPTTの延長が見られ、病理組織検査では心臓の変性、壊死及び血栓、肺の動脈内膜肥厚及び血栓が認められた。404 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では肺の動脈内膜肥厚、202 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でも心臓のごく軽度の変性及び血栓が見られた。

4) サル2週間反復静脈内投与毒性試験-2¹⁵⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
カニクイザル (雄各4匹)	25	2週間	101
	51		
	101		

試験結果：本剤の薬理作用によるPTの軽度の短縮が101 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では全例、51 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では1例で投与後6日目に見られたが、投与後13日目にはいずれの投与群でも回復し、それ以外の変化はいずれの群にも認められなかった。

5) サル4週間反復静脈内投与毒性試験¹⁵⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
カニクイザル (雄各4匹)	35	4週間	200
	81		
	200		

試験結果：35及び200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では本剤に対する抗体産生に起因すると考えられるPTの延長が見られたが、いずれの群にもそれ以外の変化は認められなかった。

6) ラット13週間間歇**反復静脈内投与毒性試験¹⁶⁾

動物種	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	投与期間	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
SDラット (雌雄各10匹)	400	13週間	1200
	1200		
	2400		

**隔日投与（1日おき）

試験結果：一般状態観察では、2400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で尾尖端部の黒色化が9日目以降に見られ、その後、その尾尖端部の一部に脱落や痂皮が認められた。血液学的検査では、投与期間終了時の2400及び1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でAPTTの延長が見られたが、出血傾向を示唆するような所見は認められなかった。病理組織検査では2400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で心臓、肺及び投与部位の血栓並びに尾尖端部の欠損／痂皮が見られた部位で壊死性の変化が認められた。

製剤学的事項

1 製剤の安定性

本剤の各種安定性は下記のとおりである。

試験	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	30 ± 2℃	36ヵ月 ^{※1}	保存期間を通じて規格に適合していた。
	40 ± 2℃	3ヵ月 ^{※2,※3}	保存期間を通じて規格に適合していた。
加速試験	45 ± 2℃	6ヵ月 ^{※4}	保存期間を通じて規格に適合していた。
苛酷試験 (温度)	65 ± 2℃	12週 ^{※5}	含湿度、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、FVIIa/FX含量で変化が認められた。
光安定性試験	10 ± 2℃	総照度:120万 lux・hr以上、 総近紫外放射 エネルギー: 200W・h/m ² 以上 ^{※6,※7}	曝光下の保存では、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、FVIIa/FX含量で変化が認められた。 個装箱による遮光下の保存では、変化を認めなかった。

※1 試験項目：性状、含湿度、pH、無菌、エンドトキシン、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、アンチトロンビンIII力価、ポリソルベート80含量、FVIIa/FX含量、浸透圧比、質量偏差、不溶性異物、不溶性微粒子

※2 試験項目：性状、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、FVIIa/FX含量

※3 30±2℃で36ヵ月間保存し、その後40±2℃で3ヵ月間保存した。

※4 試験項目：性状、含湿度、pH、無菌、エンドトキシン、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、アンチトロンビンIII力価、ポリソルベート80含量、FVIIa/FX含量、浸透圧比、質量偏差、不溶性異物、不溶性微粒子

※5 試験項目：性状、含湿度、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、アンチトロンビンIII力価、FVIIa/FX含量

※6 試験項目：性状、含湿度、pH、無菌、エンドトキシン、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、アンチトロンビンIII力価、ポリソルベート80含量、FVIIa/FX含量、不溶性異物、不溶性微粒子、発熱

※7 バイクロット®配合静注用承認審査時。バイクロット®配合静注用5mL/10mLでのデータ取得なし。

ただし、本剤の貯法は30℃以下で凍結を避けて保存、有効期間は製造日から3年である。

2 溶解後の安定性

本剤の溶解後の安定性（力価等）は下記のとおりである。

保存条件	保存期間	試験結果
30±2℃	1時間 ^{※1}	変化は認められない。

※1 試験項目：活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、FVIIa/FX含量、性状

ただし、適用上の注意に記載されているように、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

3 他剤との配合変化

本剤は、他の製剤と混合しないこと。

取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

有効期間：製造日から3年

貯 法：30℃以下で凍結を避けて保存

包装

<バイクロット配合静注用2.5mL>

1バイアル（日本薬局方注射用水 2.5mL 1バイアル添付）

<バイクロット配合静注用5mL>

1バイアル（日本薬局方注射用水 5mL 1バイアル添付）

<バイクロット配合静注用10mL>

1バイアル（日本薬局方注射用水 10mL 1バイアル添付）

関連情報

	2.5mL製剤	5mL製剤	10mL製剤
承認番号	30600AMX00168	30600AMX00166	30600AMX00167
製造販売承認年月	2014年7月	2024年7月	
薬価基準収載年月	2024年12月 (販売名変更)	2024年12月	
販売開始年月	2014年11月	2025年2月	
国際誕生年月	2014年7月(日本)		
再審査期間満了年月	2024年7月(10年)	—	

承認条件：バイクロット配合静注用2.5mLについて、以下の承認条件が付されている。

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制(出血時投与)>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

主要文献

- 1) 田中一郎 他：日本血栓止血誌，19(4)，520-39, 2008
- 2) Tomokiyo K et al.：Vox Sang, 85(4)，290-9, 2003
- 3) 承認時評価資料：国内第III相試験
- 4) 承認時評価資料：国内第II相試験
- 5) 承認時評価資料：国内第II/III相試験
- 6) 承認時評価資料：国内第III相試験（継続投与）
- 7) Shirahata A et al.：Haemophilia, 18(1)，94-101, 2012
- 8) 承認時評価資料：薬物動態試験
- 9) 承認時評価資料：製品開発の根拠
- 10) Nakatomi Y et al.：Thromb Res, 125(5)，457-63, 2010
- 11) 承認時評価資料：国内第I相試験
- 12) Shirahata A et al.：Haemophilia, 19(2)，330-7, 2013
- 13) 承認時評価資料：安全性薬理試験
- 14) 承認時評価資料：単回投与毒性試験
- 15) 承認時評価資料：反復投与毒性試験
- 16) 承認時評価資料：反復投与毒性試験（長期）

製造販売業者及び販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

名称：KMバイオロジクス株式会社

住所：熊本市北区大窪一丁目6番1号

プロモーション提携

名称：一般社団法人 日本血液製剤機構

住所：東京都港区芝浦3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先

名称：KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口

住所：熊本市北区大窪一丁目6番1号

電話：0120-345-724

名称：一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室

住所：東京都港区芝浦3-1-1

電話：0120-853-560

作成又は改訂年月日

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北區大窪一丁目6番1号
[資料請求先]くすり相談窓口☎0120-345-724

プロモーション提携
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1
〈文献請求先及び問い合わせ先〉くすり相談室

MR-BYC-003AB
2025年2月作成
BY0101-240501