

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -----

添付文書改訂のお知らせ

2022 年 8 月

特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

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

バイクロット[®]配合静注用 献血

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、標記の弊社製品について「効能・効果」及び「用法・用量」に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得し、添付文書を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 改訂概要及び理由

出血頻度の低減を目的とした定期的な投与（以下、定期投与）の効能・効果及び用法・用量追加承認に伴い、添付文書の以下の項目を改訂いたしました。

項目	改訂概要及び理由
4. 効能・効果	定期投与を含む効能・効果、用法・用量に変更
6. 用法・用量	
7. 用法・用量に関連する注意	上記に伴う注意事項の追記及び記載整備
8. 重要な基本的注意	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
10. 相互作用	
11. 副作用	
16. 薬物動態	反復投与に関する試験成績の追加
17. 臨床成績	定期投与の臨床試験成績の追記
21. 承認条件	記載整備及び全例調査の対象効能を明記

製造販売元：

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号

プロモーション提携：

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

2. 改訂内容

改訂後（部改訂）	改訂前（部削除）																		
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<u>傾向の抑制</u>	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 2.5mL で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。 <u>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 μg 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 μg を超えないこととする。</u> <u>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 μg を 1～2 日おきに投与する。</u>	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 2.5mL で溶解する。 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 μg を 2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。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 μg を超えないこととする。																		
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 2.5mL 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。 <u>7.2 出血時に投与する場合の注意</u> 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。 <u>7.3 定期的に投与する場合の注意</u> <u>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。</u>	7. 用法・用量に関連する注意 <u>7.1 出血頻度の低減を目的とした定期的な投与は避けること。</u> 7.2 本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL 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。 7.3 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。 7.4 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。 7.5 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。																		
8. 重要な基本的注意 8.1～8.7 （略） 8.8 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血<u>及び定期投与</u>を対象とする。在宅自己注射は、…（略）…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。	8. 重要な基本的注意 8.1～8.7 （略） 8.8 在宅自己注射は、軽度又は中等度の出血を対象とする。在宅自己注射は、…（略）…十分説明すること。自己注射後、異常が認められた場合や<u>止血効果</u>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。																		
9.7 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。	9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児、<u>幼児又は 12 歳未満の小児</u>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。																		
10.2 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗線溶剤 トラネキサム酸等</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u></td><td>血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること。</td><td>(略)</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗線溶剤 トラネキサム酸等	(略)	(略)	エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u>	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること。	(略)	10.2 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗線溶剤 トラネキサム酸等</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u></td><td>血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること <u>[1.、8.5 参照]</u>。</td><td>(略)</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗線溶剤 トラネキサム酸等	(略)	(略)	エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u>	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること <u>[1.、8.5 参照]</u> 。	(略)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
抗線溶剤 トラネキサム酸等	(略)	(略)																	
エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u>	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること。	(略)																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
抗線溶剤 トラネキサム酸等	(略)	(略)																	
エミシズマブ (遺伝子組換え) <u>[1.、8.5 参照]</u>	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症が…(略)…投与すること <u>[1.、8.5 参照]</u> 。	(略)																	

改訂後（部改訂）						改訂前					
11.2 その他の副作用						11.2 その他の副作用					
	5%以上 ^{注)}	1%～5%未満 ^{注)}					5%以上 ^{注)}	1%～5%未満 ^{注)}			
循環器		血圧上昇				循環器		血圧上昇			
消化器		腹痛				消化器		腹痛			
血液	TAT 増加					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				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						注) 国内で承認時までに実施された臨床試験の総投与症例から算出					
16.1 血中濃度						16.1 血中濃度					
16.1.1 単回投与						16.1.1 単回投与					
非出血時のインヒビターを…（略）…認めた。						非出血時のインヒビターを…（略）…認めた。					
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 (%)	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	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)						(平均値±SD、n=4)					
注) 本剤の承認された用量は「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 μg」である。						注) 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に対して承認されている本剤の用法・用量は「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 μg を 2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。」である。					
16.1.2 反復投与						16.1.2 反復投与					
インヒビターを保有する先天性血友病患者 4 名に本剤を 1 日おきに 120 μg/kg(最高用法用量 2 名)又は 2 日おきに 60 μg/kg(最低用法用量 2 名)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 μg/kg(4 名)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。						インヒビターを保有する先天性血友病患者 4 名に本剤を 1 日おきに 120 μg/kg(最高用法用量 2 名)又は 2 日おきに 60 μg/kg(最低用法用量 2 名)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 μg/kg(4 名)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)		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	1	1.75	111.09		血液凝固 第Ⅶ因子活性	最高	1	1.75	111.09	
	用法用量	2	2.64	134.82			用法用量	2	2.64	134.82	
	最低	3	1.56	90.18			最低	3	1.56	90.18	
	用法用量	4	1.50	71.63			用法用量	4	1.50	71.63	
血液凝固 第Ⅹ因子活性	最高	1	3.27	6.96		血液凝固 第Ⅹ因子活性	最高	1	3.27	6.96	
	用法用量	2	3.15	7.02			用法用量	2	3.15	7.02	
	最低	3	1.65	4.70			最低	3	1.65	4.70	
	用法用量	4	1.78	3.74			用法用量	4	1.78	3.74	

改訂後（部改訂）	改訂前																																																														
17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第Ⅱ相試験(出血時投与) 16 歳以上 65 歳以下のインヒビターを保有する… (略) 17.1.2 国内第Ⅲ相試験(出血時投与) 12 歳以上 65 歳以下のインヒビターを保有する… (略) 17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(定期投与) インヒビターを保有する先天性血友病患者を対象とした多施設共同非盲検自己対照試験において、患者 11 名(男性、血友病 B、3～47 歳)がそれぞれ現行療法(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による治療法)を 24 週間実施後、本剤を 24 週間定期投与(活性化人血液凝固第Ⅶ因子として、1 回 60～120 μg/kg を 1～2 日おきに投与)した。主要評価項目であ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間出血率の成績は下表のとおりであった。 <table><tr><th rowspan="2">被験者</th><th rowspan="2">現行療法の種類^{注)}</th><th colspan="2">年間出血率(回/年)</th><th rowspan="2">年間出血率比</th></tr><tr><th>現行療法 期間</th><th>定期療法 期間</th></tr><tr><td>1</td><td>出血時投与</td><td>27.1</td><td>0.0</td><td>0.00</td></tr><tr><td>2</td><td>出血時投与</td><td>21.6</td><td>6.2</td><td>0.29</td></tr><tr><td>3</td><td>他剤定期投与</td><td>6.3</td><td>2.2</td><td>0.35</td></tr><tr><td>4</td><td>予備的投与</td><td>34.4</td><td>0.0</td><td>0.00</td></tr><tr><td>5</td><td>予備的投与</td><td>17.3</td><td>10.4</td><td>0.60</td></tr><tr><td>6</td><td>予備的投与</td><td>15.4</td><td>38.9</td><td>2.53</td></tr><tr><td>7</td><td>予備的投与</td><td>13.0</td><td>0.0</td><td>0.00</td></tr><tr><td>8</td><td>予備的投与</td><td>10.8</td><td>4.3</td><td>0.40</td></tr><tr><td>9</td><td>予備的投与</td><td>10.4</td><td>2.2</td><td>0.21</td></tr><tr><td>10</td><td>予備的投与</td><td>6.5</td><td>2.1</td><td>0.33</td></tr><tr><td>11</td><td>予備的投与</td><td>2.3</td><td>8.5</td><td>3.77</td></tr></table> 注) 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 副作用は 11 例中 1 例に 1 件認められ、その内訳は血中フィブリノゲン減少 9.1%(1/11 例)であった⁴⁾。	被験者	現行療法の種類 ^{注)}	年間出血率(回/年)		年間出血率比	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	他剤定期投与	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	17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第Ⅱ相試験 16 歳以上 65 歳以下のインヒビターを保有する… (略) 17.1.2 国内第Ⅲ相試験 12 歳以上 65 歳以下のインヒビターを保有する… (略)
被験者			現行療法の種類 ^{注)}	年間出血率(回/年)		年間出血率比																																																									
	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	他剤定期投与	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																																																											
21. 承認条件 21.1 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)> 21.2 国内での治験症例が極めて限られている… (略)	21. 承認条件 国内での治験症例が極めて限られている… (略)																																																														

使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 311 (2022 年 9 月)」に掲載されます。

PMDA の HP「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の添付文書並びに DSU が掲載されます。また、以下の GS1 バーコードを添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」で読み取ることにより、最新の添付文書をご確認いただけます。

