

オビザー静注用 500 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 疾患の病態及び治療.....	2
1.5.3 開発の経緯.....	3
1.5.3.1 品質.....	3
1.5.3.2 非臨床試験.....	4
1.5.3.2.1 薬理試験.....	4
1.5.3.2.2 薬物動態試験.....	4
1.5.3.2.3 毒性試験.....	4
1.5.3.3 臨床試験.....	5
1.5.3.3.1 主な臨床試験.....	5
1.5.3.3.2 薬物動態.....	6
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量.....	10
1.5.5 治験相談等の経緯.....	10
1.5.6 本剤の特徴及び有用性.....	10
1.5.7 参考文献.....	11

表

表 1.5.3-1 開発の経緯.....	8
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量.....	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子 (rpFVIII)、旧 OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕(以下、本剤)は、グリコシル化された B ドメイン欠損 rpFVIII であり、ベビーハムスター腎臓 (BHK) 細胞を用いた組織培養により製造される。製造工程には 2 つのウイルス除去専用工程、すなわち、ウイルス不活化のための溶媒/界面活性剤処理工程と、ウイルス除去のための 2 つのナノフィルターを用いたナノろ過工程が含まれる。本剤にヒト又は動物由来の添加物は使用していない。本剤は、後天性血友病 A (AHA) の成人患者における出血エピソードの治療及びコントロール効果が国内外の臨床試験により確認された。

本剤は、AHA の成人患者における出血エピソードのオンデマンド治療薬及びコントロール薬として、商品名 OBIZUR[®]〔血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) (遺伝子組換え)、ブタ配列、susoctocog alfa〕で 2014 年 10 月 23 日に米国で世界最初の承認を取得した。2023 年 11 月現在、本剤は内因性 FVIII に対する自己抗体が出現した AHA の成人患者における出血エピソードの治療薬として、米国、カナダ、EU、英国、プエルトリコ、オーストラリア、スイス及びコロンビアなど、30 以上の国又は地域で承認されている。

1.5.2 疾患の病態及び治療

AHA は、正常な FVIII 遺伝子を有する患者に凝血促進作用の機能的欠損を引き起こす、ヒト血液凝固第 VIII 因子 (hFVIII) に対するインヒビター (自己抗体) の出現に起因する、まれな出血性疾患である。臨床症状は重度であることが多く、解剖学的に多様で、死亡率は 28% に達する[1]。多くの場合、自然発生的に又は軽微な外傷を契機に出血する。AHA 患者の多くは高齢で、そのほとんどに出血エピソードの治療を困難にする重大な基礎疾患が認められる。

AHA 患者の治療目標は、(1) 短時間で急性出血を止めること、及び(2) 自己免疫抗体を除去することである。AHA 患者の出血エピソードは、hFVIII 補充療法ではコントロール又は予防できない場合が多い。現在、AHA の治療には、(1) 免疫抑制剤投与による内因性 FVIII を中和する自己抗体産生の抑制、及び(2) 止血剤投与による出血のコントロールの 2 種類の方法がある。(2) について、現時点で日本における重度又は生命を脅かす出血事象の第一選択薬は、バイパス製剤のみである。

2020 年の AHA の診断及び治療に関する国際勧告[2]によると、AHA 患者の臨床的に重大な出血を治療する際には、hFVIII 濃縮製剤又はデスマプレシンの代わりに遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子 (rFVIIa)、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) 又は rpFVIII を使用することが推奨されている。適切な初期治療が失敗した場合には、第一選択薬の中から別の治療戦略をとることも推奨されている。また、英国国立医療技術評価機構 (NICE) の「Susoctocog alfa を AHA 患者の出血事象の治療に用いる際の治療指針 (2018 年 6 月発行)」[3]及び Kruse-Jarres らが報告した「後天性血友病 A : エビデンスと治療ガイドランスの最新レビュー (2017 年 4 月)」[4]では、推奨事項として、susoctocog alfa (rpFVIII) が、バイパス製剤である乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (ファイバ[®]) 及びエプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) (ノボセブ[®]) とともに AHA と確定診断された患者における出血治療の第一選択薬として挙げられている[1][3][4]。

現在、日本で AHA の出血エピソードに対する治療（出血抑制）の効能・効果が承認されている薬剤は、バイパス製剤〔エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）（ノボセブリン®）、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（ファイバ®）及び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®）〕の 3 剤のみであり、治療薬の選択肢は限られている。このほか、AHA 患者における出血傾向の抑制に対する薬剤としてはエミシズマブ（遺伝子組換え）（ヘムライブラ®）がある。しかし、この薬剤は出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこととされている。

バイパス製剤では、投与後の血漿中の活性型凝固因子（活性型血液凝固第 VII 因子、活性型血液凝固第 IX 因子、活性型血液凝固第 X 因子など）のレベルは止血効果とは直接関連していないため、臨床的に止血の薬力学的な代替指標としては利用できず、標準的な臨床検査はモニタリング指標として使用できない。そのため、バイパス製剤の治療効果（止血効果）は臨床症状で評価する以外になく、AHA 患者の出血症状のほとんどが内出血であるためにその評価には難渋することが多い[5]。また、バイパス製剤に含まれる活性型の凝固因子は過剰投与により血栓塞栓症のリスクにつながる恐れがある。特に AHA 患者の多くは高齢で、高血圧、心臓疾患、糖尿病及び悪性腫瘍などの基礎疾患を有することが多いため複数の血栓症のリスクファクターを有する場合が多く、そのような患者に漫然と長期間にわたりバイパス製剤の投与を行った場合には血栓症の副作用発現が懸念される。このように、バイパス製剤は有効性を確認する臨床検査指標がないこと、及び血栓症の潜在的リスクがあることが実臨床では問題となることが多い[6]。これに対して本剤では、臨床症状とともに、本剤の投与後に一般的な FVIII 活性の測定値から血中 FVIII の補充量を確認することで、出血エピソードに対する本剤の治療効果をモニターすることができる。また、本剤の投与量を調節し、適切な血中 FVIII 活性を維持することにより、治療中の止血レベルを、臨床症状とともに客観的に確認することができる。さらに、FVIII 活性値の過量な上昇は血栓症のリスク上昇を伴うので、血栓症を予防するためのモニタリングとしても FVIII 活性値の測定は有用である。

以上より、本剤を開発することは临床上の大きなアンメットニーズを満たすと考えられる。

1.5.3 開発の経緯

本剤の、品質、非臨床試験及び臨床試験に係る開発の経緯を表 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 品質

本剤の規格及び試験方法は、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。添付溶解液の規格及び試験方法は、日本薬局方「注射用水（容器入り）」及び日本薬局方 注射剤の採取容量試験法に基づき設定した。また、設定した試験方法につきバリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に基づき実施した。長期保存

試験及び加速試験では経時的な変化及び変動がほとんど示されなかった。また、光安定性試験結果から光暴露に対する感受性が確認された。長期保存試験、加速試験及び光安定性試験結果より、本剤の貯法を、凍結を避け、2～8°C で遮光保存、有効期間を 36 箇月と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

TAK-672 の止血効果を標準的な血友病 A 動物モデルを用いて評価した。血友病 A マウスモデルに TAK-672 を静脈内投与した結果、尾切断による失血量が用量依存的に減少し、50% 有効量は 89 U/kg であった。血友病 A イヌにおいて TAK-672 の静脈内投与により、25 又は 100 U/kg の用量で爪上皮出血時間が短縮した。

安全性薬理は血友病 A イヌを用いた薬理試験及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した。血友病 A イヌにおいて、TAK-672 投与による一般状態、体温、心拍数及び呼吸数への影響はみられなかった。同様に、カニクイザルでも、TAK-672 の反復投与（825 又は 1000 U/kg まで）による一般状態、体温、心拍数、呼吸数、血圧及び心電図への影響はみられなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

TAK-672 の薬物動態パラメータは有効性及び安全性／毒性試験に使用した動物種を用いて、TAK-672 の単回及び反復投与後に評価した。単回投与後の TAK-672 の全身曝露量は、カニクイザルでは用量比例的に増加し、血友病 A イヌでは用量比をやや下回って増加した。

100 U/kg 投与時の曝露量はカニクイザルとヒトで同程度であった。本用量の反復投与による安全性上の懸念は認められなかった。

カニクイザルに 4 日間で 100 U/kg を計 8 回投与したときの C_{max} を発色合成基質法で測定した結果、平均値は 362 U/dL であり、最大値は 465 U/dL であった。AUC で示されたとおり、8 回投与後の曝露量の平均値は 2743 U.h/dL（最大値：4863 U.h/dL）であった。この試験で報告された C_{max} はベースライン値で補正されているため、個々の動物ではさらに高い曝露量が得られた。これらの曝露量における TAK-672 の忍容性は良好であり、被験物質に関連した有害作用はみられなかった。

カニクイザルに 1 日当たり最大で 825 U/kg を 90 日間投与した主要な反復投与毒性試験で、薬物動態の公式な統計解析は実施しなかった。しかし、曝露量を評価するために、投与 1 及び 6 時間後の個々の FVIII 活性を測定した。Day 7 の投与 1 時間後の FVIII 活性の平均値（標準偏差）は 2200 (611) U/dL であり、最大値としては 2916 U/kg が 1 例で確認された。これらの FVIII 活性はベースライン値で補正していないため、実際の FVIII 活性である。本曝露量における TAK-672 の忍容性は良好であった。異種接種では、抗体の発現により Day 28 の曝露量は Day 7 と比べて小さいことが確認されている。しかし、7 回の反復投与後の曝露量は、ヒトの臨床的な曝露量と比較し、安全域を算出するために、適切であると考えられる。

1.5.3.2.3 毒性試験

TAK-672 の毒性は、血友病 A イヌ、カニクイザル及び血友病 A マウスを用いて評価した。血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験では、100 U/kg もしくは 77 U/kg

まで有害な作用はみられなかった。カニクイザルを用いた 90 日間反復投与毒性試験で、反復投与に伴いブタ血液凝固第 VIII 因子 (pFVIII) に対する中和抗体が発現した。内因性 FVIII 活性は、交差反応を示す抗 pFVIII 中和抗体の発現により低下した。出血の症状と関連する血液学的検査 (赤血球系パラメータの低下) 及び/又は凝固パラメータ (Day 28 以降の活性化部分トロンボプラスチン時間の軽微な延長) の変化は、交差反応を示す抗 pFVIII 抗体の発現と関連し、また、免疫複合体の沈着が糸球体症を引き起こしたと考えられた。825 U/kg の TAK-672 を 90 日間にわたり投与したとき (最大血漿中 FVIII 活性: 2916 U/dL) の忍容性は概して良好であった。血友病 A マウス及びカニクイザルにおける TAK-672 の免疫原性は、米国で販売されていたが製造中止となった血漿由来の pFVIII である Hyate:C と同程度であった。

TAK-672 は遺伝子組換えタンパク質であり、遺伝毒性は有さないと考えられるため遺伝毒性試験は実施していない。また、DNA に直接作用する懸念がなく、細胞増殖又は免疫抑制を引き起こす可能性がないことから、がん原性試験は実施していない。さらに、TAK-672 を 3 ヶ月間投与したサル及び週 1 回計 4 回投与したマウスにおいて抗 FVIII 中和抗体が発現し、TAK-672 の曝露を維持したうえでの長期試験の実施が困難であると考えられたことから、慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 主な臨床試験

TAK-672 の臨床開発プログラムは、海外では、第 1 相試験 (OBI-1-101 試験)、第 2/3 相試験 (OBI-1-301/301a 試験) 及び第 2 相試験 (OBI-1-201 試験) を実施した。さらに国内では、第 2/3 相試験 (TAK-672-3001 試験) を実施した。

OBI-1-301/301a 試験は、AHA の成人患者を対象に TAK-672 の安全性及び止血効果を検討する国際、多施設共同、非盲検、非対照、前向き、第 2/3 相試験であった。OBI-1-301/301a 試験には 29 例の被験者が登録された。OBI-1-301/301a 試験における有効性の主要評価項目は、本剤初回投与の 24 時間後の時点で本剤による反応が認められた重大な出血エピソードの割合 (反応ありの割合) とした。その結果、本剤初回投与 24 時間後の時点で、登録された 29 例全例で初回出血エピソードに対する反応が認められた (95%CI: 88.1%~100%、 $p<0.001$)。また、安全性に関しては、29 例の AHA 患者に投与した結果、本剤は安全で良好な忍容性が認められた (2.7.6.2)。

OBI-1-201 試験は、第 2 相、前向き、非盲検、非対照試験 (OBI-1-201 試験) であり、hFVIII インヒビター保有血友病 A と臨床診断され、合併症のない関節若しくは軟部組織からの出血、又はその他生命を脅かさない/四肢の機能低下に至るおそれのない出血エピソードが認められた患者を対象として、TAK-672 の安全性及び止血効果を評価した。TAK-672 に対するインヒビターの力価が 0.8 BU/mL 以上の被験者には、被験者の体重、ヘマトクリット値及びインヒビター力価に基づく計算式により算出した負荷用量を投与した。初回投与 (負荷投与が必要な場合は負荷投与の 5 分後に投与) の用量は 50 U/kg であった。その後の投与は治験責任医師による被験者の反応の評価に基づき 6 時間間隔で行い、用量は 50、50、100、100、100、150、150 U/kg の漸増投与スケジュールに従った。OBI-1-201 試験では、9 例に生じた計 25 件の生命を脅かさない又は四肢の機能低下に至るおそれのない出血エピソードに対して本剤が

投与された。出血エピソードはいずれも、8回以下の本剤投与でコントロール達成した。また、発生した出血エピソード計25件中20件(80%)は初回の本剤投与でコントロール達成し、残りの5件(20%)の出血エピソードでは2~8回の本剤投与でコントロール達成した。初回投与でコントロールできた20件の出血エピソードでは、本剤投与量(負荷投与を含む)の中央値は200.8 U/kgであった。本試験のデータ安全性モニタリング委員会で検討した結果、止血を達成する上での本剤の有効性(出血エピソードのコントロール達成)が確認され、後続試験では固定開始用量について検討するように勧告された。この結果、OBI-1-201試験は早期に終了し、後続試験では本剤の固定開始用量を200 U/kgとすることが決定された。本剤の投与による安全性に関しては、全般的に安全で良好な忍容性が認められた(2.7.6.3)。

OBI-1-101試験は、非出血状態にある血友病Aの臨床診断を受け、定量可能な力価のhFVIIIインヒビターを保有し、かつ、交差反応性の低いpFVIIIインヒビターの力価が20 BU以下であった被験者を対象に、TAK-672の安全性、忍容性及び薬物動態をHYATE:Cと比較する、第1相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験であった。被験者をpFVIIIインヒビター力価ごと(0~10 BU:低力価、10.1~20 BU:高力価)に分類し、HYATE:C 100 U/kg投与後にプラセボを投与する群と、プラセボ投与後に本剤100 U/kgを投与する群に無作為に割り付けた。9例がOBI-1-101試験を完了し、このうち4例はTAK-672、5例はHYATE:Cの投与を受けた。OBI-1-101試験で用いた治験薬HYATE:Cが使用期限を迎えた2005年1月■日に、本試験は中止された。製造業者がHYATE:Cの製造を中止したため、試験を継続するためのHYATE:Cの供給が困難となった。試験中止時点で、予定被験者数の16~24例には達しなかった。全般的に本剤及びHYATE:Cの投与は安全で、良好な忍容性が認められた(2.7.6.4)。

TAK-672-3001試験は、AHAと診断された日本人患者を対象とした、重大な出血エピソードに対して本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、前向き、第2/3相試験である。TAK-672-3001試験では、本剤の有効性の主要評価項目は、本剤初回投与の24時間後の時点で本剤による反応(臨床反応及びFVIII値の両方で評価)が認められた重大な出血エピソードの割合(反応ありの割合)とした。TAK-672-3001試験には、被験者5例が登録された。投与対象の重大な出血エピソードに対して本剤による治療を受けた5例全例(100%、95%CI: 47.818%~100%)で、本剤初回投与24時間後に、臨床反応及びFVIII活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。安全性に関しては、全般的に本剤の投与は安全で、良好な忍容性が認められた(2.7.6.1)。

上記の4試験に加えて、市販後に2つの非介入の市販後安全性調査試験(第4相)である241501試験及び241302試験が実施されたが、新たな安全性シグナルは認められなかった。また、外科処置や歯科処置等の侵襲的処置を受けるhFVIIIインヒビター保有先天性血友病A(CH A)患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第3相臨床試験(241502試験)が実施されたが、本試験は試験対象集団において既往反応に関連するリスクが潜在的ベネフィットを上回ると判断されたことにより、早期中止となった。

1.5.3.3.2 薬物動態

TAK-672の薬物動態は、非出血状態にある非日本人のCHA患者を対象とした海外第1相

試験である OBI-1-101 試験、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードが認められる非日本人の CHA 患者を対象とした海外第 2 相試験である OBI-1-201 試験、並びに重大な出血エピソードが認められる非日本人の AHA 患者を対象とした海外第 2/3 相試験である OBI-1-301/301a 試験でノンコンパートメント解析により検討した。一方で、重大な出血エピソードがある日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験では、薬物動態評価用血液検体の採取に関する被験者の同意が得られなかったため、非出血状態におけるノンコンパートメント解析による薬物動態評価は実施できなかった。また、母集団薬物動態解析の結果、日本人被験者と非日本人被験者の薬物動態特性に顕著な差はなく、非日本人患者に対する本剤の用法・用量は日本人患者に外挿可能であると考えられる。

表 1.5.3-1 開発の経緯

試験項目		実施時期
品質	製造	原薬
		製剤
		添付溶解液
	管理 (又は規格及び 試験方法)	原薬
		製剤
		添付溶解液
	安定性試験	原薬
		製剤
		添付溶解液
薬理	効力を裏付ける試験	■■■■■～20■■年■■月
	安全性薬理試験	■■■■■～20■■年■■月
動態	薬物動態試験	■■■■■～20■■年■■月
毒性	単回投与毒性試験	■■■■■～20■■年■■月
	反復投与毒性試験	20■■年■■月～20■■年■■月
	その他の毒性試験 免疫原性試験	■■■■■～20■■年■■月

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	オビザー静注用 500
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
適応症 (効能又は効果)	後天性血友病 A 患者における出血抑制
用法及び用量	本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。 18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位とする。 その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

1.5.5 治験相談等の経緯

本承認申請者は、
について、並びに
及び
について、20 年 月に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と面談を行った〔面談の区分：
相談(オーファン以外)、
〕(1.13.2)。本相談で PMDA より受けた助言を踏まえて
した。

さらに 2021 年 3 月には本剤について厚生労働省より、予定される効能効果「後天性血友病 A 患者における出血抑制」にて希少疾病用医薬品の指定〔(R3 薬) 第 506 号〕を受けた。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤のベネフィットーリスクバランスの評価に関する主要な知見を以下にまとめた。

- ・AHA 患者を対象とした臨床試験の結果から、有効性に関しては、重大な出血エピソードを発現した全例で、本剤投与開始から 24 時間後に効果が認められた。
- ・国内外の臨床試験の結果から、全体として AHA 患者に対する本剤の投与は安全で、忍容性は良好であった。
- ・本剤の使用時には、臨床症状及び血漿中 FVIII 濃度 (FVIII 活性値) を参考に止血効果をモニタリングし、また、本剤の初回投与後の用量及び投与頻度を判断することができる。固定用量を用いず、臨床症状及び FVIII 値を参考に用量を個別に調節することにより、血栓性イベントの発現等の安全性に注意しながら、止血の達成及びその維持に適切な用量を投与することができ、患者にとって有益となる。
- ・本剤の投与時に、臨床症状及び FVIII 値を参考に治療効果を客観的に判定することが可能であり、治療を継続するか他の治療法に切り替えるかを判断することができる。
- ・本剤の治療によるリスクは、本剤に対する中和抗体 (インヒビター) の発生及び既往反応である。また、潜在的リスクは、アナフィラキシーを含む過敏症反応、血栓塞栓症及び処方過誤である。

国内外の臨床試験のデータは、AHA 患者における重大な出血エピソードの治療薬としての本剤の有用性を裏付けるものである。AHA 患者において、本剤による治療のベネフィットはリスクを上回っており、AHA 患者における出血抑制に有益な新たな治療となり得る。

1.5.7 参考文献

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*, 2012;10(4):622-31.
- [2] Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-801.
- [3] The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Clinical Commissioning Policy: Susoctocog alfa for treating bleeding episodes in people with acquired haemophilia A (all ages). June 2018.
- [4] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705.
- [5] Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16(suppl5):54-60.
- [6] Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-7.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料2

表

表 1.6-1 米国／欧州におけるオビザー静注用 500 の承認取得状況2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

オビザー静注用 500 は 2014 年に米国で承認されて以降、米国及び欧州を含む 30 以上の国又は地域で承認され、既に販売されている（2023 年 11 月現在）。

米国／欧州におけるオビザー静注用 500 の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核シートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国／欧州におけるオビザー静注用 500 の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	OBIZUR	2014 年 10 月 23 日	注射剤	500 units	<p>【効能・効果】 後天性血友病 A の成人患者におけるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制</p> <p>【用法・用量】 推奨初回用量：200 U/kg 2 回目以降の投与：血液凝固第 VIII 因子の推奨トラフ値及び個々の臨床反応に基づいて、用量を調整する。4～12 時間ごとに投与する（臨床反応及び血液凝固第 VIII 因子活性値に基づいて頻度を調整する）</p>
欧州	OBIZUR	2015 年 11 月 11 日	注射剤	500 units	<p>【効能・効果】 血液凝固第 VIII 因子に対する抗体を原因とする後天性血友病患者における出血エピソードの治療</p> <p>【用法・用量】 推奨初回用量：200 U/kg 2 回目以降の投与：臨床反応に基づいて用量を調整し、目標とする血液凝固第 VIII 因子トラフ活性を維持する。4～12 時間ごとに投与する（臨床反応及び血液凝固第 VIII 因子活性値に基づいて頻度を調整する）。</p>

OBIZUR- antihemophilic factor (recombinant), porcine sequence

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OBIZUR safely and effectively. See full prescribing information for OBIZUR.

OBIZUR [Antihemophilic Factor (Recombinant), Porcine Sequence]
Lyophilized Powder for Solution for Intravenous Injection
Initial U.S. Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Contraindications (4)

2/2023

INDICATIONS AND USAGE

OBIZUR, Antihemophilic Factor (Recombinant), Porcine Sequence, is an antihemophilic factor indicated for the on-demand treatment and control of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A. (1)

Limitations of Use:

- Safety and efficacy of OBIZUR has not been established in patients with a baseline anti-porcine factor VIII inhibitor titer of greater than 20 BU. (1)
- OBIZUR is not indicated for the treatment of von Willebrand disease. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

- Initial dose of OBIZUR is 200 units per kg. (2.1)
- Titrate dose and frequency of administration based on factor VIII recovery levels and individual clinical response. (2.1)
- Initial dosing below the recommended 200 U/kg has been associated with lack of efficacy. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OBIZUR is available as lyophilized powder for solution in single-dose vials containing nominally 500 units per vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to OBIZUR or its components, including hamster protein. (4)
- Patients with congenital hemophilia A with inhibitors (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Should symptoms occur, discontinue OBIZUR and administer appropriate treatment. (5.1)
- Development of inhibitory antibodies to OBIZUR has occurred and may result in a lack of efficacy. (5.2)
- Anamnestic reactions with rise in human factor VIII and/or recombinant factor VIII, porcine sequence inhibitors have occurred and may result in a lack of efficacy. (5.2)
- Consider evaluating for presence of anti-recombinant porcine factor VIII (anti-rpFVIII) antibodies prior to initiation of treatment with OBIZUR. If expected plasma factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures porcine factor VIII inhibitor concentration. In instances where positive anti-rpFVIII antibody results are detected after treatment with OBIZUR is initiated, factor VIII levels may be used to decide whether treatment with OBIZUR should be continued. (5.2) (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Common adverse reaction observed in greater than 5% of subjects in the clinical trial were development of inhibitors to porcine factor VIII. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch. See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dose
- 2.2 Reconstitution
- 2.3 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Inhibitory Antibodies
- 5.3 Monitoring Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

OBIZUR, Antihemophilic Factor (Recombinant), Porcine Sequence, is a recombinant DNA derived, antihemophilic factor indicated for the on-demand treatment and control of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A.

Limitations of Use:

- Safety and efficacy of OBIZUR has not been established in patients with baseline anti-

porcine factor VIII inhibitor titer greater than 20 BU.

- OBIZUR is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dose

- Dose, dosing frequency, and duration of treatment with OBIZUR depend on the location and severity of bleeding episode, target factor VIII levels, and the patient's clinical condition. Monitor replacement therapy in cases of major surgery or life-threatening bleeding episodes.
- Each vial of OBIZUR has the recombinant porcine factor VIII potency in units stated on the vial.
- Patients may vary in their pharmacokinetic (e.g., half-life, *in vivo* recovery) and clinical responses. Titrate dose and frequency based on factor VIII recovery levels and individual clinical response.
- Initial dosing below the recommended 200 U/kg has been associated with lack of efficacy.

A guide for dosing OBIZUR for the on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in [Table 1](#). Maintain the factor VIII activity within the target range. Plasma levels of factor VIII should not exceed 200% of normal or 200 units per dL.

Table 1 Dosing for On-Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

Type of Bleeding	Factor VIII Level Required (Units per dL or % of normal)	Initial Dose (Units per kg)	Subsequent Dose	Frequency and Duration of Subsequent Dosing
Minor and Moderate Superficial muscle/no neurovascular compromise, and joint	50 to 100	200	Titrate subsequent doses to maintain recommended factor VIII trough levels and individual clinical response	Dose every 4 to 12 hours, frequency may be adjusted based on clinical response and measured factor VIII levels
Major Moderate to severe intramuscular bleeding, retroperitoneal, gastrointestinal, intracranial	100 to 200 (To treat an acute bleed) 50 to 100 (After acute bleed is controlled,	200	Titrate subsequent doses to maintain recommended factor VIII trough levels and individual clinical response	Dose every 4 to 12 hours, frequency may be adjusted based on clinical response and measured factor VIII levels

2.2 Reconstitution

- Use aseptic technique during the reconstitution procedure.
 - If the patient needs more than one vial of OBIZUR per injection, reconstitute each vial according to the following instructions:
1. Bring the OBIZUR vial and the pre-filled diluent syringe to room temperature.
 2. Remove the plastic cap from the OBIZUR vial (*Figure A*).

Figure A



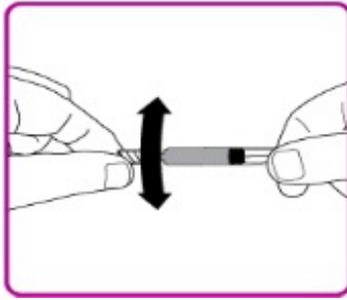
3. Wipe the rubber stopper with an alcohol swab (not supplied) and allow it to dry prior to use.
4. Peel back the cover of the vial adapter package. (*Figure B*). Do not touch the luer-lock (tip) in the center of the vial adapter. Do not remove the vial adapter from the plastic package.

Figure B



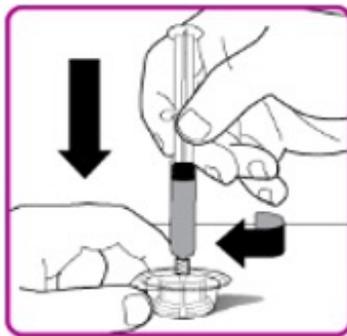
5. Place the vial adapter package on a clean surface with the luer-lock pointing up.
6. Snap off the tamper resistant cap of the pre-filled syringe (*Figure C*).

Figure C



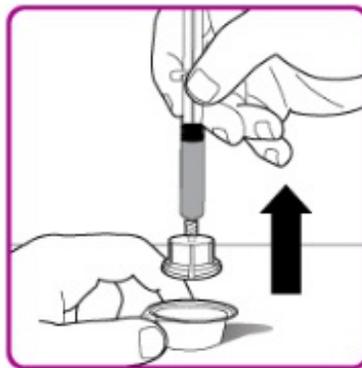
7. While firmly holding the vial adapter package, connect the pre-filled syringe to the vial adapter by pushing the syringe tip down onto the luer lock in the center of the vial adapter, and turning it clockwise until the syringe is secured. Do not over tighten (*Figure D*).

Figure D



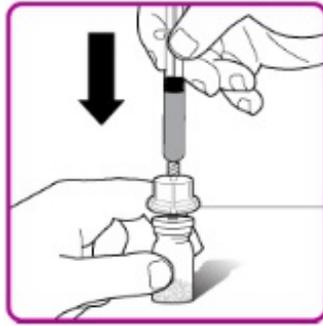
8. Remove the vial adapter from the plastic package (*Figure E*).

Figure E



9. Place the OBIZUR vial on a clean, flat, hard surface. Place the vial adapter over the OBIZUR vial and firmly push the filter spike of the vial adapter through the center of the OBIZUR vial's rubber circle until the clear plastic cap snaps onto the vial (*Figure F*).

Figure F



10. Push the plunger down to slowly inject all of the diluent from the syringe into the OBIZUR vial.
11. Gently swirl (in a circular motion) the OBIZUR vial without removing the syringe until all of the powder is fully dissolved (*Figure G*). The reconstituted solution should be inspected visually for particulate matter before administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.

Figure G



12. With one hand hold the vial and vial adapter, and with the other hand firmly grasp the barrel of the pre-filled syringe and in a counterclockwise motion unscrew the syringe from the vial adapter (*Figure H*).

Figure H



13. Use OBIZUR within 3 hours after reconstitution when stored at room temperature.

2.3 Administration

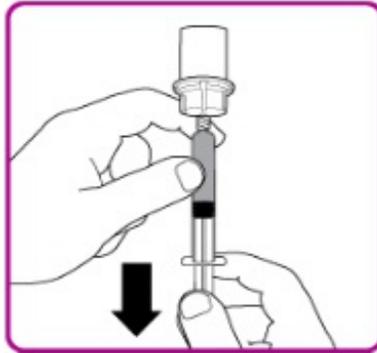
For intravenous use after reconstitution only.

- Inspect the reconstituted OBIZUR solution for particulate matter and discoloration

prior to administration. The solution should be clear and colorless in appearance. Do not administer if particulate matter or discoloration is observed.

- Do not administer OBIZUR in the same tubing or container with other medicinal products for infusion.
1. Once all vials have been reconstituted, connect a large syringe to the vial adapter by gently pushing the syringe tip down onto the luer lock in the center of the vial adapter, and turning clockwise until the syringe is secured.
 2. Invert the vial; push the air in the syringe into the vial and withdraw the reconstituted OBIZUR into the syringe (*Figure 1*).

Figure 1



3. Unscrew the large syringe counterclockwise from the vial adapter and repeat this process for all reconstituted vials of OBIZUR until the total volume to be administered is reached.
4. Administer the reconstituted OBIZUR intravenously at a rate of 1 to 2 mL per minute.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OBIZUR is available as a white lyophilized powder in single-dose glass vials containing nominally 500 units per vial.

4 CONTRAINDICATIONS

OBIZUR is contraindicated in patients:

- Who have had life-threatening hypersensitivity reactions to OBIZUR or its components (including traces of hamster proteins).
- With congenital hemophilia A with inhibitors (CHAWI) due to the high incidence of anamnestic reactions to human factor VIII (hFVIII) and porcine factor VIII (pFVIII) [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions can occur with OBIZUR. OBIZUR contains trace amounts of

hamster proteins. Early signs of allergic reactions, which can progress to anaphylaxis, include angioedema, chest-tightness, dyspnea, hypotension, wheezing, urticaria, and pruritus. Immediately discontinue administration and initiate appropriate treatment if allergic or anaphylactic-type reactions occur.

5.2 Inhibitory Antibodies

Inhibitory antibodies to OBIZUR have occurred in patients treated with OBIZUR. Lack of efficacy could be due to inhibitory antibodies to OBIZUR.

Anamnestic reactions with rise in human factor VIII and/or recombinant factor VIII, porcine sequence inhibitors have also been reported in patients treated with OBIZUR. These anamnestic rises also may result in a lack of efficacy.

Consider evaluating for presence of anti-recombinant porcine factor VIII (anti-rpFVIII) antibodies prior to initiation of treatment with OBIZUR. In instances where positive anti-rpFVIII antibody results are detected after treatment with OBIZUR is initiated, factor VIII levels may be used to decide whether treatment with OBIZUR should be continued [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Monitor patients for the development of antibodies to OBIZUR by appropriate assays [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. If the plasma factor VIII level fails to increase as expected, or if bleeding is not controlled after OBIZUR administration, suspect the presence of an anti-porcine factor VIII antibody.

If such inhibitory antibodies are suspected and there is a lack of efficacy, consider management options such as discontinuing OBIZUR and initiating other therapeutics such as a Factor VIII bypassing agent.

5.3 Monitoring Laboratory Tests

- Perform one-stage clotting assay to confirm that adequate factor VIII levels have been achieved and maintained [see *Dosage and Administration (2)*].
 - Monitor factor VIII activity 30 minutes and 3 hours after initial dose.
 - Monitor factor VIII activity 30 minutes after subsequent doses.
- Monitor the development of inhibitory antibodies to OBIZUR. Perform a Nijmegen Bethesda inhibitor assay with recombinant porcine factor VIII as substrate for recombinant porcine factor VIII antibodies if expected plasma factor VIII activity levels are not attained or if bleeding is not controlled with the expected dose of OBIZUR. Use Bethesda Units (BU) to report inhibitor levels. Contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) if additional information is needed regarding testing.

6 ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions observed in greater than 5% of subjects in the clinical trial were development of inhibitors to porcine factor VIII.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction (AR) rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical

practice.

The safety and efficacy of OBIZUR was evaluated in a multi-center, prospective, open-label, clinical trial that investigated adult patients with acquired hemophilia A. Twenty-nine adult subjects were enrolled in the study, received at least one dose of OBIZUR and were evaluable for safety [see *Clinical Studies (14)*]. Of the 29 adult subjects, 10 were between the ages of 42 and 65, and 19 were 65 years of age or older (18 Caucasian, 6 African-American, and 5 Asian). Ten (34%) subjects were female.

Immunogenicity: Anti-Drug Antibody-Associated Adverse Reactions

All subjects were monitored for development of inhibitory antibodies to OBIZUR using the Nijmegen modification of the Bethesda inhibitor assay. A subject was considered to have developed an OBIZUR inhibitor if the titer was ≥ 0.6 Bethesda Units (BU)/mL.

Acquired Hemophilia A

Of the 29 subjects treated with OBIZUR, 19 subjects were negative for anti-porcine factor VIII antibodies at baseline. Five of the 19 (26%) developed anti-porcine factor VIII antibodies following exposure to OBIZUR. Serious adverse drug reactions (ADRs) occurred in 9 subjects. Two subjects (6.9%) developed anti-porcine FVIII inhibitors (≥ 0.6 Bethesda Units). Seven subjects (24.1%) developed anamnestic reactions with a rise ≥ 10 BU in human factor VIII and/or recombinant factor VIII, porcine sequence inhibitors. At 24 hours after initial dose, OBIZUR was effective in 9/10 patients with baseline anti-porcine antibodies (and partially effective in 1/10 patients) and was effective in all 5 with *de novo* anti-porcine antibodies.

All subjects were also monitored for development of binding antibodies to baby hamster kidney (BHK) protein by a validated sequential ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). No patients developed *de novo* anti-BHK antibodies.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to OBIZUR with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Congenital Hemophilia A with Inhibitors

In the clinical study of OBIZUR in patients with congenital hemophilia A with FVIII inhibitors (CHAWI) undergoing surgery, out of 8 adult patients evaluable for safety analysis a total of 5 subjects experienced anamnestic reactions [see *Contraindications (4)*].

A total of 5 (62.5%) subjects who underwent major surgeries reported anamnestic reactions with a rise ≥ 10 BU in human factor VIII and/or recombinant factor VIII, porcine sequence inhibitors (see [Table 2](#)). 3 (37.5%) subjects developed anamnestic reactions to human Factor VIII (hFVIII) and porcine Factor VIII (pFVIII), 2 (25.0%) subjects developed anamnestic reactions to hFVIII. The highest increases in antibody levels reported are from 15.4 at baseline to 1039.6 BU for hFVIII and from 2.6 to 335.8 BU for pFVIII. Inhibitory antibodies may result in lack of efficacy.

Table 2 Titer Levels of Subjects Experiencing Anamnestic Reactions

Subjects	hFVIII Inhibitors Titers (BU/mL)			Obizur pFVIII Inhibitors Titers (BU/mL)		
	Baseline	Day 14 Visit	End of the Study Visit	Baseline	Day 14 Visit	End of the Study Visit
Subject 1	1.3	1.2 (D3)	38.1/39.9	<0.6	<0.6 (D3)	29.3/38.8
Subject 2	15.4		1039.6 /807.9	2.6	0.7 (D5)	327.3/335.8
Subject 3	3.3	19.9 (D20)	23.3	5.6	36.1 (D20)	30.5
Subject 4	2.6	16.6	12.1	<0.6	1	0.9
Subject 5	4.6	3.8 (D3)/488 (D16)	336.3	1.7	<0.6 (D3)/285.9 (D16)	280.5

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with OBIZUR use in pregnant women to inform a drug-associated risk. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with OBIZUR. It is also not known whether OBIZUR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of OBIZUR have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 29 subjects within the trial, the average age was 70 years of age. Nineteen subjects were 65 years of age or older. Clinical studies suggest that OBIZUR is safe and effective in the adult population [see *Adverse Reactions (6)* and *Clinical Studies (14)*]. While no differences were observed between geriatric and adult responses to OBIZUR, these findings are inconclusive given the small number of subjects enrolled in either group.

Dose adjustments in the geriatric population have not been studied. Specific hazards associated with the concomitant use of OBIZUR with other drugs in the elderly population have not been studied in the clinical trial.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in OBIZUR is a recombinant (r) analogue of porcine factor VIII (pFVIII) with an approximate molecular weight of 170 kDa. The rpFVIII molecule in OBIZUR is a glycoprotein containing a 90 kDa heavy chain and a 80 kDa light chain. The B-domain normally present in naturally occurring porcine factor VIII has been replaced with a twenty-four amino acid linker. Once activated, the resulting rpFVIIIa has a comparable activity to the endogenous human FVIIIa.

OBIZUR is expressed in a genetically engineered baby hamster kidney (BHK) cell line which secretes rpFVIII into the cell culture medium, and the rpFVIII protein is purified using a series of chromatography and filtration steps. The production process includes two dedicated viral clearance steps - a solvent/detergent treatment step for viral inactivation and a nanofiltration step through a series of two 15-nm filters for removal of viruses. No additives of human or animal origin are used in the formulation of OBIZUR.

OBIZUR is formulated as a sterile, non-pyrogenic, lyophilized powder for intravenous injection after reconstitution with the diluent (Sterile Water for Injection). OBIZUR is available in single-dose vials that nominally contain 500 units (U) per vial. When reconstituted with the diluent, the product contains the following components per mL: 8.8 mg sodium chloride, 0.04 mg Tris-base, 0.73 mg Tris-HCl, 1.47 mg tri-sodium citrate dehydrate, 0.15 mg calcium chloride dehydrate, 1.9 mg sucrose, and 0.05 mg polysorbate 80.

Each vial of OBIZUR is labeled with the actual rpFVIII activity expressed in units determined by a one-stage clotting assay, using a reference rpFVIII material calibrated against the World Health Organization (WHO) 8th International Standard for human FVIII concentrates. The specific activity of OBIZUR is in the range of 11000 to 18000 U per milligram of protein. The potency values of OBIZUR determined by the chromogenic assay vary and are approximately 20 to 50% lower than those of the one-stage clotting assay.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

OBIZUR temporarily replaces the inhibited endogenous factor VIII that is needed for effective hemostasis in patients with acquired hemophilia A.

12.2 Pharmacodynamics

Patients with acquired hemophilia A (AHA) have normal factor VIII genes but develop autoantibodies against their own factor VIII (i.e., inhibitors). These autoantibodies neutralize circulating human factor VIII and create a functional deficiency of this procoagulant protein. AHA results in a prolonged clotting time as measured by the activated partial thromboplastin time (aPTT) assay, a conventional *in vitro* test for biological activity of factor VIII. Treatment with OBIZUR should normalize the aPTT

during treatment; however, aPTT normalization should not be used as a measure of efficacy.

12.3 Pharmacokinetics

A formal pharmacokinetic study of OBIZUR in patients diagnosed with AHA has not been conducted. There are insufficient pharmacokinetic data in patients treated with OBIZUR.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of OBIZUR, or studies to determine genotoxicity and the effects of OBIZUR on fertility, have not been performed.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of OBIZUR for the treatment of serious bleeding episodes in subjects with acquired hemophilia A was investigated in a prospective, open-label trial (N=29). The trial was conducted in 18 Caucasian, 6 African-American, and 5 Asian subjects diagnosed with acquired hemophilia A (AHA), having auto-immune inhibitory antibodies to human factor VIII, and experiencing serious bleeding episodes that required hospitalization. Subjects with a prior history of bleeding disorders other than AHA, anti-porcine factor VIII antibody titer >20 Bethesda Units (BU), or in whom the bleeding episode was judged likely to resolve on its own were excluded. One subject was considered evaluable at study entry; however, it was later determined that this subject did not have AHA, leaving 28 subjects evaluable for efficacy.

An initial dose of 200 units per kg OBIZUR was administered to subjects for the treatment of life- or limb-threatening initial bleeding episodes. Patients were treated with OBIZUR until resolution of bleeding or dosing was continued at the physician's discretion according to the clinical assessment. These bleeding episodes included 19 intramuscular or joint bleeding episodes, 4 post-surgical bleeding episodes, 2 intracranial episodes, 2 surgeries, 1 retroperitoneal hemorrhage, and 1 periorbital bleed. Hemostatic response was assessed by the study site investigator at specified time points after initiation of OBIZUR treatment using a pre-specified rating scale that was based on subjective clinical assessments combined with objective factor VIII activity levels achieved. An assessment of effective or partially effective was considered as a positive response (see [Table 3](#) for definitions).

Table 3 Response to OBIZUR Treatment Evaluation

Assessment of efficacy	Control of bleeding	Clinical Assessment	Factor VIII levels	Response
Effective	bleeding stopped	clinical control	≥50%	positive
Partially effective	bleeding reduced	clinical stabilization or improvement; or alternative reason for bleeding	≥20%	positive

Poorly effective	bleeding slightly reduced or unchanged	not clinically stable	<50%	negative
Not effective	bleeding worsening	Clinically deteriorating	<20%	negative

Of the 28 subjects evaluable for efficacy, all subjects had a positive response to treatment for the initial bleeding episodes at 24 hours after dosing. A positive response was observed in 95% (19/20) of subjects evaluated at 8 hours and 100% (18/18) at 16 hours.

In addition to response to treatment, the overall treatment success was determined by the investigator based on his/her ability to discontinue or reduce the dose and/or dosing frequency of OBIZUR. A total of 24/28 (86%) had successful treatment of the initial bleeding episode. Of those subjects treated with OBIZUR as first-line therapy, defined as no immediate previous use of anti-hemorrhagic agents prior to the first OBIZUR treatment, 16/17 (94%) had eventual treatment success reported. Eleven subjects were reported to have received anti-hemorrhagics (e.g., rFVIIa, activated prothrombin-complex concentrate, tranexamic acid) prior to first treatment with OBIZUR. Of these 11 subjects, eight had eventual successful treatment (73%).

The median dose per infusion to successfully treat the primary bleeding episode was 133 units per kg and a median total dose of 1523 units per kg. In the initial 24-hour period, a median of 3 infusions (median dose 200 U/kg) were utilized in the clinical study. When treatment was required beyond 24 hours, a median of 10.5 infusions (median dose 100 U/kg) were given for a median of 6 days to control a bleeding episode.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

OBIZUR is supplied as a white lyophilized powder in single-dose vials in the following package size:

Table 4 Supplied package size

Nominal Strength	Package Size	Kit NDC
500 units	1-vial package	0944-5001-01

Each package contains one package insert and one of each of the components listed below:

- Single-dose vial of OBIZUR [NDC 0944-5011-01]
- Pre-filled syringe with 1 mL Sterile Water for Injection [NDC 0944-0011-01]
- Vial adapter with filter

The actual amount of OBIZUR in units is stated on the label of each vial.

Not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

- Store OBIZUR at refrigeration temperature of 2° to 8°C [36° to 46°F]. Do not freeze.
- Store vials in the original package to protect from light.
- Do not use beyond the expiration date printed on the carton or vial.
- Use OBIZUR within 3 hours after reconstitution. Discard any unused reconstituted product if not used within 3 hours after reconstitution.
- Do not use OBIZUR if the reconstituted solution is cloudy or has particulate matter.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform patients:

- of early signs and symptoms of hypersensitivity reactions (including angioedema, chest tightness, dyspnea, hypotension, wheezing, urticaria and pruritus) and anaphylaxis. Instruct patients to discontinue use and contact their physician.
- that new or increase in existing inhibitory antibodies to OBIZUR may develop and this may result in a lack of control of their bleeding.
- to report any adverse reactions or problems following OBIZUR administration to their physician or healthcare provider.

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421 USA

U.S. License No. 1898

OBIZUR® is a registered trademark of Baxalta Incorporated, a Takeda company.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

OBZ363 Rev 3/2023

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - Kit Carton

NDC 0944-5001-01

OBIZUR

Antihemophilic Factor

(Recombinant), Porcine Sequence

Single-dose vial, lyophilized powder for solution

For Intravenous Administration After
Reconstitution Only

500

units

range*

Rx Only

* Refer to actual potency

OBIZUR〔ブタ配列血液凝固第 VIII 因子（遺伝子組換え）〕

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

添付文書概要

この添付文書概要には、OBIZUR を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。OBIZUR の添付文書全文を参照のこと。

OBIZUR〔ブタ配列血液凝固第 VIII 因子（遺伝子組換え）〕

静注用凍結乾燥粉末

米国における初回承認：2014 年

-----最近の主な変更-----

禁忌（4 項）

2023 年 2 月

-----効能・効果-----

ブタ配列血液凝固第 VIII 因子（遺伝子組換え）の OBIZUR は、後天性血友病 A（AHA）の成人患者におけるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制を適応とする血液凝固第 VIII 因子である。（1 項）

使用制限：

- ベースライン時の抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価が 20 ベセスダ単位（BU）を超える患者における、OBIZUR の安全性及び有効性は確立していない。（1 項）
- OBIZUR はフォン・ヴィレブランド病の治療への適応はない。（1 項）

-----用法・用量-----

溶解後に静脈内投与にのみ使用すること。

- OBIZUR の初回投与量は 200 単位（U）/kg である。（2.1 項）
- 血液凝固第 VIII 因子活性値及び個々の臨床反応に基づいて用量及び投与頻度を調整すること。（2.1 項）
- 初回投与が推奨用量の 200 U/kg を下回る用量で投与された場合、十分な効果が得られないことがある。（2.1 項）

-----剤形及び含量-----

OBIZUR は、単回使用バイアルに入った溶解用の凍結乾燥粉末として提供され、1 バイアル当たり 500 U を含有する。（3 項）

添付文書全文：目次

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 用量
- 2.2 溶解方法
- 2.3 投与方法

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 過敏症反応
- 5.2 阻害抗体
- 5.3 臨床検査値のモニタリング

6 副作用

- 6.1 臨床試験での使用経験

8 特別な患者集団における使用

- 8.1 妊婦

- 8.2 授乳婦

- 8.4 小児への投与

- 8.5 高齢者への投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床試験

16 供給/保管及び取扱い上の注意

17 患者カウンセリング情報

-----禁忌-----

OBIZUR 又は OBIZUR の成分（ハムスタータンパク質を含む）に対して生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者。（4 項）
インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者（4 項）

-----警告及び使用上の注意-----

- 過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を発現する可能性がある。症状が現れた場合には、OBIZUR の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（5.1 項）
 - OBIZUR に対する阻害抗体が発現し、十分な効果が得られない可能性がある。（5.2 項）
 - ヒト血液凝固第 VIII 因子及び/又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビターの上昇を伴う既往反応が発現しており、十分な効果が得られない可能性がある。（5.2 項）
 - OBIZUR の投与開始前に抗遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（抗 rpFVIII）抗体の有無の評価を検討すること。期待される血漿中血液凝固第 VIII 因子活性が得られない場合、又は適切な用量で止血効果が得られない場合には、抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター濃度を測定すること。OBIZUR の投与開始後に抗 rpFVIII 抗体陽性が検出された場合、血液凝固第 VIII 因子活性値で投与継続の可否を判断してもよい。（5.2 項）（5.3 項）
- 副作用**
臨床試験でよくみられた副作用（5%超）は、ブタ血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発現であった。（6.1 項）

副作用が疑われる場合は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. [1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327)] 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

患者カウンセリング情報については 17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 3 月

*添付文書全文から省略された項又は小項目は記載していない。

1 効能・効果

ブタ配列血液凝固第 VIII 因子（遺伝子組換え）の OBIZUR は、AHA の成人患者におけるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制を適応とする、遺伝子組換え DNA 由来の血液凝固第 VIII 因子である。

使用制限：

- ベースライン時の抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価が 20 BU を超える患者における、OBIZUR の安全性及び有効性は確立していない。
- OBIZUR はフォン・ヴィレブランド病の治療への適応はない。

2 用法・用量

溶解後に静脈内投与にのみ使用すること。

2.1 用量

- OBIZUR の用量、投与頻度及び投与期間は、出血エピソードの部位及び重症度、目標血液凝固第 VIII 因子活性値、並びに患者の臨床状態に応じて決定する。大手術又は生命を脅かす出血エピソードが発現した場合、補充療法をモニタリングすること。
- OBIZUR の各バイアルには、バイアルに記載された単位の力価の遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子が含まれている。
- 患者によって薬物動態（半減期、生体内回収率等）及び臨床反応が異なることがある。血液凝固第 VIII 因子活性値及び個々の臨床反応に基づいて用量及び投与頻度を調整すること。
- 初回投与が推奨用量の 200 U/kg を下回る用量で投与された場合、十分な効果が得られないことがある。

オンデマンド療法及び出血エピソードの抑制のための OBIZUR の投与ガイダンスを表 1 に示す。血液凝固第 VIII 因子活性は目標範囲内を維持すること。血漿中の血液凝固第 VIII 因子の活性値が正常値の 200%又は 200 U/dL を超えてはならない。

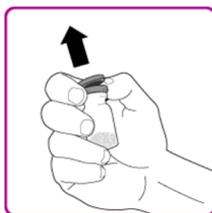
表 1 オンデマンド療法及び出血エピソードの抑制のための投与方法

出血の種類	必要な血液凝固第 VIII 因子活性値 (U/dL 又は正常値に対する%)	初回投与量 (U/kg)	2 回目以降の投与量	2 回目以降の投与頻度及び期間
軽度及び中等度 表在筋（神経血管障害なし）及び関節	50～100	200	血液凝固第 VIII 因子の推奨トラフ値及び個々の臨床反応を維持するため、2 回目以降の用量を調整する	4～12 時間ごとに投与、臨床反応及び測定された血液凝固第 VIII 因子活性値に基づいて頻度を調整してもよい
重度 中等度から重度の筋肉内出血、後腹膜、消化管、頭蓋内の出血	100～200（急性出血の治療） 50～100（急性出血の抑制後、必要に応じて）	200	血液凝固第 VIII 因子の推奨トラフ値及び個々の臨床反応を維持するため、2 回目以降の用量を調整する	4～12 時間ごとに投与、臨床反応及び測定された血液凝固第 VIII 因子活性値に基づいて頻度を調整してもよい

2.2 溶解方法

- 溶解手順中は無菌操作で行うこと。
- 1回の投与に複数のバイアルを必要とする場合、以下の手順に従って各バイアルを溶解すること。
 1. OBIZUR バイアルとプレフィルド希釈液シリンジを室温に戻す。
 2. OBIZUR バイアルからプラスチックのキャップを外す（図A）。

図 A



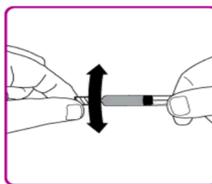
3. 使用前にゴム栓をアルコール綿（同梱されていないもの）で拭き、乾燥させる。
4. バイアルアダプターパッケージのカバーを剥がす（図B）。バイアルアダプターの中央のルーアロック（先端）に触れないこと。プラスチックパッケージからバイアルアダプターを取り外さないこと。

図 B



5. バイアルアダプターパッケージを、ルーアロックが上を向くようにして、清潔な面に置く。
6. プレフィルドシリンジの不正開封防止キャップを外す（図C）。

図 C



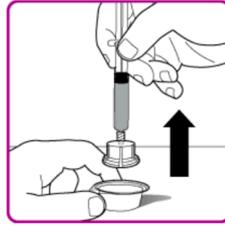
7. バイアルアダプターパッケージをしっかりと持ちながら、プレフィルドシリンジの先端をバイアルアダプターの中央のルーアロックに押し下げ、シリンジが固定されるまで時計回りに回して、プレフィルドシリンジをバイアルアダプターに接続すること（図D）。

図 D



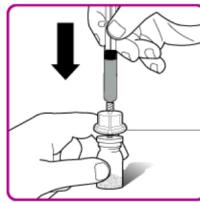
8. プラスチックパッケージからバイアルアダプターを取り外す (図E)。

図 E



9. OBIZUR バイアルを清潔で平らな硬い面に置く。バイアルアダプターを OBIZUR バイアルの上に置き、透明のプラスチック製キャップがバイアルにはまるまで、バイアルアダプターのフィルタースパイクを OBIZUR バイアルのゴム栓の中心部にしっかりと押し込む (図F)。

図 F



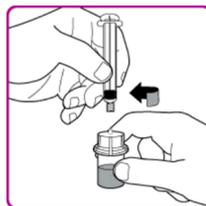
10. シリンジのプランジャーを押し下げ、希釈液をすべて、OBIZUR バイアルにゆっくりと注入する。
11. シリンジを外さずに、粉末が完全に溶解するまで OBIZUR バイアルをゆっくりと円を描くように回す (図 G)。投与前に、溶解液に粒子状物質がないか目視検査すること。粒子状物質又は変色が認められる場合は使用しないこと。

図 G



12. 片手でバイアルとバイアルアダプターを持ち、もう一方の手でプレフィルドシリンジのバレルをしっかりと持ち、反時計回りにバイアルアダプターからシリンジを外す (図H)。

図 H



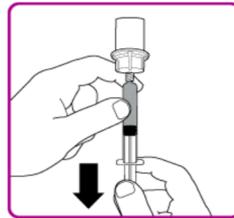
13. OBIZUR は溶解後 3 時間以内 (室温保存の場合) に使用すること。

2.3 投与方法

溶解後に静脈内投与にのみ使用すること。

- 溶解した OBIZUR 溶液は、投与前に粒子状物質や変色がないか点検すること。溶液の外観は無色澄明である。粒子状物質又は変色が認められる場合は投与しないこと。
 - OBIZUR を他の注射用医薬品と同じチューブ又は容器に入れて投与しないこと。
1. すべてのバイアルを溶解したら、大型シリンジの先端をバイアルアダプターの中央のルーアロックにそっと押し下げ、シリンジが固定されるまで時計回りに回して、バイアルアダプターに接続する。
 2. バイアルを反転させ、シリンジ内の空気をバイアルに押し出し、溶解した OBIZUR をシリンジに抜き取る (図 I)。

図 I



3. 大型シリンジを反時計回りに回してバイアルアダプターから外し、総投与量に達するまで、溶解した OBIZUR の全バイアルについてこのプロセスを繰り返す。
4. 溶解した OBIZUR を 1 分間に 1~2 mL の速度で静脈内に投与する。

3 剤形・含量

OBIZUR は、単回使用ガラスバイアルに入った白色の凍結乾燥粉末として提供され、1 バイアル当たり 500 U を含有する。

4 禁忌

OBIZUR は以下の患者に投与禁忌である：

- OBIZUR 又は OBIZUR の成分（微量のハムスタータンパク質を含む）に対して生命を脅かす過敏症反応の既往歴のある患者。
- インヒビターを保有する先天性血友病 A (CHAWI) 患者。これは hFVIII 及びブタ血液凝固第 VIII 因子 (pFVIII) インヒビターに対する既往反応の発現率が高いためである〔副作用 (6.1 項) 参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

OBIZUR の投与に伴い過敏症反応が現れることがある。OBIZUR は、微量のハムスター細胞由来のタンパク質を含有する。アレルギー反応の初期徴候には、血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、低血圧、喘鳴、蕁麻疹、そう痒症等があり、アナフィラキシーに進行する可能性もある。アレルギー反応又はアナフィラキシー様反応が発現した場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.2 阻害抗体

OBIZUR による治療を受けた患者において、OBIZUR に対する阻害抗体の発現がみられている。

有効性の欠如は、OBIZUR に対する阻害抗体に起因する可能性がある。

OBIZUR による治療を受けた患者において、ヒト血液凝固第 VIII 因子及び／又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビターの上昇を伴う既往反応も報告されている。これらの上昇を伴う既往反応も、有効性の欠如につながる可能性がある。

OBIZUR の投与開始前に遺伝子組換え抗 rpFVIII 抗体の有無の評価を検討すること。OBIZUR の投与開始後に抗 rpFVIII 抗体陽性が検出された場合、血液凝固第 VIII 因子活性値に基づいて投与継続の可否を判断してもよい [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。

適切な検査法を用いて、OBIZUR に対する抗体の発現について患者をモニタリングすること [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]。OBIZUR 投与後も、期待される血漿中血液凝固第 VIII 因子活性値の上昇がみられない場合、又は出血が抑制できない場合は、抗ブタ血液凝固第 VIII 因子抗体の存在を疑うこと。

このような阻害抗体が疑われ、有効性の欠如が認められる場合には、OBIZUR の投与を中止し、血液凝固第 VIII 因子バイパス製剤等の他の治療法を開始するなどの治療の選択肢を検討すること。

5.3 臨床検査値のモニタリング

- 凝固一段法を実施して、十分な血液凝固第 VIII 因子活性値が達成及び維持されていることを確認すること [用法・用量 (2 項) 参照]。
 - 初回投与の 30 分後及び 3 時間後に血液凝固第 VIII 因子活性値をモニタリングする
 - 2 回目以降の投与では、投与 30 分後に血液凝固第 VIII 因子活性値をモニタリングする
- OBIZUR に対する阻害抗体の発現をモニタリングする。血漿中の血液凝固第 VIII 因子活性値が期待される値に達しない場合、又は設定した用量で出血が抑制されない場合に、ベセスダ法のナイメゲン変法によるインヒビターの測定を実施する。この測定では遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子抗体の基質として遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子を用いる。インヒビターレベルの報告には BU を用いる。検査に関して追加情報が必要な場合は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. [1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327)] に連絡すること。

6 副作用

臨床試験でよくみられた副作用 (5%超) は、ブタ血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発現であった。

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用 (AR) の発現率を別の薬剤の臨床試験でみられた発現率と直接比較することはできず、臨床現場でみられる発現率を反映していない可能性がある。

OBIZUR の安全性及び有効性は、成人の AHA 患者を対象とした多施設共同、前向き、非盲検試験で評価された。本試験には 29 例の成人被験者が登録され、OBIZUR の投与を 1 回以上受け、安全性の評価が可能であった [臨床試験 (14 項) 参照]。成人被験者 29 例のうち、42 歳以上 65 歳未満が 10 例、65 歳以上が 19 例であった (白人 18 例、アフリカ系アメリカ人 6 例、アジア人 5 例)。また、10 例 (34%) が女性であった。

免疫原性：抗薬物抗体に関連する副作用

ベセスダ法のナイメゲン変法を用いて、全被験者の OBIZUR に対する阻害抗体の発現をモニタリングした。インヒビター力価が 0.6 BU/mL 以上であった場合に、被験者に OBIZUR に対するインヒビターが発現したと判断した。

AHA

OBIZUR を投与した 29 例中 19 例はベースライン時に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子抗体が陰性であった。この 19 例中 5 例 (26%) で、OBIZUR 投与後に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子抗体が発現した。9 例に重篤な副作用 (ADR) がみられた。2 例 (6.9%) に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター (0.6 BU 以上) がみられ、7 例 (24.1%) にヒト血液凝固第 VIII 因子及び／又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビターの 10 BU 以上の上昇を伴う既往反応の発現がみられた。OBIZUR の初回投与の 24 時間後時点で、ベースライン時に抗ブタ抗体がみられた 10 例中 9 例に効果が認められ (10 例中 1 例は部分的に効果が認められた)、新たに抗ブタ抗体が発現した 5 例すべてに効果が認められた。

バリデーション済みの ELISA 法 (酵素結合性免疫吸着検定法) で逐次測定し、ベビーハムスター腎臓 (BHK) タンパク質への結合抗体の発現についても全被験者をモニタリングした。新たに抗 BHK 抗体を発現した患者はいなかった。

抗体発現の検出は、分析法の感度及び特異度に大きく依存する。また、測定で確認される抗体 (中和抗体を含む) 陽性率は、測定方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患等の複数の要因に影響を受ける可能性がある。そのため、OBIZUR に対する抗体発現率を他剤に対する抗体発現率と比較すると、誤った解釈を招くおそれがある。

インヒビターを保有する CHA

外科的処置を予定し FVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者 (CHAWI) を対象とした OBIZUR の臨床試験では、安全性解析が可能であった成人患者 8 例のうち、計 5 例に既往反応がみられた [禁忌 (4 項) 参照]。

大手術を受けた 5 例 (62.5%) の被験者で、hFVIII 及び／又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビターの 10 BU 以上の上昇を伴う既往反応がみられた (表 2 参照)。3 例 (37.5%) で hFVIII 及び pFVIII に対する既往反応がみられ、2 例 (25.0%) で hFVIII に対する既往反応がみられた。最も上昇した抗体力価は、hFVIII ではベースライン時の 15.4 から 1039.6 BU までの上昇であり、pFVIII はベースライン時の 2.6 から 335.8 BU までの上昇であった。阻害抗体によって、十分な効果が得られない可能性がある。

表2 既往反応がみられた被験者における抗体力価

被験者	hFVIII インヒビター力価 (BU/mL)			Obizur pFVIII インヒビター力価 (BU/mL)		
	ベースライン	Day 14	治験終了時	ベースライン	Day 14	治験終了時
被験者 1	1.3	1.2 (D3)	38.1/39.9	<0.6	<0.6 (D3)	29.3/38.8
被験者 2	15.4		1039.6/807.9	2.6	0.7 (D5)	327.3/335.8
被験者 3	3.3	19.9 (D20)	23.3	5.6	36.1 (D20)	30.5
被験者 4	2.6	16.6	12.1	<0.6	1	0.9
被験者 5	4.6	3.8 (D3)/488 (D16)	336.3	1.7	<0.6 (D3)/285.9 (D16)	280.5

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

妊婦に OBIZUR を投与した場合の薬物関連リスクに関するデータは得られていない。妊婦を対象とした適切で十分に管理された試験は実施されていない。OBIZUR について、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。また、OBIZUR を妊婦に投与した場合に胎児に重大な障害をもたらす得るのか、又は生殖能に影響を及ぼし得るのかは不明である。

米国の一般集団では、臨床現場で認識された妊娠における主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%~4% 及び 15%~20% である。

8.2 授乳婦

リスクの概要

OBIZUR のヒト乳汁中への移行、哺乳児への影響又は乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。

授乳による発育及び健康上の利益については、母体の臨床状態が OBIZUR の投与を必要としているかどうかに加えて、OBIZUR 又は母体の基礎疾患が哺乳児に及ぼす有害作用の可能性を考慮すること。

8.4 小児への投与

小児に対する OBIZUR の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験では、被験者 29 例の平均年齢は 70 歳であった。そのうち 19 例は 65 歳以上であった。複数の臨床試験から、OBIZUR は成人集団で安全かつ有効であることが示唆されている [副作用 (6 項) 及び臨床試験 (14 項) 参照]。高齢者と成人とで OBIZUR に対する反応に差はみられなかったものの、各群に組み入れられた被験者の数が少ないことを考慮すると、これらの所見は確定的なものではない。

高齢者集団における用量調節は検討されていない。高齢者における OBIZUR と他剤との併用に関する特定の危険性は、臨床試験では検討されていない。

11 組成・性状

OBIZUR の有効成分は、ブタ血液凝固第 VIII 因子の遺伝子組換え (r) アナログであり、分子量は約 170 kDa である。OBIZUR の rpFVIII 分子は、90 kDa の重鎖及び 80 kDa の軽鎖を含む糖タンパク質である。天然に存在するブタ血液凝固第 VIII 因子に通常存在する B ドメインが、24 アミノ酸リンカーで置換されている。活性化された rpFVIIIa は、内因系ヒト FVIIIa と同等の活性を有する。

OBIZUR は遺伝子組換え BHK 細胞株に発現し、BHK 細胞株は rpFVIII を細胞培養培地に分泌する。rpFVIII タンパク質は一連のクロマトグラフィー及びろ過工程によって精製される。製造工程には、ウイルス不活化のための溶媒/界面活性剤処理工程と、ウイルス除去のための 2 つの 15 nm フィルターを通したナノろ過工程からなる、2 つの専用のウイルスクリアランス工程が含まれる。OBIZUR にはヒト又は動物由来の添加物は使用されていない。

OBIZUR は、無菌で非発熱性の静脈内投与用凍結乾燥粉末として製剤化され、希釈液 (滅菌注射用水) で溶解後に使用する。OBIZUR は、1 バイアルあたり 500 U を含有する単回使用バイアルとして供給される。本剤は希釈液で溶解後、1 mL 当たり塩化ナトリウム 8.8 mg、トリス塩基 0.04 mg、トリス塩酸塩 0.73 mg、クエン酸三ナトリウム無水物 1.47 mg、塩化カルシウム水和物 0.15 mg、精製白糖 1.9 mg 及びポリソルベート 80 0.05 mg を含有する。

OBIZUR の各バイアルには、ヒト血液凝固第 VIII 因子濃縮製剤に関する世界保健機関 (WHO) 第

8 次国際基準により校正した rpFVIII 標準品を用い、凝固一段法により測定された単位で表される rpFVIII 活性を表示する。OBIZUR の比活性は、タンパク質 1 mg 当たり 11000~18000 U である。合成基質法で求めた OBIZUR の力価にはばらつきが認められ、凝固一段法による値より約 20%~50%低い。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

OBIZUR は、AHA 患者の効果的な止血のため、阻害された内因性血液凝固第 VIII 因子を一時的に補充する。

12.2 薬力学

AHA 患者は正常な血液凝固第 VIII 因子遺伝子を有しているが、血液凝固第 VIII 因子に対する自己抗体（すなわちインヒビター）を発現する。これらの自己抗体は循環血液中のヒト血液凝固第 VIII 因子を中和し、この凝固促進性タンパク質の機能不全を引き起こす。AHA では、血液凝固第 VIII 因子の生物学的活性に関する従来の *in vitro* 試験である活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）測定法で測定した場合に、凝固時間の延長がみられる。OBIZUR 投与中は aPTT が正常化することが考えられる。しかし、aPTT の正常化は有効性の指標として使用すべきではない。

12.3 薬物動態

AHA と診断された患者を対象とした OBIZUR の薬物動態試験は実施されていない。OBIZUR を投与した患者における薬物動態データは不十分である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

OBIZUR のがん原性を評価するための動物を用いた長期投与試験、又は遺伝毒性及び生殖発生毒性への影響を検討する試験は実施していない。

14 臨床試験

前向き、非盲検試験（N=29）において、AHA 患者の重大な出血エピソードの治療に対する OBIZUR の有効性を検討した。本試験は、AHA と診断され、ヒト血液凝固第 VIII 因子に対する自己免疫性阻害抗体が存在し、入院を必要とする重大な出血エピソード経験を有する被験者（白人 18 例、アフリカ系アメリカ人 6 例、アジア人 5 例）を対象に実施された。AHA 以外の出血性疾患の既往を有する者、抗ブタ血液凝固第 VIII 因子抗体力価が 20 BU を超える者、又は出血エピソードが自然に回復する可能性が高いと判断される者は除外した。被験者 1 例が試験登録時に評価対象とみなされたが、その後、AHA を有していないことが判明し、有効性評価対象被験者は残りの 28 例となった。

生命又は四肢を脅かす初回の出血エピソードの治療のため、被験者に OBIZUR 200 U/kg を初回投与した。出血が消失するまで、又は臨床評価による医師の判断に基づき、OBIZUR の投与を継続した。これらの出血エピソードは、筋肉内又は関節出血が 19 件、術後出血が 4 件、頭蓋内出血が 2 件、手術が 2 件、後腹膜出血が 1 件、及び眼窩周囲出血が 1 件であった。OBIZUR の投与開始後の規定の時点に、臨床評価（主観的評価）及び達成された血液凝固第 VIII 因子活性値（客観的評価）に基づく事前に規定した評価尺度を用いて、治験責任医師が止血効果を評価した。有効又は部分的に有効と評価された場合、有効な反応とみなした（定義については表 3 を参照）。

表 3 OBIZUR の治療効果判定

有効性の評価	出血の抑制	臨床評価	血液凝固第VIII因子活性	反応
有効	止血された	臨床的にコントロール	≥50%	有効
部分的に有効	出血減少	臨床的安定若しくは改善、又は別の理由による出血	≥20%	有効
効果不十分	出血がわずかに減少又は不変	臨床的に安定していない	<50%	無効
効果なし	出血悪化	臨床的に悪化	<20%	無効

有効性の評価が可能であった 28 例の被験者のうち、全例において、投与の 24 時間後時点で初回の出血エピソードに対する有効な反応が認められた。有効な反応は、8 時間後に評価した被験者の 95% (20 例中 19 例)、16 時間後に評価した被験者の 100% (18 例中 18 例) に認められた。

全般的な治療効果は、治療に対する反応に加え、OBIZUR の投与中止又は減量及び/又は投与頻度に基づいて治験責任医師が判断した。合計 28 例中 24 例 (86%) で初回の出血エピソードの治療効果が認められた。一次治療として OBIZUR を投与した被験者 (OBIZUR の初回投与直前に止血剤を使用していない被験者と定義) のうち、最終的に治療効果が認められた被験者は 17 例中 16 例 (94%) であった。また、OBIZUR 初回投与開始前に止血剤 (rFVIIa、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤、トラネキサム酸等) が投与された症例は 11 例報告された。この 11 例のうち 8 例 (73%) で最終的に治療効果が認められた。

初回出血エピソードの治療に有効であった 1 回あたりの投与量の中央値は 133 U/kg、総投与量の中央値は 1523 U/kg であった。臨床試験において、最初の 24 時間の投与回数の中央値は 3 回 (投与量の中央値は 200 U/kg) であった。24 時間を超えて投与が必要とされた場合では、出血エピソードのコントロールに 6 日間 (中央値) にわたって 10.5 回 (中央値) 投与された (1 回投与量の中央値 100 U/kg)。

16 供給/保管及び取扱い上の注意

包装形態

OBIZUR は、白色の凍結乾燥粉末が充填された単回使用バイアルとして、以下のバイアル数の包装単位で提供される。

表 4 包装パッケージの種類

単位数	パッケージサイズ	キット NDC
500 単位	1 バイアルパッケージ	0944-5001-01

各パッケージには、添付文書 1 通と、以下に記載の各内容物が 1 つ含まれる。

- OBIZUR の単回使用バイアル (NDC 0944-5011-01)
- 滅菌注射用水 1 mL が充填されたプレフィルドシリンジ (NDC 0944-0011-01)
- フィルター付バイアルアダプター

OBIZUR の単位数は、各バイアルのラベルに記載されている。

天然ゴムラテックス不使用。

保管及び取扱い

- 2°C~8°C (36°F~46°F) で冷蔵保存すること。凍結させない。
- 遮光のため、バイアルは元のパッケージに入れて保管すること。
- 紙箱又はバイアルに印字された使用期限を過ぎたバイアルを使用してはならない。
- OBIZUR の溶解後は 3 時間以内に使用すること。溶解後 3 時間以内に使用しなかった場合、未使用の溶解後製剤は廃棄すること。
- 溶液が濁っている場合や粒子状物質がある場合は、OBIZUR を使用しないこと。

17 患者カウンセリング情報

以下について患者に説明すること。

- 過敏症反応（血管浮腫、胸部絞扼感、呼吸困難、低血圧、喘鳴、蕁麻疹、そう痒症等）及びアナフィラキシーの初期徴候及び症状。使用を中止し、担当医師に連絡するよう患者に指示すること。
- OBIZUR に対する新たな阻害抗体が出現したり、既存の阻害抗体が増加したりする場合があります、その結果として出血が抑制されなくなる可能性があること。
- OBIZUR 投与後に副作用又は問題が生じた場合には、担当医師又は医療従事者に報告すること。

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421 USA

U.S. License No. 1898

OBIZUR®は、武田薬品工業株式会社の子会社である Baxalta Incorporated の登録商標である。

TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は武田薬品工業株式会社の登録商標である。

OBZ363 Rev 3/2023

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

OBIZUR 500 U powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each powder vial contains nominally 500 units of B domain deleted antihaemophilic factor VIII (rDNA), porcine sequence, susoctocog alfa.

OBIZUR contains approximately 500 U/ml of susoctocog alfa after reconstitution.

The potency (U) is determined using the one-stage coagulation assay (OSCA). The specific activity of OBIZUR is approximately 10,000 U/mg protein.

OBIZUR (antihaemophilic factor VIII (rDNA), porcine sequence) is a purified protein that has 1448 amino acids with an approximate molecular mass of 175 kDa.

It is produced by recombinant DNA technology in baby hamster kidney (BHK) cells. The BHK cells are cultured in media that contains foetal bovine serum. The manufacturing process is free of human serum and human protein products and does not contain any additional animal derived materials.

Excipient(s) with known effect

Each vial contains 4.6 mg (198 mM) sodium per ml of reconstituted solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white.

The solvent is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of bleeding episodes in patients with acquired haemophilia caused by antibodies to factor VIII.

OBIZUR is indicated in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with OBIZUR should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia (see section 4.4).

Treatment monitoring

The product is for in-patient administration only. It requires clinical supervision of the bleeding status of the patient.

During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions (see section 4.4). Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients.

In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable.

When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Also there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to Ph. Eur. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

Posology

The dose, frequency, and duration of the therapy with OBIZUR depend on the location, extent and severity of the bleeding episode, target factor VIII activity, and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor VIII administered is expressed in Units (U) that are derived from an in-house standard that has been calibrated with the current World Health Organisation (WHO) standard for factor VIII products. One Unit (U) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

The recommended initial dose is 200 U per kilogram bodyweight, given by intravenous injection (see section 6.6).

The required initial dose of OBIZUR for a patient is calculated using the following formula:

$$\text{Initial dose (U/kg)} \div \text{Medicinal product strength (U/vial)} \times \text{Body weight (kg)} = \text{Number of vials}$$

e.g. for a 70 kg patient the number of vials for an initial dose will be calculated as follows:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ vials}$$

Monitor factor VIII activity and clinical condition 30 minutes after the first injection and 3 hours after administering OBIZUR.

Monitor factor VIII activity immediately prior to and 30 minutes after subsequent doses and refer to the table below for recommended target factor VIII trough levels.

The one-stage clotting assay for factor VIII is recommended as it has been used in determination of the potency of OBIZUR and the mean recovery rate (see section 4.4 and 5.2).

The dose and frequency of administration should be based on results of factor VIII activity (to be maintained within recommended limits) and on the clinical response achieved.

If testing of anti-rpFVIII antibodies is negative at baseline, a dose lower than the recommended 200 U/kg may be used as the initial treatment dose. Clinical response should be closely monitored as dosing below 200 U/kg has been associated with a lack of efficacy (see section 4.4).

Efficacy and safety data in patients with acquired haemophilia are limited (see section 5.1).

Initial phase

Type of bleeding	Target factor VIII trough activity (units per dL or % of normal)	Initial dose (units per kg)	Subsequent dose	Frequency and duration of subsequent dosing
Mild and moderate superficial muscle / no neurovascular compromise and joint bleeding	> 50%	200	Titrate subsequent doses based on clinical response and to maintain target factor VIII trough activity	Dose every 4 to 12 hours, frequency may be adjusted based on clinical response and measured factor VIII activity
Major moderate to severe intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracranial bleeding	> 80%			

Healing phase

Once bleeding has responded, usually within the first 24 hours, continue OBIZUR with a dose that maintains the trough factor VIII activity at 30-40% until bleeding is controlled. The maximum blood factor VIII activity must not exceed 200%.

The length of treatment depends on clinical judgement.

Paediatric population

The safety and efficacy of OBIZUR in children and adolescents aged below 18 years with acquired haemophilia have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Intravenous use.

The total volume of reconstituted OBIZUR should be administered at a rate of 1 to 2 mL per minute.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, hamster protein, or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Congenital Haemophilia A with Inhibitors (CHAWI) (see section 5.1).

4.4 Special warnings and precautions for use

Dosing

Initial dosing below the recommended 200 U/kg has been associated with lack of efficacy (see section 4.2).

Traceability

In order to improve traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

Allergic type hypersensitivity reactions are possible with OBIZUR. The medicinal product contains trace amounts of hamster proteins.

If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the medicinal product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Inhibitors

It is recommended to test for anti-rpFVIII antibodies prior to initiation of treatment with OBIZUR. Treatment may be started at physician's discretion prior to receiving the result of this test. Treatment decisions can be further supported by monitoring factor VIII levels. Inhibitory antibodies against porcine factor VIII (measured using a modification of the Nijmegen variation of the Bethesda assay) were detected before and after exposure to OBIZUR. Lack of efficacy could be due to inhibitory antibodies to OBIZUR. Inhibitor titres of up to 29 Bethesda units were recorded at baseline yet patients responded positively to OBIZUR. It is recommended that treatment should be based on clinical judgement and not based on detection of inhibitory antibodies by the Bethesda assay.

Anamnestic reactions with rise in human factor VIII and/or porcine factor VIII inhibitors have also been reported in patients treated with OBIZUR. These anamnestic rises may result in lack of efficacy. If such inhibitory antibodies to OBIZUR are suspected and there is a lack of efficacy, consider other therapeutic options.

There is a lack of clinical information on the development of inhibitory antibodies to OBIZUR following repeated administration. Therefore, OBIZUR must only be administered when considered clinically necessary. Extensive cutaneous purpura do not necessarily require treatment.

OBIZUR is produced by recombinant DNA technology in baby hamster kidney cells. Antibodies to baby hamster kidney cell protein were not detected in patients after exposure to OBIZUR.

Cardiovascular events

In patients with existing cardiovascular risk factors, substitution therapy with FVIII may increase the cardiovascular risk.

Thromboembolic events

High and sustained factor VIII activity in blood may predispose to thromboembolic events. Those with pre-existing cardiovascular disease and the elderly are at particular risk.

Treatment monitoring

Factor VIII activity determined by the chromogenic assay is generally lower than factor VIII activity determined by the one-stage clotting assay. Measurement of factor VIII activity must always be carried out using the same assay methodology on any one patient. The one-stage assay is recommended because it has been used in determination of the potency and the mean recovery rate of OBIZUR (see sections 4.2 and 5.2).

Sodium content

OBIZUR contains 4.6 mg sodium in 1 mL of reconstituted solution in each vial, equivalent to 0.23% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. Multiple vials must be taken per dose.

E.g., a 70 kg patient using the recommended 200 U/kg dose would require 28 vials which results in a sodium intake of 128.8 mg per treatment. This is equivalent to 6.44% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g of sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of OBIZUR with other medicinal products have been reported.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with OBIZUR. Experience regarding the use of OBIZUR during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, OBIZUR should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

OBIZUR has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile:

Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, generalized urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) are possible and may progress to severe anaphylaxis (including shock) (see section 4.4).

Patients with acquired haemophilia may develop inhibitory antibodies to porcine factor VIII. Inhibitory antibodies, including anamnestic responses, may result in a lack of efficacy.

Tabulated list of adverse reactions:

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and preferred term level). In the clinical study of OBIZUR for acquired haemophilia, 29 adult patients were evaluable for safety. Nineteen subjects did not have a detectable anti-porcine factor VIII inhibitor titer at baseline (< 0.6 BU/mL). Of the 19 subjects, twelve had no detectable anti-porcine factor VIII titer post-treatment, five had an increase in titer (≥ 0.6 BU/mL), and two subjects had no post-treatment samples analysed and seven subjects developed anamnestic reactions with a rise ≥ 10 BU in human factor VIII and/or recombinant factor VIII porcine sequence inhibitors.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Investigations	Positive test for inhibitory antibodies against porcine factor VIII (see section 4.4)	Common
Immune system disorders	Anamnestic reaction	Very common

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The effects of higher than recommended doses of OBIZUR have not been characterised.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihæmorrhagics, blood coagulation factors, ATC code: B02BD14

Mechanism of action

OBIZUR is a recombinant, B-domain deleted, porcine sequence factor VIII (susoctocog alfa). It is a glycoprotein.

Immediately after release in the patient's circulation, factor VIII binds to von Willebrand factor (vWF). The factor VIII/von Willebrand factor complex consists of two molecules (factor VIII and von Willebrand factor) with different physiological functions. Activated factor VIII acts as a cofactor for activated factor IX, accelerating the conversion of factor X to activated factor X, which ultimately converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed.

Acquired hæmophilia is a rare bleeding disorder in which patients with normal factor VIII genes develop inhibitory autoantibodies directed against factor VIII. These autoantibodies neutralise circulating human factor VIII thus creating a deficiency of available factor VIII. Circulating antibodies (inhibitors) targeted against human factor VIII have minimal or no cross reactivity against OBIZUR. OBIZUR temporarily replaces the inhibited endogenous factor VIII that is needed for effective hæmostasis.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of OBIZUR for the treatment of serious bleeding episodes in patients with acquired hæmophilia with autoimmune inhibitory antibodies to human factor VIII was investigated in a prospective, non-randomised, open-label study of 28 patients (18 caucasian, 6 black, and 4 asian). The study included patients presenting with life and / or limb threatening bleeding requiring hospitalisation.

All initial bleeding episodes had a positive response to treatment at 24 hours after initial dosing as assessed by the primary investigator. A positive response was one where bleeding had stopped or was reduced, with clinical improvement or with factor VIII activity above a pre-specified target.

A positive response was observed in 95% (19/20) of patients evaluated at 8 hours and 100% (18/18) at 16 hours. In addition to response to treatment, the overall treatment success was determined by the investigator based on his/her ability to discontinue or reduce the dose and/or dosing frequency of OBIZUR. A total of 24/28 (86%) had successful control (resolution) of the initial bleeding episode. Of those patients treated with OBIZUR as first-line therapy, defined as no immediate previous use of anti-hæmorrhagic agents prior to the first OBIZUR treatment, 16/17 (94%) had eventual treatment success reported. Eleven patients were reported to have received anti-hæmorrhagic agents (e.g.

rFVIIa, activated prothrombin-complex concentrate, tranexamic acid) prior to first treatment with OBIZUR. Of these 11 patients, eight had eventual successful treatment (73%).

The median dose per injection to successfully treat the primary bleed was 133 U/kg and the median total dose was 1523 U/kg for a median of 6 days. The median number of daily infusions per patient was 1.76 (range: 0.2 to 5.6). In the initial 24 hours period, the median total dose of 493 U/kg were utilised in the clinical study with a median of 3 infusions. When treatment was required beyond 24 hours, a median total dose of 1050 U/kg were utilised with a median of 10.5 infusions (median dose 100 U/kg) to control a bleeding episode.

In the clinical study of OBIZUR for acquired haemophilia, 29 adult patients were evaluable for safety. Nineteen subjects did not have a detectable anti-porcine factor VIII inhibitor titer at baseline (< 0.6 BU/mL). Of the 19 subjects, twelve had no detectable anti-porcine factor VIII titer post-treatment, five had an increase in titer (≥ 0.6 BU/mL), and two subjects had no post-treatment samples analysed and seven subjects developed anamnestic reactions with a rise ≥ 10 BU in human factor VIII and/or recombinant factor VIII porcine sequence inhibitors.

In the clinical study of OBIZUR in patients with congenital haemophilia A with FVIII inhibitors (CHAWI) undergoing surgery, out of 8 adult patients evaluable for safety analysis a total of 5 subjects experienced anamnestic reactions.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with OBIZUR in all subsets of the paediatric population in treatment of acquired haemophilia (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic data from 5 patients with acquired haemophilia whilst in a non-bleeding state are presented in [table 1](#).

Table 1: Individual pharmacokinetic data for factor VIII activity after administration of the final dose of OBIZUR to 5 patients with acquired haemophilia. Patients were in a non-bleeding state. Factor VIII activity was measured by the one-stage clotting assay.								
Patient	Dose (U)	Dose (U/kg)	Baseline hFVIII activity (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5000	76.7	89	17	0.42	213	3124	4988
2	2934	30.0	18	4.6	0.42	100	694	712
3	7540	144.2	3	5.3	0.45	74	473	492
4	9720	206.8	0	1.8	0.50	53	122	135
5	10000	133.3	N/A	4.2	0.75	178	1583	1686

A_{max} = maximum observed % activity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from

time 0 extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of maximum observed % activity, N/A = not available.

The mean recovery rate after the initial dose of 200 U/kg was 1.06 ± 0.75 U/ml per U/kg (range 0.10-2.61) measured with the one stage coagulation assay.

Although factor VIII activity determined by the chromogenic assay is generally lower than the factor VIII activity determined by the one-stage clotting assay, post-infusion factor VIII activities in patients with acquired haemophilia in clinical study OBI-1-301 tended to be higher when determined with the chromogenic assay than with the one-stage clotting assay (see section 4.4).

Inhibitory antibodies against OBIZUR were measured using a modification of the Nijmegen variation of the Bethesda assay method. Three patients included in pharmacokinetic analysis had a detectable anti-porcine factor VIII inhibitor titre at baseline (≥ 0.6 Bethesda Units (BU)/mL). Three of the five patients had no detectable anti-porcine factor VIII titres post-treatment (< 0.6 BU/mL based on the last reported result); two patients had a detectable anti-porcine factor VIII titre (≥ 0.6 BU/mL).

The mean half-life of OBIZUR in nine evaluable patients in the bleeding state was (about) 10 hours (range 2.6 to 28.6 hours).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity. However, in repeated dose toxicity studies, the incidence and severity of glomerulopathy observed in monkeys intravenously administered OBIZUR at doses of 75, 225, and 750 U/kg/day tended to increase over time.

Animal reproduction studies have not been conducted with OBIZUR.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Polysorbate 80
Sodium chloride
Calcium chloride dihydrate
Sucrose
Trometamol
Trometamol hydrochloride
Sodium citrate

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

30 months.

The reconstituted solution should be used immediately, but no longer than 3 hours after reconstitution.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

One pack of OBIZUR contains 1, 5 or 10 each of the following:

- powder vials (type I glass) with a stopper (butyl rubber coated with FluroTec®) and a flip-off seal;
- pre-filled (type I glass) syringes with a stopper (bromobutyl rubber coated with FluroTec® foil on the contact side), a bromobutyl rubber tip cap and a Luer lock adapter;
- fluid transfer device with an integral plastic spike.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

After reconstitution, the solution is clear, colourless, free from particles and has a pH of 6.8 to 7.2. The osmolality of the formulation buffer ranges between 59 and 65 10% mOsm/kg H₂O.

Reconstituted medicinal product should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Solutions with particles or discolouration must not be administered.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation

Before starting reconstitution, you will need the following:

- Calculated number of powder vials;
- Same number of 1 mL solvent syringes and sterile vial adapters;
- Alcohol swabs;
- Large sterile syringe to contain the final volume of reconstituted product.

The procedures below are provided as general guidelines for the preparation and reconstitution of OBIZUR. Repeat following reconstitution instructions for each powder vial to be reconstituted.

Reconstitution

Use aseptic technique during the reconstitution procedure.

1. Bring the OBIZUR powder vial and the pre-filled solvent syringe to room temperature.
2. Remove the plastic cap from the OBIZUR powder vial (**figure A**).
3. Wipe the rubber stopper with an alcohol swab (not supplied) and allow it to dry prior to use.
4. Peel back the cover of the vial adapter package (**figure B**). Do not touch the Luer lock (tip) in the centre of the vial adapter. Do not remove the vial adapter from the package.
5. Place the vial adapter package on a clean surface with the Luer lock pointing up.
6. Snap off the tamper resistant cap of the pre-filled solvent syringe (**figure C**).
7. While firmly holding the vial adapter package connect the pre-filled solvent syringe to the vial adapter by pushing the syringe tip down onto the Luer lock in the centre of the vial adapter, and turning it clockwise until the syringe is secured. Do not over tighten (**figure D**).
8. Remove the plastic package (**figure E**).
9. Place the OBIZUR powder vial on a clean, flat, hard surface. Place the vial adapter over the OBIZUR powder vial and firmly push the filter spike of the vial adapter through the centre of

the OBIZUR powder vial's rubber circle until the clear plastic cap snaps onto the vial (**figure F**).

10. Push the plunger down to slowly inject all of the diluent from the syringe into the OBIZUR powder vial.
11. Gently swirl (in a circular motion) the OBIZUR powder vial without removing the syringe until all of the powder is fully dissolved /reconstituted (**figure G**). The reconstituted solution should be inspected visually for particulate matter before administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
12. With one hand hold the vial and vial adapter, and with the other hand firmly grasp the barrel of the pre-filled solvent syringe and in a counterclockwise motion unscrew the syringe from the vial adapter (**figure H**).
13. Use OBIZUR immediately and within 3 hours after reconstitution when stored at room temperature.

Figure A

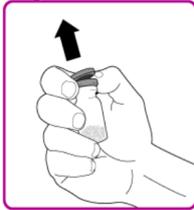


Figure B

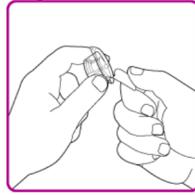


Figure C

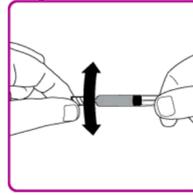


Figure D

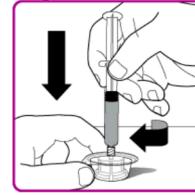


Figure E

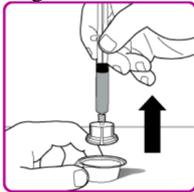


Figure F

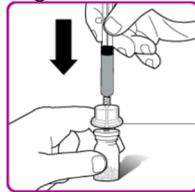


Figure G

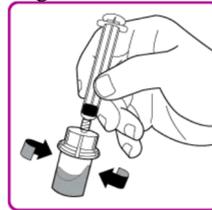
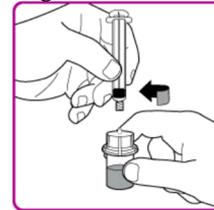


Figure H



Administration

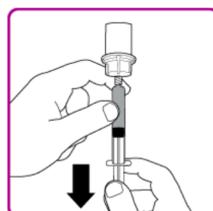
For intravenous injection only.

- Inspect the reconstituted OBIZUR solution for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear and colourless in appearance. Do not administer if particulate matter or discoloration is observed.
- Do not administer OBIZUR in the same tubing or container with other medicinal products for injection.

Using aseptic technique, administer using the following procedure:

1. Once all vials have been reconstituted, connect a large syringe to the vial adapter by gently pushing the syringe tip down onto the Luer lock in the centre of the vial adapter, and turning clockwise until the syringe is secured.
2. Invert the vial; push the air in the syringe into the vial and withdraw the reconstituted OBIZUR into the syringe (**figure I**)
3. Unscrew the large syringe counterclockwise from the vial adapter and repeat this process for all reconstituted vials of OBIZUR until the total volume to be administered is reached.
4. Administer the reconstituted OBIZUR intravenously at a rate of 1 to 2 mL per minute.

Figure I



7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1035/001
EU/1/15/1035/002
EU/1/15/1035/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 November 2015
Date of latest renewal: 16 November 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

05/2023

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 本製品は追加モニタリングの対象である。このため、安全性に関する新たな情報を迅速に特定することができる。医療従事者は、副作用の疑いについて報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

OBIZUR 500 単位 (U) 粉末及び注射液用溶媒

2. 組成・性状

各粉末バイアルには、500 U の B ドメイン欠損ブタ配列血液凝固第 VIII 因子 (rDNA) 、スソクトコグアルファを含有している。

OBIZUR はスソクトコグアルファ約 500 U/mL (溶解後) を含有する。

力価 (U) は凝固一段法 (OSCA) を用いて測定する。OBIZUR の比活性は約 10000 U/mg タンパク質である。

OBIZUR [ブタ配列血液凝固第 VIII 因子 (rDNA)] は、1448 個のアミノ酸からなる分子量約 175 kDa の精製タンパク質である。

OBIZUR は、ベビーハムスター腎臓 (BHK) 細胞を用いた DNA 組換え技術によって生産される。BHK 細胞は、ウシ胎児血清を含む培地で培養される。製造工程にヒト血清及びヒトタンパク質産物は含まれておらず、その他の動物由来原料も含まれていない。

既知の作用を有する添加物

各バイアルは、溶解液 1 mL あたりナトリウム 4.6 mg (198 mM) を含有する。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

粉末及び注射液用溶媒

粉末は白色である。

溶媒は無色澄明である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

血液凝固第 VIII 因子に対する抗体を原因とする後天性血友病患者における出血エピソードの治療

OBIZUR は成人を対象とする。

4.2 用法・用量

OBIZUR の投与は、血友病治療の経験を有する医師の管理下で行うこと（4.4 項参照）。

治療モニタリング

本品は入院投与用である。患者の出血状態を臨床的に監視する必要がある。

投与量及び反復投与の頻度を検討するため、投与期間中は血液凝固第 VIII 因子値を適切に測定することが推奨される（4.4 項参照）。血液凝固第 VIII 因子に対する反応は個々の患者によって異なる可能性があり、半減期及び回収率が異なることが報告されている。用量は体重に基づいて決定するが、低体重又は過体重の患者において調整を必要とする場合がある。

特に大規模な外科的処置の場合には、凝固分析（血漿中血液凝固第 VIII 因子活性）による補充療法の正確なモニタリングが不可欠である。

In vitro のトロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法を使用して、患者の血液検体中の血液凝固第 VIII 因子活性を測定する場合、血漿中血液凝固第 VIII 因子活性の結果は、測定に使用する aPTT 試薬の種類及び標準品の種類のいずれによっても大きく影響を受ける可能性がある。また、欧州薬局方によると、aPTT に基づく凝固一段法と発色合成基質法とでは、得られた測定結果に顕著な不一致が生じる可能性がある。これは、特に検査に使用する検査室及び／又は試薬を変更する際に重要である。

用法・用量

OBIZUR の投与量、投与頻度及び投与期間は、出血エピソードの部位、範囲及び重症度、目標とする血液凝固第 VIII 因子活性、並びに患者の臨床状態によって異なる。

投与する血液凝固第 VIII 因子の単位数は、血液凝固第 VIII 因子製剤に関する現行の世界保健機関（WHO）基準で較正された自家標準物質に由来する単位（U）で表す。血液凝固第 VIII 因子活性の 1 U は、正常なヒト血漿 1 mL 中に含まれる血液凝固第 VIII 因子の量に相当する。

推奨初回投与量は体重 1 kg あたり 200 U で、静脈内投与する（6.6 項参照）。

OBIZUR の必要な初回投与量は以下の式を用いて算出する。

$$\text{初回投与量 (U/kg)} \div \text{薬剤含量 (U/バイアル)} \times \text{体重 (kg)} = \text{バイアル数}$$

例：体重 70 kg の患者の場合、初回投与のバイアル数は以下のように算出する。

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/バイアル} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ バイアル}$$

OBIZUR の初回投与 30 分後及び投与 3 時間後に、血液凝固第 VIII 因子活性及び臨床症状をモニタリングすること。

2 回目以降は投与の直前及び 30 分後に血液凝固第 VIII 因子活性をモニタリングする。推奨血液凝固第 VIII 因子目標トラフ値については下表を参照のこと。

血液凝固第 VIII 因子の測定には、OBIZUR の力価及び平均回収率の測定に用いられている凝固一段法が推奨される（4.4 項及び 5.2 項参照）。

投与量及び投与頻度は、血液凝固第 VIII 因子活性（推奨範囲内に維持すること）及び臨床反応に基づいて決定すること。

ベースライン時に抗遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（抗 rpFVIII）抗体検査が陰性であった場合、推奨用量である 200 U/kg より低い用量を初回投与量として使用してもよい。200 U/kg 未満の用量では効果が十分に得られないことがあるため、臨床反応を注意深くモニタリングすること（4.4 項参照）。

後天性血友病患者における有効性及び安全性データは限られている（5.1 項参照）。

投与開始期

出血の種類	血液凝固第 VIII 因子の目標トラフ活性（U/dL 又は正常値に対する%）	初回投与量（U/kg）	2 回目以降の投与量	2 回目以降の投与頻度及び期間
軽度及び中等度の表在筋（神経血管障害なし）及び関節出血	>50%	200	臨床反応に基づいて 2 回目以降の用量を調整し、目標とする血液凝固第 VIII 因子トラフ活性を維持する	4～12 時間ごとに投与、臨床反応及び測定された血液凝固第 VIII 因子活性に基づいて頻度を調整してもよい
中等度から重度の筋肉内、後腹膜、消化管、頭蓋内の出血	>80%			

治癒期

反応が認められた（通常最初の 24 時間以内）場合は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第 VIII 因子のトラフ活性を 30%～40%に維持する用量で OBIZUR の投与を継続すること。最高血中血液凝固第 VIII 因子活性は 200%を超えないこと。

治療期間は臨床的判断によって異なる。

小児への投与

小児及び 18 歳未満の後天性血友病患者における OBIZUR の安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。

投与方法

静脈内投与する。

溶解した OBIZUR の全量を 1～2 mL/分の速度で投与すること。

投与前の本剤の溶解方法については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

- 有効成分、ハムスタータンパク質、又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症
- インヒビター保有先天性血友病 A（CHAWI）（5.1 項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

用法・用量

初回投与が推奨用量の 200 U/kg を下回る用量で投与された場合、効果が十分に得られないことがある（4.2 項参照）。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

過敏症

OBIZUR の投与により、アレルギー性の過敏症反応が発現する可能性がある。本剤は、微量のハムスター細胞由来のタンパク質を含有する。

過敏症の症状が発現した場合は、直ちに本剤の使用を中止し、担当医師に連絡するよう患者に指導すること。患者には、過敏症反応の初期徴候（蕁麻疹、全身蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧及びアナフィラキシー等）を説明すること。

ショックが発現した場合は、ショックに対する標準的な治療を実施すること。

インヒビター

OBIZUR の投与開始前に抗 rpFVIII 抗体の検査を行うことが推奨される。この検査結果の入手前に、医師の判断で治療を開始してもよい。血液凝固第 VIII 因子値をモニタリングすることで、治療法の決定を更に裏付けることができる。OBIZUR の曝露前後にブタ血液凝固第 VIII 因子に対する阻害抗体（ベセスダ法のナイメゲン変法により測定）が検出されている。有効性の欠如は、OBIZUR に対する阻害抗体に起因する可能性がある。ベースライン時に最大 29 ベセスダ単位 (BU) のインヒビター力価が記録されたが、患者は OBIZUR に有効な反応を示した。治療は、ベセスダ法による阻害抗体の検出に基づくのではなく、臨床的判断に基づいて行うことが推奨される。

OBIZUR による治療を受けた患者において、ヒト血液凝固第 VIII 因子及び／又はブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビターの上昇を伴う既往反応も報告されている。これらの既往による上昇により、効果が十分に得られない可能性がある。OBIZUR に対するこのような阻害抗体が疑われ、効果が十分に得られない場合は、他の治療法を検討すること。

反復投与による OBIZUR に対する阻害抗体の発現に関する臨床情報は不足している。したがって、OBIZUR は臨床的に必要と判断される場合にのみ投与すること。広範囲の皮膚紫斑は必ずしも治療を必要としない。

OBIZUR はベビーハムスター腎臓細胞を用いた DNA 組換え技術によって生産される。OBIZUR を投与した患者で、ベビーハムスター腎臓細胞タンパク質に対する抗体は検出されなかった。

心血管イベント

心血管リスク因子を有する患者では、血液凝固第 VIII 因子による補充療法により心血管リスクが増加する可能性がある。

血栓塞栓性事象

血液中の持続的に高い血液凝固第 VIII 因子活性は、血栓塞栓性事象の素因となる可能性がある。心血管疾患の既往がある患者及び高齢者は特にリスクが高い。

治療モニタリング

発色合成基質法により測定した血液凝固第 VIII 因子活性は、凝固一段法により測定した血液凝固第 VIII 因子活性よりも概して低い。血液凝固第 VIII 因子活性は、同一患者に対して

は常に同一の測定法により測定しなければならない。OBIZUR の力価及び平均回収率の測定に用いられているため、凝固一段法が推奨される（4.2 項及び 5.2 項参照）。

ナトリウム含有量

OBIZUR は、1 バイアルあたり溶解液 1 mL 中にナトリウム 4.6 mg を含有し、これは WHO が成人に対して推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量である 2 g の 0.23% に相当する。1 回の投与につき複数のバイアルを使用しなければならない。

例：体重 70 kg の患者に推奨用量である 200 U/kg を投与する場合、28 バイアルが必要となり、投与 1 回あたりのナトリウム摂取量は 128.8 mg となる。これは、WHO が成人に対して推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量 2 g の 6.44% に相当する。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

OBIZUR と他の医薬品との相互作用は報告されていない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

OBIZUR について、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠中及び授乳中の OBIZUR の使用経験は得られていない。したがって、妊娠中及び授乳中は、OBIZUR は明らかに必要な場合にのみ投与すること。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

OBIZUR は、運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約：

過敏症又はアレルギー反応（血管浮腫、注射部位の灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、刺痛、嘔吐、喘鳴等）が起こる可能性があり、重度のアナフィラキシー（ショックを含む）に進行することもある（4.4 項参照）。

後天性血友病患者では、ブタ血液凝固第 VIII 因子に対する阻害抗体が発現する可能性がある。阻害抗体（既往反応を含む）は有効性の欠如をもたらす可能性がある。

副作用の一覧表：

以下に示した表は、MedDRA 器官別大分類（SOC 及び基本語レベル）に基づく。OBIZUR の後天性血友病に対する臨床試験において、安全性の評価が可能な成人症例は 29 例であった。19 例の被験者では、ベースライン時に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価が検出されなかった（0.6 BU/mL 未満）。被験者 19 例中 12 例では投与後に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子力価が検出されず、5 例では力価の上昇（0.6 BU/mL 以上）がみられた。また、2 例では投与後の検体が分析されず、7 例にヒト血液凝固第 VIII 因子及び／又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価の上昇（10 BU/mL 以上）を伴う既往反応が発現した。

発現頻度は以下の規定に従って評価した：非常に多い（ $\geq 1/10$ ）、多い（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、少ない（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ ）、非常にまれ（ $< 1/10000$ ）、不明（入手可能なデータからは推定不能）。

器官別大分類	副作用	頻度
臨床検査	ブタ血液凝固第 VIII 因子に対する阻害抗体陽性（4.4 項参照）	多い
免疫系障害	既往反応	非常に多い

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載されている国の報告システムに副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

OBIZUR を推奨用量よりも高用量で投与したときの影響は不明である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗出血薬、血液凝固因子、ATC コード：B02BD14

作用機序

OBIZUR は、遺伝子組換え B ドメイン欠損ブタ配列血液凝固第 VIII 因子（ソクトコグアルファ）である。本剤は糖タンパク質である。

血液凝固 VIII 因子は循環血液中への流入後、直ちにフォン・ヴィレブランド因子（vWF）に結合する。血液凝固第 VIII 因子／vWF 複合体は、生理機能の異なる 2 つの分子（血液凝固第 VIII 因子及び vWF）で構成されている。活性型血液凝固第 VIII 因子は活性型血液凝固第 IX 因子の補因子として作用し、血液凝固第 X 因子の活性型血液凝固第 X 因子への変換を促進し、最終的にプロトロンビンをトロンビンに変換する。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換し、血餅を形成する。

後天性血友病は、正常な血液凝固第 VIII 因子遺伝子を有する患者が血液凝固第 VIII 因子に対する阻害性自己抗体を発現する、まれな出血性疾患である。これらの自己抗体は血中のヒト血液凝固第 VIII 因子を中和するため、利用可能な血液凝固第 VIII 因子の欠乏が生じる。ヒト血液凝固第 VIII 因子を標的とする循環血液中の抗体（インヒビター）は、OBIZUR に対する交差反応性をほとんど又は全く示さない。OBIZUR は、効果的な止血のために必要な、阻害された内因性血液凝固第 VIII 因子を一時的に補充する。

臨床的有効性及び安全性

ヒト血液凝固第 VIII 因子に対する自己免疫性阻害抗体を保有する後天性血友病患者 28 例（白人 18 例、黒人 6 例、アジア人 4 例）の重大な出血エピソードの治療における、OBIZUR の安全性及び有効性を、前向き非無作為化非盲検試験により検討した。本試験は、生命及び／又は四肢を脅かす出血を呈し、入院を必要とする患者を対象とした。

すべての初回の出血エピソードにおいて、初回投与 24 時間後の時点で治療への有効な反応があったと治験責任医師により評価された。有効な反応とは、出血が止まったか減少した

場合、臨床的改善が認められた場合、又は血液凝固第 VIII 因子活性が事前に規定した目標値を上回った場合とした。

有効な反応は、8 時間後に評価した患者の 95% (20 例中 19 例)、16 時間後に評価した患者の 100% (18 例中 18 例) に認められた。全般的な治療成功は、治療に対する反応に加え、OBIZUR の投与量及び/又は投与頻度の中止又は減量の可否に基づいて治験責任医師が判断した。合計 28 例中 24 例 (86%) で初回出血エピソードのコントロール (止血) に成功した。一次治療として OBIZUR を投与した患者 (OBIZUR の初回投与直前に抗出血剤を使用していない患者と定義) のうち、最終的に治療成功が報告された患者は 17 例中 16 例 (94%) であった。また、OBIZUR 初回投与開始前に抗出血剤 (rFVIIa、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤、トラネキサム酸等) が投与された症例が 11 例報告されている。この 11 例のうち 8 例 (73%) が最終的に治療成功とされた。

初回出血エピソードの治療に有効であった 1 回あたりの投与量の中央値は 133 U/kg であり、総投与量の中央値は、6 日間 (中央値) で 1523 U/kg であった。1 例当たりの 1 日の投与回数中央値は 1.76 回 (範囲: 0.2~5.6 回) であった。臨床試験において、最初の 24 時間に使用された総投与量の中央値は 493 U/kg であり、投与回数中央値は 3 回であった。24 時間を超えた投与が必要とされた場合、出血エピソードのコントロールのために使用された総投与量の中央値は 1050 U/kg、投与回数中央値は 10.5 回 (1 回投与量の中央値 100 U/kg) であった。

OBIZUR の後天性血友病に対する臨床試験において、成人 29 例を安全性評価対象とした。19 例の被験者では、ベースライン時に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価が検出されなかった (0.6 BU/mL 未満)。被験者 19 例中 12 例では投与後に抗ブタ血液凝固第 VIII 因子力価が検出されず、5 例では力価の上昇 (0.6 BU/mL 以上) がみられた。また、2 例では投与後の検体が分析されず、7 例ではヒト血液凝固第 VIII 因子及び/又は遺伝子組換えブタ配列血液凝固第 VIII 因子インヒビターの上昇 (10 BU/mL 以上) を伴う既往反応が発現した。

手術施行予定の CHAWI 患者を対象とした OBIZUR の臨床試験において、安全性解析対象成人患者 8 例のうち、合計 5 例に既往反応がみられた。

小児への投与

欧州医薬品庁は、後天性血友病の治療における小児患者を対象としたすべてのサブセットについて、OBIZUR の試験結果の提出義務を免除している (小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照のこと)。

本剤は「例外的状況」下で承認されている。これは、まれな疾患であるため、本剤に関する完全な情報を入手することができないためである。

欧州医薬品庁は、毎年利用可能となる新たな情報を確認し、必要に応じて本 SmPC を更新する。

5.2 薬物動態学的特性

非出血状態にある後天性血友病患者 5 例の薬物動態データを表 1 に示す。

表 1：後天性血友病患者 5 例における OBIZUR 最終用量投与後の血液凝固第 VIII 因子活性薬物動態データ（患者は非出血状態であり、血液凝固第 VIII 因子活性は凝固一段法により測定した。）

患者	用量 (U)	用量 (U/kg)	ベースラインヒト血液凝固第 VIII 因子活性 (%)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	A _{max} (%)	AUC _{0-t} (%・t)	AUC _{0-∞} (%・t)
1	5000	76.7	89	17	0.42	213	3124	4988
2	2934	30.0	18	4.6	0.42	100	694	712
3	7540	144.2	3	5.3	0.45	74	473	492
4	9720	206.8	0	1.8	0.50	53	122	135
5	10000	133.3	N/A	4.2	0.75	178	1583	1686

A_{max}=最高活性値、AUC_{0-t}=投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}=投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}=終末相における消失半減期、T_{max}=最高活性値到達時間、N/A=該当なし

凝固一段法で測定した 200 U/kg 初回投与後の平均回収率は 1.06±0.75 (U/mL)/(U/kg)（範囲 0.10～2.61）であった。

発色合成基質法で測定された血液凝固第 VIII 因子活性は一般的に凝固一段法で測定された血液凝固第 VIII 因子活性よりも低いですが、OBI-1-301 試験では、後天性血友病患者における投与後の血液凝固第 VIII 因子活性を発色合成基質法で測定した場合、凝固一段法で測定した場合よりも高値となる傾向が認められている（4.4 項参照）。

OBIZUR に対する阻害抗体をベセスダ法のナイメゲン変法を用いて測定した。薬物動態解析の対象とした 3 例では、ベースライン時の抗ブタ血液凝固第 VIII 因子インヒビター力価が検出可能であった（0.6 BU/mL 以上）。5 例中 3 例では、投与後に検出可能な抗ブタ血液凝固第 VIII 因子力価は認められなかった（直近に報告された結果に基づく 0.6 BU/mL 未満）。2 例の患者で抗ブタ血液凝固第 VIII 因子力価（0.6 BU/mL 以上）が検出可能であった。

出血状態の評価可能な患者 9 例における OBIZUR の平均半減期は（約）10 時間（範囲：2.6～28.6 時間）であった。

5.3 非臨床安全性データ

従来 of 安全性薬理試験又は反復投与毒性試験の非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められていない。しかしながら、反復投与毒性試験において、サルに OBIZUR を 75、225 及び 750 U/kg/日 で静脈内投与した結果、糸球体症の発現率及び重症度が経時的に増加する傾向が認められた。

OBIZUR について、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

粉体

ポリソルベート 80

塩化ナトリウム

塩化カルシウム水和物

精製白糖

トロメタモール
トロメタモール塩酸塩
クエン酸ナトリウム

溶解液
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験が実施されていないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

30 ヶ月

溶解後の溶液は直ちに使用すること。遅くとも溶解後3時間以内には使用すること。

6.4 保存上の特別な注意

冷蔵庫（2°C～8°C）で保存する。凍結させない。

本剤の溶解後の保存条件については、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容物

OBIZUR 1 包装中に次の内容物がそれぞれ1、5及び10個ずつ含まれる。

- 粉末バイアル（タイプ I ガラス）。ゴム栓（FluroTec[®]でコーティングされたブチルゴム）及びフリップオフシール付き
- プレフィルド（タイプ I ガラス）シリンジ。ゴム栓（接触面が FluroTec[®]ホイルでコーティングされたブチルゴム）、ブチルゴム製チップキャップ及びルアーロックアダプター付き
- 一体型プラスチックスパイク付き液体移送装置

すべての包装サイズが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

溶解後の溶液は無色澄明で、粒子を含まず、pH は 6.8～7.2 である。処方緩衝液の浸透圧は 59～65 10% mOsm/kg H₂O である。

溶解した製剤は、投与前に粒子状物質や変色がないか目視で点検すること。粒子状物質又は変色が認められる溶液を投与してはならない。

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の規制要件に従って廃棄すること。

準備

溶解を開始する前に、以下の準備が必要である。

- 計算した数の粉末バイアル
- 同数の 1 mL 溶媒シリンジと無菌バイアルアダプター
- アルコール消毒綿

- 溶解した製剤の最終容量を入れる大型滅菌シリンジ

OBIZUR の準備及び溶解に関する一般的なガイドラインとして、以下の手順を示す。溶解する各粉末バイアルについて、以下の溶解手順を繰り返す。

溶解方法

溶解手順中は無菌操作を行うこと。

1. OBIZUR 粉末バイアルとプレフィルド溶解液シリンジを室温に戻す。
2. OBIZUR 粉末バイアルからプラスチックのキャップを外す (図 A)。
3. 使用前にゴム栓をアルコール消毒綿 (同梱されていないもの) で拭き、乾燥させる。
4. バイアルアダプターパッケージのカバーを剥がす (図 B)。バイアルアダプターの中央のルーアロック (先端) に触れないこと。パッケージからバイアルアダプターを取り外さないこと。
5. バイアルアダプターパッケージをルーアロックが上を向くように、清潔な面に置く。
6. プレフィルド溶解液シリンジの異物混入防止キャップを外す (図 C)。
7. バイアルアダプターパッケージをしっかりと持ちながら、プレフィルド溶解液シリンジの先端をバイアルアダプターの中央のルーアロックに押し下げ、シリンジが固定されるまで時計回りに回して、プレフィルド溶解液シリンジをバイアルアダプターに接続する。締めすぎないようにすること (図 D)。
8. プラスチックパッケージを取り外す (図 E)。
9. OBIZUR 粉末バイアルを清潔で平らな硬い面に置く。バイアルアダプターを OBIZUR 粉末バイアルの上に置き、透明のプラスチック製キャップがバイアルにはまるまで、バイアルアダプターのフィルタースパイクを OBIZUR 粉末バイアルのゴム栓の中心部にしっかりと押し込む (図 F)。
10. シリンジのプランジャーを押し下げ、溶解液をすべて、OBIZUR 粉末バイアルにゆっくりと注入する。
11. シリンジを外さずに、粉末が完全に溶解するまで OBIZUR 粉末のバイアルをゆっくりと円を描くように回す (図 G)。投与前に、溶解後の溶液に粒子状物質がないか目視で点検すること。粒子状物質又は変色が認められる場合は使用しないこと。
12. 片手でバイアルとバイアルアダプターを持ち、もう一方の手でプレフィルド溶解液シリンジのバレルをしっかりと持ち、反時計回りにバイアルアダプターからシリンジを外す (図 H)。
13. OBIZUR は溶解後速やかに、3 時間以内 (室温保存の場合) に使用すること。

図 A

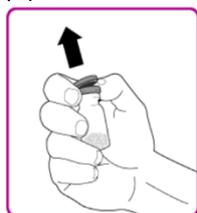


図 B



図 C

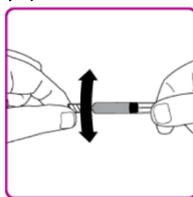


図 D



図 E

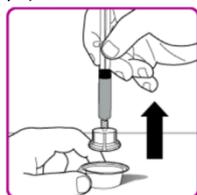


図 F

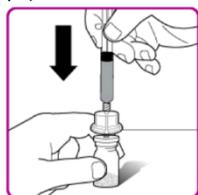


図 G



図 H



投与方法

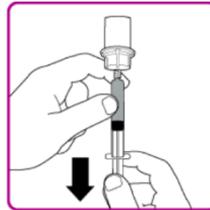
静脈内注射にのみ使用すること。

- 溶解した溶液は、投与前に粒子状物質や変色がないか点検すること。溶液の性状は無色澄明である。粒子状物質又は変色が認められる場合は投与しないこと。
- OBIZUR を他の注射用医薬品と同じチューブ又は容器に入れて投与しないこと。

無菌操作により、以下の手順で投与する。

1. すべてのバイアルを溶解したら、大型シリンジの先端をバイアルアダプターの中央のルアーロックにそっと押し下げ、シリンジが固定されるまで時計回りに回して、バイアルアダプターに接続する。
2. バイアルを反転させ、シリンジ内の空気をバイアルに押し出し、溶解した OBIZUR をシリンジに抜き取る (図 I)。
3. 大型シリンジを反時計回りに回してバイアルアダプターから外し、総投与量に達するまで、溶解した OBIZUR の全バイアルについてこのプロセスを繰り返す。
4. 溶解した OBIZUR を1分間に1~2 mL の速度で静脈内に投与する。

図 I



7. 製造販売業者

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. 販売承認番号

EU/1/15/1035/001
EU/1/15/1035/002
EU/1/15/1035/003

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015年11月11日
最終更新日：2020年11月16日

10. 本文改訂日

2023年5月

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能である。



Company Core Data Sheet (CCDS)



Susoctocog alfa

Version Number: 

Company Core Data Sheet



Susoctocog alfa

Version 



目次

1.7 同種同効品一覧表2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	オビザー静注用 500	ノボセブン HI 静注用 1 mg シリンジ ノボセブン HI 静注用 2 mg シリンジ ノボセブン HI 静注用 5 mg シリンジ	ファイバ静注用 1000	バイクロット配合静注用	ヘムライブラ皮下注 30 mg ヘムライブラ皮下注 60 mg ヘムライブラ皮下注 90 mg ヘムライブラ皮下注 105 mg ヘムライブラ皮下注 150 mg
一般名	スソクトコグ アルファ (遺伝子組換え)	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子	エミシズマブ (遺伝子組換え)
会社名	武田薬品工業株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	KM バイオロジクス株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	後天性血友病 A 患者における出血抑制	○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先天性血友病患者の出血抑制 ○後天性血友病患者の出血抑制 ○先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 ○血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。	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	○先天性血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏) 患者における出血傾向の抑制 ○後天性血友病 A 患者における出血傾向の抑制
添付文書改訂日	—	2022 年 4 月	2021 年 11 月	2022 年 8 月	2022 年 6 月

貯法：凍結を避け、室温（1～30℃）で保存
有効期間：24ヵ月

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤
エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

生物由来製品
処方箋医薬品^注

ノボセブン[®] HI 静注用 1mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 2mg シリンジ
ノボセブン[®] HI 静注用 5mg シリンジ

NovoSeven[®] HI Syringe for i.v. injection

承認番号	1mg	22600AMX00908000
	2mg	22600AMX00909000
	5mg	22600AMX00910000
販売開始	2015年1月	

注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中に BHK 細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品（血液製剤代替医薬品）であるため、血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、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。

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液（L-ヒスチジン溶液）プレフィルドシリンジからなる。

1 バイアル中

販売名		ノボセブン [®] HI 静注用シリンジ		
		1mg	2mg	5mg
有効成分	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) ^注	1. 1mg	2. 1mg	5. 2mg
	添加剤			
	グリシルグリシン	1. 45mg	2. 77mg	6. 86mg
	L-メチオニン	0. 55mg	1. 05mg	2. 60mg
	精製白糖	11. 0mg	21. 0mg	52. 0mg
	D-マンニトール	27. 5mg	52. 5mg	130. 0mg
	ポリソルベート80	0. 08mg	0. 15mg	0. 36mg
	塩化カルシウム水和物	1. 62mg	3. 09mg	7. 64mg
	塩化ナトリウム	2. 57mg	4. 91mg	12. 17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
専用溶解用液 (1 シリンジ中)	L-ヒスチジン	1. 74mg	3. 26mg	8. 01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1. 1mL	2. 1mL	5. 2mL

注) 有効成分 1mg は 50KIU に相当する。

本剤は製造（培養）工程において、BHK 細胞株（仔ハムスター腎細胞由来）、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造（精製）工程において、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	本剤は白色の粉末または塊で、専用溶解用液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。
溶解後の有効成分濃度	1mg/mL
pH	5.5～6.5(専用溶解用液で溶解時)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.1(専用溶解用液で溶解時)

4. 効能又は効果

- 血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制
- 後天性血友病患者の出血抑制
- 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制
- 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

<グラントマン血小板無力症>

血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

6. 用法及び用量

本剤は製剤に添付された専用溶解用液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は 90µg/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120µg/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 なお、軽度から中等度の出血に対しては 270µg/kg (13.5KIU/kg) を単回投与することができる。
後天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は 90µg/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120µg/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30µg/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80～120µg/kg (4.0～6.0KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

<インヒビターを保有する先天性血友病>

7.1 270µg/kg (13.5KIU/kg) 単回投与後も治療が必要と判断される場合は、本剤の追加投与の使用経験は限られているため、慎重に投与すること。

7.2 本剤の投与に際しては、国内外の最新のガイドラインも参照すること。

<グラントマン血小板無力症>

7.3 血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グラントマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤の血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 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。

<インヒビターを有する先天性血友病、後天性血友病>

8.3 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。

8.4 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。

8.5 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。

<先天性第Ⅶ因子欠乏症患者>

8.6 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

8.7 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい。

8.8 外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体¹⁾やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.9 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1 参照]

<グラントマン血小板無力症>

8.10 本剤の投与はグラントマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

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 敗血症（特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症）患者
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。エンドトキシン血症に伴う播種性血管内凝固（DIC）誘発の危険性を否定できない。[9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 大手術後、挫滅創、DIC、進行性アテローム硬化症のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.3、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
治療上、やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.4 マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.8.1、11.1.1、11.1.2 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳への移行等のデータがない。

9.7 小児等

9.7.1 新生児

本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。[8.9、9.1.1、9.1.2、9.3、9.7.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.8.2 高齢者への270µg/kg 単回投与における使用経験はない。

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 トラネキサム酸 アミノカプロン酸 等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

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。[8.9、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

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、9.1.2、9.3、9.7.1、9.8.1 参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、そう痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 用時、添付の専用溶解用液の全量をバイアルに加えた後、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。）

14.1.2 溶解後は、直ちに使用すること。

14.1.3 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。（溶解後、凍結した場合は使用しないこと。）

14.1.4 細菌感染を防ぐため、溶解した液はバイアル中にて保存すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

14.2.2 溶解後、完全に溶けなかったり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<グランツマン血小板無力症>

本剤を持続注入した症例で、血栓症（肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓）が報告されている^{2),3)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルの心血管系モデルを用いた試験において、遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子を併用投与した場合、それぞれを単独で投与したときよりも低用量で過度の薬理作用による血栓及び死亡が認められた⁴⁾。本剤と遺伝子組換え血液凝固第XIII因子製剤は併用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<インヒビターを保有する先天性血友病>

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を120µg/kg 静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである（標準血漿（健康者約50名の血漿プール）の第VII因子凝固活性を100%とした）⁵⁾。

例数	Cmax(%) ^{注1)}	AUC(%・hr)	t _{1/2} (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5 ^{注2)}

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

<先天性第VII因子欠乏症患者>

本剤15µg/kg及び30µg/kgを単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった⁶⁾。（外国人データ）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<インヒビターを保有する先天性血友病>

17.1.1 国内第I/II相試験

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90µg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120µg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率（「有効」以上）は58.0%（91/157出血）であった。また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率（「有効」以上）は90.0%（36/40出血）であった。本試験では副作用は認められなかった⁵⁾。

17.1.2 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に90µg/kg投与（在宅治療））

本試験において、少なくとも本剤を1回投与されたインヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者計60例の内、有効性評価の基準を満たした52例614出血について有効性解析結果を示す。これらの出血において、本剤を原則として90µg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	評価なし (%)		
						合計	軽度
合計	614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)		
軽度	239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)		
中等度	375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)		
関節内	490	452 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)		
筋肉内	116	107 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0		
皮膚粘膜	6	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0		
部位不明	2	2 (100%)	0	0	0		

本試験において、安全性解析対象とされた60例中13例(21.7%)に32件の副作用が認められ、その主なものは、関節出血(13

件)及び疼痛(5件)であった⁷⁾。

17.1.3 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に270µg/kg単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤90µg/kgの3回投与（標準投与法）と270µg/kgの単回投与（単回投与法）を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー、二重盲検試験を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価され、単回投与法は標準投与法と同様の有効性を示した。

投与群/指標	止血の成功 ^{注1)}	止血有効率 ^{注2)}
標準投与法群	85.7%(18/21出血)	70%(14/20出血)
単回投与法群	90.5%(19/21出血)	65%(13/20出血)

注1) 48時間以内に追加の止血治療を必要としなかった患者の割合

注2) 一般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった⁸⁾。

17.1.4 海外第III相試験（軽度~中等度の出血に270µg/kg単回投与（在宅治療））

インヒビターを保有する血友病A又はB患者を対象として、本剤の標準投与法、単回投与法及び活性化型プロトロンビン複合体製剤（APCC）75U/kgの単回投与を比較検討する無作為割り付け、クロスオーバー試験（本剤投与法については二重盲検）を実施した。本試験において、有効性は下表に示した指標で評価された。9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合は、本剤の単回投与群でAPCCの単回投与群よりも有意に低かった（p=0.032）。一般的な治療反応指標に基づく止血有効率では、3群間に有意差はなかった。

投与群/指標	追加止血薬の投与 ^{注3)}	止血有効率 ^{注4)}
標準投与法群	9.1%(2/22出血)	54.5%(12/22出血)
単回投与法群	8.3%(2/24出血)	37.5%(9/24出血)
APCC単回投与群	36.4%(8/22出血)	27.3%(6/22出血)

注3) 9時間以内に追加の止血治療を必要とした患者の割合

注4) 一般的な治療反応指標（疼痛及び関節可動域に基づく総合的な評価）

本試験において、副作用は認められなかった⁹⁾。

17.1.5 海外第III相臨床試験（重篤な出血）

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血（CNS出血）において、本剤90µg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与（投与量は必要に応じて120µg/kgまで増量）した。止血後は必要に応じて3~4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%（10/11出血）、無効9.1%（1/11出血）であった。11例中1例（1出血）は、本剤の投与に関係なく死亡した。本試験において、11例中1例に1件の副作用（治療効果減弱）が認められた¹⁰⁾。

17.1.6 海外第III相試験（手術時）

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例（大手術6例、小手術8例）において、90µg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2~6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった¹¹⁾。

	例数	手術中 (%)	手術後 (%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	

上記患者14例中3例に副作用が認められた。1例に血腫（歯ぐき及びへそ等）、軽度の吐血、メレナ並びに鼻出血、1例にカテーテル挿入部位の腫脹を伴った軽度の浮腫、及び1例に線溶活性の軽度の上昇（フィブリン分解物の上昇）が報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった¹²⁾。

<先天性第VII因子欠乏症>

17.1.7 国内使用経験

公表文献の13例において10~35µg/kgを2~8時間ごと（その後は適宜延長）に投与したときの有効率は100%であった。13例中1例で臨床検査値異常（血小板減少、フィブリノゲン上昇、血清FDP上昇、軽度のAST及びALT上昇）の副作用が認められた¹³⁾。製造販売後調査の7例（手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例）において、16~35µg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。（先天性第VII因子欠乏症承認

時)

国内で製造販売後に実施された使用成績調査において、第VII因子欠乏症患者 13 例に本剤が投与されたが、本剤との関連性が疑われる副作用は認められなかった。手術時の使用に関する特定使用成績調査においては、17 例中 3 例 (17.6%) に 8 件の副作用が認められ、その主なものは臨床検査値異常であった。(使用成績調査及び特定使用成績調査終了時)

17.1.8 海外 6 カ国における緊急使用プログラム

先天性第VII因子欠乏症患者を対象とした海外 6 カ国における緊急使用プログラムの 32 例 (手術 26 件、出血エピソード 43 出血) において、推奨用法・用量として 15~30µg/kg (実投与量 6~98µg/kg、中央値 22µg/kg) を 4~6 時間ごとに投与したとき、手術時の出血では 96% (25/26 件)、出血エピソードでは 86% (37/43 出血) が有効であった。本剤との関連性が疑われる副作用は 4 例 4 件 (抗第VII因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧) であった。

<グランツマン血小板無力症>

17.1.9 海外使用経験

海外 14 カ国、37 施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症 (ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む) の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて 80µg/kg 以上を 2.5 時間以内の投与間隔で 3 回以上反復投与した場合、本剤投与後 48 時間以内に止血できた出血エピソードの割合は 78.0% (32/41 件) であった。重篤な副作用として、2 件の血栓症 (肺塞栓症を伴う深部静脈血栓症及び尿管内血栓) が報告された^{2),3)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤が含有する遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子が、損傷部位において組織因子と複合体を形成し、第X因子を活性化させることによるものと考えられている。

18.2 止血効果

In vitro 試験において、第VIII因子欠乏又は第IX因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた¹⁴⁾。また、抗第VIII因子抗体の投与により、血友病 A を誘発させたウサギ¹⁵⁾又は、血友病 A 及び B のイヌ¹⁶⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

有効成分エプタコグ アルファ (活性化型) (遺伝子組換え) は、ヒト第VII因子の遺伝子を導入した BHK 細胞株の培養により分泌されたエプタコグ アルファ (遺伝子組換え) を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造 (培養) 工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造 (精製) 工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名 : エプタコグ アルファ (活性化型) (遺伝子組換え)
(Eptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式 : C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₆₀O₆₁₈S₂₈

分子量 : 45,513.22

構造式 : 406 個のアミノ酸からなる糖たん白質

性状 : 本品は無色の液である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与 (処方) した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与 (処方) した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

22. 包装

<1mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (1.1mL) 1 個添付)

<2mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (2.1mL) 1 個添付)

<5mg>

1 パイアル (専用溶解用液シリンジ (5.2mL) 1 個添付)

23. 主要文献

- 1) Nicolaisen EM: Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1998; 9 : S119-23
- 2) Poon M-C, et al. : J Thromb Haemost. 2004 ; 2 : 1096-103
- 3) d' Oiron R, et al. : Thromb Haemost. 2000 ; 83 : 644-7
- 4) Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised Cynomolgus Primates (社内資料)
- 5) Shirahata A, et al. : Int J Hematol. 2001 ; 73 : 517-25
- 6) Berrettini M, et al. : Haematologica. 2001 ; 86 : 640-5
- 7) Key NS, et al. : Thromb Haemost. 1998 ; 80 : 912-8
- 8) Kavakli K, et al. : Thromb Haemost. 2006 ; 95 : 600-5
- 9) Young G, et al. : Haemophilia. 2008 ; 14 : 287-94
- 10) Arkin S, et al. : Haemostasis. 1998 ; 28 : 93-8
- 11) Shapiro AD, et al. : Thromb Haemost. 1998 ; 80 : 773-8
- 12) 社内資料 : 海外における臨床試験成績 (手術時の治療)
- 13) 花房秀次ほか : 血栓止血誌. 2006 ; 17 : 695-705
- 14) Telgt DSC, et al. : Thromb Res. 1989 ; 56 : 603-9
- 15) 社内資料 : ウサギ抗VIII抗体誘発血友病 A モデルにおける止血効果
- 16) Brinkhous KM, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1989 ; 86 : 1382-6
- 17) Diness V, et al. : Thromb Res. 1992 ; 67 : 233-41

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1
www.novonordisk.co.jp

ノボセブン[®]及びNovoSeven[®]はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。



血漿分画製剤

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

ファイバ® 静注用1000

FEIBA® NF Intravenous 1000

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(注)
貯法：2～8℃
有効期間：2年

承認番号	22600AMX01332
販売開始	1984年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原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

エミズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、本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。エミズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、本剤の投与を避けること。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がある。[8.6、10.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 血液凝固因子インヒビターを保有していない患者〔凝固亢進のおそれがある。〕
- 2.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）を生じている患者〔血栓形成を加速するおそれがある。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中の含量を示す。本剤の溶解液1mL中に人血液凝固因子抗体迂回活性複合体として50単位を含有する。

販売名	ファイバ静注用1000	
有効成分	1バイアル中 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体1000単位 ^(注1)	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	80mg
	塩化ナトリウム	160mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
溶剤	日局 注射用水20mL	
備考	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体：[採血国：米国] [採血の区別：非献血 ^(注2)]	

注1) 単位はファイバ単位を意味する。1ファイバ単位とは、高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿のAPTTを、空試験値の50%短縮するファイバ活性をいう。

注2) 「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

3.2 製剤の性状

販売名	ファイバ静注用1000
性状	ガラスバイアル入りの白色乾燥粉末製剤であって、添付の溶剤に溶かすとき、液はほとんど無色澄明な液剤となる。
pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（0.9%生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

6. 用法及び用量

本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。

出血時に投与する場合、通常体重1kg当たり50～100単位を8～12時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位をこえないこととする。

定期的に投与する場合、通常体重1kg当たり70～100単位を1日おきに投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。

なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

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1日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

（効能共通）

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における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、ヒト血漿を原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、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（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。

同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNA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、10⁵IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。

また、製造工程では、ウイルス不活化を目的とした2段階蒸気加熱処理（60℃、510～520分、19kPa加圧及び80℃、60～70分、37.5kPa加圧）及びウイルス除去膜によるろ過処理（ナノフィルトレーション）を施している。

本剤は、上記のような安全対策を講じているが、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。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]

8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・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、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 患者血漿中のインヒビター力価測定を行い、インヒビターの存在を確認したのち投与すること。
- 8.4 本剤の投与前及び投与後の血液凝固検査としてAPTT、PTT、TEG等いずれかの試験を行うこと。また、DICの徴候が見られることがあるので、血小板数、PT、フィブリノゲン、FDP等の検査で異常が認められた場合、投与を中止すること。
- 8.5 DIC及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1回に体重1kg当たり100単位をこえる投与や、1日に体重1kg当たり200単位をこえる場合には特に注意すること¹⁾。
- 8.6 エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験において、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中の出血時に本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²⁾ため、以下の事項に注意すること。[1、10.2参照]
- 8.6.1 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与開始前日までに、本剤の定期輸注は中止すること。また、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、本剤の定期輸注は行わないこと。
- 8.6.2 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。
- 8.6.3 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後6ヵ月間は、上記8.6.2と同じ対応を行うこと。
- 8.7 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。
- 8.8 間隔を置いての投与で、軽症短期間のアレルギー症状からショック・アナフィラキシーに至るまでのあらゆるアレルギー反応を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]
- 8.9 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

〈血液凝固第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者〉

- 8.10 DIC、アレルギー及びショック・アナフィラキシーを誘発するおそれがあるとの報告があるので十分に注意すること。
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 心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者
冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者では、頭蓋内出血等、生命に危険のおよぶ出血の場合を除き、投与しないこと。血栓形成を助長するおそれがある。
- 9.1.2 血小板数が少ない患者
本剤の効力発現は正常な血小板数に依存することが知られており、十分な効果が得られないおそれがある。
- 9.1.3 大手術後、重症の肝胆疾患、溶血性貧血等の患者
DICを起こすおそれがある。
- 9.1.4 IgA欠損症の患者
抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

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]

9.1.6 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]

9.1.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。また、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、新生児を対象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 トラーネキサム酸等	血栓形成傾向があらわれおそれがある。	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。
濃縮血小板		血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。
エミシズマブ（遺伝子組換え） [1、8.6参照]	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。	本剤由来の活性型血液凝固第Ⅸ因子及び第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 ショック・アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.8参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等を起こすことがある。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応、発熱、発疹	顔面紅潮、じん麻疹、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、頭痛	

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		下痢	
肝臓	AST、ALT、LDHの上昇		
循環器		低血圧	心筋梗塞
投与部位			血管痛
その他			悪寒、腰痛

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者のPT、PTT、APTT、全血凝固時間（WBCT）、TEGのr値（k値）を短縮する。
- 12.2 血小板数、フィブリノゲン値の低下、FDPの上昇等DICの徴候がみられることがある。
- 12.3 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者への投与後に既往性反応が起こることがある³⁻⁷⁾。
- 12.4 本剤の投与後に、受動伝達によると考えられる感染症抗体検査の陽転例が報告されているので、臨床診断は核酸増幅検査等を用いたウイルス感染症検査や臨床所見等に基づき総合的に行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 添付の溶剤以外は使用しないこと。
- 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汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 14.1.4 本剤及び添付溶剤のバイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、必ずゴム栓中央部分に添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を刺し、溶解すること。
- 14.1.5 溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を用いること。
- 14.1.6 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。
- 14.2.2 溶解時に沈殿の認められるものを使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 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。
- 14.3.2 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤のTGt50は6分程度と短く、一旦thrombin generationが生じかけると2～4分以内にトロンビン時間が急速に短縮することから⁸⁾ 生体内では速やかに活性化すると考えられる。患者投与後のTEG（r値、k値の短縮効果）から、ファイバ活性は本剤投与後5分以内でピークに達し、以後徐々に低下するとした^{3,9)} が、現在のところ生体内ファイバ活性のピークを捉えることは困難である。

また、SchimpfらはTEGによる追跡データ等から、本剤の血中半減期は4～8時間の間にあると推察した¹⁰⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人における臨床試験及び使用経験

次の表に本剤の第Ⅷ因子インヒビター及び第Ⅸ因子インヒビター症例に対する臨床効果のまとめを示した¹¹⁻¹³⁾。

	施設数	出投回数 （平均）	1回投与量 単位/kg （平均）	有効 以上 （%）	やや 有効以上 （%）
第Ⅷ因子 インヒビター	3	6 （4.33）	50～80 （75.5）	50	100
第Ⅸ因子 インヒビター	1	2 （3）	50	100	100

なお、本剤投与前後でPT、APTT、FDP、フィブリノゲン量、血小板数等を測定したが、すべての測定時点において異常所見を認

めず、DICを疑わせる血栓傾向は認められなかった。さらに、3ヵ月後の免疫機能及び一般臨床検査値でも異常は認められなかった。

17.1.2 国際共同第Ⅱ相臨床試験

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者36例（日本人患者2例）を対象に、定期投与（70～100単位/kgを隔日投与）及び出血時投与における治療効果を無作為化多施設非盲検並行群間比較試験により検討した¹⁴⁾。

	症例数	年間出血回数 （中央値）	新たな標的関節 ^{注)} での 年間出血回数（中央値）
定期投与	17 （日本人：1）	7.9	0
出血時投与	19 （日本人：1）	28.7	5.9

注) 既存の標的関節以外で、新たに6ヵ月間に4回以上の出血が生じた関節

定期投与群では17例中6例（35.3%）の副作用が報告され、B型肝炎表面抗体陽性が3例（17.6%）、過敏症、発疹及び低血圧が各1例（5.9%）であった。

出血時投与群では19例中3例（15.8%）の副作用が報告され、浮動性めまい、頭痛及びB型肝炎表面抗体陽性が各1例（5.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の有する諸性質には、含有される因子が複雑に関係しており、その成分を単離して作用機序を解明することは困難である。

18.2 止血作用

18.2.1 本剤は、第Ⅷ因子インヒビター又は第Ⅸ因子インヒビター含有血漿のAPTTを正常化する作用を有する。

18.2.2 血小板凝集能の上昇作用や血小板による第Ⅸ因子活性化を増強する能力を有する。

18.2.3 カルシウムの存在下でトロンビン産生能を有する¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（Anti-inhibitor coagulant complex）

本質：本剤中には主としてビタミンK依存性因子群（プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）が含まれるほか、活性型凝固因子としてⅩⅡa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅶa、及びトロンビンも含まれる。これらの活性型凝固因子のうち、Ⅹa及びトロンビンの含有量は発色性合成ペプチド基質を用いた測定から微量である。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

22. 包装

1バイアル
溶剤（日局 注射用水20mL）、薬液用両刃針 添付

23. 主要文献

- 1) Ehrlich H.J, et al. Haemophilia. 2002;8:83.
- 2) Oldenburg, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-818.
- 3) 福武勝博, 他. 日本輸血学会雑誌. 1981;27:546.
- 4) 飯塚敦夫. ファイバ臨床研究会議事録. 1980;p40.
- 5) Negrier C, et al. Thromb Haemost. 1997;77:1113.
- 6) Yoshioka A, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2(Suppl2):51.
- 7) Hilgartner M, et al. Transfusion. 1990;30:626.
- 8) 福井弘他. 基礎と臨床. 1980;14:3603.
- 9) 吉岡章他. 基礎と臨床. 1980;14:3958.
- 10) Schimpf K, et al. Thromb Haemost. 1977;38:369.
- 11) 福井弘他. 基礎と臨床. 1986;20:3117.

- 12) 上田一博他. 基礎と臨床. 1986;20:3112.
- 13) 稲垣稔他. 基礎と臨床. 1986;20:3125.
- 14) Antunes S.V, et al. Haemophilia. 2014;20:65.
- 15) Vermynen J, et al. Brit J Haemat. 1978;38:235.

26. 製造販売業者等

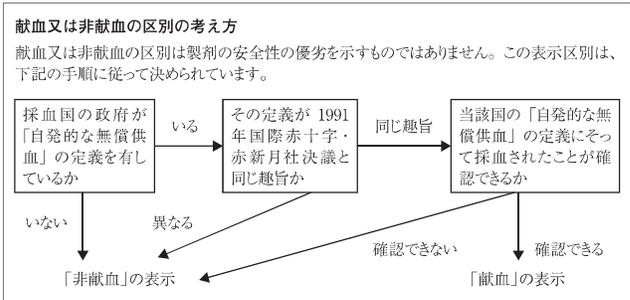
26.1 製造販売（輸入）元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
 〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
 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）

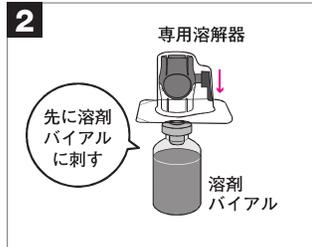


ファイバ静注用の調製法及び専用溶解器（薬液用両刃針）の取り扱い方法

STEP 1

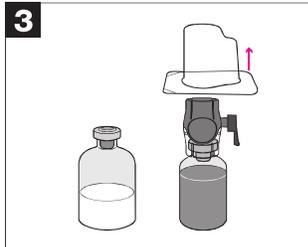


- ① 冷所より薬剤バイアル及び溶剤バイアルを取り出し、室温にもどす。
- ② 両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

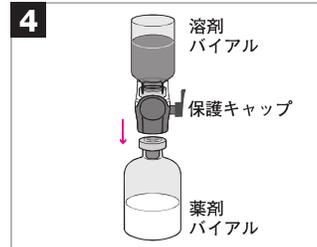


- 専用溶解器（薬液用両刃針）のシールをはがし、ケースに入れたまま溶剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
- ・必ず先に溶剤バイアルに刺して下さい。
- ・斜めに刺すとゴム栓の小片が溶剤中に落下することがありますので垂直に刺して下さい。

STEP 2

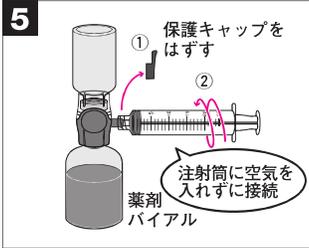


- 専用溶解器（薬液用両刃針）のケースを取りはずします。

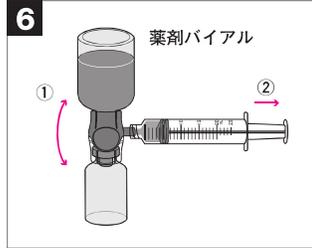


- ① 溶剤バイアルに専用溶解器（薬液用両刃針）を確実に固定した後、バイアルを逆さまにして、薬剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
- ② バイアルを上下に連結したままの状態では泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。

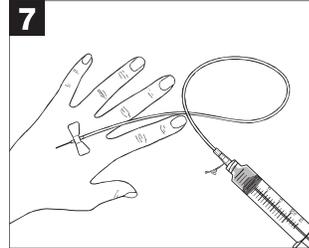
STEP 3



- ① 保護キャップをはずす。
- ② 注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）に接続する。
- ・接続時に注射筒をきつくねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意ください。
- ・注射筒に空気を入れずに接続して下さい。



- ① バイアルを上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒を引き、薬液を注射筒に移行させる。
- ② 薬液がすべて注射筒に移行したら、注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）からははずす。



- 注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくりと静脈内に注射する。

専用溶解器（薬液用両刃針）への接続



[点滴注入の場合]
 輸液セットを用いて投与する場合には、ゴム栓の破片などの不溶物を取り除くためフィルター（ろ過網）付き輸液セットを使用する。
 輸液セットの瓶針は溶解した薬剤バイアルに直接挿入すること。

日本標準商品分類番号
876343

貯 法：10℃以下で凍結を避けて保存
有効期間：製造日から3年

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

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

バイクロット[®]配合静注用 献血

Byclot[®]

承認番号	22600AMX00772
販売開始	2014年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

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)}。

有効成分	活性化人血液凝固第Ⅶ因子 1.56mg 人血液凝固第Ⅹ因子 15.6mg
添加剤	人血清アルブミン 52mg 人アンチトロンピンⅢ 2.6国際単位 精製白糖 78mg ポリソルベート80 0.13mg 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
------	-----------------

注)注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから活性化人血液凝固第Ⅶ因子として1.5mg、人血液凝固第Ⅹ因子として15mg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)2.5mL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6.0mg/mLとなる。

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ピン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の腸粘膜由来成分(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、白色又は淡黄色の凍結乾燥製剤であり、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2.5mL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60～120μg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180μg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60～120μg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。

7.2 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よ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 エミズマブ(遺伝子組換え)の臨床試験で、エミズマブ(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こと。
- 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 トラネキサム酸 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(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 患者が家庭で保存する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 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。
- 14.2.4 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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 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は、下表のとおりであった¹⁾。AUC_{0-t}及びC_{max}は、本剤の用量に依存して増加し、20~120 μg/kg^{注)}の用量範囲で線形性を認めた。

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(%)
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)

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。

**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回繰り返して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)
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

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先天性血友病の男性患者6例を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、軽度~中等度の関節内出血エピソードで、本剤を60 μg/kg又は120 μg/kgを単回投与したときの有効率(著効+有効の割合)は、7/9(77.8%)であった。

用量	止血効果判定 (投与終了8時間後)				「著効」又は「有効」と判定された 出血エピソード
	著効	有効	やや有効	無効	
60 μg/kg (n=5)	1	4	0	0	5
120 μg/kg (n=4)	1	1	2	0	2

副作用は6例(延べ9例)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例)であった²⁾。

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先天性血友病の男性患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、患者14名の21出血エピソードに、総投与量として180 μg/kgを超えない範囲で本剤の60 μg/kg又は120 μg/kgを1回又は2回投与した場合の有効率(著効+有効の割合)は、19/21(90.5%)であった。また、出血の重症度別の有効率は、軽度の出血が7/7(100%)、中等度の出血が12/13(92.3%)、重度の出血が0/1(0%)であった。

インヒビター患者	出血数	著効	有効	やや有効	無効	有効率(%)
合計 (14名)	21	3	16	0	2	19/21 (90.5%)
血友病A (8名)	11	1	9	0	1	10/11 (90.9%)
血友病B (6名)	10	2	7	0	1	9/10 (90.0%)

副作用は14例(延べ21例)中1例に1件認められ、その内訳は血中カリウム減少4.8%(1/21例)であった³⁾。

**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剤による治療)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。

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

注)予備的投与は、運動等の活動前にバイパス止血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⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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⁵⁾。

18.2 血液凝固反応

*in vitro*試験において、本剤は、第Ⅶ因子インヒビター血漿及び第Ⅸ因子欠乏血漿のAPTT、PTの短縮、凝固加速の増強及びトロンビン生産能の充進を示した⁶⁾。

また、抗第Ⅶ因子抗体の投与により作製した血友病Aインヒビターモデルマウス、抗第Ⅸ因子抗体の投与により作製した血友病Bインヒビターモデルマウス又はサル⁷⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
- 20.2 本剤は特定生物由来製品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。

**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。

22. 包装

バイクロット配合静注用：1バイアル
日本薬局方注射用水 2.5mL：1バイアル

**23. 主要文献

- 1) Shirahata A et al.:Haemophilia, 2012;18(1)94
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.2）
- 3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.7.6.3）
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（承認年月日：2022年8月24日、申請資料概要2.7.3.2, 2.7.4.2）
- 5) 社内資料：製品開発の根拠（承認年月日：2014年7月4日、申請資料概要2.5.1.3）
- 6) Nakatomi Y et al.:Thromb Res, 2010;125(5)457
- 7) Tomokiyo K et al.:Vox Sang, 2003;85(4)290

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル 0120-345-724

一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

*26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

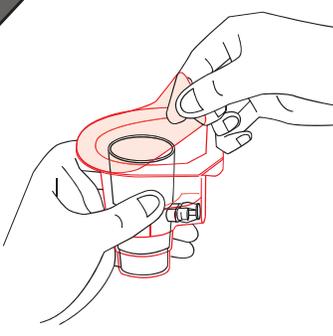
【溶解方法】

1



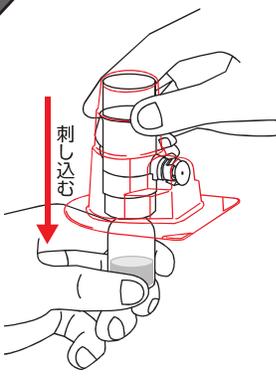
キャップを外し、アルコール綿で溶剤バイアルと薬剂バイアルのゴム栓を消毒する。

2



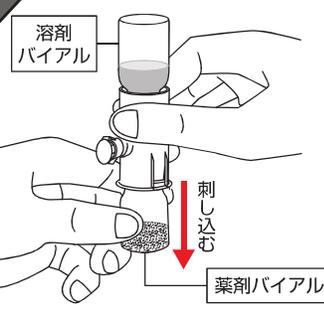
溶解液注入針を開封する（中身は取り出さない）。

3



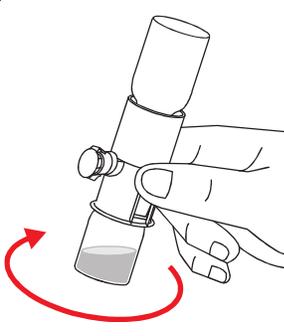
ケースに入れたまま溶解液注入針の青色の方を溶剤バイアルにしっかりと刺し込む。

4



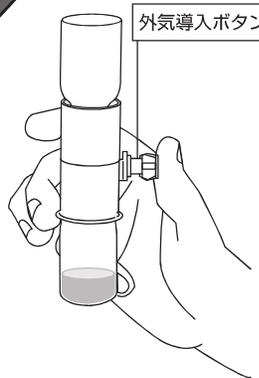
溶解液注入針を刺した溶剤バイアルを逆さまにし、溶解液注入針のピンク色の方を薬剂バイアルにしっかりと刺し込み、溶剤を薬剂バイアルに移注する。

5



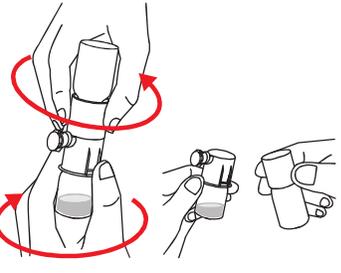
バイアルをゆっくり振盪し、薬剂を完全に溶解する。

6



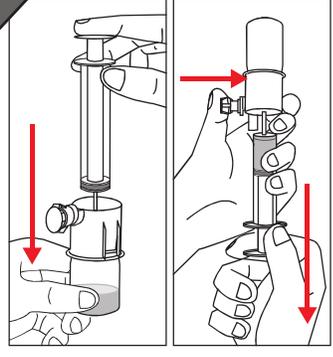
溶解液注入針の側面の外気導入ボタンを約5秒間押し、真空状態を解除する。

7



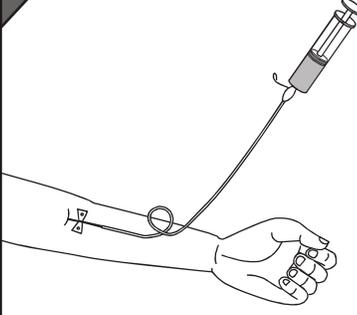
溶解液注入針の上下を両手でつまんで左右にひねり、真ん中から切り離す。

8



薬剂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き取る。

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。

この製品は献血血液から製造されています。

*2022年6月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

2019年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号

876349

貯法：2～8℃保存

有効期間：24箇月

抗血液凝固第Ⅸa/X因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
血液凝固第Ⅷ因子機能代替製剤

エミシズマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}ヘムライブラ[®]皮下注 30mgヘムライブラ[®]皮下注 60mgヘムライブラ[®]皮下注 90mgヘムライブラ[®]皮下注 105mgヘムライブラ[®]皮下注 150mgHEMLIBRA[®] for Subcutaneous Injection

	30mg	60mg	90mg
承認番号	23000AMX00451	23000AMX00447	23000AMX00448
販売開始	2018年5月	2018年5月	2018年5月

	105mg	150mg
承認番号	23000AMX00449	23000AMX00450
販売開始	2018年5月	2018年5月



Roche ロシュ グループ

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした本剤の臨床試験で、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。本剤投与中及び投与中止後6カ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、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)製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与を避けること。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がある。[8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照]
- 1.2 本剤は血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもと、緊急時に十分対応できる医療機関で投与開始すること。[8.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に危険性(出血時のバイパス止血製剤の投与における危険性を含む)を十分説明し、同意を得た上で本剤を投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヘムライブラ 皮下注30mg	ヘムライブラ 皮下注60mg	ヘムライブラ 皮下注90mg	ヘムライブラ 皮下注105mg	ヘムライブラ 皮下注150mg
有効成分	1バイアル(1.0mL)中 エミシズマブ (遺伝子組換え) ^{注)} 30mg	1バイアル(0.4mL)中 エミシズマブ (遺伝子組換え) ^{注)} 60mg	1バイアル(0.6mL)中 エミシズマブ (遺伝子組換え) ^{注)} 90mg	1バイアル(0.7mL)中 エミシズマブ (遺伝子組換え) ^{注)} 105mg	1バイアル(1.0mL)中 エミシズマブ (遺伝子組換え) ^{注)} 150mg
添加剤	L-アルギニン：26.1mg/mL L-ヒスチジン：3.1mg/mL ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール：0.5mg/mL L-アスパラギン酸：適量				

注)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ヘムライブラ 皮下注30mg	ヘムライブラ 皮下注60mg	ヘムライブラ 皮下注90mg	ヘムライブラ 皮下注105mg	ヘムライブラ 皮下注150mg
剤形	注射剤(バイアル)				
性状	無色～微黄色の液				
pH	5.5～6.5				
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1.0		約1.2		

*4. 効能又は効果

- 先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制
- 後天性血友病A患者における出血傾向の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

本剤は、血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの有無によらず有効性が確認されている。[17.1.1-17.1.4参照]

*6. 用法及び用量

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ(遺伝子組換え)として1回3mg/kg(体重)を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後(初回投与から4週間後)の5回目投与から以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する。

- ・1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔
- ・1回3mg/kg(体重)を2週間の間隔
- ・1回6mg/kg(体重)を4週間の間隔

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

通常、エミシズマブ(遺伝子組換え)として1日目に6mg/kg(体重)、2日目に3mg/kg(体重)を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、出血傾向の抑制を目的とした定期的な投与のみに使用し、出血時の止血を目的とした投与は行わないこと。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

*7.2 凝固能に関する検査結果及び患者の状態を考慮して、適切な時期に投与を終了すること。[8.5、17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 インヒビター保有先天性血友病A患者を対象とした臨床試験において、本剤投与中の出血時に活性化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化複合体)製剤を併用した36例において、血栓塞栓症が2例(5.6%)、血栓性微小血管症が3例(8.3%)に認められている。また、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤を投与することにより血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれがあるため、以下の事項に注意すること。当該事項については、その重要性及び必要性を患者又はその家族にも説明し、理解及び同意を得た上で投与を開始すること。[1.1、1.2、10.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.1.1 本剤投与開始前日までに、バイパス止血製剤による定期輸注は中止すること。また、本剤投与中止後6か月間は、バイパス止血製剤による定期輸注は行わないこと。

8.1.2 本剤投与中にバイパス止血製剤を投与する場合は、活性化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化複合体)製剤及び乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の投与は避け、活性化型血液凝固第Ⅶ因子(エプタコグ アルファ(活性化型)(遺伝子組換え))製剤を投与すること。さらに、以下の事項にも注意すること。

(1) 活性化型血液凝固第Ⅶ因子(エプタコグ アルファ(活性化型)(遺伝子組換え))製剤については、在宅自己注射を行う場合があるため、投与の必要性の判断方法、用量等を、あらかじめ患者に指導すること。また、在宅自己注射を1回実施しても止血できない場合は、医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

(2) やむを得ず活性化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化複合体)製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バイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤は、本剤と併用された経験が極めて少ないため、上記(2)と同じ対応をとること。

8.1.3 本剤投与中止後6か月間は、上記8.1.2と同じ対応を行うこと。

8.2 本剤は活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)又はAPTTの測定原理に基づく検査値に影響を及ぼすため、本剤を投与した患者の検査値には従来の判断基準が適用できないことに注意すること。

8.3 在宅自己注射における注意

8.3.1 本剤の在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.3.2 患者又はその家族に対し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導を行うこと。

8.3.3 在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

8.4 本剤投与開始前に血液凝固第Ⅷ因子製剤による定期補充療法を実施している患者については、本剤2回目の投与前日までは出血のリスクを低減するため血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を継続することが望ましい。また、本剤投与中の出血に対する血液凝固第Ⅷ因子製剤の自己注射の必要性及び種類・用量等について、医師はあらかじめ患者又はその家族に指導すること。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

*8.5 凝固能が回復する場合があるため、第Ⅷ因子活性、インヒビター力価等の検査を定期的実施すること。[7.2、17.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは母乳に分泌されることが知られている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び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
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 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照]	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。本剤投与中及び投与中止後6か月間は、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)製剤又は乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の投与は避けること。	先天性血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたプロトロンビン生成試験(<i>in vitro</i>)において、本剤単独時に比べて本剤との併用時に顕著なプロトロンビン生成の促進が認められた ¹⁾ 。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)製剤由来の活性型血液凝固第IX因子及び第X因子が本剤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。
乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤 [1.1、1.2、8.1、11.1.1、11.1.2参照]	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製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。	乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤に含まれる血液凝固第X因子が本剤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(0.7%)

本剤投与中の出血に対して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)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際、または血栓塞栓症の危険因子を有する後天性血友病A患者に本剤を投与する際は、血栓塞栓症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本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
[1.1、1.2、8.1、10.2参照]

11.1.2 血栓性微小血管症(0.7%)

本剤投与中の出血に対して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)製剤等のバイパス止血製剤を投与する際は血栓性微小血管症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本剤及びバイパス止血製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[1.1、1.2、8.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		悪心	
* 皮膚		毛髪成長異常	発疹、蕁麻疹、血管性浮腫

	5%以上	5%未満	頻度不明
その他	注射部位反応	頭痛、疲労、血液検査異常(ABO式血液型の凝集素検出能の低下)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 異なる濃度の本剤を混注しないこと。

14.1.2 他の製剤と本剤を混注しないこと。

* 14.1.3 製品由来の半透明～白色の微粒子をわずかに含むことがあるので、孔径5 μ mのフィルターを通した後に投与すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 室温に戻しておくこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 使用後の残液は使用しないこと。

14.3.2 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.3.3 投与は腹部又は上腕部や大腿部に行うこと。同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。

14.3.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には投与しないこと。

14.4 薬剤交付時の注意

14.4.1 患者が家庭で保存する場合は、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、室温保存期間の累積として7日以内に使用すること。

14.4.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.4.3 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

先天性血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、抗エミズマブ抗体の産生が398例中14例(3.5%)に報告されている。また、先天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、抗エミズマブ抗体の産生が18例中4例に報告されている。これらのうち、国際共同第Ⅲ相臨床試験において、中和活性を有すると考えられる抗エミズマブ抗体の産生が3例に認められ、効果の減弱(APTT延長、出血の発現)を認めた症例も報告されている。

後天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、抗エミズマブ抗体の産生が14例中2例に報告されている。このうち1例では、抗エミズマブ抗体に起因すると考えられる血漿中エミズマブ濃度の低下が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はマウス及びラットには交差反応性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.2 先天性血液凝固第VIII因子欠乏ヒト血漿を用いたプロトロンビン生成試験(*in vitro*)において、本剤と活性型血液凝固第VII因子(エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え))製剤の併用により、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)製剤との併用時の顕著な作用に比べると弱いものの、プロトロンビン生成の促進が認められた¹⁾。また、血液凝固第VIII因子製剤との併用においてもプロトロンビン生成の促進が認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の健康成人男性に本剤0.01、0.1、0.3又は1mg/kg(各6例)を単回皮下投与^{注3)}した際の血漿中エミズマブ濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁾。

用量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)
0.01	0.0675± 0.0120	14.1 (5.00-28.0)	算出せず	算出せず
0.1	0.655± 0.0837	12.0 (7.00-14.1)	30.2±9.28	28.3±4.77
0.3	1.72± 0.377	10.1 (7.00-11.1)	86.5±17.9	30.3±4.12
1	5.92± 1.24	10.1 (4.00-14.2)	266±50.0	29.0±3.26

各6例、平均値±標準偏差[T_{max}のみ中央値(範囲)]

* 16.1.2 反復投与

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

(1) 1週間隔

12歳以上のインヒビター保有先天性血友病A患者112例、12歳未満(体重40kg未満の12~17歳を含む)のインヒビター保有先天性血友病A患者63例、又は12歳以上のインヒビター非保有先天性血友病A患者99例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後50μg/mL程度又はそれをやや上回る平均値を維持した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移はこれら3つの集団間で同様であった^{3), 4), 5)}(日本人及び外国人データ)。

(2) 2週間隔

12歳以上のインヒビター非保有先天性血友病A患者49例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後3mg/kgの用量で2週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1)1週間隔」と同様であり、その後45μg/mLをやや上回る平均値を維持した⁵⁾(日本人及び外国人データ)。

(3) 4週間隔

12歳以上のインヒビター保有及び非保有先天性血友病A患者41例に本剤を3mg/kgの用量で1週間隔にて4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度トラフ値推移は「(1)1週間隔」と同様であり、その後40μg/mLをやや上回る平均値を維持した⁶⁾(日本人及び外国人データ)。

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

18歳以上の後天性血友病A患者12例に本剤を1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で1週間隔にて反復皮下投与した際、投与開始1週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後35μg/mLをやや上回る平均値を維持した⁷⁾。

16.2 吸収

日本人の健康成人男性に本剤1mg/kgを腹部、上腕部又は大腿部(各12例)に単回皮下投与⁸⁾した際、血漿中エミシズマブ濃度のC_{max}及びAUC_{inf}を基に推定された腹部に対する上腕部及び大腿部の相対的バイオアベイラビリティは、82.3%~116.8%の範囲であった。なお、腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、80.4%~93.1%の範囲であった⁸⁾。

* 16.3 分布

日本人の健康成人男性12例に本剤0.25mg/kgを単回静脈内投与⁸⁾した際、エミシズマブのV_{ss}の平均値は106mL/kgであった⁸⁾。

注)承認された用法・用量は、1回3mg/kg(体重)を1週間の間隔で4回皮下投与し、その1週間後の5回目投与から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔、1回3mg/kg(体重)を2週間の間隔又は1回6mg/kg(体重)を4週間の間隔で皮下投与する、又は、1日目に6mg/kg(体重)、2日目に3mg/kg(体重)を皮下投与し、8日目から1回1.5mg/kg(体重)を1週間の間隔で皮下投与する、である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29884試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター保有先天性血友病A患者を対象とし、バイパス止血剤による出血時の止血療法を実施していた患者53例(日本人6例を含む)を、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群(A群:本剤定期投与群)又は出血時の止血療法を継続する群(B群:本剤定期投与非実施群)にランダムに2:1の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点で両群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群:本剤週1回定期投与群(35例)	B群:本剤定期投与非実施群(18例)
年間出血率の中央値(範囲) (回/年)	0.0(0.00, 33.72)	18.8(0.00, 77.80)
年間出血率 [95%信頼区間](回/年) ^{注1)}	2.9[1.69, 5.02]	23.3[12.33, 43.89]
群間比(A群/B群) [95%信頼区間]、P値 ^{注1)}	0.13 [0.057, 0.277]、<0.0001	

注1)投与群、試験登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前にバイパス止血剤の定期輸注を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群(C群)での患者内比較[24例(日本人6例を含む)]では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は、本剤投与前のバイパス止血剤定期輸注時[観察期間の中央値(範囲):32.1週(8.1~49.3週)]には15.7[11.08, 22.29]回/年であったのに対し、その後の本剤定期投与时[観察期間の中央値(範囲):30.1週(6.9~45.3週)]には3.3[1.33, 8.08]回/年であった(初回承認時)。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は29.5%(33/112例)であった。主な副作用は、注射部位反応15.2%(17/112例)であった³⁾(承認事項一部変更承認時)。^[5参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29992試験)

小児(12歳未満)のインヒビター保有先天性血友病A患者60例[2歳以下の10例(1歳が5例、2歳が5例)を含む](日本人8例を含む)に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。その内、12週間以上投与された59例(日本人8例を含む)の観察期間の中央値(範囲)は29.6週(18.4~63.0週)であった。同59例での治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は0.3[0.13, 0.52]回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は19.0%(12/63例)であった。主な副作用は、注射部位反応17.5%(11/63例)であった⁴⁾(承認事項一部変更承認時)。^[5参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH30071試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター非保有重症先天性血友病A患者を対象とし、血液凝固第Ⅷ因子製剤による出血時の止血療法を実施していた患者89例(日本人10例を含む)を対象に、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与する群(A群:本剤週1回定期投与群)、本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与した後3mg/kgの用量で2週に1回反復皮下投与する群(B群:本剤2週に1回定期投与群)又は出血時の止血療法を継続する群(C群:本剤定期投与非実施群)にランダムに2:2:1の比で割り付け、割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点又は試験を中止した時点でA群及びB群とC群の年間出血率を比較した。主要評価項目である治療を要した年間出血率の成績は下表のとおりであった。

	A群：本剤週1回定期投与群(36例)	B群：本剤2週に1回定期投与群(35例)	C群：本剤定期投与非実施群(18例)
年間出血率の中央値(範囲)(回/年)	0.0 (0.0, 10.8)	0.0 (0.0, 26.8)	40.4 (4.3, 98.7)
年間出血率[95%信頼区間](回/年) ^{注2)}	1.5 [0.9, 2.5]	1.3 [0.8, 2.3]	38.2 [22.9, 63.8]
群間比(A群/C群又はB群/C群)[95%信頼区間]、P値 ^{注2)}	0.04 [0.020, 0.075]	0.03 [0.017, 0.066]	<0.0001 <0.0001

注2) 投与群、試験登録前24週間の出血回数(9回未満、9回以上)を固定効果、評価期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、試験登録前に血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充を受けていた患者に、A群と同様の用法・用量で本剤を定期的に投与する群(D群)での患者内比較[48例(日本人9例を含む)]では、副次的評価項目とした治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は、本剤投与前の血液凝固第Ⅷ因子製剤の定期補充時[観察期間の中央値(範囲)：30.1週(5.0～45.1週)]には4.8[3.22, 7.09]回/年であったのに対し、その後の本剤の定期投与时[観察期間の中央値(範囲)：33.7週(20.1～48.6週)]には1.5[0.98, 2.33]回/年であった。本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は30.7%(46/150例)であった。主な副作用は、注射部位反応25.3%(38/150例)であった⁵⁾(承認事項一部変更承認時)。^[5.参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験(BO39182試験)

成人/青年(12歳以上)のインヒビター保有及び非保有先天性血友病A患者41例(日本人6例を含む)に本剤を3mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与し、その後6mg/kgの用量で4週に1回反復皮下投与した。観察期間の中央値(範囲)は25.6週(24.1～29.4週)であった。治療を要した出血の年間出血率[95%信頼区間]は2.4[1.38, 4.28]回/年であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は27.1%(13/48例)であった。主な副作用は、注射部位反応20.8%(10/48例)であった⁶⁾(承認事項一部変更承認時)。^[5.参照]

〈後天性血友病A患者における出血傾向の抑制〉

* 17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験(JO42003試験)

成人(18歳以上)の後天性血友病A患者を対象とし、治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者12例を対象に、本剤を1日目に6mg/kg、2日目に3mg/kgの用量で皮下投与し、8日目から1.5mg/kgの用量で週1回反復皮下投与した。第Ⅷ因子活性が50IU/dL超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から72時間超が経過していた場合に本剤の投与を終了した(投与終了基準)。

本剤投与開始から投与終了基準を満たすまで(又はデータカットオフ日のいずれか早い方)の評価期間[中央値(範囲)：44.5日(8～208日)]では、12例中2例(16.7%)で治療を要した出血が発現し、治療を要した大出血は発現しなかった。診断日又は初回出血日のいずれか早い方(最大本剤投与開始から24週間前)から本剤投与開始日までの評価期間[中央値(範囲)：68.0日(17～168日)]では、12例中6例(50.0%)で治療を要した出血が発現し、その6例全例で治療を要した大出血が発現した。治療を要した出血の年間出血率において、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始後で減少或いは0を維持したのは、12例中11例(91.7%)であった。

本試験で本剤を投与された全患者での副作用発現頻度は25%(3/12例)であった。その内訳は、深部静脈血栓症、プロトロンビンフラグメント1・2増加、血小板減少症が各1例(8.3%)であった⁷⁾。^[7.2, 8.5参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合するヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、血液凝固第Ⅷ因子の機能代替作用を有する。

18.2 *In vitro*抗原結合及び活性型血液凝固第Ⅸ因子による血液凝固第Ⅹ因子活性化の促進作用

本剤は、プラズモン共鳴法による*in vitro*タンパク質結合測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子及び血液凝固第Ⅹ因子に結合し⁹⁾、合成発色基質法による*in vitro*酵素反応測定系において活性型血液凝固第Ⅸ因子による血液凝固第Ⅹ因子の活性化を促進した¹⁰⁾。

* 18.3 *In vitro*血液凝固反応促進作用

本剤は、インヒビター含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿及びインヒビター非含有血液凝固第Ⅷ因子欠乏血漿のいずれにおいても、*in vitro*添加によりAPTTの短縮及びトロンビン生成の増加を示し、血液凝固反応を促進した^{10), 11)}。また本剤は、後天性血友病A患者血漿においても、*in vitro*添加によりインヒビターのエピトープの違いによらずトロンビン生成の増加を示した¹²⁾。

18.4 *In vivo*出血傾向抑制作用及び止血作用

抗血液凝固第Ⅷ因子抗体を投与することにより血友病Aを誘発させたサルにおいて、本剤投与による出血傾向抑制作用及び止血作用が認められた^{11), 13)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エミシズマブ(遺伝子組換え)

(Emicizumab(Genetical Recombination))(JAN)

分子式：C₆₄₃₄H₉₉₄₀N₁₇₂₄O₂₀₄₇S₄₅

分子量：約148,000

本質：448個のアミノ酸残基からなる抗活性型血液凝固第Ⅸ因子のH鎖1本、444個のアミノ酸残基からなる抗血液凝固第Ⅹ因子のH鎖1本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

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因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏)患者における出血傾向の抑制〉

21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

22. 包装

〈ヘムライブラ皮下注30mg〉

1.0mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注60mg〉

0.4mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注90mg〉

0.6mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注105mg〉

0.7mL×1バイアル

〈ヘムライブラ皮下注150mg〉

1.0mL×1バイアル

* 23. 主要文献

- 1) トロンビン生成における血液凝固第Ⅷ因子製剤及びバイパス製剤の作用に対する影響(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.7)
- 2) Uchida N, et al. Blood. 2016;127(13):1633-41.
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29884試験)
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH29992試験)
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BH30071試験)
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(BO39182試験)
- 7) 国内第Ⅲ相臨床試験(JO42003試験)(2022年6月承認、CTD 2.7.2.2.1.1、2.7.3.2.1.4.1及び2.7.4.2.1)

- 8) バイオアベイラビリティ試験 (JP29574試験) (2018年3月23日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 9) Kitazawa T, et al. Thromb Haemost. 2017;117(7):1348-57.
- 10) Sampei Z, et al. PLoS One. 2013;8(2):e57479.
- 11) Muto A, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(2):206-13.
- 12) Takeyama M, et al. J Thromb Haemost. 2020;18(4):825-33.
- 13) Muto A, et al. Blood. 2014;124(20):3165-71.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話 : 0120-189706
FAX : 0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® 登録商標

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1 効能又は効果（案）	7
1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠	7
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.3.1 用法及び用量（案）	9
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	11
1.8.4.1 禁忌	11
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意	12
1.8.4.3 重要な基本的注意	12
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意	13
1.8.4.5 副作用	15
1.8.4.6 適用上の注意	15
1.8.4.7 その他の注意	16

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

20XX年X月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876349

遺伝子組換え型ブタ配列血液凝固第Ⅷ因子製剤

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

スソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

有効期間：36ヵ月

オビザー静注用 500

OBIZUR Intravenous Injection 500

承認番号

販売開始

XXXX年X月

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はハムスター細胞由来タンパク質に対してアナフィラキシーの既往歴のある患者 [11.1.1 参照]
- 2.2 インヒビター保有先天性血友病 A 患者 [既往免疫反応を起こすおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オビザー静注用 500
有効成分	1 バイアル中 スソクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 500 単位 ^{注1)}
添加剤	ポリソルベート 80 0.05mg 塩化ナトリウム 8.765mg 塩化カルシウム水和物 0.147mg 精製白糖 1.88mg トロメタモール 0.0445mg トロメタモール塩酸塩 0.73mg クエン酸ナトリウム水和物 1.47mg
添付溶解液	日本薬局方注射用水 1mL

注1) ヒト血液凝固第Ⅷ因子製剤に関する世界保健機関（WHO）国際基準により校正した遺伝子組換えブタ血液凝固第Ⅷ因子標準品を用い、凝固一段法により測定された単位（力価：U）

注2) 本剤はベビーハムスター腎臓（BHK）細胞株を用いて製造される。また、製造工程においてウシ胎児血清を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	オビザー静注用 500
性状	本剤は白色の塊である。溶解後の液は無色澄明の液となる。
pH	6.8～7.2
浸透圧比（生理食塩水に対する比）	約 1

4. 効能又は効果

後天性血友病 A 患者における出血抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、緩徐に静脈内に

注射する。

18歳以上の患者には、初回投与量は体重 1kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第Ⅷ因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回投与後、血液凝固第Ⅷ因子活性や患者の状態を適宜モニタリングしながら、臨床判断に基づいて投与量、投与頻度及び投与期間を決定すること。

7.1.1 急性出血の治療においては、下表を参考にすること。

急性出血の治療においては、初回投与量は 200U/kg とし、2 回目以降の投与頻度は下表の目標血液凝固第Ⅷ因子活性トラフ値を維持するように、臨床反応に基づき決定すること。

出血の程度に応じた目標血液凝固第Ⅷ因子活性トラフ値及び投与頻度の目安

出血の程度	目標血液凝固第Ⅷ因子活性トラフ値（% 又は IU/dL）	投与頻度
軽度： 軽度の筋肉内出血（神経血管障害なし）及び関節内出血	≥ 50	4～12 時間ごと（適宜、血液凝固第Ⅷ因子活性や患者の状態に基づいて決定する。）
中等度及び重度： 中等度から重度の筋肉内出血及び関節内出血、後腹膜出血、消化管出血、頭蓋内出血	≥ 80	

7.1.2 本剤による治療効果は多くの場合 24 時間以内に認められる。

治療効果が認められた後は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第Ⅷ因子活性トラフ値が 30～40% に維持される投与量及び投与頻度で本剤の投与を継続することができる。なお、投与期間は患者の状態に基づき判断すること。

7.1.3 本剤の投与量を調整する際、血液凝固第Ⅷ因子活性の上限は 200% を目安とし、1 回投与量の上限は 2 時間ごと 400U/kg を目安とすること。ただし、投与後の血液凝固第Ⅷ因子活性及び患者の状態に基づき治療上の有益性を考慮した上で必要性を認める場合には、

1回投与量の上限は4時間ごと800U/kgを目安とすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤の投与前後に患者の血中に本剤に対するインヒビターが存在又は発生するおそれがあり、本剤の効果が得られない可能性がある。また、ヒト血液凝固第Ⅷ因子又は本剤に対するインヒビターの上昇に伴う既往免疫反応が報告されており、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤を投与しても血液凝固第Ⅷ因子活性の上昇がみられない場合、又は十分な止血効果が得られない場合には本剤に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、他の治療法への切替えを考慮するなど、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤の投与開始前に本剤に対するインヒビター検査を実施することが望ましいが、患者の状態に基づき、検査結果がわかる前に投与を開始することもできる。また、本剤投与中に血液凝固第Ⅷ因子活性を継続的にモニタリングすることは、投与継続の可否の判断に有用である。

8.4 バイパス止血剤から本剤に切り替える場合〔活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤投与後3時間以内、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）製剤投与後6時間以内、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤投与後8時間以内〕、本剤からバイパス止血剤へ切り替える場合及び本剤とエミシズマズ（遺伝子組換え）を併用する場合は、血栓塞栓性事象があらわれる可能性が否定できないため血栓塞栓性事象の兆候を注意深く確認しながら投与すること。〔11.1.2参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 本剤の成分又はハムスター由来タンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 心血管疾患を合併する患者

血栓塞栓性事象を発現するリスクが上昇するおそれがある。

〔11.1.2参照〕

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

血管浮腫、胸部圧迫感、呼吸困難、低血圧、喘鳴、じん麻疹、そう痒症等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2.1参照〕

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症等を起こすことがある。〔8.4、9.1.3参照〕

11.2 その他の副作用

	5～10%未満
免疫系障害	抗ブタ血液凝固第Ⅷ因子抗体陽性

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の製剤と混合しないこと。

14.1.2 溶解時に沈殿や白濁、変色が認められるものは使用しないこと。

14.1.3 溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（オビザー溶解器）を用いること。

14.1.4 薬剤の調製後は常温で保存し、3時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤全量を1～2mL/分の速度で投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 後天性血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤を非出血状態（組入れ時の出血エピソードが本剤により止血された後の状態）で静脈内投与した際の薬物動態パラメータを下表に示す（5例、投与量 30-207U/kg）¹⁾。

本剤の薬物動態パラメータ（ベースライン非補正）

	患者				
	1	2	3	4	5
最終投与時の投与量 (U)	5000	2934	7540	9720	10000
体重当たりの投与量 (U/kg)	77	30	144	207	133
ベースライン（最終投与直前）のヒト血液凝固第Ⅷ因子活性 (%)	89	18	3	0	NA
薬物動態パラメータ（個別値）					
t _{1/2} (h)	17	4.6	5.3	1.8	4.2
T _{max} (h)	0.42	0.42	0.45	0.50	0.75
A _{max} (%)	213	100	74	53	178
AUC _{0-t} (%・t)	3124	694	473	122	1583
AUC _{0-∞} (%・t)	4988	712	492	135	1686
薬物動態パラメータの要約統計量 (n=5) [平均値 (標準偏差)]					
t _{1/2} (h)	6.6 (6.0)				
T _{max} (h)	0.51 (0.14)				
A _{max} (%)	124 (69)				
AUC _{0-t} (%・t)	1199 (1204)				
AUC _{0-∞} (%・t)	1603 (1978)				

凝固一段法により測定

t_{1/2}: 終末相における消失半減期、T_{max}: 最高血漿中活性値到達時間、A_{max}: 最高血漿中活性値、AUC_{0-t}: 0時間から測定最終時点までの血漿中活性値-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}: 0時間から無限大時間までの血漿中活性値-時間曲線下面積、NA: 未測定

16.1.2 ヒト血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者（計 35 例）から得られた血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性値（532 ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。この母集団薬物動態解析の結果を基に、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における後天性血友病 A 患者の薬物動態パラメータ推定値（本剤を出血状態で投与した際の初回投与から 24 時間以内の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性値に基づく）を下表に示す¹⁾。

本剤投与時の推定薬物動態パラメータ [幾何平均値 [幾何変動係数 (%)]]

パラメータ	日本人 ^{注1)} (5例)	外国人 ^{注2)} (23例)
C _{max} (IU/dL)	161 (71.0)	227 (38.8)
AUC ₀₋₂₄ (IU*h/dL)	1590 (93.2)	2370 (66.7)
T _{max} (h)	1.50 (509.7)	2.17 (832.5)
t _{1/2} (h)	3.40 (378.2)	3.29 (202.2)

CL/kg (L/h/kg)	0.414 (2085.1)	0.327 (383.8)
Vc/kg (L/kg)	1.46 (101.4)	1.12 (46.8)

注1) 投与量範囲 127-665U/kg

注2) 投与量範囲 94.1-365U/kg

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（非盲検非対照試験）

18歳以上のヒト血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する後天性血友病 A 患者 5 例を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、重大な出血エピソードの治療のため初回投与量として本剤 200U/kg を投与後、血液凝固第Ⅷ因子活性及び患者の状態に応じて追加投与した。治療期間中における血液凝固第Ⅷ因子活性は、本剤の初回投与前、初回投与 30 分後、各投与時、初回投与 24 時間後までは 8 時間ごと、初回投与 72 時間後までは 12 時間ごと、以降は 24 時間ごとに測定した。治療開始から 24 時間後の時点における、出血コントロール、臨床評価及び血液凝固第Ⅷ因子活性に基づく医師評価では、5 例全例が本剤に対して「反応あり」とされた。^{注1)}

医師により関連ありと判断された有害事象は 1 例（2 件）に認められ、報告された事象は中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症であった²⁾。

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）

18歳以上の血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有し、かつ本剤に対するインヒビター力価 20BU 以下の後天性血友病 A 患者 29 例^{注2)} を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、重大な出血エピソードの治療のため初回投与量として本剤 200U/kg を投与後、血液凝固第Ⅷ因子及び患者の状態に応じて追加投与した。治療期間中における血液凝固第Ⅷ因子活性は、初回投与 10~20 分後、各投与時、初回投与 24 時間後までは約 2~3 時間ごと、以降は初回投与 120 時間後までは 12 時間ごと、120 時間以降は 24 時間ごとに測定した。出血エピソードがコントロールされた後に投与を継続した場合は、少なくとも 24 時間ごとに測定した。治療開始から 24 時間後の時点における、出血コントロール、臨床評価及び血液凝固第Ⅷ因子活性に基づく医師評価では、29 例全例が本剤に対して「反応あり」とされた。^{注1)}

医師により関連ありと判断された有害事象は 6 例（7 件）に認められ、報告された主な事象は抗体検査陽性（2 件）であった³⁾。

注1) 国内及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いた治療効果判定の要素は「出血のコントロール」/「臨床評価」/「血液凝固第Ⅷ因子活性」の 3 つである。以下の定義に基づき「効果あり」又は「部分的に効果あり」と判定された場合を「反応あり」（本剤に対して治療反応が認められた）とした。

・効果あり：出血停止/臨床的にコントロール/50%以上
・部分的に効果あり：出血量減少/臨床的安定化、改善又は別の理由による出血/20%

以上

出血の評価が最も重要な要素とされ、臨床反応（「出血のコントロール」及び「臨床評価」と「血液凝固第Ⅷ因子活性値」が不一致の場合は、臨床反応により治療効果判定を行った。

注2) 29例中1例については、本剤の投与前における本剤に対するインヒビター力価が20 BUを超える症例であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

スソクトコグ アルファはBドメイン欠損遺伝子組換えブタ血液凝固第Ⅷ因子であり、血液凝固第Ⅷ因子の欠乏を一時的に補正することにより、出血を抑制する。

18.2 止血効果

本剤の静脈内投与により、血友病Aマウスの尾出血及び血友病Aイヌの爪上皮出血に対する止血効果が認められた⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：スソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

[Susoctocog Alfa (Genetical Recombination)] [JAN]

本質：スソクトコグ アルファは、遺伝子組換えブタ血液凝固第Ⅷ因子類縁体（分子量：約175,000）であり、764個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成される。H鎖はブタ血液凝固第Ⅷ因子の1～752番目及び1419～1430番目のアミノ酸残基に相当し、L鎖はブタ血液凝固第Ⅷ因子の1431～2114番目のアミノ酸残基に相当する。スソクトコグ アルファは、ベビーハムスター腎臓細胞により産生される。

20. 取扱上の注意

20.1 本剤は凍結させないこと。

20.2 個装箱開封後は遮光保存すること。

22. 包装

オビザー静注用 500：500 単位 [1バイアル]

添付溶解液（日本薬局方注射用水 1mL） [1シリンジ]

オビザー溶解器 [1個]

23. 主要文献

1) 社内資料：スソクトコグ アルファの後天性血友病A患者における薬物動態解析（2023年X月X日承認，CTD 2.7.2.2）

2) 社内資料：スソクトコグ アルファの後天性血友病A患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験成績①（2023年X月X日承認，CTD

2.7.6.1）

3) 社内資料：スソクトコグ アルファの後天性血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験成績②（2023年X月X日承認，CTD

2.7.6.2）

4) 社内資料：スソクトコグ アルファの非臨床薬理試験成績（2023年X月X日承認，CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

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）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

後天性血友病 A 患者における出血抑制

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）は、遺伝子組換えベビーハムスター腎臓（BHK）細胞株により糖タンパク質として発現する B ドメイン欠損型の精製ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）である。本剤は、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）と類似した構造を有するため、有効な止血を得るために必要な内因性の血液凝固第 VIII 因子（FVIII）が抑制されている場合に、一時的にこれを代替することができる。一方で、hFVIII とは異なる構造も有するため、循環血中のインヒビターによる不活化を受けにくい。このため、本剤は後天性血友病 A（AHA）による出血時に、循環血中の FVIII を補充することで血液凝固を促進し、出血を抑制することが期待される。海外では、内因性 FVIII に対する自己抗体が出現した AHA の成人患者における出血エピソードの治療薬として有効性及び安全性が確認されており、2014 年に米国で世界最初に承認取得して以来、現在までに 30 以上の国又は地域で AHA 患者における出血抑制を効能・効果として承認・使用されている。

AHA 患者における出血に対する本剤の出血抑制効果は、AHA 患者を対象とした海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）及び日本人 AHA 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）で確認された。

OBI-1-301/301a 試験は、第 2/3 相、国際多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照試験であり、治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度を用いて、重大な出血エピソードに対する本剤による反応を評価した。

有効性の主要評価項目である本剤の初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードに対する本剤投与による反応は、本試験に登録された 29 例全例（100.0%）で認められた。また、副次評価項目である治験責任医師判定による重大な出血エピソードの最終的なコントロールは 25/29 例（86.2%）で認められ、規定の評価時点（投与 8 時間後及び投与 16 時間後時点）の本剤投与による反応についても、それぞれ 20/21 例（95.2%、投与 8 時間後）及び 19/19 例（100.0%、投与 16 時間後）で認められた。4/29 例（13.8%）で最終的なコントロールが認められなかったが、これらの症例は初回投与の 8、16 及び 24 時間後の時点では本剤投与による反応が認められていた。

その後の（2 回目以降の）重大な出血エピソードについては、3 例で本剤が投与され、そのうち 2 例で本剤による反応が認められた。反応が認められなかった 1 例では、本剤投与後に新たな重大な出血エピソードが発生し、抗体検査陽性（pFVIII インヒビター陽性）が確認されたため、本剤の投与は中止された。本剤の投与基準を満たしていない出血（初回及びその後の重大な出血エピソード以外の出血）は 17 例で 33 件みられた。これらの出血エピソードはすべて、最終的にコントロールされた。

以上より、海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）の結果は、AHA 患者で生じた出血エピソードに対する本剤の出血抑制の適応を裏付けるものであった。さらに、初回の出血で本剤による反応が認められた患者について、その後の出血エピソードに対しても本剤を投与可能であることが示唆された。

日本人 AHA 患者を対象とした、第 2/3 相、多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照試験である TAK-672-3001 試験（投与例数 5 例）の有効性の結果は、AHA 患者を対象とした海外 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）の結果と同様であった。有効性の主要評価項目である本剤の初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードに対する本剤投与による反応は、本試験に登録された 5 例全例（100.0%）で認められた。また、副次評価項目である治験責任医師判定による重大な出血エピソードの最終的なコントロール及び規定の評価時点（投与 8 時間後及び投与 16 時間後時点）の本剤投与による反応についても、評価された全例〔それぞれ 5/5 例（100.0%）、並びに 5/5 例（100.0%、投与 8 時間後）及び 4/4 例（100.0%、投与 16 時間後）〕で認められた。その後の出血エピソードは 1 例でみられたが、本剤は投与されなかった。

以上の臨床成績から、海外試験の結果と同様に、日本人 AHA 患者に対しても本剤は出血抑制の治療効果を有することが確認された。

以上の結果を踏まえて、本剤の効能又は効果（案）を「AHA 患者における出血抑制」と設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。
18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の申請用法及び用量は、hFVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）、AHA 患者を対象とした海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）及び国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）の有効性及び安全性の成績を踏まえて設定した。

海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）で検討した本剤の初回投与量

OBI-1-201 試験は第 2 相、国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験であり、本剤の初回投与量を 50 単位(U)/kg とし、臨床状態に応じて追加投与した(2 及び 3 回目は 50 U/kg、4～6 回目は 100 U/kg、7 及び 8 回目は 150 U/kg を投与)。また、本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）力価が 0.8 ベセスダ単位（BU）未満である場合を除いて、すべての被験者で体重、ヘマトクリット値及びインヒビター力価に基づき算出した負荷用量を投与した。

本試験では、9 例（hFVIII インヒビター力価：8 例 \geq 10.1 BU、1 例 \leq 5 BU）にみられた 25 件の出血に対して本剤が投与され、すべての被験者で出血エピソードがコントロールされた。このうち 20 件は本剤の初回投与（負荷投与を含む）で出血エピソードがコントロールされており、初回投与量の中央値は 200.8 U/kg であった。この結果から、hFVIII インヒビター存在下でも出血エピソードに対する治療効果が期待される用量として、本試験以降の臨床試験における初回投与量を 200 U/kg とした。

海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）で検討した本剤の用法及び用量

OBI-1-301/301a 試験では、OBI-1-201 試験結果に基づき初回投与量を 200 U/kg と設定した。初回投与後は臨床反応及び FVIII 活性に応じて治験責任医師の判断で追加投与した。本試験の対象疾患である AHA は患者が高齢であることが多く、他の医学的問題により血栓塞栓イベントのリスクが高くなる可能性があることを考慮し、本剤投与量の上限として、2 時間ごとの投与量が 400 U/kg を超えないこと及び FVIII 活性が 200%を超えないことと規定した。

本剤の治療により初回の出血エピソードがコントロールされた 25 例における、出血がコントロールされるまでの総投与量の中央値は 1637 U/kg（範囲：100～12194 U/kg）、本剤の投与回数は 1～57 回（中央値：13 回）であった。治験責任医師によって判断された投与レジメンは個々の被験者で多様であり、ばらつきが大きかったことから、個々の患者の本剤による反応及び FVIII 活性レベルに基づき、本剤の 2 回目以降の用量及び投与頻度を担当医師が決定する投与方法が適切であることが裏付けられた。また、本試験における本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。

国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）で検討した日本人 AHA 患者に対する本剤の投与

TAK-672-3001 試験では OBI-1-301/301a 試験と同様に、初回投与量を 200 U/kg とし、臨床反応及び FVIII 活性に応じて治験責任医師の判断で追加投与した。また、本剤投与量の上限として、4 時間ごとの投与量が 800 U/kg を超えないこと及び FVIII 活性が 200% を超えないことと規定した。

本試験では本剤の治療によりすべての被験者（5 例）で出血エピソードがコントロールされ、総投与量及び投与回数の中央値はそれぞれ 548.4 U/kg（範囲：198～1803 U/kg）及び 3 回（範囲：1～3 回）と個々の被験者で様々であった。本試験の結果からも、個々の患者の本剤による反応及び FVIII 活性レベルに基づき、本剤の 2 回目以降の用量及び投与頻度を担当医師が決定する投与方法が適切であると考えられた。また、本試験における本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。

母集団薬物動態解析による日本人 AHA 患者及び非日本人 AHA 患者の薬物動態の比較

海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験で得られた FVIII 活性値を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、日本人 AHA 患者と非日本人 AHA 患者の薬物動態特性に顕著な差はなく、非日本人 AHA 患者に対する本剤の用法・用量は日本人 AHA 患者に外挿可能であると考えられた。

200 U/kg の初回投与により hFVIII インヒビター存在下でも出血エピソードに対する治療効果が認められたことから、200 U/kg は初回投与量として十分な用量であると考えられた。実臨床では幅広い病態の患者への投与が想定されることから、その後の追加投与は、臨床状態を確認しながら担当医師の判断により、投与量及び投与頻度を調節するのが適切であると考えられる。以上より、本剤の用法及び用量（案）を「[1.8.3.1 用法及び用量（案）](#)」のとおり設定することは妥当であると判断した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はハムスター細胞由来タンパク質に対してアナフィラキシーの既往歴のある患者 [11.1.1 参照]

2.2 インヒビター保有先天性血友病 A 患者 [既往免疫反応を起こすおそれがある。]

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

2.1 本剤は製造工程においてベビーハムスター腎臓細胞を使用しており、安全性確保の観点から、本剤又はハムスター細胞由来タンパク質に対してアナフィラキシーの既往歴のある患者には投与すべきでないと考えたことから、企業中核データシートに基づき設定した。

2.2 インヒビター保有先天性血友病 A 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（241502 試験）において、既往免疫反応の発現が高頻度にみられ、本剤のリスクがベネフィットを上回ったことから設定した。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回投与後、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を適宜モニタリングしながら、臨床判断に基づいて投与量、投与頻度及び投与期間を決定すること。

7.1.1 急性出血の治療においては、下表を参考にすること。

急性出血の治療においては、初回投与量は 200 U/kg とし、2 回目以降の投与頻度は下表の目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値を維持するように、臨床反応に基づき決定すること。

出血の程度に応じた目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値及び投与頻度の目安

出血の程度	目標血液凝固第 VIII 因子活性 トラフ値 (%又は IU/dL)	投与頻度
軽度： 軽度の筋肉内出血（神経血管障害なし）及び関節内出血	≥50	4～12 時間ごと (適宜、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態に基づいて決定する。)
中等度及び重度： 中等度から重度の筋肉内出血及び関節内出血、後腹膜出血、消化管出血、頭蓋内出血	≥80	

7.1.2 本剤による治療効果は多くの場合 24 時間以内に認められる。治療効果が認められた後は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値が 30～40%に維持される投与量及び投与頻度で本剤の投与を継続することができる。なお、投与期間は患者の状態に基づき判断すること。

7.1.3 本剤の投与量を調整する際、血液凝固第 VIII 因子活性の上限は 200%を目安とし、1 回投与量の上限は 2 時間ごと 400 U/kg を目安とすること。ただし、投与後の血液凝固第 VIII 因子活性及び患者の状態に基づき治療上の有益性を考慮した上で必要性を認める場合には、1 回投与量の上限は 4 時間ごと 800 U/kg を目安とすること。

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 国内外臨床試験（TAK-672-3001、OBI-1-301/301a）での設定基準及び投与経験、並びに欧州添付文書に基づき投与量、投与頻度及び投与期間を調整する時の目安として設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで開始すること。

8.2 本剤の投与前後に患者の血中に本剤に対するインヒビターが存在又は発生するおそれがあり、本剤の効果が得られない可能性がある。また、ヒト血液凝固第 VIII 因子又は本剤に対するインヒビターの上昇に伴う既往免疫反応が報告されており、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤を投与しても血液凝固第 VIII 因子活性の上昇がみられない場合、

又は十分な止血効果が得られない場合には本剤に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、他の治療法への切替えを考慮するなど、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤の投与開始前に本剤に対するインヒビター検査を実施することが望ましいが、患者の状態に基づき、検査結果がわかる前に投与を開始することもできる。また、本剤投与中に血液凝固第 VIII 因子活性を継続的にモニタリングすることは、投与継続の可否の判断に有用である。

8.4 バイパス止血製剤から本剤に切り替える場合〔活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与後 3 時間以内、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）製剤投与後 6 時間以内、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤投与後 8 時間以内〕、本剤からバイパス止血製剤へ切り替える場合及び本剤とエミシズマズ（遺伝子組換え）を併用する場合は、血栓塞栓性事象があらわれる可能性が否定できないため血栓塞栓性事象の兆候を注意深く確認しながら投与すること。〔11.1.2 参照〕

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤は、血友病治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため、企業中核データシートに基づき設定した。

8.2 海外臨床試験（OBI-1-101、OBI-1-201 及び OBI-1-301/301a）において、本剤投与前後に本剤に対するインヒビターの存在又は発生が認められており、また、本剤投与後には既往免疫反応も認められていることから本剤の効果が得られない可能性について注意喚起するとともに、本剤に対するインヒビターの検査の実施を促すために、企業中核データシートに基づき設定した。

8.3 本剤の投与開始前に本剤に対するインヒビター検査を実施することが望ましいこと、一方で、投与開始の判断においては患者の状態が最優先されるべきであること、また、血液凝固第 VIII 因子活性を継続的にモニタリングすることは本剤の投与可否の判断に有用であることから、企業中核データシートに基づき設定した。

8.4 国内外臨床試験（TAK-672-3001 及び OBI-1-301/301a）での設定基準及びエミシズマズ（遺伝子組換え）併用時における血栓塞栓性事象の発現リスクを考慮して設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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 本剤の成分又はハムスター由来タンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 心血管疾患を合併する患者

血栓塞栓性事象を発現するリスクが上昇するおそれがある。〔11.1.2 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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象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。

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又はハムスター由来タンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤は製造工程においてベビーハムスター腎臓細胞を使用しており、本剤の成分又はハムスター細胞由来タンパク質に対して過敏症の既往歴のある患者では注意を要することから設定した。

9.1.2 血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者では注意を要することから設定した。

9.1.3 心血管疾患を合併する患者

心血管疾患を合併する患者では本剤投与により心血管リスクが上昇するおそれがあること、また、血液中の血液凝固第 VIII 因子活性が高く維持された場合に血栓塞栓性事象を発現するリスクが高いことから、欧州添付文書に基づき設定した。

9.5 妊婦

本剤では動物における生殖発生毒性試験を実施していないこと、また、臨床試験での妊娠中の女性における本剤の使用経験はないことから、妊娠中の女性に対する影響については不明であるため設定した。

9.6 授乳婦

本剤では動物における乳汁移行試験を実施していないこと、また、授乳婦における本剤の使用経験はないことから、授乳におけるリスクを考慮して設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.8 高齢者

高齢者では一般に生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定した。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>	
<p>11.1 重大な副作用</p>	
<p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>血管浮腫、胸部圧迫感、呼吸困難、低血圧、喘鳴、じん麻疹、そう痒症等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [2.1 参照]</p>	
<p>11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）</p> <p>深部静脈血栓症等を起こすことがある。 [8.4、9.1.3 参照]</p>	
<p>11.2 その他の副作用</p>	
	5～10%未満
免疫系障害	抗ブタ血液凝固第 VIII 因子抗体陽性

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

企業中核データシート及び国内外臨床試験の併合解析結果に基づき設定した。発現頻度は、実施した国内外臨床試験（TAK-672-3001、OBI-1-301/301a）において本剤を投与された 34 例で発現した副作用の発現頻度を示した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

企業中核データシート、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。なお、国内外臨床試験では治験薬との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーは認められていないため、頻度不明とした。

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

国内外で実施した第 2/3 相臨床試験（TAK-672-3001、OBI-1-301/301a）では本剤との因果関係が否定できない血栓塞栓症に関連する有害事象は認められなかったものの、海外非介入市販後安全性調査試験（241302 試験）において本剤との因果関係が否定できない深部静脈血栓症が発現していること、海外製造販売後に血栓塞栓症に関連する副作用の報告があること、及び本剤の薬理作用から発現リスクが予測されることから設定した。

11.2 その他の副作用

企業中核データシート及び国内外臨床試験の併合解析結果に基づき設定した。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 適用上の注意（案）

<p>14. 適用上の注意</p>	
<p>14.1 薬剤調製時の注意</p>	
<p>14.1.1 他の製剤と混合しないこと。</p>	
<p>14.1.2 溶解時に沈殿や白濁、変色が認められるものは使用しないこと。</p>	

14.1.3 溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（オビザー溶解器）を用いること。

14.1.4 薬剤の調製後は常温で保存し、3時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤全量を1～2mL/分の速度で投与すること。

1.8.4.6.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調整時の注意

本剤の適用に際して必要な注意事項について、企業中核データシート、米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の適用に際して必要な注意事項について、国内外臨床試験（OBI-1-301/301a 及び TAK-672-3001）において同一の設定であったこと、その設定に基づき本剤の安全性及び良好な忍容性が確認されていること、並びに米国添付文書及び欧州添付文書に基づき設定した。

1.8.4.7 その他の注意

1.8.4.7.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

1.8.4.7.2 その他の注意の設定根拠

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ことから、他の第 VIII 因子製剤の添付文書を参考に設定した。