

**2018年12月改訂（第3版）

*2018年 6月改訂

貯 法	凍結を避け、2～8℃で保存すること。
**使用期限	製造日より2年（使用期限は組箱・ラベルに記載）

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号	8 7 6 3 4 9
------------	-------------

アドベイト® 静注用 3000

ADVATE® Intravenous 3000

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

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

	3000国際単位
承認番号	23000AMX00188
**薬価収載	2018年 6月
**販売開始	2018年 7月
国際誕生	2003年 7月
再審査結果	2016年 6月

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】 1バイアル中

成分名	アドベイト 静注用 3000 国際単位	
有効成分	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 3000 国際単位	
添加物	D-マンニトール	160mg
	塩化ナトリウム	26.3mg
	トレハロース	40mg
	L-ヒスチジン	7.76mg
	トロメタモール	6.06mg
	塩化カルシウム水和物	1.2mg
	ポリソルベート80	0.5mg
	グルタチオン	0.4mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
添付溶解液：日局 注射用水	5mL	
性 状	本剤は白色の粉末又は塊で、添付の溶解液で溶解したとき、無色澄明な液である。	
pH	6.7～7.3	
浸透圧比	1.2～1.6（生理食塩液に対する比）	

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

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- マウスモノクローナル抗体により精製した生物学的製剤又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
- 第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

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

3. 副作用 承認時

海外臨床試験を含む対象208例（国内15例、海外193例）中20例（国内3例、海外17例）（9.6%）に臨床検査値の変動を含む41件の副作用が報告された。その主なものは頭痛（1.9%）、浮動性めまい（1.4%）、ほてり（1.0%）及びそう痒症（1.0%）であった。また、海外において、市販後にアナフィラキシー、疲労、鼻咽頭炎、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹及び潮紅が報告された。

再審査終了時

血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のある患者における使用成績調査では、352例中13例（3.7%）に22件の副作用が報告され、主な副作用は第Ⅷ因子抑制4例（1.1%）であった。治療歴のない患者を対象とした特定使用成績調査では114例中23例（20.2%）に31件の副作用が報告され、主な副作用は第Ⅷ因子抑制21例（18.4%）であった。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）：呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等のアナフィラキシーを起こすことがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害		上腹部痛、下痢、悪心	
一般・全身障害および投与部位の状態		胸痛、異常感、発熱、悪寒	疲労、倦怠感、注射部位反応
肝胆道系障害			ALT上昇
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎
傷害、中毒および処置合併症		処置後局所反応、処置後出血、処置後合併症	
臨床検査		凝固第Ⅷ因子量減少、ヘマトクリット減少、単球数増加、臨床検査異常	抗リン脂質抗体陽性、抗第Ⅷ因子抗体陽性
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	味覚異常、片頭痛、記憶障害、振戦	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	多汗症	蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹
血管障害	ほてり	血腫、リンパ管炎、蒼白	潮紅

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 4) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。

(2) 投与时

- 1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。
- 2) 一度溶解したものは室温にて3時間以内に使用すること。

(3) 家庭療法時

- 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。
- 2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。
- 3) 患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6カ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

7. その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬物動態】¹⁾²⁾

国内の10歳以上の血友病A患者11例におけるAUC₀₋₄₈は1408±497 (IU・h/dL)^{注2)}、補正回収率^{注3)}は2.24±0.45 [(IU/dL)/(IU/kg)]及び血中半減期は13.00±3.70 (h)であった。

<参考>

欧米において実施された試験で、10歳以上の血友病A患者37例におけるAUC₀₋₄₈は1494±400 (IU・h/dL)、補正回収率は2.46±0.45 [(IU/dL)/(IU/kg)]及び血中半減期は11.72±2.15 (h)であった。また、6歳未満の血友病A患者47例におけるAUC₀₋₄₈は1236±401 (IU・h/dL)、補正回収率は1.90±0.43 [(IU/dL)/(IU/kg)]及び血中半減期は9.88±1.89 (h)であった。

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

(平均値±SD)

注2) IU：国際単位

注3) 補正回収率 = [C_{max} (IU/dL) / 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)

【臨床成績】¹⁾

本邦における臨床試験において、止血効果の評価対象13例に認められた合計170件の出血に対し、止血効果が検討された。170件中120件(70.6%)が「著効」、45件(26.5%)が「有効」、5件(2.9%)が「やや有効」と判定され、「無効」例はなかった。著効と有効を合わせた有効率は97.1%であった。

出血部位	止血効果 (件)				合計	有効率 (%)
	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)		
関節内	85 (70.2)	33 (27.3)	3 (2.5)	0 -	121	97.5
筋肉内	21 (70.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	0 -	30	96.7

出血部位	止血効果 (件)				合計	有効率 (%)
	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)		
皮下・ 口腔内等	6 (100)	0 -	0 -	0 -	6	100
血尿・ 体腔内等	2 (66.7)	1 (33.3)	0 -	0 -	3	100
その他	2 (66.7)	1 (33.3)	0 -	0 -	3	100
2ヵ所以上	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 -	7	85.7
合計	120 (70.6)	45 (26.5)	5 (2.9)	0	170	97.1

【薬効薬理】

本剤は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第Ⅹ因子を活性化することにより内因性凝固に寄与する。

【有効成分に関する理化学的知見】^{3)~5)}

一般名：ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

[rurioctocog alfa (genetical recombination)] JAN

本質：ヒト肝細胞のmRNAに由来するヒト第Ⅷ因子cDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される2,332個のアミノ酸残基 (C₁₂₂₅₇ H₁₇₈₆₃ N₃₂₂₀ O₃₅₅₂ S₈₃ : 分子量269,812.82) からなる糖たん白質 (分子量：300,000-350,000)

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名 (販売名)、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

アドベイト 静注用 3000 : 3000国際単位×1バイアル
添付溶解液 (日局 注射用水5mL)

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Blanchette V, et al. : J Thromb Haemost 6 : 1319-1326, 2008
- 3) Adamson R. : Ann Hematol 68 : S9-S14, 1994
- 4) Griffith M. et al. : Ann Hematol 63 : 166-171, 1991
- 5) Koplove H.M. : Ann Hematol 68 : S15-S20, 1994

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
シャイアー・ジャパン株式会社
くすり相談室
〒100-0005
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号
TEL : 0120-914-193
FAX : 03-6737-0097



製造販売元 (輸入元)
シャイアー・ジャパン株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

JLBMAD-SID014