

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

日本標準商品分類番号
876349

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

ADVATE® Intravenous

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	1500国際単位	2000国際単位	3000国際単位
承認番号	22600AMX01333	22600AMX01334	22600AMX01335	22700AMX00086	22600AMX01336	23000AMX00188
販売開始	2007年2月	2007年2月	2007年2月	2015年9月	2010年5月	2018年7月

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存すること。

有効期間：2年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル中

成分名	アドベイト 静注用 250	アドベイト 静注用 500	アドベイト 静注用 1000	アドベイト 静注用 1500	アドベイト 静注用 2000	アドベイト 静注用 3000
有効成分	ルリオクトコグ アルファ（遺 伝子組換え） 250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	1500 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	D-マンニトール 160mg					
	トレハロース 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						

添付溶解液： 日局 注射用水	5mL
-------------------	-----

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

3.2 製剤の性状

	アドベイト 静注用 250	アドベイト 静注用 500	アドベイト 静注用 1000	アドベイト 静注用 1500	アドベイト 静注用 2000	アドベイト 静注用 3000
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）					

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に10mLを超えない速度で緩徐に静脈内に注射すること。

8. 重要な基本的注意

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

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 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

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

9.1.3 第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者

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。

9.8 高齢者

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

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 アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等を起こすことがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 添付の溶解液以外は使用しないこと。
- 14.1.2 他の製剤と混注しないこと。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。
- 14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 溶解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。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 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ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 14.3.2 子供の手の届かないところへ保管すること。
- 14.3.3 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。

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 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

10歳以上の血友病A患者11例を対象に本剤50 IU/kgを静脈内単回投与したとき、AUC₀₋₄₈は1408 ± 497 (IU・h/dL)^{注1)}、補正回収率^{注2)}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¹⁾。

16.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

10歳以上の血友病A患者37例を対象に本剤50 IU/kgを静脈内単回投与したとき、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¹⁾ (外国人データ)。また、6歳未満の血友病A患者47例を対象に本剤50 IU/kgを静脈内単回投与したとき、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²⁾ (外国人データ)。

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1) IU：国際単位

注2) 補正回収率 = [Cmax (IU/dL) - 投与前の血漿中第Ⅷ因子活性 (IU/dL)] / 投与量 (IU/kg)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人及び小児）

10歳以上の血友病A患者15例を対象とした非盲検試験で、出血時に10~50 IU/kg、出血が予測される場合に25~40 IU/kgの用量で本剤を6ヵ月間静脈内投与し、本剤の止血効果を検討した。止血効果の評価対象13例に認められた合計170件の出血のうち、120件 (70.6%) が「著効」、45件 (26.5%) が「有効」、5件 (2.9%) が「やや有効」と判定され、「無効」例はなかった。著効と有効を合わせた有効率は97.1%であった¹⁾。

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

出血部位	止血効果 (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
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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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)³⁾⁻⁵⁾

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

アドベイト 静注用 250：250国際単位×1バイアル
アドベイト 静注用 500：500国際単位×1バイアル
アドベイト 静注用 1000：1000国際単位×1バイアル
アドベイト 静注用 1500：1500国際単位×1バイアル
アドベイト 静注用 2000：2000国際単位×1バイアル
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）

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第II/III相国内臨床試験（2006年10月20日承認、CTD 2.7.6.1.1）
- 2) Blanchette V, et al.:J Thromb Haemost. 2008; 6 : 1319-1326
- 3) Adamson R.:Ann Hematol 1994; 68 : S9-S14
- 4) Griffith M.et al:Ann Hematol 1991; 63 : 166-171
- 5) Koplove H.M.:Ann Hematol 1994; 68 : S15-S20

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

