2026年10月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号　876343

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子

バイクロット®配合静注用2.5mL
バイクロット®配合静注用5mL　献血
バイクロット®配合静注用10mL

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

<table>
<tr><td>剤形</td><td colspan="4">凍結乾燥注射剤（溶解液付）</td></tr>
<tr><td>製剤の規制区分</td><td colspan="4">特定生物由来製品、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</td></tr>
<tr><td rowspan="3">規格・含量</td><td rowspan="2">販売名</td><td colspan="3">バイクロット®配合静注用</td></tr>
<tr><td>2.5mL</td><td>5mL</td><td>10mL</td></tr>
<tr><td>1バイアルあたり
活性化人血液凝固第VII因子
人血液凝固第X因子</td><td>1.56mg
15.6mg</td><td>3.12mg
31.2mg</td><td>6.24mg
62.4mg</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td colspan="4">和　名：乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子
洋　名：Freeze-dried activated human blood coagulation factor VII concentrate containing factor X</td></tr>
<tr><td rowspan="3">製造販売承認年月日
薬価基準収載・
販売開始年月日</td><td rowspan="2">販売名</td><td colspan="3">バイクロット®配合静注用</td></tr>
<tr><td>2.5mL</td><td colspan="2">5mL/10mL</td></tr>
<tr><td>製造販売承認年月日
薬価基準収載年月日

販売開始年月日</td><td>2014年7月4日
2024年12月6日
（販売名変更による）
2014年11月11日</td><td colspan="2">2024年7月9日
2024年12月6日

2025年2月6日</td></tr>
<tr><td>製造販売（輸入）・提携・販売会社名</td><td colspan="4">製造販売元：KMバイオロジクス株式会社
プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構</td></tr>
<tr><td>医薬情報担当者の連絡先</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>問い合わせ窓口</td><td colspan="4">KMバイオロジクス株式会社　くすり相談窓口
TEL：0120-345-724
医療関係者向けホームページ https://www.kmbiologics.com/medical/
一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室
TEL：0120-853-560
医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/</td></tr>
</table>

本IFは2026年3月改訂（第3版）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡ

の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V．５．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　1．開発の経緯 …… 1
　2．製品の治療学的特性 …… 1
　3．製品の製剤学的特性 …… 2
　4．適正使用に関して周知すべき特性…… 2
　5．承認条件及び流通・使用の制限事項…… 3
　6．RMP の概要…… 3

Ⅱ．名称に関する項目 …… 4
　1．販売名 …… 4
　2．一般名 …… 4
　3．構造式又は示性式 …… 4
　4．分子式及び分子量 …… 6
　5．化学名（命名法）又は本質…… 6
　6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 7
　1．物理化学的性質 …… 7
　2．有効成分の各種条件下における安定性…… 7
　3．有効成分の確認試験法、定量法…… 7

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 8
　1．剤形 …… 8
　2．製剤の組成 …… 8
　3．添付溶解液の組成及び容量…… 9
　4．力価 …… 9
　5．混入する可能性のある夾雑物…… 9
　6．製剤の各種条件下における安定性…… 9
　7．調製法及び溶解後の安定性…… 10
　8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 10
　9．溶出性 …… 10
　10．容器・包装 …… 10
　11．別途提供される資材類 …… 11
　12．その他 …… 11

Ⅴ．治療に関する項目 …… 12
　1．効能又は効果 …… 12
　2．効能又は効果に関連する注意…… 12
　3．用法及び用量 …… 12
　4．用法及び用量に関連する注意…… 12
　5．臨床成績 …… 13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 17
　1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 17
　2．薬理作用 …… 17

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 19
　1．血中濃度の推移 …… 19
　2．薬物速度論的パラメータ…… 21
　3．母集団（ポピュレーション）解析…… 21
　4．吸収…… 21
　5．分布…… 21
　6．代謝…… 22
　7．排泄…… 22
　8．トランスポーターに関する情報…… 22
　9．透析等による除去率…… 23
　10．特定の背景を有する患者…… 23
　11．その他…… 23

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 24
　1．警告内容とその理由…… 24
　2．禁忌内容とその理由…… 24
　3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 24
　4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 24
　5．重要な基本的注意とその理由…… 25
　6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 26
　7．相互作用…… 28
　8．副作用…… 28
　9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 29
　10．過量投与…… 29
　11．適用上の注意…… 30
　12．その他の注意…… 31

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 32
　1．薬理試験…… 32
　2．毒性試験…… 35

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 39
　1．規制区分…… 39
　2．有効期間…… 39
　3．包装状態での貯法…… 39
　4．取扱い上の注意…… 39
　5．患者向け資材…… 39
　6．同一成分・同効薬…… 39
　7．国際誕生年月日…… 39
　8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 39
　9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 40
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 40
　11．再審査期間…… 40
　12．投薬期間制限医薬品に関する情報…… 41
　13．各種コード…… 41
　14．保険給付上の注意…… 41

ⅩⅠ．文献 …… 42
　1．引用文献…… 42
　2．その他の参考文献…… 42

Ⅻ. 参考資料 ····· 43
1．主な外国での発売状況 ····· 43
2．海外における臨床支援情報 ····· 43

ⅩⅢ. 備　　考 ····· 44
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ····· 44
2．その他の関連資料 ····· 44

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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

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

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

本剤は、国内献血由来の血漿を原料として製造した活性化第 VII 因子と第 X 因子を有効成分として 1：10 のたん白質重量比で含有する世界初の「乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子」である。製造工程中でモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーを用いて精製し、ウイルス除去膜ろ過（平均孔径 15 nm）、有機溶媒/界面活性剤（S/D）処理及び 65℃、96 時間の乾燥加熱処理を施している。

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

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

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

２．製品の治療学的特性

(1) 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国内第 III 相試験において、患者 14 名の 21 出血エピソードに、総投与量として 180μg/kg を超えない範囲で本剤の 60μg/kg 又は 120μg/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[2)]。

（「Ⅴ．5. 臨床成績」の項参照）

(2) 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前向き自己対照試験において、患者 11 名（男性、血友病 B、3～47 歳）がそれぞれ現行療法（各被験者が定期投与開始前に行っていたバイパス止血製剤の治療法）を 24 週間実施後、本剤を 24 週間定期投与（1～

2日おきに活性化人血液凝固第VII因子として、1回60～120μg/kgを投与）した。その結果、11名中9名が現行療法期間の年換算出血率と比較して定期療法期間の出血率が低かった。年換算出血率比は0.00～0.60の範囲にあった[3)]。

（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

(3) 国内で承認時までに実施された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臨床試験において、総投与例55例のうち、6例（10.9%）に9件の副作用が発生し、5%以上の副作用は、TAT増加（3例）であった。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

(4) 重大な副作用として、血栓塞栓症（頻度不明）、播種性血管内凝固（DIC）（頻度不明）、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）が報告されている。

（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) 本剤は世界で初めて開発された「乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子」製剤である。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」の項参照）

(2) モノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーを用いて精製している。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」の項参照）

(3) ウイルス除去・不活化を目的として、S/D処理（エンベロープウイルス）、ウイルス除去膜ろ過、さらに65℃、96時間の乾燥加熱工程を導入している。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」の項参照）

(4) 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。

（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(5) 最終製品について、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNAに対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。

（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和6年12月5日保医発1205第1号） （「Ⅹ.14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2026年10月時点）

本剤は「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制」を効能又は効果として 2018 年 7 月 2 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：第 337 号）を受けている。

５．承認条件及び流通・使用の制限事項

（1）承認条件

2014 年 7 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、全例調査による使用成績調査を実施し安全性解析対象症例 250 例、有効性解析対象エピソード 2,180 エピソードのデータを収集し、安全性及び有効性の検討を行った結果、問題と考えられる事項は認められなかったことから、2025 年 12 月承認条件が解除となった。（「Ⅴ．5.（6）2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照）

承認条件
「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制（出血時投与）〉
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない
＜参考＞
再審査申請時の RMP は医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2026/P20260115001/index.html

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

バイクロット®配合静注用2.5mL、バイクロット®配合静注用5mL、バイクロット®配合静注用10mL

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

バイパス（Bypass）製剤と凝固する（Clot）の造語

２．一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子

(2) 洋名（命名法）

Freeze-dried activated human blood coagulation factor VII concentrate containing factor X

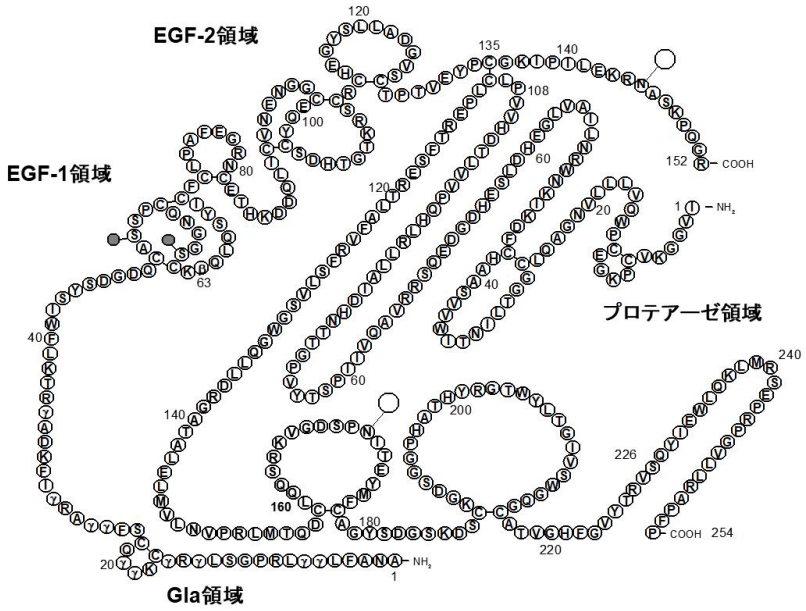
(3) ステム

該当しない

３．構造式又は示性式

活性化人血液凝固第 VII 因子（FVIIa）の一次構造を下記に示す。FVIIa は 406 残基のアミノ酸から構成されるセリンプロテアーゼであり、一本鎖の前駆体である人血液凝固第 VII 因子（FVII）より産生される。一本鎖の FVII は、自己活性化反応や、活性化人血液凝固第 X 因子（FXa）により加水分解されることで、二本鎖の活性型の FVIIa に変換される。

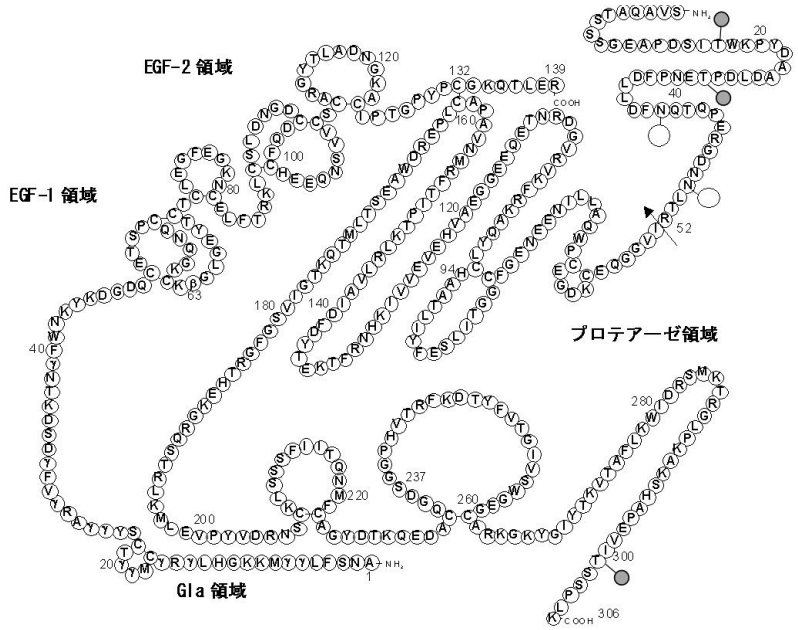
FVIIa は、N 末端から、γ-カルボキシグルタミン酸（Gla）領域、上皮成長因子（EGF）様領域により構成されるアミノ酸数 152 個の軽鎖（light chain：L 鎖）と、酵素活性を担うプロテアーゼ領域から構成されるアミノ酸数 254 個の重鎖（heavy chain：H 鎖）の二本鎖の構造をとっており、L 鎖と H 鎖は 1 個のジスルフィド結合で架橋していると報告されている[4)]。



FVIIa の一次構造
Gla：γ-カルボキシグルタミン酸、○：N 結合型糖鎖、●：O 結合型糖鎖

文献 4)を参考に作図

人血液凝固第 X 因子（FX）の一次構造を下記に示す。FX は 445 残基のアミノ酸から構成される二本鎖の糖たん白質である。FX は、N 末端から γ-カルボキシグルタミン酸（Gla）領域、上皮成長因子（EGF）様領域により構成されるアミノ酸数 139 個の L 鎖と、活性化ペプチド領域とプロテアーゼ領域から構成されるアミノ酸数 306 個の H 鎖の二本鎖構造をとっており、L 鎖と H 鎖は 1 個のジスルフィド結合で架橋していると報告されている [5]。



FX の一次構造
Gla：γ-カルボキシグルタミン酸、○：N 結合型糖鎖、●：O 結合型糖鎖、↑：活性化される場合の開裂箇所

文献 5),6)を参考に作図

４．分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：活性化人血液凝固第 VII 因子：約 50,000

人血液凝固第 X 因子：約 58,000

５．化学名（命名法）又は本質

該当しない

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MC710

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

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 3.6.1 活性化血液凝固第 VII 因子力価試験」及び「乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 3.6.2 血液凝固第 X 因子力価試験」による。

定量法

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 3.7 FVIIa/FX 含量試験」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は、白色又は淡黄色の乾燥製剤であり、添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.4～5.9
浸透圧比（生理食塩液対比）：約 1

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：該当なし
バイアル内圧：真空

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バイクロット配合静注用 2.5mL	バイクロット配合静注用 5mL	バイクロット配合静注用 10mL
有効成分[注)] （1バイアル中）	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	活性化人血液凝固第 VII 因子 3.12mg 人血液凝固第 X 因子 31.2mg	活性化人血液凝固第 VII 因子 6.24mg 人血液凝固第 X 因子 62.4mg
添加剤 （1 バイアル中）	人血清アルブミン 52mg 人アンチトロンビン III 2.6 国際単位 精製白糖 78mg ポリソルベート 80 0.13mg	人血清アルブミン 104mg 人アンチトロンビン III 5.2 国際単位 精製白糖 156mg ポリソルベート 80 0.26mg	人血清アルブミン 208mg 人アンチトロンビン III 10.4 国際単位 精製白糖 312mg ポリソルベート 80 0.52mg
	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH 調節剤		

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

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

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

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

(2) 電解質等の濃度

添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、塩化ナトリウム 0.58%、クエン酸ナトリウム水和物 0.29%（Na：130mEq/L、Cl：100mEq/L）を含有する。

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水　2.5mL、5mL、10mL

4. 力価

活性化血液凝固第 VII 因子及び血液凝固第 X 因子の活性を国際単位で表している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

原料血漿由来の夾雑物

マウスハイブリドーマ細胞株由来成分（モノクローナル抗体）

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は下記のとおりである。

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

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

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

*3)30±2℃で 36 ヵ月間保存し、その後 40±2℃で 3 ヵ月間保存した。

*4)試験項目：性状、含湿度、pH、無菌、エンドトキシン、活性化血液凝固第 VII 因子力価、血液凝固第 X 因子力価、アンチトロンビン III 力価、ポリソルベート 80 含量、FVIIa/FX 含

量、不溶性異物、不溶性微粒子
*5)バイクロット®配合静注用承認審査時。

ただし、承認を取得した保存条件は以下の通りである。
貯法： 30℃以下で凍結を避けて保存
有効期間：製造日から3年

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。
本剤の溶解後の安定性（力価等）は下記のとおりである。

保存条件	保存期間	試験結果
15～25℃	1時間*1)	規格に適合していた。

*1)試験項目：性状、活性化血液凝固第VII因子力価、血液凝固第X因子力価、FVIIa/FX含量
ただし、適用上の注意に記載されているように、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の製剤と混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に刺すこと。

(2) 包装

〈バイクロット配合静注用2.5mL〉
1バイアル（日本薬局方注射用水 2.5mL 1バイアル添付）
〈バイクロット配合静注用5mL〉
1バイアル（日本薬局方注射用水 5mL 1バイアル添付）
〈バイクロット配合静注用10mL〉
1バイアル（日本薬局方注射用水 10mL 1バイアル添付）

添付品（移注セット）の医療機器クラス分類

添付品名	一般的名称	JMDNコード	クラス分類
溶解液注入針	薬液調整用針	70379000	Ⅰ（一般医療機器）
シリンジ	汎用注射筒	13929001	Ⅰ（一般医療機器）
翼状針（セーフタッチPSVセット）	単回使用一般静脈用翼付針	70378000	II（管理医療機器）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス（無色透明・ガラス製）、ゴム栓（薬剤バイアル）：ブチルゴム製、ゴム栓（溶解液バイアル）：塩素化ブチルゴム製、キャップ：ポリプロピレン＋アルミニウム

11. 別途提供される資材類

移注セット　バイクロット®配合静注用 2.5mL・5mL・10mL 専用

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

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

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。
出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120μg 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜出血時に投与する場合＞
「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項、及び「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験　国内第 III 相試験 (MC710-03)」の項参照

＜定期的に投与する場合＞
「Ⅴ．5．(7) その他　①国内第 II/III 相試験 (2-305P2/3)」の項、及び「Ⅶ．1．(2) 2) 反復投与」の項参照

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解して、活性化人血液凝固第 VII 因子として 0.6mg/mL の濃度とした後、必要量を投与すること。
7.2 出血時に投与する場合の注意
7.2.1 初回投与から 36 時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。
7.2.2 追加投与は 1 回とし、十分な効果が得られない場合には、血液凝固第 X 因子の蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮すること。
7.2.3 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は、48 時間以上あけること。
7.3 定期的に投与する場合の注意
本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から 48 時間以上の間隔をおくことを目安とする。

(解説)
7.1 本剤は、溶解後の FVIIa と FX の濃度が 10 倍異なるため、用量は FVIIa の量として表示した。
7.2.1 FX は FVIIa に比べて半減期が約 8 倍長いため、本剤を繰り返し投与する際は、FX の蓄積を考慮する必要がある。
初回投与のみ（FVIIa として最大 120μg/kg 投与）で止血治療が完了した場合、次の本剤投与（初回投与）まで 36 時間あけることにより、次の投与を行った場合の過剰な FX の蓄積を避けることができると考えられた。一方、初回投与のみで止血治療が完了しなかった場合、追加投与を許容し、初回投与から 36 時間以内の本剤の投与を追加投与（FVIIa として初回投与と合わせて最大 180μg/kg 投与）として取り扱うこととした。
7.2.2 本剤は、1 回又は 2 回の投与で止血治療を完了させることを企図した製剤であるため、追加投

与の回数は1回とした。しかしながら、追加投与を行っても十分な効果が得られない場合には、FXの蓄積を考慮した上で、他の対処方法も考慮していただくこととした。

7.2.3 本剤の薬物動態に関する検討の結果、追加投与（FVIIaとして初回投与と合わせて最大180μg/kg投与）まで行った場合は、追加投与から次の投与（初回投与）まで48時間あけることにより、次の投与を行った場合の過剰なFXの蓄積を避けることができると考えられた。よって、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とした。

7.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2-305P2/3及び2-305P3E）では、本剤の止血治療から本剤の定期投与を再開する場合の条件を以下のように定めて実施した。以下の条件のうち最大の投与間隔が48 時間であったことから、48 時間以上の間隔をおくことを目安とした。

【本剤の止血治療から本剤の定期投与を再開する場合の条件】

- 最後の止血治療に使用した本剤投与量と次回の本剤定期投与の投与量の合計が180μg/kg以下の場合は、8 時間以上あけて本剤の定期投与を再開する。
- 最後の止血治療に使用した本剤投与量と次回の本剤定期投与の投与量の合計が180μg/kgを超える場合は、36 時間以上あけて本剤の定期投与を再開する。
- 最後の止血治療で本剤を追加投与した場合は、48時間以上あけて本剤の定期投与を再開する。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1）出血時投与

評価資料

試験区分	試験番号	対象	概要
第I相試験/ 臨床薬理試験	MC710-01	非出血時のインヒビター患者 (登録時点で年齢16歳以上60歳未満の男性患者11名、延べ25名)	多施設共同 オープン試験
第II相試験/ 探索的試験	MC710-02	関節内出血（軽度～中等度）時のインヒビター患者 (登録時点で年齢16歳以上65歳以下の男性患者6名、9出血エピソード)	多施設共同 非盲検非対照試験
第III相試験	MC710-03	種々の出血時のインヒビター患者 (登録時点で年齢12歳以上65歳以下の男性患者14名、21出血エピソード)	多施設共同 非盲検非対照試験

2）定期投与

評価資料

試験区分	試験番号	対象	概要
第II/III相試験/ 探索的試験	2-305P2/3	インヒビター保有先天性血友病患者 (定期療法期間の初回投与日時点で年齢3歳～47歳の男性患者11名)	多施設共同非盲検 前向き自己対照試験
第III相試験/ 探索的試験	2-305P3E	先行する2-305P2/3試験を終了したインヒビター保有先天性血友病患者 (2-305P3E試験の初回投与日時点で年齢4歳～48歳の男性患者10名)	多施設共同非盲検 継続投与試験

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

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を対象とした国内第 II 相試験において、患者 6 名の軽度～中等度の関節内出血 9 エピソードに本剤を 60μg/kg 又は 120μg/kg の用量で単回投与し、探索的に有効性（止血効果）を検討した。その結果、60μg/kg の有効率（著効＋有効の割合）は 5/5（100%）であり、120μg/kg の有効率は 2/4（50%）であり、全体の有効率は 7/9（77.8%）であった。このことから、本剤の臨床用量範囲を 60～120μg/kg とした[7),8)]。

試験名	国内第 II 相試験/探索的試験（MC710-02）
目的	有効性及び安全性の確認、臨床用量の範囲の検討（出血時）
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	関節内出血（軽度～中等度）時のインヒビター患者 （登録時点で年齢 16 歳以上 65 歳以下の男性患者 6 名、9 出血エピソード）
用法・用量	静脈内単回投与 開始用量：60μg/kg、上限用量：120μg/kg
主要評価項目	投与終了 8 時間後の止血効果
結果	投与終了 8 時間後の有効例は、60μg/kg 投与群では 5 出血エピソード中 5 出血エピソード、120μg/kg 投与群では 4 出血エピソード中 2 出血エピソード、全体で 9 出血エピソード中 7 出血エピソードであった。

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	
60μg/kg（n=5）	1	4	0	0	5
120μg/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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 III 相試験（MC710-03）（出血時投与）[2)]

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 180μg/kg を超えない範囲で本剤の 60μg/kg 又は 120μg/kg を 1 回又は 2 回投与した。主要評価項目は、最終投与終了 8 時間後の止血効果であり、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。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

試験の目的	使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とする
調査方法	中央登録方式による全例調査
症例数	収集症例数 251 例（2,397 エピソード） 安全性解析対象症例 250 例（2,286 エピソード） 有効性解析対象症例数 241 例（2,180 エピソード）
調査期間	2014 年 11 月 11 日～2023 年 12 月 31 日
主な評価項目	安全性検討事項 血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群*（DIC）、ショック、アナフィラキシー、原材料に由来する感染症伝播 有効性に関する検討事項 使用実態下における有効性
主な試験結果	本調査の安全性解析対象症例 250 例中、19 例に 27 件の副作用が発現し、副作用の発現割合（症例）は 7.6%（19/250）であり、承認時の副作用発現割合（症例）の 20.0%（4/20）より高くなかった。 全体の有効割合は 74.3%（1,619/2,180）であり、投与目的別の有効割合は出血（手術以外）で 66.3%（1,080/1,628）、手術で 95.2%（80/84）、事前投与で 98.1%（459/468）と有意な差が認められた。

*本調査実施時の安全性検討事項の名称を記載している。なお、「播種性血管内凝固症候群（DIC）」は、電子化された添付文書では「播種性血管内凝固（DIC）」の名称を用いている。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

2014 年 7 月の製造販売承認取得時に、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること＜血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制（出血時投与）＞国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」の承認条件が付与されたが、再審査結果を踏まえて、2025 年 12 月に承認条件が解除となった。なお、医薬品リスク管理計画書（RMP）の「上記に基づく安全性監視のための活動」には、使用成績調査の実施について記載されていた。 使用成績調査については、「Ⅴ.5.(6) 1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照。

(7) その他

①探索的試験：国内第 II/III 相試験（2-305P2/3）（定期投与）[3)]

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前向き自己対照試験において、患者 11 名（男性、血友病 B、3～47 歳）がそれぞれ現行療法（各被験者が定期投与開始前に行っていたバイパス止血製剤による治療法）を 24 週間実施後、本剤を 24 週間定期投与（活性化人血液凝固第 VII 因子として、1 回 60～120μg/kg を 1～2 日おきに投与）した。主要評価項目であるバイパス止血製剤による治療を要した出血エピソードの年換算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)]	年換算出血率（回/年）		年換算出血率比
		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製剤を投与することを指す。

副作用は、定期療法期間で 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。

②探索的試験：国内第 III 相試験*（2-305P3E）（定期投与）

*製造販売承認事項一部変更承認申請資料提出時に記載したデータを掲載

先行する 2-305P2/3 試験を終了したインヒビター保有先天性血友病患者を対象とした多施設共同非盲検継続投与試験において、患者 10 名（男性、血友病 B、4～48 歳）が、本剤を定期投与（1～2 日おきに活性化人血液凝固第 VII 因子として、1 回 60～120μg/kg を投与）した。
継続投与期間の中央値（範囲）は 36.1 週（23.9～48.1）であった。

主要評価項目は安全性であり、継続投与期間中に発現した全ての有害事象を確認した。継続投与期間で 10 例中 7 例(70.0%)の有害事象が認められたが、いずれも本剤との因果関係はなかった。有害事象による死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び重症度の高い有害事象はなかった。また、副作用の発現は認められなかった。
データカットオフ後に認められた重篤な有害事象（脳梗塞 1 例、転帰：軽快）について、本有害事象は高血圧等[注)]のリスク要因を有する患者で発現した。臨床試験中の PK/PD や臨床検査値（凝固・線溶系）に顕著な変動は認められていないが、本剤投与と有害事象発現の時間的関係等から、本剤の投与との因果関係は否定できなかった。

注）ネフローゼ症候群、高尿酸血症も併存

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子化された添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[9)]

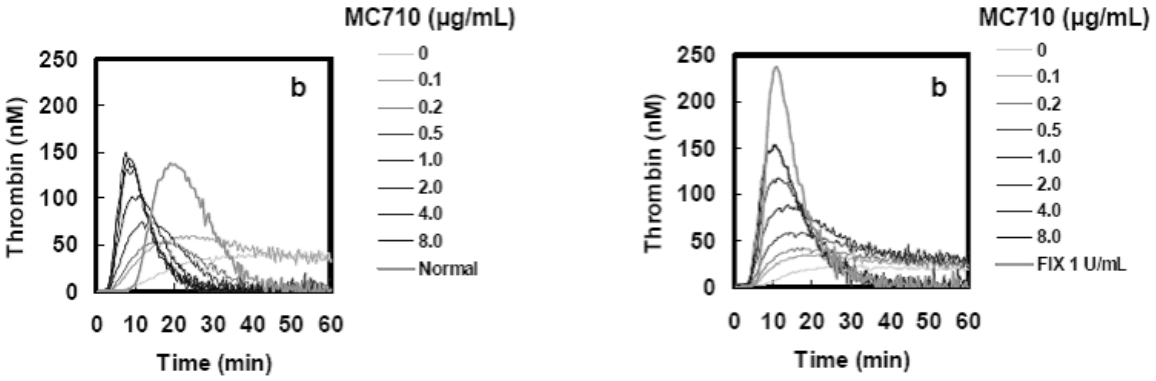
本剤の有効成分の一つであるFVIIaは、組織因子と結合し、FXを直接活性化することで、内因系凝固反応の因子であるFVIIIやFIXを迂回して、外因系凝固反応を促進する。本剤のもう一つの有効成分であるFXは、FVIIaの基質であり、血中のFX濃度を高めることでFVIIaによるFXの活性化効率を高め、トロンビンの産生量を増加させ、最終的にフィブリンの凝集塊（クロット）を形成して、インヒビター患者の出血を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）出血時投与

① *in vitro* 薬効試験[10)]

in vitro 試験において、本剤は、第VIII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、凝固加速度の増強及びトロンビン生産能の亢進を示した。



第VIII因子インヒビター血漿及び第IX因子欠乏血漿におけるトロンビン生産能
（左：第VIII因子インヒビター血漿、右：第IX因子欠乏血漿）

② 血友病の動物モデル

抗第VIII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[11),12)]において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。

③ 臨床試験での臨床検査成績

国内で承認時までに実施された臨床試験において、インヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤を投与した場合、APTT補正効果、PT短縮効果の持続傾向、凝固速度及び凝固加速度、トロンビン産生能の亢進を示した[8)]。

2)定期投与

① *in vitro* 薬効試験[13)]

トラフ値濃度付近における FX 単独での凝固能を確認する目的で、*in vitro* において FVIII 欠乏血漿に FVIII 又は FX を添加し、トロンビン産生試験を実施した。トロンビン産生試験のパラメータのうち、FX 添加時の総トロンビン産生量、Peak height 及び ttPeak の試験結果から、本剤を 48 時間又は 72 時間間隔で 60、80 又は 120μg/kg をそれぞれ繰り返し投与した時に予測される FX のトラフ値について、それぞれ FVIII 活性相当量を算出した。さらに、FIX 欠乏血漿を用いて同様の試験を行った。

予定用法用量のうち、血中残存 FX 濃度が最も低値となるのは 60μg/kg を 2 日おき（72 時間毎）に投与する場合であり、このときの FVIII 活性相当量は 3.3%～6.7%、FIX 活性相当量は 0.9%～1.1%とそれぞれ計算された。インヒビター非保有血友病患者の定期補充療法は、FVIII 又は FIX のトラフ因子レベルを 1%以上に保ち、重症（凝固因子活性 1%未満）患者を中等症（凝固因子活性 1%～5%）患者の病像に改善する治療法である[14)]。

インヒビター保有血友病患者に対しても、本剤を予定用法用量で定期投与することで FVIII 又は FIX 相当のトラフ因子レベルを 1%相当以上に保つことができた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 120μg/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[15]。AUC_{0-t} 及び C_{max} は、本剤の用量に依存して増加し、20～120μg/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）

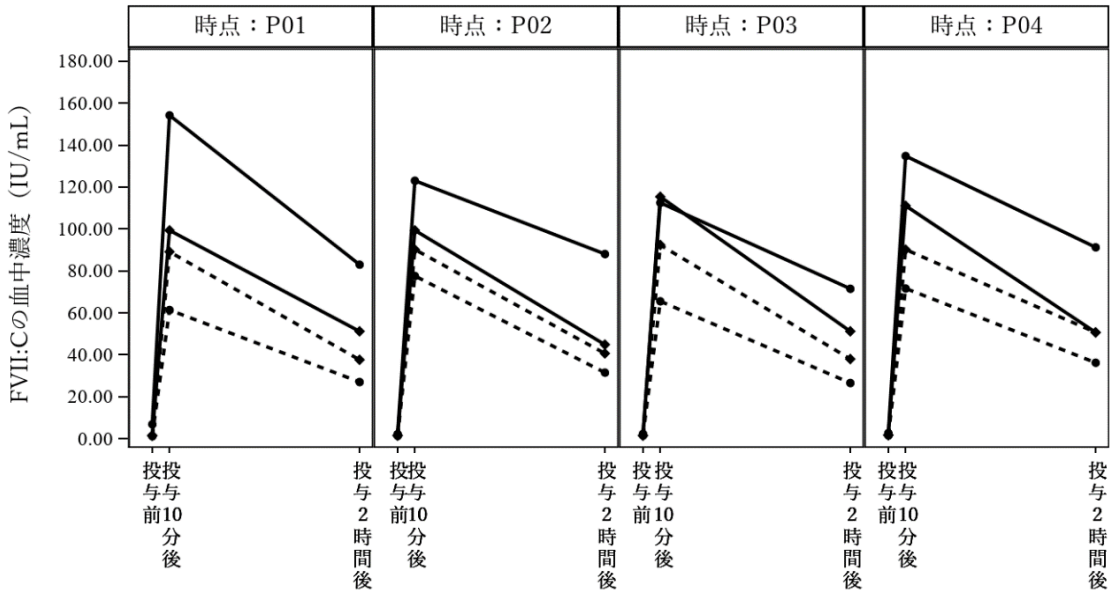
注）本剤の承認された用量は「活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120μg/kg」である。

2) 反復投与

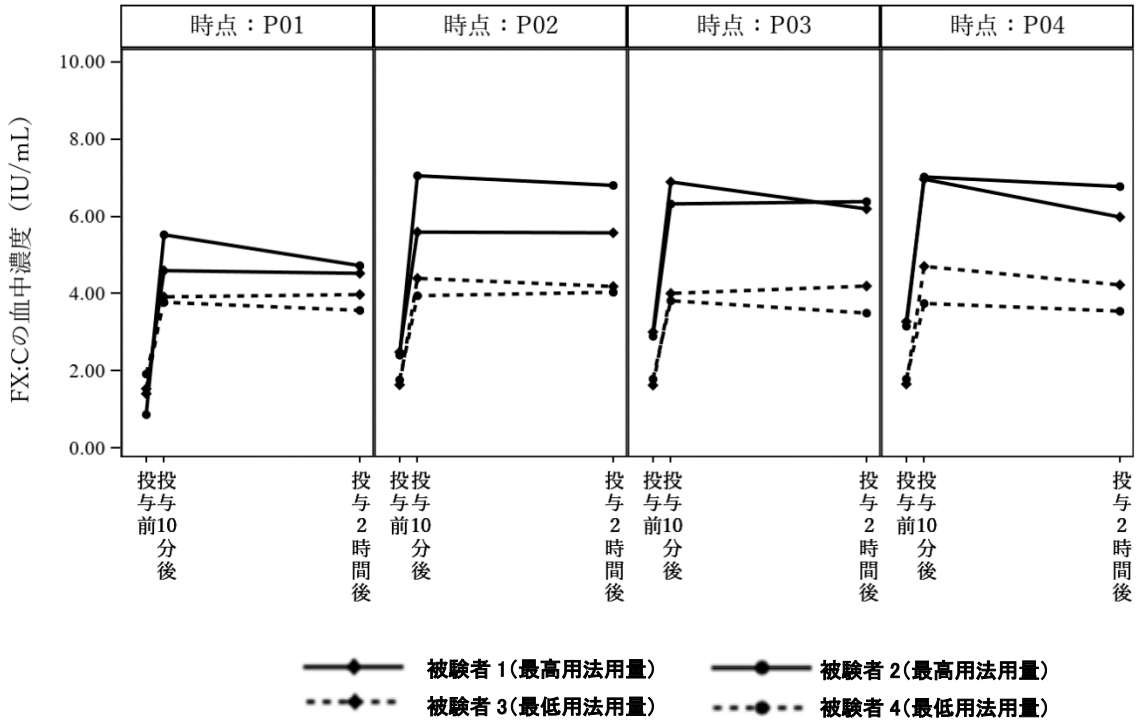
インヒビターを保有する先天性血友病患者4名に本剤を1日おきに120μg/kg(最高用法用量2名)又は 2 日おきに 60μg/kg（最低用法用量 2 名）を静脈内へ 4 回繰り返し投与した際の薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。C_{max} は、非出血時のインヒビターを保有する先天性血友病患者に本剤 120μg/kg（4 名）を静脈内へ単回投与した際の薬物動態パラメータの結果と大きくは変わらなかった。4 回目投与前に FX:C が定常状態に到達し、トラフ値は定期投与をすることで 24 週まで維持された[16]。

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

FVII:C



FX:C



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
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 120μg/kg（4 名）を静脈内へ単回投与した際のクリアランスと分布容積は、「2.（4）クリアランス」及び「2.（5）分布容積」の表のとおりであった[15]。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス

測定項目	CL（mL/hr/kg）
血液凝固第 VII 因子活性	20.12±1.00
血液凝固第 X 因子活性	1.35±0.14

（平均値±SD、n=4）

(5) 分布容積

測定項目	Vdss（mL/kg）
血液凝固第 VII 因子活性	50.91±5.51
血液凝固第 X 因子活性	41.46±4.58

（平均値±SD、n=4）

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
活性化血液凝固第 VII 因子（FVIIa）の評価では ^{125}I-FVIIa と本剤の混合溶液を、血液凝固第 X 因子（FX）の評価では ^{125}I-FX と本剤の混合溶液をラットに単回静脈内投与（FVIIa 量：415μg/kg、FX 量:4588μg/kg)して全身オートラジオグラフィーにより FVIIa 及び FX の組織分布を検討した。FVIIa は、投与後 1 時間後に骨に血液中放射能を超える放射能が検出され、その後、放射能は除々に消失した。FX は、投与後 4 時間後に骨に血液中放射能を超える放射能が検出され、投与後 168 時間後まで高い放射能が検出された。また、骨髄にも高い放射能が検出され、放射能の消失は遅かった。このように FVIIa 及び FX ともに骨に高い放射能が検出されたが、FVIIa 及び FX はともに人血液由来のビタミンＫ依存性凝固因子であり、カルシウムイオンが結合する γ-カルボキシグルタミン酸を含有するため、FVIIa 及び FX はカルシウムが多い骨に分布しやすいと考えられた[17]。

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

６．代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

７．排泄
活性化血液凝固第 VII 因子（FVIIa）の評価では ^{125}I-FVIIa と本剤の混合溶液を、血液凝固第 X 因子（FX）の評価では ^{125}I-FX と本剤の混合溶液をラットに単回静脈内投与（FVIIa 量：415μg/kg、FX 量：4588μg/kg）し、尿及び糞への排泄を評価した。FVIIa は、投与 8 時間後までに投与された総放射能の 15.7%が尿中に排泄され、投与 24 時間後までの放射能の累積排泄率は、尿中で 61.0%、糞中で 4.81%であった。投与 168 時間後までの尿糞中への総排泄率は 84.8%であった。FX は、投与 8 時間後までに尿中に 11.1%が排泄され、投与 24 時間後までの放射能の累積排泄率は、尿中で 58.1%、糞中で 2.44%であった。投与 168 時間後までの尿糞中への総排泄率は 81.3%であった。FVIIa 及び FX のいずれにおいても、尿の TCA 沈殿画分中に放射能はほとんど検出されず、尿中の放射能は ^{125}I-FVIIa 及び ^{125}I-FX に由来する遊離した ^{125}I を含む低分子成分と考えられた[17]。

８．トランスポーターに関する情報
該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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．警告内容とその理由

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]

（解説）

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）投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。

本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用例での発現は認められていないが、本剤に含まれる血液凝固第 X 因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与え、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ため、本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用に関する注意について記載した。

2．禁忌内容とその理由

設定されていない

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

8.4 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

8.5 エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用例では血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現は認められていないが、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症があらわれるおそれを否定できないため、以下の事項に注意すること。[1.、10.2 参照]

8.5.1 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びエミシズマブ（遺伝子組換え）の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.5.2 エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中止後 6 ヵ月間は、8.5.1 と同じ対応をとること。

8.6 重度の出血に対して使用する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.7 手術時における本剤の使用経験は少ないので、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。

（解説）

8.1［患者への説明］

平成 15 年 7 月施行の改正薬事法により、「医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない」とされていることから記載した。

8.2 平成 15 年 11 月 7 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長の連名通知に基づいて、核酸増幅検査（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旨を記載した。

8.2.1 平成 8 年 11 月 11 日付け旧厚生省薬務局安全課長事務連絡に基づいて記載した。

8.2.2 血漿分画製剤の vCJD 伝播の理論的リスクは低いと考えられるが、米国 FDA のガイダンスや国内における海綿状脳症対策調査会の方針に基づき、注意喚起のため記載した。

＜参考＞

最終製品について、HCV-RNA、HBV-DNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルス B19-DNA に対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。

8.3 マウスモノクローナル抗体を用いた凝固因子製剤に共通で記載されている一般的注意である。マウスモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィーを利用して精製しているため、製造工程でマウス抗体が混入する可能性があり、除去する工程があるが、製剤への混入は完全には否定できない。

8.4 本剤の臨床試験では、本剤と他の血液凝固因子製剤との併用は検討されていない。他の血液凝固因子製剤との併用により血栓形成等の相互作用が生じる可能性が否定できないことから、注意喚起のために記載した。

8.5 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）投与中の出血時に活性型プロトロンビン複合体（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）製剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。

本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用例での発現は認められていないが、本剤に含まれる血液凝固第 X 因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与え、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を否定できないため 、本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）の併用に関する注意について記載した。

8.6 本剤の臨床試験では、重度の出血例は 1 例のみであったことから、注意喚起のために記載した。

8.7 本剤の手術時における使用例が少ないため、注意喚起のために記載した。

8.8 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（2003 年、日本血栓止血学会）の記載を参考に設定した。家庭療法を安全に維持するために重要なことは、患者とその家族の教育であり、注射手技に加えて治療に関する患者及び家族の理解と知識習得が必要である。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

9.1.1 本剤の臨床試験において、DIC の発現は確認されていないが、本剤の作用機序上、DIC を呈する可能性は否定できない。そのため、類薬である「遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子」や「乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体」の使用上の注意を参考に記載した。

9.1.2 平成 8 年 11 月 11 日付け旧厚生省薬務局安全課長事務連絡に基づいて記載した。一般に、ヒトパルボウイルス B19 に人が感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者で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。

9.1.3 9.1.2 と同じ。一般に、ヒトパルボウイルス B19 に人が感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では、持続性の貧血を起こすことがある。

9.1.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症の可能性がある。

9.1.5 「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.3 参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(解説)

本剤は、臨床試験において女性への使用経験がないため記載した。なお、他の凝固因子製剤にも同様の記載がある。

一般的にパルボウイルス B19 は人に感染しても一過性で自然治癒するとされているが、妊婦等に感染した場合には重篤な症状（流産、胎児水腫、胎児死亡）を招く可能性があり、注意を必要とする[18),19)]。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児に対する臨床試験での使用経験がないため記載した。

(8) 高齢者

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。

(解説)
一般に高齢者では、肝機能及び腎機能等の生理機能が低下しているため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。
エミシズマブ（遺伝子組換え） [1.、8.5参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。 エミシズマブ(遺伝子組換え)投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ(遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間の出血に対してやむを得ず本剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	本剤に含まれる血液凝固第X因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓塞栓症（頻度不明）
動脈血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等）、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等）が起こることがある。
11.1.2 DIC（頻度不明）
血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]
11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

(解説)
類薬である「遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤」、「乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体」の電子化された添付文書に記載されている事象であるが、本剤でも、同様の注意が必要と考えられるため記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	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

(解説)
国内で承認時までに実施された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出血時投与の臨床試験において、総投与例 55 例のうち、6 例（10.9%）に 9 件の副作用が発生し、5%以上の副作用は、TAT 増加（3 例）であった。

副作用の発現状況一覧（承認までの臨床試験）
〈出血時投与〉

症例数	55
副作用の発現症例数	6（10.9%）
副作用の発現件数	9

副作用の種類		副作用発現件数 （発現件数/総投与例数）
感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	1（1.8%）
神経系障害	頭痛	1（1.8%）
胃腸障害	腹痛	1（1.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1（1.8%）
臨床検査	TAT 増加	3（5.5%）
	血圧上昇	1（1.8%）
	血中カリウム減少	1（1.8%）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)
本剤の過量投与に関するデータはないため、類薬である遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の記載を参考に設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解の際は、添付の溶解液注入針を使用すること。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.4 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。

14.1.5 溶解時に沈殿が認められるものは使用しないこと。

14.1.6 【溶解方法】に従って溶解すること。

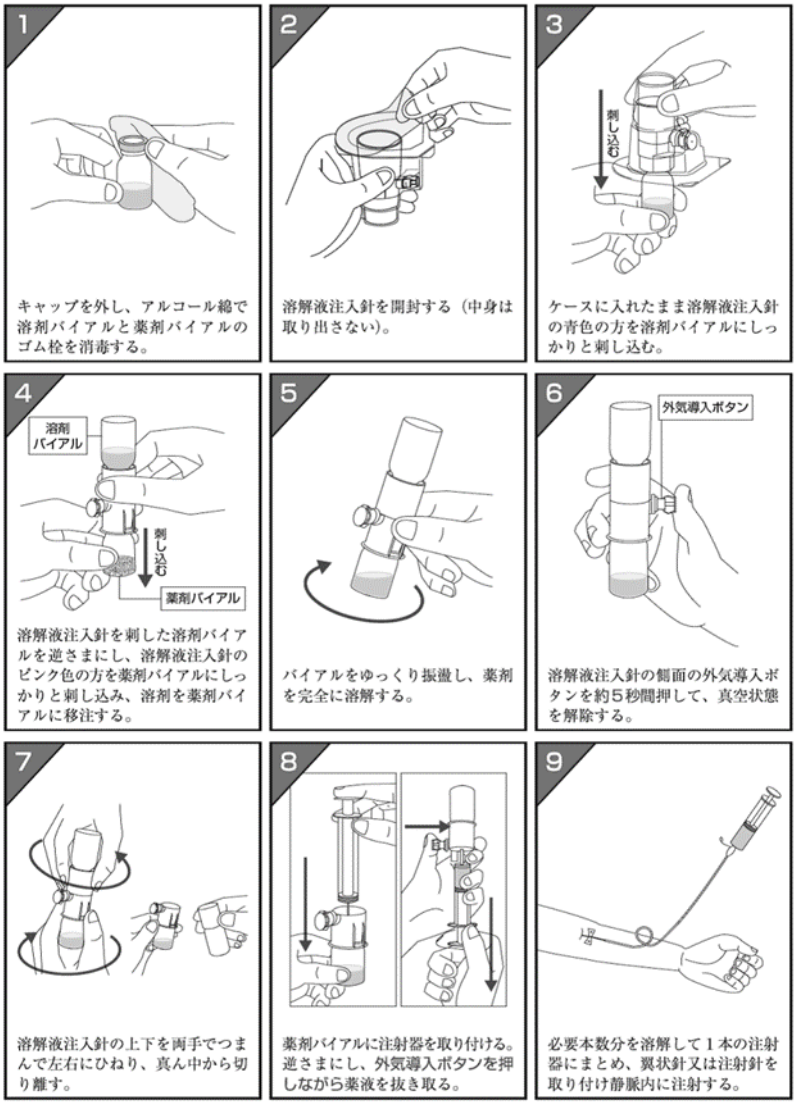
14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 子どもによる誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.2.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

14.2.3 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【溶解方法】



（解説）

他の凝固因子製剤の記載を参考に記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、以下のとおりである[20]。

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

*FVIIa量として

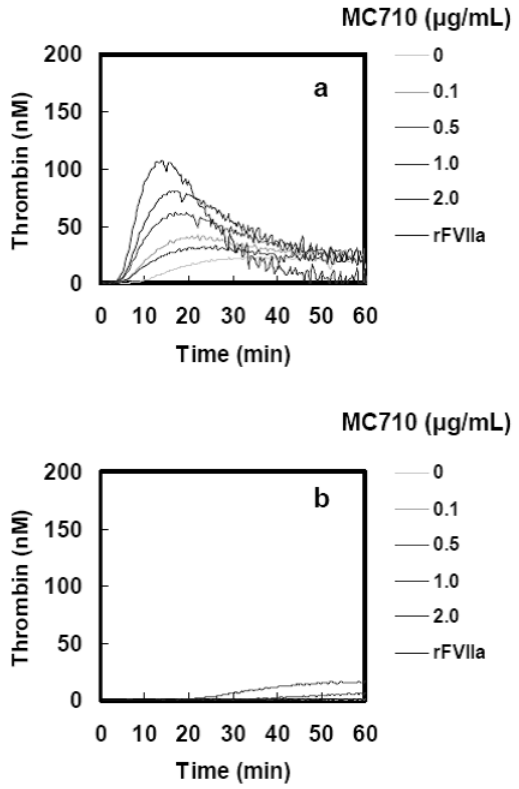
(3) その他の薬理試験

1) 薬力学的薬物相互作用試験

1群雄3匹のカニクイザルに本剤120μg/kg（FVIIa量として）を静脈内投与して8時間後、本剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤（rFVIIa)、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体(aPCC）のいずれかを3回投与した。陽性コントロールとしてaPCC 4回投与群を設定し、血小板数、フィブリノゲン値、PT、APTT、FDP等の変動を比較し、rFVIIa、aPCCと本剤の相互作用を調べた。この結果、投与中いずれの群も一般状態観察に変化は見られず、血小板数、フィブリノゲン値に変動を認めなかった。PTは本剤投与直後から短縮傾向を示したが、この変化は本剤及び他のバイパス止血製剤の特性と考えられた。APTTは各群ともに本剤投与後2～3秒延長したが、背景値の範囲内の変化であり、毒性学的には意義のない変化と判断した。また、FDPはいずれの薬剤でも増加傾向が認められたが、陽性コントロール群に比べて変化は少なかった[21]。

2) 組織因子（TF）/リン脂質（PL）非存在下でのトロンビン産生能に対する影響（*in vitro*試験）

本剤（MC710）の過凝固反応に対する安全性を考慮すると、止血作用は出血局所（TF発現部位）に限定されることが望ましい。そこで、TF/PL非存在下のトロンビン産生試験を出血局所以外の場所での凝固と仮定し、第VIII因子インヒビター血漿にCa^{2+}のみを加えて凝固反応を開始させ、TF/PL存在下の場合と比較した。その結果、TF/PL非存在下ではトロンビン産生能が著明に低下し、非出血局所（TF/PL非存在下）では止血作用が発揮し難いことが確認された[22]。



TF/PL 存在下、非存在下における第 VIII 因子インヒビター血漿のトロンボグラム解析（a: TF/PL 存在下、b：TF/PL 非存在下）

3）血栓形成能（ウサギうっ血試験）

ウサギうっ血試験は第 IX 因子複合体製剤や活性化第 IX 因子複合体製剤等の過凝固反応を検出する目的で開発された方法である[23)]。

本剤（MC710）、活性化血液凝固第 VII 因子（FVIIa）、rFVIIa 及び aPCC の血栓形成性をウサギうっ血試験で比較した。本試験では、薬剤の投与速度を臨床投与速度相当と急速静脈内（ボーラス）投与の 2 種を設定し、本剤を FVIIa 量として 25、50、100、150 及び 200μg/kg、FVIIa と rFVIIa をそれぞれ 100μg/kg、aPCC を 100 U/kg、陰性対象には生理食塩水を投与した。臨床投与速度相当では、本剤、FVIIa、rFVIIa の各用量を 5～6 分、aPCC を 50～60 分で投与した。一方、急速静脈内投与では、本剤 100μg/kg と 150μg/kg を 30 秒と 45 秒、aPCC を 10～12 分で投与した。血栓スコアによって各薬剤投与後の血栓形成性を評価するとともに、薬剤投与前後に採血し、ウサギ血漿の凝血学的なパラメータ（APTT、フィブリノゲン含量、血小板数）も調べた[24)]。

① 血栓形成性の比較

臨床投与速度相当では、本剤投与群は 50 μg/kg（FVIIa 量として）以上の用量で生理食塩水群の血栓スコアと有意水準 5%の下で有意差（P < 0.05）を認め、過凝固反応に基づく血栓形成性の亢進を示唆した。更に、本剤投与群は用量依存的な血栓形成性の亢進を認めた[24)]。

群	被験物質	投与時間	動物数	スコア				
				0	1	2	3	4
1	Saline[b]	5-6 min	6	6				
2	Saline[b]	50-60 min	6	4	2			
3	MC710 25 μg/kg[b]	5-6 min	6	3	2	1		
4	MC710 50 μg/kg[a], [b]	5-6 min	6		5	1		
5	MC710 100 μg/kg[a]	5-6 min[c]	6		3	2	1	
6	MC710 100 μg/kg[a]	30 s[d]	6		2	2	2	
7	MC710 150 μg/kg[a]	5-6 min	6		1	3	2	
8	MC710 150 μg/kg[a]	45 s[d]	6		1	1	3	1
9	MC710 200 μg/kg[a]	5-6 min	4		1	2		1
10	FVIIa 100 μg/kg[b]	5-6 min[c]	6	4	2			
11	rFVIIa 100 μg/kg[b]	5-6 min[c]	6	3	2	1		
12	aPCC 100 U/kg[a]	10-12 min	6		1	3		2
13	aPCC 100 U/kg[a]	50-60 min[e]	6	1	3	2		

ウサギ血栓スコア

[a] Mann-Whitney 検定において Saline 群(群 1)と有意水準 5%の下で有意差を認めた群(P < 0.05)

[b] Mann-Whitney 検定において aPCC の 100 U/kg 群（群 12）と有意水準 5%の下で有意差を認めた群（P < 0.05）

[c] FVIIa 換算 20～16.7 μg/min/kg で投与した。

[d] FVIIa 換算 200 μg/min/kg で投与した。

[e] aPCC の投与速度 2.0～1.65 U/min/kg で投与した。

② 投与速度の影響

投与速度の影響を調べるために、本剤を FVIIa 量として 100 μg/kg と 150 μg/kg の用量で急速に静脈内投与したところ、臨床投与速度相当と比べて血栓形成性が亢進する傾向が認められた[24)]。

③ 凝血学的パラメータ

本剤投与群は、APTT、フィブリノゲン含量（Fbg）、血小板数（PLT）に有意水準 5%の下で有意な変化は認められなかった[24)]。

群	被験物質	投与時間	動物数	APTT(%)	Fbg(%)	PLT(%)
1	Saline	5-6 min	6	114.4 ± 15.6	92.9 ± 9.4	101.6 ± 5.0[c]
2	Saline	50-60 min	6	107.0 ± 13.1	103.3 ± 9.3	106.9 ± 11.7
3	MC710 25 μg/kg	5-6 min	6	118.4 ± 10.0	91.6 ± 9.9	102.4 ± 17.7[b]
4	MC710 50 μg/kg	5-6 min	6	121.0 ± 9.5	96.9 ± 8.0	101.3 ± 5.3
5	MC710 100 μg/kg	5-6 min	6	114.7 ± 11.6	96.6 ± 10.4	106.1 ± 7.7
6	MC710 100 μg/kg	30 s	6	118.9 ± 5.1	93.3 ± 16.5	94.8 ± 11.8
7	MC710 150 μg/kg	5-6 min	6	101.2 ± 8.4	97.8 ± 8.5	97.2 ± 9.5
8	MC710 150 μg/kg	45 s	6	120.4 ± 5.0	91.7 ± 16.5	90.1 ± 7.9[a]
9	MC710 200 μg/kg	5-6 min	4	106.1 ± 12.4	85.7 ± 16.0	101.4 ± 13.4
10	FVIIa 100 μg/kg	5-6 min	6	111.8 ± 15.3	99.1 ± 10.5	90.0 ± 15.0
11	rFVIIa 100 μg/kg	5-6 min	6	110.5 ± 3.5	101.3 ± 10.7	99.6 ± 15.7
12	aPCC 100 U/kg	10-12 min	6	130.3 ± 5.8[a]	93.8 ± 7.1	99.9 ± 5.5[b]
13	aPCC 100 U/kg	50-60 min	5	118.7 ± 16.2	85.1 ± 10.7[a]	78.4 ± 9.7[a]

APTT、フィブリノゲン含量、血小板数の変化（ウサギ）
薬剤投与前測定値に対する投与3時間後測定値のAPTT、フィブリノゲン含量(Fbg)、血小板数(PLT)比（%）を示す（平均値 ± SD)。MC710及びrFVIIaの臨床投与相当は5-6分、aPCCは50-60分。
[a] 両側t検定においてSaline群（群2）と有意差を認めた群（$P < 0.05$）
[b] 1個体の血小板測定検体で採血後に凝固を認めたため、血小板のみn = 5で評価した。
[c] 1個体の血小板測定検体で採血後に凝固を認めたため、血小板のみn = 4で評価した。

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験*

*以下の試験における投与量は、FVIIa量を記載している。

各種動物における単回静脈内投与毒性試験結果[25)]

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

(2) 反復投与毒性試験*

*以下の試験における投与量は、FVIIa量を記載している。

各種動物における反復投与毒性試験結果

1) ラット2週間反復静脈内投与毒性試験[26)]

動物種	投与量 (μg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (μg/kg/日) [臨床曝露比]
SD系ラット (雌雄各10匹)	200 400 2402 3604	2週間	400 [3.33]

試験結果：
3604 μg/kg 群では投与 14 日目に雌 1 例が死亡し、雄 3 例が尾の循環障害のため投与継続不能となった。死亡例は剖検で心臓の肺動脈内膜面の白色塊が見られ、病理組織学的検査では肺の血栓、心臓の細胞浸潤、水腫、心内膜肥厚が見られた。3604 μg/kg 群の他の動物では、尾の黒色化及び脱落、体重増加量及び摂餌量の低値が見られ、血液学的検査ではヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の低値、APTT の延長が認められた。2402 μg/kg 群では尾の黒色化及び脱落、血液学的検査では APTT 延長が認められた。一方、200 及び 400 μg/kg 群ではいずれの検査においても本剤投与による影響は見られなかった。
3604 μg/kg 群の 2 週間の休薬期間後、尾の黒色化が継続して見られたが、投与期間中に見られた血液学的検査、血液生化学的検査のいずれの変動も回復した。病理組織学的検査では、肺及び投与部位に器質化血栓、脱落した尾先端部に表皮肥厚が見られたが、回復性を示す所見と考えられた。

2）ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 [26)]

動物種	投与量 （μg/kg/日）	投与期間	無毒性量 （μg/kg/日） ［臨床曝露比］
SD 系ラット （雌雄各 10 匹）	202 404 809	4 週間	404 ［3.37］
試験結果： 809 μg/kg 群において血液学的検査で APTT の延長、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少並びに血小板数の増加が見られたが、その他の一般状態観察及び病理組織学的検査には異常はなかった。809 μg/kg 群の 4 週間の休薬期間後、血液学的検査の変化は回復した。404 及び 202 μg/kg 群ではいずれの検査にも異常はなかった。			

3）サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験-1[27)]

動物種	投与量 （μg/kg/日）	投与期間	無毒性量 （μg/kg/日） ［臨床曝露比］
カニクイザル （雄各 4 匹）	202 404 809	2 週間	202 未満 ［1.68］
試験結果： 809 μg/kg 群では体重及び摂餌量の減少、血液学的検査でフィブリノゲン及び血小板数の減少並びに APTT の延長が見られ、病理組織学的検査では心臓の変性、壊死及び血栓、肺の動脈内膜肥厚及び血栓が認められた。404 μg/kg 群では肺の動脈内膜肥厚、202 μg/kg 群でも心臓のごく軽度の変性及び血栓が見られた。			

4）サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験-2[27)]

動物種	投与量 （μg/kg/日）	投与期間	無毒性量 （μg/kg/日） ［臨床曝露比］
カニクイザル （雄各 4 匹）	25 51 101	2 週間	101［0.84］
試験結果： 本剤の薬理作用による PT の軽度の短縮が 101 μg/kg 群では全例、51 μg/kg 群では 1 例で投与後 6 日目に見られたが、投与後 13 日目にはいずれの投与群でも回復し、それ以外の変化はいずれの群にも認められなかった。			

5）サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 [27)]

動物種	投与量 （μg/kg/日）	投与期間	無毒性量 （μg/kg/日） ［臨床曝露比］
カニクイザル （雄各 4 匹）	35 81 200	4 週間	200［1.67］
試験結果： 35 及び 200 μg/kg 群では本剤に対する抗体産生に起因すると考えられる PT の延長が見られたが、いずれの群にもそれ以外の変化は認められなかった。また、200 μg/kg の 4 週間の休薬期間後にも変化は見られなかった。			

6）ラット 13 週間間歇**反復静脈内投与毒性試験 [13)]

動物種	投与量 （μg/kg/日）	投与期間	無毒性量 （μg/kg/日） ［臨床曝露比］
SD ラット （雌雄各 10 匹）	400 1200 2400	13 週間	1200［10.0］
試験結果： 一般状態観察では、2400 μg/kg 群で尾尖端部の黒色化が 9 日目以降に見られ、その後、その尾尖端部の一部に脱落や痂皮が認められた。血液学的検査では、投与期間終了時の 2400 及び 1200 μg/kg 群で APTT の延長が見られた。病理組織学的検査では 2400μg/kg 群で心臓、肺及び投与部位の血栓並びに尾尖端部の欠損／痂皮が見られた部位で壊死性の変化が認められた。			

**隔日投与（1 日おき）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

雄性生殖能を評価する単独の生殖発生毒性試験は実施していない。そのため、ラット 2 週間反復投与毒性試験の病理組織学的検査により雄性生殖器を評価した。本試験では、活性化第 VII 因子量として 200、400、2402 及び 3604 μg/kg を静脈内に 1 日 1 回、2 週間投与した。最終投与翌日に解剖し、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢の肉眼的観察及び重量測定を実施した。また、400 及び 3604 μg/kg 投与群については、雄性生殖器の病理組織学的検査を行い、精巣については生殖細胞数を計数し定量的評価も行った。その結果、いずれの用量においても各種検査に異常は見られず、本剤の雄性生殖器に対する安全性を懸念する所見はなかった [26)]。

また、ラット 13 週間間歇反復投与毒性試験の病理検査にて雌性生殖器を評価した。本試験では、活性化第 VII 因子量として 400、1200、2400 μg/kg を静脈内に 2 日に 1 回、13 週間投与した。

本剤投与群の卵巣、子宮及び膣の剖検及び病理組織学的検査、卵巣及び子宮の器官重量において変化はみられなかった。また、性周期の発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期の 4 期に区分して評価したが、各群に特記すべき偏り及び器官間の不一致像はみられなかった [13)]。

(6) 局所刺激性試験

本剤の静脈内投与時の刺激性は単独の試験では評価せず、実施した反復投与毒性試験のなかで一個体あたりの投与容量が最も多いサルの 2 週間反復投与毒性試験により評価した。サル 2 週間反復投与毒性試験では、雄 4 匹/群のカニクイザルに活性化第 VII 因子量として 202、404 及び 809 μg/kg を前腕橈側皮静脈内に 1 日 1 回、2 週間投与した。対照群として生理食塩液 1.24 mL/kg（809 μg/kg 投与群と同容量）を本剤と同様に投与した。最終投与翌日に投与部血管の剖検及び病理組織学的検査を行った。

その結果、本剤を投与した各用量群の一部の例（1～2 例）に軽度の血管内膜の肥厚及び血栓が見られたが、これらの変化は本剤を 2 週間繰り返し投与したことに起因する変化と考えられた。一方、血管周囲の細胞浸潤、出血、線維化が各群に見られたが、これらの変化の程度及び頻度は対照群と同程度であった。このため、本剤による血管刺激性は弱いものと判断した[27)]。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：バイクロット®配合静注用 2.5mL　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 5mL　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 10mL　特定生物由来製品、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

有効成分：活性化人血液凝固第 VII 因子　生物由来成分（ヒト血液）
人血液凝固第 X 因子　生物由来成分（ヒト血液）

2. 有効期間

有効期間：製造日から 3 年

3. 包装状態での貯法

30℃以下で凍結を避けて保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：あり
くすりのしおり　　：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2014 年 7 月 4 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バイクロット®配合静注用	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00772	2014 年 9 月 2 日	2014 年 11 月 11 日
製造販売承認承継	2018 年 7 月 1 日	〃	〃	〃
販売名変更 バイクロット®配合静注用 2.5mL	2024 年 7 月 9 日	30600AMX00168	2024 年 12 月 6 日	〃
剤形追加 バイクロット®配合静注用 5mL バイクロット®配合静注用 10mL	2024 年 7 月 9 日	30600AMX00166 30600AMX00167	2024 年 12 月 6 日	2025 年 2 月 6 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果並びに用法及び用量の追加：2022 年 8 月 24 日（定期投与の追加）

効能又は効果
＜変更前＞
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
＜変更後＞
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

用法及び用量
＜変更前＞
本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL で溶解する。活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120μg を 2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重 1kg 当たり 180μg を超えないこととする。
＜変更後＞
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。

用法及び用量の変更：2024 年 7 月 9 日（剤形追加）

用法及び用量
＜変更前＞
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。
＜変更後＞
本剤 1 バイアルを添付の日本薬局方注射用水で溶解し、2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。
出血時に投与する場合、活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重 1kg 当たり症状に応じて 1 回 60～120μg 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025 年 12 月 24 日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年間：2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日（希少疾病用医薬品）（終了）

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
バイクロット®配合静注用 2.5mL	6343500D1035	6343500D1035	123672901	622367202
バイクロット®配合静注用 5mL	6343500D2023	6343500D2023	129793501	622979301
バイクロット®配合静注用 10mL	6343500D3020	6343500D3020	129794201	622979401

14. 保険給付上の注意

血友病治療に伴う医療費については公的医療保険が通常適応されるが、長期高額疾病に指定されており、「特定疾病療養受療証」を受けることで自己負担額が軽減される。また、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（18 歳未満：引き続き治療が必要な場合は 20 歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20 歳以上）」を利用することで、上記の自己負担額が助成され自己負担なく治療を受けることができる。

本製剤は乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（令和 6 年 12 月 5 日 保医発 1205 第 1 号）

XI. 文献

1. 引用文献

1) 田中　一郎　他：日本血栓止血学会誌 19(4), 520-39, 2008
2) 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）
3) 承認時評価資料：国内第 II/III 試験、国内第 III 相試験（承認年月日：2022 年 8 月 24 日、申請資料概要 2.5）
4) Petersen LC, et al.：Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis, New York: Marcel Decker, Inc., 1995; 147-65
5) Leytus, S. P. et al.：Biochemistry 1986; 25: 5098-5102 (PMID:3768336)
6) Hansson K, et al.：J Thromb Haemost. 2005; 3(12): 2633-48 (PMID:16129023)
7) 承認時評価資料：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）
8) Shirahata A, et al.：Haemophilia 2013; 19(6): 853-60 (PMID:23738888)
9) 承認時評価資料：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）
10) Nakatomi Y, et al.：Thromb Res 2010; 125(5): 457-63 (PMID:20080285)
11) 承認時評価資料：*in vivo* 薬効試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.2.2）
12) Tomokiyo K, et al.：Vox Sang 2003; 85(4): 290-9 (PMID:14633255)
13) 承認時評価資料：非臨床試験（承認年月日：2022 年 8 月 24 日、申請資料概要 2.4）
14) 藤井輝久、天野景裕、渥美達也、石黒精、大平勝美、岡本好司, 他. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版
15) Shirahata A, et al.：Haemophilia 2012; 18(1): 94-101 (PMID:21535327)
16) 承認時評価資料：臨床薬理試験（承認年月日：2022 年 8 月 24 日、申請資料概要 2.7.2）
17) 承認時評価資料：ラット分布排泄試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.4.1）
18) 布上　董：日本内科学会雑誌 1994; 83 (8) : 1365-1370.
19) 川名　尚ほか：産科と婦人科 1990; 57 (7) : 1527-1532.
20) 承認時評価資料：安全性薬理試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.2.4）
21) 承認時評価資料:薬力学的薬物相互作用試験(承認年月日:2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.2.5)
22) 承認時評価資料：副次的薬理試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.2.3）
23) Wessler A, et al.：J Appl Physiol 1959; 14: 943-6 (PMID:13844118)
24) 承認時評価資料：ウサギうっ血試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.2.3）
25) 承認時評価資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.6.1）
26) 承認時評価資料：ラット反復投与毒性試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.6.3,2.6.6.6）
27) 承認時評価資料：サル反復投与毒性試験（承認年月日：2014 年 7 月 4 日、申請資料概要 2.6.6.3, 2.6.6.7）
28) 審査報告書（平成 26 年 6 月 10 日）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400095/200011000_22600AMX00772_A100_1.pdf
29) Hay CR, et al.：Br J Haematol 2006; 113(6): 591-605

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2026 年 10 月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

＜参考＞

本剤の止血効果が不十分である場合、又は 48 時間以内に再出血が生じた場合の対応について[28)]

日本血栓止血学会が作成した「インヒビター保有血友病患者に対する止血治療ガイドライン」では、止血治療で使用する乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（aPCC）と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）の止血機序が異なると考えられており[1)]、いずれかの製剤の止血効果の乏しい時は他剤に変更すると止血効果が得られることがある[29)]。本剤でも止血効果が不十分である場合、又は 48 時間以内に再度出血した場合は、aPCC や rFVIIa による治療に切り替えることが想定される。その場合、aPCC には血液凝固因子（プロトロンビン、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子）及びその活性型が含まれ、本剤を投与された患者血漿中には本剤由来の第 X 因子が高濃度に含まれるため、aPCC を投与すると過凝固を惹起する可能性が否定できない。一方、rFVIIa には活性型第 VII 因子以外の凝固因子を含有していない。なお、本剤の臨床試験において、本剤投与後 48 時間以内に aPCC や rFVIIa が投与された症例があったが、安全性の問題はなかった[28)]。

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号
プロモーション提携
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1