

日本標準商品分類番号
876349

貯 法：2～25℃で保存
有効期間：36箇月（250、500、1000、2000）
30箇月（3500）

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子アルブミン融合タンパク質製剤
アルブトレペナコグ アルファ（遺伝子組換え）
生物由来製品、処方箋医薬品^注

イデルビオン® 静注用250
イデルビオン® 静注用500
イデルビオン® 静注用1000
イデルビオン® 静注用2000
イデルビオン® 静注用3500
IDELVION™ I.V. Injection

	承認番号	販売開始
250	22800AMX00692	2016年11月
500	22800AMX00693	
1000	22800AMX00694	
2000	22800AMX00695	
3500	30100AMX00218	2019年12月

ID608

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

販売名	イデルビオン静注用					
	250	500	1000	2000	3500	
有効成分	アルブトレペナコグ 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	2000 国際単位	3500 国際単位	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	18.4mg	18.4mg	18.4mg	36.8mg	36.8mg
	ポリソルベート80	0.15mg	0.3mg	0.6mg	1.2mg	1.2mg
	D-マンニトール	45mg	72.5mg	72.5mg	145mg	145mg
	精製白糖	17.5mg	30mg	30mg	60mg	60mg
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
添付溶解液（日局注射用水）	2.5mL			5 mL		

本剤は製造（培養）工程において、チャイニーズハムスター卵巣細胞株を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	イデルビオン静注用				
	250	500	1000	2000	3500
色・性状	本剤は、白色～微黄色の凍結乾燥した塊又は粉末である。 本剤を添付の溶解液（日局注射用水）で溶解するとき、無色～黄色で澄明な液である。				
pH	6.6～7.2				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.7	約1.0			

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

*6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり35～50国際単位を7日に1回投与する。また、患者の状態に

応じて、体重1kg当たり75国際単位の14日に1回投与に変更することもできる。さらに、14日に1回投与し、6ヵ月以上状態が安定している12歳以上の患者では、体重1kg当たり100国際単位の21日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7日又は14日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり75国際単位を、21日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg当たり本剤1国際単位（IU）を投与することにより循環血漿中の血液凝固第Ⅸ因子レベルが12歳以上の患者では1.3%（1.3IU/dL）、12歳未満では1%（1IU/dL）上昇することが見込まれる。なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。

$$\text{必要量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第Ⅸ因子の上昇値の逆数}}{\text{子の目標上昇値 (\%又はIU/dL)}} \times \left[\frac{\text{IU/kg}}{\text{IU/dL}} \right]$$

7.2 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅸ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。血液凝固第Ⅸ因子の活性に到達し維持されるようにすること。

急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な血液凝固第Ⅸ因子レベル（%又はIU/dL）	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
軽度及び中等度 例：関節出血、筋出血、口腔内出血	30～60	通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72時間後に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部の筋出血	60～100	初めの週では48～72時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週1回投与する。

周術期における投与量設定及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅸ因子レベル (%又はIU/dL)	投与頻度 (時間) 又は投与期間 (日)
小手術 (合併症のない抜歯を含む)	50~80	通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで48~72時間後に追加投与を行う。
大手術	初回：60~100	初めの週では48~72時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週1~2回投与する。

*7.3 定期的な投与について、7日に1回の投与から14日に1回の投与、又は14日に1回の投与から21日に1回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。ただし、21日に1回投与への変更は、14日に1回投与において安定した用量で6ヵ月以上状態が安定している場合に限り変更できるものであること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。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。
- 8.3 十分な血液凝固第Ⅸ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅸ因子レベルをモニタリングすること。
- 8.4 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のみに適用すること。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、在宅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、在宅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。

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 本剤の有効成分及び添加剤、又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 9.1.2 血液凝固第Ⅸ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無を確認すること。[9.1.3 参照]
 - 9.1.3 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生した患者
急性過敏症反応の徴候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。血液凝固第Ⅸ因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。[9.1.2、11.1.1 参照]

9.1.4 術後の患者、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群 (DIC) のある患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[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

9.7.1 12歳未満の小児

投与量の調節について適宜検討すること。12歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性がある。[16.1.2 参照]

9.7.2 新生児

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

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、悪寒、じん麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難等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。[9.1.3 参照]

11.1.2 血栓塞栓症 (頻度不明)

[9.1.4、9.3、9.7.2 参照]

*11.2 その他の副作用

	1~2%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			インヒビターの発現
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
免疫系障害		過敏症	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、湿疹	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第Ⅸ因子活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリン含有aPTT試薬又はアクチンFS含有aPTT試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 添付の溶解液以外には使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを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）。
- 14.1.3 他剤と混合しないこと。
- 14.1.4 溶解液をさらに希釈しないこと。
- 14.1.5 一度溶解した液は25℃以下で4時間保存することができる。4時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 14.1.6 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

微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 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。
- 14.3.2 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。
- 14.3.3 使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

*16.1.1 成人

18～65歳（日本人及び外国人）の血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）を対象に、本剤及び既存の遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤（rFIX）（50IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態（PK）パラメーターは以下のとおりであった¹⁾。

PKパラメーター 幾何平均値（変動係数%）	本剤50IU/kg (N=47)	rFIX50IU/kg (N=15)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.3 (23.8)	0.9 (22.0)
C _{max} (IU/dL)	66.6 (26.7)	45.2 (22.0)
AUC _{0-inf} (IU×時間/dL)	7481.7 (28.4)	1396.4 (25.1)
t _{1/2} (時間)	104.2 (25.4)	23.4 (19.0)
V _{ss} (dL/kg)	1.0 (27.9)	1.3 (20.6)
1%に達する期間 (日) ^{注)}	23 (19.5)	-
3%に達する期間 (日) ^{注)}	16 (13.0)	-
5%に達する期間 (日) ^{注)}	13 (10.5)	-

測定方法：シリカを含むaPTT試薬を用いた凝固一段法による中央測定

注) FIX活性中央値が所定の活性 (%) 上昇を維持した推定期間
IR=投与量 (IU/kg) 当たりの投与後30分の上昇値、C_{max}=最高血中濃度、AUC=血液凝固第IX因子活性-時間曲線下面積、t_{1/2}=終末相半減期、V_{ss}=定常状態分布容積

また、日本人及び外国人患者に本剤（50IU/kg）を単回静脈内投与した際のPKパラメーターは以下のとおりであった¹⁾。

PKパラメーター 幾何平均値（変動係数%）	日本人 (N=10)	全体 (N=47)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.3 (36.7)	1.3 (23.8)
C _{max} (IU/dL)	63.9 (35.3)	66.6 (26.7)
AUC _{0-inf} (IU×時間/dL)	6684.9 (28.3)	7481.7 (28.4)
t _{1/2} (時間)	94.6 (19.9)	104 (25.4)
V _{ss} (dL/kg)	1.0 (15.0)	1.0 (27.9)

測定方法：シリカを含むaPTT試薬を用いた凝固一段法による中央測定

本剤の臨床試験を完了した血友病B患者、及び緊急性のない大手術を予定している12～70歳の血友病B患者を対

象とした国際共同第Ⅲ相継続試験（日本人9例を含む）に参加した18歳以上の日本人及び外国人患者に、本剤（100IU/kg）を単回静脈内投与した際のPKパラメーターは以下のとおりであった。

PKパラメーター 幾何平均値（変動係数%）	日本人 (N=3)	全体 (N=16)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	0.9 (6.6)	1.0 (12.6)
C _{max} (IU/dL)	88.5 (8.5)	102.2 (12.6)
AUC _{0-inf} (IU×時間/dL)	16420.2 (5.2)	17068.4 (19.2)
t _{1/2} (時間)	144.2 (17.0)	143.2 (26.1)
V _{ss} (dL/kg)	1.2 (10.5)	1.1 (10.7)

16.1.2 小児

18歳未満（外国人）の血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）を対象に、本剤（50IU/kg）を単回静脈内投与した際のPKパラメーターは以下のとおりであった¹⁾。[9.7.1 参照]

PKパラメーター 幾何平均値（変動係数%）	0～6歳未満 (N=12)	6～12歳未満 (N=15)	12～18歳未満 (N=5)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.0 (21.5)	1.1 (22.6)	1.1 (27.7)
C _{max} (IU/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)
AUC _{0-inf} (IU×時間/dL)	4582.6 (33.2)	5123.1 (31.4)	5347.1 (48.2)
t _{1/2} (時間)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)
V _{ss} (dL/kg)	1.4 (24.1)	1.3 (19.7)	1.2 (14.0)
1%に達する期間 (日) ^{注)}	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)
3%に達する期間 (日) ^{注)}	9 (7.5)	12 (9.5)	14 (12.5)
5%に達する期間 (日) ^{注)}	7 (6.0)	9 (7.5)	11 (9.5)

測定方法：シリカを含むaPTT試薬を用いた凝固一段法による中央測定

注) FIX活性中央値が所定の活性 (%) 上昇を維持した推定期間
IR=投与量 (IU/kg) 当たりの投与後30分の上昇値、C_{max}=最高血中濃度、AUC=血液凝固第IX因子活性-時間曲線下面積、t_{1/2}=終末相半減期、V_{ss}=定常状態分布容積

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

12～65歳の治療歴のある血友病B患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）63例（日本人患者10例を含む）を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、出血時の投与及び定期的な投与の有効性及び安全性が検討された。

(1) 定期的な投与における有効性

出血時にのみ本剤を投与する期間の後、本剤35～50IU/kgの7日に1回投与に切り替えた群において、年間自然出血回数は以下のとおりであった²⁾。

年間自然出血回数	出血時投与の期間 (19例)	7日に1回の定期的な投与の期間 (19例)
平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	14.57±8.42 15.4 (2.0, 39.5)	0.73±1.17 0.0 (0.0, 4.2)

また、本剤35～50IU/kgを7日に1回投与する期間の後、患者の状態に応じて本剤75IU/kgの10又は14日に1回投与に切り替えた群において、年間自然出血回数は以下のとおりであった。なお、7日間に1回投与を26週間以上受けた後、10又は14日に1回投与への切替えは、直近の1ヵ月間で投与量の調節を必要とせず、自然出血が発現していない被験者を対象に行われた²⁾。[7.3 参照]

年間自然出血回数	定期的な投与の投与間隔		
	7日間隔 (40例)	10日間隔 (7例)	14日間隔 (21例)
平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	0.52±1.12 0.0 (0.0, 4.5)	0.13±0.33 0.0 (0.0, 0.9)	1.07±2.11 0.0 (0.0, 7.3)

(2) 出血時の止血効果

出血358件のうち93.6%は本剤の1回投与により止血し、98.6%は1回又は2回の投与で止血した。また、止血効果について94.1%で著効又は有効であった。

(3) 周術期管理

4例6件の外科手術で本剤を投与した結果、止血効果はいずれも著効又は有効であった。

(4) 副作用発現頻度

安全性解析対象63例(日本人10例を含む)中5例(7.9%、日本人1例を含む)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹5例(7.9%)、湿疹、頭痛2例(3.2%)であった。

*17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続試験

本剤の臨床試験を完了した血友病B患者、及び緊急性のない大手術を予定している12~70歳の血友病B患者を対象とした国際共同第Ⅲ相継続試験(日本人9例を含む)において、18歳以上の患者で本剤100IU/kgの21日に1回の定期的な投与の有効性及びに安全性が検討された。

(1) 定期的な投与における有効性

21日に1回投与を行った11例(日本人3例を含む)における7日、14日及び21日に1回投与時の年間自然出血回数は以下のとおりであった。なお、21日に1回投与へ切り替えた患者は、6ヵ月以上14日に1回の投与を行い、直近の2ヵ月間で投与量の調節を必要としない被験者であった。さらに11例中10例では、直近の2ヵ月間で自然出血の発現がなかった。また、11例中2例は、出血増加により14日に1回投与に再度切り替えた³⁾。
[7.3 参照]

年間自然出血回数	定期的な投与の投与間隔		
	7日間隔 (11例)	14日間隔 (11例)	21日間隔 (11例)
平均値±標準偏差	0.14±0.477	0.23±0.596	0.60±1.408
中央値 (範囲)	0.0 (0.0, 1.6)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 4.7)

(2) 副作用発現頻度

21日に1回投与を行った11例を含む、本試験の12歳以上の被験者59例(日本人9例を含む)中、2例(3.4%、日本人では発現なし)に副作用が認められた。副作用は、浮動性めまい、末梢性虚血が各1例(1.7%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の構造及び作用は、内因性血液凝固第Ⅸ因子と類似しており、血漿中血液凝固第Ⅸ因子レベルを一時的に補正し、血液凝固障害を改善する。遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子の融合により、血中半減期が延長するものと考えられる⁴⁾。

18.2 主な非臨床試験(止血効果)

血友病Bイヌ及び血友病Bマウス(FIXノックアウトマウス)において、本剤の止血効果が認められている。また、血友病Bイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中血液凝固第Ⅸ因子活性の延長が認められている⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アルブトレベノナコグ アルファ(遺伝子組換え)

Albutrepenonacog Alfa(Genetical Recombination)

本質：アルブトレベノナコグ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~415番目及び434~1,018番目のアミノ酸配列はヒト血液凝固第Ⅸ因子及びヒトアルブミンに相当する。アルブトレベノナコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、1,018個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量：約125,000)である。

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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)及びその製造番号(ロット番号)、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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

22. 包装

イデルピオン静注用250×1バイアル(日局注射用水 2.5mL×1バイアル付)

イデルピオン静注用500×1バイアル(日局注射用水 2.5mL×1バイアル付)

イデルピオン静注用1000×1バイアル(日局注射用水 2.5mL×1バイアル付)

イデルピオン静注用2000×1バイアル(日局注射用水 5mL×1バイアル付)

イデルピオン静注用3500×1バイアル(日局注射用水 5mL×1バイアル付)

*23. 主要文献

- 1)社内資料：薬物動態試験の概要(2016年9月28日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3及び2.7.2.6)
- 2)社内資料：臨床試験の概要(2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3及び2.7.6.3)
- 3)社内資料：臨床試験の概要
- 4)社内資料：非臨床試験の概要(2016年9月28日承認、CTD 2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

CSLベーリング株式会社

くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

電話：0120-534-587

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売(輸入)

CSLベーリング株式会社

東京都港区北青山一丁目2番3号