

**2021年1月改訂 (第3版)

*2020年4月改訂

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Ⅹ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 人アンチトロンビン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Ⅹ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制

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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 1 出血頻度の低減を目的とした定期的な投与は避けること。
- 2 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。
- 3 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。
- 4 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。
- 5 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。

8. 重要な基本的注意

- 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、理解を得よう努めること。
- 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。
 - 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]
 - 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、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。
- 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否定できないので、観察を十分に行うこと。[9.1.5参照]
- 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。

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。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、幼児又は12歳未満の小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 トランネキサム酸 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)	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 [1.、8.5参照]。	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。

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)国内で承認時まで実施された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

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ²⁾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)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患者の出血抑制に対して承認されている本剤の用法・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 を2~6分かけて緩徐に静脈内に注射する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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9エピソードで、本剤を60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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²⁾。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (n=5)	1	4	0	0	5
120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えない範囲で本剤の60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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³⁾。

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。

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⁴⁾。

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、凝固加速度の増強及びトロンビン産能の亢進を示した⁵⁾。

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⁶⁾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

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：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)
- 5) Nakatomi Y et al.:Thromb Res, 2010;125(5)457
- 6) 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剤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剤バイアルにしっかりと刺し込み、溶剤を薬剤バイアルに移注する。

5

バイアルをゆっくり振盪し、薬剤を完全に溶解する。

6

溶解液注入針の側面の外気導入ボタンを約5秒間押して、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

薬剤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。