


# 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

|   |
|---|
| 遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子Fc領域<br>融合タンパク質製剤<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）<br><b>イロクテイト® 静注用 250</b><br><b>イロクテイト® 静注用 500</b><br><b>イロクテイト® 静注用 750</b><br><b>イロクテイト® 静注用 1000</b><br><b>イロクテイト® 静注用 1500</b><br><b>イロクテイト® 静注用 2000</b><br><b>イロクテイト® 静注用 3000</b><br><b>イロクテイト® 静注用 4000</b><br>ELOCTATE® Intravenous 250,500,750,1000,1500,2000,3000,4000 |
|---|

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | 凍結乾燥注射剤  |
| 製剤の規制区分                         | 生物由来製品<br>処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量                           | 1バイアル中<br>イロクテイト®静注用250：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250国際単位含有<br>イロクテイト®静注用500：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）500国際単位含有<br>イロクテイト®静注用750：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）750国際単位含有<br>イロクテイト®静注用1000：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1000国際単位含有<br>イロクテイト®静注用1500：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1500国際単位含有<br>イロクテイト®静注用2000：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2000国際単位含有<br>イロクテイト®静注用3000：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）3000国際単位含有<br>イロクテイト®静注用4000：<br>エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）4000国際単位含有 |
| 一般名                             | 和名：エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）<br>洋名：Efralococog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：<br>2014年12月26日（250国際単位、500国際単位、750国際単位、1000国際単位、1500国際単位、2000国際単位、3000国際単位）<br>2018年12月12日（4000国際単位）<br>薬価基準収載年月日：<br>2015年2月24日（250国際単位、500国際単位、750国際単位、1000国際単位、1500国際単位、2000国際単位、3000国際単位）<br>2019年5月29日（4000国際単位）<br>販売開始年月日：<br>2015年3月9日（250国際単位、500国際単位、750国際単位、1000国際単位、1500国際単位、2000国際単位、3000国際単位）<br>2019年5月29日（4000国際単位）   |
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名               | 製造販売：サノフィ株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | サノフィ株式会社<br>医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ<br>SANOFI MEDICAL INFORMATION<br>医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00）<br>TEL：0120-109-905<br>医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR<br><a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a><br>   |

# 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 (<https://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て、「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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
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・使用上の制限事項…………… 2
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
  - (1) 和名…………… 4
  - (2) 洋名…………… 4
  - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
  - (1) 和名 (命名法)…………… 4
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
  - (3) ステム (stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
  - (1) 外観・性状…………… 7
  - (2) 溶解性…………… 7
  - (3) 吸湿性…………… 7
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
  - (6) 分配係数…………… 7
  - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
  - (1) 剤形の区別…………… 9
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 9
  - (3) 識別コード…………… 9
  - (4) 製剤の物性…………… 9
  - (5) その他…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 9
  - (2) 電解質等の濃度…………… 10
  - (3) 熱量…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 15
9. 溶出性…………… 15
10. 容器・包装…………… 15
  - (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…………… 15
  - (2) 包装…………… 15
  - (3) 予備容量…………… 16
  - (4) 容器の材質…………… 16
11. 別途提供される資材類…………… 16
12. その他…………… 16

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 17
3. 用法及び用量…………… 17
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 17
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 18
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 18
5. 臨床成績…………… 19
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 19
  - (2) 臨床薬理試験…………… 20
  - (3) 用量反応探索試験…………… 21
  - (4) 検証的試験…………… 21
    - 1) 有効性検証試験…………… 21
    - 2) 安全性試験…………… 21
  - (5) 患者・病態別試験…………… 26
  - (6) 治療的使用…………… 26
    - 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…………… 26
    - 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…………… 28
  - (7) その他…………… 28

## 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…………… 29
2. 薬理作用…………… 29
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 29
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 30
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 35

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 36
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 36
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 36
  - (3) 中毒域…………… 41
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 41
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 41
  - (1) 解析方法…………… 41

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| (2) 吸収速度定数                     | 41 |
| (3) 消失速度定数                     | 41 |
| (4) クリアランス                     | 41 |
| (5) 分布容積                       | 41 |
| (6) その他                        | 41 |
| 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析           | 41 |
| (1) 解析方法                       | 41 |
| (2) パラメータ変動要因                  | 42 |
| 4. 吸収                          | 42 |
| 5. 分布                          | 42 |
| (1) 血液-脳関門通過性                  | 42 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性                 | 42 |
| (3) 乳汁への移行性                    | 42 |
| (4) 髄液への移行性                    | 42 |
| (5) その他の組織への移行性                | 42 |
| (6) 血漿蛋白結合率                    | 43 |
| 6. 代謝                          | 43 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                 | 43 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 | 43 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合            | 44 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率        | 44 |
| 7. 排泄                          | 44 |
| 8. トランスポーターに関する情報              | 44 |
| 9. 透析等による除去率                   | 44 |
| 10. 特定の背景を有する患者                | 44 |
| 11. その他                        | 45 |

#### VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由          | 46 |
| 2. 禁忌内容とその理由          | 46 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 46 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 46 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由      | 46 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  | 47 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者     | 47 |
| (2) 腎機能障害患者           | 47 |
| (3) 肝機能障害患者           | 47 |
| (4) 生殖能を有する者          | 48 |
| (5) 妊婦                | 48 |
| (6) 授乳婦               | 48 |
| (7) 小児等               | 48 |
| (8) 高齢者               | 48 |
| 7. 相互作用               | 49 |
| (1) 併用禁忌とその理由         | 49 |
| (2) 併用注意とその理由         | 49 |
| 8. 副作用                | 49 |
| (1) 重大な副作用と初期症状       | 49 |
| (2) その他の副作用           | 50 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響       | 51 |
| 10. 過量投与              | 51 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 11. 適用上の注意      | 51 |
| 12. その他の注意      | 53 |
| (1) 臨床使用に基づく情報  | 53 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 53 |

#### IX. 非臨床試験に関する項目

|              |    |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験      | 54 |
| (1) 薬効薬理試験   | 54 |
| (2) 安全性薬理試験  | 54 |
| (3) その他の薬理試験 | 54 |
| 2. 毒性試験      | 54 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 54 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 54 |
| (3) 遺伝毒性試験   | 55 |
| (4) がん原性試験   | 55 |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 55 |
| (6) 局所刺激性試験  | 55 |
| (7) その他の特殊毒性 | 55 |

#### X. 管理的事項に関する項目

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                              | 56 |
| 2. 有効期間                              | 56 |
| 3. 包装状態での貯法                          | 56 |
| 4. 取扱い上の注意                           | 56 |
| 5. 患者向け資材                            | 56 |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 56 |
| 7. 国際誕生年月日                           | 56 |
| 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 | 57 |
| 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    | 57 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 57 |
| 11. 再審査期間                            | 57 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 57 |
| 13. 各種コード                            | 58 |
| 14. 保険給付上の注意                         | 58 |

#### XI. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 59 |
| 2. その他の参考文献 | 60 |

#### XII. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 61 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 63 |

#### 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 | 65 |
| (1) 粉碎                          | 65 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性        | 65 |
| 2. その他の関連資料                     | 65 |

## 略語表

| 略語                   | 英語   | 略語内容（日本語）                               |
|----------------------|--|---|
| aPTT                 | activated partial thromboplastin time  | 血漿凝固活性                                  |
| AUC <sub>inf</sub>   | AUC from zero to infinity  | 血漿中濃度時間曲線下面積                            |
| BU                   | bioanalytical report   | 分析報告書                                   |
| CL                   |  | クリアランス                                  |
| ELISA                | enzyme-linked immunosorbent assay  | 酵素免疫測定法                                 |
| FIX                  | factor IX  | 血液凝固第 IX 因子                             |
| FIXa                 | Activated factor IX  | 活性化第 IX 因子                              |
| FVII                 | Factor VII   | 活性化第 VII 因子                             |
| FVIII                | factor VIII  | 血液凝固第 VIII 因子                           |
| FVIIIa               | Activated factor VIII  | 活性化第 VIII 因子                            |
| FX                   | factor X   | 第 X 因子                                  |
| FXa                  | activated factor X   | 活性化第 X 因子                               |
| FXIa                 | activated factor XI  | XI 因子                                   |
| FcRn                 | neonatal Fc receptor   | Fc 受容体                                  |
| FIX                  | coagulation factor IX  | 血液凝固第 IX 因子                             |
| FIXa                 | activated FIX  | 活性化 FIX                                 |
| FDA                  | Food and Drug Administration   | 食品医薬品局                                  |
| HBsAg                | hepatitis B virus antigen  | B 型肝炎表面抗原                               |
| HIV                  | human immunodeficiency virus   | ヒト免疫不全ウイルス                              |
| IgG1                 | G1 human immunoglobulin G1   | ヒト免疫グロブリン G1                            |
| IU                   | International Unit   | 国際単位                                    |
| MRT                  | Mean Residence Time  | 平均滞留時間                                  |
| PK                   | Pharmacokinetic  | 薬物動態                                    |
| QoL                  | quality of life  | 生活の質                                    |
| rFIX                 | Recombinant coagulation factor IX  | 遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子                       |
| rFVIII <sub>Fc</sub> | recombinant coagulation factor VIII Fc fusion protein                                    | 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc 融合タンパク質          |
| TF                   | Tissue Factor  | 組織因子                                    |
| Time 1%              | model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 1 IU/dL above baseline | 投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に低下するまでの予測時間 |
| Time3%               | model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 3 IU/dL above baseline | 投与から FIX 活性がベースライン+3 IU/dL に低下するまでの予測時間 |
| WBCT                 | whole blood clotting time  | 全血凝固活性〔全血凝固時間〕                          |
| WFH                  | World Federation of Hemophilia   | 世界血友病連盟                                 |
| WHO                  | World Health Organization  | 世界保健機構                                  |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、血液凝固第 VIII 因子の機能的欠損を特徴とする X 染色体連鎖劣性遺伝性の凝固異常であり、主に男性に発症する。血友病 A 及び B は全世界で 46 万人が罹患していると推定され、このうち血友病 A は約 80% を占めている。世界血友病連盟（WFH）に報告されている血友病 A 患者は約 142,000 人だが、発展途上国の血友病患者の大半（約 75%）は未診断および十分な治療を受けていないとされている<sup>1), 2)</sup>。国内では平成 29 年度の血液凝固異常症全国調査により、5,326 人（男性：5,282 人、女性：44 人）の血友病 A 患者が確認されている。血友病患者の重症度は日本血栓止血学会が発行している「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」では、内因性血液凝固因子活性が 1% 未満を重症、1～5% 未満を中等症、5% 以上を軽症に分類している。

血友病は重篤かつ生命を脅かす疾患である。重症血友病患者の場合、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血が頻繁に再発し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こすほか、関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び消化管出血等の兆候及び症状が認められ、身体的並びに心理・社会的な健康状態、生活の質（QOL）に対して著しい影響を与えることが報告されている<sup>3), 4)</sup>。現在、血友病 A に対する確立された根治的治療法（遺伝子治療等）は存在せず、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法（定期的、出血時または周術期の投与）が標準的治療法とされており、その中でも血液凝固第 VIII 因子製剤の定期的な投与は、出血を未然に防ぎ、関節障害の発生を抑制し、血友病 A 患者の長期的な転帰を改善することが知られている。そのため、より投与回数を低減させた血液凝固第 VIII 因子製剤が望まれることから、長時間作用の血液凝固第 VIII 因子製剤であるイロクテイト〔一般名：エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）〕が開発された。イロクテイトは B ドメイン除去型ヒト遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子とヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域が融合した構造をもち、IgG1 の Fc 領域は neonatal Fc 受容体（FcRn）との作用を介してリソソーム分解を受けずに循環血液中に再循環されることで、血漿中消失半減期の延長に寄与している。

血友病 A 患者を対象としたイロクテイトの臨床開発計画は日米欧の規制当局<sup>\*1</sup>からの助言等によって立案され、米国、香港及びイスラエルで海外第 I/IIa 相臨床試験が実施され、その後、日本を含む 19 カ国で国際共同第 III 相臨床試験が実施された。これら 2 つの臨床試験でイロクテイトの薬物動態に加え、有効性及び安全性が評価され、本邦ではバイオジェン・ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が 2014 年 12 月に、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。なお海外では Biogen, Inc. が 2014 年 6 月に、「ELOCTATE™」の FDA の承認を取得した。また米国では 2010 年 11 月に、欧州では 2010 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

なお、2024 年 3 月に、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」について、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 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※1: 米食品医薬品局 (FDA)、欧州連合 (EU) のヒト用医薬品委員会 (CHMP)、日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)長時間作用のヒト遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤である。  
(p.5、29)
- (2)生体内の Neonatal Fc 受容体 (FcRn) との結合による再循環システムを活用することで、血漿中消失半減期は 19.0 時間を示した。(p.29、38)
- (3)3~5 日間隔 (25~65 国際単位/kg) の定期的な投与が可能である。  
患者の状態に応じ、週 1 回 (65 国際単位/kg) の投与も可能である。(p.25)
- (4)個別化<sup>※1</sup> 又は週 1 回の定期的な投与では、出血時投与に比べ年間出血回数が 76~92%減少した。(p.23)
- ※1: 投与量及び投与間隔を個別化
- (5)急性出血時の投与において、87.3%が 1 回の投与で止血可能であった。(p.24)
- (6)国際共同第 III 相臨床試験において、安全性評価対象例 164 例 (日本人 14 例を含む) 中 9 例 (5.5%) に副作用が認められた [承認時]。  
なお類薬 (他の血液凝固第 VIII 因子製剤) では、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている。(p.49)
- (7)治療歴のある患者 (血液凝固第 VIII 因子製剤の実投与日数が 150 日以上) において、インヒビターの発生は認められなかった。(p.24)
- (8)重度・重篤なアレルギー反応や血栓塞栓性事象の発現は認められなかった。(p.49)

## 3. 製品の製剤学的特性

溶解操作が簡便である。(p.12)

## 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料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先          |
|--------------------------|----|-------------------|
| RMP                      | 無  | (「I. 6. RMP」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無  | 無                 |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  | 無                 |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  | 無                 |

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

再審査申請時点の情報は、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（再審査申請資料概要）で確認してください。

### 再審査申請時点の医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1 安全性検討事項      |               |           |
|------------------|---------------|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】    | 【重要な潜在的リスク】   | 【重要な不足情報】 |
| 中和抗体（インヒビター）の発生  | ショック、アナフィラキシー | 該当なし      |
|                  | 血栓塞栓症         |           |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 |               |           |
| 該当なし             |               |           |

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要      |
|-----------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動         |
| 追加の医薬品安全性監視活動         |
| 使用成績調査                |
| 製造販売後臨床試験             |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし                  |

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|----------------|
| 通常のリスク最小化活動    |
| 追加のリスク最小化活動    |
| 該当なし           |
|                |
|                |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

※2024年3月承認条件としてのRMPの策定・実施が解除となった

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イロクテイト®静注用 250  
イロクテイト®静注用 500  
イロクテイト®静注用 750  
イロクテイト®静注用 1000  
イロクテイト®静注用 1500  
イロクテイト®静注用 2000  
イロクテイト®静注用 3000  
イロクテイト®静注用 4000

#### (2) 洋名

ELOCTATE® Intravenous 250  
ELOCTATE® Intravenous 500  
ELOCTATE® Intravenous 750  
ELOCTATE® Intravenous 1000  
ELOCTATE® Intravenous 1500  
ELOCTATE® Intravenous 2000  
ELOCTATE® Intravenous 3000  
ELOCTATE® Intravenous 4000

#### (3) 名称の由来

血漿中消失半減期が延長（Elongated）した血液凝固第 VIII 因子（Factor Eight）という意味から、イロクテイト（Eloctate）と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Efralococog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

#### (3) ステム（stem）

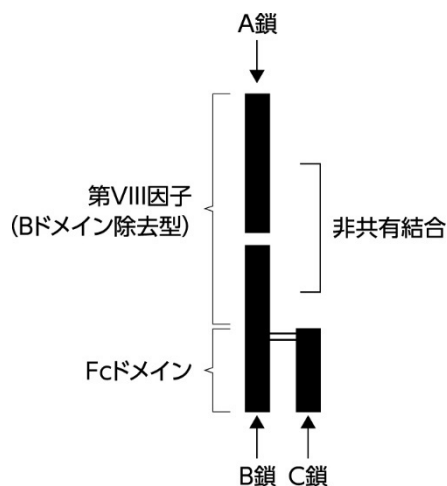
血液凝固因子：-cog

## II. 名称に関する項目

### 3. 構造式又は示性式

B ドメイン除去型ヒト血液凝固第 VIII 因子単量体にリンカー配列を介さずにヒト IgG1 の Fc 領域（ヒンジ、CH2 及び CH3 領域）二量体を融合させた遺伝子組換え融合型タンパク質であり、ヒト胎児腎臓由来細胞（HEK293 細胞）から産生される。全鎖長は 1,664 個のアミノ酸残基からなる。他方の鎖は同じ Fc 領域のみ（227 個のアミノ酸残基）からなる。翻訳後修飾のない Fc 領域融合血液凝固第 VIII 因子単鎖の理論分子量は約 191kDa であり、翻訳後修飾のない Fc 領域単鎖の理論分子量は約 26kDa である。

エフラロクトコグ アルファの模式図



### 4. 分子式及び分子量

エフラロクトコグ アルファ：C<sub>9736</sub>H<sub>14863</sub>N<sub>2591</sub>O<sub>2855</sub>S<sub>78</sub>（タンパク質部分 216,387.90）

A 鎖：C<sub>3895</sub>H<sub>5939</sub>N<sub>1029</sub>O<sub>1140</sub>S<sub>29</sub>（タンパク質部分 86,349.93）

B 鎖：C<sub>4697</sub>H<sub>7179</sub>N<sub>1259</sub>O<sub>1370</sub>S<sub>41</sub>（タンパク質部分 104,518.54）

C 鎖：C<sub>1144</sub>H<sub>1773</sub>N<sub>303</sub>O<sub>345</sub>S<sub>8</sub>（タンパク質部分 25,547.66）

### 5. 化学名(命名法)又は本質

和名：エフラロクトコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 VIII 因子(FVIII)融合糖タンパク質(分子量：約 225,000)であり、754 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、911 個のアミノ酸残基からなる B 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる C 鎖で構成される。A 鎖は FVIII の 1～743 番目及び 1638～1648 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 1～684 番目のアミノ酸は FVIII の 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 685～911 番目のアミノ酸及び C 鎖は、ヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する。エフラロクトコグ アルファは、ヒト胎児腎臓由来細胞により産生される。（JAN）

洋名：Efralocog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor VIII (VIII) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 225,000) composed of an A-chain consisting of 754 amino acid residues, a B-chain consisting of 911 amino acid residues, and a C-chain

## II. 名称に関する項目

---

consisting of 227 amino acid residues. The A-chain and amino acids at positions 1 – 684 of the B-chain correspond to amino acids at positions 1 – 743 and 1638 – 1648, and amino acids at positions 1649 – 2332 of FVIII, respectively. Amino acids at positions 685 – 911 of the B-chain and the C-chain correspond to Fc domain of human IgG1. Efralocog Alfa is produced in human embryonic kidney cells. (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

原薬コード：BIIB031、BIIB031-A

一般的名称：

(日本名) 遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子 Fc 融合タンパク質 (rFVIII-Fc)

(英名) recombinant human coagulation Factor VIII-Fc fusion protein 又は Coagulation Factor VIII (Long-Acting, Recombinant Fc Fusion Protein)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色の液

##### (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

1) 等電点：6.4（理論的等電点）

2) 浸透圧：817～1,083mOsm/kg

3) pH：6.5～7.5

4) タンパク質濃度（吸光度 280nm）：0.8～1.2mg/mL

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

エフラロクトグ アルフア（遺伝子組換え）の安定性

| 試験     | 保存条件    | 保存形態                                  | 保存期間  | 試験結果                  |
|--------|---------|---------------------------------------|-------|-----------------------|
| 長期保存試験 | -70±10℃ | ポリプロピレン製<br>スクリュウキャップ付<br>ポリカーボネート製容器 | 36カ月間 | 変化なし                  |
| 中間的試験  | -20±5℃  |                                       | 2カ月間  | 凝集体が増加し、凝固活性及び純度が低下した |
| 加速試験   | 5±3℃    |                                       | 3カ月間  | 凝集体が増加し、凝固活性が低下した     |

試験項目：性状、pH、タンパク質濃度、第VIII因子凝固活性〔比色法、aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）〕、純度試験、FcRn結合<sup>\*1</sup>

※1：長期保存試験のみ実施

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

(1) 非還元型 SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

規格：電気泳動バンドを比較するとき、標準溶液のバンドプロファイルと一致する。

(2) 血液凝固活性（比色法）

規格：力価の規格に適合する（比活性が 5,600 国際単位/mg 以上）。

##### 定量法

タンパク質濃度（紫外可視吸光度測定法：測定波長 280nm）

規格：0.8～1.2mg/mL である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる溶解液付き凍結乾燥粉末製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名              | イロクテイト®静注用   |             |             |              |              |              |              |              |
|------------------|--|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                  | 250  | 500         | 750         | 1000         | 1500         | 2000         | 3000         | 4000         |
| 有効成分<br>(1バイアル中) | エフラロクトグ アルファ（遺伝子組換え）   |             |             |              |              |              |              |              |
|                  | 250国際<br>単位  | 500国際<br>単位 | 750国際<br>単位 | 1000国<br>際単位 | 1500国<br>際単位 | 2000国<br>際単位 | 3000国<br>際単位 | 4000国<br>際単位 |
| 直接の容器            | 薬剤：10mLのガラス製バイアル<br>添付溶解液（日局注射用水3mL）：3mLのガラス製プレフィルドシリンジ            |             |             |              |              |              |              |              |
| 色・性状             | 本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。 |             |             |              |              |              |              |              |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

1) pH：6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）

2) 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.3～1.7（添付の溶解液で溶解時）

#### (5) その他

該当しない

### 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                      | イロクテイト®静注用        |     |     |      |      |      |      |      |
|--------------------------|-------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|
|                          | 250               | 500 | 750 | 1000 | 1500 | 2000 | 3000 | 4000 |
| 有効成分(1バイアル中、国際単位)        |                   |     |     |      |      |      |      |      |
| エフラロクトグ ア<br>ルファ（遺伝子組換え） | 250               | 500 | 750 | 1000 | 1500 | 2000 | 3000 | 4000 |
| 添加物(1バイアル中)              |                   |     |     |      |      |      |      |      |
| 精製白糖                     | 40mg              |     |     |      |      |      |      |      |
| 塩化ナトリウム                  | 36mg              |     |     |      |      |      |      |      |
| L-ヒスチジン                  | 3.1mg             |     |     |      |      |      |      |      |
| 塩化カルシウム水和物               | 2.4mg             |     |     |      |      |      |      |      |
| ポリソルベート20                | 0.4mg             |     |     |      |      |      |      |      |
| 添付溶解液                    | 1シリンジ中 日局 注射用水3mL |     |     |      |      |      |      |      |

本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ中に日局注射用水 3mL を含む。

## 4. 力価

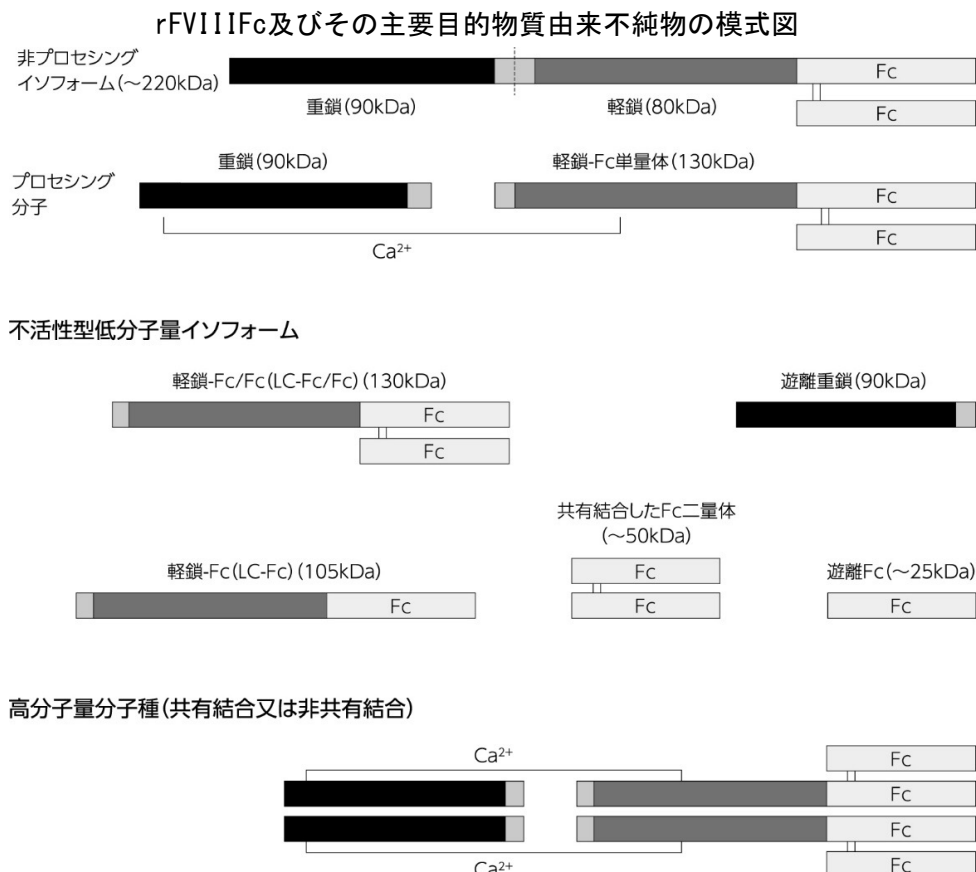
血液凝固第 VIII 因子としての凝固活性（国際単位）で表示される。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に存在する又は存在する可能性のある不純物は以下の通りである。なお、不純物レベルは製剤間でほぼ一定であり、製剤工程で顕著な増加は認められない。

### (1) 目的物質由来不純物

高分子量不純物〔主に遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc 領域融合タンパク質（rFVIII-Fc）二量体〕、低分子量不純物（主に不活性型軽鎖-Fc/Fc）、脱アミド化及び酸化物、Fc 二量体等



## IV. 製剤に関する項目

### (2) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HEK293 宿主細胞由来タンパク質 (HCP)、VIIISelect カラム浸出物、デキストラン硫酸及び Antifoam Q 等

### (3) 汚染物質

エンドトキシン及びバイオーバーデン (微生物混入物質)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

イロクテイト®静注用250、500、750、1000、1500、2000、3000及び4000の各種条件下における安定性

| 試験                   | 保存条件   | 保存形態                                    | 保存期間  | 試験結果                         |
|----------------------|--|---|-------|------------------------------|
| 長期保存試験               | 5±3℃   | ガラス製バイアル／灰色クロロブチルゴム栓及びフリップオフ付アルミニウムキャップ | 60カ月間 | 変化なし                         |
| 中間的試験                | 30±2℃／75±5%RH  |   | 24カ月間 | 水分が増加し、タンパク質濃度が低下した          |
| 加速試験                 | 40±2℃／75±5%RH  |   | 6カ月間  | 水分が顕著に増加し、タンパク質濃度及び凝固活性が低下した |
| 光安定性試験 <sup>※1</sup> | 白色蛍光ランプ120万ルクス・時以上及び近紫外蛍光ランプ200ワット・時/m <sup>2</sup> 以上 | 同上 (無包装)                                | —     | 凝集体が増加し、凝固活性及び純度が低下した        |
|                      |  | 同上 (包装)                                 | —     | 変化なし                         |

試験項目：性状 (凍結乾燥製剤、再溶解後製剤)、再溶解時間、水分、pH、タンパク質濃度、サイズ排除カラムクロマトグラフィー、非還元型SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法、Fc完全性<sup>※2,3</sup>、第VIII因子凝固活性 (比色法、aPTT)、不溶性微粒子<sup>※4</sup>、容器施栓系の完全性<sup>※2,4</sup>、エンドトキシン<sup>※2,3</sup>

※1：イロクテイト®静注用250及び3000のみ実施

※2：加速試験を除く

※3：光安定性試験を除く

※4：光安定性試験 (包装) を除く

注)イロクテイト®静注用の安定性試験結果は、イロクテイト®静注用250及び6000 (国内未承認) の安定性試験結果に基づき、ブラケットティング法を適用し保証している。

### 添付溶解液 (日局注射用水) の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件          | 保存形態              | 保存期間  | 試験結果 |
|--------|---------------|-------------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 5±3℃          | 3mLガラス製シリンジ (横倒し) | 60カ月間 | 変化なし |
| 中間的試験  | 30±2℃／65±5%RH |                   | 60カ月間 | 変化なし |
| 加速試験   | 40±2℃／75±5%RH |                   | 6カ月間  | 変化なし |

試験項目：性状、純度試験 (過マンガン酸カリウム還元性物質)、導電率、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験

## IV. 製剤に関する項目

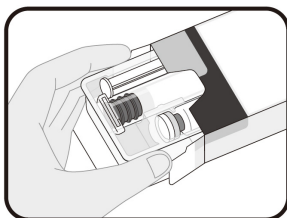
### 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を調製する際には、以下の手順に従って行う。

#### 〔溶解操作方法〕

・この薬を下図の要領で準備し、ゆっくりと静脈内に注射します。

#### 1. 製剤バイアルの準備



**1** 紙箱を開封し、プラスチックトレイを引き出します

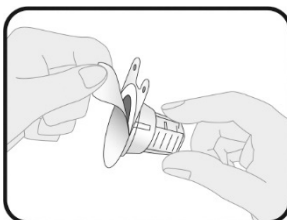
冷蔵庫で保存していた場合、室温に戻してください。



**2** 製剤バイアルのキャップを外し、ゴム栓をアルコール綿で消毒する

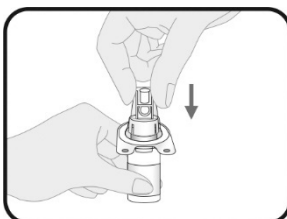
消毒後は、ゴム栓に触らないでください。

#### 2. バイアルアダプターを取り付ける



**3** バイアルアダプターを準備する

トレイのラベルを剥がします。その際バイアルアダプターの針には触れないようにしてください。

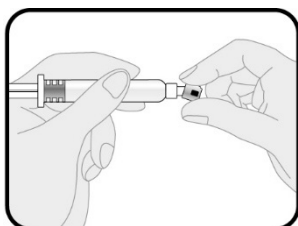
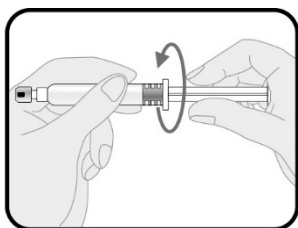


**4** バイアルアダプターを製剤バイアルに取り付ける

トレイにいれたままアダプターを製剤バイアルにしっかりと差し込み取り付けてください。

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射筒にプランジャーロッドを取り付ける



#### 5 プランジャーロッドを注射筒に取り付ける

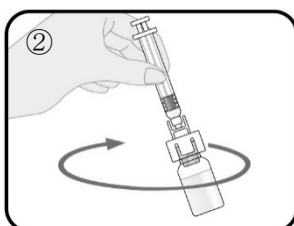
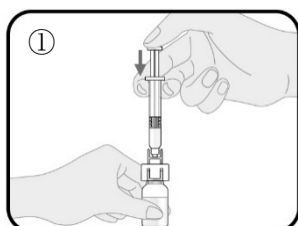
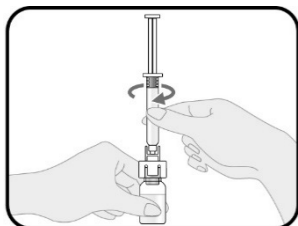
注射筒のゴム栓に、プランジャーロッドを時計回りに回してしっかり取り付ける。

プランジャーロッドが少し重たくなるまで回すのが目安。

#### 6 注射筒のキャップを取り外す

注射筒の先端のキャップを左右に折って、取り外す。

### 4. イロクテイト静注用の溶解



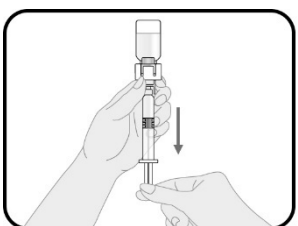
#### 7 注射筒とバイアルアダプターを接続する

注射筒の先端をバイアルアダプターに差し込み、時計回りに回しながら接続する。

#### 8 溶解液を製剤バイアルに入れ、薬を溶解する

① プランジャーロッドをゆっくり押しながら、溶解液をすべて製剤バイアルに移す。

② 製剤バイアルをゆっくりと円を描くように 1~2 分間回し、薬を完全に溶解する。



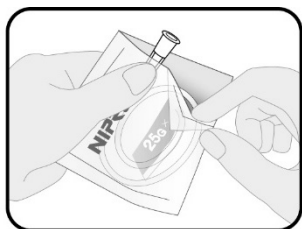
#### 9 製剤バイアル内の薬液を注射筒に移行する

製剤が完全に溶解したらバイアルを逆さにし、プランジャーロッドをゆっくり引いて、バイアル内の薬液を完全に注射筒に移行する。

プランジャーロッドを引きはじめたら、途中で薬液を製剤バイアル内に戻さないでください。

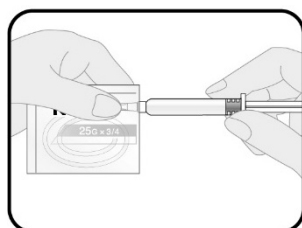
## IV. 製剤に関する項目

### 5. 注射筒に翼付針を取り付ける



#### 10 翼付針を取り出す

翼付針の接続部分を切り口側によせ、袋を開けて接続部分を取り出す。



#### 11 翼付針と注射筒を接続する

注射筒を反時計回りに回し、バイアルアダプターから取り外す。注射筒に翼付針を取り付ける。

### 6. 薬液の注射

以上で注射の準備ができました。

- ・主治医から指示された方法で注射してください。
- ・数分かけて、ゆっくりと注入してください。

### 7. 廃棄

- ・使用後は、医療機関の指示に従い危険のないように廃棄してください。

なお、薬液は室温（30℃まで）で6時間保存することができる。

〔「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意〕の項参照

### 溶解後の安定性

本剤の添付溶解液（日局注射用水）3mLで溶解後、室温下（30±2℃/75±5%RH）で6時間保存したとき、変化はみられなかった。

白色蛍光ランプを用いた室内光想定条件下及び近紫外可視光フォトチャンバーを用いた室外太陽光想定条件下において、21℃または30±2℃で6時間保存したとき、室内光想定条件下では変化はみられなかったが、室外光想定条件下では、対照試料と比較してわずかに総凝集体量の増加が観察された。なおこの結果から、再溶解製剤は30℃で6時間安定であることを確認した。

#### 使用時（再溶解後）安定性試験（イロクテイト®静注用250及び3000）

| 保存条件  | 保存形態  | 保存期間 | 試験結果   |
|---|---|------|--|
| 30±2℃/75±5%RH   | ガラス製バイアル/<br>ガラス製希釈用シリンジ<br>/ポリプロピレン製プール用シリンジ | 6時間  | 変化なし   |
| 室内光想定：21℃（白色蛍光ランプ3726ルクス・時）<br>太陽光想定：30±2℃（近紫外可視光フォトチャンバー60060ルクス・時及びワット・時/m <sup>2</sup> ） | ガラス製バイアル/<br>アルミホイル包装ガラス製バイアル                 | 6時間  | 室内光想定条件下では変化なし<br>太陽光想定条件下では、対照試料と比較してわずかに総凝集体量が増加 |

試験項目：性状、pH、タンパク質濃度、Fc完全性、サイズ排除カラムクロマトグラフィー、第VIII因子凝固活性（比色法）

## IV. 製剤に関する項目

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照  
また、7種類の力価の違いを表すために7色のフリップオフキャップを用いている。

| 販売名            | フリップオフキャップの色 |
|----------------|--------------|
| イロクテイト®静注用250  | 黄            |
| イロクテイト®静注用500  | 赤            |
| イロクテイト®静注用750  | ダークレッド       |
| イロクテイト®静注用1000 | 緑            |
| イロクテイト®静注用1500 | ダークグリーン      |
| イロクテイト®静注用2000 | ロイヤルブルー      |
| イロクテイト®静注用3000 | ダークグレイ       |
| イロクテイト®静注用4000 | オレンジ         |

#### (2) 包装

250 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

500 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

750 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

1000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

1500 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

2000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

3000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

4000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（注射用水 3mL）×1 シリンジ付き]

## IV. 製剤に関する項目

---

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

|       | 容器         | 材質              |
|-------|------------|-----------------|
| 本剤    | バイアル       | ホウケイ酸ガラス        |
|       | ゴム栓        | クロロブチルゴム        |
|       | フリップオフキャップ | アルミニウム及びポリプロピレン |
| 添付溶解液 | 注射筒（シリンジ）  | ホウケイ酸ガラス        |
|       | ゴム栓        | ブロモブチルゴム        |
|       | チップキャップ    | ブロモブチルゴム        |
|       | ルアーロック     | ポリカーボネート        |
|       | 開封防止付キャップ  | ポリプロピレン         |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

＜効能又は効果の設定理由＞

現在、血友病 A の標準的な治療法は、血液凝固第 VIII 因子製剤による補充療法により出血を抑制することであり、本剤はアルブミンを含むヒト及び動物由来成分を全く添加しないで精製・製剤化された、血液凝固第 VIII 因子製剤である。

一般的に「血友病」とは X 染色体連鎖劣性遺伝による先天性の凝固異常症を指すが、血友病 A 患者には先天性の患者に加え、インヒビター力価が低く、かつ血漿中血液凝固第 VIII 因子活性が検出される後天性血友病 A 患者も想定されている。当該患者の治療方針については、先天性の患者と同じ血液凝固第 VIII 因子製剤によるものであるため、本剤の有効性は先天性のみならず後天性の患者にも同様に期待できると考えられる。

そのため、本剤の効能又は効果は「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」と設定した。

### 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

#### 6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、1回体重1kg 当たり10～30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、1日目に体重1kg 当たり25国際単位、4日目に体重1 kg 当たり50国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は1回体重1kg 当たり25～65 国際単位、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節する。週1回の投与を行う場合は、体重1 kg 当たり65国際単位を投与する。

(解説)

本剤の投与速度に関しては、注射部位疼痛等の注射部位反応が発現しないよう、数分かけて緩徐な投与を促す輸注速度を記載した。

本剤は、他の血液凝固第 VIII 因子製剤に比べて半減期が長いことが示されている。定期的に投与する場合の本剤の用法・用量における初回用量は、国際共同第 III 相臨床試験の結果に基づき設定した。しかし本剤を含む血液凝固第 VIII 因子製剤では、薬物動態における個人差の存在が認められていることから、個々の患者に応じた用量調整、並びに投与間隔の決定を行うよう一般的な注意事項として設定した。

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

上記の解説参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg 当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第VIII因子レベルが2%（2国際単位/dL）上昇することが見込まれる。

個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 (国際単位)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第VIII因子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)}}{\text{国際単位/dL}} \times 0.5 \left[ \frac{\text{(国際単位/kg)}}{\text{(国際単位/dL)}} \right]$$

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VIII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。 [8.3 参照]

#### 急性出血時における投与量及び投与間隔の目安

[16.1.1、16.1.2 参照]

| 出血の程度   | 必要な血液凝固第VIII因子レベル(%又は国際単位/dL) | 投与量 (国際単位/kg) 及び投与頻度 (時間)                       |
|---|-------------------------------|---|
| 軽度及び中等度<br>例: 関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血 (腸腰筋除く)、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血 | 40～60                         | 20～30国際単位/kg<br>出血所見が認められる場合、24～48時間毎に追加投与すること。 |
| 重度<br>例: 生命を脅かす出血   | 80～100                        | 40～50国際単位/kg<br>出血所見が認められる場合、12～24時間毎に追加投与すること。 |

#### 周術期における投与量及び投与間隔の目安

[16.1.1、16.1.2 参照]

| 手術の種類                     | 必要な初回血液凝固第VIII因子レベル(%又は国際単位/dL) | 投与量 (国際単位/kg) 及び投与頻度 (時間)  |
|---------------------------|---------------------------------|--|
| 小手術<br>(合併症のない抜歯を含む)      | 50～80                           | 25～40国際単位/kg<br>通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24時間毎に追加投与を行う。  |
| 大手術<br>(腹腔内手術、人工関節置換術を含む) | 80～120                          | 初回投与40～60国際単位/kg<br>初回投与後、目標とする血液凝固第VIII因子レベルを維持できるように、8～24時間後、及び24時間毎に40～50国際単位/kgの追加投与を考慮すること。 |

7.3 定期的に投与する場合、3～5日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週1回の投与を行うこともできる。 [17.1.1 参照]

## V. 治療に関する項目

(解説)

- 7.1 本剤を含む血液凝固第 VIII 因子製剤の臨床効果及び薬物動態は個々の患者で異なるため、個々の患者に応じた適正な投与量を算出し、必要量を投与することを推奨していることから、一般的な注意事項として設定した。
- 本剤の投与量は、既存の血液凝固第 VIII 因子製剤とは異なる可能性があり、患者の第 VIII 因子レベル等を測定した上で、上述の計算式によって求められる。
- 7.2 患者の重症度や出血部位、手術部位等に基づき、急性出血時や周術期において必要な血液凝固第 VIII 因子活性レベルを設定し、上述の投与量から本剤の投与量を算出するよう、一般的な注意事項として設定した。
- 7.3 本剤の国際共同第 III 相臨床試験に基づき、患者の状態に応じて週 1 回の投与も行うことができることから、一般的な注意事項として設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

| 区分   | Phase〔試験番号等〕   | 試験概要 (対象)  | 評価項目                         |
|------|--|--|------------------------------|
| 評価資料 | 海外第I/IIa相<br>〔998HA101試験〕                                  | 多施設共同非盲検用量漸増試験<br>(治療歴のある12歳以上の外国人先天性重症血友病A男性患者16例) <sup>※1</sup>  | 薬物動態<br>(単回投与)<br>安全性        |
|      | 国際共同第III相 (日本を含む)<br>〔997HA301試験：A-LONG試験〕                 | 多施設共同非盲検一部無作為化試験<br>(治療歴のある12歳以上の日本人及び外国人先天性重症血友病A男性患者165例 <sup>※2</sup> ：日本人14例含む)                      | 薬物動態<br>(反復投与)<br>有効性<br>安全性 |
| 参考資料 | 海外第III相<br>〔8HA02PED試験〕<br>(試験継続中) <sup>※3</sup>           | 多施設共同非盲検試験<br>(治療歴のある12歳未満の外国人先天性重症血友病A男児患者52例 <sup>※4</sup> )   | 薬物動態<br>(反復投与)<br>安全性        |
|      | 国際共同第III相 (日本を含む)<br>〔8HA01EXT試験〕<br>(試験継続中) <sup>※5</sup> | 多施設共同非盲検長期投与試験<br>(997HA301試験、8HA02PED試験又は本剤を投与する他の第III相臨床試験を完了した日本人及び外国人先天性重症血友病A患者150例 <sup>※4</sup> ) | 安全性 (120日安全性報告のみ)            |

※1：試験薬として凍結液剤を使用した

※2：本剤投与患者数は164例である

※3：試験は継続中であり、本剤の有効性及び安全性についても評価する (結果はまだ得られていない)

※4：2013年2月時点の登録患者数を示す

※5：試験は継続中であり、本剤の有効性についても評価する (結果はまだ得られていない)

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験（外国人のデータ）<sup>8)</sup>

治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者16例を対象に本剤25又は65国際単位/kg<sup>\*1</sup>を単回投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は65国際単位/kg投与で2例23件に認められたが、いずれも軽度で治療を要せずに1日で回復しており、本剤の忍容性は良好であった。

|                  |  |
|------------------|--|
| 試験デザイン<br>〔試験番号〕 | 海外第I/IIa相臨床試験（多施設共同非盲検用量漸増試験）<br>〔998HA101試験〕  |
| 目的               | 主要目的：本剤25又は65国際単位/kg <sup>*1</sup> を単回投与した際の安全性を評価する<br>副次目的：本剤25又は65国際単位/kg <sup>*1</sup> を単回投与した際の薬物動態パラメータ及び血液凝固第VIII因子の薬力学的活性を評価する   |
| 対象               | 治療歴のある12歳以上の外国人先天性重症血友病A男性患者16例  |
| 主な登録基準           | 1. 12歳以上かつ体重40kg以上の重症血友病A男性患者（内因性血液凝固第VIII因子活性<1%）<br>2. これまでに他の血液凝固第VIII因子製剤の実投与日数が100日以上<br>3. 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$<br>4. 国際標準化プロトロンビン時間比（INR） $\leq 1.3$ （検査実施施設の基準範囲内）<br>5. 過去1年以内の検査でヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が陽性の場合、CD4細胞数 $\geq 200/\text{mm}^3$  |
| 主な除外基準           | 1. マウス又はハムスタータンパク質に対する過敏症がある<br>2. 現在又は過去に、インヒビターを検出（インヒビター検出の家族歴は不問）<br>3. 腎機能異常（血清クレアチニン値 $> 2.0\text{mg/dL}$ ）<br>4. AST又はALTが基準範囲の5倍超<br>5. 血友病A以外の遺伝性又は後天性の血液凝固異常症と診断（例：von Willebrand病）<br>6. スクリーニング前30日以内に、活動性の細菌又はウイルス感染を有する（肝炎又はHIV感染を除く）<br>7. 現在又は過去に、モノクローナル抗体又はFc領域融合タンパク質製剤による治療歴<br>8. 止血に影響する薬剤を服用中（例：アセチルサリチル酸、イブプロフェン）<br>9. 免疫抑制剤（例：全身性コルチコステロイド）で治療中〔Highly active anti-retroviral (HAART) 療法は可〕<br>10. スクリーニング前30日以内に、ワクチン投与 |
| 試験方法             | 本剤（凍結液剤）25又は65国際単位/kg <sup>*1</sup> を約10分間かけて単回投与して、28日間観察した。25国際単位/kgは6例、65国際単位/kgは10例が投与された。   |
| 評価項目             | 主要評価項目：<br>安全性：理学的検査、バイタルサイン、臨床検査値、有害事象、出血事象、インヒビターの発生及び抗rFVIII <sub>2</sub> 抗体発現  |
| 結果               | 薬物動態<br>〔「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照〕<br>安全性<br>本剤を投与された16例中11例44件に有害事象が認められた。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は65国際単位/kg投与2例で23件認められたが、いずれも軽度で治療を要せずに1日で回復した。2例ともに発現したのは筋肉痛及び頭痛であった。なお、試験期間を通じてインヒビター及び抗rFVIII <sub>2</sub> 抗体は検出されなかった。  |

## V. 治療に関する項目

※1：本剤の承認された用法及び用量は次の通りである。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。

通常、1回体重1kg当たり10～30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、1日目に体重1kg当たり25国際単位、4日目に体重1kg当たり50国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は1回体重1kg当たり25～65国際単位、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節する。週1回の投与を行う場合は、体重1kg当たり65国際単位を投与する。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験（日本人及び外国人のデータ）<sup>5), 6), 7)</sup>

治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者165例（本剤投与：164例）を対象に本剤の安全性及び有効性等を3群で検討した。その結果、146例（89.0%）が26週以上の本剤投与を受け、111例（67.7%）は実投与日数が50日以上であった。

【実施国】日本、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、香港、インド、イスラエル、イタリア、ニュージーランド、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国（19カ国）

|                  |  |
|------------------|--|
| 試験デザイン<br>〔試験番号〕 | 国際共同第III相臨床試験〔多施設共同非盲検一部無作為化試験（日本を含む）〕<br>〔997HA301試験：A-LONG試験〕  |
| 目的               | <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての投与群（個別化群、週1回群又は出血時群）及び周術期サブグループでの本剤の安全性及び忍容性を評価する</li> <li>すべての投与群（個別化群、週1回群又は出血時群）及び周術期サブグループでの本剤の有効性を評価する</li> </ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の薬物動態プロファイルを評価し、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）と比較評価する</li> <li>次の項目に必要な投与量及び投与間隔の範囲を評価する           <ol style="list-style-type: none"> <li>個別化群又は週1回群における出血傾向の抑制</li> <li>周術期サブグループにおける止血の維持</li> <li>出血時群、個別化群又は週1回群での出血治療</li> </ol> </li> </ul> |
| 対象               | 治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者165例（日本人14例含む）  |
| 主な登録基準           | <ol style="list-style-type: none"> <li>12歳以上かつ体重40kg以上の重症血友病A男性患者（内因性血液凝固第VIII因子活性&lt;1%）</li> <li>これまでに他の血液凝固第VIII因子製剤の実投与日数が150日以上</li> <li>2回連続した検査でインヒビター活性が検出されず、かつ血液凝固第VIII因子製剤投与に対する反応低下を示す臨床症状が認められない</li> <li>過去12週間以内に出血事象又は血液凝固第VIII因子製剤投与歴</li> <li>〔個別化群に参加する場合〕現在他の血液凝固第VIII因子製剤を週2回以上定期的に投与している又は出血時投与で前12ヵ月間に12回以上の出血が認められた</li> </ol>   |

## V. 治療に関する項目

|               |  |
|---------------|--|
|               | <p>6. [週1回群又は出血時群に参加する場合] 現在他の血液凝固第VIII因子製剤による出血時投与を行っており、前12ヵ月間に12回以上の出血が認められた</p> <p>7. 血小板数<math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></p> <p>8. (HIV抗体陽性の場合) CD4リンパ球数<math>&gt; 200/\text{mm}^3</math>、ウイルス量<math>&lt; 400</math>コピー/mL</p>  |
| <p>主な除外基準</p> | <p>1. 検出可能なインヒビターが認められている又はその既往 [インヒビターの家族歴は問わない。インヒビター陽性はインヒビター値<math>\geq 0.6\text{BU/mL}</math> (ただし、カットオフ値<math>0.7\sim 1.0\text{BU/mL}</math>の検査センターではその数値)]</p> <p>2. 血友病A以外の血液凝固異常がある</p> <p>3. 血液凝固第VIII因子製剤又は静注免疫グロブリン製剤投与に伴う過敏症又はアナフィラキシーの病歴</p> <p>4. [逐次的薬物動態サブグループに参加する場合] マウス又はハムスターのタンパク質に対する過敏症</p> <p>5. アセチルサリチル酸 (アスピリン) 又はイブプロフェンを服用中、又は必要となる可能性がある</p> <p>6. 投与開始0日目 (薬物動態評価) 前12週間以内に免疫抑制剤による全身治療歴 [リバビリン、C型肝炎ウイルス治療薬、HIV治療薬、ステロイド剤 (パルス療法2回/7日、<math>\leq 1\text{mg/kg}</math>) 又は吸入ステロイド剤は除く]</p> <p>7. 過去8週間以内に大手術を受けた</p> <p>8. スポーツや激しい身体活動を行う際の追加の血液凝固第VIII因子補充療法を控えることができない又は控えることを望まない</p> <p>9. 腎機能異常 (血清クレアチニン<math>&gt; 2.0\text{mg/dL}</math>)</p> <p>10. AST又はALTが正常値上限の5倍超</p> <p>11. 血清ビリルビンが正常値上限の3倍超</p>  |
| <p>試験方法</p>   | <p>3つの投与群を設定し、登録前に定期的な投与を受けていた患者は個別化群に、出血時投与を受けていた患者は個別化群の選択も可能であるが、患者が個別化群を選択しない場合は週1回群又は出血時群に無作為に割り付けた。また、試験中に大手術を要する患者は周術期の補充療法サブグループへの組み入れを考慮した。</p> <p><b>個別化した定期的な投与群 (個別化群)</b><br/>         投与開始1日目に本剤25国際単位/kgを、4日目に本剤50国際単位/kgを投与又は自己投与<sup>※1</sup>した。その後、薬物動態の評価結果に基づき、血液凝固第VIII因子活性のトラフ値が1~3%以上に維持されるように、本剤25~65国際単位/kgを3~5日毎に、実投与日数が50日になるまで又は<math>28\pm 2\sim 52\pm 2</math>週間投与した。</p> <p><b>週1回の定期的な投与群 (週1回群)</b><br/>         本剤65国際単位/kgを7日毎に、実投与日数が50日になるまで又は<math>28\pm 2\sim 52\pm 2</math>週間投与又は自己投与<sup>※1</sup>した。</p> <p><b>出血時投与群 (出血時群)</b><br/>         本剤50国際単位/kgを単回投与し、その後は出血治療として、重症度に応じて10~50国際単位/kgを実投与日数が50日になるまで又は<math>28\pm 2\sim 52\pm 2</math>週間投与した。</p> <p><b>周術期の補充療法サブグループ (周術期サブグループ)</b><br/>         本剤10~50国際単位/kgを単回投与した。</p> <p>いずれの投与群も、継続試験に参加しない場合は、本剤の最終投与から<math>30\pm 7</math>日後に電話で追跡調査を実施した。</p> <p>※1: 自己投与は、患者の快適性によって決定された注入速度で、数分間かけて本剤を注射した。</p> |

## V. 治療に関する項目

| <p>評価項目</p>             | <p>主要評価項目</p> <p>有効性：<br/>年間出血回数（自然出血及び外傷性出血）における個別化群と出血時群の比較、主要薬物動態パラメータ〔血液凝固第VIII因子活性による評価：凝固一段法に基づく用量補正AUC（DNAUC）、半減期（<math>t_{1/2}</math>）、平均滞留時間（MRT）、クリアランス（CL）及び上昇値〕</p> <p>安全性及び忍容性：<br/>身体所見及びバイタルサインのベースラインからの臨床的に重要な変化、臨床的に有意な臨床検査値の異常を含む有害事象の発現頻度、ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定に基づくインヒビター発生頻度</p> <p>副次評価項目</p> <p>年間出血回数（自然出血及び外傷性出血）における週1回群と出血時群の比較、急性出血における本剤投与に対する患者の反応の、出血反応スケールを使用した患者による評価、急性出血における医療機関での本剤投与に対する患者の反応の、出血反応スケールを使用した治験担当医師による評価、患者1例当たりの自然出血（関節、軟部組織、筋肉）の年間回数、患者1例当たりの関節出血（自然出血及び外傷性出血）の年間回数、止血（関節、軟部組織、筋肉）に要した本剤の投与回数及び1回投与量、患者1例当たりの本剤の年間投与量、最後の本剤投与から出血までの時間、薬物動態／薬力学的評価の追加パラメータ〔発色合成基質法に基づくDNAUC、<math>t_{1/2}</math>、MRT、CL及び上昇値に加え、分布容積（<math>V_d</math>）、最高活性到達時間（<math>T_{max}</math>）並びに凝固一段法と発色合成基質法の両方に基づく血液凝固第VIII因子活性の上昇値等〕、小児／保護者向け血友病HRQOL調査票（Haemo-QOL: 13～16歳対象）又は成人向け血友病HRQOL調査票（HaemA-QOL: 17歳以上対象）を用いた生活の質（QOL）〔周術期サブグループ〕</p> <p>本剤を用いた手術に対する患者の反応の、出血反応スケールを使用した治験担当医師及び外科医による評価、手術期間に止血維持に要した本剤の投与回数及び1回投与量、手術中の推定失血量、手術中に要した成分輸血の回数及び種類</p>                           |                            |                      |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |
|-------------------------|--|----------------------------|----------------------|--|----------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|---|------|--------|--------|---|
| <p>結果</p>               | <p>有効性主要／副次評価項目：<br/><b>年間出血回数〔定期的な投与群〔個別化群及び週1回群〕と出血時群の比較〕</b><br/>年間出血回数は、出血時群と比較して、個別化群では92%、週1回群では76%減少した。投与期間の中央値は30.5週間（範囲：&lt;1～54週間）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>年間出血回数の比較</b></p> <table border="1" data-bbox="472 1563 1430 1937"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">定期的な投与</th> <th rowspan="2">出血時群<br/>(n=23)</th> </tr> <tr> <th>個別化群<br/>(n=117) ※2</th> <th>週1回群<br/>(n=23) ※3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間出血回数※4<br/>(95%信頼区間)</td> <td>2.9<br/>(2.3, 3.7)</td> <td>8.9<br/>(5.5, 14.5)</td> <td>37.3<br/>(24.0, 57.7)</td> </tr> <tr> <td>群間比〔減少率〕※5<br/>(95%信頼区間)</td> <td>0.08 [92%]<br/>(0.05, 0.13)</td> <td>0.24 [76%]<br/>(0.12, 0.46)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値※5</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>※2：ルリオクトグ アルファのみを投与して中止した1例を除いた117例で評価<br/>         ※3：薬物動態測定後に中止した1例を除いた23例で評価<br/>         ※4：投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデルにより推定<br/>         ※5：個別化群対出血時群、及び週1回群対出血時群で比較</p> |                            | 定期的な投与               |  | 出血時群<br>(n=23) | 個別化群<br>(n=117) ※2 | 週1回群<br>(n=23) ※3 | 年間出血回数※4<br>(95%信頼区間) | 2.9<br>(2.3, 3.7) | 8.9<br>(5.5, 14.5) | 37.3<br>(24.0, 57.7) | 群間比〔減少率〕※5<br>(95%信頼区間) | 0.08 [92%]<br>(0.05, 0.13) | 0.24 [76%]<br>(0.12, 0.46) | — | p値※5 | <0.001 | <0.001 | — |
|                         | 定期的な投与   |                            | 出血時群<br>(n=23)       |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |
|                         | 個別化群<br>(n=117) ※2   | 週1回群<br>(n=23) ※3          |                      |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |
| 年間出血回数※4<br>(95%信頼区間)   | 2.9<br>(2.3, 3.7)  | 8.9<br>(5.5, 14.5)         | 37.3<br>(24.0, 57.7) |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |
| 群間比〔減少率〕※5<br>(95%信頼区間) | 0.08 [92%]<br>(0.05, 0.13)   | 0.24 [76%]<br>(0.12, 0.46) | —                    |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |
| p値※5                    | <0.001   | <0.001                     | —                    |  |                |                    |                   |                       |                   |                    |                      |                         |                            |                            |   |      |        |        |   |

## V. 治療に関する項目

有効性副次評価項目：

### 止血に要した本剤の投与回数及び1回投与量

本剤の有効性評価対象例163例において、計757件の新規出血が認められた。757件の出血のうち97.8% (740/757件) が、本剤1回又は2回の投与により止血した。

### 急性出血における本剤投与に対する反応の、出血反応スケールを使用した患者による評価

本剤の1回目の投与に対する反応の患者による評価は、78.1%で非常に良い又は良いであった。

### 本剤を用いた手術に対する患者の反応の、出血反応スケールを使用した治験担当医師及び外科医による評価

試験期間中に9例9件の大手術が実施された。本剤の止血効果は、大手術9件中8件は著効、1件は有効と評価された。

#### 本剤の出血コントロールに関するデータの概要

| 総出血回数                         | 757                     |             |
|-------------------------------|-------------------------|-------------|
| 止血に要した本剤の投与回数                 | 1回                      | 661 (87.3%) |
|                               | 2回                      | 79 (10.4%)  |
|                               | 3回                      | 13 (1.7%)   |
|                               | 4回以上                    | 4 (0.5%)    |
| 出血治療での本剤の1回投与量 (国際単位/kg) ※5,6 | 27.35<br>(22.73, 32.71) |             |
| 出血治療での本剤の総投与量 (国際単位/kg) ※5,6  | 28.23<br>(23.26, 46.88) |             |
| 本剤の1回目の投与に対する反応の患者による評価※7     | 非常に良い又は良い               | 582 (78.1%) |
|                               | 非常に良い                   | 224 (30.1%) |
|                               | 良い                      | 358 (48.1%) |
|                               | 部分的に効果あり                | 158 (21.2%) |
|                               | 無効                      | 5 (0.7%)    |

※5：中央値 (第1四分位点、第3四分位点)

※6：評価対象出血回数755件

※7：評価対象出血回数745件

安全性主要評価項目：

### 副作用の発現頻度

本剤を投与された安全性評価対象例 164 例 (日本人 14 例を含む) 中 9 例 (5.5%) に副作用が認められたが、重篤な副作用はなかった。主な副作用は、倦怠感 2 例 (1.2%) 及び関節痛 2 例 (1.2%) 等であった。なお、試験期間を通じて全例にインヒビター発生、重篤な血栓性事象、アナフィラキシー及び重篤な過敏症は報告されなかった。

**参考：日本人データ** [14例 (個別化群：10例、週1回群：3例、出血時群：1例)]

14例中13例が試験を完了した。大手術を受けた患者はいなかった。試験期間中、計38回の出血が発現したが、このうち89.5% (34/38件) は1回の本剤投与で止血可能であった。また、定期的な投与における年間出血回数 (中央値) は、個別化群で3.56回、週1回群で4.34回であった。なお、14例中9例に有害事象が認められ、そのうち本剤との因果関係が否定されない有害事象は2例 (徐脈等) であった。

## V. 治療に関する項目

### 各群の概要

| 群      |                 | 概要   |
|--------|-----------------|--|
| 定期的な投与 | 個別化群 (n=118)    | 週の1日目に25国際単位/kg、4日目に50国際単位/kgを投与し、その後用量(25~65国際単位/kg)及び投与間隔(3~5日毎)を個別化 <sup>※1</sup> |
|        | 週1回群 (n=24)     | 本剤65国際単位/kgを7日毎に投与   |
| 出血時投与  | 出血時群 (n=23)     | 初回投与として本剤50国際単位/kgを投与し、その後は急性出血時の治療として、出血の重症度に応じて10~50国際単位/kgを投与                     |
| 周術期の投与 | 周術期サブグループ (n=9) | 試験期間中に大手術を実施予定の患者を登録し、10~50国際単位/kgを投与  |

※1: トラフ値がベースラインを1~3%上回る、又投与7週目以降は直近の8週間以内に2回以上の中等度又は重度の自然出血があった場合はそれ以上のトラフ値を維持できるように、個別に投与量及び投与間隔を適宜調整する

### ①定期的な投与に関する有効性

本剤の定期的な投与群(個別化群及び週1回群)における年間出血回数は以下の通りであり、出血時投与群と比較して、年間出血回数が減少した。

#### 治療群別の年間出血回数

|  | 定期的な投与                     |                           | 出血時群 (n=23)          |
|--|----------------------------|---------------------------|----------------------|
|  | 個別化群 (n=117) <sup>※2</sup> | 週1回群 (n=23) <sup>※3</sup> |                      |
| 年間出血回数 <sup>※4</sup><br>(95%信頼区間)          | 2.9<br>(2.3, 3.7)          | 8.9<br>(5.5, 14.5)        | 37.3<br>(24.0, 57.7) |
| 年間出血回数の群間比(減少率) <sup>※4</sup><br>(95%信頼区間) | 0.08<br>(0.05, 0.13)       | 0.24<br>(0.12, 0.46)      | —                    |

※2: 本剤投与例数

※3: 薬物動態を評価した後中止した1例を除いた23例で評価

※4: 投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

### ②急性出血の止血効果

本剤の有効性評価対象例 163 例において、計 757 件の新規出血が認められた。757 件の出血のうち 97.8% (740/757 件) が、本剤 1 回又は 2 回の投与により止血した。また本剤の初回投与に対する反応を評価した 745 件の出血のうち、効果が著効又は有効と患者により評価されたのは 78.1% (582/745 件) であった。

### ③周術期の止血効果

9 例の患者において、9 件の大手術が実施された。すべての大手術において、止血効果は医師により著効又は有効と評価された。

## V. 治療に関する項目

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考>

**国際共同第 III 相臨床試験 [997HA301 試験 : A-LONG 試験]** (日本人及び外国人のデータ)<sup>6)</sup>  
本試験において、12～17 歳の年齢層には 13 例 (個別化群 : 11 例、週 1 回群 : 0 例、出血時群 : 2 例) の患者が含まれていた。12～17 歳の年齢層での年間出血回数の中央値 (平均値) は個別化群及び出血時群でそれぞれ 1.92 回 (2.63 回) 及び 28.85 回 (28.85 回) であり、18～64 歳の年齢層では個別化群、週 1 回群及び出血時群でそれぞれ 1.44 回 (2.88 回)、3.59 回 (8.81 回) 及び 33.57 回 (38.03 回) であった。

**海外第 III 相臨床試験 [8HA02PED 試験]** (外国人のデータ)<sup>9)</sup>

治療歴のある 12 歳未満の先天性重症血友病 A 男児患者を対象に、本剤の安全性、薬物効能及び有効性を検討することを目的とした臨床試験を実施している (試験継続中)。

### (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

##### 【安全性検討事項】

中和抗体 (インヒビター) の発生、ショック、アナフィラキシー

##### 【目的】

日常診療 (長期使用を含む) における本剤の安全性及び有効性について確認し、特定使用調査又は製造販売後臨床試験の実施の必要があるか検討する。

##### 【実施計画】

・実施期間 : 販売開始から 6 年間

登録期間 : 既治療例 1 年間 未治療例 4 年間

観察期間 : 既治療例 1 年間 未治療例 2 年間

・目標症例数 : 既治療例 100 例 未治療例 20 例

・対象患者 : 本調査の実施を受託した医療機関において販売開始日以降に本剤の投与を受けた既治療の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者、およびすべての未治療の血液凝固第 VIII 因子欠乏患者

・実施方法 : 中央登録方式

・調査項目

- (1) 患者背景 (重症度、血液凝固第 VIII 因子インヒビターの有無、既往歴・合併症等)
- (2) 本剤の投与状況
- (3) 併用薬・併用療法
- (4) 手術情報
- (5) 臨床検査 (血液凝固第 VIII 因子レベルのモニタリング、血液凝固第 VIII 因子インヒビターの発生も含む)

## V. 治療に関する項目

(6) 有害事象（ショック、アナフィラキシーを含む）

(7) 有効性

### 【実施計画の根拠】

- ・ 周術期における本剤の投与を受けた患者、心血管系イベントの既往歴がある患者、過去に第 VIII 凝固因子製剤を受けたことのない患者等も含め、実地診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。
- ・ 販売後1年間で約180例の使用が見込まれる。中止・脱落例等を考慮すると、登録期間で目標症例数の収集が可能と考えられる。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告作成時  
安全性情報について包括的な検討を行う
- ・ 中間解析時、最終報告書作成時  
目標症例数の情報が集積された時点で、臨床試験結果との比較も含めた中間解析を行い、更なる調査票回収の必要性について検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 製造販売後臨床試験【目的】

本剤を長期投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する。

### 【実施計画】

- ・ 試験デザイン：本治験は、A-LONG 試験（997HA301）、小児試験（8HA02PED）又は本剤の他の試験を完了した治療歴のある血友病 A 患者を対象に本剤の静脈内（IV）投与を評価する多施設共同非盲検長期試験である。治験薬は、定期補充療法又は出血時の補充療法として投与する。
- ・ 試験対象集団：本剤の承認時まで本治験を継続している被験者
- ・ 観察期間：本剤の承認後、本試験実施施設において本剤の実地使用が可能になるまで

### 【評価項目】

- ・ インヒビターの発現頻度
- ・ 被験者1例当たりの出血エピソード（自然出血及び外傷性出血）の年間回数
- ・ 被験者1例当たりの自然関節出血エピソードの年間回数
- ・ 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現率

### 【実施計画の根拠】

血友病 A 患者の出血エピソードに対する定期補充療法及び出血時の補充療法としての本剤の長期安全性を評価するとともに、A-LONG 主要試験（997HA301）及び小児試験（8HA02PED）の被験者に本剤の使用を継続させること。

## V. 治療に関する項目

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・最終報告書作成時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

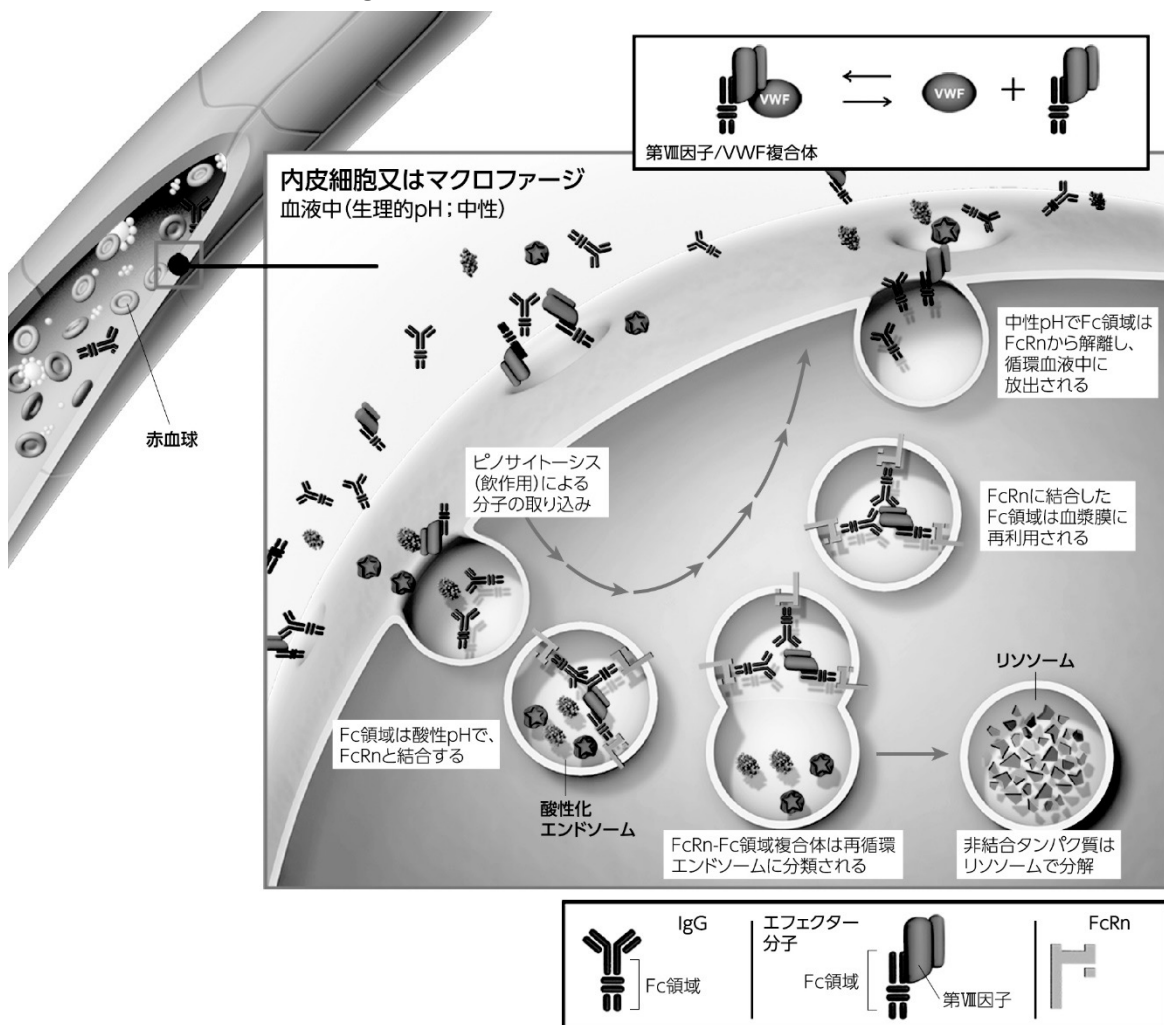
乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>10)</sup>

本剤は、内因性血液凝固第 VIII 因子<sup>※1</sup>と類似の構造及び機能的特性を有しており、血液凝固第 VIII 因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト IgG1 の Fc 領域は、血液中の Ig の再循環に関与する FcRn と結合し、血液凝固第 VIII 因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

#### Fc 領域融合タンパク質の作用機序及び FcRn を介した IgG 再循環による血漿中消失半減期長期化のメカニズム



FcRn=Neonatal Fc受容体  
lgG=免疫グロブリンG  
VWF=フォン・ウィレブランド因子

※1：ヒト血液凝固第 VIII 因子（FVIII）は、血液凝固カスケードにおいて必須の血液凝固因子である。通常、第 VIII 因子は von Willebrand 因子（VWF）と結合した不活性な複合体（FVIII/VWF）として血中に存在しているが、血液凝固カスケードではトロンビンにより特定のアミノ酸残基部位で切断されて活性化第 VIII 因子（FVIIIa）に変換され、VWF から切断される。FVIIIa は活性化第 IX 因子（FIXa）の補因子として働き、リン脂質（活性化血小板細胞膜）上で第 X 因子（FX）を活性化第 X 因子（FXa）へと変換し、最終的にはプロトロンビンがトロンビンへ変換され、フィブリン血栓形成に至る。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### ①本剤又は SC rFVIII Fc の生化学的活性 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

本剤 (rFVIII Fc : 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc 領域融合タンパク質) 又は本剤中に 40%以下含有されている非プロセシング rFVIII Fc イソフォーム (SC rFVIII Fc) と他の rFVIII 製剤 (moroctocog alfa : 国内未承認) の、1) 発色合成基質法 (Coatest) 及び血漿中 aPTT 測定による血液凝固第 VIII 因子活性、2) トロンビンによる活性化速度、3) 活性化プロテイン C による不活性化、4) テンナーゼ複合体形成について評価・検討したところ、生化学的活性は類似していた。これらのことから、本剤は血液凝固第 VIII 因子と同様の過程で活性化され、血液凝固カスケードにおいて同様の構成成分と相互作用することが示された。

#### ②VWF に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

本剤及び SC rFVIII Fc の VWF に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴測定装置 (SPR) 解析により評価したところ、平衡解離定数 ( $K_D$ )<sup>※1</sup> はそれぞれ  $0.34 \pm 0.01$  及び  $0.31 \pm 0.01 \text{ nmol/L}$  であった (平均値±標準誤差、 $n=6$ )。

※1 : 平衡解離定数 ( $K_D$ ) は血液凝固第 VIII 因子と VWF との相互作用を表しており、結合速度定数 ( $k_a$ ) 及び解離速度定数 ( $k_d$ ) を用いて算出した ( $K_D=k_d/k_a$ )。

#### ③トロンビンによる VWF からの解離 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

本剤及び SC rFVIII Fc のトロンビンによる VWF からの解離のしやすさを SPR 解析により評価したところ、トロンビンの 50%効果濃度 ( $EC_{50}$ ) はそれぞれ  $3.9 \pm 0.3$  及び  $12 \pm 1$  単位/mL であった (平均値±標準偏差、 $n=6$ )。

#### ④FcRn に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤のヒト、サル、ラット及びマウスの FcRn に対する結合親和性を SPR 解析により検討したところ、本剤 2.0~2,000nmol/L の各 FcRn に対する  $EC_{50}$  はそれぞれ 51.7、52.1、10.7 及び 11.7nmol/L であった。

#### ⑤全血の凝固活性 (血友病 A マウス)<sup>15-17)</sup>

血友病 A マウスを用いて、本剤及び SC rFVIII Fc 投与時の全血での凝固活性の持続時間を検討したところ、本剤投与前の凝固時間は 60 分超 (SC rFVIII Fc 投与前は 30 分超) であったが、本剤投与時は投与 96 時間後まで (SC rFVIII Fc 投与時は投与 94 時間後まで) 凝固時間が短縮し、凝固活性が持続した。また、全血凝固線溶分析装置 (ROTEM) による検討では、本剤投与 5 分後に認められた凝固時間、血栓形成時間及び  $\alpha$  角度の改善は投与 96 時間後まで持続した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 単回投与後の全血凝固時間（WBCT）〔血友病Aマウス〕

#### ●本剤（50国際単位/kg）

| 投与後時間(時間) | 全血凝固時間(分) |     |     |
|-----------|-----------|-----|-----|
|           | 動物番号      |     |     |
|           | 1-1       | 1-2 | 1-3 |
| 投与前       | >60       | >60 | >60 |
| 0.25      | 3         | 3   | 5   |
| 24        | 5         | 6   | 8   |
| 48        | 5         | 7   | 9   |
| 96        | >60       | 13  | 9   |
| 120       | >60       | >60 | >60 |

#### ●SC rFVIII Fc（50国際単位/kg）

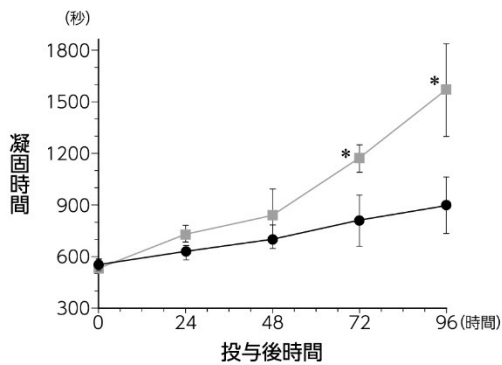
| 投与後時間(時間) | 全血凝固時間(分) |     |     |     |     |     |
|-----------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | 動物番号      |     |     |     |     |     |
|           | 2-1       | 2-2 | 2-3 | 2-4 | 2-5 | 2-6 |
| 投与前       | >30       | >30 | >30 | >30 | >30 | >30 |
| 0.25      | 6         | 6   | 5   | 4   | 3   | 4   |
| 94        | 2         | 6   | 2   | 4   | 4   | 6   |
| 115       | >30       | >30 | 3   | >30 | >30 | >30 |
| 120       | >30       | >30 | >30 | >30 | >30 | >30 |

対象：選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第VIII因子を選択的に欠損させたC57BL/6系（重症血友病Aモデル）マウス〔n=18（雌雄）；3～6/投与群〕

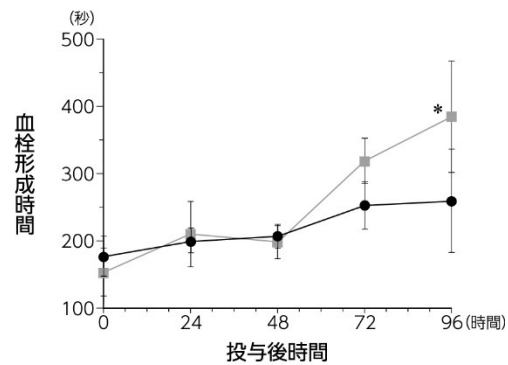
方法：本剤又はSC rFVIII Fc 50国際単位/kgを単回投与し、全血凝固時間（WBCT）により血液凝固活性を測定した。

### 単回投与後の凝固活性（ROTEM）〔血友病Aマウス〕

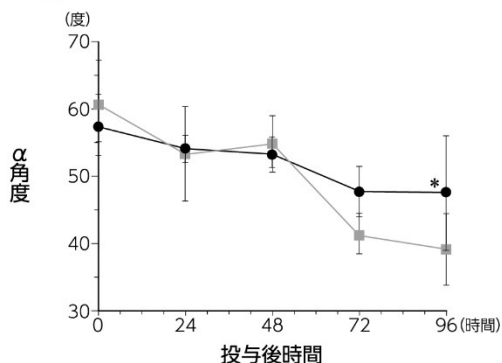
#### ●凝固時間



#### ●血栓形成時間



#### ●α角度



● 本剤  
 ■ ルリオクトコグ アルファ  
 \* p<0.05〔本剤 vs. ルリオクトコグ アルファ〕  
 Two-way ANOVA with Bonferroni post-tests

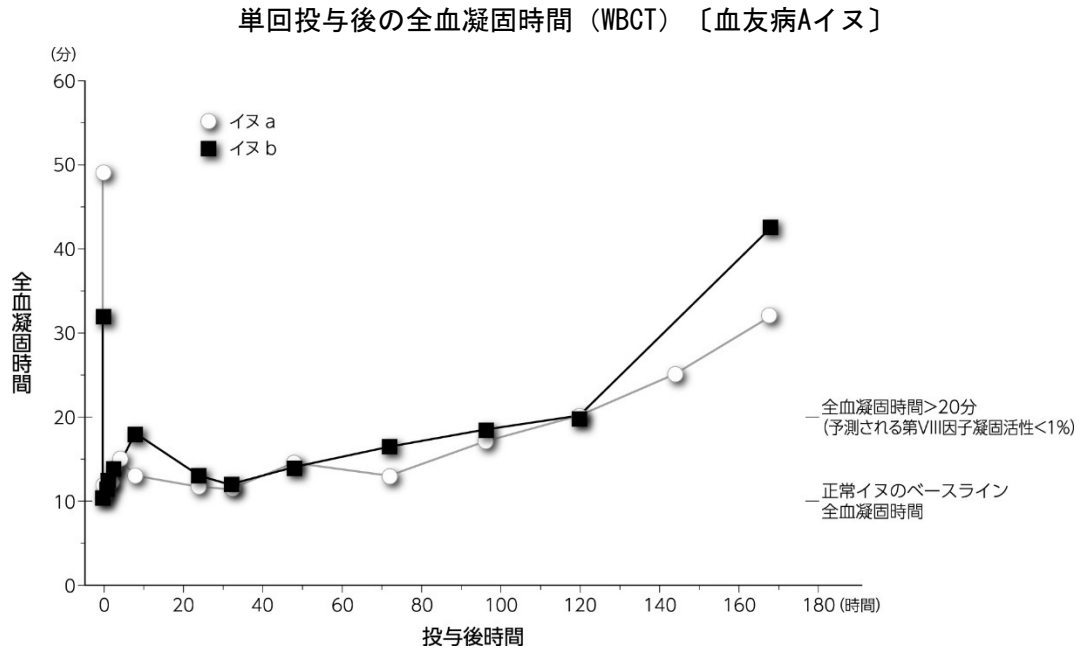
対象：選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第VIII因子を選択的に欠損させたC57BL/6系（重症血友病Aモデル）マウス〔n=104（雄）；22～28/投与群、3～7/測定時点〕

方法：本剤又はルリオクトコグ アルファ50国際単位/kgを単回投与し、ROTEMにより凝固活性を評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑥全血の凝固活性（血友病 A イヌ）<sup>18)</sup>

血友病 A イヌを用いて、本剤単回投与後の凝固活性を検討したところ、全血凝固時間 (WBCT) の 20 分未満までの短縮は、本剤投与 96 時間後まで維持された。



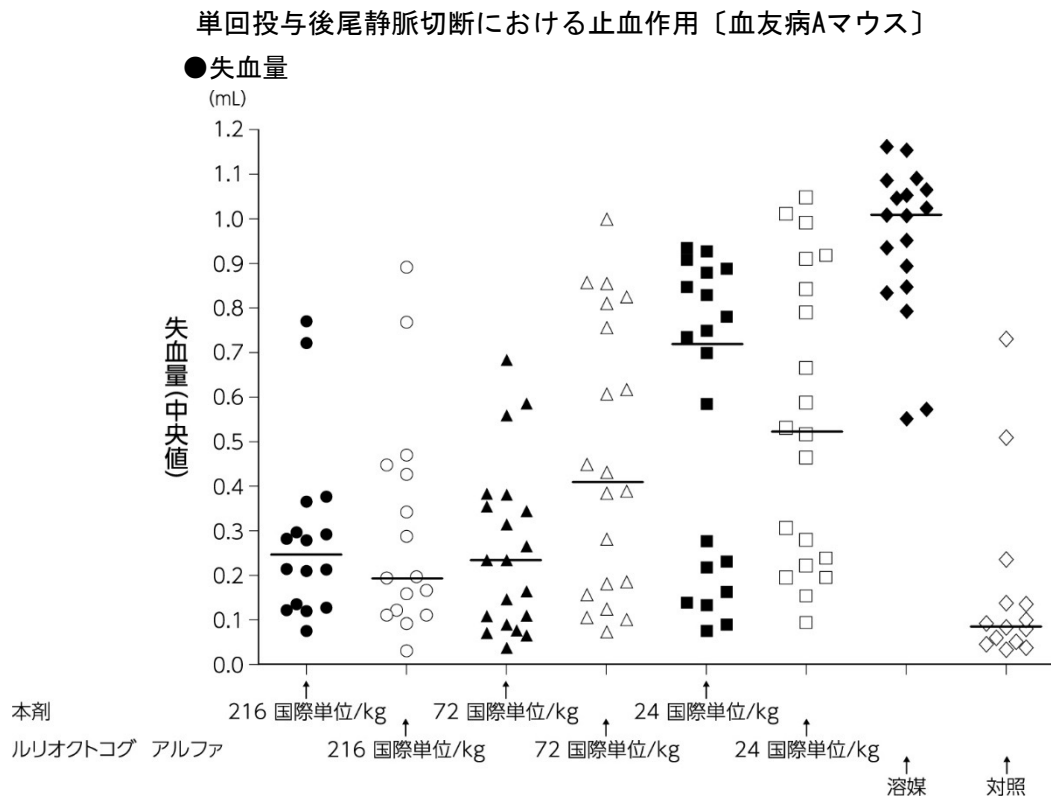
対象：血友病Aイヌ〔n=2（雌雄各1）〕

方法：本剤125国際単位/kgを単回投与し、WBCTにより凝固活性を評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑦止血作用：尾切断後の失血量を指標とした検討（血友病 A マウス）<sup>19)</sup>

血友病 A マウスを用いた尾切断出血モデルにおける本剤の止血作用を検討したところ、本剤投与の 3 用量すべてにおいて、溶媒群と比較して有意に尾切断後の失血量を減少させ、出血予防率を上昇させた ( $p < 0.05$ ; Kruskal-Wallis test with Dunn post test)。



### ●失血量及び出血予防率

| 投与量<br>(国際単位/kg) | 失血量 (中央値) (mL) |              | 出血予防率 (%) |              |
|------------------|----------------|--------------|-----------|--------------|
|                  | 本剤             | ルリオクトコグ アルファ | 本剤        | ルリオクトコグ アルファ |
| 216              | 0.25           | 0.20         | 75        | 69           |
| 72               | 0.24           | 0.41         | 70        | 40           |
| 24               | 0.72           | 0.52         | 40        | 40           |

対象：選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 VIII 因子を選択的に欠損させた C57BL/6 系（重症血友病 A モデル）マウスを用いた尾切断出血モデル〔n=130（雄）；16~20/投与群、9/溶媒群〕、対照として C57BL/6 系マウス〔n=16（雄）〕

方法：本剤又はルリオクトコグ アルファ 24~216 国際単位/kg、もしくは溶媒を尾静脈に単回投与した 5 分後に尾の先端 1cm を切断した。出血した血液を 37℃生理食塩液 13mL 中に 30 分間回収し、失血量を重量測定法により評価した。

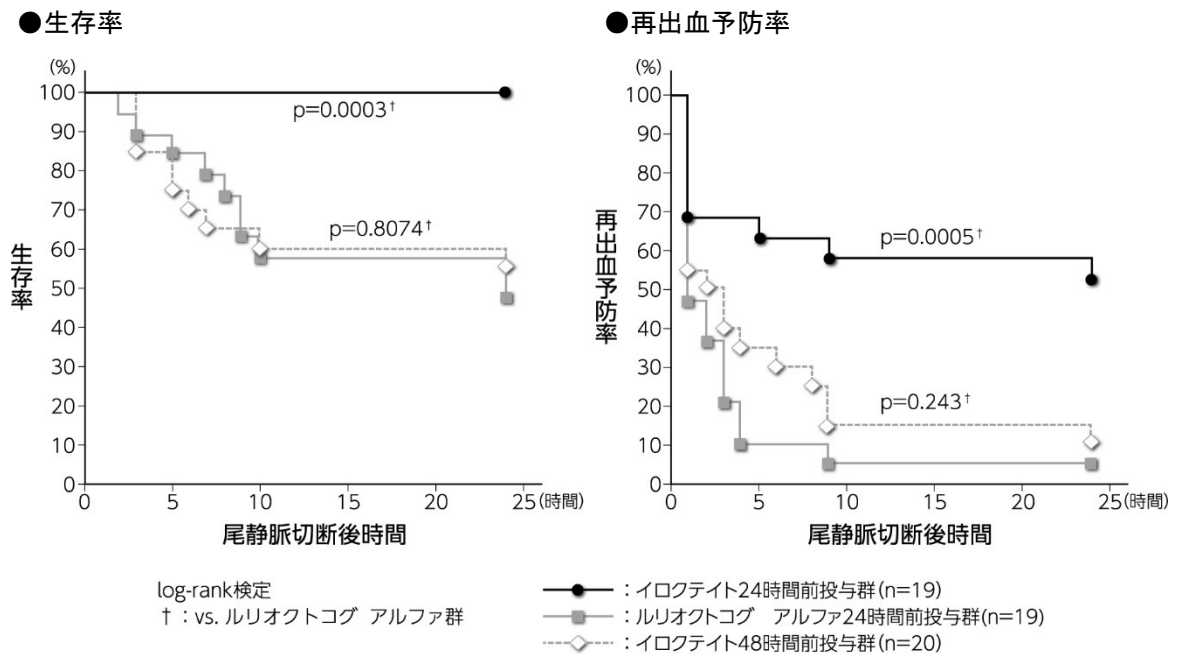
## VI. 薬効薬理に関する項目

⑧出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討(血友病 A マウス)<sup>20, 21)</sup>  
 血友病 A マウス尾静脈切断モデルにおける本剤の出血予防効果を検討した。

### ⑧-1：対照薬との比較（同用量による比較／用量依存性の検討）

尾静脈切断 24 時間前に本剤 12IU/kg を投与した群と、尾静脈切断 24 時間前にルリオクトコグ アルファ 12IU/kg を投与した群とで比較したとき、本剤群の生存率は有意に上昇し、初回血栓形成後の再出血率も減少した〔下図； $p < 0.05$ 、log-rank (Mantel-COX) 検定〕。また、尾静脈切断 48 時間前に本剤を投与した群と尾静脈切断 24 時間前にルリオクトコグ アルファを投与した群において、3 用量で比較したところ、生存率及び再出血率に有意差はみられなかった〔 $p > 0.05$ 、log-rank (Mantel-COX) 検定〕。

単回投与後尾静脈切断における生存率及び再出血予防率〔血友病Aマウス〕



対象：選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 VIII 因子を選択的に欠損させた C57BL/6 系（重症血友病 A モデル）マウスを用いた尾静脈切断モデル〔n=78（雄）；19～20/投与群、20/溶媒群〕〔3 用量における検討 n=129（雄）；19～20/投与群、10/溶媒群〕

方法：本剤 12 国際単位/kg を単回投与 24 又は 48 時間後、もしくはルリオクトコグ アルファ 12 国際単位/kg を単回投与 24 時間後に、それぞれ尾静脈を切断した。尾静脈切断後 24 時間まで観察して、生存率及び初回血栓形成後の再出血率を記録した。

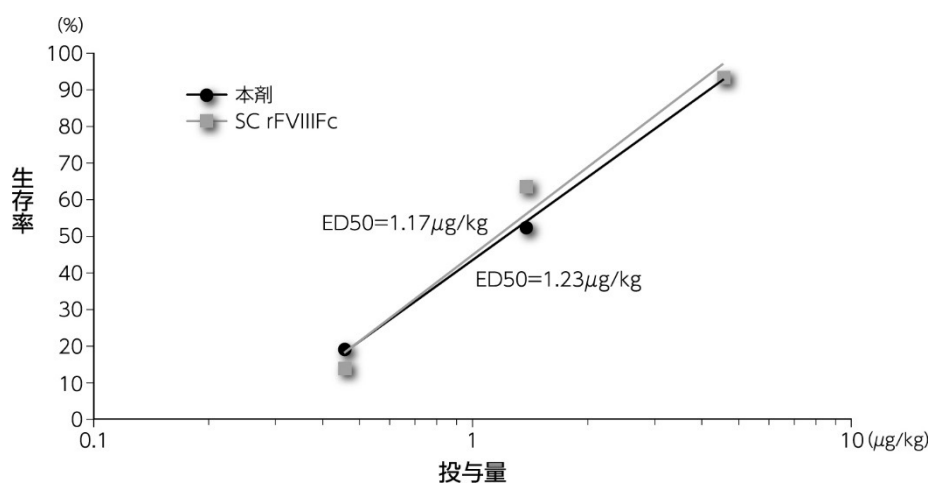
（3 用量における検討：本剤又はルリオクトコグ アルファ 4、12 及び 36 国際単位/kg を単回投与し、それぞれ 24 又は 48 時間後に尾静脈を切断した。尾静脈切断後 24 時間まで観察して、生存率及び再出血率を比較した。）

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③-2 : SC rFVIIIFc との比較

尾静脈切断 48 時間前に本剤及び SC rFVIIIFc を投与し、出血予防作用を検討したところ、同様の用量依存性を示し、3 用量すべてにおいて両群間の生存率及び再出血率に有意差はみられなかった [p>0.05、log-rank (Mantel-COX) 検定]。また、尾静脈切断 24 時間後の生存率用量反応曲線から、50% 生存率に必要な用量 (ED<sub>50</sub>) を算出したところ、本剤及び SC rFVIIIFc を尾静脈切断 48 時間前に投与した場合の血友病 A マウスの生存率に対する ED<sub>50</sub> はそれぞれ 1.23 及び 1.17 µg/kg であった。

尾静脈切断24時間後における生存率用量反応曲線〔血友病Aマウス〕



対象: 選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 VIII 因子を選択的に欠損させた C57BL/6 系 (重症血友病 A モデル) マウスを用いた尾静脈切断モデル [n=116 (雄)、15~22/投与群]

方法: 本剤又は SC rFVIIIFc 0.46、1.38 及び 4.6 µg/kg (それぞれ本剤 4.39、13.2 及び 43.9 国際単位/kg に相当) を単回投与し、48 時間後に尾静脈を切断した。切断後 24 時間まで観察し、生存率及び再出血率を記録した。また切断 24 時間後の生存率反応曲線から ED<sub>50</sub> を算出した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

<参考>

本剤の薬物動態は、主として凝固一段法による aPTT 測定及び発色合成基質法を用いて、ヒト血漿中血液凝固第 VIII 因子活性を経時的に測定して評価した。また、ベースライン時(本剤投与前)のヒト血漿中血液凝固第 VIII 因子濃度は酵素免疫測定法 (ELISA 法) を用いて測定した。

なお、重症血友病 A 患者の血液凝固第 VIII 因子補充療法では、出血時投与及び定期的な投与の臨床転帰と血漿中血液凝固第 VIII 因子活性は相関することが立証されており、血液凝固第 VIII 因子活性は有効性評価の代替マーカーと考えられている<sup>25)</sup>。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考><sup>26)</sup>

米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会 (MASAC) は定期的な投与を受けている患者では、出血を予防するために 1%を上回る血液凝固第 VIII 因子活性を維持することを推奨している。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ①単回投与 (重症血友病 A 患者：外国人のデータ) [998HA101 試験]<sup>8)</sup>

治療歴のある 12 歳以上の先天性重症血友病 A 男性患者 15 例<sup>\*1</sup> (内因性血液凝固第 VIII 因子活性 < 1%) に本剤 25 国際単位/kg (n=6) 又は 65 国際単位/kg (n=9)<sup>\*2</sup> を約 10 分間かけて単回投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性による薬物動態パラメータを検討した。なお、25 国際単位/kg 群では本剤投与 72 時間前に、65 国際単位/kg 群では本剤投与 96 時間前にルリオクトコグ アルファを同様の用法及び用量で投与して対照とした。凝固一段法による aPTT 測定の凝固活性データに基づいて解析したところ、本剤の C<sub>max</sub> は 60.5~119 国際単位/dL、0 から無限大時間までの血漿中血液凝固第 VIII 因子活性 - 時間曲線下面積 (AUC<sub>inf</sub>) は 1,480~2,800 時間・国際単位/dL であり用量相関性がみられたが、t<sub>1/2</sub> 及び MRT はいずれの投与量でも 18.8 及び 27.0 時間であり用量相関性は認められなかった(いずれも幾何平均値)。

※1: 試験期間中に前治療に用いていた第 VIII 因子製剤を使用した、65 国際単位/kg 群の 1 例を除いた 15 例で評価

※2: 本剤の承認された用法及び用量は次の通りである。

通常、1 回体重 1kg 当たり 10~30 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、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25~65 国際単位、投与間隔は 3~5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時の血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病A患者〕（凝固一段法）

| 薬物動態<br>パラメータ                                   | 25国際単位/kg投与 (n=6)       |                      |                                 | 65国際単位/kg投与 (n=9)       |                         |                                 |
|---|-------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
|   | 本剤                      | ルリオクトコグ<br>アルファ      | 幾何平均比<br>p値*                    | 本剤                      | ルリオクトコグ<br>アルファ         | 幾何平均比<br>p値*                    |
| C <sub>max</sub> _OBS<br>(国際単位/dL)              | 60.5<br>(53.1, 69.0)    | 63.6<br>(59.1, 68.3) | 0.95<br>(0.82, 1.11)<br>p=0.440 | 119<br>(103, 136)       | 133<br>(105, 168)       | 0.90<br>(0.80, 1.01)<br>p=0.061 |
| AUC <sub>inf</sub><br>(国際単位・時間<br>/dL)          | 1,480<br>(1,160, 1,880) | 994<br>(723, 1,370)  | 1.48<br>(1.26, 1.76)<br>p=0.002 | 2,800<br>(1,980, 3,970) | 1,800<br>(1,350, 2,400) | 1.56<br>(1.33, 1.83)<br>p<0.001 |
| t <sub>1/2</sub><br>(時間)                        | 18.8<br>(14.8, 23.8)    | 12.2<br>(9.1, 16.3)  | 1.54<br>(1.40, 1.69)<br>p<0.001 | 18.8<br>(14.3, 24.5)    | 11.0<br>(8.8, 13.9)     | 1.70<br>(1.54, 1.89)<br>p<0.001 |
| MRT<br>(時間)                                     | 27.0<br>(21.3, 34.2)    | 17.5<br>(13.1, 23.4) | 1.54<br>(1.40, 1.69)<br>p<0.001 | 27.0<br>(20.6, 35.3)    | 15.8<br>(12.6, 19.9)    | 1.71<br>(1.54, 1.89)<br>p<0.001 |
| CL<br>(mL/時間/kg)                                | 1.68<br>(1.31, 2.15)    | 2.49<br>(1.80, 3.45) | 0.67<br>(0.57, 0.80)<br>p=0.002 | 2.32<br>(1.64, 3.29)    | 3.61<br>(2.71, 4.83)    | 0.64<br>(0.55, 0.75)<br>p<0.001 |
| V<br>(mL/kg)                                    | 45.4<br>(39.3, 52.5)    | 43.9<br>(39.3, 49.0) | 1.04<br>(0.95, 1.13)<br>p=0.357 | 62.8<br>(55.2, 71.5)    | 57.4<br>(48.3, 68.3)    | 1.09<br>(0.98, 1.22)<br>p=0.107 |
| 血液凝固<br>第VIII因子上昇値<br>〔(国際単位/dL)/<br>(国際単位/kg)〕 | 2.44<br>(2.12, 2.81)    | 2.56<br>(2.36, 2.78) | 0.95<br>(0.82, 1.11)<br>p=0.444 | 1.83<br>(1.59, 2.10)    | 2.04<br>(1.61, 2.59)    | 0.89<br>(0.80, 1.01)<br>p=0.060 |
| Time1%<br>(日)                                   | 4.4<br>(3.6, 5.6)       | 2.9<br>(2.2, 3.9)    | 1.53<br>(1.36, 1.71)<br>p<0.001 | 5.2<br>(3.9, 6.8)       | 3.1<br>(2.4, 3.9)       | 1.68<br>(1.49, 1.88)<br>p<0.001 |
| Time3%<br>(日)                                   | 3.2<br>(2.6, 4.1)       | 2.1<br>(1.6, 2.9)    | 1.52<br>(1.33, 1.73)<br>p<0.001 | 3.9<br>(2.9, 5.2)       | 2.4<br>(1.9, 3.0)       | 1.65<br>(1.46, 1.86)<br>p<0.001 |

\*：分散分析

幾何平均値 (95%信頼区間)

C<sub>max</sub>\_OBS：T<sub>max</sub>時点の最高観察濃度（ベースライン及び残薬を減算）

Time1%又は3%：投与から血液凝固第VIII因子活性がベースライン+1又は+3国際単位/dLに低下するまでの予測時間

### ②反復投与（重症血友病A患者：日本人及び外国人のデータ）〔997HA301試験：A-LONG試験〕 6), 7), 24)

治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者155例<sup>\*3</sup>（内因性血液凝固第VIII因子活性<1%）に本剤を投与したときの血液凝固第VIII因子活性による薬物動態パラメータを検討した。

※3：試験を完了し薬物動態パラメータの評価が可能であった例数

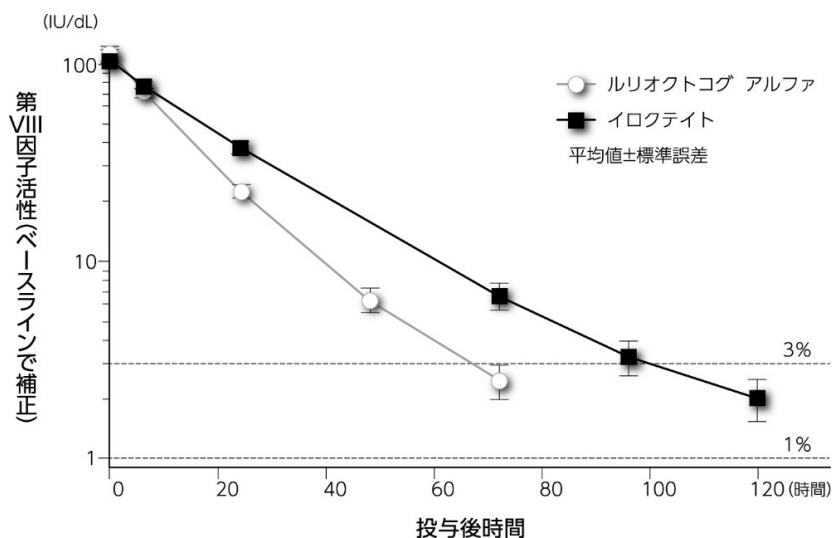
#### ②-1：対照薬との比較（ベースライン時の単回投与における比較）

逐次的薬物動態サブグループ28例（日本人1例含む）<sup>\*4</sup>に本剤50国際単位/kgを単回投与したときの血液凝固第VIII因子活性による薬物動態パラメータを検討した。なお、本剤投与96時間以上前にルリオクトコグ アルファを同様の用法及び用量で投与して対照とした。凝固一段法によるaPTT測定の凝固活性データに基づいてコンパートメントモデルで解析したところ、本剤の時間関連パラメータ（t<sub>1/2</sub>、MRT及びTime1%又は3%）のルリオクトコグ アルファに対する幾何平均比は1.49～1.53であった。

※4：逐次的薬物動態サブグループに登録した30例中29例で逐次的薬物動態が評価可能であり、本剤とルリオクトコグ アルファの比較のためのデータは28例（日本人1例含む）から得られた。

## VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時の血液凝固第VIII因子活性の経時的推移〔重症血友病A患者〕  
(コンパートメントモデル：凝固一段法)



単回投与時の血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病A患者〕  
(コンパートメントモデル：凝固一段法)

| 薬物動態パラメータ                               | (n=28) | 本剤                      | ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)   | 幾何平均比<br>p値*                    |
|---|--------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| $C_{max}$<br>(国際単位/dL)                  |        | 107.7<br>(101.2, 114.6) | 119.6<br>(111.5, 128.3) | 0.90<br>(0.86, 0.95)<br>p<0.001 |
| AUC/投与量<br>[(国際単位・時間/dL)/(国際単位/kg)]     |        | 51.2<br>(45.0, 58.4)    | 32.9<br>(29.3, 36.9)    | 1.56<br>(1.46, 1.67)<br>p<0.001 |
| $t_{1/2}$<br>(時間)                       |        | 19.0<br>(17.0, 21.1)    | 12.4<br>(11.1, 13.9)    | 1.53<br>(1.36, 1.71)<br>p<0.001 |
| CL<br>(mL/時間/kg)                        |        | 1.95<br>(1.71, 2.22)    | 3.04<br>(2.71, 3.41)    | 0.64<br>(0.60, 0.69)<br>p<0.001 |
| MRT<br>(時間)                             |        | 25.2<br>(22.7, 27.9)    | 16.8<br>(15.2, 18.6)    | 1.49<br>(1.41, 1.58)<br>p<0.001 |
| $V_{ss}$<br>(mL/kg)                     |        | 49.1<br>(46.6, 51.7)    | 51.2<br>(47.2, 55.5)    | 0.96<br>(0.90, 1.02)<br>p=0.197 |
| 血液凝固第VIII因子上昇値<br>[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)] |        | 2.24<br>(2.11, 2.38)    | 2.35<br>(2.21, 2.50)    | 0.95<br>(0.91, 0.99)<br>p=0.025 |
| 生体内回収率<br>(%)                           |        | 91.1<br>(85.7, 96.9)    | 95.8<br>(90.3, 101.5)   | 0.95<br>(0.91, 0.99)<br>p=0.022 |
| Time1%<br>(日)                           |        | 4.9<br>(4.4, 5.5)       | 3.3<br>(3.0, 3.6)       | 1.49<br>(1.41, 1.57)<br>p<0.001 |
| Time3%<br>(日)                           |        | 3.7<br>(3.3, 4.1)       | 2.5<br>(2.2, 2.7)       | 1.50<br>(1.42, 1.58)<br>p<0.001 |

\*：投与薬剤と患者を因子とした共分散分析

幾何平均値 (95%信頼区間)

AUC/投与量：用量正規化血漿中血液凝固第VIII因子活性-時間曲線下面積

$V_{ss}$ ：定常状態の分布容積

## VII. 薬物動態に関する項目

### ②-2：ベースライン時及び投与14週時の比較

逐次的薬物動態サブグループ 27 例（日本人 1 例含む）※<sup>5</sup>で、ベースライン時及び投与 14 週時の血液凝固第 VIII 因子活性による薬物動態パラメータを比較した。凝固一段法による aPTT 測定の凝固活性データに基づいてコンパートメントモデルで解析したところ、ベースライン時及び投与 14 週時の主要な薬物動態パラメータの幾何平均比は 0.92～1.07 であった。

※5：逐次的薬物動態サブグループに登録した 30 例中 29 例で逐次的薬物動態が評価可能であり、本剤ベースライン時及び投与 14 週時の比較のためのデータは 27 例（日本人 1 例含む）から得られた。

投与14週時の血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病A患者〕  
(コンパートメントモデル：凝固一段法)

| 薬物動態パラメータ                               | (n=27) | 本剤<br>ベースライン時           | 本剤<br>投与14週時            | 幾何平均比                |
|---|--------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| C <sub>max</sub><br>(国際単位/dL)           |        | 106.7<br>(100.2, 113.7) | 115.5<br>(103.1, 129.4) | 0.92<br>(0.83, 1.03) |
| AUC/投与量<br>[(国際単位・時間/dL)/(国際単位/kg)]     |        | 51.5<br>(45.2, 58.7)    | 48.9<br>(42.1, 56.9)    | 1.05<br>(0.97, 1.15) |
| t <sub>1/2</sub><br>(時間)                |        | 19.1<br>(17.2, 21.3)    | 17.9<br>(16.1, 19.8)    | 1.07<br>(0.98, 1.17) |
| CL<br>(mL/時間/kg)                        |        | 1.94<br>(1.70, 2.21)    | 2.04<br>(1.76, 2.38)    | 0.95<br>(0.87, 1.04) |
| MRT<br>(時間)                             |        | 25.5<br>(23.1, 28.1)    | 24.8<br>(22.0, 28.0)    | 1.03<br>(0.97, 1.10) |
| V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)              |        | 49.5<br>(46.6, 52.6)    | 50.7<br>(47.4, 54.2)    | 0.98<br>(0.92, 1.04) |
| 血液凝固第VIII因子上昇値<br>[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)] |        | 2.19<br>(2.05, 2.33)    | 2.24<br>(2.07, 2.41)    | 0.98<br>(0.92, 1.04) |
| 生体内回収率<br>(%)                           |        | 88.7<br>(83.7, 94.1)    | 90.5<br>(85.2, 96.1)    | 0.98<br>(0.92, 1.04) |
| Time1%<br>(日)                           |        | 5.0<br>(4.5, 5.5)       | 4.8<br>(4.3, 5.4)       | 1.03<br>(0.97, 1.09) |
| Time3%<br>(日)                           |        | 3.7<br>(3.4, 4.2)       | 3.6<br>(3.2, 4.1)       | 1.03<br>(0.96, 1.09) |

幾何平均値 (95%信頼区間)

### ②-3：人種による比較（日本人患者及び外国人患者の比較）

同臨床試験〔997HA301 試験：A-LONG 試験〕に登録された日本人患者 14 例（個別化群：10 例、週 1 回群：3 例及び出血時群：1 例）のうち 13 例から評価可能な薬物動態パラメータが得られ、逐次的薬物動態サブグループに登録した外国人患者 28 例と比較した。凝固一段法による aPTT 測定の凝固活性データに基づいてノンコンパートメントモデルで解析したところ、日本人患者及び外国人患者の時間関連パラメータ（t<sub>1/2</sub> 及び MRT）に明らかな違いは認められなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

人種別の血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病A患者〕  
(ノンコンパートメントモデル：凝固一段法)

| 薬物動態パラメータ                                  | 日本人患者 <sup>※6</sup><br>(n=13) | 外国人患者 <sup>※7</sup><br>(n=28) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| AUC/投与量<br>〔(国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) 〕     | 42.0<br>(34.0、51.9)           | 48.4<br>(42.1、55.7)           |
| t <sub>1/2</sub><br>(時間)                   | 19.0<br>(15.7、23.1)           | 18.2<br>(16.3、20.4)           |
| CL<br>(mL/時間/kg)                           | 2.38<br>(1.93、2.94)           | 2.07<br>(1.80、2.37)           |
| MRT<br>(時間)                                | 27.0<br>(22.1、32.9)           | 24.9<br>(22.4、27.7)           |
| V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)                 | 64.3<br>(61.5、67.1)           | 51.4<br>(48.4、54.7)           |
| 血液凝固第VIII因子上昇値<br>〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg) 〕 | 1.68<br>(1.54、1.84)           | 2.22<br>(2.08、2.36)           |

幾何平均値 (95%信頼区間)

※6：997HA301試験 (A-LONG試験) において、投与群にかかわらず、ベースライン時の本剤の薬物動態プロファイルが評価可能な日本人全患者

※7：997HA301試験 (A-LONG試験) の逐次的薬物動態サブグループにおいて、本剤の薬物動態プロファイルが評価可能な外国人全患者

### ②-4：年齢による比較〔青少年患者 (12～17歳) 及び成人患者 (18歳以上) の比較〕

同臨床試験〔997HA301試験：A-LONG試験〕において、薬物動態パラメータの評価が可能であった青少年患者 (12～17歳、日本人は含まない) 11例及び成人患者 (18歳以上) 144例における本剤の薬物動態パラメータをコンパートメントモデルで解析したところ、青少年患者及び成人患者の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

年齢別の血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病A患者〕  
(コンパートメントモデル：凝固一段法)

| 薬物動態パラメータ                                  | 青少年患者 (12～17歳)<br>(n=11) | 成人患者 (18歳以上)<br>(n=144) |
|--|--------------------------|-------------------------|
| AUC/投与量<br>〔(国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) 〕     | 39.7<br>(35.2、44.8)      | 45.0<br>(42.5、47.8)     |
| t <sub>1/2</sub><br>(時間)                   | 16.1<br>(13.9、18.5)      | 17.2<br>(16.4、18.0)     |
| CL<br>(mL/時間/kg)                           | 2.52<br>(2.23、2.84)      | 2.22<br>(2.09、2.36)     |
| MRT<br>(時間)                                | 22.6<br>(19.7、26.0)      | 24.3<br>(23.2、25.5)     |
| V <sub>ss</sub><br>(mL/kg)                 | 57.0<br>(50.2、64.7)      | 54.0<br>(52.1、56.0)     |
| 血液凝固第VIII因子上昇値<br>〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg) 〕 | 1.81<br>(1.56、2.09)      | 1.92<br>(1.85、2.00)     |

幾何平均値 (95%信頼区間)

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (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

CL 及び  $V_{ss}$  はコンパートメントモデルにより解析した。

### (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（日本人及び外国人のデータ）<sup>6)</sup>

治療歴のある 12 歳以上の先天性重症血友病 A 男性患者 28 例<sup>\*1</sup>（内因性血液凝固第 VIII 因子活性 < 1%、日本人 1 例及び外国人 27 例）に本剤 50 国際単位/kg を投与したときの CL [幾何平均値 (95%信頼区間)] は、ベースライン時 (n=28) 1.952 (1.713、2.224) mL/時間/kg、投与 14 週時 (n=27) 2.044 (1.758、2.375) mL/時間/kg であった（凝固一段法）。

### (5) 分布容積（日本人及び外国人のデータ）<sup>6)</sup>

治療歴のある 12 歳以上の先天性重症血友病 A 男性患者 28 例<sup>\*1</sup>（内因性血液凝固第 VIII 因子活性 < 1%、日本人 1 例及び外国人 27 例）に本剤 50 国際単位/kg を投与したときの  $V_{ss}$  [幾何平均値 (95%信頼区間)] は、ベースライン時 (n=28) 49.1 (46.6、21.7) mL/kg、投与 14 週時 (n=27) 50.7 (47.4、54.2) mL/kg であった（凝固一段法）。

<sup>\*1</sup>: 逐次的薬物動態サブグループに登録した 30 例中 29 例で逐次的薬物動態が評価可能であり、本剤ベースライン時及び投与 14 週時の比較のためのデータは 27 例（日本人 1 例含む）から得られた。

### (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

最尤法によるパラメータ推定に基づく混合効果モデリングを用いて、rFVIIIIFc 及びルリオクトコグ アルファの集団特性を評価した。ポピュレーション解析は、データに最も適合する方法を

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

決定するために反復プロセスを用いて実施した。反復プロセスの様々な段階で、対象となるモデルの妥当性及び予測能を別途設定した評価ステップにより検討した。解析は、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) のガイドラインの要件及び推奨に従って実施した。

### (2) パラメータ変動要因

海外第 I/IIa 相臨床試験 (998HA101 試験) の患者 16 例及び国際共同第 III 相臨床試験 (997HA301 試験 : A-LONG 試験) の患者 164 例 (日本人 14 例含む) を対象に非線形混合効果モデリング (NONMEM) を使用した母集団 (ポピュレーション) 解析を行ったところ、血液凝固第 VIII 因子活性の主要な共変量は CL に対する VWF であった。また、体重及びヘマトクリット値は中央コンパートメントの分布容積 ( $V_1$ ) に対する弱い共変量であった。

なお、本剤の薬物動態のばらつきに対する人種 (日本人対外国人) の影響が弱い共変量としてみられた [日本人のポピュレーション CL (平均値) は外国人と比較して 20.7% 低値]。しかし、体重で補正した場合、日本人及び外国人の CL (幾何平均値) は 2.31mL/時間/kg で一致していた。

## 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

該当資料なし

<参考 : マウス><sup>25)</sup>

血友病 A マウス及び二重欠損マウス (血液凝固第 VIII 因子及び VWF 欠損) (各 n=5、雄) を用いて、<sup>125</sup>I-標識本剤 250 国際単位/kg (6.5 $\mu$ Ci/匹) 単回投与後の体内分布を定量的全身オートラジオグラフィで測定したところ、血友病 A マウス及び二重欠損マウスのいずれにおいても主として肝臓に分布することが示された。また、血友病 A マウスは二重欠損マウスと比較して

## VII. 薬物動態に関する項目

$^{125}\text{I}$ -標識本剤の肝臓／血中濃度比が低かったことから、VWF の存在が  $^{125}\text{I}$ -標識本剤の血中での安定性を増加することによって本剤の肝臓への取り込みが遅延すると考えられた。さらに、胆汁及び糞中（盲腸及び大腸内容物を含む）に放射能が検出されたことから本剤は主に肝臓で分解されることが示された。

$^{125}\text{I}$ -標識本剤の組織分布が高い9組織の投与量に対する割合（%ID/臓器<sup>※1</sup>）  
（定量的全身オートラジオグラフィー）

| 臓器・組織       | 血友病Aマウス<br>(n=5) |       |       |       |       | 二重欠損マウス <sup>※2</sup><br>(n=5) |       |       |       |       |
|-------------|------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
|             | 5分               | 30分   | 3時間   | 16時間  | 32時間  | 5分                             | 15分   | 1時間   | 2時間   | 6時間   |
| 血液          | 36.09            | 34.08 | 26.59 | 2.91  | 3.53  | 28.42                          | 19.33 | 11.45 | 8.17  | 3.24  |
| 骨           | 2.70             | 1.69  | 2.08  | 0.13  | ND    | ND                             | 3.64  | 1.53  | ND    | 0.97  |
| 腎臓          | 2.04             | 2.10  | 2.38  | 0.71  | 0.79  | 1.63                           | 2.32  | 2.01  | 1.56  | 0.89  |
| 肝臓          | 7.22             | 11.13 | 9.07  | 1.27  | 1.01  | 29.23                          | 30.45 | 13.55 | 8.35  | 2.92  |
| 肺           | 1.09             | 1.48  | 1.18  | 0.16  | 0.10  | 1.85                           | 0.88  | 0.57  | 0.40  | 0.17  |
| 筋肉          | 3.12             | 2.95  | 3.63  | 0.89  | ND    | 3.59                           | 2.57  | 1.73  | 2.57  | 1.57  |
| 心筋          | 0.43             | 0.64  | 0.51  | 0.06  | 0.05  | 0.61                           | 0.58  | 0.25  | 0.17  | 0.11  |
| 皮膚          | 1.36             | 1.15  | 1.50  | 0.22  | 0.26  | 2.03                           | 1.72  | 1.00  | 1.49  | 1.01  |
| 脾臓          | 0.28             | 0.25  | 0.47  | 0.05  | 0.05  | 0.64                           | 0.68  | 0.43  | 0.24  | 0.09  |
| 合計（% of ID） | 54.33            | 55.47 | 47.41 | 6.40  | 5.79  | 68.00                          | 62.17 | 32.52 | 22.95 | 10.97 |
| 肝臓/血中濃度比    | 0.200            | 0.327 | 0.341 | 0.436 | 0.286 | 1.03                           | 1.58  | 1.18  | 1.02  | 0.901 |

※1：投与量（ $\mu\text{Ci}$ ）に対する割合。（%ID/臓器重量g） $\times$ （体重） $\times$ （臓器/体重比）の式から算出

※2：血液凝固第VIII因子及びVWF欠損

ND：シグナルが検出されず

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

<参考>

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」ガイドライン〔ICH S6 (R1) ガイドライン〕に従い、本剤はペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられるため、低分子医薬品で実施されている代謝に関する試験は実施していない。

### (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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、排泄に関する試験は実施していない。

### 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

小児患者（重症血友病 A 患者：外国人のデータ）〔8HA02PED 試験〕<sup>9)</sup>〔997HA301 試験：A-LONG 試験〕<sup>6)</sup>

治療歴のある 12 歳未満の先天性重症血友病 A 男児患者 54 例（内因性血液凝固第 VIII 因子活性 <1%）に本剤 50 国際単位/kg を単回投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性による薬物動態パラメータを検討した〔8HA02PED 試験〕<sup>※8</sup>。また、国際共同第 III 相臨床試験〔997HA301 試験：A-LONG 試験〕において、薬物動態パラメータの評価が可能であった青少年患者（12~17 歳、日本人は含まない）11 例に本剤 50 又は 65 国際単位/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータも評価した。凝固一段法による aPTT 測定の凝固活性データに基づいてノンコンパートメントモデルで解析したところ、以下の通りであった。

※8：8HA02PED 試験は試験継続中であるため、中間解析によるデータ

〔「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等〕の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ〔小児重症血友病A患者〕  
(ノンコンパートメントモデル：凝固一段法)

| 薬物動態パラメータ                                   | 試験番号 | 8HA02PED試験          |                         | 997HA301試験<br>(A-LONG試験)  |
|---|------|---------------------|-------------------------|---------------------------|
|   | 対象   | 6歳未満<br>(1~5歳、n=23) | 6~12歳未満<br>(6~11歳、n=31) | 12~18歳未満<br>(12~17歳、n=11) |
| $t_{1/2}$<br>(時間)                           |      | 12.3<br>(11.0、13.7) | 13.5<br>(11.4、15.8)     | 16.0<br>(13.9、18.5)       |
| CL<br>(mL/時間/kg)                            |      | 3.46<br>(3.06、3.91) | 2.61<br>(2.26、3.01)     | 2.62<br>(2.33、2.94)       |
| $V_{ss}$<br>(mL/kg)                         |      | 57.9<br>(54.1、62.0) | 49.5<br>(44.1、55.6)     | 59.4<br>(52.7、67.0)       |
| 血液凝固第VIII因子上昇値<br>[ (国際単位/dL) / (国際単位/kg) ] |      | 1.90<br>(1.79、2.02) | 2.30<br>(2.04、2.59)     | 1.81<br>(1.56、2.09)       |

幾何平均値 (95%信頼区間)

### 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

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 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 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。

8.3 十分な血液凝固第 VIII 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 VIII 因子レベルをモニタリングすること。[7.2 参照]

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にのみ適用すること。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、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、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。

(解説)

8.1 本剤の適応症は後天性も含めた血液凝固第 VIII 因子欠乏患者であるため、血液凝固第 VIII 因子欠乏症以外の本剤の適応症ではない後天性血液凝固異常症等に投与される可能性を避ける必要がある。また本剤は既存の血液凝固第 VIII 因子製剤と比較して血漿中の消失半減期が長く、個々の患者における投与量及び投与間隔について注意を要するため、本剤の投与は血友病治療の経験をもつ医師のもとで開始することが望ましいことから、一般的な注意事項として設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.2 血友病 A に対する血液凝固第 VIII 因子製剤の補充療法において、インヒビターの発生が報告されていることから設定した。本剤を投与しても、予想した血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、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等の適切な臨床検査を行うことが重要である。
- 8.3 期待した止血効果を得るため、本剤投与開始後に十分な血液凝固第 VIII 因子レベルに到達・維持しているかを、必要に応じてモニタリングするよう設定した。必要とする血液凝固第 VIII 因子レベルに到達していない場合には、本剤の投与量が適切に設定されているかを再度確認の上、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本項は、本剤が在宅自己注射療法（家庭療法）による使用が想定されることから、注意喚起のために設定した。

在宅自己注射療法を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解・習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等が挙げられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討する。

血液凝固因子製剤の在宅自己注射時に発生が懸念される緊急性を要する有害事象として、ショック及びアナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応、重症出血、不十分な止血効果、注射用量過誤等が挙げられる。在宅において、患者に何らかの有害事象が発生した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

### 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

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 本剤の成分又は他の血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 9.1.1 一般的な注意事項として設定した。他の血液凝固第 VIII 因子製剤に関連した過敏症が報告されており、本剤においても過敏症発現のおそれがあることから、慎重に投与することが重要である。

#### (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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。本剤は Fe 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）において胎盤通過が認められている。

(解説)

9.5 動物における本剤の生殖発生毒性試験は実施していないことから、本剤による生殖能力への影響の有無や、妊婦に投与した場合の胎児への影響の有無は明らかではない。従って、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まわると判断される場合にのみ投与することとした。

### (6) 授乳婦

#### 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、授乳継続又は中止を検討すること。

(解説)

9.6 動物における本剤の乳汁移行試験は実施していないことから、本剤の乳汁中への移行の有無は明らかではない。従って、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させることとした。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

12歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。〔16.1.2 参照〕

(解説)

9.7 小児患者（12歳未満）を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験〔SHA02PED 試験：外国人のデータ（試験継続中）〕の中間解析結果を参考に設定した。〔「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

### (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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して設定した。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ことから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与することとした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

設定されていない

### 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。

(解説)

日本人を含む国際共同第 III 相臨床試験〔997HA301 試験：A-LONG 試験〕の安全性成績を掲載した。なお、本試験で認められた副作用については「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項に示した。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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）

じん麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状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。

(解説)

11.1.1 本剤の国際共同第 III 相臨床試験において重度・重篤なアレルギー反応は認められていないが軽度の発疹は 1 例報告があり、他の血液凝固第 VIII 因子製剤の海外臨床試験及び市販後調査において血液凝固第 VIII 因子アレルギー反応が報告されていることから、本項目を設定した。

本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、適切な処置を行うこと。また患者に対しては、在宅自己注射療法時等において、本剤投与後に下記のような症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ説明しておくこと。

アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：蕁麻疹、悪寒、潮紅、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、脱力感、血圧低下、頻脈等

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用      |                              |           |
|-------------------|------------------------------|-----------|
| 器官別大分類            | 頻度                           |           |
|                   | 1%未満                         | 頻度不明      |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 倦怠感、胸痛、冷感、熱感                 |           |
| 神経系障害             | 頭痛、浮動性めまい、味覚異常               |           |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 関節痛、背部痛、筋肉痛、関節腫脹             |           |
| 胃腸障害              | 下腹部痛                         |           |
| 血管障害              | 血管障害 <sup>注1)</sup> 、ほてり、高血圧 |           |
| 心臓障害              | 徐脈                           |           |
| 傷害、中毒および処置合併症     | 処置による低血圧                     |           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 咳嗽                           |           |
| 皮膚および皮下組織障害       | 発疹                           | 第VIII因子抑制 |

注1) 治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

(解説)

日本人を含む国際共同第III相臨床試験〔997HA301試験：A-LONG試験〕で認められた副作用を、種類別及び発現頻度別に掲載した。

第VIII因子抑制：国内製造販売後に、海外臨床試験で報告され、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）が改訂されたことに伴い、追記した。血液凝固第VIII因子製剤の治療歴のない血友病A患者における海外臨床試験〔997HA306試験〕において103例中28例（27.2%）に発現が認められた。

#### 副作用頻度一覧表等

| 副作用発現率  |                    |                   |
|---|--------------------|-------------------|
| 日本を含む国際共同第III相多施設共同非盲検試験〔997HA301試験：A-LONG試験〕 |                    |                   |
| 安全性評価対象例数                                     |                    | 164 <sup>※1</sup> |
| 副作用発現例数（%）                                    |                    | 9（5.5）            |
| 器官別大分類  | 基本語                | 発現例数（%）           |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                              | 倦怠感                | 2（1.2）            |
|   | 胸痛                 | 1（0.6）            |
|   | 冷感                 | 1（0.6）            |
|   | 熱感                 | 1（0.6）            |
| 神経系障害   | 頭痛                 | 1（0.6）            |
|   | 浮動性めまい             | 1（0.6）            |
|   | 味覚異常               | 1（0.6）            |
| 筋骨格系及び結合組織障害                                  | 関節痛                | 2（1.2）            |
|   | 関節腫脹               | 1（0.6）            |
|   | 筋肉痛                | 1（0.6）            |
| 胃腸障害  | 下腹部痛               | 1（0.6）            |
|   | 上腹部痛               | 1（0.6）            |
| 血管障害  | 血管障害 <sup>※2</sup> | 1（0.6）            |
|   | 高血圧                | 1（0.6）            |
| 心臓障害  | 徐脈                 | 1（0.6）            |
| 傷害、中毒及び処置合併症                                  | 処置による低血圧           | 1（0.6）            |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                                  | 咳嗽                 | 1（0.6）            |
| 皮膚及び皮下組織障害                                    | 発疹                 | 1（0.6）            |

MedDRA ver.15.0（承認時集計）

※1：治療歴があり、定期的な投与（個別化又は週1回）又は出血時投与を受けた患者

※2：治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

設定されていない

### 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 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 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、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 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、添付のフィルター付バイアルアダプターを用いること。

14.1.5 溶解した液は、室温（30℃まで）で6時間保存することができる。6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感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 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 溶解した液は、無色～微黄色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

##### 14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、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。

14.3.2 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。

14.3.3 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。

14.3.4 使用済み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。

(解説)

14.1.1 注射部位疼痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、調製前に本剤及び添付溶解液を室温に戻すこと。

14.1.2 本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

して溶解すること。

- 14.1.3 他の製剤との混合や配合変化に関するデータがない。そのため配合変化が起こる可能性や効果に影響する可能性があるため、他の製剤との混合は避けること。
- 14.1.4 溶解後は全量の溶解液を、フィルター付バイアルアダプターを用いてバイアルから抜き取ること。
- 14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。本剤は添付溶解液で溶解後は室温（30℃まで）で6時間まで、安定であることが確認されている。〔「IV. 製剤に関する項目 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照〕
- 14.1.6 使用後の残液は細菌感染の可能性があるので使用せず、主治医の指示に従い廃棄すること。
- 14.2.1 他剤との配合に関しては、該当する試験を行っていない。本剤の使用には、他剤と同じチューブを使用したり、他剤に使用した容器で本剤と希釈液を混合しないこと。
- 14.2.2 本剤の溶解後の液はわずかな乳白色又は無色である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は、使用しないこと。  
溶解後に凍結した場合も、使用を避けること。凍結により成分が変化している可能性がある。
- 14.3.1 本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」だが、家庭で保存する場合は、室温（30℃まで）で保存することもできる。  
本剤を室温で6ヵ月間保存した結果、安定であることが確認された。ただし、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されていない。温度の変化が安定性に影響を与える可能性があるため、室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 14.3.2 本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭での保管に際しては、当該患者及び保護者以外の家族の誤用を避けるため、十分注意するよう、指導すること。
- 14.3.3 本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存する。  
〔「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項〈光安定性試験〉参照〕

### <光安定性試験>

| 試験                   | 保存条件   | 保存形態  | 保存期間 | 試験結果                  |
|----------------------|--|---|------|-----------------------|
| 光安定性試験 <sup>※1</sup> | 白色蛍光ランプ120ワルクス・時以上及び近紫外蛍光ランプ200ワット・時/m <sup>2</sup> 以上 | ガラス製バイアル／<br>灰色クロロブチルゴム栓及びフリップオフ付アルミニウムキャップ | —    | 凝集体が増加し、凝固活性及び純度が低下した |
|                      |  | 同上<br>(包装)                                  | —    | 変化なし                  |

試験項目：性状（凍結乾燥製剤、再溶解後製剤）、再溶解時間、水分、pH、タンパク質濃度、サイズ排除カラムクロマトグラフィー、非還元型SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法、rFVIII<sup>Fc</sup>凝固活性（比色法、aPTT）、不溶性微粒子<sup>※2</sup>、容器施栓系の完全性<sup>※2</sup>

※1：イロクテイト<sup>®</sup>静注用250及び3000のみ実施

※2：光安定性試験（包装）を除く

- 14.3.4 使用済みの針、バイアル、注射器等は医療廃棄物に該当することから、各医療機器の廃棄方法は医療関係者よりその方法を指示した上で、適切に処理すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 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。

(解説)

15.1 ヒトの正常血漿中では、血液凝固第 VIII 因子は VWF と結合した複合体 (FVIII/VWF) として存在しているが、本剤には VWF を含んでいないため、von Willebrand 病の適応はないことから、本項目を設定した。

#### (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

該当資料なし

<参考：サル>

心血管系、呼吸器系又は中枢神経系に対する本剤の影響を検討するための独立した安全性薬理試験は実施していない。なお、実施された反復投与毒性試験（カニクイザル）の観察項目に安全性薬理試験に該当する項目が含まれていたが、局所及び全身性毒性を示唆する所見並びに心電図（ECG）への影響も観察されず、特筆すべき本剤の影響は認められなかった。

〔「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項参照〕

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>※1</sup>

| 動物種<br>(n/群)     | 被験物質                      | 投与量<br>(国際単位/kg)<br>／投与方法                       | 試験結果                   |
|------------------|---------------------------|---|------------------------|
| カニクイザル<br>(雌雄各1) | エフラロクトグ<br>アルファ<br>(凍結液剤) | 0、3,000、10,000、<br>20,000 <sup>※2</sup><br>／静脈内 | 無毒性量：<br>20,000国際単位/kg |

※1：非GLP下

※2：臨床予想最高用量（100国際単位/kg）の200倍に相当（サルのVWFへの結合許容範囲を超える）

#### (2) 反復投与毒性試験

| 動物種<br>(n/群)   | 投与期間                       | 被験物質                       | 投与量<br>(国際単位/kg)<br>／投与方法                | 試験結果   |
|----------------|----------------------------|----------------------------|--|--|
| SDラット<br>(雌雄)  | 隔日、4週間<br>(計14回)<br>＋4週間回復 | エフラロクトグ<br>アルファ<br>(凍結液剤)  | 0、50、250、<br>1,000 <sup>※1</sup><br>／静脈内 | 無毒性量：<br>1,000国際単位/kg<br>本剤反復投与に直接関連した<br>毒性所見は観察されなかった                |
| カニクイザル<br>(雌雄) |                            |                            |  | 無毒性量 <sup>※2</sup> ：<br>1,000国際単位/kg<br>本剤反復投与に直接関連した<br>毒性所見は観察されなかった |
| カニクイザル<br>(雌雄) |                            | エフラロクトグ<br>アルファ<br>(凍結乾燥剤) |  | 無毒性量 <sup>※2</sup> ：<br>1,000国際単位/kg<br>本剤反復投与に直接関連した<br>毒性所見は観察されなかった |

※1：臨床予想最高用量（100国際単位/kg）の10倍に相当

※2：本剤の直接作用に関する

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (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

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>

実施された3つの反復投与毒性試験（SDラット及びカニクイザル）において、男性生殖器（精巣上体、前立腺、精囊及び精巣）並びに女性生殖器（卵巣、子宮及び膣）に投薬に関連した所見は観察されなかった。〔「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」の項参照〕

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>

実施された3つの反復投与毒性試験（SDラット及びカニクイザル）において、静脈内投与部位の剖検及び病理組織学的検査から本剤の局所刺激性を評価したところ、局所反応の増悪は観察されなかった。なお、ラットでは対照動物及び投薬動物のいずれにも投与部位に所見は観察されなかったが、サルでは対照群を含むすべての投与群の一部の動物で投与部位に本剤投与に関連しない出血、炎症又は線維化が観察された。〔「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」の項参照〕

### (7) その他の特殊毒性

免疫原性試験

| 動物種<br>(n/群)        | 投与期間             | 被験物質                        | 投与量<br>(国際単位/kg)<br>／投与方法                | 試験結果   |
|---------------------|------------------|-----------------------------|--|--|
| 血友病A<br>マウス<br>(雌雄) | 第17日まで<br>3～4日ごと | エフラロクトコ<br>グ アルファ<br>(凍結液剤) | 0、50、250、<br>1,000 <sup>※1</sup><br>／静脈内 | 投与量に依存して抗rFVIIIIFc抗体を産生し、試験終了時（試験第17日の最終投与）の血漿中血液凝固第VIII因子凝固活性は抗体産生のために低下した（1,000国際単位/kgでは全例で定量限界未満であった） |

※1：臨床予想最高用量（100国際単位/kg）の10倍に相当

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：イロクテイト®静注用 250：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 500：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 750：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 1000：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 1500：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 2000：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 3000：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
イロクテイト®静注用 4000：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）：生物由来成分

### 2. 有効期間

有効期間：60 ヶ月（承認書の記載）

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

1) 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

2) 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR

<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2014年6月6日（米国）

## X. 管理的事項に関する項目

### 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    |
|----------------|-------------|------------------|------------|------------|
| イロクテイト®静注用250  | 2014年12月26日 | 22600AMX01398000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用500  | 2014年12月26日 | 22600AMX01399000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用750  | 2014年12月26日 | 22600AMX01400000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用1000 | 2014年12月26日 | 22600AMX01401000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用1500 | 2014年12月26日 | 22600AMX01402000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用2000 | 2014年12月26日 | 22600AMX01403000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用3000 | 2014年12月26日 | 22600AMX01404000 | 2015年2月24日 | 2015年3月9日  |
| イロクテイト®静注用4000 | 2018年12月12日 | 23000AMX00841000 | 2019年5月29日 | 2019年5月29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

該当しない

### 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：2024年（令和6年）3月6日

再審査結果内容：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号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

8年間（2014年12月26日～2022年12月25日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 13. 各種コード

| 販売名                          | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 250  | 6343442D1022          | 6343442D1022         | 124028303   | 622402801            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 500  | 6343442D2029          | 6343442D2029         | 124029003   | 622402901            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 750  | 6343442D3025          | 6343442D3025         | 124030603   | 622403001            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 1000 | 6343442D4021          | 6343442D4021         | 124031303   | 622403101            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 1500 | 6343442D5028          | 6343442D5028         | 124032003   | 622403201            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 2000 | 6343442D6024          | 6343442D6024         | 124033703   | 622403301            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 3000 | 6343442D7020          | 6343442D7020         | 124034403   | 622403401            |
| イロクテイト <sup>®</sup> 静注用 4000 | 6343442D8027          | 6343442D8027         | 126825601   | 622682501            |

### 14. 保険給付上の注意

血友病治療においては、通常の医療保険に加え、自己負担部分が国や自治体が定めている「特定疾病療養費」及び「小児慢性特定疾患（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）」の助成が受けられる。

本剤は、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である。

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Skinner MW: Haemophilia 2012; 18 Suppl4: 1-12 (PMID : 22726075)
- 2) Report on the Annual Global Survey 2012 is published by the World Federation of Hemophilia. 2013
- 3) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成22年度調査報告書. 2011
- 4) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成23年度調査報告書. 2012
- 5) 社内資料：臨床成績の概要（2014年12月26日承認, CTD2.7.6)
- 6) 社内資料：国際共同第III相臨床試験（2014年12月26日承認, CTD2.7.3)
- 7) Mahlangu J, et al.: Blood 2014; 123: 317-325 (PMID : 24227821)
- 8) 社内資料：海外第I/IIa相臨床試験（2014年12月26日承認, CTD2.7.3)
- 9) 社内資料：海外第III相（小児）8HA02PED試験（2014年12月26日承認, CTD2.7.3)
- 10) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-725 (PMID : 17703228)
- 11) 社内資料：SC rFVIII Fcの活性評価 (*in vitro*)（2014年12月26日承認, CTD2.6.1.1)
- 12) 社内資料：VWFの結合親和性 (*in vitro*)（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料：トロンビンによるVWFからの解離 (*in vitro*)（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：FcRnに対する結合親和性 (*in vitro*)（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 15) 社内資料：全血の凝固活性（血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 16) 社内資料：SC rFVIII Fcの全血の凝固活性（血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 17) 社内資料：全血の凝固活性（ROTEM、血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 18) 社内資料：全血の凝固活性（血友病Aイヌ）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 19) 社内資料：止血作用：尾切断後の失血量を指標とした検討（血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 20) 社内資料：出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討（血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 21) 社内資料：SC rFVIII Fcの出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討（血友病Aマウス）（2014年12月26日承認, CTD2.6.2.2)
- 22) Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf)>（2021/10/1アクセス）
- 23) MASAC Recommendation #179 Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). November 2007 (Replaces #170). New York, NY: National Hemophilia Foundation.  
<<http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac179.pdf>>（2014/12/26アクセス）
- 24) 社内資料：薬物動態の概要（2014年12月26日承認, CTD2.7.6.3)
- 25) 社内資料：<sup>125</sup>I-標識本剤の組織への分布（血友病Aマウス及び二重欠損マウス）（2014年12月26日承認, CTD2.4.3.1)

## XI. 文献

---

### 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

米国で2014年6月、オーストラリアで2014年6月、カナダで2014年8月に承認された。

#### 米国の添付文書

(2017年12月現在)

|        |   |
|--------|---|
| 国名     | 米国  |
| 販売名    | ELOCTATE®   |
| 会社名    | Biogen, Inc.  |
| 承認年月   | 2014年6月   |
| 剤形規格   | <p><b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b></p> <p>ELOCTATE is available as a white to off-white lyophilized powder in single use vials containing nominally 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 or 6000 international units (IU) per vial.</p>  |
| 効能又は効果 | <p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>ELOCTATE, Antihemophilic Factor (Recombinant), Fc Fusion Protein, is a recombinant DNA derived, antihemophilic factor indicated in adults and children with Hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• On-demand treatment and control of bleeding episodes,</li> <li>• Perioperative management of bleeding,</li> <li>• Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes.</li> </ul> <p><u>Limitation of Use</u><br/>ELOCTATE is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p>   |
| 用法及び用量 | <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>For intravenous use after reconstitution only.</b></p> <p><b>Dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose and duration of treatment depend on the severity of the Factor VIII deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition. Careful monitoring of replacement therapy is necessary in cases of major surgery or life-threatening bleeding episodes.</li> <li>• Each vial label of ELOCTATE states the Factor VIII potency in international units (IU). One IU corresponds to the activity of Factor VIII contained in one milliliter of normal human plasma.</li> <li>• Potency assignment is determined using a chromogenic substrate assay. A field study has indicated that plasma Factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one stage clotting assay routinely used in US clinical laboratories.</li> <li>• Calculation of the required dose of Factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU of Factor VIII per kg body weight raises the plasma Factor VIII level by 2 IU/dL. The expected <i>in vivo</i> peak increase in Factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:</li> </ul> $\text{Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or \% of normal)} = [\text{Total Dose (IU)/body weight (kg)}] \times 2 \text{ (IU/dL per IU/kg)}$ <p>The dose to achieve a desired <i>in vivo</i> peak increase in Factor VIII level may be calculated using the following formula:</p> $\text{Dose (IU)} = \text{body weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII Rise (IU/dL or \% of normal)} \times 0.5 \text{ (IU/kg per IU/dL)}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients may vary in their pharmacokinetic (e.g., half-life, <i>in vivo</i> recovery) and clinical responses. Base the dose and frequency of ELOCTATE on the individual clinical response.</li> <li>• Dose adjustment may be necessary in pediatric patients under six years of age [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.4)]. For patients six years of age or older, dose adjustment is not usually required.</li> </ul> <p><b><u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u></b></p> <p>A guide for dosing ELOCTATE for the on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1. Consideration should be given to maintaining a Factor VIII activity at or above the target range.</p> |



## XII. 参考資料

なお、本邦で承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下の通りである。

|        |  |
|--------|--|
| 効能又は効果 | 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制   |
| 用法及び用量 | 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。<br>通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 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。<br>定期的に投与する場合、通常、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。 |

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

##### 【米国の添付文書の記載】

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS 「Pregnancy」

##### Risk Summary

There are no studies of ELOCTATE use in pregnant women to inform a drug-associated risk. The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown; however, the background risk of major birth defects in the U.S. general population is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Animal reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with ELOCTATE. In a placental transfer study, ELOCTATE was detected in murine fetal blood samples at approximately 1% of the maternal blood levels (range, 0.2% to 1.9%), 3 to 4 hours following dosing of pregnant mice with 260 to 650 times the clinical dose of 20 to 50 IU/kg ELOCTATE [see Data].

It is not known whether ELOCTATE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman, or whether it can affect reproduction capacity. If ELOCTATE is clearly needed to treat a pregnant woman, advise the patient that the risks to the mother and to the fetus are unknown.

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

##### 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。本剤は Fc 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）において胎盤通過が認められている。

##### 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、授乳継続又は中止を検討すること。

## XII. 参考資料

---

(2) 小児等への投与に関する情報

【米国の添付文書の記載】

USE IN SPECIFIC POPULATIONS 「Pediatric Use」

Safety and efficacy studies have been performed in 82 previously treated, pediatric patients <18 years of age who received at least one dose of ELOCTATE as part of routine prophylaxis, on-demand treatment of bleeding episodes, or perioperative management. Adolescent subjects were enrolled in the adult and adolescent safety and efficacy trial, and subjects <12 were enrolled in a pediatric trial.

Pharmacokinetic data from a pediatric study of the 54 evaluable subjects <12 years of age showed that no dose adjustment was required for patients  $\geq 6$  years old. Children age 1 to 5 years had a shorter half-life and higher clearance (adjusted for body weight); therefore, a higher dose or more frequent dosing may be needed in this age group. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

12歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。 [16.1.2 参照]

## XII. 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) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

下記の QR コードよりアクセス可能。



