2020年9月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
876349

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2013に準拠して作成

遺伝子組換え単鎖血液凝固第VIII因子製剤

エイフスチラ®静注用 250
エイフスチラ®静注用 500
エイフスチラ®静注用 1000
エイフスチラ®静注用 1500
エイフスチラ®静注用 2000
エイフスチラ®静注用 2500
エイフスチラ®静注用 3000

ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

AFSTYLA® I.V. Injection **250**
AFSTYLA® I.V. Injection **500**
AFSTYLA® I.V. Injection **1000**
AFSTYLA® I.V. Injection **1500**
AFSTYLA® I.V. Injection **2000**
AFSTYLA® I.V. Injection **2500**
AFSTYLA® I.V. Injection **3000**

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、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	**エイフスチラ静注用 250** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250国際単位 **エイフスチラ静注用 500** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）500国際単位 **エイフスチラ静注用 1000** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1000国際単位 **エイフスチラ静注用 1500** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1500国際単位 **エイフスチラ静注用 2000** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2000国際単位 **エイフスチラ静注用 2500** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2500国際単位 **エイフスチラ静注用 3000** 1バイアル中　ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）3000国際単位
一般名	和名：ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Lonoctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2017年 9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 発　売　年　月　日：2017年12月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：**CSLベーリング株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSLベーリング株式会社　くすり相談窓口 ＴＥＬ：0120-534-587 **通常受付**：月曜日から金曜日　9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） **時間外受付**：月曜日から金曜日　17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） ＵＲＬ：https://www.cslbehring.co.jp/

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページhttps://www.pmda.go.jpにてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（https://www.info.pmda.go.jp）[注1)]から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法[注2)]・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式〕

① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法[注2)]や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法[注2)]上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

注1）現：（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（https://www.pmda.go.jp）
注2）現：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

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・製剤学的特性 …… 2

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法） …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS登録番号 …… 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法 …… 5
4. 有効成分の定量法 …… 5

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 6
2. 製剤の組成 …… 6
3. 注射剤の調製法 …… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
6. 溶解後の安定性 …… 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
8. 生物学的試験法 …… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 9
11. 力価 …… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 10
14. その他 …… 10

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 11
2. 用法及び用量 …… 11
3. 臨床成績 …… 13

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 …… 30
2. 薬理作用 …… 30

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 35
2. 薬物速度論的パラメータ …… 38
3. 吸収 …… 38
4. 分布 …… 38
5. 代謝 …… 39
6. 排泄 …… 39
7. トランスポーターに関する情報 …… 39
8. 透析等による除去率 …… 39

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 …… 40
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 40
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 40
4. 用法又は用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 40
5. 慎重投与内容とその理由 …… 40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 41
7. 相互作用 …… 43
8. 副作用 …… 43
9. 高齢者への投与 …… 45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 45
11. 小児等への投与 …… 45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 46
13. 過量投与 …… 46
14. 適用上の注意 …… 46
15. その他の注意 …… 47
16. その他 …… 47

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 48
2. 毒性試験 …… 49

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 50
2. 有効期間又は使用期限 …… 50
3. 貯法・保存条件 …… 50
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 50
5. 承認条件等 …… 50
6. 包装 …… 51
7. 容器の材質 …… 51
8. 同一成分・同効薬 …… 51
9. 国際誕生年月日 …… 51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 51
11. 薬価基準収載年月日 …… 52
12. 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 …… 52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 52
14. 再審査期間 …… 52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 52
16. 各種コード …… 52
17. 保険給付上の注意 …… 52

Ⅺ. 文　　献
1. 引用文献 …… 53
2. その他の参考文献 …… 53

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 54
2. 海外における臨床支援情報 …… 56

XIII. 備　　考
1. その他の関連資料 …… 58
2. 文献請求先 …… 58

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

血友病A［血液凝固第Ⅷ因子（factor Ⅷ：FⅧ）欠乏症］は、X染色体連鎖劣性遺伝性の出血性疾患である。

血友病A治療は、FⅧ製剤［血漿由来FⅧ又は遺伝子組換えFⅧ（rFⅧ）］の投与によりFⅧレベルを上昇させ、FⅧの欠乏状態を一時的に補正することで、出血エピソードの管理（オンデマンド療法）又は出血エピソードの抑制（定期補充療法）を主な目的としている。

エイフスチラ®静注用［一般名：ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、以下本剤］は、CSLベーリング社が薬物動態（PK）特性を改善し、投与頻度の少ない（週2回投与）高純度製剤を血友病A患者に提供することを目的として開発した遺伝子組換え単鎖FⅧ（recombinant, single-chain coagulation FⅧ：単鎖rFⅧ）である。本剤は、内因性FⅧのBドメインの大部分及び隣接する酸性a3ドメインの4アミノ酸が取り除かれているため、Bドメインとa3ドメイン間のfurin切断部位で切断されず、単鎖FⅧ分子として発現する。

本剤は、天然の担体タンパク質であるフォン・ヴィレブランド因子（VWF）に対して、他のrFⅧ分子よりも強力な親和性を示す。VWFはFⅧに結合し、FⅧ分子を初期のタンパク質分解から保護することから、本剤ではより強力な親和性によりPKプロファイルが改善するものと考えられる。

本剤の製造及び調製段階において、ヒト又は動物由来のタンパク質は添加しておらず、2つの独立したウイルス除去工程を含んでおり、感染因子の伝播リスクの軽減を図っている。

本剤の臨床開発プログラムは、成人及び小児の血友病A患者（FⅧ活性1％未満）を対象に、PKプロファイル、安全性及び有効性を検討することを目的としており、国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（1001試験）及び海外第Ⅲ相試験（3002試験）の完了した2試験から構成され、日本人への投与は1001試験において実施された。

その結果、良好なPKプロファイルが示されるとともに、出血エピソードに対するオンデマンド療法、定期補充療法及び周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）において、安全性と有効性が検証されたことから、「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2017年9月に承認を取得した。

なお、米国では2016年5月に、EUでは2017年1月に承認を取得した。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

・フォン・ヴィレブランド因子との結合親和性が高く、構造上安定した単鎖型の遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子（単鎖rFⅧ）製剤である。（P30）

・血中半減期は14.2時間、$AUC_{0\text{-}inf}$は1,910 IU･hr/dLを示した※1。（P35）

・50 IU/kg、週3回の投与で血漿中FⅧ活性を4.4％に維持できる可能性が示唆された※2。（P34）

・出血エピソードに対する治療成功率*は92.3％であり、93.5％が本剤の1回又は2回投与で止血可能であった※1。（P19～21）

＊治験責任医師の総合的臨床評価で「著効」又は「有効」であった患者の割合

・小児患者において出血エピソードに対する治療成功率*は96.3％であり、95.7％が本剤の1回又は2回投与で止血可能であった※3。（P26、27）

＊治験責任医師の総合的臨床評価で「著効」又は「有効」であった患者の割合

・週2回又は3回投与の定期補充療法による自然出血の年間出血回数の中央値は0であった※1,3。（P21、28）

・周術期止血管理に対し、治験責任医師が評価した止血効果は、すべての手術で「著効」又は「有効」であった※1。（P22）

・治療歴のある0～65歳の血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象258例（日本人10例を含む）中14例（5.4%、日本人1例を含む）に副作用が認められた。その主な副作用は、過敏症3例（1.2%）、浮動性めまい2例（0.8%）であった。（承認時）重大な副作用として、他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。（P43、44）

※1：12～65歳の重症（FⅧ活性＜1%）血友病A患者を対象とした国際多施設共同非盲検第Ⅰ/Ⅲ相試験
※2：12歳以上の血友病A患者における母集団PK解析に基づくシミュレーション
※3：12歳未満の重症（FⅧ活性＜1%）血友病A患者を対象とした海外多施設共同非盲検第Ⅲ相試験

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

エイフスチラ®静注用 250
エイフスチラ®静注用 500
エイフスチラ®静注用 1000
エイフスチラ®静注用 1500
エイフスチラ®静注用 2000
エイフスチラ®静注用 2500
エイフスチラ®静注用 3000

(2) 洋名

Afstyla I.V. Injection 250
Afstyla I.V. Injection 500
Afstyla I.V. Injection 1000
Afstyla I.V. Injection 1500
Afstyla I.V. Injection 2000
Afstyla I.V. Injection 2500
Afstyla I.V. Injection 3000

(3) 名称の由来

治療によるベネフィット［高い親和性（affinity）、ライフスタイルの改善（Lifestyle）、有効性の持続（Longer-acting）］より命名した。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Lonoctocog Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
Lonoctocog Alfa（INN）

(3) ステム

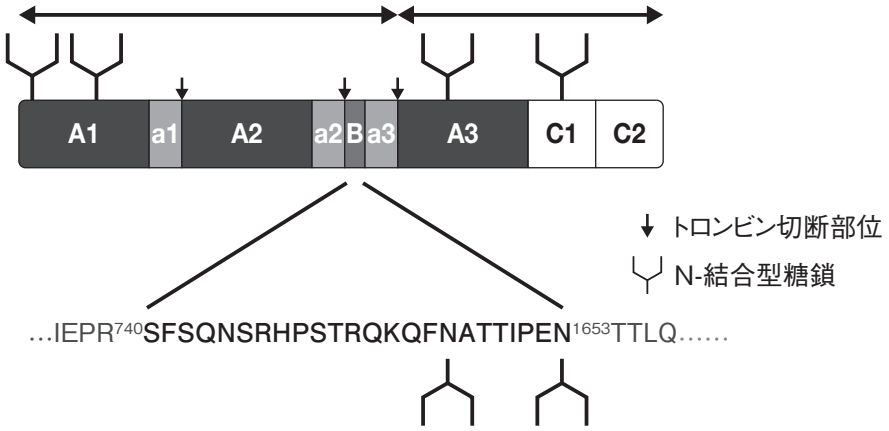
血液凝固因子：-cog

3．構造式又は示性式

ヒト生体由来のFVⅢからBドメインの大部分、及び隣接する酸性a3ドメインの4個のアミノ酸残基（完全長ヒトFVⅢのアミノ酸765から1652番）を削除した、単鎖構造の遺伝子組換え第VⅢ因子タンパク質（rVⅢ-SingleChain、以下rVⅢ-SC）である。本剤は、1,444個のアミノ酸残基からなる分子量約170kDaの単鎖糖タンパク質として、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（以下、CHO）細胞から発現される。

Ⅱ．名称に関する項目

rⅧ-SCの構造



アミノ酸番号は完全長FⅧのアミノ酸配列に基づく

4．分子式及び分子量

分子式：$C_{7470}H_{11355}N_{1991}O_{2196}S_{68}$（タンパク質部分）
分子量：約170,000（約170kDa）

5．化学名（命名法）

和名：ロノクトコグ アルファは、遺伝子組換えヒトFⅧ類縁体であり、ヒトFⅧの1～764番目及び1653～2332番目のアミノ酸に相当する。ロノクトコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロノクトコグ アルファは、1,444個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約170,000）である。

洋名：Lonoctocog Alfa is a recombinant human coagulation factor Ⅷ analog corresponding to amino acids 1-764 and 1653-2332 of human blood coagulation factor Ⅷ. Lonoctocog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Lonoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) consisting of 1,444 amino acid residues.

6．慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は開発コード：CSL-627
一般的名称：
（日本名）遺伝子組換え単鎖血液凝固第Ⅷ因子
（英名）rⅧ-SingleChain

7．CAS登録番号

1388129-63-2

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色澄明の液

(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

pH：6.6～7.3

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	実施期間	試験結果
長期保存試験	－65℃以下	36ヵ月	変化なし
加速試験	－30℃～－15℃	9週間	変化なし

3．有効成分の確認試験法

1. SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（還元条件）
2. ペプチドマップ
3. N-グリカンプロファイル

4．有効成分の定量法

該当資料なし

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：凍結乾燥注射剤
性状：本剤は、白色～微黄色の塊又は粉末である。本剤を添付の溶解液（日局注射用水）で溶解するとき、無色澄明～わずかに乳白色の液である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.6～7.3
浸透圧比：1.7～2.1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量
(2) 添加物

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する。

	1バイアル中の分量		
	250	500	1000
有効成分			
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）注)	250国際単位	500国際単位	1000国際単位
添加物			
L-ヒスチジン	7.8mg		
ポリソルベート80	0.5mg		
塩化カルシウム水和物	1.25mg		
塩化ナトリウム	41mg		
精製白糖	15mg		
塩酸	適量		

	1バイアル中の分量			
	1500	2000	2500	3000
有効成分				
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）注)	1500国際単位	2000国際単位	2500国際単位	3000国際単位
添加物				
L-ヒスチジン	15.5mg			
ポリソルベート80	1.0mg			
塩化カルシウム水和物	2.5mg			
塩化ナトリウム	82mg			
精製白糖	30mg			
塩酸	適量			

注）本剤の有効成分の活性（力価）は発色合成基質法により決定されている。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

250、500、1000 IU：日局注射用水（容器入り）2.5mLを添付
1500、2000、2500、3000 IU：日局注射用水（容器入り）5mLを添付

(5) その他

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

3．注射剤の調製法

［溶解操作手順］

1 溶解準備

▶エイフスチラを冷蔵庫から取り出した場合は、室温に戻しておく。25℃を超えて保存した場合、25℃以下で3ヵ月を超えて保存した場合は使用しない。
▶作業場所（水平な台）を清潔にし、手を石けんでしっかり洗う。
▶使用前にバイアルに異常（変色、濁り、容器の破損など）がないか確認する。
▶薬剤バイアルと溶解液バイアルのキャップを外し、ゴム栓をアルコール綿で拭く。

2 バイアルのセット

▶専用溶解器（スリートック®通気孔タイプ）の包装容器のふたをはがす。
▶溶解器を包装容器ごと持ち、青色側の穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む（**図1**）。
▶包装容器を溶解器から慎重に外す（**図2**）。

図1

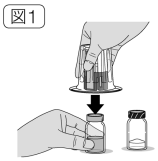


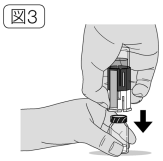
図2

包装容器のみを外し、溶解器を引き上げないようにする。

3 薬剤の溶解

▶溶解液バイアルを逆さまにし、透明側の穿刺部を下に置いた薬剤バイアルのゴム栓に、まっすぐ下向きに一気に刺し込み、溶解液を薬剤バイアル中に移行させる（**図3**）。
▶そのまま台の上で、薬剤バイアルをゆるやかに、小さく円を描くように回し（激しく回さない）、完全に薬剤を溶かす（**図4**）。
▶溶解器側面のシールをはがす（**図5**）。
▶溶解器の青色側の部分を反時計回りに回して2つに分ける（**図6**）。

図3



薬剤バイアルと溶解液バイアルを逆にしない。

図4

図5

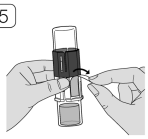
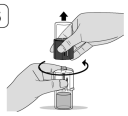


図6



3. 注射剤の調製法（続き）

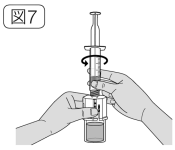
4 薬液を注射器に移す

▶空の滅菌済注射器に空気が入ってないことを確認し、溶解器のルアーロックの奥まで注射器を時計回りに回しながら取り付ける（**図7**）。

▶薬剤バイアルを上にして、プランジャーロッドをゆっくりと引き、薬液を注射器の中に移行する（**図8**）。

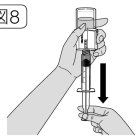
▶すべての薬液を注射器の中に移行したら、注射器を下にしたまま、溶解器を反時計回りに回して注射器から外す。

図7



薬剤バイアルを直立させた状態で注射器を取り付ける。
注射器を回す際、回し止まった所から回しすぎないよう注意すること。

図8



ゴム栓の広い溝が下になるように傾けて、薬液をすべて、注射器の中に移行する。

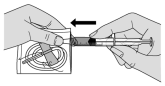
5 注射器に翼状針を取り付ける

▶翼状針の接続部分が袋の切り口近くにくるように、翼状針の袋を開ける。

▶薬液を移行した注射器を、翼状針の接続部分に差し込み、取り付ける（**図9**）。

▶袋を外し、注射器のプランジャーロッドを少し押して、薬液を針先まで満たす。

図9



「Ⅷ.14. 適用上の注意」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

6. 溶解後の安定性

試験	保存条件	実施期間	試験結果
長期保存試験[a]	5±3℃/ 遮光保存	36ヵ月	変化なし
加速試験	30±2℃/ 75±5%RH	12ヵ月	FⅧ活性の低下、目的物質由来不純物の増加及び目的物質の減少が認められた。
苛酷試験 (温度)	40±2℃/ 75±5%RH	6ヵ月	
苛酷試験[b] (光)	25℃/60%RH/総照度： 120万lux・h以上、 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m^{2}以上	1週間	FⅧ活性の低下
溶解後安定性試験	20～25℃	溶解後 4時間	変化なし

a：本試験は、250 IU製剤及び3,000 IU製剤を両端とするブラケッティング法を適用し、実施した。
b：1ロットの試験実施

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

無菌試験：メンブランフィルター法（日局試験法）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅳ.10.製剤中の有効成分の定量法」に示した項目を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

血液凝固第Ⅷ因子活性（発色合成基質法）

11. 力価

本剤の血液凝固第Ⅷ因子活性（発色合成基質法）を力価とし、国際単位で表している。

Ⅳ. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物	製剤の不純物はすべて原薬由来であり、製剤化に伴う新たな不純物は認められていない。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	該当なし

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

【設定根拠】
本剤の有効性及び安全性は、日本人も含めて実施された国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（1001試験）[1]及び小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（3002試験）[2]において評価された。
これらの試験の結果、血液凝固第Ⅷ因子欠乏（血友病A）患者での出血エピソードの管理及び抑制、出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与、並びに周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）のいずれに対しても有効性が確認できた。また、1001試験の結果において、全集団と日本人集団との間に臨床的に意義のある差は認めなかったことから、これらの有効性は日本人においても同様と考え、「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を本剤の効能又は効果として設定した。

2．用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。
通常、1回体重1kg当たり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、体重1kg当たり20～50国際単位を週2回又は週3回投与する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 体重1kg当たり本剤1国際単位（IU）を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第Ⅷ因子活性が2%（2 IU/dL）上昇することが見込まれる。必要とされる投与量は、以下の計算式に基づいて算出すること。

   必要量（IU）＝体重（kg）×血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又はIU/dL）×0.5［（IU/kg）/（IU/dL）］

   本剤投与中に血漿中の血液凝固第Ⅷ因子活性を凝固一段法で測定する場合は、得られた血液凝固第Ⅷ因子レベルに換算係数2を乗じた値に基づき、患者の目標上昇値を算出すること。［「重要な基本的注意(4)」の項参照］

2. 出血時又は周術期に投与する場合は、下表に示す血液凝固第Ⅷ因子活性を下回らないよう、投与量及び投与間隔を調節すること。

２．用法及び用量（続き）

出血の程度又は外科手術の種類		必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又はIU/dL）	投与頻度（時間）又は治療期間（日数）
出血	早期の関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血	20～40	12～24時間おきに出血症状消失まで
	より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫	30～60	12～24時間おきに出血症状消失まで
	生命を脅かす出血	60～100	8～24時間おきに出血症状消失まで
手術	小手術（抜歯を含む）	30～60	24時間おきに追加投与する。治癒が得られるまで最低1日間は投与する。
	大手術	80～100（手術前後）	8～24時間おきに十分な創傷治癒が得られるまで追加投与する。引き続き最低7日間は、血液凝固第Ⅷ因子活性を30～60%（IU/dL）に維持できるよう追加投与する。

【設定根拠】

用法及び用量

臨床2試験（1001試験及び3002試験）[1,2]において、出血エピソードの管理及び抑制、定期的な投与並びに外科手術時の補充療法に関して世界血友病連盟（WFH）のガイドラインに基づいて本剤を投与した。その結果、血友病A患者の出血エピソードの管理・抑制、定期的な投与（20～50 IU/kgの週2～3回投与）及び周術期の補充療法における本剤の有効性及び安全性が示され、日本人集団と全集団との間で本剤の有効性並びに安全性プロファイルにおける差は見られなかった。以上のことから、既承認の遺伝子組換えFⅧ製剤における用法及び用量の記載も考慮して、「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、体重1kg当たり20～50国際単位を週2回又は週3回投与する。」と設定した。

２．用法及び用量（続き）

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の設定根拠

1. 血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤の実際の投与量は、患者の凝固因子欠損の重症度や出血症状により異なることから、個々の患者に応じた最適な用量を算出することが推奨されている。本剤の投与に際しては、患者の血漿中FⅧレベルを測定した上で、添付文書記載の計算式により実際の必要量を算出すること。特に12歳未満の小児では、成人に比べて血中消失半減期は短く、体重当たりのクリアランスが高くなる傾向がみられることから、個々の小児患者について、成人より高用量あるいは頻回の投与が必要となる可能性がある。
   また、本剤の力価は発色合成基質法（ChS法、国内未承認の測定法）で決定されており、各バイアルの表示値もChS法により測定された値である。バイアル表示値に基づき決定された用量を投与した場合、投与後のモニタリングにおいて、凝固一段法（OS法）による血漿中FⅧ測定値は、ChS法による測定値より約45%低い、すなわちChS法による測定値の55%程度であることが示されている。そのため、OS法で得られた数値に1.8を乗じる必要があるが、臨床現場での使いやすさを考慮して換算係数として2の使用がFDA及びEMAにより承認され、欧米の添付文書にも反映されている。

2. 出血時及び周術期における止血に必要なFⅧレベルは、WFHガイドラインで定められている。出血時又は周術期に投与する場合、必要なFⅧレベルを下回らないよう、投与量及び投与間隔を調節すること。ガイドラインを踏まえ、出血の程度又は外科手術の種類別に、目標とするFⅧレベルを維持する投与頻度及び投与期間の目安を示した。

３．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請臨床データパッケージ（評価資料）

治験の相（試験番号）	評価項目/治療期間	試験デザイン	対象患者（年齢）/症例数
Ⅰ/Ⅲ（1001）	安全性、有効性、PK/平均8.5ヵ月（日本人：平均10.3ヵ月）	多施設共同、非盲検、用量漸増	重症の血友病A患者[a]（Part 1及び2：18歳以上65歳以下、Part 3：12歳以上65歳以下、外科的サブスタディ：12歳以上65歳以下）/175例（Part 1：27例、Part 2：26例、Part 3：147例[b]）、外科的サブスタディ：13例）
Ⅲ（3002）	安全性、有効性、PK/平均6.0ヵ月	多施設共同、非盲検	重症の血友病A患者[c]（12歳未満）/84例（0～6歳未満：35例、6～12歳未満：49例）

a：FⅧ活性1%未満、FⅧ製剤の過去の投与日数が150日を超える男性
b：日本人10例を含む
c：FⅧ活性1%未満、FⅧ製剤の過去の投与日数が50日を超える男性

(2) 臨床効果

1.定期的な投与に関する有効性

治療歴のある12～65歳の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性1%未満）175例（日本人患者10例を含む）を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験[1)]において、本剤の定期的な投与を受けた群と出血時の投与を受けた群の自然出血の年間出血回数は以下のとおりであった。なお、定期的な投与は、20～40 IU/kgを1日おき、20～50 IU/kgを週2～3回、又は被験者の状況に基づき治験責任医師が判断した用量及び頻度で行われ、146例中126例（86%）が週2～3回の投与を受けた。

自然出血の年間出血回数	定期投与（N=146）	出血時投与（N=27）
中央値 範囲	0 0、40.6	11.73 0、151.0

また、治療歴のある12歳未満の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性1%未満）84例（0歳以上6歳未満：35例、6歳以上12歳未満：49例）を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[2)]において、本剤の定期的な投与を受けた群と出血時の投与を受けた群の自然出血の年間出血回数は以下のとおりであった。なお、定期的な投与は、15～50 IU/kgを1日おき又は週2～3回、もしくは被験者の状況に基づき治験責任医師が判断した用量及び頻度で行われ、80例中67例（84%）が週2～3回の投与を受けた。

自然出血の年間出血回数	定期投与（N=80）	出血時投与（N=3）
中央値 範囲	0 0、14.0	31.76 0、42.7

2. 出血時の止血効果[1,2)]

12歳以上の患者での出血848件のうち、93.5%（793/848件）は本剤1回又は2回の投与で止血した。また、止血効果は92.3%（783/848件）が「著効」又は「有効」であった。

12歳未満の小児患者においては、出血347件のうち、95.7%（332/347件）は本剤1回又は2回の投与で止血した。また、止血効果は96.3%（334/347件）が「著効」又は「有効」であった。

3. 周術期管理[1)]

13例の患者において16件の外科手術が実施され、止血効果は「著効」15件、「有効」1件であった。

(3) 臨床薬理試験	**国際多施設共同非盲検第Ⅰ/Ⅲ相試験（日本人及び外国人データ：1001試験）及び海外多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（外国人データ：3002試験）**[1,2] 18～65歳の血友病A患者を対象とした日本人を含む国際多施設共同非盲検第Ⅰ/Ⅲ相試験（1001試験）において、本剤50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性プロファイルは、本剤と全長型rFⅧ製剤及び日本人と非日本人で類似していた。12歳未満の小児血友病A患者を対象とした海外多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（3002試験）において、本剤50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性プロファイルは、6歳未満の患者と6～12歳未満の患者で類似していた。「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
(4) 探索的試験	該当資料なし
(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし

3) 安全性試験

国際多施設共同非盲検第Ⅰ/Ⅲ相試験（日本人及び外国人データ：1001試験）[1)]

目的	血友病A患者を対象に、3つのパートに分かれた非盲検試験において、本剤の薬物動態（PK）、有効性及び安全性を評価する。 主要目的： ・本剤のPKプロファイル ・出血エピソードの抑制及び治療の有効性 ・オンデマンド療法に優る定期補充療法の有効性 ・外科手術時の補充療法の有効性 ・FⅧインヒビターの発現 副次的目的： ・本剤のPKを全長型rFⅧ製剤と比較する ・本剤の安全性プロファイル
試験デザイン	国際、多施設共同（米国、欧州、日本*及びその他の地域の53施設）、プロスペクティブ、非盲検、クロスオーバー比較、第Ⅰ/Ⅲ相試験 ＊日本は8施設
対象	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）欠乏（血友病A）患者175例（日本人10例を含む） ・Part 1：27例 ・Part 2：26例（Part 1からの継続） ・Part 3：147例（日本人10例） ・外科的サブスタディ：13例（175例のうち計10回以上の緊急又は待機的な大手術を受けた患者）
主な選択基準	・18～65歳（Part 1及び2）及び12～65歳（Part 3）の男性患者 ・重症血友病A患者（FⅧ活性＜1%） ・FⅧ製剤の投与日数が150EDを超える患者
主な除外基準	・FⅧに対するインヒビターの既往歴のある、又はFⅧに対するインヒビターを現在有している患者 ・FⅧに対するインヒビターの家族歴（親・子・兄弟）のある患者 ・本剤の初回投与の前30日以内に何らかの治験薬を使用した患者 ・本剤又は対照薬の投与の前30日以内にクリオプレシピテート、全血、又は血漿の投与を受けた患者 ・FⅧ製剤又はハムスタータンパクに対する既知の過敏症（アレルギー反応又はアナフィラキシー）を有する患者 ・先天性FⅧ欠乏症以外の既知の先天性又は後天性の血液凝固障害を有する患者 ・スクリーニング時に血小板数が100,000/μL未満の患者 ・医療記録又は入手可能なデータが測定後1年以上経過したものである場合にはスクリーニング時のCD4値が200/mm^{3}未満のヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性患者（HIV陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加すること及び抗ウイルス療法を受けることが認められる） ・免疫グロブリン等の免疫調節薬の静脈内投与、又は慢性的に全身性コルチコステロイドの投与を受けている患者 ・スクリーニング時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の5倍を超える患者

3) 安全性試験（続き）

主な除外基準（続き）	・スクリーニング時に血清クレアチニン値が基準値上限の2倍を超える患者 ・Day 1の前3ヵ月以内に深部静脈血栓症、脳卒中、肺塞栓症、心筋梗塞及び動脈塞栓を含む血栓症の徴候のある患者 ・Day 1の前3ヵ月以内に生命にかかわる出血エピソードが発現した、又は大手術あるいは整形外科手術を受けた患者
用法及び用量（試験方法）	スクリーニング期間（28日間）、平均治療期間8.5ヵ月（各患者50ED以上）、3つのパート（Part 1～3）から構成された。 **Part 1：** 全長型rFVⅢ製剤50 IU/kgを単回投与し、4日間の休薬期間を経て本剤50 IU/kgを単回投与した。 PK評価可能な患者から最終のPKサンプル採取を完了後、PK及び安全性データの中間解析を行った。Part 1のPKデータから［世界血友病連盟（WFH）ガイドラインに基づく］Part 3の用量選択及び投与スケジュールを求めることとした。 **Part 2：** 患者の希望及び治験責任医師の判断に基づき、オンデマンド療法又は定期補充療法のいずれかを受けた。 オンデマンド療法：治験責任医師の判断により本治験登録前に同種の出血エピソードに対し使用していたFVⅢ製剤と同様の用量の本剤を投与した。 定期補充療法：治験責任医師の判断により本剤20～40 IU/kgを1日おき、20～50 IU/kgを週2～3回、又は他の用量及び投与間隔で投与した。 **Part 3：** 新規患者を対象に本剤による定期補充療法及びオンデマンド療法の有効性及び安全性の評価、並びに初回PK評価及び反復投与後PK評価を行った。 初回PK評価時には本剤50 IU/kgを単回投与し、3～6ヵ月後に初回評価時からの部分集団を対象に、本剤50 IU/kgを単回投与し、PK再評価を行った。初回PK評価後、患者は50ED以上の間、オンデマンド療法又は定期補充療法[a]を受けた。 a：オンデマンド療法又は定期補充療法の用量はPart 2と同様 **外科的サブスタディ：** 手術期間中の本剤の用法・用量は、WFHガイドライン（WFH, 2012）が推奨するFVⅢ活性レベルに到達、維持されるように、手術の種類及び患者の臨床状態を考慮して個別に決定した。 Part 2及び3では、治験責任医師の判断による投与量の調節を認めたが、患者がレジメン及び療法群を変更することは禁じた。 有効性及び安全性評価は、治験実施施設にて、6ヵ月目まで月に1回行い、その後試験終了まで3ヵ月に1回行った。

3) 安全性試験（続き）

評価項目	【主要評価項目】 有効性 ・オンデマンド療法：4点スケール（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効/反応なし」）に基づいた治験責任医師による出血エピソードの治療成功率[a] ・定期補充療法：年間自然出血回数（AsBR） ・外科的サブスタディ：4点スケール（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効/反応なし」）に基づいた治験責任医師による周術期止血管理の治療成功率[a] a：総合的臨床評価が「著効」又は「有効」である場合 安全性 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の発現（0.6BU/mL以上） 【副次評価項目】 薬物動態（PK） ・発色合成基質法及び凝固一段法により定量した血漿中FⅧ活性 ・Part 1で収集した本剤及び全長型rFⅧ製剤50 IU/kg単回投与後のPKパラメータ［投与後30分の上昇値（IR）、半減期（$t_{1/2}$）など］ 有効性 ・止血が得られるまでの投与回数 ・年間出血回数［総出血（総ABR）、外傷性出血、関節内出血］ 安全性 有害事象、CHO宿主細胞由来タンパク質に対する抗体の発現など 【その他の評価項目】 本剤の投与量 有効性解析集団：定期補充療法又はオンデマンド療法で本剤の投与をそれぞれ1回以上受けた全ての患者173例 安全性解析集団：本試験中に本剤の投与を1回以上受けた全ての患者174例
解析手法	出血エピソードの止血効果：治験責任医師による総合的臨床評価について、患者内相関を説明するために、一般化推定方程式及び無相関構造を用いて測定を繰り返した一般化線形モデル（切片項のみを含む）を用い、成功率の95%CIを算出した。一般化線形モデルでは、二項分布を想定し、ロジットリンク関数を用いた。95%CIの下限が70%を超えた場合、治療成功とした。欠損データに関する推定結果の頑健性を評価するために、止血効果について2つの条件、a）欠損した治験責任医師による評価を分母から除外する条件、b）欠損した治験責任医師による評価を治療成功としてカウントする条件で感度分析を行った。 年間出血回数：AsBRは「365.25×自然出血エピソードの回数/治療日数」を用いて算出した。AsBRについて2群間（定期補充療法群とオンデマンド療法群）に差がないということを帰無仮説とし、Poisson回帰を基に検定を行った。2群のAsBRの比（定期補充療法群/オンデマンド療法群）は95%CIとともに示した。SASのGENMOD手法を用いた一般化線形モデルを利用した。Poisson分布には対数リンク関数を用い、log time offsetを指定した。 治療した総出血エピソード（自然、外傷性、又は原因不明）を基にしたABRについて、主要解析と同じ解析を行った。

3) 安全性試験（続き）

試験結果

有効性

【出血エピソードの治療成功率、止血が得られるまでの投与回数及び投与量】（主要／副次／その他の評価項目）

治療を要した出血エピソードは848件認められ、治験責任医師による止血効果の総合的臨床評価は、「著効」が71.1％（603/848件）、「有効」が21.2％（180/848件）であり、治療成功率（95％CI）*は92.3（88.9、94.8）％であった。また、治療を要した出血エピソードの93.5％は、本剤1回又は2回の投与で止血が得られ、止血を得るのに要した1回当たりの本剤投与量及び総投与量（中央値）は、31.7 IU/kg及び34.7 IU/kgであった。

日本人においても、ほぼ同様の結果が得られ、治療成功率（95％CI）*は89.7（74.7、96.2）％であり、止血を得るのに要した1回当たりの本剤投与量及び総投与量（中央値）は、33.6 IU/kg及び39.6 IU/kgであった。

＊95％CIは患者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。また、欠測値は治療不成功としてカウントした。

治験責任医師による止血効果の総合的な臨床評価（有効性解析集団全体）

	定期補充療法（N=146）	オンデマンド療法（N=27）	合計（N=173）
治療を要した出血エピソード数	258	590	848
止血効果の評価 n（％）			
著効	182（70.5）	421（71.4）	603（71.1）
有効	56（21.7）	124（21.0）	180（21.2）
やや有効	20（7.8）	32（5.4）	52（6.1）
無効/反応なし	0	0	0
欠測	0	13（2.2）	13（1.5）
治療成功率（95％CI）[a,b]	92.2（86.3、95.8）	92.4（87.8、95.3）	92.3（88.9、94.8）

治療成功は「著効」又は「有効」と定義した。
a：95％CIは、患者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。
b：主要解析：欠測データは治療不成功としてカウントした。

3) 安全性試験（続き）

試験結果（続き）

治験責任医師による止血効果の総合的な臨床評価（日本人の有効性解析集団）

	定期補充療法（N=9）	オンデマンド療法（N=1）	合計（N=10）
治療を要した出血エピソード数	22	7	29
止血効果の評価 n（%）			
著効	17	4	21（72.4）
有効	3	2	5（17.2）
やや有効	2	1	3（10.3）
無効/反応なし	0	0	0
欠測	0	0	0
治療成功率（95%CI）[a,b]	90.9（69.6、97.8）	85.7（85.7、85.7）	89.7（74.7、96.2）

治療成功は「著効」又は「有効」と定義した。
a：95%CIは、患者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。
b：主要解析：欠測データは治療不成功としてカウントした。

［評価基準］

●小出血

著効：本剤を最初に投与してから約8時間以内に明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善した（腫脹、圧痛の改善及び／又は筋骨格系出血の場合には可動域の増加）。

有効：本剤を最初に投与してから約8時間後の時点で明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善したが、完全な消失には2回の投与を要する。

やや有効：本剤を最初に投与してから約8時間以内にわずかに有益な効果が見られた、及び／又は推定されたが、完全な消失には2回を超える投与を要する。

無効/反応なし：本剤を最初に投与してから全く改善が見られない、又は状態（出血の徴候）が悪化し、完全な消失には他の第VIII因子製剤、クリオプレシピテート又は血漿を用いた追加の止血治療を要する。

●大外傷又は生命を脅かす出血

著効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%以上増加しない。

有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%～30%増加している。

やや有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%～30%増加している。中等度の異常がある（コントロールが難しい中等度の出血）、推定失血量が「有効」と比べて多い。

無効/反応なし：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は同程度の外傷又はその他要因から予想される以上に、追加の他の第VIII因子製剤、クリオ製剤又は血漿による止血処置を必要とする。

3) 安全性試験（続き）

試験結果（続き）

止血を得るのに要した投与回数及び投与量

	定期補充療法（N=146）	オンデマンド療法（N=27）	全体（N=173）
治療を要した出血エピソード数	258	590	848
止血に要した投与回数（%）			
1回	198（76.7）	488（82.7）	686（80.9）
2回	36（14.0）	71（12.0）	107（12.6）
3回	10（3.88）	19（3.22）	29（3.42）
＞3回	14（5.43）	12（2.03）	26（3.07）
止血に要した投与量（IU/kg）[a]			
注射1回当たり	37.7（13、84）	31.3（6、54）	31.7（6、84）
総投与量	41.8（13、1,042）	31.8（6、370）	34.7（6、1,042）

a：中央値（最小値、最大値）

【年間出血回数及び投与量】（主要／その他の評価項目）
定期補充療法により、オンデマンド療法と比較してAsBRで92%、総ABRで90%の有意な低下が認められた（P＜0.0001：Poissonモデルによる検定）。定期補充療法全体のAsBR及び総ABRの中央値［第1四分位値（Q1）、第3四分位値（Q3）］は0.00（0.0、2.4）及び1.14（0.0、4.2）であるのに対し、オンデマンド療法では11.73（2.8、36.5）及び19.64（6.2、46.5）であった。
本剤の月間及び年間投与量の中央値は、356.9 IU/kg及び4,282.9 IU/kgであった。なお、定期補充療法に割り付けられた146例中126例（86%）が週2～3回投与であり、週3回投与群及び週2回投与群での1回当たりの本剤投与量の中央値は、30.0 IU/kg及び35.0 IU/kgであった。
日本人において定期補充療法によるAsBR及び総ABRの中央値（Q1、Q3）は0.00（0.0、1.1）及び0.00（0.0、1.4）であるのに対し、オンデマンド療法では3.55（3.6、3.6）及び6.22（6.2、6.2）であった。

定期補充療法及びオンデマンド療法における年間自然出血回数（AsBR）及び年間総出血回数（総ABR）

	全体		日本人	
年間出血回数（件/年/例）	定期補充療法（N=146）	オンデマンド療法（N=27）	定期補充療法（N=9）	オンデマンド療法（N=1）
自然出血（AsBR）				
平均値（SD）	2.10（4.764）	24.84（33.843）	1.83（4.268）	3.55
中央値	0.00	11.73	0.00	3.55
Q1、Q3	0.0、2.4	2.8、36.5	0.0、1.1	3.6、3.6
範囲	0.0、40.6	0.0、151.0	0.0、13.0	3.6、3.6
総出血（総ABR）				
平均値（SD）	3.11（5.045）	31.14（35.560）	2.51（4.556）	6.22
中央値	1.14	19.64	0.00	6.22
Q1、Q3	0.0、4.2	6.2、46.5	0.0、1.4	6.2、6.2
範囲	0.0、40.6	0.0、163.3	0.0、13.0	6.2、6.2
出血が0であった患者数n（%）	61（41.8%）	1（3.7%）	5	0

Q1：第1四分位値、Q3：第3四分位値、SD：標準偏差

3) 安全性試験（続き）

試験結果（続き）

【周術期止血管理に対する臨床評価】（主要評価項目）

13例の患者において16件の外科手術が実施され、これらは全て外国人患者で行われた待機的手術であった。外科手術時補充療法の止血効果は、16件全てで「著効」又は「有効」と評価され、治療成功率は100％であった。

周術期補充療法における有効性（外科的解析集団）

処置	有効性評価	術前及び術中の使用量（IU/kg）
智歯抜歯	著効	51.09
腹部ヘルニア修復	著効	47.89
人工肘関節置換	著効	108.58
足関節形成	著効	76.83
人工膝関節置換（5）	著効（4）、有効（1）	92.49
		100.9
		67.26
		105.79
		86.09
胆嚢切除	著効	105.95
及び		
アキレス腱延長と右足指矯正	著効	
環状切除（3）	著効（3）	99.04
		92.74
		81.5
右足首ORIF	著効	89.36
右足首ハードウェア摘出	著効	40.45

ORIF、内固定による骨折観血的整復

［**評価基準**］

著効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（他の止血措置を取らず同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて20％以上増加しない。

有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（他の止血措置を取らず、わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて20％～30％増加している。

やや有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、中等度の異常があり（コントロールが難しい中等度の出血）、実際の失血量が「有効」と比べて多い。

無効/反応なし：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は止血を完了するために、追加の他の第VIII因子製剤、血漿による処置を必要とする。

3) 安全性試験（続き）

試験結果 （続き）	安全性 【インヒビター／抗体】（主要／副次評価項目） 安全性解析集団においてインヒビター発現率（95％CI）は0（0.0、2.1）％であった。CHO宿主細胞由来タンパク質に対する抗体の発現が報告された症例はなかった。 試験期間中、4例が非阻害抗薬物抗体（ADA）陽性を示した。そのうちの2例は試験終了来院時にADA検査で陰性となったが、残りの2例は陽性のままであった。非阻害ADAの発現に関連する有害事象は認められなかった。試験期間中、日本人で非阻害ADA陽性を示した患者はいなかった。 【有害事象／副作用】（副次評価項目） 安全性解析集団174例中121例（69.5％）325件に有害事象、13例（7.5％）19件に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい2例（1.1％）及び過敏症2例（1.1％）であり、過敏症1件は重篤な副作用と報告された。投与中止に至った症例、死亡例はなかった。 日本人安全性解析集団10例中1例（10％）1件に副作用（浮動性めまい）が認められた。

4）患者・病態別試験

12歳未満の小児に対する海外多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（外国人データ：3002試験）[2)]

目的	小児血友病A患者を対象に、本剤の薬物動態（PK）、有効性及び安全性を評価する。 主要目的： ・出血エピソードの抑制及び治療の有効性 副次的目的： ・本剤のPKプロファイル ・定期補充療法及びオンデマンド療法の有効性 ・本剤の投与量 ・FVⅢインヒビターの発現 ・本剤の安全性プロファイル
試験デザイン	海外、多施設共同（北米、欧州及びその他の地域の37施設）、プロスペクティブ、非盲検、第Ⅲ相試験
対象	12歳未満の血液凝固第VⅢ因子（FVⅢ）欠乏（血友病A）患者84例（0～6歳未満：35例、6～12歳未満：49例
主な選択基準	・0～12歳未満の男性患者 ・重症血友病A患者（FVⅢ活性＜1%） ・FVⅢに対するインヒビターの既往歴又は家族歴（親・子・兄弟）がない ・FVⅢ製剤の投与日数が50EDを超える患者
主な除外基準	・FVⅢに対するインヒビターの既往歴のある、又はFVⅢに対するインヒビターを現在有している患者 ・FVⅢに対するインヒビターの家族歴（親・子・兄弟）のある患者 ・本剤の初回投与の前30日以内に何らかの治験薬を使用した患者 ・本剤又は対照薬の投与の前30日以内にクリオプレシピテート、全血又は血漿の投与を受けた患者 ・FVⅢ製剤又はハムスタータンパクに対する既知の過敏症（アレルギー反応又はアナフィラキシー）を有する患者 ・免疫グロブリン等の免疫調節薬の静脈内投与、又は慢性的に全身性コルチコステロイドの投与を受けている患者 ・スクリーニング時にAST値又はALT値が基準値上限の5倍を超える患者 ・スクリーニング時に血清クレアチニン値が基準値上限の2倍を超える患者 ・Day 1の前3ヵ月以内に深部静脈血栓症、脳卒中、肺塞栓症、心筋梗塞及び動脈塞栓を含む血栓症の徴候のある患者 ・Day 1の前3ヵ月以内に生命にかかわる出血エピソードが発現した、又は大手術あるいは整形外科手術を受けた患者

4）患者・病態別試験（続き）

用法及び用量（試験方法）	スクリーニング期間、PK評価期間の後、定期補充療法又はオンデマンド療法を開始し、有効性評価のための治療期間へと移行した。 **PK評価期間**： 本剤50 IU/kgの単回投与を受けた。投与前及び投与後1時間、5時間、10時間、24時間及び48時間の時点で検体採取した。FVⅢ活性を、発色合成基質法及び凝固一段法で測定した。 **治療期間**： 治療期間中、投与日数が50EDに達するまで、定期補充療法又はオンデマンド療法による本剤の投与を受けた。 定期補充療法：1日おきもしくは週2～3回15～50 IU/kgで、又は過去のFVⅢ用量及びPKデータに基づき治験責任医師が決定した用量及び頻度で投与した。 オンデマンド療法：治験責任医師が判断した用量で投与した。
評価項目	【主要評価項目】 有効性 4点スケール（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効/反応なし」）に基づいた治験責任医師による出血エピソードの治療成功率[a] a：総合的臨床評価が「著効」又は「有効」である場合 【副次評価項目】 薬物動態 本剤50 IU/kg単回投与後のPK［投与後60分の上昇値（IR）、半減期（$t_{1/2}$）など］ 有効性 ・定期補充療法及びオンデマンド療法での年間自然出血回数（AsBR）、年間総出血回数（総ABR）及び本剤の投与量 ・止血が得られるまでの投与回数及び本剤の投与量 安全性 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の発現（0.6BU/mL以上）、有害事象、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサイン 有効性解析集団： 定期補充療法又はオンデマンド療法で本剤の投与をそれぞれ1回以上受けた全ての患者83例 安全性解析集団：試験期間中に本剤の投与を1回以上受けた全ての患者84例

4）患者・病態別試験（続き）

解析手法	出血エピソードの止血効果：治療が成功（止血効果の評価が「著効」又は「有効」）であった出血エピソードの割合である治療成功率及び95%CIを算出した。主要解析では、治験責任医師の評価のない治療された出血エピソードは治療不良とみなした。感度分析では、治験責任医師の評価のない治療された出血エピソードは解析対象外、又は治療成功とみなした。患者内の相関関係を説明するために、SASのGENMOD手法による一般化線形モデルを用いた。止血効果に関する治験責任医師の総合的臨床評価について、有効性解析集団での年齢、BMI、人種及び地域別サブグループ解析も実施した。 年間出血回数：ABRは、365.25×（治療を要した出血エピソード回数/有効性評価日数）と定義した。総出血、自然出血、外傷性出血、及び関節出血のABRを算出し、記述統計量を用いて要約した。また、Poissonモデルに基づき、出血エピソード（総出血、自然出血、外傷性出血、及び関節出血）の年間発現回数及び95%CIを算出した。ABRは、治療法（オンデマンド療法又は定期補充療法）別に示し、年齢、BMI、人種及び地域別サブグループ解析も実施した。
試験結果	<u>有効性</u> 【出血エピソードの治療成功率、止血が得られるまでの投与回数及び投与量】（主要／副次評価項目） 治療を要した出血エピソードは347件認められ、治験責任医師による止血効果の総合的臨床評価は、「著効」が85.3%（296/347件）、「有効」が11.0%（38/347件）であり、治療成功率（95%CI）*は96.3（91.3、98.4）%であった。治療成功率は、0～6歳未満群（94.0%）及び6～12歳未満群（96.6%）で同様であった。 また、治療を要した出血エピソードの95.7%は、本剤1回又は2回の投与で止血が得られ、止血を得るのに要した1回当たりの本剤投与量及び総投与量（中央値）は27.3 IU/kg及び27.6 IU/kgであった。 ＊95%CIは患者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。 **治験責任医師による止血効果の総合的な臨床評価**

	6歳未満（N=35）	6～12歳未満（N=48）	全体（N=83）
治療を要した出血エピソード数	50	297	347
止血効果の評価 n（%）			
著効	37（74.0）	259（87.2）	296（85.3）
有効	10（20.0）	28（9.4）	38（11.0）
やや有効	3（6.0）	9（3.0）	12（3.5）
無効/反応なし	0	1（0.3）	1（0.3）
治療成功率（95%CI）*	94.0（83.7、97.9）	96.6（90.6、98.8）	96.3（91.3、98.4）

治療成功は「著効」又は「有効」と定義した。
＊95%CIは患者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。

4）患者・病態別試験（続き）

試験結果（続き）

［評価基準］

●小出血

著効：本剤を最初に投与してから約8時間以内に明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善した（腫脹、圧痛の改善及び／又は筋骨格系出血の場合には可動域の増加）。

有効：本剤を最初に投与してから約8時間後の時点で明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善したが、完全な消失には2回の投与を要する。

やや有効：本剤を最初に投与してから約8時間以内にわずかに有益な効果が見られた、及び／又は推定されたが、完全な消失には2回を超える投与を要する。

無効/反応なし：本剤を最初に投与してから全く改善が見られない、又は状態（出血の徴候）が悪化し、完全な消失には他の第VIII因子製剤、クリオプレシピテート又は血漿を用いた追加の止血治療を要する。

●大外傷又は生命を脅かす出血

著効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%以上増加しない。

有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%～30%増加している。

やや有効：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて20%～30%増加している。中等度の異常がある（コントロールが難しい中等度の出血）、推定失血量が「有効」と比べて多い。

無効/反応なし：止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は同程度の外傷又はその他要因から予想される以上に、追加の他の第VIII因子製剤、クリオ製剤又は血漿による止血処置を必要とする。

止血を得るのに要した投与回数及び投与量

	6歳未満（N=35）	6～12歳未満（N=48）	全体（N=83）
治療を要した出血エピソード数	50	297	347
止血に要した投与回数（%）			
1回	36（72.0）	262（88.2）	298（85.9）
2回	11（22.0）	23（7.7）	34（9.8）
3回	2（4.0）	6（2.0）	8（2.3）
＞3回	1（2.0）	6（2.0）	7（2.0）
止血に要した投与量（IU/kg）[a]			
注射1回当たり	33.5（16、76）	26.8（18、69）	27.3（16、76）
総投与量	37.0（16、204）	27.6（18、282）	27.6（16、282）

a：中央値（最小値、最大値）

4）患者・病態別試験（続き）

試験結果（続き）

【年間出血回数及び投与量】（副次評価項目）
定期補充療法による年間出血回数の中央値［第1四分位値（Q1）、第3四分位値（Q3）］は、総ABRが3.69（0.00、7.20）、AsBRが0.00（0.00、2.20）であり、オンデマンド療法よりも減少していた。また、総ABRの中央値は、6歳未満群（2.12）で6～12歳未満群（5.11）よりも低かったが、AsBRの中央値は、いずれの年齢群でも0.00であった。
本剤の月間及び年間投与量の中央値は、342 IU/kg及び4,109 IU/kgであった。なお、定期補充療法に割り付けられた80例中67例（84%）が週2～3回投与であり、週3回投与群及び週2回投与群での1回当たりのエイフスチラ投与量の中央値は、32.0 IU/kg及び35.0 IU/kgであった。

出血の種類別年間出血回数

年間出血回数（件/年/例）	定期補充療法（N=80）	オンデマンド療法（N=3）
自然出血（AsBR）		
平均値（SD） 中央値 Q1、Q3	1.70（2.972） 0.00 0.00、2.20	24.83（22.191） 31.76 0.00、42.73
総出血（総ABR）		
平均値（SD） 中央値 Q1、Q3	5.22（5.557） 3.69 0.00、7.20	66.77（27.702） 78.56 35.12、86.62
出血が0であった患者数n（%）	21（26.3%）	0

Q1：第1四分位値、Q3：第3四分位値、SD：標準偏差

年間出血回数（件/年/例）	6歳未満（N=35）	6～12歳未満（N=45）
自然出血（AsBR）		
平均値（SD） 中央値 Q1、Q3 範囲	0.81（1.499） 0.00 0.00、1.46 0.0、5.4	2.39（3.607） 0.00 0.00、3.20 0.0、14.0
総出血（総ABR）		
平均値（SD） 中央値 Q1、Q3 範囲	3.00（3.932） 2.12 0.00、4.54 0.0、17.0	6.94（6.047） 5.11 2.52、10.50 0.0、23.7
出血が0であった患者数n（%）	14（40.0%）	7（15.6%）

Q1：第1四分位値、Q3：第3四分位値、SD：標準偏差

4) 患者・病態別試験（続き）

試験結果（続き）	安全性 【インヒビター／抗体】（副次評価項目） 安全性解析集団においてインヒビター発現率（95％CI）は0（0、4.3）％※であった。また、CHO宿主細胞由来タンパク質に対する抗体の発現が報告された症例はなかった。 治験開始時に10例が非阻害抗薬物抗体（ADA）陽性であった。これら10例のうち3例が治験終了時の来院時に陰性で、7例が陽性であった。陽性であった7例のうち、メディカルレビューで報告された非阻害ADAに関連すると考えられる有害事象を発現した患者はいなかった。 ※試験登録前から低力価インヒビターが存在した1例を除く。 【有害事象／副作用】（副次評価項目） 安全性解析集団84例中64例（76.2％）183件に有害事象、1例（1.2％）1件に副作用（軽度の過敏症）が認められた。重篤な有害事象は3件（肺炎、全身性炎症反応症候群、脾破裂）に認められたが、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例はなかった。 臨床検査値及びバイタルサインのパラメータに特記すべき所見は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）

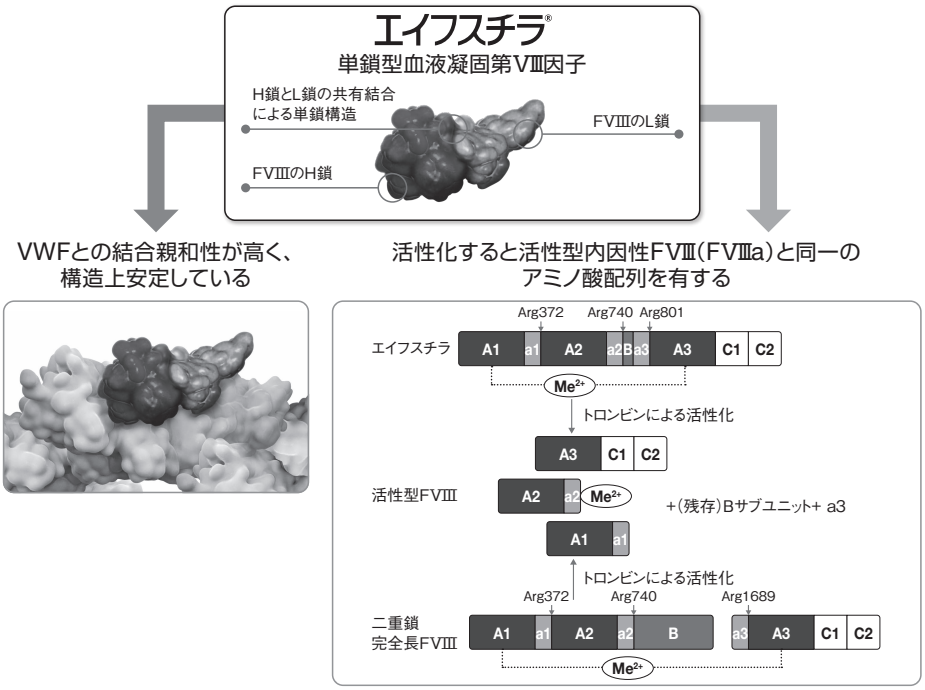
2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、遺伝子組換え単鎖FⅧ製剤であり、生体由来の完全長FⅧのBドメインの大部分、及び隣接する酸性a3ドメインの4アミノ酸残基（完全長FⅧのアミノ酸番号765～1652番）を取り除いている。重鎖（H鎖）と軽鎖（L鎖）の間には新しい配列が挿入され、そこには新規のN結合型糖鎖付加部位が組み込まれている。生体由来完全長FⅧのBドメインとa3ドメインの間に存在するfurin切断部位が除去されているため、単鎖FⅧ分子として発現される。
本剤は活性化されると内因性の完全長FⅧから生じる活性型FⅧ（FⅧa）と同一のアミノ酸配列を有するため、FⅧ欠乏患者に対し、FⅧを一時的に補正することで、出血傾向を改善する。
なお、単鎖構造であるため、フォン・ヴィレブランド因子（VWF）※との高い親和性が得られる[3]ことから薬物動態プロファイルの改善が期待できる。

※フォン・ヴィレブランド因子（VWF）：FⅧの担体タンパク質。FⅧと結合して活性のない安定した複合体を形成し、血漿中に存在する。FⅧを初期のタンパク質分解から保護するとともに、止血の際には血管損傷部位でコラーゲンと結合し、一次止血に寄与する。

本剤の構造と作用機序



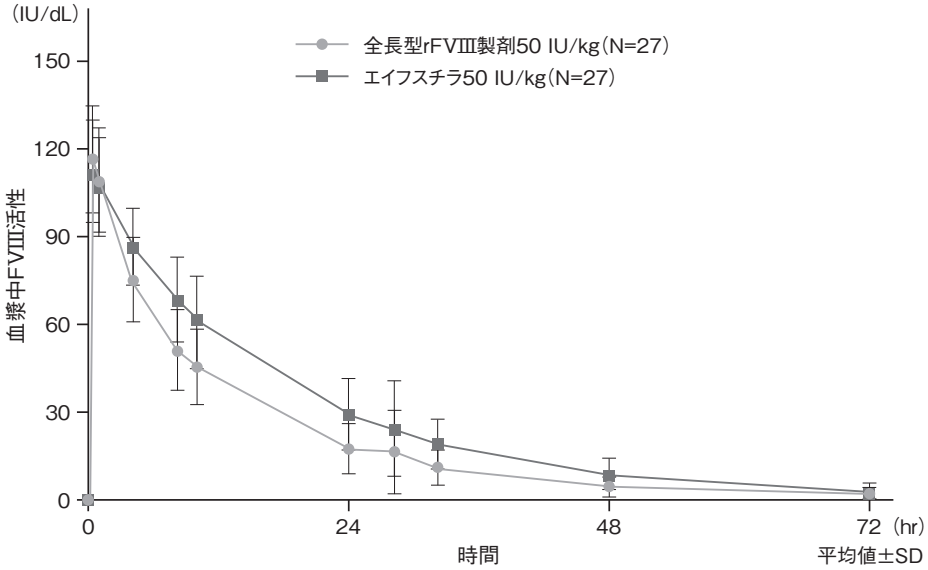
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血漿中FⅧ活性の推移（国際共同試験及び海外データ）

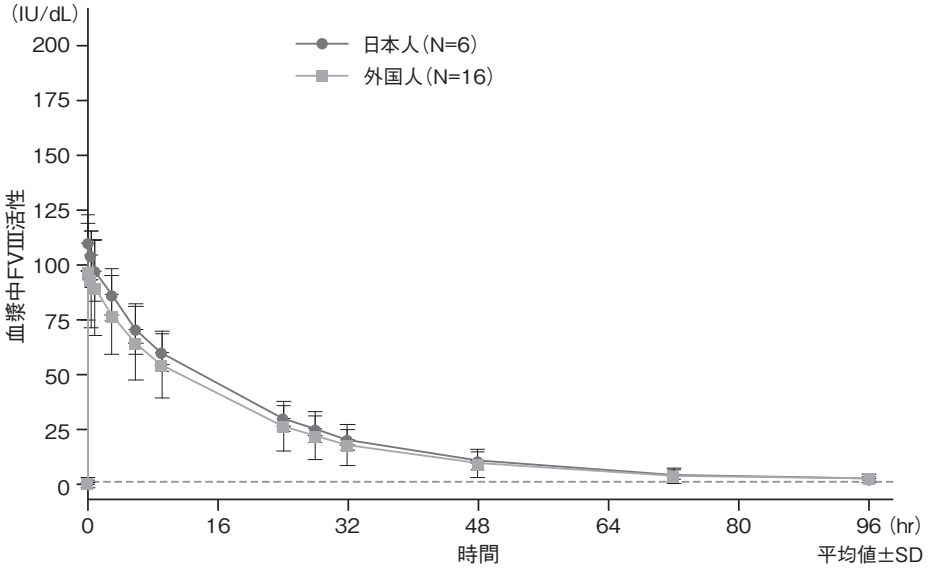
国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験[1]のPK解析において、発色合成基質法により測定した本剤50 IU/kg（N=27）及び全長型rFⅧ製剤50 IU/kg（N=27）単回投与後の最大FⅧ活性の平均値は、113 IU/dL（中央値：109 IU/dL）及び118 IU/dL（中央値：116 IU/dL）であった。その後、両製剤ともに血漿中FⅧ活性は指数関数的に低下した。最終検体採取時点（投与後72時間）でのFⅧ活性の平均値は、本剤で4.19 IU/dL（中央値：3.86 IU/dL）、全長型rFⅧ製剤で3.41 IU/dL（中央値：2.78 IU/dL）であった。なお、FⅧ活性プロファイルは日本人及び外国人の間で類似していた。

また、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[2]のPK解析において、発色合成基質法により測定した本剤50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性プロファイルは、6歳未満の患者及び6～12歳未満の患者の間で類似していた。最終検体採取時点（投与後48時間）でのFⅧ活性の平均値は3.61 IU/dLであり、39例中32例がFⅧ活性1%を超えていた。

単回投与後の血漿中FⅧ活性の推移



本剤50 IU/kg単回投与後の血漿中FⅧ活性の推移（日本人及び外国人）



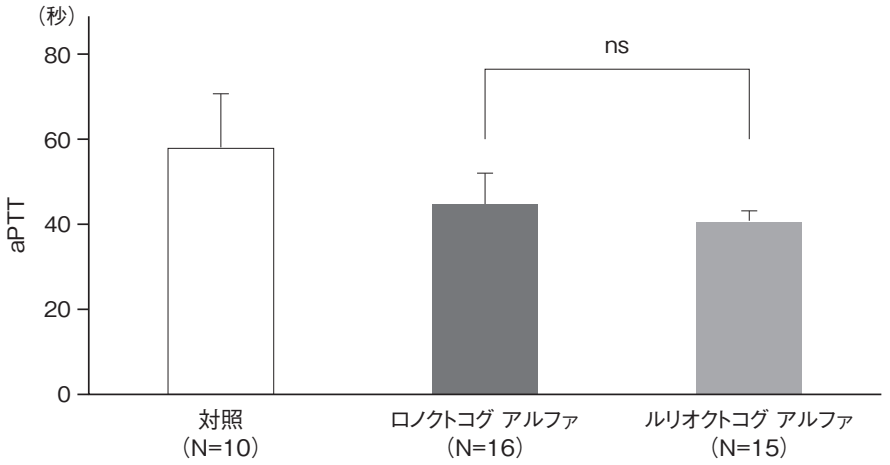
(2) 薬効を裏付ける試験成績（続き）

2）トロンビン生成に及ぼす影響（*in vitro*）[4,5]
発色合成基質法で測定したFⅧ活性に基づき、CDラット（雌8匹）又はカニクイザル（雌8匹）の血漿に本剤1～30 IU/mLを添加したところ、ラット血漿では10 IU/mLまで、サル血漿では30 IU/mLまで濃度依存的かつ統計学的に有意にトロンビンピーク値が上昇し（t検定）、ピーク値到達時間が短縮した。

3）トロンボエラストグラフィ（TEG）及びトロンビン生成による血液凝固活性の検討［血友病Aマウス（FⅧ欠損マウス）］[6]
FⅧ欠損マウス（雄5匹、雌5～6匹）に発色合成基質法で測定したFⅧ活性に基づき20 IU/kgの本剤又はルリオクトコグ アルファを静脈内投与し、トロンボエラストグラフィ（TEG）及びトロンビン生成パラメータの解析を行った。溶媒対照群と比較して、両群ともにTEGパラメータに止血作用の回復を示す明瞭な効果及びトロンビン生成パラメータの改善が認められた。

4）凝固パラメータ（aPTT）に対する作用［血友病Aマウス（FⅧ欠損マウス）］[7]
FⅧ欠損マウス（雄5～8匹、雌5～10匹/群）に発色合成基質法で測定したFⅧ活性に基づく用量で本剤又は表示力価に基づく用量でルリオクトコグ アルファをそれぞれ20 IU/kg静脈内投与し、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の解析を行った。対照群と比較して、両群ともにaPTTが短縮し、止血作用の回復を示す明瞭な効果が認められた。

本剤及びルリオクトコグ アルファのaPTTに及ぼす効果



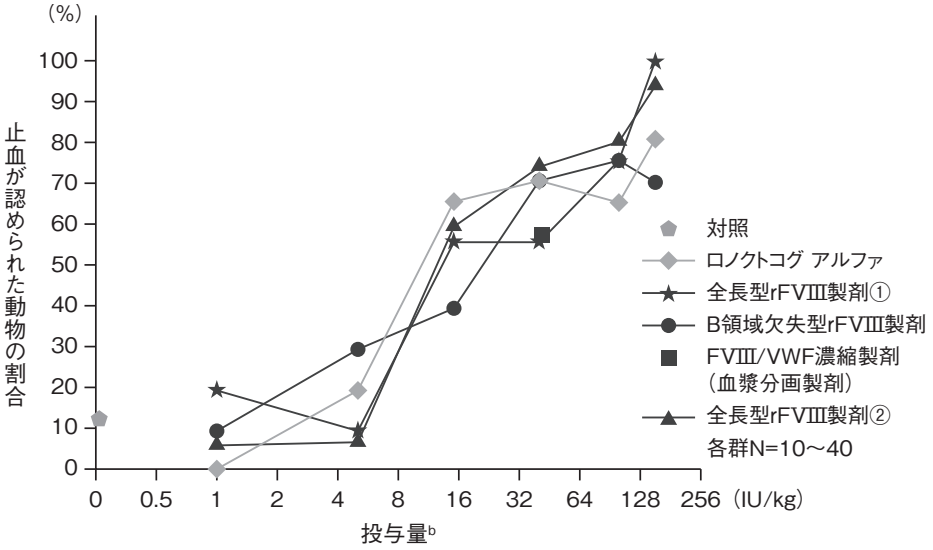
平均値±SD

(2) 薬効を裏付ける試験成績（続き）

5）止血作用［血友病Aマウス（FⅧ欠損マウス）］[8,9]

FⅧ欠損マウス（雄5～15匹、雌5～15匹/群）に、発色合成基質法で測定したFⅧ活性に基づき1～150 IU/kgの本剤又は市販の臨床用rFⅧ各製剤［全長型製剤2製剤、B領域欠失型製剤］※、FⅧ/VWF濃縮製剤（血漿分画製剤）を静脈内投与し（FⅧ/VWF濃縮製剤は41 IU/kg）、テイルクリップ・モデルを用いて止血効果を測定した。本剤群では、有意かつ用量依存的な総失血量の減少、止血までの時間及びaPTTの短縮が認められた（線形ロジスティック回帰分析の結果による検定）。

本剤及び市販rFⅧ製剤の用量依存的な止血効果[a]



a：性別を調整した止血が認められた動物の割合
b：発色合成基質法で測定したFⅧ活性に基づく投与量
※本試験で使用した臨床用rFⅧ製剤は全長型rFⅧ製剤②を除き、国内未承認

(3) 作用発現時間・持続時間

本剤の臨床2試験（1001試験及び3002試験）に登録された0～65歳の患者130例1,460件（日本人10例208件を含む）のFⅧ活性データによる母集団PKモデルを用いた単回投与後のFⅧ活性が1%を超えて維持された期間及び反復投与後のFⅧ活性のトラフ値に関するシミュレーション結果を表に示した[10,11]。本剤50 IU/kg単回投与30分後の血漿中の総FⅧ活性レベルは約100 IU/dLであり、約5.1日で約1 IU/dL（正常値の約1%）まで低下すると予測された。また、本剤50 IU/kg週3回投与（Day 0、2及び4.5投与）において、12歳以上の患者群でのFⅧ活性トラフ値（中央値）は、Day2、4.5、7で7.5、4.5、4.4 IU/dLと予測された。さらに、50 IU/kg週3回投与（Day 0、2及び4.5投与）で、Day 7におけるFⅧ活性が1%を超える患者割合は93.2%と予測され、20～50 IU/kg全用量及び全投与レジメンで、FⅧ活性のトラフ値（中央値）のシミュレーション結果は1 IU/dL（1%）を常に上回っていた。

本剤20、30、40又は50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性が1%超に維持される期間のシミュレーション結果（発色合成基質法で測定）

	20 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg	50 IU/kg
期間（日数）の中央値（90%PI）	4.3（1.9、NA）	4.6（2.1、NA）	4.9（2.3、NA）	5.1（2.4、NA）

PI = 予測区間、NA = 算出できず

本剤20、30、40又は50 IU/kg反復投与後のFⅧ活性トラフ値が1%超に維持される患者の割合（発色合成基質法で測定）

シミュレートした投与レジメン（投与日）	FⅧ活性が1%超に維持される患者の割合（%）			
	20 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg	50 IU/kg
2日ごと	94.1	96.3	97.3	97.9
3日ごと	73.3	79.1	82.8	85.3
週2回（Day 0及び3）				
Day 3	73.0	78.8	82.6	85.0
Day 7	54.3	59.3	63.0	65.9
週2回（Day 0及び3.5）				
Day 3.5	62.7	68.4	72.5	75.4
Day 7	62.7	68.4	72.5	75.4
週3回（Day 0、2及び4）				
Day 2	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 4	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 7	73.8	79.4	82.9	85.3
週3回（Day 0、2及び4.5）				
Day 2	94.1	96.3	97.4	97.9
Day 4.5	84.9	89.3	91.8	93.3
Day 7	84.7	89.2	91.7	93.2

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法

ヒト血漿中血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）濃度は、発色合成基質法及び凝固一段法により定量した（Behring Coagulation Systemを用いてバリデート済み）

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与（日本人及び外国人データ）[1)]

12～65歳の血友病A患者（FⅧ活性が1％未満）を対象に、本剤50 IU/kgを単回投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。日本人で報告された平均値は全て全体で報告された値の範囲内であった。

「Ⅵ.2. 薬理作用 (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照

本剤50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性の薬物動態パラメータ（12～65歳：発色合成基質法で測定）

パラメータ	日本人（N=10）	全体（N=91）
IR[a]（IU/dL）/（IU/kg）	2.07（11.2）	1.97[h]（21.7）
C_{max}[b]（IU/dL）	109（11.9）	104[h]（19.3）
$AUC_{0\text{-}inf}$[c]（IU･hr/dL）	2,060（15.9）	1,910（34.0）
クリアランス（mL/hr/kg）	2.49（17.1）	3.00（37.7）
$t_{1/2}$[d]（hr）	16.4（29.0）	14.2（26.6）
V_{ss}[e]（mL/kg）	55.7（20.5）	56.7（23.5）
$AUC_{0\text{-}last}$[f]（IU･hr/dL）	2,000（15.7）	1,840（33.0）
MRT[g]（hr）	23.0（25.4）	20.4（26.4）

平均値（CV％）

a：投与量（IU/kg）当たりの投与後30分の上昇値、b：最高血中濃度、c：無限大まで外挿したFⅧ活性-時間曲線下面積、d：半減期、e：定常状態分布容積、f：定量化可能な最終検体採取時刻までの活性-濃度曲線下面積、g：平均滞留時間、h：N=90

(3) 臨床試験で確認された血中濃度（続き）

2) 反復投与（日本人及び外国人データ）[1)]

血友病A患者（FⅧ活性が1％未満）において、本剤50 IU/kg投与後の初回薬物動態評価時と、3～6ヵ月後の再評価時の薬物動態パラメータを以下に示す。初回投与時及び反復投与時の薬物動態パラメータは類似しており、3～6ヵ月間安定していた。また、日本人（N=10）で報告された薬物動態パラメータの平均値は全て、全体で報告された値の範囲内であった。

本剤50 IU/kgの初回及び反復投与後のFⅧ活性の薬物動態パラメータ（発色合成基質法で測定）

パラメータ	初回PK（N=64）	反復PK（N=30）
IR[a]（IU/dL）/（IU/kg）	1.85[h]（21.8）	1.99[i]（17.7）
C_{max}[b]（IU/dL）	99.9[h]（19.9）	108[i]（17.2）
$AUC_{0\text{-}inf}$[c]（IU･hr/dL）	1,830（34.9）	1,880（34.5）
クリアランス（mL/hr/kg）	3.15（38.2）	3.05（36.0）
$t_{1/2}$[d]（hr）	14.1（27.1）	12.9（29.4）
V_{ss}[e]（mL/kg）	59.5（23.9）	53.1（16.4）
$AUC_{0\text{-}last}$[f]（IU･hr/dL）	1,780（34.5）	1,830（33.7）
MRT[g]（hr）	20.3（26.4）	18.9（28.5）

平均値（CV％）

a：投与量（IU/kg）当たりの投与後30分の上昇値、b：最高血中濃度、c：無限大まで外挿したFⅧ活性-時間曲線下面積、d：半減期、e：定常状態分布容積、f：定量化可能な最終検体採取時刻までの活性-濃度曲線下面積、g：平均滞留時間、h：N=63、i：N=29

3) 小児患者（外国人データ：3002試験）[2)]

12歳未満の血友病A患者（FⅧ活性が1％未満）を対象に、本剤50 IU/kg単回投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。6歳未満の小児患者と6～12歳未満の小児患者の間で薬物動態プロファイルは類似していた。

本剤50 IU/kg単回投与後のFⅧ活性の薬物動態パラメータ（12歳未満：発色合成基質法で測定）

パラメータ	6歳未満（N＝20）	6～12歳未満（N＝19）
IR[a]（IU/dL）/（IU/kg）	1.60（21.1）	1.66（19.7）
C_{max}[b]（IU/dL）	80.2（20.6）	83.5（19.5）
$AUC_{0\text{-}inf}$[c]（IU･hr/dL）	1,080（31.0）	1,170（26.3）
クリアランス（mL/hr/kg）	5.07（29.6）	4.63（29.5）
$t_{1/2}$[d]（hr）	10.4（28.7）	10.2（19.4）
V_{ss}[e]（mL/kg）	71.0（11.8）	67.1（22.3）
$AUC_{0\text{-}last}$[f]（IU･hr/dL）	1,010（28.4）	1,090（26.4）
MRT[g]（hr）	12.4（25.0）	12.3（16.8）

平均値（CV％）

a：投与量（IU/kg）当たりの投与後60分の上昇値、b：最高血中濃度、c：無限大まで外挿したFⅧ活性-時間曲線下面積、d：半減期、e：定常状態での分布容積、f：定量化可能な最終検体採取時刻までの活性-濃度曲線下面積、g：平均滞留時間

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動	本剤の臨床2試験（1001試験及び3002試験）に登録された0～65歳の患者130例からなる母集団PK解析において[10]、総体重及びベースライン時のフォン・ヴィレブランド（VWF）レベルをクリアランス（CL）の有意な共変量、総体重を中央分布容積（V1）の有意な共変量とする2-コンパートメント母集団PK解析によりFⅧ活性を十分に説明できた。年齢（カテゴリカルデータ）はV1の有意な共変量ではなく、年齢を共変量に含めた場合と含めなかった場合のシミュレーションの結果は同様であり、年齢の影響はほとんど認められなかった。カテゴリカルな共変量（日本人及び日本人以外）はCL及びV1にとって有意ではなく、CL及びV1のモデルに基づく推定値は日本人及び日本人以外の患者間で同程度であった。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法	試験における血漿中FVⅢ活性：ノンコンパートメント解析 母集団PK解析でのPKパラメータ：残差変動について付加誤差と比例誤差の混合誤差モデルを仮定した2-コンパートメントⅣモデル
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	母集団PK解析モデルにおけるクリアランス（平均値±標準偏差）[10] 日本人：1.56 ± 0.400dL/hr 非日本人：1.95 ± 0.941dL/hr
(6) 分布容積	母集団PK解析モデルにおける分布容積（平均値±標準偏差）[10] V1　日本人：27.5 ± 4.67dL、非日本人：29.7 ± 13.3dL V　日本人：30.2 ± 4.67dL、非日本人：32.3 ± 13.3dL
(7) 血漿蛋白結合率	本剤は内因性FVⅢと同一の代謝経路で代謝され、同一のアミノ酸断片を生じるタンパク質であるため、*in vitro*チトクロムP450肝薬物代謝試験又は薬物-薬物相互作用試験は本剤の*in vitro*での検討項目には該当しないと考えられた。

3．吸収

該当しない

4．分布

FVⅢは限定的な組織内分布を示し、大部分は血漿中に分布しており[12]、同様なことが、本剤でも考えられる。また、本剤をカニクイザルに単回投与したときの分布容積は小さかった（V_{SS}：26.6-40.3mL/kg）[13]。

(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

5．代謝	FⅧは作用発現組織である血漿から消失する間に不活性になる[14-16]ことから、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（CYP450等）の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6．排泄	FⅧは作用発現組織である血漿から消失する間に不活性になる[14-16]ことから、排泄に関する試験は実施していない。
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7．トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8．透析等による除去率	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	該当しない
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	該当しない
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 1. 効能又は効果」の項参照
4．用法又は用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 2. 用法及び用量」の項参照
5．慎重投与内容とその理由	**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の成分又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 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】 (1) (2) 遺伝子組換えあるいは血漿由来FⅧ製剤に共通するリスクとして、過敏症／アナフィラキシー反応やチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来タンパク質に対する抗体産生が報告されている。 本剤はCHO細胞株を用いて製造される遺伝子組換え単鎖FⅧ製剤で、本剤の成分（有効成分及び添加物）やハムスター由来タンパク質に対し過敏症の既往歴がある患者に投与した場合、過敏症を発現する可能性がある。 本剤の投与前に十分な問診により、過去に他のFⅧ製剤や本剤の成分を含む製剤での過敏症の既往歴について確認し、過敏症の既往を有する患者には慎重に投与すること。 過敏症の症状は、軽度から重度まで様々である。重篤なものはアナフィラキシーであり、軽微なものでは発疹、蕁麻疹、発熱などがある。1回目の過敏症反応が軽度であったとしても、2回目以降は重篤な過敏症反応を示す場合も考えられる。

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(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。

(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。[「副作用」の項参照]

(3) 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。

(4) 十分な血液凝固第Ⅷ因子活性に到達・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因子活性をモニタリングすること。
なお、本剤の活性（力価）は発色合成基質法により決定されているため、凝固一段法により本剤投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性を測定した場合、測定結果が見かけ上低値を示すことが確認されている。本剤による治療中に血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性を凝固一段法によりモニタリングする場合は、得られた血液凝固第Ⅷ因子レベルに換算係数2を乗じた値を用いること。[「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(5) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

【解説】

(1) 血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、他の血液凝固因子製剤と同様に一般的な留意事項として設定した。

(2) 治療歴のある男性血友病A患者を対象とした国際共同I/Ⅲ相臨床試験及び海外Ⅲ相臨床試験（以下、2件の臨床試験）の統合解析において、本剤の投与をうけた計258例中、副作用として過敏症3例（重篤1例を含む）が認められたが、ショック、アナフィラキシーは報告されなかった。過敏症／アナフィラキシー反応はFⅧ製剤による副作用として知られており、他のFⅧ製剤でアナフィラキシー関連事象が報告されていることから、本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがある。ショック、アナフィラキシーの発現は生命を脅かす可能性があることから、患者及び家族に対して、家庭療法時等において

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法（続き）

本剤投与後に次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、あらかじめ十分説明すること。

アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：蕁麻疹、胸部不快感、喘鳴、低血圧、血管浮腫等

「Ⅷ.8.副作用」の項参照

(3) FⅧ製剤に共通する作用としてFⅧに対するインヒビター産生が知られている。

インヒビターを発現した患者では補充療法に対する抵抗性が認められ、目的とする止血効果が得られないことがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査等、適切な処置を行うこと。

(4) 本剤の効果は個々の患者の状態により異なる。適切な投与量の設定や確実な止血効果を達成し維持するため、本剤投与後は必要に応じて血漿中FⅧ活性のモニタリングにより、個々の患者の状態に応じた十分なFⅧ因子レベルを維持することが重要である。

日本人患者10例を含む血友病A患者を対象とした本剤の第Ⅲ相国際共同試験において、通常国内で普及している凝固一段法（OS法）による投与後のFⅧ活性の測定値は、発色合成基質法（ChS法、国内未承認の測定法）による測定値と比べて約45％低く、ChS法による測定値の55％程度であることが示された。そのため、OS法による測定値に基づきモニタリングを行う場合、得られたFⅧ活性の測定値に換算係数1.8を乗じる必要があるが、臨床現場での使いやすさを考慮して換算係数として2を使用することとした。

本剤の力価はChS法により決定されており（添付文書【組成・性状】の項の脚注参照）、各バイアルの表示値もChS法により測定された値である。補正したFⅧ因子活性値に基づき必要量を算出する必要があることに起因して用量過誤が発生した場合、過量投与により血栓塞栓症等のリスクを完全には否定できないことから、補正したFⅧレベルに基づき用量調整する場合は十分注意すること。

「V.2.用法及び用量」の項参照

(5) 凝固因子製剤による補充療法は、家庭療法として在宅での自己投与が想定されることから、自己注射を行う場合の一般的注意事項として設定した。

本剤は、医師により自己注射の適用が妥当と判断された患者では、医師の監督・指導のもとに自己注射が可能となるが、不適切な手技による感染リスクのおそれもあり、在宅自己注射を安全かつ適切に実施するためには、患者や家族に対する医療機関の十分な教育と実習指導が重要である。また、患者の教育と指導においては、薬剤の取り扱いや静脈内投与の手技とともに、予想される重大な副作用についても十分説明すること。在宅自己注射後異常が認められた場合、十分な止血効果が得られなかった場合、あるいは自己注射の継続が困難な場合は医療機関に連絡し、医師による適切な対応を受けるよう指導すること。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8．副作用

(1) 副作用の概要

副作用

治療歴のある0～65歳の血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象258例（日本人10例を含む）中14例（5.4%、日本人1例を含む）に副作用が認められた。その主な副作用は、過敏症3例（1.2%）、浮動性めまい2例（0.8%）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…他の凝固因子製剤においてアナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、胸部不快感、喘鳴、低血圧、血管浮腫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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	
神経系障害	浮動性めまい、錯感覚	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、紅斑、そう痒症	
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱、注射部位疼痛、悪寒、熱感	
血液及びリンパ系障害		インヒビターの発現[a)]

a）治療歴のない患者でインヒビターの発現が報告されている。

【解説】

(1) 日本人10例を含む12～65歳の患者174例及び0～12歳の日本人以外の小児患者84例を対象とした2件の臨床試験の統合解析において、本剤の投与を1回以上受けた258例のうち、重篤1例を含む過敏症3例（1.3%）が本剤による副作用として報告されたが、ショック、アナフィラキシーは報告されなかった。重篤な過敏症を発現した1例は治療のため入院し、ステロイド及び抗ヒスタミン薬投与により回復し、発現日当日に退院した。なお、現在進行中の治療歴のない血友病A患者（PUP）を含む継続試験において、「薬物過敏症」と報告された事象が1例（0.4%、1/233例：2016年12月8日時点）に認められている。

アナフィラキシー反応はまれであるとはいえ、FⅧ製剤による副作用としてよく知られており、他のFⅧ製剤でアナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があることから、本剤投与後は患者の状態を注意深く観察し、蕁麻疹、胸部不快感、喘鳴、低血圧、血管浮腫等の症状がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、在宅自己注射において上記のようなアレルギー反応の症状がみられた場合、直ちに医師に連絡するよう患者に説明すること。

(3) その他の副作用（続き）

(2) 治療歴のある血友病A患者（PTP）を対象とした臨床試験における対象患者258例及び新たに参加したPUPを含む継続試験での報告に基づき、本剤投与による副作用と判定された事象を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

治療歴のある0～65歳の血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験[1)]及び海外第Ⅲ相臨床試験[2)]において、安全性解析対象258例（日本人10例を含む）中14例（5.4%、日本人1例を含む）に副作用が認められた。その主な副作用は、過敏症3例（1.2%）、浮動性めまい2例（0.8%）であった。（承認時）

承認時までの副作用発現頻度

	全体	日本人
安全性評価対象例数	258	10
副作用発現例数（%）	14（5.4）	1（10.0）
副作用発現件数	20	1
副作用の種類	発現例数（%）	
	全体	日本人
一般・全身障害および投与部位の状態	4（1.6）	0
悪寒	1（0.4）	0
熱感	1（0.4）	0
注射部位疼痛	1（0.4）	0
発熱	1（0.4）	0
神経系障害	3（1.2）	1（10.0）
浮動性めまい	2（0.8）	1（10.0）
錯感覚	1（0.4）	0
皮膚および皮下組織障害	3（1.2）	0
紅斑	1（0.4）	0
そう痒症	1（0.4）	0
発疹	1（0.4）	0
免疫系障害	3（1.2）	0
過敏症	3（1.2）	0
筋骨格系および結合組織障害	1（0.4）	0
関節痛	1（0.4）	0
関節可動域低下	1（0.4）	0
臨床検査	1（0.4）	0
薬物特異性抗体陽性	1（0.4）	0

MedDRA基本語による集計（1001試験：MedDRA/ Ver. 14.1、3002試験：MedDRA/ Ver. 16.1）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

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

【解説】
一般的な高齢者への投与時の注意として設定した。
本剤の第Ⅲ相国際共同試験では0～65歳の男性患者を対象としたことから、高齢者における安全性は評価されていない。また12歳以上の患者を対象とした継続投与試験においても、65歳以上の高齢者に対する臨床使用経験はない。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]
(2) 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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

【解説】
(1)(2) 血友病Aは、主に男性に発生する疾患であり、本剤の国際共同試験では男性患者を対象としたことから、妊婦、産婦、授乳婦への臨床使用経験がなく、妊娠中、授乳中の投与に関する情報は得られていない。また、動物による生殖発生毒性試験ならびに乳汁移行試験を実施していないことから、妊婦及び授乳婦に本剤を投与した場合、本剤が発育中の胎児に与える影響や母乳への移行又は乳汁分泌に対する影響は明らかになっていない。
以上のように、妊婦、産婦、授乳婦に対する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して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。また、授乳中の婦人には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するよう指導すること。

11. 小児等への投与

小児等への投与
0～12歳未満の小児では、体重当たりのクリアランスが高値であり、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。[「薬物動態」の項参照]

【解説】
本剤の小児における薬物動態（PK）プロファイルから、個々の小児患者に対しては、医師の判断により成人より高い用量及び投与頻度が必要になる可能性がある。
12歳未満の小児血友病A患者に本剤50 IU/kgを単回投与したときのPKパラメータは、同用量を単回投与した12～65歳の患者に比べて平均半減期（$t_{1/2}$）は

11. 小児等への投与（続き）

短く、平均クリアランス（CL）が高くなることが示された。0歳以上6歳未満と6歳以上12歳未満におけるPKパラメータに明らかな差は認められなかった。
「Ⅶ.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時：
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。
2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
3) 他剤との混合は避けること。
4) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

【解説】
本剤は保存剤を含まない静脈内注射用凍結乾燥製剤で、単回使用のガラス製バイアルで提供される。投与に際しては、添付の注射用水2.5mL（250～1000 IUバイアルの場合）又は5mL（1500～3000 IUバイアルの場合）で凍結乾燥粉末を溶解すること。
本剤の適用上の注意は、海外添付文書及び同種同効薬の記載を参考に、用時溶解注射剤を使用する際の一般的な注意事項として設定した。

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、使用前に本剤及び添付溶解液を室温に戻すこと。
2) 本剤は専用の溶解液（日局注射用水）が添付されている。調製の際にはその全量を本剤のバイアルに注入し、溶解すること。
3) 本剤と他剤との配合に関するデータはない。本剤を調製する際、他剤と混合したり、同一のチューブや容器の使用は避けること。
4) 本剤は保存剤を含んでいない。使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので再使用しないこと。

(2) 投与時：
1) 溶解液をさらに希釈しないこと。
2) 微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。
3) 一度溶解した液は25℃以下で4時間保存することができる。4時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14. 適用上の注意（続き）

【解説】

1）調製済みの注射液をさらに希釈した場合、本剤の適切なpHや浸透圧などが変化するおそれがある。

2）添付溶解液で調製後の注射液は、無色澄明～わずかに乳白色の液である。投与前に目視により微粒子や変色の有無を確認すること。濁りや沈殿物が確認された液剤は使用しないこと。

3）溶解後の安定性試験において、溶解後は25℃以下の室温では4時間まで安定であることが確認されている。溶解後は速やかに使用することとし、4時間を超えた液剤は廃棄すること。

（3）在宅自己注射：

1）患者が家庭で保管する場合は、冷蔵庫内で保存することが望ましい。25℃以下で保存することもできるが、この場合は使用期限を超えない範囲で3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。

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。

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。

4）使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

【解説】

1）本剤は凍結を避け、冷蔵庫内（2～8℃）で保存すること（添付文書の「貯法」参照）。家庭内では25℃以下の室温であれば3ヵ月まで保存可能であることが確認されているが、外箱記載の使用期限内に使用すること。また、一度室温に保存した薬剤を再び冷蔵庫に戻さないよう十分指導すること。

2）本剤を家庭療法のため自宅で保管する場合、本人あるいは保護者以外の家族の誤用を避けるため、本剤及び付属製品は子供の手の届かない場所で、適切に保管するよう患者に指導すること。

3）本剤は光により成分が変化する可能性がある。外箱に入れるなど、遮光した状態で保存すること。

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、使用後の残液も含め適切に廃棄するようにすること。

「Ⅳ.3.注射剤の調製法」の項参照

15. その他の注意

その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【解説】

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。von Willebrand病の適応はないことに注意すること。

16. その他

該当なし

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

麻酔イヌの安全性薬理試験における心血管系及び呼吸系機能[17)]、イヌのテレメトリー試験における心血管系機能[18)]、サルのテレメトリー試験における心血管系機能の評価[19)]の結果を下表に示す。いずれの試験においても、本剤の投与による明らかな影響は認められなかったが、サルの反復投与毒性試験[21)]にて心血管系機能を評価したところ、5日目の投与2時間後に500 IU/kg/日群の雄で平均脈拍数の軽微な減少が認められた。
ラット及びサルの反復投与毒性試験については「Ⅸ. 2. 毒性試験」の項参照

安全性薬理試験の概要（ラット、イヌ、サル）[17-21)]

試験項目		動物種/系統	性別/匹数/各投与群	投与期間/投与経路	投与量（IU/kg）	試験結果
中枢神経系への影響	一般状態、Irwinの変法による神経行動学的観察評価、病理組織学的観察、肉眼的観察	ラット/SD	雄10、雌10	4週間反復[a]/静脈内	0、50、250、1,250	本剤による影響なし 無毒性量：1,250 IU/kg
心血管系への影響	血圧、心拍数、心電図、左室圧パラメータ及びその派生パラメータ、心拍出量、1回拍出量、末梢抵抗	イヌ/ビーグル犬	雄4	45分間隔で30分間の投与が3回/静脈内	0又は1,550[b]	3回目の投与後、心血管系パラメータ（動脈血圧、左室圧パラメータ及びその派生パラメータ、心拍出量、1回拍出量）の低下
	一般状態、血圧、心電図、心拍数、左室圧パラメータ及びその派生パラメータ、dP/dt（テレメーター装着）	イヌ/ビーグル犬	雄1	45分間隔で30分間の投与が3回/静脈内	0又は1,550[b]	本剤による影響なし
	肉眼的観察、病理組織学的観察、心電図、心拍数、血圧、一般状態、検眼鏡検査、血液学的検査、血液化学検査、尿検査	サル/カニクイザル	雄4、雌4	4週間反復/静脈内	0、50、150、500	本剤の投与による明らかな影響は認められなかった 5日目の投与2時間後に、500 IU/kg/日群の雄で平均脈拍数の軽微な減少あり 無毒性量：500 IU/kg
	一般状態、心電図、心拍数、血圧（テレメーター装着）	サル/カニクイザル	雄2、雌2	45分間隔で30分間の投与が3回/静脈内	0又は1,550[b]	本剤による影響なし
呼吸器系への影響	呼吸数、1回換気量、分時換気量	イヌ/ビーグル犬	雄4	45分間隔で30分間の投与が3回/静脈内	0又は1,550[b]	本剤による影響なし

a：6日目に中間評価を実施し一部の動物を屠殺した。
b：50（初回）、250（2回目）及び1,250 IU/kg（3回目）による漸増投与の累積投与量

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（ラット、サル）[22,23]

動物種/系統	性別/匹数	投与経路	投与量（IU/kg）	無毒性量/概略致死量	試験結果
ラット/SD	雄5、雌5	静脈内	0、50、250、1,500	1,500 IU/kg／＞1,500 IU/kg	毒性所見なし
サル/カニクイザル	雄3、雌3	静脈内	0、50、250、1,500	1,500 IU/kg／＞1,500 IU/kg	毒性所見なし

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（ラット、サル）[20,21]

動物種/系統	性別/匹数	投与期間/投与経路	投与量（IU/kg）	無毒性量	試験結果
ラット/SD	0及び1,250 IU/kg：雄20、雌20 50及び250 IU/kg：雄15、雌15	4週間[a]/静脈内	0、50、250、1,250	1,250 IU/kg	毒性所見なし
サル/カニクイザル	雄4、雌4	4週間[a]/静脈内	0、50、150、500	500 IU/kg	毒性所見なし

a：6日目に中間評価を実施し一部の動物を屠殺した。

(3) 生殖発生毒性試験

ヒトFⅤⅢは、体内に本来存在する構造及び機能がよく知られたタンパク質であることから、生殖発生毒性試験の実施は不要とした。

(4) その他の特殊毒性

1）局所刺激性試験（ウサギ）[24]

動物種/系統/性別/匹数（各群）	投与量（投与方法）	試験結果
ウサギ/NZW/雄3	1.0mL/匹（静脈内） 1.0mL/匹（動脈内） 0.2mL/匹（静脈周囲）	投与局所の所見及び全身症状なし

2）血栓形成性試験[a]（ウサギ）[25]

動物種/系統/性別/匹数（各群）	投与量（投与方法）	試験結果
ウサギ/NZW/雄3、雌3[b]	150、300、500、1,000 IU/kg（静脈内）	1,000 IU/kgで軽微な血栓形成 無毒性量：500 IU/kg

a：Wesslerのうっ血モデル変法により血栓形成を検討した。
b：対照群として雌雄各6匹に生理食塩液を投与

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製　　剤：エイフスチラ静注用 250 エイフスチラ静注用 500 エイフスチラ静注用 1000 エイフスチラ静注用 1500 エイフスチラ静注用 2000 エイフスチラ静注用 2500 エイフスチラ静注用 3000 生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 生物由来成分
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：36ヵ月 使用期限：外箱及びラベルに表示
3. 貯法・保存条件	遮光、凍結を避けて2～8℃で保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）及びその製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：あり
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照 キャップの色：エイフスチラ静注用 250　橙色 エイフスチラ静注用 500　青色 エイフスチラ静注用 1000　緑色 エイフスチラ静注用 1500　青緑色 エイフスチラ静注用 2000　紫色 エイフスチラ静注用 2500　薄灰色 エイフスチラ静注用 3000　黄色
5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6．包装	エイフスチラ静注用 250　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 500　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 1000　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 1500　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 2000　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 2500　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）5mL×1バイアル付］ エイフスチラ静注用 3000　1バイアル ［溶解液（日局注射用水）5mL×1バイアル付］
7．容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：シリコーン処理ブロモブチルゴム フリップオフキャップ：アルミ 箱：紙
8．同一成分・同効薬	同一成分薬 なし 同効薬 ・遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え） ・ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤 ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え） ・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 エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） ・遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 ツロクトコグアルファ（遺伝子組換え） ・遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 オクトコグアルファ（遺伝子組換え） ・遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 オクトコグベータ（遺伝子組換え）
9．国際誕生年月日	2016年5月
10．製造販売承認年月日及び承認番号	2017（平成29）年9月27日 承認番号：エイフスチラ静注用 250　22900AMX00975000 エイフスチラ静注用 500　22900AMX00976000 エイフスチラ静注用 1000　22900AMX00977000 エイフスチラ静注用 1500　22900AMX00978000 エイフスチラ静注用 2000　22900AMX00979000 エイフスチラ静注用 2500　22900AMX00980000 エイフスチラ静注用 3000　22900AMX00981000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

2017年11月22日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2017年9月27日～2025年9月26日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
エイフスチラ®静注用 250	1259599010101	6343450D1027	622595901
エイフスチラ®静注用 500	1259605010101	6343450D2023	622596001
エイフスチラ®静注用 1000	1259612010101	6343450D3020	622596101
エイフスチラ®静注用 1500	1259629010101	6343450D4026	622596201
エイフスチラ®静注用 2000	1259636010101	6343450D5022	622596301
エイフスチラ®静注用 2500	1259643010101	6343450D6029	622596401
エイフスチラ®静注用 3000	1259650010101	6343450D7025	622596501

17. 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。

Ⅺ. 文　献

1．引用文献

1）社内資料：日本人を含む国際多施設共同非盲検第Ⅰ/Ⅲ相試験（1001試験）
2）社内資料：小児血友病A患者を対象とした海外多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（3002試験）
3）Zollner S et al.: Thromb Res. 2014; 134（1）: 125-131
4）社内資料：ラット血漿中トロンビン生成を指標とした薬力学的効果の評価
5）社内資料：サル血漿中トロンビン生成を指標とした薬力学的効果の評価
6）社内資料：第Ⅷ因子ノックアウトマウスにおけるトロンボエラストグラフィ及びトロンビン生成
7）社内資料：第Ⅷ因子ノックアウトマウスにおけるaPTTに対する効果
8）社内資料：第Ⅷ因子ノックアウトマウスにおける止血効果
9）社内資料：第Ⅷ因子ノックアウトマウスにおける止血効果（5市販製剤との比較）
10）社内資料：母集団PK解析
11）Zhang Y et al.: J Thromb Haemost. 2017; 15（6）: 1106-1114
12）Kosloski MP et al.: J Pharm Sci. 2013; 102（7）: 2380-2394
13）社内資料：カニクイザルにおける単回静脈内投与薬物動態試験
14）Oldenburg J et al.: Haemophilia. 2004; 10（Suppl 4）: 133-139
15）Ananyeva NM et al.: Trends Cardiovasc Med. 2001; 11（6）: 251-257
16）Lenting PJ et al.: Haemophilia, 2010; 16（Suppl 5）: 194-199
17）社内資料：麻酔ビーグル犬における血行動態及び呼吸機能への影響
18）社内資料：覚醒ビーグル犬における心血管系テレメトリー試験
19）社内資料：覚醒カニクイザルにおける心血管系テレメトリー試験
20）社内資料：ラットにおける4週間静脈内投与毒性試験
21）社内資料：カニクイザルにおける4週間静脈内投与毒性試験
22）社内資料：ラットにおける単回投与毒性試験
23）社内資料：カニクイザルにおける単回投与毒性試験
24）社内資料：ウサギにおける局所刺激性試験
25）社内資料：ウサギにおける血栓形成性試験

2．その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国では2016年5月に、EUでは2017年1月に承認を取得した。

米国の添付文書（2017年4月）

販売名	AFSTYLA®抗血友病因子（遺伝子組換え）単鎖静注製剤
販売会社	CSL Behring LLC
発売年	2016年
剤形・含量	本剤は、白色又は淡黄色の凍結乾燥粉末製剤であり、250、500、1000、2000、3000 IUを含有する単回使用バイアルで供給される。
効能・効果	本剤は、血友病A（先天性第XIII因子欠乏症）の成人及び小児を対象とした遺伝子組換え抗血友病因子である。 ・出血時に対するオンデマンド療法 ・出血頻度を下げる定期補充療法 ・手術前後の出血管理 使用の制限 本剤は、フォン・ヴィレブランド病の治療に対する適応はない。
用法・用量	溶解後に静注すること ・本剤のバイアルのラベルに遺伝子組換え第VIII因子の量がIU（IU又は単位）で記載されている。体重1kg当たり1単位で、第VIII因子の濃度が2 IU/dLまで上昇する。 ・第VIII因子血漿中濃度は、発色合成基質法、又は米国の臨床検査室で日常的に用いられる凝固一段法でモニタリングできる。凝固一段法を用いる場合、結果に変換係数の2を掛けて患者の第VIII因子活性レベルを算出する。 必要量の算出 第VIII因子の必要量の算出は、体重kg当たり第VIII因子1 IUによって第VIII因子血漿中濃度が2 IU/dLまで上昇するという経験的知見に基づいて行う。予測される第VIII因子レベルの*in vivo*ピーク上昇値IU/dL（又は正常値の%）は、以下の式で計算する。 予測される第VIII因子の上昇（IU/dL又は正常値の%）＝［総投与量（IU）/体重（kg）］×2（IU/kg 当たりIU/dL） 目標とする第VIII因子*in vivo*ピーク上昇値に到達するために必要な投与量は、以下の式で算出される。 投与量（IU）＝体重（kg）×目標とする第VIII因子上昇値（IU/dL又は正常値の%）×0.5（IU/dL 当たりIU/kg） ・本剤の投与量と投与頻度は、個々の症例の臨床的な効果に応じて決定すること。

1. 主な外国での発売状況（続き）

用法・用量（続き）	出血時に対するオンデマンド療法 出血時に対するオンデマンド療法での本剤の投与ガイドラインを以下に示す。第Ⅷ因子活性を目標の範囲かそれ以上に維持するよう検討すること。 **出血時に対するオンデマンド療法の投与量**

出血症状のタイプ	必要な第Ⅷ因子活性レベル（%又はIU/dL）	投与頻度（時間）
軽度 合併症を伴わない出血性関節症、軽度の筋肉内出血又は口腔内出血	20-40	出血が止まるまで12～24時間ごとに繰り返し注射する
中等度 筋肉内出血（腸腰筋を除く）、出血性関節症、又は軽度外傷	30-60	出血が止まるまで12～24時間ごとに繰り返し注射する
高度/生命を脅かす 患肢離断の危険のある出血、深部筋肉内出血（腸腰筋含む）、頭蓋内又は咽頭後部の出血、骨折又は頭部外傷	60-100	出血が止まるまで8～24時間ごとに繰り返し注射する

定期補充療法

・成人及び青年（12歳以上）：推奨される本剤の開始レジメンは20～50 IU/kgを週2～3回投与である。
・小児（12歳未満）：推奨される本剤の開始レジメンは30～50 IU/kgを週2～3回投与である。12歳未満の小児では、この年齢群のクリアランスが高いために、高頻度あるいは高用量での投与を必要とする場合がある。
・患者の応答によってレジメンを調節してよい。

手術前後の出血管理

手術時（手術前後の出血管理）の本剤の投与ガイドラインを以下に示す。第Ⅷ因子活性を目標の範囲かそれ以上に維持するよう検討すること。

1. 主な外国での発売状況（続き）

用法・用量（続き）

手術前後の出血管理で目標とする第VIII因子活性レベル

手術のタイプ	必要な第VIII因子活性レベル（%又はIU/dL）	投与頻度（時間）/治療期間（日）
小手術（抜歯含む）	30-60	治癒するまで、24時間ごとに1日以上繰り返し注射する。
大手術（頭蓋内、腹腔内、胸腔内、又は関節置換術）	80-100	十分な創傷治癒まで8～24時間ごとに繰り返し注射した後、第VIII因子活性を30～60%（IU/dL）に維持するためにさらに7日以上投与を継続する。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりである。

【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、緩徐に静脈内に注射する。

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、体重1kg当たり20～50国際単位を週2回又は週3回投与する。

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

米国添付文書の記載内容（2020年4月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

Pregnancy

Risk Summary

There are no data with AFSTYLA use in pregnant women to inform on drug-associated risk. No developmental or animal reproduction toxicity studies were conducted with AFSTYLA. Thus, the risk of developmental toxicity including, structural abnormalities, embryo-fetal and/or infant mortality, functional impairment, and alterations to growth is not known. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects occurs in 2-4% of the general population and miscarriage occurs in 15-20% of clinically recognized pregnancies.

2．海外における臨床支援情報（続き）

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]

(2) 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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 小児等への投与に関する情報

米国添付文書の記載内容（2020年4月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

Pediatric Use Safety and efficacy studies with AFSTYLA have been performed in 98 previously treated pediatric patients <18 years of age. Fourteen adolescent subjects ≥12 to <18 years were enrolled in the adult/adolescent safety and efficacy study. Thirty-five subjects 0 to <6 years and 49 subjects ≥6 to <12 years were enrolled in a pediatric safety and efficacy study. Because clearance (based on per kg body weight) has been shown to be higher in the pediatric population 0 to <12 years, more frequent or higher doses of AFSTYLA based on body weight may be needed.

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

0～12歳未満の小児では、体重当たりのクリアランスが高値であり、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。[「薬物動態」の項参照]

XIII. 備　考

1．その他の関連資料	該当なし
2．文献請求先	CSLベーリング株式会社 くすり相談窓口 〒107-0061　東京都港区北青山一丁目2番3号 0120-534-587 **通常受付**：月曜日から金曜日　9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） **時間外受付**：月曜日から金曜日　17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目２番３号
URL：https://www.cslbehring.co.jp/

JPN-AFS-0439