

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 9

遺伝子組換え単鎖血液凝固第VIII因子製剤

エィフスチラ®静注用 **250**
 エィフスチラ®静注用 **500**
 エィフスチラ®静注用 **1000**
 エィフスチラ®静注用 **1500**
 エィフスチラ®静注用 **2000**
 エィフスチラ®静注用 **2500**
 エィフスチラ®静注用 **3000**

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

承認番号	250	22900AMX00975
	500	22900AMX00976
	1000	22900AMX00977
	1500	22900AMX00978
	2000	22900AMX00979
	2500	22900AMX00980
	3000	22900AMX00981
薬価収載	2017年11月	
販売開始	2017年12月	
国際誕生	2016年5月	

貯 法：遮光、凍結を避けて2～8℃
で保存

使用期限：外箱及びラベルに表示

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

ロノクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

AFSTYLA® I.V. Injection

1019

AF604

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤である。

成分		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		
添付溶解液(日局注射用水)		2.5mL		

成分		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			
添付溶解液(日局注射用水)		5 mL			

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

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。

2. 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。

pH：6.6～7.3

浸透圧比：1.7～2.1(生理食塩液に対する比)

【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。

〈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%(2IU/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。

$$\text{必要量 (IU)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{血液凝固第VIII因子の目標上昇値 (\%又はIU/dL)} \times 0.5}{\text{血液凝固第VIII因子の活性 (IU/dL)}}$$

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)」及び「薬物動態」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。

	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

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)
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)に維持できるように追加投与する。

【使用上の注意】

1. 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

2. 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〕及び「薬物動態」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。

3. 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)

(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ため、観察を十分にを行い、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]

** (2)その他の副作用

	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸部及び縦隔障害	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。

4. 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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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。〕

6. 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]

7. 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。

(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。

(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。

8. その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬物動態】¹⁾

1. 成人/青年 (日本人及び外国人)

12歳以上の血友病A患者(血液凝固第VIII因子活性1%未満)を対象とし、本剤50IU/kgを単回投与した際の薬物動態パラメータ(発色合成基質法で測定)は以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (変動係数 [CV%])	日本人 (N = 10)	全体 (N = 91)
IR ^a (IU/dL)/(IU/kg)	2.07 (11.2)	1.97 ^c (21.7)
C _{max} [最高血中濃度] (IU/dL)	109 (11.9)	104 ^c (19.3)
AUC _{0-inf} ^b (IU・時間/dL)	2060 (15.9)	1910 (34.0)
クリアランス (mL/時間/kg)	2.49 (17.1)	3.00 (37.7)
t _{1/2} [半減期] (時間)	16.4 (29.0)	14.2 (26.6)
V _{ss} [定常状態分布容積] (mL/kg)	55.7 (20.5)	56.7 (23.5)

a：投与量 (IU/kg) 当たりの投与後30分の上昇値

b：無限大まで外挿した血液凝固第VIII因子活性-時間曲線下面積

c：N = 90

2. 小児 (外国人)

12歳未満の血友病A患者(血液凝固第VIII因子活性1%未満)を対象として、本剤50IU/kgを単回投与した際の薬物動態パラメータ(発色合成基質法で測定)は以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (変動係数 [CV%])	0歳以上 6歳未満 (N = 20)	6歳以上 12歳未満 (N = 19)
IR ^a (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
C _{max} [最高血中濃度] (IU/dL)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
AUC _{0-inf} ^b (IU・時間/dL)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
クリアランス (mL/時間/kg)	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)
t _{1/2} [半減期] (時間)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
V _{ss} [定常状態分布容積] (mL/kg)	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)

a：投与量 (IU/kg) 当たりの投与後60分の上昇値

b：無限大まで外挿した血液凝固第VIII因子活性-時間曲線下面積

3. 測定法による血液凝固第VIII因子活性値への影響

本剤投与後の血漿中血液凝固第VIII因子活性について、測定法(凝固一段法又は発色合成基質法)による測定値の相違を検討したところ、凝固一段法による測定値は発色合成基質法による測定値と比べて約45%低い値であった。

【臨床成績】²⁾

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、20~40IU/kgを1日おき、20~50IU/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	0	11.73
範囲	0, 40.6	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、15~50IU/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	0	31.76
範囲	0, 14.0	0, 42.7

2. 出血時の止血効果

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

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。

【薬効薬理】³⁾

1. 作用機序

本剤は単鎖型血液凝固第VIII因子であり、完全長血液凝固第VIII因子に存在するBドメインの大部分が欠失した構造を有し、活性化されると内因性の完全長血液凝固第VIII因子から生じる活性型血液凝固第VIII因子(FVIIIa)と同一のアミノ酸配列を有する。

2. 主な非臨床成績

血友病Aマウス(FVIIIノックアウト:FVIII-KO)の尾出血モデルにおいて、止血効果が認められた。血友病Aマウスにおいて、トロンビン生成の改善及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロノクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

Lonoctocog Alfa (Genetical Recombination)

本質：ロノクトコグ アルファは、遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子類縁体であり、ヒト血液凝固第VIII因子の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。

【取扱い上の注意】

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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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]

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態試験の概要
- 2) 社内資料：臨床試験の概要
- 3) 社内資料：非臨床試験の概要

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

*製造販売(輸入):

CSLベーリング株式会社
東京都港区北青山一丁目2番3号