

* 2019年5月改訂 (第5版)
* 2018年12月改訂

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**

*** ELOCTATE[®] Intravenous 250,500,750,1000,1500,2000,3000,4000**
エフラロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

	承認番号	薬価収載	発売開始
250	22600AMX01398000	2015年2月	2015年3月
500	22600AMX01399000	2015年2月	2015年3月
750	22600AMX01400000	2015年2月	2015年3月
1000	22600AMX01401000	2015年2月	2015年3月
1500	22600AMX01402000	2015年2月	2015年3月
2000	22600AMX01403000	2015年2月	2015年3月
3000	22600AMX01404000	2015年2月	2015年3月
* 4000	23000AMX00841000	2019年5月	2019年5月

国際誕生	2014年6月
------	---------

D9031602

【貯 法】凍結を避け、2～8℃で遮光して保存

【使用期限】直接容器及び外箱に表示

(注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

***【組成・性状】**

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。

製品名	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）								
エフラロクトコグ アルファ（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							
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。							
pH	6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）							
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）							
添付溶解液	1シリンジ中 日局 注射用水3mLを含む。							

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。

【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。

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

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

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。〔重要な基本的注意(4)〕の項参照

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安
〔薬物動態〕の項参照

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 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 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 例: 生命を脅かす出血	80～100	40～50国際単位/kg 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
〔薬物動態〕の項参照

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（合併症のない抜歯を含む）	50～80	25～40国際単位/kg 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（腹腔内手術、人工関節置換術を含む）	80～120	初回投与で40～60国際単位/kg。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。

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。〔臨床成績〕の項参照

【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。
- (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。
- (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。

3. 副作用

治療歴のある血友病A患者を対象とした国際共同第3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。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。（承認時）

(1)重大な副作用（類薬）

1) ショック、アナフィラキシー

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。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頰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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

** (2) その他の副作用

器 官 別 大 分 類	頻度
	1%未満
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 ^{注1)} 、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

注1) 治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

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ので、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まわ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。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。〕
- (2)授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。〕

6. 小児等への投与

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。〔「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）。
- 3)他の製剤と混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 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。

(2)投与時：

- 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。
- 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。

(3)在宅自己注射：

- 1) 患者が家庭で保存する場合には、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。
- 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。

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（日本人及び外国人）

15歳以上の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1%未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤及びルリオクトコグアルファを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の平均消失半減期は、対照薬であるルリオクトコグアルファと比較して1.53倍であった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95%信頼区間) ^{注2)}	本剤 N=28	ルリオクトコグアルファ N=28	ルリオクトコグアルファに対する本剤の比 N=28
t _{1/2} (時間)	19.0 (17.0, 21.1)	12.4 (11.1, 13.9)	1.53 (1.36, 1.71)
CL (mL/時間/kg)	1.95 (1.71, 2.22)	3.04 (2.71, 3.41)	0.64 (0.60, 0.69)
V _{ss} (mL/kg)	49.1 (46.6, 51.7)	51.2 (47.2, 55.5)	0.96 (0.90, 1.02)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	2.24 (2.11, 2.38)	2.35 (2.21, 2.50)	0.95 (0.91, 0.99)
Time 1% (日)	4.918 (4.434, 5.455)	3.298 (2.985, 3.645)	1.49 (1.41, 1.57)

t_{1/2} (消失相半減期)、CL (クリアランス)、V_{ss} (定常状態分布容積)、Time 1% (FⅧ活性がベースラインの1%以上を維持した期間)

注2) 凝固一段法による測定

また、日本人及び外国人に50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95%信頼区間) ^{注2)}	日本人 N=13 ^{注4)}	外国人 N=28
t _{1/2} (時間)	19.04 (15.70, 23.09)	18.24 (16.31, 20.40)
CL (mL/時間/kg)	2.381 (1.927, 2.942)	2.065 (1.797, 2.374)
V _{ss} (mL/kg)	64.27 (61.54, 67.13)	51.42 (48.36, 54.67)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	1.6810 (1.5383, 1.8369)	2.2156 (2.0773, 2.3631)

注3) 凝固一段法による測定

注4) 本剤及び対照薬ルリオクトコグアルファの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者1例、本剤のみの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者12例

* * 2. 小児 (外国人)

18歳未満の血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1%未満）を対象に、50国際単位/kgの本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 平均値 (95%信頼区間) ^{注5)}	12歳未満を対象とした試験		12歳以上を対象とした試験
	6歳未満 (1-5歳) N=23	6-12歳未満 (6-11歳) N=31	12歳-18歳未満 (12-17歳) N=11
t _{1/2} (時間)	12.3 (11.0, 13.7)	13.5 (11.4, 15.8)	16.0 (13.9, 18.5)
CL (mL/時間/kg)	3.46 (3.06, 3.91)	2.61 (2.26, 3.01)	2.62 (2.33, 2.94)
V _{ss} (mL/kg)	57.9 (54.1, 62.0)	49.5 (44.1, 55.6)	59.4 (52.7, 67.0)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	1.90 (1.79, 2.02)	2.30 (2.04, 2.59)	1.81 (1.56, 2.09)

注5) 凝固一段法による測定

【臨床成績】²⁾

12～65歳の治療歴のある血友病A患者（内因性血液凝固第Ⅷ因子活性が1%未満）165例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第3相臨床試験が実施された。

* * 1. 定期的な投与（定期補充療法）に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm1及びArm2が設定された。Arm1の被験者は、1日目に25国際単位/kg、4日目に50国際単位/kgの週2回投与から開始した。その後、トラフ値を1～3%、又は臨床所見に応じてより高いトラフ値を維持できるように、個別に投与量は25～65国際単位の範囲で、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節された。Arm2の被験者は65国際単位/kgを7日間毎に本剤の投与を受けた。定期的に本剤を投与する群（Arm1及びArm2）の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群（Arm3）と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。

	Arm1 (117例)	Arm2 (24例)	Arm3 (23例)
年間出血エピソード回数 ^{注6)} [95%信頼区間]	2.91 [2.30, 3.68]	8.92 [5.48, 14.51]	37.25 [24.03, 57.74]
年間出血エピソード回数の群間比 (減少率) ^{注6)} [95%信頼区間]	0.08 [0.05, 0.13]	0.24 [0.12, 0.46]	-

注6) 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帰帰モデル

2. 急性出血の止血効果

757件の出血のうち97.7% (740/757件) が、本剤1回又は2回の投与により止血した。また、本剤の初回投与での止血効果が評価された745件の出血のうち、78.1% (582/745件) が著効又は有効であった。

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、止血効果は著効又は有効と評価された。

【薬効薬理】

作用機序：

本剤は、内在性血液凝固第Ⅷ因子と類似の機能的特性を有しており、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免疫グロブリンG1のFc領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与するNeonatal Fc受容体と結合し、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。

主な非臨床成績：

血友病Aマウス（尾出血モデル）において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Aマウス及び血友病Aイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第Ⅷ因子活性の延長が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エフラロクトグ アルファ（遺伝子組換え）
Efralocog Alfa (Genetical Recombination)
〔JAN〕

本 質：エフラロクトグ 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。エフラロクトグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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、本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、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】

- 250国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（注射用水3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×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3 mL）
×1シリンジ付き〕

【主要文献】

- 1) 社内資料（薬物動態の概要）
- 2) 社内資料（臨床成績の概要）

**【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下さい。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

** 製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号