



総合製品 情報概要



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 薬価基準収載

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

ELOCTATE® Intravenous エフラロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

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)

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

▶ 開発の経緯	1
▶ イロクタイトの特性	2
▶ Drug Information	3
▶ 製造方法	8
▶ 臨床成績	9
▶ 副作用	18
▶ 薬物動態	19
▶ 薬効薬理	24
▶ 安全性薬理試験及び毒性試験	27
▶ 有効成分に関する理化学的知見	28
▶ 製剤学的事項	29
▶ 取扱い上の注意	29
▶ 包装	30
▶ 関連情報	30
▶ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ 先を含む)	31
▶ 主要文献	32

血友病A(先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症)は、第Ⅷ因子の量的又は質的な欠乏を特徴とするX染色体連鎖劣性遺伝性の凝固異常であり、主に男性に発症します。全世界の血友病Aの発症率は男子出生数5,000人に約1人で、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人ですが、発展途上国の血友病患者の大半(約75%)は未診断及び十分な治療を受けていないとされています^{1, 2)}。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ます³⁾。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、血友病患者の重症度について、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ます。

血友病は、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血を頻繁に繰り返し、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、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、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ます^{4, 5)}。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おり、投与回数低減のため、このたび長時間作用を目的とした第Ⅷ因子製剤であるイロクテイトが開発されました。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、血漿中消失半減期が延長します。

イロクテイトの血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験は、日本を含む19ヵ国60施設で実施されました。イロクテイトの薬物動態、安全性、有効性に関するデータは海外第I/IIa相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験に基づいて評価され、わが国では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・効果として承認されました。

イロクテイトの特性

- 1 長時間作用の血液凝固第Ⅷ因子製剤です。(p.7、24)
- 2 血漿中の消失半減期は19.0時間を示しました。
〔国際共同第Ⅲ相臨床試験〕(p.21)
- 3 3～5日間隔(25～65IU/kg)の定期的な投与が可能です。
患者の状態に応じ、週1回(65IU/kg)の定期的な投与も
可能です。(p.9～16)
- 4 個別化群における患者1例当たりの年間出血回数は
出血時群に比べて92%減少し、週1回群では76%の減少が
認められました。〔国際共同第Ⅲ相臨床試験〕(p.13)
- 5 急性出血時の投与において、87.3%が1回の投与で
止血可能でした。〔国際共同第Ⅲ相臨床試験〕(p.15)
- 6 治療歴*のある患者におけるインヒビターの発生は、
認められませんでした。
〔海外第I/Ⅱa相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験〕(p.18)
*第Ⅷ因子製剤の実投与日数が150日以上
- 7 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれる
ことがあります。
主な副作用として倦怠感、関節痛等が報告されています。
〔承認時〕

詳細につきましては電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

Drug Information

「注意事項等情報」等の改訂には十分ご注意ください。

2023年9月改訂(第2版)

3. 組成・性状

3.1 組成

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
添加剤(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 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。

3.2 製剤の性状

製品名	イロクテイト [®] 静注用							
	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000
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)							

4. 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

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。

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。

$$\text{必要量 (国際単位)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)}}{1} \times 0.5 [(\text{国際単位/kg}) / (\text{国際単位/dL})]$$

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 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

[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 (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。

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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。

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]

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

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 ^{注)} 、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	
血管およびリンパ系障害		第Ⅷ因子抑制

注) 治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

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。

15. その他の注意

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。

製造方法

1. 産生細胞及び培養工程

ヒト免疫グロブリンG1 (IgG1) のFc領域に血液凝固第Ⅷ因子を融合させた遺伝子組換えDNAをヒト胎児腎臓由来 (HEK) 細胞株に形質導入し、Fc領域融合第Ⅷ因子タンパク質を産生するHEK細胞株を作製します。

生産培養工程…2000L生産バイオリアクターで温度や溶存酸素濃度、pH等を厳密に管理しながら細胞を約6日間培養します。

2. 精製工程

産生された治療用タンパク質はウイルス不活化、多段階のクロマトグラフィーステップ及びナノフィルターを使用したウイルスろ過などの精製工程を行っています。

ウイルス不活化工程……………非イオン系界面活性剤処理により、ウイルスを不活化させます。



アフィニティークロマトグラフィー工程…目的とする生体高分子 (タンパク質など) を特異的相互作用を利用して、他の物質と分離する方法。選択性に優れているため、タンパク質の精製手段として非常に有効です。



陰イオン交換クロマトグラフィー工程……タンパク質の表面電荷の特性にしたがい、多くのタンパク質を高い分離能で分画することができる精製法です。

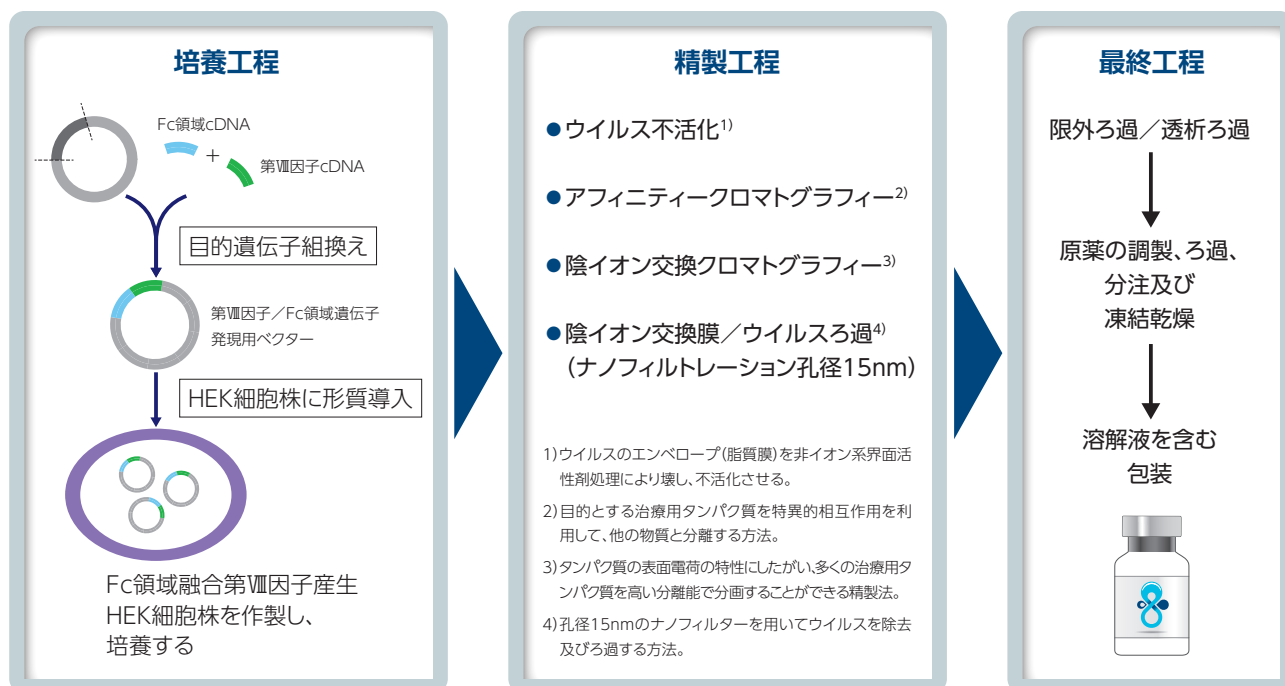


陰イオン交換膜／ウイルスろ過工程……孔径15nmのウイルスフィルターを使用して、ウイルスを除去します。

3. 最終工程

さらに限外ろ過／透析ろ過を行った後、ポリソルベート20等を添加して原薬の調製を行い、再度ろ過及び分注して $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で凍結乾燥します。

※イロクテイトは、アルブミンを含むヒト又は動物由来成分を全く添加しないで精製・製剤化されています。



「注意事項等情報」等については3～7ページをご参照ください。

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)^{6, 7)}

6) 社内資料(承認時評価資料): 国際共同第Ⅲ相臨床試験

7) Mahlangu J, et al.: Blood 2014; 123: 317-325.

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

[内因性第Ⅷ因子活性<1IU/dL(<1%)]

投与方法

対象患者を2つの定期的な投与群、出血時投与群の3群に分け、非盲検試験を行った。

試験開始前に定期的な投与を行っていた患者は、個別化した定期的な投与群に組み入れた。試験開始前に出血時投与を行っていた患者は、個別化した定期的な投与群の選択も可能であるが、患者が個別化した定期的な投与群を選択しない場合は過去12ヵ月間の出血回数に基づき、週1回の定期的な投与群又は出血時投与群へ無作為に割り付けた。

試験期間中に大手術を受ける患者は、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。

① 個別化した定期的な投与群(個別化群):

イロクテイトを週の1日目に25IU/kg、4日目に50IU/kg投与し、薬物動態の評価結果に基づき、患者毎に第Ⅷ因子活性のトラフ値が1～3%(投与7週目以降、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^{*1}があった場合はそれ以上の値)に維持されるように用量(25～65IU/kg)及び投与間隔(3～5日毎)を調整して、実投与日数が50日になるまで又は28～52週間投与した。

【ルリオクトコグ アルファの投与について】

対照薬であるルリオクトコグ アルファの薬物動態測定のため、個別化群に割り付けられた一部の患者にルリオクトコグ アルファ50IU/kgを単回投与し、薬物動態を評価した。96時間以上の休薬期間後にイロクテイト50IU/kgを投与し、薬物動態を評価後に、個別化群として規定された用量・投与間隔に基づき継続投与した。

^{*1} 中等度及び重度の出血…筋肉内出血、口腔内出血、確定診断された関節血症、顕在的な外傷、小手術等

重度の出血及び生命に関わる重度の出血…頭蓋内出血、腹腔内又は胸腔内出血、消化管出血、中枢神経系出血、咽頭後隙又は後腹膜腔出血、腸腰筋出血等

② 週1回の定期的な投与群(週1回群):

イロクテイト65IU/kgを7日毎に、実投与日数が50日になるまで又は28～52週間投与した。

③ 出血時投与群(出血時群):

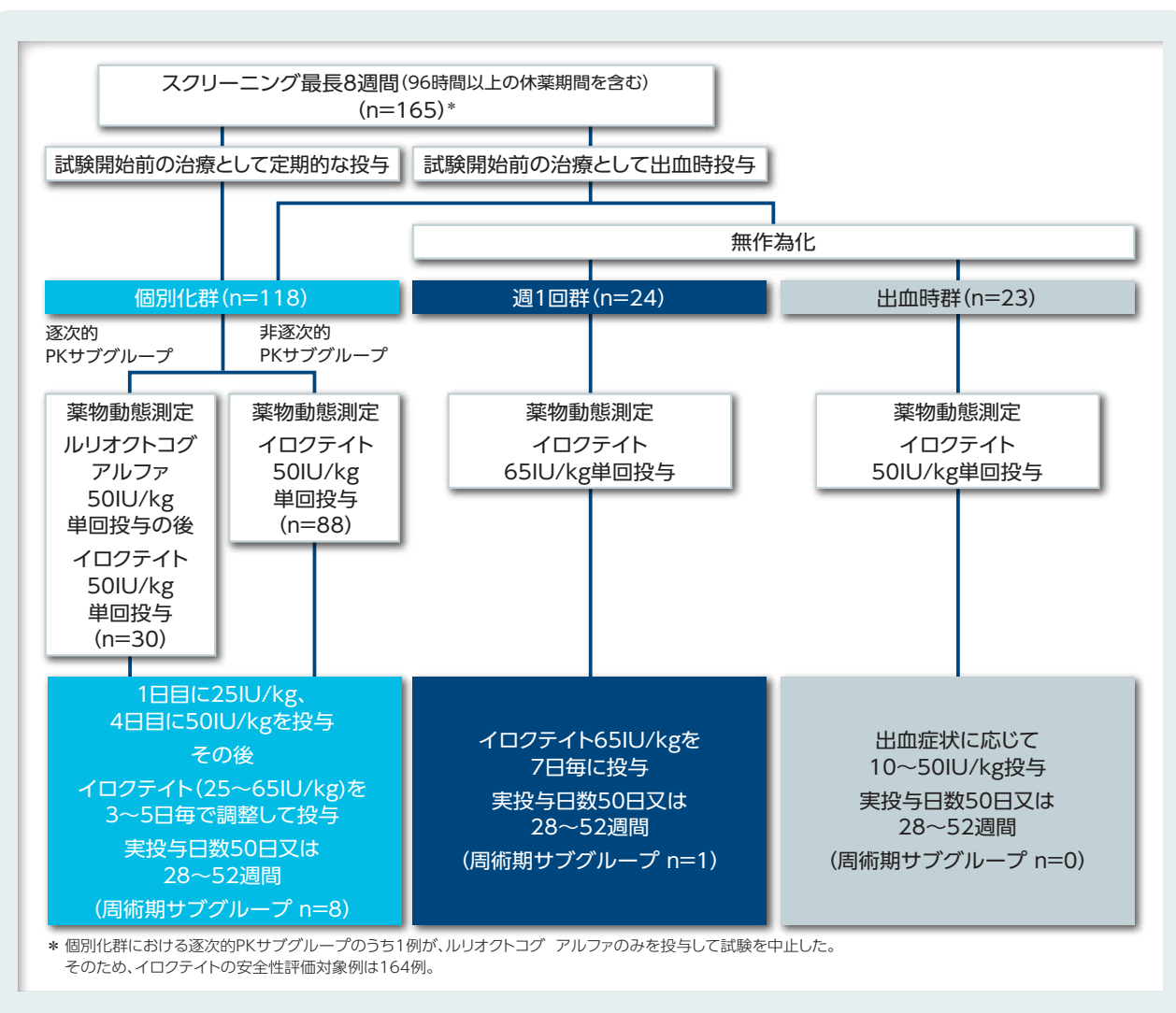
初回投与としてイロクテイト50IU/kgを単回投与し、その後は急性出血時の治療として出血の重症度に基づき、10～50IU/kgを実投与日数が50日になるまで又は28～52週間投与した。

④ 周術期の補充療法サブグループ(周術期サブグループ):

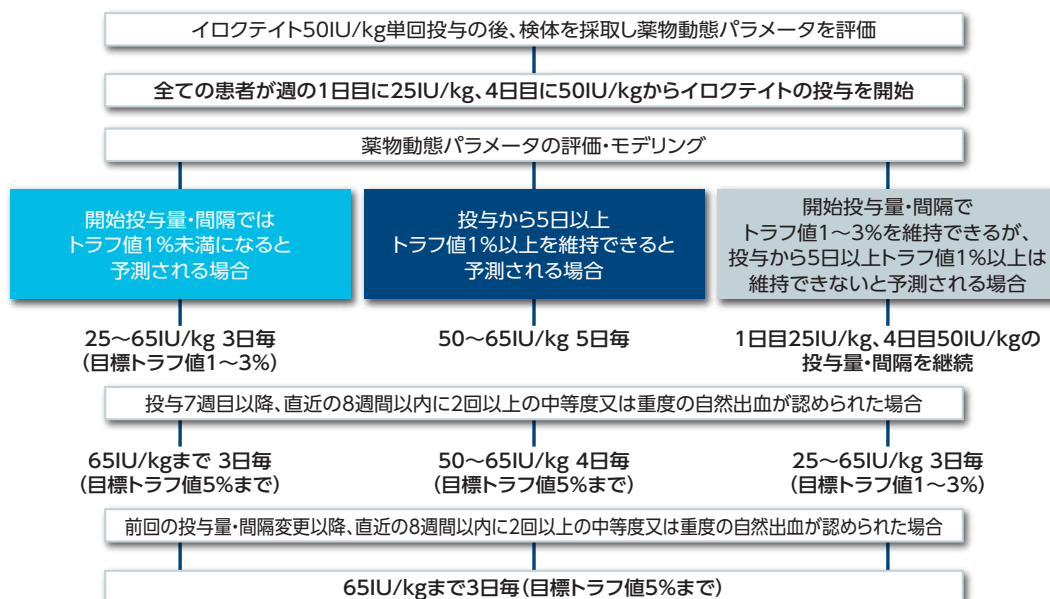
投与群に関わらず、試験期間中に大手術^{*2}を受ける患者は周術期サブグループへの組み入れを考慮した。用量は10～50IU/kgで、治験担当医師が割り付けた投与群の投与方法に安全に戻せると判断するまで、周術期における補充療法を継続した。

^{*2} 大手術…術中に全身麻酔及び/又は呼吸補助を必要とする侵襲性の高い外科的処置(待機的手術又は緊急手術)等

試験デザイン



<個別化群における投与量及び投与間隔の調整方法>



主要評価項目

■安全性及び忍容性：

- ・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

■有効性：

- ・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
- ・薬物動態パラメータ(用量補正 AUC、半減期、平均滞留時間、クリアランス及び上昇値)

副次評価項目

■有効性：

- ・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
- ・急性出血時におけるイロクテイト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
- ・急性出血時における医療機関でのイロクテイト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)に要したイロクテイトの投与回数及び 1 回投与量
- ・患者 1 例当たりのイロクテイトの年間投与量
- ・最後のイロクテイト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
- ・小児／保護者向け又は成人向け血友病 HRQOL 調査票を用いた生活の質(QOL)

【周術期サブグループについて】

- ・イロクテイト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イロクテイトの投与回数及び 1 回投与量 等

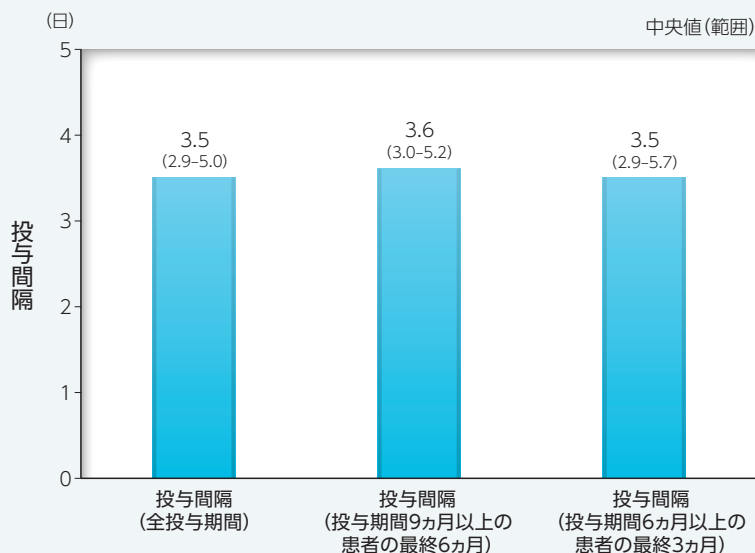
解析計画

主要評価項目である個別化群と出血時群の年間出血回数(自然出血及び外傷性出血)の比較における検定は、Poisson 回帰モデルを使用し、両側 5% の有意水準で行った。算出された出血エピソードの年間件数の比(個別化群対出血時群)が 0.5 未満(すなわち > 50% 減少)の場合、臨床上意義があるものとした。

▶ 個別化群における投与間隔及び投与量

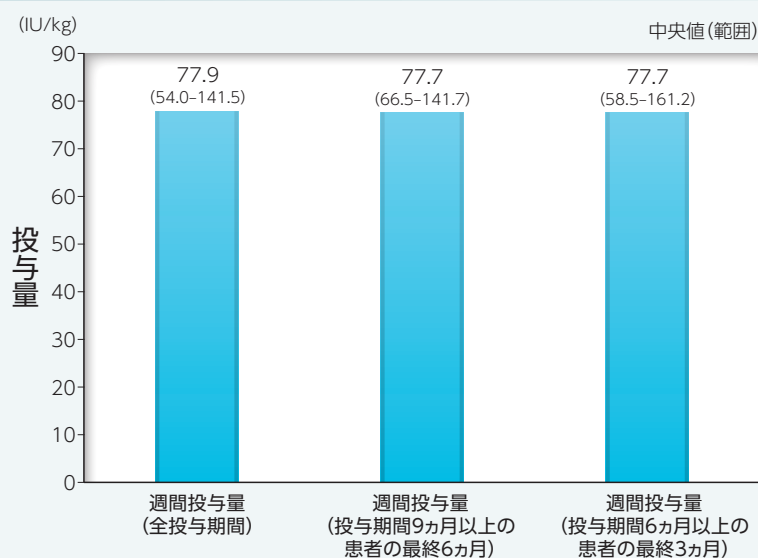
個別化群において、イロクテイトの投与量を目標とする第Ⅷ因子活性のトラフ値が得られるよう調整し投与したところ、投与間隔の中央値は3.5日でした。投与期間が9ヵ月以上であった患者の最終6ヵ月間の投与間隔の中央値は3.6日であり、投与期間が6ヵ月以上であった患者の最終3ヵ月間の投与間隔の中央値は3.5日でした。

個別化群における投与間隔〔副次評価項目〕



個別化群におけるイロクテイトの週間投与量の中央値は77.9IU/kgでした。投与期間が9ヵ月以上であった患者の最終6ヵ月間の週間投与量の中央値は77.7IU/kgであり、投与期間が6ヵ月以上であった患者の最終3ヵ月間の週間投与量の中央値も77.7IU/kgでした。

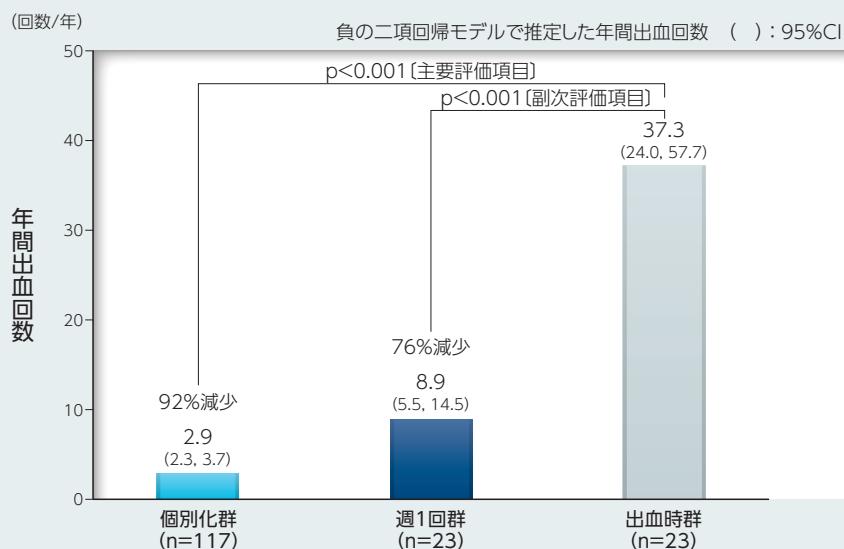
個別化群における投与量〔副次評価項目〕



▶ 年間出血回数

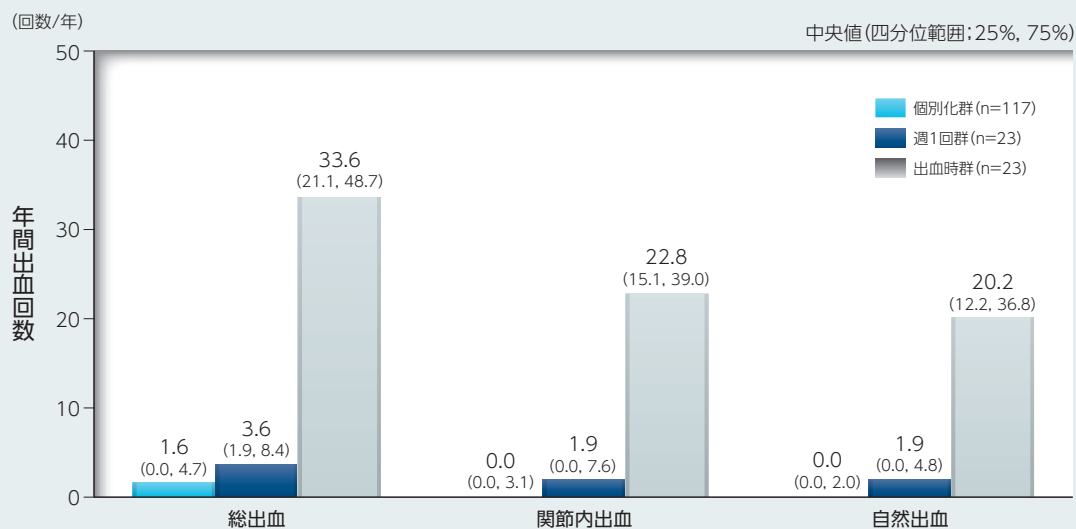
個別化群における患者1例当たりの年間出血回数は出血時群に比べて92%減少し、週1回群では76%の減少が認められました。

投与群別の年間出血回数〔主要及び副次評価項目〕



出血の種類及び部位別に各投与群の年間出血回数を評価したところ、関節内及び自然出血の年間出血回数の中央値は、個別化群ではそれぞれ0.0回、週1回群ではそれぞれ1.9回でしたが、出血時群では22.8回、20.2回でした。

出血の種類及び部位別の年間出血回数〔副次評価項目〕



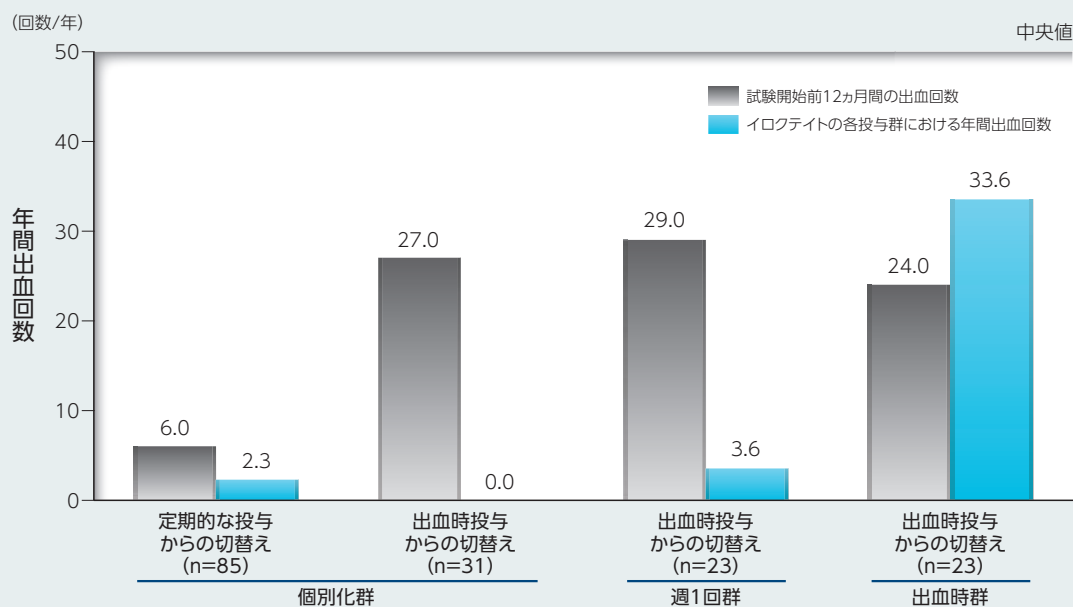
〈年間出血回数の算出法〉

$$\text{年間出血回数} = \frac{\text{有効性評価期間内に発現した出血回数}}{\text{有効性評価期間の総日数}} \times 365.25$$

臨床成績

試験開始前に定期的な投与を行っていた患者をイロクタイトの個別化群へ切替えたところ、年間出血回数の中央値は6.0回から2.3回になりました。試験開始前に出血時投与を行っていた患者ではイロクタイトの個別化群及び週1回群への切替えにより年間出血回数の中央値がそれぞれ27.0回から0.0回、29.0回から3.6回になりました。また出血時投与からイロクタイトの出血時群へ切替えたところ、年間出血回数の中央値はそれぞれ24.0回、33.6回でした。

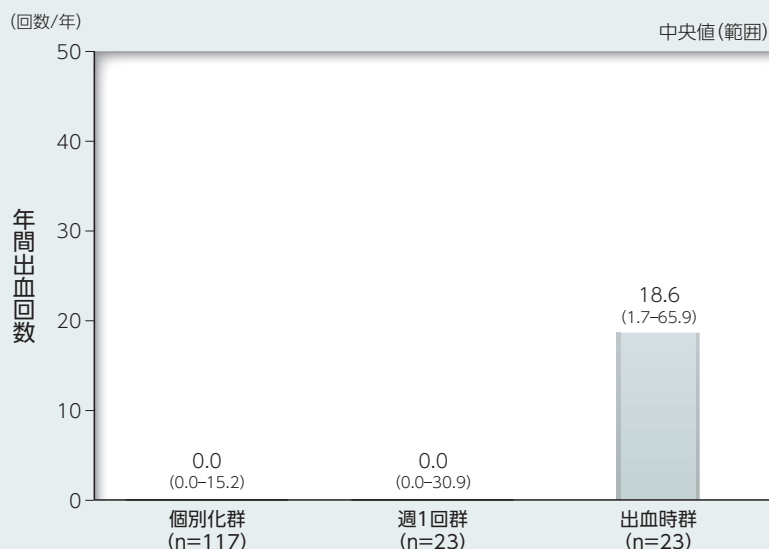
試験開始前の治療レジメン別の年間出血回数(副次評価項目)



▶ 関節内の自然出血回数

関節内の自然出血の年間出血回数の中央値は、個別化群及び週1回群の両群とも0.0回でしたが、出血時群では18.6回でした。

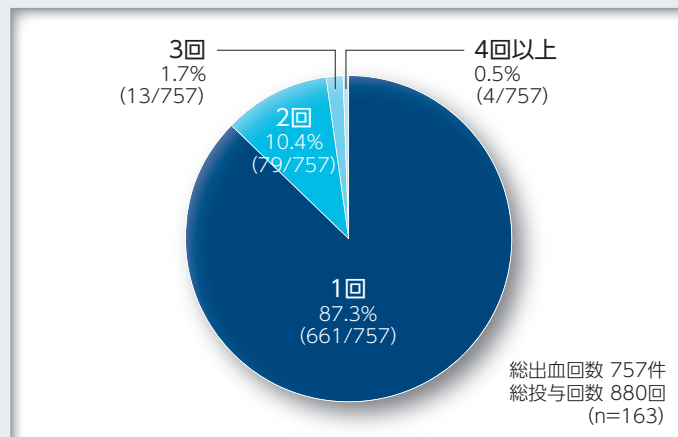
関節内の自然出血の年間出血回数(副次評価項目)



▶ 止血に要する投与回数

イロクテイトの個別化群、週1回群、及び出血時群の全患者において、試験期間中の急性出血は757件に認められ、そのうち661件(87.3%)が1回の投与で止血可能でした。残り10.4%は2回、1.7%は3回、0.5%は4回以上の投与で止血可能でした。

止血に要するイロクテイトの投与回数(副次評価項目)



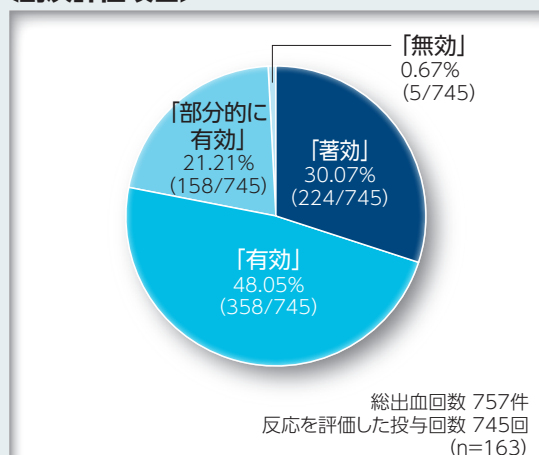
▶ 急性出血時投与に対する患者評価及び医師の総合評価

試験期間中の急性出血におけるイロクテイトの1回目の投与に対する患者評価(4段階評価; 著効、有効、部分的に有効、無効)は、著効と有効が合わせて78.12%、部分的に有効が21.21%、無効が0.67%でした。

試験期間全体を通じたイロクテイト投与に対する医師の総合評価(4段階評価; 著効、有効、部分的に有効、無効)では、著効と有効が合わせて99.30%、部分的に有効が0.70%でした。

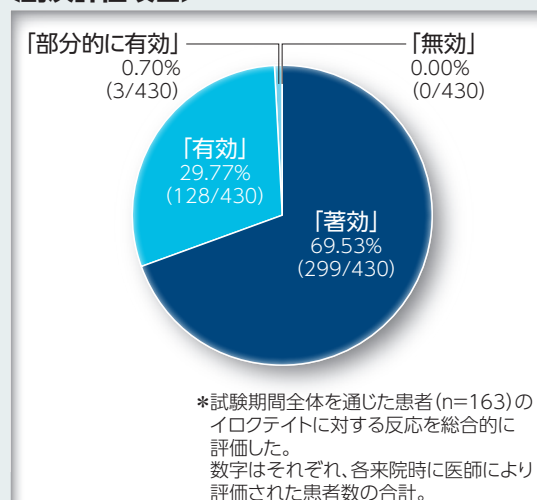
急性出血時の初回投与に対する患者評価

〔副次評価項目〕



医師による総合評価

〔副次評価項目〕



<患者評価>

- ・ **著効**：投与から約8時間以内に著明な出血症状の改善及び／又は疼痛の緩和が認められた。
- ・ **有効**：投与から約8時間以内に明らかな出血症状の改善及び／又は疼痛の緩和が認められたが、完全な改善／緩和のためには24～48時間後に2回目以降の投与が必要になる可能性がある。
- ・ **部分的に有効**：投与から約8時間以内に部分的又はわずかな出血症状の改善及び／又は疼痛の緩和が認められたが、2回目以降の投与を必要とする。
- ・ **無効**：投与から約8時間以内に出血症状の改善／疼痛の緩和が認められない、又は症状／疼痛が悪化した。

<医師評価>

- ・ **著効**：急性出血に対し、通常よりも少ない又は同じイロクテイトの投与回数・投与量で反応した。又は、定期的な投与中の急性出血(中等度～重度の出血)が通常認められる頻度よりも少なかった又は同程度であった。
- ・ **有効**：ほとんどの急性出血に対し、通常と同じイロクテイトの投与回数・投与量で反応した。しかし一部の急性出血では通常よりも多い投与回数・投与量を必要とするか、定期的な投与中の急性出血(中等度～重度の出血)が通常認められる頻度よりもわずかに高かった。
- ・ **部分的に有効**：ほとんどの急性出血に対し、通常よりも多いイロクテイトの投与回数・投与量を必要とした。又は、定期的な投与中の急性出血(中等度～重度の出血)の適切な予防のために、通常必要とされるよりも多い投与回数・投与量を必要とした。
- ・ **無効**：通常の投与量・投与回数では止血できない、又は止血のために薬剤を追加する必要があった。

▶ 周術期における止血評価

国際共同第Ⅲ相臨床試験に参加した患者のうち9例において9件の大手術が実施され、術後24時間時点の医師による止血効果を評価したところ(4段階評価; 著効、有効、やや有効、不良/無効)、全ての手術において止血効果は著効又は有効と評価されました。

■ 周術期の止血効果〔副次評価項目〕

手術の種類	件数(患者数)	効果			
		著効	有効	やや有効	不良/無効
大手術 ¹⁾	9(9)	8	1	—	—
人工膝関節全置換術	3(3)	3	—	—	—
両側人工膝関節置換術	1(1)	1	—	—	—
人工膝関節置換術	1(1)	1	—	—	—
腹腔鏡下右崕径部ヘルニア修復	2(2)	1	1	—	—
関節鏡検査	1(1)	1	—	—	—
虫垂切除	1(1)	1	—	—	—
小手術 ²⁾	14(12) ³⁾	11	1	—	—

1) 大手術…術中に全身麻酔及び/又は呼吸補助を必要とする侵襲性の高い外科的処置(待機的手術又は緊急手術)等

2) 小手術には抜歯(6件)、埋伏歯の外科的抜歯(1件)、智歯抜歯(1件)、深部注射に伴う歯科処置(1件)、膀胱鏡検査(3件)、胃内視鏡検査及び結腸内視鏡検査(1件)、創傷閉鎖(1件)を含む

3) 小手術2件の反応評価は得られなかった

周術期の止血効果<医師評価>

- ・ **著効**：術中・術後の出血量が、非血友病患者と同程度又は少ない(イロクタイトの追加投与が不要であり、かつ必要とされる血液成分輸血量が非血友病患者と同程度である)。
- ・ **有効**：術中・術後の出血量が、非血友病患者よりもわずかに多いが、臨床上問題となる差異ではない(術中の出血量が非血友病患者で予想される量よりも250mLを超えない範囲で多く、イロクタイトの追加投与が不要であり、かつ必要とされる血液成分輸血量が非血友病患者と同程度である)。
- ・ **やや有効**：術中・術後の出血量が非血友病患者で予想される量よりも多く、追加的治療が必要である(術中の出血量が非血友病患者で予想される量よりも250～500mL多い、イロクタイトの追加投与が必要であり、非血友病患者よりも多い血液成分輸血量が必要である)。
- ・ **不良/無効**：術中・術後の出血量が非血友病患者で予想される量よりも極めて多く、治療的介入が必要であり、かつ出血量の増加が血友病以外の医学的問題・外科的処置によって説明されない(術中の出血量が非血友病患者で予想される量よりも500mLを超えている、出血による予想されない低血圧又は集中治療室への転棟、又は血液成分輸血量の顕著な増加)。

▶ 本試験における副作用(臨床検査値の異常を含む)

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ました。主な副作用は、倦怠感2例(1.2%)及び関節痛2例(1.2%)等でした。(承認時)

イロクタイトに関連する重篤な有害事象は認められませんでした。投与中止または試験中止例は4例に報告され、中止に至った有害事象は関節痛(関連あり)1例、発疹(関連あり)1例、大腿骨骨折(関連なし)1例、死亡(関連なし)1例でした。

副作用

治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者を対象とした国際共同第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ました。主な副作用は、倦怠感2例(1.2%)及び関節痛2例(1.2%)等でした。(承認時)

イロクテイトに関連する重篤な有害事象は認められませんでした。投与中止または試験中止例は4例に報告され、中止に至った有害事象は関節痛(関連あり)1例、発疹(関連あり)1例、大腿骨骨折(関連なし)1例、死亡(関連なし)1例でした。

また臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査)については、臨床的に有意な異常値は認められませんでした。

安全性評価対象例数	164例
副作用発現例数(%)	9例(5.5)

器官別大分類	副作用等の種類	副作用発現例数(%)
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 ¹⁾	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 ²⁾	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)

1) 2例中1例は2件発現した

2) 治験薬投与後の血管痛

▶ インヒビター発生率[日本人及び外国人データ][主要評価項目]

海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験において、治療歴*のある患者におけるインヒビターの発生は認められませんでした。

*第Ⅷ因子製剤の実投与日数が150日以上

血漿中第Ⅷ因子活性

▶ 1. 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ(12歳以上の患者)[外国人データ]⁸⁾

海外第I/IIa相臨床試験において、治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者にイロクテイト及びルリオクトコグ アルファを単回投与したところ、イロクテイトの C_{max} 及び上昇値はルリオクトコグ アルファの0.9～1.0倍で同等でした。

イロクテイトのクリアランス(CL)はルリオクトコグ アルファよりも減少し、これに伴いイロクテイトは $t_{1/2}$ 18.8時間、平均滞留時間(MRT)27.0時間で、ルリオクトコグ アルファの1.5～1.7倍でした。

投与後に第Ⅷ因子活性がベースライン+1IU/dLに減少するまでの予測時間(Time1%)及び+3IU/dLに減少するまでの予測時間(Time3%)においても、イロクテイトは25IU/kg投与群、65IU/kg投与群でそれぞれ4.4～5.2日、3.2～4.0日に対しルリオクトコグ アルファは2.9～3.1日、2.1～2.4日で、イロクテイトはルリオクトコグ アルファの1.5～1.7倍でした。

■イロクテイト及びルリオクトコグ アルファの用量群別単回投与時の薬物動態パラメータ(凝固一段法)

薬物動態パラメータ 平均値	25IU/kg群(n=6)			65IU/kg群(n=9)		
	イロクテイト	ルリオクトコグ アルファ	幾何平均比 (p値)	イロクテイト	ルリオクトコグ アルファ	幾何平均比 (p値)
C_{max_OBS} (IU/dL)	60.5 (53.1, 69.0)	63.6 (59.1, 68.3)	0.95 (0.82, 1.11) (p=0.440)	119 (103, 136)	133 (105, 168)	0.90 (0.80, 1.01) (p=0.061)
AUC _{INF} (IU・h/dL)	1480 (1160, 1880)	994 (723, 1370)	1.48 (1.26, 1.76) (p=0.002)	2800 (1980, 3970)	1800 (1350, 2400)	1.56 (1.33, 1.83) (p<0.001)
$t_{1/2}$ (h)	18.8 (14.8, 23.8)	12.2 (9.1, 16.3)	1.54 (1.40, 1.69) (p<0.001)	18.8 (14.3, 24.5)	11.0 (8.8, 13.9)	1.70 (1.54, 1.89) (p<0.001)
CL (mL/h/kg)	1.68 (1.31, 2.15)	2.49 (1.80, 3.45)	0.67 (0.57, 0.80) (p=0.002)	2.32 (1.64, 3.29)	3.61 (2.71, 4.83)	0.64 (0.55, 0.75) (p<0.001)
MRT (h)	27.0 (21.3, 34.2)	17.5 (13.1, 23.4)	1.54 (1.40, 1.69) (p<0.001)	27.0 (20.6, 35.3)	15.8 (12.6, 19.9)	1.71 (1.54, 1.89) (p<0.001)
V (mL/kg)	45.4 (39.3, 52.5)	43.9 (39.3, 49.0)	1.04 (0.95, 1.13) (p=0.357)	62.8 (55.2, 71.5)	57.4 (48.3, 68.3)	1.09 (0.98, 1.22) (p=0.107)
上昇値 [(IU/dL) /(IU/kg)]	2.44 (2.12, 2.81)	2.56 (2.36, 2.78)	0.95 (0.82, 1.11) (p=0.444)	1.83 (1.59, 2.10)	2.04 (1.61, 2.59)	0.89 (0.80, 1.01) (p=0.060)
Time 1% (日)	4.4 (3.6, 5.6)	2.9 (2.2, 3.9)	1.53 (1.36, 1.71) (p<0.001)	5.2 (3.9, 6.8)	3.1 (2.4, 3.9)	1.68 (1.49, 1.88) (p<0.001)
Time 3% (日)	3.2 (2.6, 4.1)	2.1 (1.6, 2.9)	1.52 (1.33, 1.73) (p<0.001)	3.9 (2.9, 5.2)	2.4 (1.9, 3.0)	1.65 (1.46, 1.86) (p<0.001)

() : 95% CI ANOVA

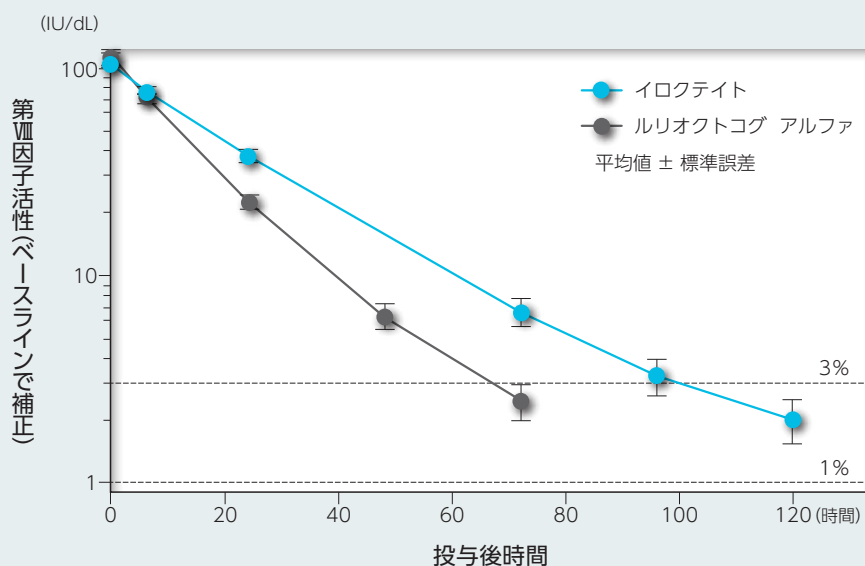
対 象：治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者15例

方 法：25IU/kg群では、試験開始前の補充療法から最長28日間の休薬後にルリオフトコグ アルファ25IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与10分、0.5、1、3、6、9、24、48及び72時間後に採取し、72時間の休薬後にイロクテイト25IU/kgを単回投与して、検体を投与直前、投与10分、0.5、1、3、6、9、24、48、72、96、120及び168時間後に採取した。65IU/kg群では、試験開始前の補充療法から最長28日間の休薬後にルリオフトコグ アルファ65IU/kgを単回投与して検体を採取(上記時間及び96時間後)し、96時間の休薬後にイロクテイト65IU/kgを単回投与して検体を採取(上記時間及び192、216、240時間後)し、第Ⅷ因子活性の経時的推移を評価した。

▶ 2. イロクテイト及びルリオフトコグ アルファの薬物動態パラメータ (12歳以上の患者) [日本人及び外国人データ]^{6, 7)}

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者にイロクテイト及びルリオフトコグ アルファを単回投与したところ、第Ⅷ因子活性の C_{max} は投与直後に認められ、 $t_{1/2}$ はイロクテイト19.0時間、ルリオフトコグ アルファ12.4時間で、イロクテイトはルリオフトコグ アルファの1.5倍でした。MRTはイロクテイト25.2時間、ルリオフトコグ アルファ16.8時間、Time1%はイロクテイト4.9日、ルリオフトコグ アルファ3.3日でした。またイロクテイトの上昇値は2.2(IU/dL)/(IU/kg)でした。

イロクテイト及びルリオフトコグ アルファの第Ⅷ因子活性の経時的推移(コンパートメントモデル：凝固一段法)



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28例(個別化群；逐次的PKサブグループ)

方 法：試験開始前の補充療法から96時間以上の休薬後にルリオフトコグ アルファ50IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、48及び72時間後に採取した。96時間以上休薬した後、イロクテイト50IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取して第Ⅷ因子活性の経時的推移を評価した。

C_{max} =最高血漿中第Ⅷ因子活性、 C_{max_OBS} = T_{max} 時点の最高観察濃度(ベースライン及び残薬を減算)、 AUC_{INF} =0から無限大時間までの血漿中第Ⅷ因子活性-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ =消失半減期、MRT=平均滞留時間、CL=クリアランス、V=分布容積、 V_{ss} =定常状態の分布容積、上昇値=患者体重1kg当たりの投与量を本剤投与により増加した第Ⅷ因子レベルの量で割った値、Time1%=投与から第Ⅷ因子活性がベースライン+1IU/dLに減少するまでの予測時間、Time3%=投与から第Ⅷ因子活性がベースライン+3IU/dLに減少するまでの予測時間

■イロクテイト及びルリオクトコグ アルファの単回投与時の薬物動態パラメータ(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 平均値	イロクテイト (n=28)	ルリオクトコグ アルファ (n=28)	幾何平均比 (n=28) (p値)
C _{max} (IU/dL)	107.7(101.2, 114.6)	119.6(111.5, 128.3)	0.90(0.86, 0.95) (p<0.001)
AUC/投与量 [(IU・h/dL)/(IU/kg)]	51.2(45.0, 58.4)	32.9(29.3, 36.9)	1.56(1.46, 1.67) (p<0.001)
t _{1/2} (h)	19.0(17.0, 21.1)	12.4(11.1, 13.9)	1.53(1.36, 1.71) (p<0.001)
CL (mL/h/kg)	1.95(1.71, 2.22)	3.04(2.71, 3.41)	0.64(0.60, 0.69) (p<0.001)
MRT (h)	25.2(22.7, 27.9)	16.8(15.2, 18.6)	1.49(1.41, 1.58) (p<0.001)
V _{ss} (mL/kg)	49.1(46.6, 51.7)	51.2(47.2, 55.5)	0.96(0.90, 1.02) (p=0.197)
上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.24(2.11, 2.38)	2.35(2.21, 2.50)	0.95(0.91, 0.99) (p=0.025)
生体内回収率 (%)	91.1(85.7, 96.9)	95.8(90.3, 101.5)	0.95(0.91, 0.99) (p=0.022)
Time 1% (日)	4.9(4.4, 5.5)	3.3(3.0, 3.6)	1.49(1.41, 1.57) (p<0.001)
Time 3% (日)	3.7(3.3, 4.1)	2.5(2.2, 2.7)	1.50(1.42, 1.58) (p<0.001)

() : 95% CI ANOVA

▶ 3. 投与14週時の血漿中薬物動態パラメータ(12歳以上の患者) [日本人及び外国人データ]⁶⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、イロクテイト投与におけるベースライン時及び投与14週時の薬物動態パラメータを比較したところ、主要な薬物動態パラメータの幾何平均比は0.92～1.07でした。

■イロクテイトのベースライン時及び投与14週時の薬物動態パラメータ(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 平均値	ベースライン時 (n=27)	投与14週時 (n=27)	幾何平均比 (n=27)
C _{max} (IU/dL)	106.7(100.2, 113.7)	115.5(103.1, 129.4)	0.92(0.83, 1.03)
AUC/投与量 [(IU・h/dL)/(IU/kg)]	51.5(45.2, 58.7)	48.9(42.1, 56.9)	1.05(0.97, 1.15)
t _{1/2} (h)	19.1(17.2, 21.3)	17.9(16.1, 19.8)	1.07(0.98, 1.17)
CL (mL/h/kg)	1.94(1.70, 2.21)	2.04(1.76, 2.38)	0.95(0.87, 1.04)
MRT (h)	25.5(23.1, 28.1)	24.8(22.0, 28.0)	1.03(0.97, 1.10)
V _{ss} (mL/kg)	49.5(46.6, 52.6)	50.7(47.4, 54.2)	0.98(0.92, 1.04)
上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.19(2.05, 2.33)	2.24(2.07, 2.41)	0.98(0.92, 1.04)
生体内回収率 (%)	88.7(83.7, 94.1)	90.5(85.2, 96.1)	0.98(0.92, 1.04)
Time1% (日)	5.0(4.5, 5.5)	4.8(4.3, 5.4)	1.03(0.97, 1.09)
Time3% (日)	3.7(3.4, 4.2)	3.6(3.2, 4.1)	1.03(0.96, 1.09)

() : 95% CI

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27例(個別化群；逐次的PKサブグループ)

方 法：イロクテイト50IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取してベースライン時とした。個別化群の用法・用量で14日間投与後、検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取して、第Ⅷ因子活性の薬物動態をベースライン時と投与14週時で評価した。

▶ 4.日本人及び外国人患者における血漿中薬物動態パラメータ(12歳以上の患者)⁶⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある12歳以上の先天性重症血友病A男性患者にイロクテイトを単回投与し、日本人13例における薬物動態パラメータを評価したところ、日本人と外国人の薬物動態は以下のとおりでした。

■日本人及び外国人における単回投与時の薬物動態パラメータ(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 平均値	日本人 (n=13※)	外国人 (n=28)
AUC/投与量[(IU・h/dL)/(IU/kg)]	42.0(34.0, 51.9)	48.4(42.1, 55.7)
t _{1/2} (h)	19.0(15.7, 23.1)	18.2(16.3, 20.4)
CL(mL/h/kg)	2.38(1.93, 2.94)	2.07(1.80, 2.37)
MRT(h)	27.0(22.1, 32.9)	24.9(22.4, 27.7)
V _{ss} (mL/kg)	64.3(61.5, 67.1)	51.4(48.4, 54.7)
上昇値[(IU/dL)/(IU/kg)]	1.68(1.54, 1.84)	2.22(2.08, 2.36)

※イロクテイト及びビルリオクトコグ アルファの薬物動態を評価した日本人患者1例、イロクテイトのみの薬物動態を評価した日本人患者12例
()：95% CI

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[日本人13例(個別化群：9例、週1回群：3例、出血時群：1例)、外国人28例(全て個別化群)]

方 法：日本人ではイロクテイト50又は65IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取、外国人では50IU/kgを単回投与し、検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取して第Ⅷ因子活性の薬物動態を日本人と外国人で評価した。

▶ 5. 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ(小児患者)[外国人データ]^{9, 10)}

治療歴のある12歳未満の先天性重症血友病A男児患者にイロクテイトを単回投与したところ、上昇値が6歳未満では1.9(IU/dL)/(IU/kg)、6～12歳未満では2.3(IU/dL)/(IU/kg)、12～18歳未満では1.8(IU/dL)/(IU/kg)でした。またCLは6歳未満が3.5mL/h/kg、6～12歳未満が2.6mL/h/kg、12～18歳未満が2.6mL/h/kgでした。

■小児における単回投与時の薬物動態パラメータ(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 平均値	12歳未満を対象とした試験		12歳以上を対象とした試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験)
	6歳未満 (1～5歳) (n=23)	6～12歳未満 (6～11歳) (n=31)	12～18歳未満 (12～17歳) (n=11)
AUC/投与量 [(IU・h/dL)/(IU/kg)]	27.1(21.5, 34.1)	39.9(33.9, 47.0)	38.2(34.0, 42.9)
t _{1/2} (h)	12.3(11.0, 13.7)	13.5(11.4, 15.8)	16.0(13.9, 18.5)
CL(mL/h/kg)	3.46(3.06, 3.91)	2.61(2.26, 3.01)	2.62(2.33, 2.95)
MRT(h)	15.8(12.9, 19.3)	19.2(16.2, 22.8)	22.7(19.7, 26.1)
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[(IU/dL)/(IU/kg)]	1.90(1.79, 2.02)	2.30(2.04, 2.59)	1.81(1.56, 2.09)

() : 95% CI

対 象：治療歴のある12歳未満の先天性重症血友病A男児患者37例(6歳未満：10例、6～12歳未満：27例)及び治療歴のある12～18歳未満の先天性重症血友病A男性患者11例

方 法：12歳未満の男児患者に対しては、イロクテイト50IU/kgを単回投与後に検体を投与直前、投与30分、3、24、48、72時間後に採取した。12～18歳未満の患者に対しては国内第Ⅲ相臨床試験における全ての投与群から検体を採取(個別化群ではイロクテイト50IU/kgを単回投与後に逐次的PKサブグループ：検体を投与直前、投与10/30分、1、6、24、72、96及び120時間後に採取、非逐次的PKサブグループ：検体を投与直前、投与10/30分、3、72及び96時間後に採取、週1回群ではイロクテイト65IU/kgを単回投与後に検体を投与直前、投与10/30分、3、72及び96時間後に採取、出血時群ではイロクテイト50IU/kgを単回投与後に検体を投与直前、投与10/30分、3、72及び96時間後に採取)して、第Ⅷ因子活性の薬物動態を評価した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

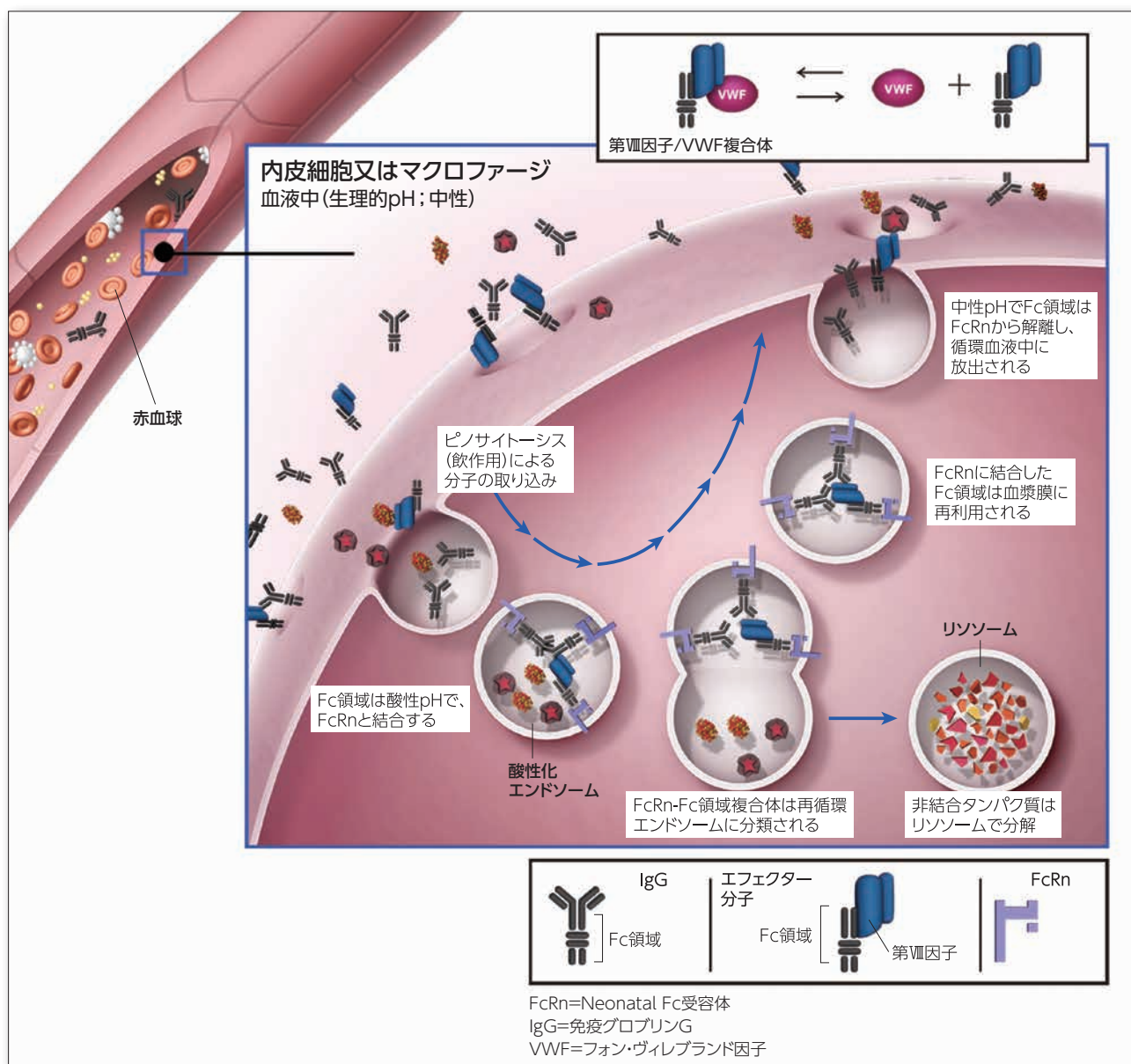
12歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。[16.1.2 参照]

作用機序¹⁾

第Ⅷ因子は、血液凝固カスケードにおいて必須の血液因子です。第Ⅷ因子が活性化第Ⅷ因子に変換し、活性化第Ⅸ因子の補助因子として作用すると、リン脂質表面における第Ⅹ因子が活性化第Ⅹ因子へと変換され、その結果プロトロンビンがトロンビンに変換されて、フィブリン塊を形成します。

イロクテイトはこの血漿中の第Ⅷ因子活性を上昇させる補充療法として使用され、第Ⅷ因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を補正します。

イロクテイトの有効成分は、長時間作用のヒト遺伝子組換えFc領域融合タンパク質であり、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のFc領域と融合したBドメイン除去型ヒト血液凝固第Ⅷ因子で構成されています。Neonatal Fc受容体(FcRn)は、血漿中から細胞内に取り込まれた免疫グロブリンを再循環する役割をもち、またリソソームによるタンパク質分解から保護します。イロクテイトは生体がもつ再循環系路を応用し、FcRnとFc領域が結合することにより消失半減期が延長します。

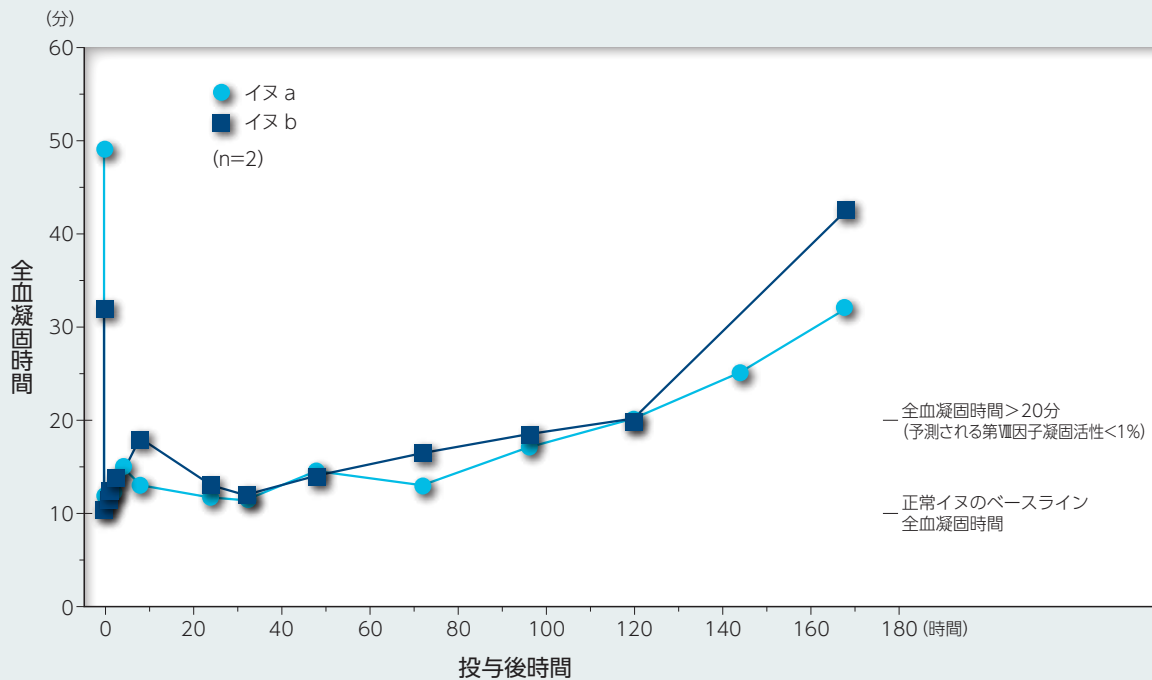


非臨床試験

▶ 1. 血友病A イヌを用いた凝固活性試験¹²⁾

血友病A イヌにイロクテイト125IU/kgを単回投与し、投与後の凝固活性を評価したところ、全血凝固時間(WBCT)の20分未満までの短縮は、イロクテイト投与96時間まで以下のとおりでした。

血友病A イヌにおける単回投与後の全血凝固時間

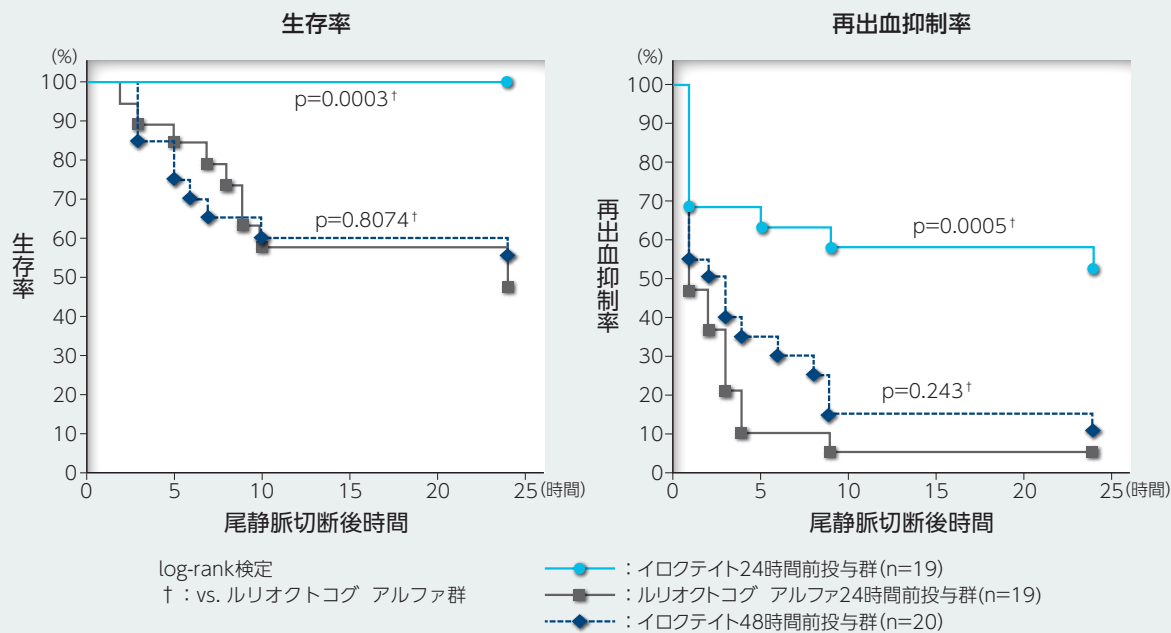


対象・方法：血友病A イヌにイロクテイト125IU/kgを単回投与し、検体を投与前、投与5分、30分、1、2、4、8、24、32、48、72、96、144及び168時間後に採取して、全血凝固時間により凝固活性を評価した。

▶ 2. 尾静脈切断モデルに対する出血抑制効果¹³⁾

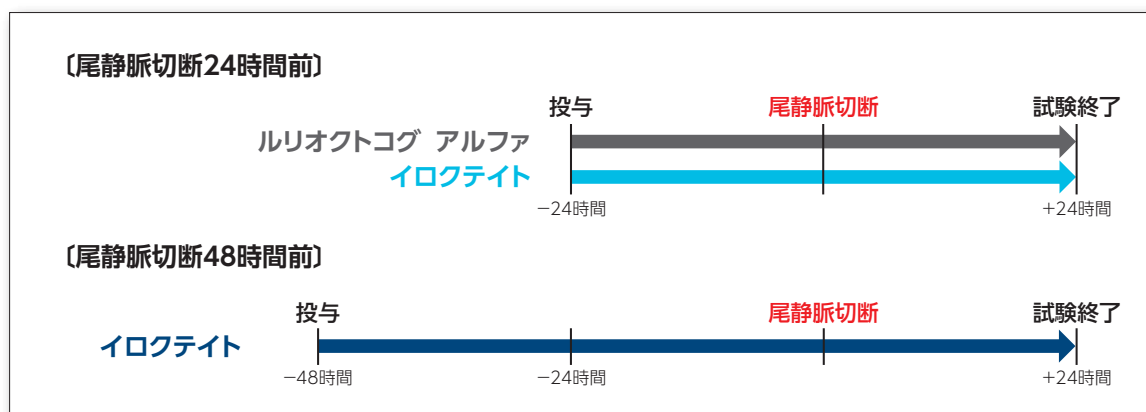
血友病Aマウスにイロクテイト又はルリオクトコグ[®] アルファ12IU/kgを単回投与し、尾静脈を切断して生存率及び初回血栓形成後の再出血率を比較したところ、イロクテイト(尾静脈切断24時間前に投与)群ではルリオクトコグ[®] アルファ(尾静脈切断24時間前に投与)群と比較し生存率に有意な差が認められ、再出血率にも有意な減少が認められました(いずれも $p < 0.05$; log-rank 検定)。

血友病Aマウスの単回投与後尾静脈切断における生存率及び再出血抑制率



対象・方法：血友病Aマウスにイロクテイト又はルリオクトコグ[®] アルファ12IU/kgを単回投与し、イロクテイトは24時間後もしくは48時間後に、ルリオクトコグ[®] アルファは24時間後に尾静脈を切断し、24時間以内の生存率及び初回血栓形成後の再出血率を評価した。

【試験方法】



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

心血管系、呼吸器系又は中枢神経系に対するイロクテイト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ません。ただし、実施したカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の観察項目には安全性薬理試験に該当する項目が含まれており、イロクテイトの忍容性は良好で、局所及び全身性毒性を示唆する所見並びに心電図 (ECG) の異常所見は認められませんでした。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験 (サル)

動物種	投与方法、期間	投与量 (IU/kg)	主たる試験成績	無毒性量 (IU/kg)
カニクイザル	静脈内、単回	0、3,000、 10,000、 20,000	血液凝固パラメータ、血栓形成能に関わるマーカー、血液学的検査、血清生化学検査、臓器重量又は病理組織学的検査においてイロクテイト投与に関する影響は認められなかった。	20,000

2. 反復投与毒性試験 (ラット、サル)

動物種	投与方法、期間	投与量 (IU/kg)	主たる試験成績	無毒性量 (IU/kg)
SD ラット	静脈内、 4 週間 (隔日、 14 回投与) + 4 週間回復	0、50、250、 1,000	用量依存的に抗 rFVIII Fc 抗体産生がみられたが、イロクテイトの直接作用に起因する有害な毒性所見は認められなかった。	1,000
カニクイザル	静脈内、 4 週間 (隔日、 14 回投与) + 4 週間回復	0、50、250、 1,000 (凍結液剤)	用量依存的に抗 rFVIII Fc 抗体産生がみられたが、イロクテイトの直接作用に起因する有害な毒性所見は認められなかった。	1,000
カニクイザル	静脈内、 4 週間 (隔日、 14 回投与) + 4 週間回復	0、50、250、 1,000 (凍結乾燥剤)	用量依存的に抗 rFVIII Fc 抗体産生がみられたが、イロクテイトの直接作用に起因する有害な毒性所見は認められなかった。	1,000

3. その他の毒性試験 (マウス)

■ 免疫原性試験

血友病 A マウスにイロクテイト 0、50、250 及び 1,000 IU/kg を投与したところ、用量依存的に抗 rFVIII Fc 抗体産生が認められ、試験終了時 (試験第 17 日の最終投与) まで血漿中第 VIII 因子凝固活性の低下がみられました。

■ 局所刺激性試験

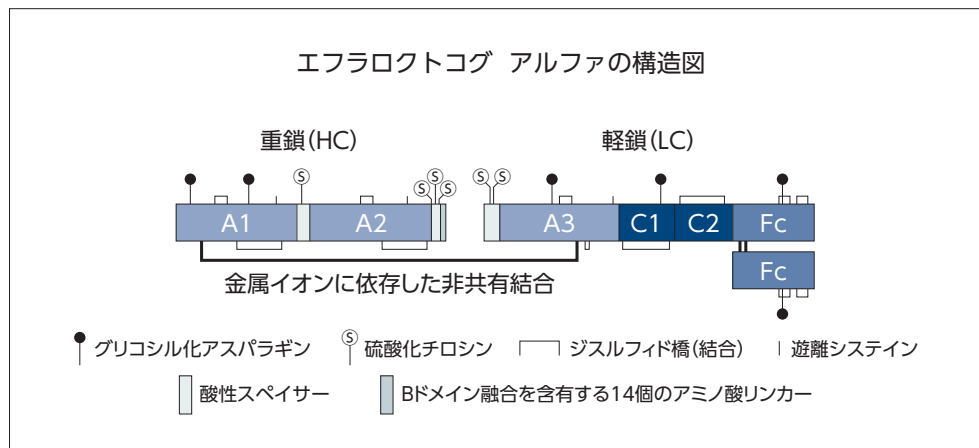
ラット及びサルでの 4 週間反復投与試験で、静脈内投与部位の剖検及び病理組織学的検査からイロクテイトの局所刺激性を評価したところ、対照動物の投与部位の病理組織学的検査所見と比較してイロクテイト投与による局所反応の増悪は観察されませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフラロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

Efralocotocog Alfa(Genetical Recombination)〔JAN〕

本 質：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。



製剤学的事項／取扱い上の注意

製剤の安定性

■イロクテイト® 静注用 250、500、750、1000、1500、2000 及び 3000 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	36ヵ月間	変化なし
中間的試験	30±2℃／75±5% RH		24ヵ月間	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ヵ月間	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※1	白色蛍光ランプ120 ワット・時以上及び 近紫外蛍光ランプ200 ワット・時/m ² 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※2、3、第Ⅷ因子凝固活性(比色法、aPTT)、不溶性微粒子※4、容器施栓系の完全性※2、4、エンドキシン※2、3

※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 4000 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、ブラケティング法を適用し保証(担保)している。

取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

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)

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：48ヵ月

包装、関連情報

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]

関連情報

日本標準商品分類番号	: 876349
承認番号	: 250 国際単位 22600AMX01398000 : 500 国際単位 22600AMX01399000 : 750 国際単位 22600AMX01400000 : 1000 国際単位 22600AMX01401000 : 1500 国際単位 22600AMX01402000 : 2000 国際単位 22600AMX01403000 : 3000 国際単位 22600AMX01404000 : 4000 国際単位 23000AMX00841000
承認年月	: 2014 年 12 月(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) 2018 年 12 月(4000 国際単位)
薬価基準収載年月	: 2015 年 2 月(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) 2019 年 5 月(4000 国際単位)
販売開始年月	: 2015 年 3 月(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) 2019 年 5 月(4000 国際単位)
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。
再審査期間満了年月	: 8 年(2022 年 12 月満了)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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

文献請求先及び問い合わせ先

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

サノフィ



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

主要文献

- 1) Skinner MW: Haemophilia 2012; 18 Suppl4: 1-12.
- 2) Report on the Annual Global Survey 2012 is published by the World Federation of Hemophilia. 2013
- 3) 「血液凝固異常症全国調査」平成 26 年度報告書
- 4) 「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.
- 5) 「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.
- 6) 社内資料(承認時評価資料): 国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 7) Mahlangu J, et al.: Blood 2014; 123: 317-325.
- 8) 社内資料(承認時評価資料): 海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験
- 9) 社内資料: 小児における海外第Ⅲ相臨床試験
- 10) Young G, et al.: J Thromb Haemost 2015; 13: 967-977.
- 11) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-725.
- 12) 社内資料: 全血の凝固活性(血友病 A イヌ)
- 13) 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)

[illegible]

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