エイフスチラ静注用
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は CSL ベーリング株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

エイフスチラ静注用

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

CSL ベーリング株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　疾患について 5
1.5.2.1　血友病 B について 5
1.5.2.2　現在の一般的な治療法及び問題点 6
1.5.3　開発の経緯 7
1.5.3.1　製剤開発の経緯 7
1.5.3.2　非臨床試験の概要 7
1.5.3.3　臨床試験の概要 8
1.5.4　治験相談等の経緯 10
1.5.5　本剤の特徴及び有用性 11
1.5.6　効能又は効果、用法及び用法 14
1.5.7　開発の経緯図 16

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

血友病 A はまれに起こる重篤な X 連鎖劣性の出血性疾患であり、主に男性で見られ、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）欠乏を特徴とする。血友病 A 患者では主たる血小板由来の止血機能は影響を受けないが、トロンビン産生量が不十分であるために安定したフィブリン血栓が生成されない。血友病 A 患者では非外傷性の自然出血及び外傷時の出血時間の著しい延長が見られる。まれに、生命を脅かす出血が生じることがある。

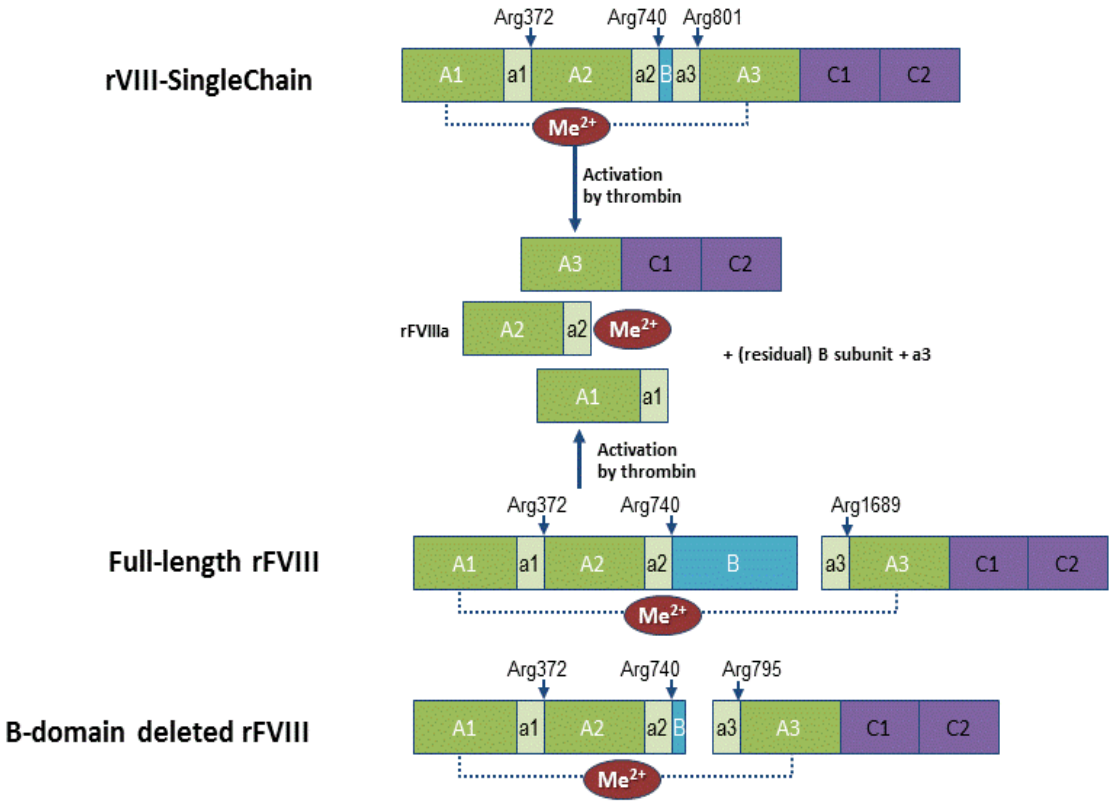
遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子［recombinant, single-chain coagulation FVIII : 単鎖 rVIII（開発コード CSL627）、以下、「本剤」と記載する］はチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞で生産される遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（recombinant factor VIII：rFVIII）である。本剤では、内因性 FVIII の B ドメインの大部分及び隣接する酸性 a3 ドメインの 4 アミノ酸（全長 FVIII のアミノ酸 765～1652）が取り除かれている。FVIII の H 鎖と L 鎖の間に新たに形成された架橋により新たな N-結合型糖鎖付加部位が導入されている。内因性 FVIII に存在する B ドメインと a3 ドメイン間のフューリン切断部位が取り除かれたため、本剤は単鎖 FVIII 分子として発現する。このコンセプトは以下の目的に基づく：

- 非活性化 FVIII の H 鎖と L 鎖の解離を防ぐ（Schmidbauer et al., 2015）。
- 架橋部位に新たに形成された N-結合型糖鎖側鎖の遮蔽効果を利用することにより、新規抗原性が生じる可能性を低下させる。
- rFVIII の発現収率を高める。
- 安定した単鎖 rFVIII 遺伝子構築物により工程収率を高める。

以上に加えて、本剤はその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に対して、他の rFVIII 分子よりも強力な親和性を示す（Schulte, 2013）。フォン・ヴィレブランド因子は 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、より強力な親和性により薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルが改善するものと考えられる。

本剤が活性化すると内因性 FVIII から生成される活性型血液凝固第 VIII 因子（Activated FVIII：FVIIIa）と同一のアミノ酸配列を持つ分子が生成される（図 1.5-1）。

図 1.5-1　rFVIII の活性化



上図は rFVIII の活性化経路を示す。開裂部位（小矢印）での活性化の後、全長 FVIII、B ドメイン切断型 rFVIII、単鎖 rVIII はすべて構造的に同一の活性型 FVIII 分子（rFVIIIa、図中央）に変換される。

CSL ベーリング社は以下の治療状況下で本剤の検討を行い、成人、青年及び小児の「第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の適応で本剤を開発した。

- 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補充療法
- 周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）

1.5.2　疾患について

1.5.2.1　血友病 A について

血友病 A はまれに起こる重篤な X 連鎖劣性の出血性疾患であり、主に男性で見られ、FVIII 欠乏を特徴とする。血友病 A 患者では主たる血小板由来の止血機能は影響を受けないが、トロンビン産生量が不十分であるために安定したフィブリン血栓が生成されない。血友病 A 患者では非外傷性の自然出血及び外傷時の出血時間の著しい延長が見られる。まれに、生命を脅かす出血が生じることがある。

患者は欠乏した FVIII の活性（%）の程度に応じて様々な臨床症状を呈する。FVIII 活性は血友病 A の重症度分類に用いられる（WFH, 2012）。

- FVIII 活性 1%未満：重度血友病 A
- FVIII 活性 1～5%：中等度血友病 A
- FVIII 活性 5～40%：軽度血友病 A

重度血友病 A 患者では関節及び筋肉内に自然出血が生じ、慢性的で、日常生活に支障をきたす関節障害に至ることが多い。

血友病 A 患者の凝固因子補充療法における以下の 2 つの重症合併症は血漿中半減期（$t_{1/2}$）が限られていること及び免疫原性の可能性があることに起因している：

- 関節内出血による関節症の発症
- FVIII インヒビターの産生

日本では、2015 年度の血液凝固異常症全国調査において、総人口約 127,110,000 人のうち血友病 A 患者は合計 4,986 人（100,000 人あたり 3.9 人）であった（エイズ予防財団, 2016）。日本人血友病 A 患者の約 61%が定期補充療法を受けていると報告されている（エイズ予防財団, 2016）。疾患重症度のデータが得られた日本人血友病 A 患者 2,622 名の内訳は重度 1,697 名（65%）、中等度 440 名（17%）、軽度 485 名（18%）であった（エイズ予防財団, 2016）。

1.5.2.2　現在の一般的な治療法及び問題点

1.5.2.2.1　適応症を裏付ける治療上の根拠

血友病 A 治療の主な目的は出血時の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）のいずれかである。外因性 FVIII［血漿由来 FVIII（plasma-derived FVIII：pdFVIII）又は rFVIII］補充療法では、止血のために投与された FVIII レベルの増加により凝固因子の欠乏状態が一時的に改善される（オンデマンド療法）か、又は出血が抑制される（患者個々に合わせたレジメンでの定期補充療法）。定期補充療法の目的は疾患重症度を重度から中等度に下げることであるが、治療目標はできるだけ多くの関節出血を抑制し、それにより障害が残るような関節疾患の進行を遅らせる（又は抑制する）ことである。

定期補充療法レジメンにより出血エピソードは減少するものの、現在市販されている FVIII 製剤の $t_{1/2}$ は短いために多くの患者が頻回投与を必要とし、一部の患者ではそれが大きな負担となる。特に若年小児に頻回の定期補充療法を行う場合、頻回の投与を実施していく過程で投与静脈の確保が困難になることが多いために中心静脈ポートの留置をしばしば要するが、それにより易感染性リスクが生じ、さらに血栓塞栓事象の発症を最小限に抑えるために適切な管理が必要となる（Ljung, 2007; Komvilaisak et al., 2006）。新規 rFVIII 製剤では週 2 回投与が可能であり、それにより一部の患者に対する頻回投与の負担が軽減される。

近年、複数の新規 rFVIII 製剤が販売されているが、そのほとんどが $t_{1/2}$ の大幅な延長を目的に開発された。これらの製剤のうちで、血漿中 $t_{1/2}$ が循環血液中での FVIII 分子の寿命を決定するフォン・ヴィレブランド因子（von Willebrand factor：VWF）の $t_{1/2}$ を上回るものはない（Tuddenham et al., 1982; Schulte, 2011）。

本剤は単一ポリペプチド鎖分子として開発され、活性化後は内因性 FVIIIa 及び他の rFVIII 分子の活性型と識別することはできない（図 1.5-1）。H 鎖と L 鎖を共有結合させ単鎖とすることにより VWF への結合親和性が向上した（Schulte, 2013）。非臨床試験において VWF への高い結合親和性が確認され、全長 rFVIII と比べて PK 及び薬力学的特性が改善した（Zollner et al., 2014）。Ex-vivo 試験では、タンパク質分解からの保護に加えて、VWF が抗原提示細胞による rFVIII の認識を妨げることが示唆されており、この機序によりインヒビター産生のリスクが軽減されると考えられる（Dasgupta et al., 2007; Delignat et al., 2012）。

CSL ベーリング社は、全長 rFVIII よりも PK 特性が改善され、投与頻度の少ない（週 2 回投与）高純度製剤を血友病 A 患者に提供するために本剤の臨床開発を行い、その結果、本剤は出血エピソードの管理及び定期補充療法において極めて有効であった。

1.5.3　開発の経緯

1.5.3.1　製剤開発の経緯

本製剤は保存剤を含まない静脈内注射用凍結乾燥製剤であり、rFVIII（表示含量）250、500、1000、1500、2000、2500 及び 3000 国際単位（IU）を含む単回使用のガラス製バイアル（6 mL 又は 10 mL）で提供される。投与に先立ち、注射用水 2.5 mL（250～1000 IU バイアルの場合）又は 5 mL（1500～3000 IU バイアルの場合）で凍結乾燥粉末を溶解する。有効成分は安定剤及び充填剤を含むヒスチジン緩衝液中で製剤化されている。新規添加剤又は動物・ヒト由来の添加剤は含まない。添加剤は現在市販中の pdFVIII 及び rFVIII 製剤で使用が承認されているものを選択した。

製造工程の設計段階を通して、本剤の原薬の望ましい品質特性が達成できるよう、製造工程の開発を行った。製造工程が一貫して稼働するように、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を確立した。

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、製造工程では 2 つのバリデートされた独立したウイルス除去工程を含んでおり、感染因子の伝播のリスクは大きく軽減されるように製造工程を設計している。

本剤の開発の初期段階では重要品質特性（Critical Quality Attribute：CQA）の予備的な決定、その後 CQA における一貫した品質の製剤を供給可能とする製造工程の開発に注力した。

実生産スケール（commercial scale：CS）工程では、パイロットスケール（pilot scale：PS）工程をスケールアップし、異なる製造所に移管した。スケール及び製造所の変更に伴い、工程を新たな工場に適応させ、工程の頑健性を向上させるための工程適応が必要となった。工程及び詳細な物理 - 化学的比較からなる包括的な同等性／同質性評価を行った。その結果、PS 工程及び CS 工程により製造された製剤は同等／同質であることが示された。

製剤の安定性については、ブラケッティング法により 7 容量規格の安定性を確認した。本剤は 2～8℃の保存条件で 24 ヵ月以上安定である。

なお、本申請に含めた 7 容量規格のうち 5 容量規格（1 バイアルあたり 250、500、1000、2000 及び 3000 IU 含有、有効成分含量としてはそれぞれ 100、200、400、400 及び 600 IU/mL に相当）を臨床試験で用いた。青年／成人を対象とした 1001 試験第 3 部の PK 評価では最高含量及び最低含量を用いた。臨床試験プログラムでは本剤の 3 ロット以上が用いられた。

1.5.3.2　非臨床試験の概要

CSL627 の非臨床試験として、薬力学的試験、PK 試験、安全性薬理試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び血栓形成性試験を実施した。

FVIII 欠損マウス（FVIII KO マウス、血友病 A マウス）を用いた ex vivo 試験［活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、トロンビン生成及びトロンボエラストグラフィー］、並びに in vivo 試験（テイルクリップ・モデル）の 4 試験において CSL627 の薬力学的効果について検討

した。また、毒性試験に使用した動物種（ラット及びサル）における薬力学的効果を証明するために、in vitro の 2 試験を実施した。

安全性薬理試験として、サルの 28 日間反復投与毒性試験で心血管系パラメーターを評価し、ラット 28 日間反復投与毒性で CSL627 の神経行動学的影響について検討した。さらに、イヌ及びサルに麻酔下又は覚醒（テレメトリー）条件下で CSL627 の血行動態及び電気生理学的パラメーター並びに呼吸系機能に及ぼす影響について評価した。

CSL627 の PK については、FVIII ノックアウト（KO）マウス及びサルを用いて単回静脈内投与の 3 試験を実施し、また、単回及び反復投与毒性試験においてトキシコキネティクス（TK）を検討した。なお、非臨床試験において CSL627 の FVIII 活性はすべて発色合成基質法で測定した。

ラット及びサルにおける単回投与毒性試験及び 28 日間反復投与毒性試験を実施した。異種（ヒト）タンパク質に対する抗体が産生されたため、28 日間を超える反復投与試験は実施しなかった。

ウサギを用いて、静脈内投与並びに動脈内及び静脈周囲投与により、CSL627 の局所刺激性を検討した。さらに、ラット及びサルの単回及び反復投与毒性試験においても局所刺激性について評価した。ウサギを用いた Wessler モデルの変法により、CSL627 の血栓形成性を評価した。

1.5.3.3　臨床試験の概要

本剤の臨床プログラムは、成人及び小児の血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）を対象に、本剤の 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、以下の 2 つの評価試験（ピボタル試験：1001 及び 3002 試験）及び進行中の 3001 試験から構成される。なお、本申請パッケージとしては 1001 試験及び 3002 試験を評価資料とした。

- **1001 試験**：血友病 A 患者を対象とし、rFVIII（医薬品一般的名称：ルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）、以下ルリオクトコグアルファと示す）との比較において本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討し、さらに本剤において薬物動態を再度検討し、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、クロスオーバー比較、第 I／III 相試験（*完了；日本人被験者を含む国際共同試験）*。
- **3002 試験**：重度血友病 A の患児を対象とし、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する非盲検第 III 相試験 *（完了）*。
- **3001 試験：**重度血友病 A 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を評価する、非盲検、多施設共同、第 III 相継続試験（*1001 及び3002 試験の継続投与試験；実施中；日本人被験者を含む国際共同試験）*。

本剤の臨床プログラムでは、以前に FVIII 製剤の投与を受け*、FVIII インヒビター産生の既往歴がなく、正常な免疫能を有する**被験者を組み入れた。

*rFVIII 又は pdFVIII、投与日数（曝露日数、以下 ED と示す）が 150 ED 超の 12 歳以上の被験者（1001 試験）及び 50 ED 超の 0 歳以上 12 歳未満の被験者（3002 試験）。
**ヒト免疫不全ウイルス陽性患者の場合には、CD4 200/ μL 超。

1001 試験では 18 歳以上 65 歳以下（第 1 部及び第 2 部）及び 12 歳以上 65 歳以下（第 3 部）の被験者、3002 試験では 12 歳未満の被験者を対象とした。「小児患者」の一般的な定義は年齢 18 歳未満の患者であるが、小児の血友病患者は通常、年齢 12 歳未満の患者と定義される。ほとんどの血友病患者で幼少期に治療が開始される。そのため、小児を対象とした 3002 試験では年齢 12 歳未満の被験者を対象とした。1001 及び 3001 試験では青年及び成人の被験者（年齢 12 歳以上）を対象とした。

合計 175 名の成人／青年被験者が 1001 試験に参加し、84 名の小児被験者が 3002 試験に参加した。

成人／青年（年齢 12 歳以上）の日本人被験者 10 名が 1001 試験の第 3 部に参加し、そのうち 7 名が継続投与試験（3001 試験）に移行した。本剤の開発プログラムに組み入れられた年齢 12 歳未満の日本人被験者はいなかった。

下表に日本における承認申請臨床データパッケージを示す（表 1.5-1）。

表 1.5-1 日本における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 進捗	評価項目	試験デザイン	対象 患者
第 I/III 相	1001 終了	安全性 有効性 PK	多施設共同、非盲検、用量漸増 （日本を含む国際共同試験）	日本人・ 非日本人
第 III 相	3002 終了	安全性 有効性 PK	多施設共同、非盲検 （海外試験）	非日本人(小児)

1.5.4　治験相談等の経緯

国内での試験を開始するに当たり、医薬品医療機器総合機構の対面助言（医薬品[redacted]相談、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、以下の意見・助言を受けた。

- 臨床試験の開始および製造販売承認申請に当たり本邦の非臨床試験は特段の不足はない。
- [redacted]と考える。[redacted]
- [redacted]
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえ、治験実施計画書の改訂を行って 1001 試験を実施し、今般承認申請資料を作成した。

1.5.5　本剤の特徴及び有用性

本剤の特徴は以下の通りである。

本剤の臨床プログラムの被験者数は 258 名、総曝露日数は 19,000 ED 超（そのうち日本人被験者 10 名で 832 ED）であり、その結果から、本剤はルリオクトコグアルファ（全長 FVIII）と比べて望ましい PK プロファイルを有する、極めて有効かつ安全で忍容性に優れた FVIII 補充を可能にする薬剤であることが示された。本剤の臨床評価試験の成績に基づき、本剤のベネフィットは以下のとおりである。

- 1001 試験において、本剤は成人及び青年の血友病 A 患者における急性出血の管理、定期補充療法、及び外科手術時の出血管理において、世界血友病連盟（WFH）が推奨する血友病 A 治療に対する標準用量（WFH, 2012）で優れた有効性を示した。
  - 本剤のオンデマンド療法による出血エピソードに対する治療成功率は高かった（92.3%）。
  - 被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期補充療法全体の年間出血回数（ABR）は低かった（中央値：1.14 出血エピソード／年）。定期補充療法における低い ABR は関節疾患治療の自由度を高める可能性がある。さらに、週 2 回又は週 3 回定期補充療法を受けた被験者間で ABR 又は年間自然出血回数（AsBR）に差は認められなかった。
  - 外科的止血の評価は 16 件中 15 件が「優」、1 件が「良」であった。
- 3002 試験において、本剤は小児血友病 A 患者の急性出血の管理及び定期補充療法において、WFH の推奨用量（WFH, 2012）で優れた有効性を示した。
  - 本剤のオンデマンド療法による出血エピソードに対する治療成功率は高かった（96.3%）。
  - 小児のクリアランスは成人／青年よりも高いにもかかわらず、小児における被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期補充療法全体の ABR（中央値 3.69）は、1001 試験での成人／青年の用量（及びその結果としての凝固因子の使用量）と類似した用量で達成された。これは、小児患者のクリアランスが高いことが高用量の使用を必ずしも要する訳ではないことを示す。
  - 定期補充療法を受けた小児の 30%が週 3 回投与され、ABR 及び AsBR の中央値は低かった（それぞれ 2.30 及び 0.00）。54%の小児が週 2 回投与されたが、これは両親及び小児が 1 週あたりの回数が増えることに難色を示したためと考えられる。週 2 回投与の定期補充療法を受けた小児での AsBR は 0.00、ABR は 4.37 であった。本剤の週 2 回投与レジメンを投与された小児の ABR は、ルリオクトコグアルファの週 3～4 回投与レジメンの ABR（0 歳以上 6 歳未満：4.0、7 歳超 12 歳未満：5.3）［Blanchette el al., 2008；Advate Prescribing Information］又はツロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の週 3 回又は 2 日ごと投与レジメンの ABR（3.02）［Kulkarni et al., 2013］と同程度である。したがって、ルリオクトコグア

ルファから本剤に切り替える小児患者にとっては、出血頻度を増加させることなく投与頻度を減らす、あるいは投与頻度を維持しつつも ABR を半分に減らすことにより、本剤はベネフィットをもたらすと考えられる。

- 1001 試験において、本剤は安定した（時間に依存しない）PK プロファイルを示し、ルリオクトコグアルファよりも活性／濃度曲線下面積（AUC）は大きく、$t_{1/2}$ は長く、クリアランスは低かった。青年（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）の間で意味のある PK の差は認められなかった。
- 1001 及び 3002 試験において本剤を投与された 258 名において、本剤投与中のインヒビター産生、CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体出現、アナフィラキシー反応、血栓塞栓症（TEE）、及び死亡は認められなかった。本剤の忍容性はすべての年齢群で良好であり、総投与回数の 99%超で局所反応は認められなかった。
- 1001 試験の日本人血友病 A 患者は、グローバル患者集団と同様の優れた PK、有効性及び安全性プロファイルを示した。

他の承認済みの FVIII 製剤に関する以下の公表データを考慮に入れると、本剤の有効性及び安全性プロファイルは、これらの製剤でこれまでに得られた文献報告と同等あるいはそれ以上であると考えられる。

- 本剤の出血エピソードの管理における有効性は、すべての年齢群において、他の rFVIII 製剤と同等あるいはそれらを上回る（成人／青年：Lentz et al., 2013; Tarantino et al., 2004; Valentino et al., 2014; Kessler et al., 2015; Mahlangu et al., 2014; Konkle et al., 2015; 小児：Klukowska et al., 2015; Blanchette et al., 2008; Kulkarni et al., 2013; Young et al., 2015）。
- 成人／青年において、被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期補充療法全体での ABR は、他の FVIII 製剤での被験者個々に合わせたレジメンによる定期補充療法に関する文献でこれまでに報告されている ABR よりも低かった（Mahlangu et al., 2014; Kessler et al., 2015; Kavakli et al., 2015; Lentz et al., 2013; Konkle et al., 2015; Lissitchkov et al., 2015）。
- 小児において、被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期補充療法全体での ABR（3002 試験での中央値 3.69）は、類似の定期補充療法レジメンで用いられる他の製剤と同程度あるいはそれらよりも低かった（Klukowska et al., 2015; Blanchette et al., 2008; Kulkarni et al., 2013; Young et al., 2015）。
- 本剤による外科手術中の周術期管理では、現在承認されている他の rFVIII 製剤の文献報告よりも高い治療成功率が示された（Santagostino et al., 2015; Mahlangu et al., 2014）。

以上のことから、成人、青年及び小児における本剤 20～50 国際単位（IU）/kg の週 2～3 回投与による定期補充療法での PK 及び有効性データより、本剤は人種／民族にかかわらず定期補充療法に使用できる。それにより医師及び患者は柔軟に治療を行うことができ、一部の患者

では頻回投与の負担を軽減できる。日本人血友病 A 患者においても、本剤投与によりグローバル患者集団と同一のベネフィットが得られることが期待される。

本剤に関連したリスクに関して、インヒビターが発現した 3001 試験の以前に FVIII 製剤による治療を受けたことのない患者（PUP）13 例中 5 例以外では、FVIII に対するインヒビター又は CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体が出現した被験者はいなかった。TEE 又はアナフィラキシー反応を発現した被験者はいなかった。本剤の AE プロファイルは rFVIII 製剤で予想される安全性と一致していた。

以上、1001 及び 3002 試験の結果、血友病 A 患者の出血エピソードの管理・抑制、定期補充療法（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た。本剤の使用に関連するリスクは同じクラスの他の薬剤と同程度である。本剤のベネフィットはリスクを明らかに上回り、全年齢群及び全人種／民族の血友病 A 患者における本剤の全体的なベネフィット - リスク比は好ましいものと考えられる。

1.5.6　効能又は効果、用法及び用法

「予定する効能又は効果、用法及び用量」は以下の通りである。

予定する効能又は効果	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 1 kg 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 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。

なお、用法及び用量に関連する使用上の注意として、以下を添付文書（案）に記載した。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1.体重 1 kg 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。

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

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、筋肉内出血または血腫	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。

1.5.7　開発の経緯図

試験名
品質
薬理
安全性薬理試験
薬物動態
毒性試験
臨床



エイフスチラ静注用

1.6　外国における使用状況等に関する資料

CSL ベーリング株式会社

目次

1.6.　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1.　外国における承認状況 3
1.6.2.　米国添付文書の原文及び和訳 4
1.6.2.1.　米国添付文書 4
1.6.2.2.　欧州添付文書 48
1.6.3.　CCDS の原文 79
1.6.3.1.　CCDS（原文） 79

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1. 外国における承認状況

本剤は、米国において 2016 年 5 月に、EU においては 2017 年 1 月に販売承認を取得した。

1.6.2. 米国添付文書の原文及び和訳

1.6.2.1.　米国添付文書

米国における添付文書（原文及び和訳）を次ページ以降に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use AFSTYLA safely and effectively. See full prescribing information for AFSTYLA.

AFSTYLA®, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain
For Intravenous Injection, Powder and Solvent for Injection
Initial U.S. Approval: 2016

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage Forms and Strengths (3) 3/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------
AFSTYLA, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain, is a recombinant, antihemophilic factor indicated in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:
- On-demand treatment and control of bleeding episodes,
- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes,
- Perioperative management of bleeding.

Limitation of Use
AFSTYLA is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For intravenous use after reconstitution only.
- Each vial of AFSTYLA is labeled with the amount of recombinant Factor VIII in international units (IU or unit). One unit per kilogram body weight will raise the Factor VIII level by 2 IU/dL. (2.1)
- Plasma Factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic assay or a one-stage clotting assay – routinely used in US clinical laboratories. **If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level.** (2.1, 5.3)

Calculating Required Dose: (2.1)
Dose (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor VIII Rise (IU/dL or % of normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL)

Routine Prophylaxis: (2.1)
- Adults and adolescents (≥12 years): The recommended starting regimen is 20 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly.
- Children (<12 years): The recommended starting regimen is 30 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. More frequent or higher doses may be required in children <12 years of age to account for the higher clearance in this age group.
- The regimen may be adjusted based on patient response.

Perioperative Management: (2.1)
- Ensure the appropriate Factor VIII activity level is achieved and maintained.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
AFSTYLA is available as a white or slightly yellow lyophilized powder supplied in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 International Units (IU). (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Do not use in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to AFSTYLA or its excipients, or hamster proteins. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible. Should symptoms occur, immediately discontinue AFSTYLA and administer appropriate treatment. (5.1)
- Development of Factor VIII neutralizing antibodies (inhibitors) can occur. If expected plasma Factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures Factor VIII inhibitor concentration. (5.2)
- If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- The most common adverse reactions reported in clinical trials (>0.5% of subjects) were dizziness and hypersensitivity. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact the CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pediatric: Clearance (based on per kg body weight) is higher in pediatric patients 0 to <12 years of age. Higher and/or more frequent dosing may be needed. (8.4)

See 17 for Patient Counseling Information and FDA-approved Patient Labeling.

Revised: 4/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Guidelines
2.2 Preparation and Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Neutralizing Antibodies
5.3 Monitoring Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* **Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

AFSTYLA, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain is a recombinant, antihemophilic factor indicated in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes,
- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes,
- Perioperative management of bleeding.

Limitation of Use
AFSTYLA is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dosing Guidelines

- Dose and duration of treatment depend on the severity of the Factor VIII deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition.
- Each vial of AFSTYLA states the actual amount of Factor VIII activity in International Units (IU) as determined by chromogenic assay. One IU corresponds to the activity of Factor VIII contained in 1 milliliter (mL) of normal human plasma.
- Plasma Factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic assay or a one-stage clotting assay – routinely used in US clinical laboratories. **If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level** *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Calculating Required Dose

- The calculation of the required dose of Factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU Factor VIII per kg body weight raises the plasma Factor VIII level by 2 IU/dL.

  The expected in vivo peak increase in Factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:

  Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) =
  [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg)

The dose to achieve a desired in vivo peak increase in Factor VIII level may be calculated using the following formula:

Dose (IU) = body weight (kg) x Desired Factor VIII rise (IU/dL or % of normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL)

- The amount of AFSTYLA to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

A guide for dosing AFSTYLA in the treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1. Consideration should be given to maintaining a Factor VIII activity at or above the target range.

Table 1. Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

Type of Bleeding Episode	Factor VIII Activity Level Required (% or IU/dL)	Frequency of Doses (hours)
Minor Uncomplicated hemarthrosis, minor muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
Moderate Muscle bleeding (except iliopsoas), hemarthrosis, or mild trauma	30-60	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
Major/Life-threatening Limb threatening hemorrhage, deep muscle bleeding (including iliopsoas), intracranial and retropharyngeal bleeding, fractures or head trauma	60-100	Repeat injection every 8-24 hours until bleed is resolved.

Routine Prophylaxis

- Adults and adolescents (≥12 years): The recommended starting regimen is 20 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly.
- Children (<12 years): The recommended starting regimen is 30 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. More frequent or higher doses may be required in children <12 years of age to account for the higher clearance in this age group *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- The regimen may be adjusted based on patient response.

Perioperative Management of Bleeding
A guide for dosing AFSTYLA during surgery (perioperative management of bleeding) is provided in Table 2. Consideration should be given to maintaining a Factor VIII activity at or above the target range.

Table 2. Target Factor VIII Activity Levels for Perioperative Management of Bleeding

Type of Surgery	Factor VIII Activity Level Required (% or IU/dL)	Frequency of Doses (hours) / Duration of Therapy (days)
Minor (including tooth extraction)	30-60	Repeat injection every 24 hours for at least 1 day, until healing is achieved.
Major (intracranial, intra-abdominal, intrathoracic, or joint-replacement)	80-100	Repeat injection every 8-24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a Factor VIII activity of 30-60% (IU/dL).

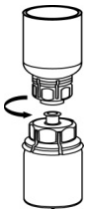
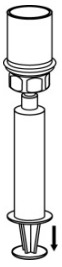
2.2 Preparation and Reconstitution

- Reconstitute AFSTYLA using aseptic technique with diluent provided in the kit.
- Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter prior to administration. The solution should be free from visible particles. Do not use if particulate matter is observed.

The procedures provided in Table 3 are general guidelines for the preparation and reconstitution of AFSTYLA.

Table 3. AFSTYLA Reconstitution Instructions

1. Ensure that the AFSTYLA vial and diluent vial are at room temperature. Prepare and administer using aseptic technique.	
2. Place the AFSTYLA vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
3. Remove AFSTYLA and diluent vial flip caps. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow the stoppers to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Leave the Mix2Vial transfer set in the clear package.	 Fig. 1
5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	

	Fig. 2
6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Make sure that you pull up only the clear package, not the Mix2Vial transfer set (Fig. 3).	 Fig. 3
7. With the AFSTYLA vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the AFSTYLA vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the AFSTYLA vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and AFSTYLA vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the AFSTYLA vial to ensure that the AFSTYLA is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial.	 Fig. 5
9. With one hand, grasp the AFSTYLA side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces. (Fig. 6).	 Fig. 6
10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the AFSTYLA vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the AFSTYLA vial. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly. (Fig. 7).	 Fig. 7

11. Now that the concentrate has been transferred into the syringe, firmly grasp the barrel of the syringe (keeping the plunger facing down) and unscrew the syringe from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).	 Fig. 8
12. After reconstitution, infuse immediately or within 4 hours. Reconstituted AFSTYLA may be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours. Do not freeze. Protect from direct sunlight.	
13. Record treatment – Remove the peel-off portion of the label from each vial used, and affix it to the patient's treatment diary/log book or scan the vial if recording the infusion electronically.	
14. If the dose requires more than one vial, use a separate, unused Mix2Vial® transfer set for each product vial. Repeat step 10 to pool the contents of the vial into one syringe.	

2.3 Administration

- Use aseptic technique when administering AFSTYLA.
- Do not mix AFSTYLA with other medicinal products.
- Administer by intravenous injection. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level. Do not exceed infusion rate of 10 mL per minute.
- Administer AFSTYLA at room temperature within 4 hours after reconstitution.
- AFSTYLA is for single use only. Following administration, discard any unused solution and all administration equipment in an appropriate manner as per local requirements.
- If a central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteremia and catheter site thrombosis should be considered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AFSTYLA is available as a white or slightly yellow lyophilized powder supplied in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 IU. The actual potency is labeled on each AFSTYLA vial and carton.

4 CONTRAINDICATIONS

AFSTYLA is contraindicated in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to AFSTYLA or its excipients (e.g., polysorbate 80) *[see Description (11)]*, or hamster proteins *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible with AFSTYLA. Inform patients of the early signs of hypersensitivity reactions that may progress to anaphylaxis (including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and pruritus). Immediately discontinue administration and initiate appropriate treatment if hypersensitivity reactions occur.

For patients with previous hypersensitivity reactions, consider premedication with antihistamines.

5.2 Neutralizing Antibodies

Formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII can occur following administration of Factor VIII products. Monitor patients for the development of neutralizing antibodies (inhibitors) by appropriate clinical observations and laboratory tests. If expected plasma Factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled after AFSTYLA administration, the presence of an inhibitor (neutralizing antibody) should be suspected *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Contact a specialized hemophilia treatment center if a patient develops an inhibitor.

5.3 Monitoring Laboratory Tests

- Monitor plasma Factor VIII activity in patients receiving AFSTYLA using either the chromogenic assay or the one-stage clotting assay, which is routinely used in US clinical laboratories. The chromogenic assay result most accurately reflects the clinical hemostatic potential of AFSTYLA and is preferred. The one-stage clotting assay result underestimates the Factor VIII activity level compared to the chromogenic assay result by approximately one-half. If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level. Incorrect interpretation of the Factor VIII activity obtained by the one-stage clotting assay could lead to unnecessary additional dosing, higher chronic dosing, or investigations for an inhibitor.

- Monitor for the development of Factor VIII inhibitors. Perform a Bethesda inhibitor assay if expected plasma Factor VIII activity levels are not attained or if bleeding is not controlled with the expected dose of AFSTYLA. Use Bethesda Units (BU) to report inhibitor levels.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (>0.5% of subjects) reported in clinical trials were dizziness and hypersensitivity.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of one drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety, efficacy and pharmacokinetics of AFSTYLA have been evaluated in 258 previously treated patients (PTPs) with severe hemophilia A (<1% endogenous Factor VIII activity) who received at least one dose of AFSTYLA as part of either routine prophylaxis, on-demand treatment of bleeding episodes or perioperative management in two completed clinical trials (an adult/adolescent study [≥12 to 65 years of age] and a pediatric study [<12 years of age]), and an ongoing extension study (0 to ≤65 years of age). Patients with a history of, or current FVIII inhibitors, or any first order family history of FVIII inhibitors, patients with known hypersensitivity (allergic reaction or anaphylaxis) to any FVIII product or hamster protein, and patients with evidence of thrombosis, including deep vein thrombosis, stroke, pulmonary embolism, myocardial infarction and arterial embolus within 3 months prior to Day 1 of the study were excluded from study participation.

Eighty-four (32.6%) subjects were children <12 years of age (35 [13.6%] 0 to <6 years and 49 [19.0%] ≥6 to <12 years), 14 (5.4%) were adolescents (≥12 to <18 years), and 160 (62.0%) were adults (≥18 to ≤65 years). There have been a total of 28,418 exposure days (EDs), with at least 28,492 injections of AFSTYLA administered. In the completed studies, a total of 185 subjects achieved at least 50 EDs, of whom 60 subjects achieved ≥100 EDs.

Adverse reactions (ARs) (summarized in Table 4) were reported for 14 of 258 (5.4%) subjects in all studies. An adverse reaction of hypersensitivity resulted in the withdrawal of one subject. No subject developed neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII or antibodies to host cell proteins. No events of anaphylaxis or thrombosis were reported.

Table 4. Adverse Reactions Reported for AFSTYLA (N=258)

MedDRA System Organ Class	Adverse Reactions	Number of Subjects n (%)
Immune system disorders	Hypersensitivity	4 (1.6)
Nervous system disorders	Dizziness	2 (0.8)
	Paresthesia	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1 (0.4)
	Erythema	1 (0.4)
	Pruritus	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	1 (0.4)
	Injection-site pain	1 (0.4)
	Chills	1 (0.4)
	Feeling hot	1 (0.4)

6.2 Immunogenicity

All subjects were monitored for inhibitory and binding antibodies to AFSTYLA, and binding antibodies to chinese hamster ovary (CHO) host cell proteins prior to the first infusion of AFSTYLA, at defined intervals during the studies and at the end of study visit.

No PTPs developed neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII or antibodies against CHO host cell proteins at any time during the completed clinical studies. Four subjects in the adult/adolescent study and 10 subjects in the pediatric study were negative for non-neutralizing anti-drug antibodies (ADAs) at screening and turned positive during the clinical study. Two of the adult/adolescent subjects and 3 of the pediatric subjects who developed ADAs were negative at end of study visit. No adverse events were associated with the development of ADAs. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, it may be misleading to compare the incidence of antibodies to AFSTYLA with the incidence of antibodies to other products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 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. AFSTYLA should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the excretion of AFSTYLA in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AFSTYLA and any potential adverse effects on the breastfed infant from AFSTYLA or from the underlying maternal condition.

8.4 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 *[see Adverse*

Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]. 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 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of AFSTYLA did not include subjects over 65 years to determine whether or not they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

AFSTYLA is a single-chain recombinant Factor VIII produced in chinese hamster ovary (CHO) cells. It is a construct where the B-domain occurring in wild type full-length Factor VIII has been truncated and 4 amino acids of the adjacent acidic a3 domain were removed (amino acids 765 to 1652 of full-length Factor VIII). AFSTYLA is expressed as a single-chain Factor VIII molecule with covalent linkage between heavy and light chains; thereby keeping the molecule in the single-chain form resulting in increased stability and increased von Willebrand Factor (VWF) affinity. Except for a new N-glycosylation site at the junction between heavy and light chains, the post-translational modifications are comparable to endogenous Factor VIII.

AFSTYLA is purified by a controlled multi-step process including two virus reduction steps complementing each other in their mode of action. No human or animal derived proteins are used in the purification or formulation processes.

AFSTYLA is a preservative-free, sterile, non-pyrogenic, lyophilized powder to be reconstituted with sterile water for injection (sWFI) for intravenous injection. AFSTYLA is available in single-use vials containing the labeled amount of Factor VIII activity, expressed in IU. Each vial contains nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 IU of AFSTYLA. The actual potency is labeled on each AFSTYLA vial and carton. After reconstitution of the lyophilized powder, all dosage strengths yield an almost colorless to slightly opalescent solution. The concentrations of excipients based on the vial size, as well as the amount of sWFI for reconstitution are provided in the table below.

Nominal Composition after Reconstitution with sWFI

Ingredient	250 IU vial	500 IU vial	1000 IU vial	1500 IU vial	2000 IU vial	2500 IU vial	3000 IU vial
rVIII-Single Chain	100 IU/mL	200 IU/mL	400 IU/mL	300 IU/mL	400 IU/mL	500 IU/mL	600 IU/mL
L-Histidine	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL
Polysorbate 80	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL
Calcium chloride	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL

Sodium chloride	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL
Sucrose	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL
Water for Injection	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL

The number of units of Factor VIII administered is expressed in IU, which are related to the current WHO standard for Factor VIII products. One IU of Factor VIII activity in plasma is equivalent to that quantity of Factor VIII in 1 mL of normal plasma. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IU (relative to an International Standard for Factor VIII in plasma).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

AFSTYLA is a recombinant protein that replaces the missing Coagulation Factor VIII needed for effective hemostasis. AFSTYLA is a single polypeptide chain with a truncated B-domain that allows for a covalent bridge to link the Factor VIII heavy and light chains. AFSTYLA has demonstrated a higher VWF affinity relative to full-length rFVIII.[1] VWF stabilizes Factor VIII and protects it from degradation. Activated AFSTYLA has an amino acid sequence identical to endogenous FVIIIa.

12.2 Pharmacodynamics

Hemophilia A is an X-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of Factor VIII and results in bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as result of accidental or surgical trauma. Replacement therapy increases the plasma levels of Factor VIII enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

12.3 Pharmacokinetics

Subjects ≥12 years

The pharmacokinetics (PK) of AFSTYLA were evaluated in 91 (81 adults ≥18 years and 10 adolescents ≥12 to <18 years) previously treated subjects following an intravenous injection of a single dose of 50 IU/kg.

The PK parameters (Table 5) were based on plasma Factor VIII activity measured by the chromogenic assay after the first dose (initial PK assessment). The PK profile obtained 3 to 6 months after the initial PK assessment was comparable with the PK profile obtained after the first dose.

Table 5. Pharmacokinetic Parameters (Arithmetic Mean, Coefficient of Variation [CV%]) in Adults and Adolescents Following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Assay

PK Parameters	≥18 years (N=81)	≥12 to <18 years (N=10)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	2.00 (20.8)	1.69 (24.8)
C_{max} (IU/dL)	106 (18.1)	89.7 (24.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1960 (33.1)	1540 (36.5)
$t_{1/2}$ (h)	14.2 (26.0)	14.3 (33.3)
MRT (h)	20.4 (25.8)	20.0 (32.2)
CL (mL/h/kg)	2.90 (34.4)	3.80 (46.9)
V_{ss} (mL/kg)	55.2 (20.8)	68.5 (29.9)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection; C_{max} = observed maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the Factor VIII activity time curve extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; V_{ss} = body weight adjusted volume of distribution at steady-state.

Children <12 years

Pharmacokinetic parameters of AFSTYLA were evaluated in 39 previously treated children (0 to <12 years) in open-label, multicenter studies following a 50 IU/kg intravenous injection of AFSTYLA.

Table 6 summarizes the PK parameters calculated from the pediatric data. These parameters were estimated based on the plasma Factor VIII activity over time profile.

Table 6. Comparison of Pharmacokinetic Parameters in Children by Age Category (Arithmetic Mean, Coefficient of Variation [CV%]) Following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Assay

PK Parameters	0 to <6 years (N=20)	≥6 to <12 years (N=19)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
C_{max} (IU/dL)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
$t_{1/2}$ (h)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
MRT (h)	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)
CL (mL/h/kg)	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)
V_{ss} (mL/kg)	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection for subjects 12 to <18 years and at 60 minutes after injection for subjects 1 to <12 years; C_{max} = observed maximum plasma concentration; AUC =

area under the Factor VIII activity time curve extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; V_{ss} = body weight adjusted volume of distribution at steady-state.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies investigating the carcinogenic effects of AFSTYLA have not been conducted. In vitro and in vivo testing of AFSTYLA for mutagenicity or effects on fertility were not performed.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of AFSTYLA were evaluated in two studies: an Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study in adults/adolescents as well as in an Open Label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety study in children. These studies characterized the PK of AFSTYLA and determined hemostatic efficacy in the control of bleeding events, the prevention of bleeding events in prophylaxis and in the adult/adolescent study determined hemostatic efficacy during perioperative management of bleeding in subjects undergoing surgical procedures.

The adult/adolescent study enrolled a total of 175 previously treated male subjects with severe hemophilia A (<1% endogenous Factor VIII activity). Subjects ranged in age from 12 to 65 years, including 14 adolescent subjects (≥12 to <18 years). Of the 175 enrolled subjects, 174 received at least one dose of AFSTYLA and 173 (99%) were evaluable for efficacy. A total of 161 subjects (92.5%) completed the study. A total of 120 (69.0%) subjects were treated for at least 50 EDs and 52 (29.9%) of those subjects were treated for at least 100 EDs. Subjects received a total of 14,592 injections with a median of 67.0 (range 1 to 395) injections per subject.

The pediatric study enrolled 84 previously treated male subjects with severe hemophilia A (35 subjects 0 to <6 years and 49 subjects ≥6 to <12 years). Of the 84 enrolled subjects, all received at least one dose of AFSTYLA and 83 (99%) were evaluable for efficacy. A total of 65 (77.4%) subjects were treated for at least 50 EDs and 8 (9.5%) of those subjects were treated for at least 100 EDs. Subjects received a total of 5,313 injections with a median of 59 (range 4 to 145) injections per subject.

<u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u>

In the adult/adolescent study a total of 848 bleeding episodes were treated with AFSTYLA and 835 received an efficacy assessment by the investigator. The majority of the bleeding episodes occurred in joints. The median dose per injection used to treat a bleeding episode was 31.7 IU/kg (range 6 to 84 IU/kg). Of the 848 bleeding episodes, 686 (81%) were controlled with a single AFSTYLA injection and another 107 (13%) were controlled with 2 injections. Fifty-five (6%) of the 848 bleeding episodes required 3 or more injections. For 94% of bleeding episodes the hemostatic efficacy rating by the investigator was either excellent or good.

In the pediatric study a total of 347 bleeding episodes were treated with AFSTYLA all of which received an efficacy assessment by the investigator. The majority of the bleeding episodes occurred in joints. The median dose per injection used to treat a bleeding episode was 27.3 IU/kg (range 16 to 76 IU/kg). Of the 347 bleeding episodes, 298 (86%) were controlled with a single AFSTYLA injection and another 34 (10%) were controlled with 2 injections. Fifteen (4%) of the 347 bleeding episodes required 3 or more injections. For 96% of bleeding episodes the hemostatic efficacy rating by the investigator was either excellent or good.

Assessment of response to treatment of bleeds by the investigator was as follows:

Excellent: Pain relief and/or improvement in signs of bleeding (i.e., swelling, tenderness, and/or increased range of motion in the case of musculoskeletal hemorrhage) within approximately 8 hours after the first infusion
Good: Pain relief and/or improvement in signs of bleeding at approximately 8 hours after the first infusion, but requires two infusions for complete resolution
Moderate: Probable or slight beneficial effect within approximately 8 hours after the first infusion; requires more than two infusions for complete resolution
No response: No improvement at all or condition worsens (i.e., signs of bleeding) after the first infusion and additional hemostatic intervention is required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

Efficacy in control of bleeding episodes in both studies is summarized in Table 7.

Table 7. Efficacy of AFSTYLA in Control of Bleeding

Bleeding Episodes Treated	Adult and Adolescent (≥12 to 65 years of age) (N=848)	Pediatric (0 to <12 years of age) (N=347)
Number of injections		
1 injection, n (%)	686 (81%)	298 (85.9%)
2 injections, n (%)	107 (13%)	34 (9.8%)
3 injections, n (%)	29 (3%)	8 (2.3%)
>3 injections, n (%)	26 (3%)	7 (2.0%)
Efficacy evaluation by investigator	**(N=835)**	**(N=347)**
Excellent or Good, n (%)	783 (94%)	334 (96.3%)
Moderate, n (%)	52 (6%)	12 (3.5%)
No response, n (%)	0	1 (0.3%)

Routine Prophylaxis

Adult and Adolescent Study
In the adult/adolescent and pediatric studies, subjects received prophylaxis in a regimen that was determined by the investigator, taking into account the subject's Factor VIII treatment regimen used prior to enrollment and the subject's bleeding phenotype.

In the adult/adolescent study, 54% of the 146 subjects on prophylaxis received AFSTYLA 3 times weekly; 32% of subjects received AFSTYLA 2 times weekly; 6% received AFSTYLA every other day, and 8% of subjects received other regimens.

The annualized bleeding rate (ABR) was comparable between subjects on a 3 times weekly regimen (median ABR of 1.53) and those on a 2 times weekly regimen (median ABR of 0.00). The annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) was also comparable between subjects on a 3 times weekly regimen (median AsBR of 0.0) and those on a 2 times weekly regimen (median AsBR of 0.0). The number of subjects who needed dose adjustments was comparable between the two groups (34.2% [27 subjects] for three times weekly and 27.7% [13 subjects] for twice weekly).

The median prescribed dose for subjects on a 3 times weekly prophylaxis regimen was 30 IU/kg (12 to 50 IU/kg). The median prescribed dose for subjects on a 2 times weekly regimen was 35 IU/kg (17 to 50 IU/kg).

The ABR in prophylaxis (median of 1.14) was significantly lower ($p < 0.0001$) than the ABR that was observed in subjects treated on-demand (median of 19.64). Sixty-three of 146 subjects (43%) experienced no bleeding episodes while on prophylaxis. There were no severe or life-threatening bleeds (e.g., intracranial hemorrhage) in subjects receiving prophylaxis.

Pediatric Study
In the pediatric study, 54% of the 80 subjects on prophylaxis received AFSTYLA 2 times a week; 30% of subjects received AFSTYLA 3 times a week; 4% received AFSTYLA every other day; and 12% of subjects received other regimens.

Twenty-one of 80 subjects (26%) experienced no bleeding episodes while on prophylaxis. There was one severe bleed (hip joint hemorrhage) in the pediatric study that was successfully treated.

For subjects on prophylaxis the overall ABR was 3.69, with a median ABR of 2.30 for subjects on a 3 times a week regimen and 4.37 for subjects on a 2 times a week regimen. The median AsBR (0.00) was identical between subjects on the 3 times a week and 2 times a week regimens.

The median prescribed dose for subjects on a 3 times a week regimen was 32 IU/kg (19 to 50 IU/kg) and for subjects on a 2 times a week regimen was 35 IU/kg (20 to 57 IU/kg).

The ABRs for prophylaxis and on-demand in both studies are summarized in Table 8.

Table 8. Summary of Annualized Bleeding Rate (ABR) by AFSTYLA Treatment Regimen

	Phase I/III Adult/Adolescent Study		Phase III Pediatric Study	
	Prophylaxis (N=146)	**On-demand (N=27)**	**Prophylaxis (N=80)**	**On-demand (N=3)**
Overall ABR Median (IQR*)	1.14 (0–4.2)	19.64 (6.2–46.5)	3.69 (0–7.2)	78.56 (35.1–86.6)
Annualized Spontaneous Bleeding Rate (AsBR) Median (IQR*)	0 (0–2.4)	11.73 (2.8–36.5)	0 (0–2.2)	31.76 (0–42.7)
Number of subjects with zero bleeding episodes	63 (43.2%)	1 (3.7%)	21 (26.3%)	0

* IQR = interquartile range, 25th percentile to 75th percentile

Perioperative Management of Bleeding

Thirteen subjects in the adult/adolescent study underwent a total of 16 surgical procedures. Overall, investigators assessed hemostatic efficacy of AFSTYLA in perioperative management of bleeding as excellent in 15 of 16 surgeries and as good in 1 of 16 surgeries (see Table 9). Median factor consumption pre- and intra-operatively was 89.4 IU/kg (range 40.5 to 108.6 IU/kg).

Assessment of hemostasis during surgical procedures by the investigator was as follows:

Excellent: Hemostasis clinically not significantly different from normal (e.g., achieved hemostasis comparable to that expected during similar surgery in a non-factor deficient patient) in the absence of other hemostatic intervention and estimated blood loss during surgery is not more than 20% higher than the predicted blood loss for the intended surgery
Good: Normal or mildly abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., slight oozing, prolonged time to hemostasis with somewhat increased bleeding compared to a non-factor deficient patient in the absence of other hemostatic intervention) or estimated blood loss is >20%, but ≤30% higher than the predicted blood loss for intended surgery
Moderate: Moderately abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., moderate hemorrhage that is difficult to control) with estimated blood loss greater than what is defined as good
Poor/No Response: Severely abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., severe hemorrhage that is difficult to control) and/or additional hemostatic intervention required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

Table 9. Efficacy of AFSTYLA in Perioperative Management of Bleeding

Procedure	Efficacy Evaluation	Factor Consumption (IU/kg) (pre- and intra-operatively)
Extraction of wisdom teeth	Excellent	51.09
Abdominal hernia repair	Excellent	47.89
Elbow replacement	Excellent	108.58
Ankle arthroplasty	Excellent	76.83
Knee replacement (5)	Excellent (4), Good (1)	92.49 100.9 67.26 105.79 86.09
Cholecystectomy and Lengthening of the Achilles tendon combined with: Straightening of the right toes	Excellent Excellent	105.95
Circumcision (3)	Excellent (3)	99.04 92.74 81.5
Open reduction internal fixation (ORIF) right ankle	Excellent	89.36
Hardware removal, Right ankle	Excellent	40.45

15 REFERENCES

1. Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII, Thrombosis Research 2014; 134: 125-131.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

AFSTYLA is supplied in a kit containing a lyophilized powder in a single-use vial labeled with the amount of Factor VIII activity, expressed in international units (IU). Actual Factor VIII activity in International Units (IU) is stated on the AFSTYLA carton and vial label.

AFSTYLA is packaged with Sterile Water for Injection, USP (2.5 mL for reconstitution of 250, 500 or 1000 IU or 5 mL for reconstitution of 1500, 2000, 2500, or 3000 IU AFSTYLA), one Mix2Vial filter transfer set, and one sterile alcohol swab. Components are not made of natural rubber latex.

Nominal Strength	Fill Size Color Indicator	Kit NDC
250 IU	Orange	69911-474-02
500 IU	Blue	69911-475-02
1000 IU	Green	69911-476-02
1500 IU	Turquoise	69911-480-02
2000 IU	Purple	69911-477-02
2500 IU	Cool Grey	69911-481-02
3000 IU	Yellow	69911-478-02

Storage and Handling

- Store AFSTYLA in the original package to protect the AFSTYLA vials from light.
- Store AFSTYLA in powder form at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze to avoid damage to the diluent vial. AFSTYLA can be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for a single period of up to 3 months, within the expiration date printed on the carton and vial labels.
- Record the starting date of room temperature on the unopened product carton. Once stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator. The shelf-life then expires after storage at room temperature for 3 months, or after the expiration date on the product vial, whichever is earlier.
- Do not use AFSTYLA after the expiration date indicated on the vial.
- The reconstituted product (after mixing dry product with diluent) can be stored at 2°C to 8°C (36°F to 46°F), or at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours.
- Protect from direct sunlight.
- After reconstitution, if the product is not used within 4 hours, it must be discarded.
- Do not use AFSTYLA if the reconstituted solution is cloudy or has particulate matter.
- Discard any unused AFSTYLA.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to:

- Read the FDA-approved Patient Labeling (Patient Product Information and Instructions for Use).
- Discontinue use of AFSTYLA in case of a hypersensitivity reaction and contact their healthcare provider and/or seek emergency care, depending on the severity of the reaction. Early signs of hypersensitivity reactions may include hives, itching, facial swelling, tightness of the chest, and wheezing *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Contact their healthcare provider or hemophilia treatment facility for further treatment and/or assessment if they experience a lack of a clinical response to Factor VIII

replacement therapy, as in some cases this may be a manifestation of an inhibitor *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- Report any adverse reactions or problems following AFSTYLA administration to their healthcare provider.

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany
for:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000
US License No. 2009

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.

FDA-Approved Patient Labeling – Patient Product Information (PPI)

AFSTYLA / af sty□ □lah /

Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain
Freeze-Dried Powder for Reconstitution

This leaflet summarizes important information about AFSTYLA. Please read it carefully before using AFSTYLA. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about AFSTYLA. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

What is the most important information I need to know about AFSTYLA?

- **Your healthcare provider or hemophilia treatment center will instruct you on how to do an infusion on your own.**
- Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding the dose and schedule for infusing this medicine.

What is AFSTYLA?

- AFSTYLA, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain is a medicine used to replace clotting Factor VIII that is missing in patients with hemophilia A.
- Hemophilia A is an inherited bleeding disorder that prevents blood from clotting normally.
- Does not contain human plasma-derived proteins or albumin.
- Your healthcare provider may give you this medicine when you have surgery.
- Is used to treat and control bleeding in all patients with hemophilia A.
- Can reduce the number of bleeding episodes when used regularly (prophylaxis) and reduce the risk of joint damage due to bleeding.
- Is not used to treat von Willebrand disease.

Who should not use AFSTYLA?

You should not use AFSTYLA if you:
- Have had a life-threatening allergic reaction to it in the past.
- Are allergic to its ingredients or hamster proteins.

Tell your healthcare provider if you are pregnant or breastfeeding because AFSTYLA may not be right for you.

What should I tell my healthcare provider before using AFSTYLA?

Tell your healthcare provider if you:
- Have or have had any medical problems.
- Take any medicines, including prescription and non-prescription medicines, such as over-the-counter medicines, supplements or herbal remedies.
- Have any allergies, including allergies to hamster proteins.
- Are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if AFSTYLA may harm your unborn baby.
- Are breastfeeding. It is not known if AFSTYLA passes into the milk or if it can harm your baby.
- Have been told you have inhibitors to Factor VIII (because this medicine may not work for you).

How should I use AFSTYLA?

- Administered directly into the bloodstream.
- Use as ordered by your healthcare provider.
- You should be trained on how to do intravenous injections by your healthcare provider or hemophilia treatment center. Once trained, many patients with hemophilia A are able to inject this medicine by themselves or with the help of a family member.

- Your healthcare provider will tell you how much to use based on your weight, the severity of your hemophilia A, and where you are bleeding.
- You may need to have blood tests done after getting to be sure that your blood level of Factor VIII is high enough to clot your blood.
- Call your healthcare provider right away if your bleeding does not stop after taking this medicine.

What are the possible side effects of AFSTYLA?

- Allergic reactions may occur. Immediately stop treatment and call your healthcare provider right away if you get a rash or hives, itching, tightness of the chest or throat, difficulty breathing, light-headedness, dizziness, nausea, or decrease in blood pressure.
- Your body may form inhibitors to Factor VIII. An inhibitor is a part of the body's defense system. If you form inhibitors, it may stop this medicine from working properly. Your healthcare provider may need to test your blood for inhibitors from time to time.
- Common side effects are dizziness and allergic reactions.
- These are not the only side effects possible. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

What are the AFSTYLA dosage strengths?

AFSTYLA comes in 5 different dosage strengths: 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 International Units (IU). The actual strength is printed on the carton and vial label.

Fill Size Color Indicator	Strengths
Orange	Dosage strength of approximately 250 IU per vial
Blue	Dosage strength of approximately 500 IU per vial
Green	Dosage strength of approximately 1000 IU per vial
Turquoise	Dosage strength of approximately 1500 IU per vial
Purple	Dosage strength of approximately 2000 IU per vial
Cool Grey	Dosage strength of approximately 2500 IU per vial
Yellow	Dosage strength of approximately 3000 IU per vial

Always check the actual dosage strength printed on the label to make sure you are using the strength prescribed by your healthcare provider.

How should I store AFSTYLA?

- Store this medicine in the original package to protect the vials from light.

- Store this medicine in powder form at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze to avoid damage to the diluent vial. It can be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for a single period of up to 3 months, within the expiration date printed on the carton and vial labels.
- If stored at room temperature, record the date that this medicine is removed from refrigeration on the top flap of the carton in the area provided. After storage at room temperature, do not return the product to the refrigerator. The powder form for the product then expires after storage at room temperature for 3 months, or after the expiration date on the product vial, whichever is earlier.
- The reconstituted product (after mixing dry product with diluent) can be stored for 4 hours at a temperature not to exceed 25°C (77°F). Protect from direct sunlight. After reconstitution, if the product is not used within 4 hours, it must be discarded.

What else should I know about AFSTYLA?

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use this medicine for a condition for which it is not prescribed. Do not share with other people, even if they have the same symptoms that you have.

Instructions for Use of AFSTYLA
For intravenous use after reconstitution only

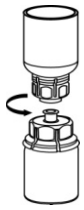
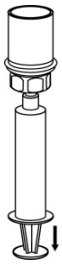
This medicine is infused into a vein. Your healthcare provider or hemophilia treatment center should teach you how to do infusions on your own.

Always follow the specific instructions given by your healthcare provider. The steps listed below are general guidelines for using AFSTYLA. If you are unsure of the instructions, call your healthcare provider before using AFSTYLA. Call your healthcare provider right away if bleeding is not controlled after using AFSTYLA. Your healthcare provider will prescribe the dose that you should take. You may need to take blood tests from time to time. Talk to your healthcare provider before traveling. Dispose of all unused solution, empty vial(s), and other used medical supplies in an appropriate medical waste container.

- **Always work on a clean flat surface** and wash your hands before performing the reconstitution procedures.
- Use only the components for reconstitution that are provided with each package.
- If a package is opened or damaged, do not use and contact your healthcare provider.
- Do not use AFSTYLA beyond the expiration date on the vial and carton labels. If stored at room temperature, the dry product (prior to reconstitution) expires after storage at room temperature for 3 months or after the expiration date on the product vial, whichever is earlier.
- Look at the mixed (reconstituted) solution. Do not use AFSTYLA if the reconstituted solution is cloudy, contains any particles, or is discolored.
- AFSTYLA is for single use only and contains no preservatives. Discard partially used vials.

AFSTYLA Reconstitution Instructions

1. Ensure that the AFSTYLA vial and diluent vial are at room temperature.	
2. Place the AFSTYLA vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
3. Remove AFSTYLA and diluent vial flip caps. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow the stoppers to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Leave the Mix2Vial transfer set in the clear package.	 Fig. 1
5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	 Fig. 2
6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Make sure that you pull up only the clear package, not the Mix2Vial transfer set (Fig. 3).	 Fig. 3
7. With the AFSTYLA vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the AFSTYLA vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the AFSTYLA vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and AFSTYLA vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the AFSTYLA vial to ensure that the AFSTYLA is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial.	 Fig. 5

9. With one hand, grasp the AFSTYLA side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces. (Fig. 6).	 Fig. 6
10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the AFSTYLA vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the AFSTYLA vial. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly. (Fig. 7).	 Fig. 7
11. Now that the concentrate has been transferred into the syringe, firmly grasp the barrel of the syringe (keeping the plunger facing down) and unscrew the syringe from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).	 Fig. 8
12. After reconstitution, infuse immediately or within 4 hours. The mixed (reconstituted) solution may be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours. Do not freeze. Protect from direct sunlight.	
13. Record treatment – Remove the peel-off portion of the label from each vial used, and affix it to the patient's treatment diary/log book or scan the vial if recording the infusion electronically.	
14. If the dose requires more than one vial, use a separate unused Mix2Vial transfer set for each product vial. Repeat step 10 to pool the contents into one syringe.	

Administration (intravenous injection)

- Do not mix AFSTYLA in the same tubing or container with other medicinal products.
- Attach the syringe containing the mixed (reconstituted) solution to a sterile infusion set and give an injection as directed by your healthcare provider or hemophilia treatment center.
- Administer intravenously. Do not exceed infusion rate of 10 mL per minute.

Resources at CSL Behring available to the patient:

For Adverse Reaction Reporting contact:
CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958

Contact CSL Behring to receive more product information:
Customer Support 1-800-683-1288

For more information, visit www.AFSTYLA.com

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany

for:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000
US License No. 2009

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.

処方情報のハイライト
このハイライトは、AFSTYLA を安全かつ有効に用いるために必要な情報をすべて網羅しているわけではない。
AFSTYLA の詳細な処方情報を参照のこと。

AFSTYLA®は、抗血友病因子(遺伝子組換え)シングルチェーン静注製剤であり、注射用の粉末に溶解液を添付している。
米国における最初の承認：2016 年

----------直近の主な変更点----------
剤形・有効性成分含量(3)　　2017 年 3 月

----------効能・効果----------
AFSTYLA、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子シングルチェーン製剤は、血友病 A（先天性第 XIII 因子欠乏症）の成人およ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(1)。

----------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 因子の量が国際単位（IU または単位）で記載されている。体重 1 kg あたり 1 単位で、第 VIII 因子の濃度が 2 IU/dL まで上昇する（2.1)。
・第 VIII 因子血漿中濃度は、発色合成基質法、または米国の臨床検査室で日常的に用いられる凝固 1 段法でモニタリングできる。凝固 1 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。(2.1, 5.3)

必要量の算出：(2.1)
投与量(IU) = 体重(kg) x 目的とする第 VIII 因子上昇（IU/dL または正常値の%）x 0.5（IU/dL あたり IU/kg)

定期補充療法：(2.1)
・成人および青年（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。

手術前後の管理：(2.1)
・第 VIII 因子を適正な活性レベルに到達させ維持する。

--------剤形・有効性成分含量----------
本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥粉末製剤であり、250、500、1000、1500、2000、2500、3000 国際単位（IU）を含有する単回使用バイアルで供給される。(3)

----------禁忌----------
生命を脅かす過敏症反応（本剤またはその賦形剤、またはハムスタータンパク質へのアナフィラキシー含む）の既往歴がある患者に投与しないこと。(4)

----------警告および使用上の注意----------
・過敏症反応（アナフィラキシー含む）を起こす可能性がある。症状が発現した場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。(5.1)
・第 VIII 因子の中和抗体（インヒビター）が生じる可能性がある。血漿中第 VIII 因子活性が期待されたレベルにならない場合、または適正量投与によっても出血がコントロールできない場合には、第 VIII 因子インヒビターの濃度を測定する検査を実施すること。(5.2)
・凝固 1 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こと。(5.3)

----------副作用----------
・臨床試験で高頻度（被験者の 0.5%超）に報告された副作用は、浮動性めまいと過敏症であった。(6)

副作用が疑われる場合の連絡先は、CSL Behring 医薬品安全性監視部門（1-866-915-6958）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）である。

------特殊な患者集団での使用----------
・小児への投与：0 歳以上 12 歳未満の小児患者では、クリアランス（体重 kg あたり）が高い。高用量および/または高頻度での投与を必要とする場合がある。(8.4)

「患者カウンセリング情報」および「FDA 承認の患者用指示」については 17 参照。
改訂：2017 年 4 月

詳細な処方情報：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 投与ガイドライン
2.2 調製と溶解
2.3 投与

3 剤形・有効性成分含量
4 禁忌
5 警告および使用上の注意
5.1 過敏症反応
5.2 中和抗体
5.3 臨床検査モニタリング

6 副作用
6.1 臨床試験
6.2 免疫原性

8 特殊な患者集団での使用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
11 概要
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
15 参考文献
16 供給/保管/取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

* 詳細な処方情報から省略した項目は掲載していない。

詳細な処方情報

１．　効能・効果

AFSTYLA、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子シングルチェーン製剤は、血友病 A（先天性第 XIII 因子欠乏症）の成人およ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。

２．　用法・用量

溶解後に静注すること。

2.1　投与ガイドライン

・投与する用量と期間は、第 VIII 因子欠乏症の重症度、出血部位と範囲、患者の臨床状態によって異なる。
・本剤のバイアルには、発色合成基質法で測定した第 VIII 因子活性値が国際単位（IU）で記載されている。1IU は、正常なヒト血漿 1 mL が含有する第 VIII 因子活性に相当する。
・第 VIII 因子血漿中濃度は、発色合成基質法、または米国の臨床検査室で日常的に用いられる凝固 1 段法でモニタリングできる。凝固 1 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[「警告および使用上の注意」参照(5.3)]。

必要量の算出

・第 VIII 因子の必要量の算出は、体重 kg あたり第 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（または正常値の%）は、以下の式で計算する。

予測される第 VIII 因子の上昇（IU/dL または正常値の%） =［総投与量(IU)/体重(kg)］x 2（IU/kg あたり 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）x 目標とする第 VIII 因子上昇値（IU/dL または正常値の%）x 0.5（IU/dL あたり 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。

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表 1 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。

表 1 .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（%または IU/dL）	投与頻度（時間）
軽度 合併症を伴わない出血性関節症、軽度の筋肉内出血または口腔内出血	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、または軽度外傷	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）、頭蓋内または咽頭後部の出血、骨折または頭部外傷	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

・成人および青年（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［「臨床薬理」参照(12.3)］。

・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表 2 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。

表 2　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（%または 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、または関節置換術）	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。

2.2　調製と溶解

・本剤は無菌操作で添付の溶解液を使用して溶解する。

・投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認する。薬液に浮遊物があってはならない。浮遊物が認められた場合には投与しない。

表 3 に示す手順は、本剤の調製と溶解に関する一般的なガイドラインである。

表 3　本剤の溶解手順

1. 薬剤バイアルと溶解液バイアルを室温に戻す。調製と投与は無菌操作で行う。	
2. 薬剤バイアル、溶解液バイアル、溶解器（Mix2Vial®）を水平の台に置く。	
3. 薬剤と溶解液バイアルのプラスチックキャップをはずす。ゴム栓を添付の無菌アルコール綿等で消毒し、溶解器のパッケージを開ける前に乾燥させる。	
4. 溶解器のシールを完全にはがして開封する。（図 1）ブリスター包装から取り出さないこと。	図 1 
5. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態で取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。（図 2）	図 2 
6. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取りはずす。このとき、溶解器を一緒に引き上げないよう注意する。（図 3）	図 3 

7. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに差し込む。（図 4）このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行する。	図 4 
8. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。（図 5）バイアルを振らないこと。	図 5 
9. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。（図 6）	図 6 
10. 空の滅菌済み注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルアーロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。（図 7）	図 7 
11. 薬液が注射器の中に移行したら、シリンジをしっかり握り、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で、溶解器を注射器から取り外す。（図 8）	図 8 
12. 溶解後は直ちに（4 時間以内）注射すること。溶解した薬液は、25℃（77° F）を超えない室温で最長 4 時間保存できる。凍結させないこと。直射日光を避けること。	
13. 投与記録を取る。使用済みのバイアルからラベルの切り離し部分を外し、患者の治療記録に貼付する。または、注射を電子的に記録する場合はバイアルをスキャンする。	
14. 投与に複数のバイアルが必要な場合には、製品バイアルごとに未使用の別の溶解器を使用する。ステップ 10 を繰り返し、バイアルの内容物を 1 つの注射器に集める。	

2.3　投与

・本剤の投与は無菌操作のもとで行うこと。
・本剤と他の医薬品を混合しないこと。
・静注にて投与すること。投与速度は患者の状況によって決定し、10 mL/分を超えないこと。
・本剤の溶解後は室温に保存し、4 時間以内に投与すること。
・本剤は単回使用である。投与後は、未使用の薬液と投与器具を各地域の要件に従い適切な方法で廃棄すること。
・中心静脈アクセスデバイス（CVAD）が必要な場合、局所感染、菌血症、カテーテル部位血栓症などの CVAD 関連合併症リスクを考慮する。

３．　剤形・有効性成分含量

本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥粉末製剤であり、250、500、1000、1500、2000、2500、3000 国際単位（IU）を含有する単回使用バイアルで供給される。力価の実測値は本剤のバイアルおよび外箱のラベルに記載されている。

４．　禁忌

本剤は、本剤またはその賦形剤（例えば、ポリソルベート 80）[「概要」(11)参照]、またはハムスタータンパク質［「警告および使用上の注意」(5.1)参照］へのアナフィラキシーなど、生命を脅かす過敏症反応の既往歴がある患者には禁忌である。

５．　警告および使用上の注意

5.1　過敏症反応

本剤で、アレルギー型の過敏症反応（アナフィラキシー含む）を起こす可能性がある。アナフィラキシーをきたす可能性がある過敏症反応の初期症状（蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、そう痒症など）について、患者に知らせておく。過敏症反応が発現した場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。

過敏症反応の既往歴がある患者には、抗ヒスタミン薬の事前投薬を検討すること。

5.2　中和抗体

第 VIII 因子製剤の投与後に、第 VIII 因子の中和抗体（インヒビター）が生じる可能性がある。適切な臨床観察と臨床検査によって、インヒビターの発生について患者をモニタリングする。血漿中第 VIII 因子活性が期待されたレベルにならない場合、または本剤を適正量投与しても出血がコントロールできない場合には、インヒビターの存在を疑う必要があ

る［「警告および使用上の注意」(5.3)参照］。

患者にインヒビターが生じた場合は、血友病治療専門の医療機関に連絡すること。

5.3　臨床検査モニタリング

・本剤投与中の患者の血漿中第 VIII 因子活性を、発色合成基質法、または米国の臨床検査室で日常的に用いられている凝固 1 段法でモニタリングする。発色合成基質法の結果が本剤の臨床的な止血作用を最も正確に反映するため、より推奨される。凝固 1 段法の結果は、第 VIII 因子活性レベルが発色合成基質法の結果の約半分と過小評価される。凝固 1 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。凝固 1 段法によって得られた第 VIII 因子活性の解釈を誤ると、用量追加、高用量の長期投与、またはインヒビターの検査を不必要に行うことになり得る。

・第 VIII 因子インヒビターの発生をモニタリングする。血漿中第 VIII 因子活性が期待されたレベルにならない場合、または本剤を適正量投与しても出血がコントロールできない場合には、ベセスダ法でインヒビターを定量する。ベセスダ単位（BU）でインヒビターの濃度を記録する。

６．　副作用

臨床試験で高頻度（被験者の 0.5%超）に報告された副作用は、浮動性めまいと過敏症であった。

6.1　臨床試験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬物の臨床試験で観察される副作用発現率は、別の薬物の臨床試験での発現率と直接比較できないことに加え、実臨床で観察される発現率を反映していない可能性がある。

本剤の安全性、有効性および薬物動態は、高度の血友病 A（内因性第 VIII 因子活性 1%未満）で治療歴のある患者（PTP）258 名を対象に評価した。これらの患者は、完了した 2 つの臨床試験（成人/青年を対象とした試験［12～65 歳］と小児を対象とした試験［12 歳未満］）および継続中の延長試験（0～65 歳）で、定期補充療法、出血時に対するオンデマンド療法、手術前後の出血管理のいずれかとして本剤の投与を 1 回以上受けた。FVIII インヒビター発生の既往歴のある患者または現在発生している患者、第一度近親者に FVIII インヒビター発生の家族歴を有する患者、FVIII 製剤またはハムスタータンパク質に対する既知の過敏症（アレルギー反応またはアナフィラキシー）のある患者、試験第 1 日の前 3 カ月以内に血栓症（深部静脈血栓症含む）、脳卒中、肺塞栓症、心筋梗塞、動脈塞栓の症状のあった患者は除外した。

被験者の内訳は、12 歳未満の小児 84 名（32.6%）（0 歳以上 6 歳未満 35 名［13.6%］、6 歳以上 12 歳未満 49 名［19.0%］）、青年（12 歳以上 18 歳未満）14 名（5.4%）、成人（18 歳以上 65 歳以下）160 名（62.0%）であった。本剤の投与日数（ED）はのべ 28,418 日、投与回数は 28,492 回以上であった。完了した試験では、計 185 名の投与日数が 50 日以上であり、60 名が 100 日以上であった。

副作用（表 4）は、全試験の被験者 258 名中 14 名（5.4%）で報告された。過敏症の副作用で 1 名が試験を中止した。第 VIII 因子へのインヒビターまたは宿主細胞タンパク質に対する抗体を生じた被験者はいなかった。アナフィラキシーまたは血栓症の事象は報告されていない。

表 4　本剤で報告された副作用（N=258）

MedDRA 器官別大分類	副作用	患者数 n（%）
免疫系障害	過敏症	4（1.6）
神経系障害	浮動性めまい	2（0.8）
	錯感覚	1（0.4）
皮膚および皮下組織障害	皮疹	1（0.4）
	紅斑	1（0.4）
	そう痒症	1（0.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1（0.4）
	注射部位疼痛	1（0.4）
	悪寒	1（0.4）
	熱感	1（0.4）

6.2　免疫原性

本剤の初回投与前、試験中に定期的に、および試験終了の来院時に、本剤に対する阻害抗体や結合抗体、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞タンパク質への結合抗体の有無について被験者全員をモニタリングした。

臨床試験が終了したいずれの時点でも、第 VIII 因子のインヒビターまたは CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体を生じた PTP を認めなかった。成人/青年試験の 4 名と小児試験の 10 名が、スクリーニング時点では非中和性の抗薬物抗体（ADA）陰性であったが、臨床試験中に陽転した。ADA を生じた成人/青年 2 名と小児 3 名は、試験終了の来院時には陰性であった。ADA の発現に関連した有害事象はみられなかった。抗体形成の検出は、検査法の感度と特異性に強く依存していた。加えて、検出された抗体陽性発生率は、検査方法、サンプルの取り扱い、サンプル採取のタイミング、併用薬、基礎疾患など、いくつかの因子に影響を受ける場合がある。このような理由から、本剤の抗体発生率を他製剤の抗体発生率と比較することは誤解を招く可能性がある。

８．　特殊な患者集団での使用

8.1　妊婦

リスクの要約

妊婦における薬物関連リスクについて報告するデータは存在しない。本剤を用いた発達毒性試験または動物での生殖毒性試験は実施されていない。したがって、発生毒性リスク（構造障害、胚-胎児死亡率/または乳児死亡率、機能障害、成長の変化）の頻度は不明である。米国の一般集団では、推定される主な先天性欠損の背景リスクは全体の 2～4%であり、自然流産は臨床的に認識された妊娠の 15～20%で発生する。本剤は、必要性が明らかな場合にのみ妊婦に投与すること。

8.2　授乳婦

リスクの要約

本剤のヒト母乳中への移行、母乳栄養中の乳児への影響、母乳産生への影響に関する情報は存在しない。授乳による発達上および健康上の利益は、母親にとっての本剤の臨床的必要性、母乳栄養中の乳児に対して本剤または母体の状態が与える有害作用の可能性を併せて検討する必要がある。

8.4　小児等への投与

本剤の安全性および有効性試験は、治療歴のある 18 歳未満の小児患者 98 名を対象に実施した。成人/青年の安全性および有効性試験には、12 歳以上 18 歳未満の青年患者 14 名が登録された。小児の安全性および有効性試験には、0 歳以上 6 歳未満が 35 名、6 歳以上 12 歳未満が 49 名登録された［「副作用」(6.1)、「臨床薬理」(12.3)、「臨床試験」(14)参照］。0 歳以上 12 歳未満の小児ではクリアランス（体重 kg あたり）が高いため、体重に基づいて本剤の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［「臨床薬理」(12.3)参照］。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験には、65 歳を超える患者が含まれていないため、若年患者と反応が異なるかどうかは不明である。

１１．　概要

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で産生された遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子シングルチェーン製剤である。野生型完全長の第 VIII 因子上にある B ドメインが部分切断され、隣接する酸性アミノ酸 a3 ドメインの 4 アミノ酸が除去された構造である（完全長第 VIII 因子のアミノ酸 765～1652)。本剤は、重鎖と軽鎖の間を共有結合する第 VIII 因子のシングルチェーン分子として表現される。それにより分子をシングルチェーン形態に維持し、結果として安定性が増し、フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) の親和性が高まる。

重鎖と軽鎖の間の接合部に新たなN-グリコシル化部位がある点を除くと、翻訳後修飾は内因性第VIII因子と共通点がある。

本剤は、互いに作用機序を補完する2段階のウイルス低減過程など、制御された多段階の過程を経て精製される。精製または配合の過程でヒトまたは動物由来のタンパク質は使用していない。

本剤は、保存料を含まない、無菌、非発熱性の凍結乾燥粉末で、注射用滅菌水（sWFI）に溶解した後に静注する。本剤は、第VIII因子活性値を国際単位（IU）でラベルに記載した単回使用バイアルで供給される。各バイアルは、本剤を250、500、1000、1500、2000、2500または3000 IU含有する。力価の実測値は本剤のバイアルおよび外箱のラベルに記載されている。凍結乾燥した粉末を溶解すると、有効性成分含量の全量でほぼ無色からやや乳白色の溶液となる。バイアルサイズごとの賦形剤の濃度と溶解用sWFIの量を以下の表に示す。

sWFIで溶解後の組成

成分	250 IU バイアル	500 IU バイアル	1000 IU バイア	1500 IU バイアル	2000 IU バイアル	2500 IU バイアル	3000 IU バイアル
rVIII-シングルチェーン	100IU/mL	200IU/mL	400IU/mL	300IU/mL	400IU/mL	500IU/mL	600IU/mL
L-ヒスチジン	3.1mg/mL	3.1mg/mL	3.1mg/mL	3.1mg/mL	3.1mg/mL	3.1mg/mL	3.1mg/mL
ポリソルベート80	0.2mg/mL	0.2mg/mL	0.2mg/mL	0.2mg/mL	0.2mg/mL	0.2mg/mL	0.2mg/mL
塩化カルシウム	0.4mg/mL	0.4mg/mL	0.4mg/mL	0.4mg/mL	0.4mg/mL	0.4mg/mL	0.4mg/mL
塩化ナトリウム	16.4mg/mL	16.4mg/mL	16.4mg/mL	16.4mg/mL	16.4mg/mL	16.4mg/mL	16.4mg/mL
スクロース	6mg/mL	6mg/mL	6mg/mL	6mg/mL	6mg/mL	6mg/mL	6mg/mL
注射用滅菌水	2.5mL	2.5mL	2.5mL	5mL	5mL	5mL	5mL

第VIII因子製剤はWHO標準に従って、第VIII因子の投与単位数をIUで表す。血漿中の第VIII因子活性1 IUは、正常な血漿1 mL中に含有する第VIII因子量に相当する。血漿中の第VIII因子活性は、正常ヒト血漿に対するパーセンテージまたはIU（血漿中の第VIII因子の国際基準に対して）で表現される。

１２．　臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は、効果的な止血に必要となる欠損した凝固第VIII因子を補充する遺伝子組換えタンパク質である。本剤は、第VIII因子の重鎖と軽鎖に共有結合できる部分切断されたBドメインを持つ一本鎖ポリペプチドである。本剤は、完全長のrFVIIIよりも高いVWF親和性を示した[1]。VWFは第VIII因子を安定化させ、分解を防ぐ。活性化した本剤は、内因性FVIIIaと同一のアミノ酸配列を持つ。

12.2　薬力学

血友病 A は、第 VIII 因子の濃度低下が原因で血液凝固に障害が起こる X 連鎖性の遺伝疾患であり、自然発症的に、あるいは偶発的または外科的な外傷の結果として、関節、筋肉または内臓器官に出血をきたす。補充療法によって、血漿中の第 VIII 因子濃度が上昇し、一時的に因子の欠乏を是正することで、出血傾向を是正可能である。

12.3　薬物動態

12 歳以上の被験者

本剤の薬物動態（PK）は、治療歴のある被験者 91 名（18 歳以上の成人 81 名、12 歳以上 18 歳未満の青年 10 名）を対象として、単一用量 50 IU/kg の静注後に評価した。

PK パラメータ（表 5）は、初回投与後に発色合成基質法で測定した血漿中第 VIII 因子活性から求めた（初回 PK 評価）。初回 PK 評価から 3～6 カ月後に取得した PK プロファイルは、初回投与後に取得した PK プロファイルと同等であった。

表 5　AFSTYLA 50 IU/kg 単回投与後の成人および青年における薬物動態パラメータ（算術平均、変動係数［CV%］）−発色合成基質法

PK パラメータ	18 歳以上(N=81)	12 歳以上 18 歳未満（N=10）
IR（IU/dL)/(IU/kg)	2.00（20.8）	1.69（24.8）
C_{max}（IU/dL）	106（18.1）	89.7（24.8）
AUC_{0-inf}（IU*h/dL）	1960（33.1）	1540（36.5）
$t_{1/2}$（h）	14.2（26.0）	14.3（33.3）
MRT（h）	20.4（25.8）	20.0（32.2）
CL（mL/h/kg）	2.90（34.4）	3.80（46.9）
V_{ss}（mL/kg）	55.2（20.8）	68.5（29.9）

IR = 投与 30 分後に記録された補正回収率、C_{max} = 観察された最高血漿中濃度、AUC_{0-inf} = 無限時間まで外挿した第 VIII 因子活性時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重調整クリアランス、Vss = 定常状態での体重調整分布容積

12 歳未満の小児

本剤の PK パラメータは、オープンラベル多施設試験で、治療歴のある小児（0 歳以上 12 歳未満）39 名を対象として本剤 50 IU/kg を静注後に評価した。

表 6 に、小児のデータの PK パラメータを示す。これらのパラメータは、血漿中の第 VIII 因子活性の経時的プロファイルに基づいて計算した。

表 6　AFSTYLA 50 IU/kg 単回投与後の小児における薬物動態パラメータの比較（算術平均、変動係数［CV%］）―発色合成基質法

PK パラメータ	0 歳以上 6 歳未満（N=20）	6 歳以上 12 歳未満（N=19）
IR（IU/dL）/（IU/kg）	1.60（21.1）	1.66（19.7）
C_{max}（IU/dL）	80.2（20.6）	83.5（19.5）
$AUC_{0\text{-}inf}$（IU*h/dL）	1080（31.0）	1170（26.3）
$t_{1/2}$（h）	10.4（28.7）	10.2（19.4）
MRT（h）	12.4（25.0）	12.3（16.8）
CL（mL/h/kg）	5.07（29.6）	4.63（29.5）
V_{ss}（mL/kg）	71.0（11.8）	67.1（22.3）

IR = 12 歳以上 18 歳未満の被験者への投与 30 分後および 1 歳以上 12 歳未満の被験者への投与 60 分後に記録された補正回収率、Cmax = 観察された最高血漿中濃度、AUC = 無限時間まで外挿した第 VIII 因子活性時間曲線下面積、t1/2 = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重調整クリアランス、Vss = 定常状態での体重調整分布容積

１３．　非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

本剤の発がん作用を調べる長期動物試験は実施していない。本剤の変異原性または受胎能への影響についての in vitro および in vivo 試験は実施していない。

１４．　臨床試験

本剤の安全性と有効性は、2 試験で評価した。1 試験は成人と青年を対象としたオープンラベル多施設クロスオーバーデザインの安全性、有効性および薬物動態の試験であり、もう 1 試験は小児を対象としたオープンラベルの薬物動態、有効性および安全性の試験である。これらの試験によって、本剤の PK 特性が明らかになり、出血イベントのコントロール、定期補充療法による出血イベント予防における止血の有効性が確認された。また、成人/青年試験では、外科手術を受ける被験者に対する手術前後の出血管理における止血の有効性が確認された。

成人/青年の試験では、高度の血友病 A（内因性第 VIII 因子活性 1%未満）で、治療歴のある男性被験者計 175 名を登録した。被験者の年齢範囲は 12～65 歳で、青年 14 名（12 歳以上 18 歳未満）が含まれていた。登録された 175 名のうち、174 名に 1 回以上の本剤が投与され、173 名（99%）を対象に有効性を評価した。計 161 名（92.5%）が試験を完遂した。計 120 名（69.0%）の投与日数が 50 日以上で、うち 52 名（29.9%）は 100 日以上であった。被験者への投与回数は、計 14,592 回、被験者 1 人あたりの投与回数の中央値は 67.0（1～395）回であった。

小児の試験では、高度の血友病 A で、治療歴のある男児被験者 84 名（0 歳以上 6 歳未満 35 名、6 歳以上 12 歳未満 49 名）を登録した。84 名のうち、全員が 1 回以上、本剤を投与さ

れ、83 名（99%）を対象に有効性を評価した。計 65 名（77.4%）の投与日数が 50 日以上で、うち 8 名（9.5%）は 100 日以上であった。被験者への投与回数は、計 5,313 回、被験者 1 人あたりの投与回数の中央値は 59（4～145）回であった。

出血時に対するオンデマンド療法

成人/青年の試験では、計 848 回の出血エピソードを本剤で治療し、835 回の有効性を責任医師が評価した。出血エピソードの大多数は関節での出血であった。出血治療に用いた 1 回投与量の中央値は、31.7 IU/kg（6～84 IU/kg）であった。848 回の出血のうち、本剤投与 1 回でコントロールされたのが 686 回（81%）、投与 2 回でコントロールされたのが 107 回（13%）であった。848 回のうち 55 回（6%）は 3 回以上の投与を必要とした。出血エピソードの 94%で、責任医師が止血効果を「優良」または「良好」として評価した。

小児の試験では、計 347 回の出血エピソードについて、本剤による全ての治療における有効性を責任医師が評価した。出血エピソードの大多数は関節での出血であった。出血治療に用いた 1 回の投与量の中央値は、27.3 IU/kg（16～76 IU/kg）であった。347 回の出血のうち、本剤 1 回の投与でコントロールされたのが 298 回（86%）、投与 2 回でコントロールされたのが 34 回（10%）であった。347 回のうち 15 回（4%）は 3 回以上の投与を必要とした。出血エピソードの 96%で、責任医師が止血効果を「優良」または「良好」として評価した。

出血治療への反応は、責任医師によって以下のように評価された。

優良：初回投与後約 8 時間以内に疼痛緩和および/または出血徴候（腫脹、圧痛、および/または筋骨格系出血の場合に可動域の拡大）の改善がみられた。
良好：初回投与後約 8 時間以内に疼痛緩和および/または出血徴候の改善がみられたが、完全な回復には 2 回の注射を必要とした。
中等度：初回投与後約 8 時間以内に蓋然性の高い、またはわずかな有益効果が得られたが、完全な回復には 3 回以上の注射を必要とした。
無反応：初回投与後に、まったく改善しなかったか、症状が悪化した（出血徴候）ため、完全な回復には別の FVIII 製剤、クリオプレシピテート、または血漿による追加の止血介入が必要となった。

両試験における出血コントロールの有効性を表 7 に示す。

表 7　AFSTYLA の出血コントロールにおける有効性

治療した出血エピソード	成人および青年（12 歳以上 65 歳未満）（N=848）	小児（0 歳以上 12 歳未満）（N=347）
投与回数 1 回、n（%） 2 回、n（%） 3 回、n（%） 4 回以上、n（%）	 686（81%） 107（13%） 29（3%） 26（3%）	 298（85.9%） 34（9.8%） 8（2.3%） 7（2.0%）
治験責任医師による有効性評価 「優良」または「良好」、n（%） 中等度、n（%） 無反応、n（%）	(N=835) 783（94%） 52（6%） 0	(N=347) 334（96.3%） 12（3.5%） 1（0.3%）

定期補充療法

成人および青年の試験

成人/青年試験および小児試験では、被験者が登録前に受けていた第 VIII 因子治療レジメンと出血の表現型を考慮して、責任医師が決定するレジメンで補充療法を施行した。

成人/青年試験では、被験者 146 名のうち 54%に本剤を週 3 回投与、32%に本剤を週 2 回投与、6%に本剤を 1 日おきに投与、8%にその他のレジメンで補充療法を施行した。

年間出血率（ABR）は、週 3 回のレジメン（ABR の中央値 1.53）と週 2 回のレジメン（ABR の中央値 0.00）で同等であった。年間自然出血率（AsBR）も、週 3 回のレジメン（AsBR の中央値 0.0）と週 2 回のレジメン（AsBR の中央値 0.0）で同等であった。用量の調整を必要とした被験者数は、2 群で同等であった（週 3 回 34.2% [27 名]、週 2 回 27.7% [13 名]）。

週 3 回レジメンの補充療法では、処方量の中央値が 30 IU/kg（12～50 IU/kg）であった。週 2 回レジメンでは、処方量の中央値が 35 IU/kg（17～50 IU/kg）であった。

補充療法の ABR（中央値 1.14）は、オンデマンド療法（中央値 19.64）よりも有意に低かった（$p < 0.0001$）。146 名中 63 名（43%）で、補充療法中に出血がみられなかった。補充療法を受けている患者で、高度または生命を脅かす出血（例えば、頭蓋内出血）はみられなかった。

小児の試験

小児試験では、患者 80 名のうち 54%に本剤を週 2 回投与、30%に本剤を週 3 回投与、4%が 1 日おき、12%がその他のレジメンで補充療法を施行した。

80 名のうち 21 名（26%）で、補充療法中に出血は認められなかった。小児試験で高度の出

血が 1 件あったが（股関節出血）、治療は奏効した。

補充療法の患者で、全体の ABR は 3.69、週 3 回レジメンで ABR の中央値は 2.30、週 2 回レジメンで 4.37 であった。AsBR の中央値（0.00）は、週 3 回と週 2 回の患者間で同じであった。

処方量の中央値は、週 3 回レジメンで 32 IU/kg（19～50 IU/kg）、週 2 回レジメンで 35 IU/kg（20～57 IU/kg）であった。

補充療法とオンデマンド療法の 2 つの試験の ABR を表 8 に示す。

表 8　AFSTYLA 投与レジメン別の年間出血率（ABR）の要約

	第 I/III 相成人/青年試験		第 III 相小児試験	
	補充療法（N=146）	オンデマンド療法（N=27）	補充療法(N=80)	オンデマンド療法（N=3）
全体の ABR 中央値（IQR*）	1.14（0-4.2）	19.64（6.2-46.5）	3.69（0-7.2）	78.56（35.1-86.6）
年間自然出血率（AsBR）の中央値（IQR*）	0（0-2.4）	11.73（2.8-36.5）	0（0-2.2）	31.76（0-42.7）
出血の起こらなかった患者数	63（43.2%）	1（3.7%）	21（26.3%）	0

* IQR = 四分位範囲、第 25～第 75 百分位数

手術前後の出血管理

成人/青年試験の 13 名が、計 16 回の外科手術を受けた。手術前後の出血管理において AFSTYLA の止血効果を責任医師が総合的に評価した。「優良」が手術 16 回中 15 回、「良好」が 16 回中 1 回であった（表 9）。手術前および手術中の因子使用量の中央値は、89.4 IU/kg（40.5～108.6 IU/kg）であった。

責任医師による手術中の止血の評価は以下のとおりである。

優良：他の止血介入を行わずに、止血が通常（例えば、因子に異常のない患者で類似の手術を行う場合に予測される止血と比較した止血）と臨床的に有意差がなかった。計算された手術中の失血量が、意図した手術の予測失血量より 20%高い程度であった。
良好：量および/または質の点で正常またはやや異常な止血（例えば、軽微な滲出、他の止血介入を行わずに、因子に異常のない患者と比較した出血量の若干の増加による止血時間の延長）があった。または、計算された手術中の失血量が 20%より多かったか、意図した手術の予測失血量よりも 30%高かった。

中等度： 量および/または質の点で中等度に異常な止血（例えば、コントロールの難しい中等度の出血）であり、計算された手術中の失血量が「良好」と定義した量より多かった。不良/無反応：量および/または質の点で極度に異常な止血（例えば、コントロールの難しい高度の出血）であり、完全な回復には別の FVIII 製剤、クリオプレシピテート、または血漿による追加の止血介入を必要とした。

表 9　手術前後の出血管理における AFSTYLA の有効性

術式	有効性の評価	因子使用量（IU/kg）（手術前後）
智歯の抜歯	優良	51.09
腹部ヘルニア修復	優良	47.89
肘関節置換	優良	108.58
足首関節形成	優良	76.83
膝関節置換（5）	優良（4）、良好（1）	92.49 100.9 67.26 105.79 86.09
胆嚢切除およびアキレス腱延長術と右足指矯正	優良 優良	105.95
包皮環状切除（3）	優良（3）	99.04 92.74 81.5
観血的整復固定術（ORIF）右足首	優良	89.36
右足首の抜釘手術	優良	40.45

１５．　参考文献

1. Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Muller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII, Thrombosis Research 2014; 134: 125-131.

１６．　供給/保管/取り扱い方法

供給方法

本剤は、凍結乾燥粉末を単回使用バイアルに充填したキットで供給される。バイアルラベルには、第 VIII 因子活性値を国際単位（IU）で記載している。実測の第 VIII 因子活性値は、本剤の外箱とバイアルのラベルに国際単位（IU）で記載されている。

本剤には、注射用滅菌水 USP（250、500、1000 IU の溶解には 2.5 mL を、1500、2000、2500、3000 IU の溶解には 5 mL を使用）、フィルター付き溶解器、滅菌アルコール脱脂綿が添付されている。部品に天然ゴムラテックスは使用していない。

有効性成分含量	充填量別色表示	キット NDC
250 IU	オレンジ	69911-474-02
500 IU	青	69911-475-02
1000 IU	緑	69911-476-02
1500 IU	青緑	69911-480-02
2000 IU	紫	69911-477-02
2500 IU	淡灰色	69911-481-02
3000 IU	黄	69911-478-02

保管および取り扱い方法

・本剤のバイアルは光を避けるために、外箱に入れたまま保存する。

・本剤は粉末の状態では温度 2℃～8℃（36° F～46° F）で保存する。溶解液のバイアルの損傷を防ぐため、凍結させないこと。本剤は、外箱とバイアルのラベルに記載された使用期限以内であれば、25℃（77° F）以下の室温で最長 3 カ月保存可能である。

・未開封の製品の外箱に、室温で保存を開始した日付を記録しておくこと。室温で保存を開始したものは冷蔵庫に戻さないこと。使用期限は、室温で保存を開始した 3 カ月後、または製品バイアルに記載された使用期限のいずれか早い日付が適用される。

・バイアルに示された使用期限が過ぎた本剤を使用しないこと。

・溶解した薬液（乾燥した本剤を溶解液と混合した後）は、2℃～8℃（36° F～46° F）または 25℃（77° F）を超えない室温で最長 4 時間保存可能である。

・直射日光を避けること。

・溶解後 4 時間以内に薬液を使用しなかった場合は廃棄すること。

・溶解後に、混濁や浮遊物がみられる場合は本剤を使用しないこと。

・使用しない場合は本剤を廃棄すること。

１７． 患者カウンセリング情報

患者への助言：

・FDA 承認の患者用指示（患者用製品情報および使用説明書）を確認すること。

・過敏症反応が発現した場合は本剤を中止し、反応の重症度に応じて、担当医に連絡するか、救急医療を受診すること。過敏症反応の初期症状には、蕁麻疹、そう痒、顔面腫脹、胸部圧迫感、喘鳴がある［「警告および使用上の注意」(5.1)参照］。

・第 VIII 因子補充療法への臨床的な反応が不良な場合は、インヒビターが発現している可能性があるため、担当医に連絡するか血友病専門の医療機関を受診して、追加の治療や評価を受けること［「警告および使用上の注意」(5.2)参照］。

・本剤の投与後に副作用または何らかの問題があった場合は担当医に報告すること。

製造：
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany
開発:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000
US License No. 2009

販売：
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial®は、West Pharmaceuticals Services, Inc.の子会社であるMedimop Medical Projects, Ltd.の登録商標である。

1.6.2.2.　欧州添付文書（原文）

欧州における添付文書（原文及び和訳）を次ページ以降に添付した。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AFSTYLA 250 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 500 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 1000 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 1500 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 2000 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 2500 IU powder and solvent for solution for injection

AFSTYLA 3000 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

AFSTYLA 250 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 250 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 100 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 500 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 200 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 1000 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 400 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 1500 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). When reconstituted with 5 ml water for injections the solution contains 300 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 2000 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). When reconstituted with 5 ml water for injections the solution contains 400 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 2500 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). When reconstituted with 5 ml water for injections the solution contains 500 IU/ml of rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 3000 IU recombinant, single-chain coagulation factor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). When reconstituted with 5 ml water for injections the solution contains 600 IU/ml of rVIII-SingleChain.

The potency (IU) is determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay. The specific activity of AFSTYLA is 7400 - 16000 IU/mg protein.

AFSTYLA is a single-chain recombinant human factor VIII produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells. It is a construct where most of the B-domain occurring in wild-type, full-length factor VIII and 4 amino acids of the adjacent acidic a3 domain were removed (amino acids 765 to 1652 of full-length factor VIII).

The newly formed linkage of the heavy and light chain of factor VIII introduces a new N-glycosylation site. As the furin cleavage site present in wild type factor VIII between the B-domain and the a3 domain was removed, AFSTYLA is expressed as a single-chain factor VIII molecule.

Excipient with known effect:

AFSTYLA 250, 500 and 1000 IU (2.5 ml solvent)
Each vial contains 17.5 mg (0.76 mmol) of sodium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 and 3000 IU (5 ml solvent)
Each vial contains 35 mg (1.52 mmol) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.
White or slightly yellow powder or friable mass and clear, colourless solvent for solution for injection.

pH: 6.6 - 7.3

Osmolality: 500 - 600 mOsm/kg

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).

AFSTYLA can be used for all age groups.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia.

Previously untreated patients
The safety and efficacy of AFSTYLA in previously untreated patients have not been established.
No data are available.

Treatment monitoring
During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated injections. Individual patients may vary in their responses to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable.

When using an *in vitro* thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Also there can be significant discrepancies between assay results obtained by aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay according to Ph. Eur. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

Plasma factor VIII activity in patients receiving AFSTYLA using either the chromogenic assay or the one-stage clotting assay should be monitored to guide the dose administered and the frequency of repeat injections. The chromogenic assay result most accurately reflects the clinical hemostatic potential of AFSTYLA and is preferred. The one-stage clotting assay result underestimates the factor VIII activity level compared to the chromogenic assay result by approximately 45%. If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's factor VIII activity level.

Posology
The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or preferably in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).

One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

Potency assignment is determined using a chromogenic substrate assay.
Plasma factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one-stage clotting assay.

On demand treatment
The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula:

Dose (IU) = body weight (kg) x Desired factor VIII rise (IU/dl or % of normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dl)

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) within the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage / Type of surgical procedure	**Factor VIII level required (%) (IU/dl)**	**Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)**
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 - 40	Repeat injection every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 - 60	Repeat injection every 12 to 24 hours for 3-4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life threatening haemorrhages	60 - 100	Repeat injection every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor surgery including tooth extraction	30 - 60	Inject every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80 - 100 (pre- and postoperative)	Repeat injection every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl).

Prophylaxis
The recommended starting regimen is 20 to 50 IU/kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. The regimen may be adjusted based on patient response.

Paediatric population
The recommended starting regimen in children (0 to <12 years of age) is 30 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. More frequent or higher doses may be required in children <12 years of age to account for the higher clearance in this age group.

For adolescents of 12 years of age and above, the dose recommendations are the same as for adults (please refer to section 5.2).

Elderly
Clinical studies of AFSTYLA did not include subjects over 65 years of age.

Method of administration
Intravenous use.

The reconstituted preparation should be injected slowly at a rate comfortable for the patient at a maximum injection rate of 10 ml/min.
For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known allergic reaction to hamster proteins.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Allergic type hypersensitivity reactions are possible with AFSTYLA. The product contains traces of hamster proteins. If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the medicinal product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis.

For patients with previous hypersensitivity reactions appropriate pre-medication may be considered.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Inhibitors
The formation of neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A. These inhibitors are usually IgG immunoglobulins directed against the factor VIII procoagulant activity, which are quantified in Bethesda Units (BU) per ml of plasma using the modified assay. The risk of developing inhibitors is correlated to the exposure to factor VIII, this risk being highest within the first 20 exposure days. Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days.

Cases of recurrent inhibitor (low titre) have been observed after switching from one factor VIII product to another in previously treated patients with more than 100 exposure days who have a previous history of inhibitor development. Therefore, it is recommended to monitor all patients carefully for inhibitor occurrence following any product switch.

In general, all patients treated with coagulation factor VIII products should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, testing for factor VIII inhibitor presence should be performed. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. Management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of haemophilia and factor VIII inhibitors.

Monitoring laboratory tests
If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's factor VIII activity level (see section 4.2).

Cardiovascular events
In patients with existing cardiovascular risk factors, substitution therapy with factor VIII may increase the cardiovascular risk.

Catheter-related complications
If a central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteraemia and catheter site thrombosis should be considered.

Sodium content
This medicine contains up to 7 mg (0.3 mmol) sodium per ml after reconstitution. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Record of use
It is strongly recommended that every time that AFSTYLA is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

Paediatric population
The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of human coagulation factor VIII products with other medicinal products have been reported.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

AFSTYLA has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely with the use of factor VIII products and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock).

Patients with haemophilia A may develop neutralizing antibodies (inhibitors) to factor VIII. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Tabulated list of adverse reactions
The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). The frequencies in the table below were observed in completed clinical studies in previously treated patients with severe haemophilia A.

Frequencies have been evaluated on a per patient basis according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA System Organ Class	**Adverse reaction**	**Frequency**
Immune system disorders	Hypersensitivity	common
Nervous system disorders	Dizziness	common
	Paraesthesia	common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	common
	Erythema	uncommon
	Pruritus	uncommon
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	common
	Injection site pain	uncommon
	Chills	uncommon
	Feeling hot	uncommon

Paediatric population
No age-specific differences in adverse reactions were observed between paediatric and adult subjects.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In a completed clinical trial a patient who received more than double the prescribed dose of AFSTYLA experienced dizziness, feeling hot, and itching not considered related to AFSTYLA but more plausibly attributed to co-administration of an analgesic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics: Blood coagulation factor VIII.
ATC code: B02BD02

Mechanism of Action

AFSTYLA (INN: lonoctocog alfa) is a recombinant human protein that replaces the missing coagulation factor VIII needed for effective hemostasis. AFSTYLA is a single polypeptide chain with a truncated B-domain that allows for a covalent bridge to link the factor VIII heavy and light chains. AFSTYLA has demonstrated a higher VWF affinity relative to full-length rFVIII. VWF stabilizes factor VIII and protects it from degradation. Activated AFSTYLA has an amino acid sequence identical to endogenous FVIIIa.

Pharmacodynamic effects
The factor VIII/von Willebrand factor complex consists of two molecules (factor VIII and von Willebrand factor) with different physiological functions. When infused into a haemophiliac patient, factor VIII binds to von Willebrand factor in the patient's circulation. Activated factor VIII acts as a cofactor for activated factor IX, accelerating the conversion of factor X to activated factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed.
Haemophilia A is an x-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor VIII and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor VIII are increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Clinical efficacy and safety

Adult and adolescent population 12 - 65 years of age
Study 1001 determined the efficacy and safety in the prevention of bleeding events in prophylaxis, hemostatic efficacy in the control of bleeding events and during perioperative management. The study enrolled 175 previously treated patients (12 to 65 years of age) with severe haemophilia A (1 subject >60 years of age was enrolled) who accumulated a total of 14,306 EDs with rVIII-SingleChain. No patient developed an inhibitor or experienced an anaphylactic reaction.

Prophylaxis: 146 subjects were assigned to a prophylaxis regimen (median ABR, 1.14 (interquartile range: 0.0, 4.2)), 79 (54%) were assigned a 3-times per week regimen and 47 (32%) a 2-times per week regimen. Patients on prophylaxis 2- and 3-times per week were assigned median doses of 35 and 30 IU/kg per injection respectively with a median annual consumption across all prophylaxis regimens of 4,283 IU/kg year.

Treatment of bleeding: Of the 848 bleeding events observed during Study 1001, 93.5% were controlled with 2 or fewer injections. The median dose to treat a bleeding episode was 34.7 IU/kg.

Perioperative management (surgical prophylaxis): A total of 16 major surgical procedures were performed and assessed in 13 subjects in Study 1001. Hemostatic efficacy of rVIII-SingleChain in surgical prophylaxis was rated as excellent or good in all surgeries. No paediatric subjects <18 years of age were included in the surgery population.

Paediatric population <12 years of age
Study 3002 enrolled a total of 84 previously treated patients <12 years of age (35 <6 years of age and 49 6 to <12 years of age). The study participants accumulated a total of 5,239 EDs with rVIII-SingleChain. No patient developed an inhibitor or experienced an anaphylactic reaction.

Individualised prophylaxis: Of the 81 patients on prophylaxis (median ABR 3.69 (interquartile range: 0.00, 7.20)), 43 (53%) were assigned to a 2-times weekly regimen and 25 (31%) to a 3-times per week regimen. Patients on prophylaxis 2- and 3-times per week were assigned median doses of 35 and 32 IU/kg per injection respectively with a median annual consumption across all prophylaxis regimens of 4,109 IU/kg year.

Treatment of bleeding: Of the 347 bleeding events observed during Study 3002, 95.7%were controlled with 2 or fewer injections. The median dose used to treat a bleeding event was 27.6 IU/kg

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with AFSTYLA in the treatment of hereditary factor VIII deficiency in previously untreated paediatric patients (PUPs) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult population
The pharmacokinetics (PK) of AFSTYLA was evaluated in 81 previously treated adult subjects who had been diagnosed with severe haemophilia A with <1% factor VIII and with age from 18-60 years old, following an intravenous injection of 50 IU/kg.
The PK parameters were based on plasma factor VIII activity measured by the chromogenic substrate assay (for discrepancy in the factor VIII activity determined with one-stage clotting assay, please see section 4.2).The PK profile obtained 3 to 6 months after the initial PK assessment was comparable with the PK profile obtained after the first dose.

Pharmacokinetic Parameters following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Substrate Assay:

PK Parameters	**rVIII-SingleChain 50 IU/kg (N=81) Mean (CV%) Median (Min,Max)**
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2.00 (20.8) 1.99 (0.868, 2.90)
C_{max} (IU/dl)	106 (18.1) 106 (62.4, 151)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dl)	1960 (33.1) 1910 (932, 4090)
$t_{1/2}$ (h)	14.2 (26.0) 13.7 (7.54, 23.9)
MRT (h)	20.4 (25.8) 20.2 (10.8, 35.1)
CL (ml/h/kg)	2.90 (34.4) 2.67 (1.26, 5.79)
V_{ss} (ml/kg)	55.2 (20.8) 53.2 (32.4, 99.6)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection; C_{max} = maximum concentration, $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the factor VIII activity time curve extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance with N = 80; V_{ss} = body weight adjusted volume of distribution at steady-state. IR and C_{max} were baseline corrected while the remaining parameters were not baseline corrected with N = 81.

Paediatric population

The pharmacokinetics (PK) of AFSTYLA were evaluated in 10 previously treated adolescents (12 to <18 years of age) and 39 previously treated children (0 to <12 years of age) following an intravenous injection of a single dose of 50 IU/kg. All patients had been diagnosed with severe haemophilia A with <1% factor VIII.

The PK parameters were based on plasma factor VIII activity measured by the chromogenic substrate assay (for discrepancy in the factor VIII activity determined with one-stage clotting assay, please see Section 4.2).

Comparison of Pharmacokinetic Parameters by Age Category following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Assay:

PK Parameters	**0 to <6 years (N=20) Mean (CV%) Median (Min,Max)**	**6 to <12 years (N=19) Mean (CV%) Median (Min,Max)**	**12 to <18 years (N=10) Mean (CV%) Median (Min,Max)**
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1.60 (21.1) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.92, 2.35)	1.69 (24.8) 1.76 (0.88, 2.44)
C_{max} (IU/dl)	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	89.7 (24.8) 92.4 (45.5, 131)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dl)	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1540 (36.5) 1520 (683, 2380)
$t_{1/2}$ (h)	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	14.3 (33.3) 13.5 (6.32, 23.8)
MRT (h)	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	20.0 (32.2) 18.6 (9.17, 31.7)
CL (ml/h/kg)	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	3.80 (46.9) 3.31 (2.10, 7.32)
V_{ss} (ml/kg)	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	68.5 (29.9) 62.0 (45.9, 121)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection for subjects 12 to < 18 years and at 60 minutes after injection for subjects 1 to < 12 years; C_{max} = maximum concentration, AUC = area under the factor VIII activity time

curve extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; V_{ss} = body weight adjusted volume of distribution at steady-state. IR and C_{max} were baseline corrected while the remaining parameters were not baseline corrected.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity studies, local tolerability and thrombogenicity assessments.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:
L-Histidine, Polysorbate 80, Calcium chloride dihydrate, Sodium chloride, Sucrose

Solvent:
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products or solvents except those mentioned in sections 2 and 6.5.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution the chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at room temperature (below 25 °C). From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are in the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).

Do not freeze. Keep vials in the outer carton in order to protect from light.

AFSTYLA may be stored at room temperature, not to exceed 25 °C, for a single period of up to 3 months, within the expiration date printed on the carton and vial labels. Once the product has been taken out of the refrigerator, the product must not be returned to the refrigerator. Please record the beginning of storage at room temperature on the product carton.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

AFSTYLA 250 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (250 IU) in a 6 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), an orange disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 500 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (500 IU) in a 6 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a blue disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (1000 IU) in a 6 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a green disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 1500 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (1500 IU) in a 10 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a turquoise disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (2000 IU) in a 10 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a purple disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 2500 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (2500 IU) in a 10 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a light grey disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

AFSTYLA 3000 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (3000 IU) in a 10 ml vial (type I glass) with a stopper (rubber), a yellow disc (plastic), and a green striped cap (aluminium).
5 ml of solvent in a vial (type I glass) with a stopper (rubber), a disc (plastic), and a cap (aluminium).

Presentation
One pack with 250, 500 or 1000 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non- sterile plaster

One pack with 1500, 2000, 2500 or 3000 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 10 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs

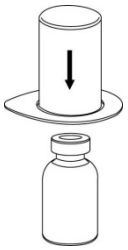
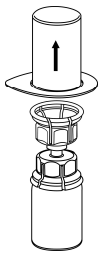
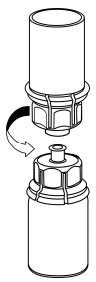
1 non- sterile plaster

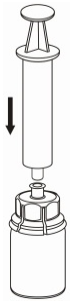
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

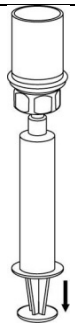
General instructions
- The solution should be almost colourless, clear or slightly opalescent. After filtering/withdrawal (see below) the reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Do not use visibly cloudy solutions or solutions still containing flakes or particles.
- Reconstitution and withdrawal must be carried out under aseptic conditions.

Reconstitution and administration
Bring the solvent to room temperature. Ensure powder and solvent vial flip caps are removed and the stoppers are treated with an antiseptic solution and allowed to dry prior to opening the Mix2Vial (device pack).

 1	1. Open the Mix2Vial by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!
 2	2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the **blue** adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.
 3	3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.
 4	4. Place the **powder vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the powder vial stopper. The solvent will automatically flow into the powder vial.
 5	5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully counterclockwise into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.

 6	6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.
 7	7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.

Withdrawal and application

 8	8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.
 9	9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

For injection of AFSTYLA the provided administration sets are recommended to be used because treatment failure can occur as a consequence of factor VIII adsorption to the internal surface of some injection equipment.

Care should be taken that no blood enters the syringe filled with product, as there is a risk that the blood could coagulate in the syringe and fibrin clots could therefore be administered to the patient.

The AFSTYLA solution must not be diluted.

The reconstituted solution should be administered by a separate injection/infusion line by slow intravenous injection, at a rate comfortable to the patient, up to a maximum of 10 ml/min.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)

EU/1/16/1158/001
EU/1/16/1158/002
EU/1/16/1158/003
EU/1/16/1158/004
EU/1/16/1158/005
EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION

Date of first authorisation: 01/2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

01/2017

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

別添 I

欧州製品概要

▼本医薬品は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に確認することが可能となる。医療従事者には副作用が疑われるものすべてを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

AFSTYLA 250 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 500 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 1000 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 1500 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 2000 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 2500 IU 注射用粉末および溶解液

AFSTYLA 3000 IU 注射用粉末および溶解液

2. 成分および含量

AFSTYLA 250 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 250 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 100 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 500 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 500 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 200 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 1000 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 1000 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 400 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 1500 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 1500 IU 含有する。注射用水 5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 300 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 2000 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 2000 IU 含有する。注射用水 5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 400 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 2500 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 2500 IU 含有する。注射用水 5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 500 IU/mL を含有する。

AFSTYLA 3000 IU 注射用粉末および溶解液
1 バイアル中に遺伝子組換え単鎖凝固第 VIII 因子（rVIII-SingleChain, INN=lonoctocog alfa）を表示量 3000 IU 含有する。注射用水 5 mL で溶解後、溶液は 1mL あたり rVIII-SingleChain 600 IU/mL を含有する。

力価（IU）は欧州薬局方の発色合成基質法を用いて測定する。本剤の比活性はタンパク質 1mg あたり 7400～16000 IU である。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生された遺伝子組換えヒト第 VIII 因子単鎖製剤である。野生型完全長の第 VIII 因子上にある B ドメインの大半および隣接する酸性アミノ酸 a3 ドメインの 4 アミノ酸が除去された構造である（完全長第 VIII 因子のアミノ酸 765～1652）。

第 VIII 因子の重鎖と軽鎖の結合が新規に形成され、これが新たな N－グリコシル化部位をもたらす。B ドメインと a3 ドメインの間の野生型第 VIII 因子上にあるフェーリン切断部位が除去されるため、本剤は第 VIII 因子の単鎖分子として表現される。

既知の作用を有する添加物：

AFSTYLA 250、500、1000 IU（溶解液 2.5 mL）
1 バイアル中にナトリウム 17.5 mg（0.76 mmol）を含有する。

AFSTYLA 1500、2000、2500、3000 IU（溶解液 5 mL）
1 バイアル中にナトリウム 35 mg（1.52 mmol）を含有する。

添加物一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

注射用粉末および溶解液。
白色ないし微黄色の粉末または塊および無色透明の注射用溶解液

pH：6.6～7.3

浸透圧：500～600 mOsm/kg

4 臨床的特性

4.1 適応症

血友病 A（先天性第 XIII 因子欠乏症）患者における出血の治療および予防

本剤は全ての年齢層に適用可能である。

4.2 用法・用量

血友病の治療経験をもつ医師の監督下で治療を行うこと。

治療歴のない患者
本剤の安全性および有効性は治療歴のない患者では確立されていない。
利用可能なデータが存在しない。

治療モニタリング
治療中は第 VIII 因子レベルを適切に測定して用量および反復投与の頻度の指針とすることを推奨する。第 VIII 因子に対する応答は個々の患者によって異なり、半減期および回収率も様々であると考えられる。体重に基づく用量は、低体重または過体重の患者では調整を要する可能性がある。特に大規模な外科的処置時には、凝固解析（血漿中第 VIII 因子活性）を用いた補充療法の詳細なモニタリングが不可欠である。

患者の血液サンプル中の第 VIII 因子活性を測定する際に *in vitro* でのトロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法を用いる場合には、aPTT 試薬の種類および検査で用いる参照基準の双方により結果が著しく影響を受ける可能性がある。また、aPTT に基づく凝固一段法と欧州薬局方に準じた発色合成基質法で得た結果の間には重大な差異が生じることがある。このことは、検査室および／または検査に用いる試薬を変更した際に特に重要である。

本剤の投与を受けている患者の血漿中第 VIII 因子活性は、発色合成基質法または凝固一段法を用いてモニタリングし、用量および反復投与の頻度の指針とする。発色合成基質法の結果が本剤の臨床的な止血作用を最も正確に反映するため、より推奨される。凝固一段法の結果は、発色合成基質法に比べて第 VIII 因子活性レベルが約 45%過小評価される。凝固一段法を用いる場合には、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。

用量
補充療法の用量および期間は第 VIII 因子欠乏症の重症度、出血の部位および範囲、ならびに患者の臨床状態により異なる。

第 VIII 因子の投与単位数は、第 VIII 因子製剤に関する最新の WHO の基準に従い国際単位（IU）で表記する。血漿中の第 VIII 因子活性は、正常ヒト血漿に対するパーセンテージまたは血漿中第 VIII 因子の国際基準に対する IU のいずれかで表記する。

第 VIII 因子活性 1 IU は、正常ヒト血漿 1 mL 中の第 VIII 因子量に相当する。

力価は、発色合成基質法を用いて測定する。
血漿中の第 VIII 因子レベルは、発色合成基質法または凝固一段法のいずれかを用いてモニタリングすることができる。

オンデマンド療法
第 VIII 因子の必要量は、体重 1kg あたり 1 国際単位（IU）の第 VIII 因子によって、血漿中の第 VIII 因子活性が 2 IU/dL 上昇するという経験的知見に基づいて算出する。必要量は以下の式を用いて決定する。

用量（IU）=体重（kg）×目標とする第 VIII 因子上昇値（IU/dL または正常値の%）x 0.5［(IU/kg)/(IU/dL)］

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。

以下に示す出血性イベントでは、該当期間中の第 VIII 因子活性が下表に示す血漿活性レベル（正常値の%または IU/dL）を下回ってはならない。以下の表を、出血性エピソードおよび手術中の投与量の指針として用いることができる。

出血の程度／ 手術の種類	**必要な第 VIII 因子レベル（%）（IU/dL）**	**投与頻度（時間）／ 治療期間（日）**
出血		
初期の出血性関節症、筋肉内出血、または口腔内出血	20～40	12～24 時間ごとに反復投与。疼痛で示される出血性エピソードが消失するまでまたは治癒するまで 1 日以上。
より広範な出血性関節症、筋肉内出血、または血腫	30～60	12～24 時間ごとに反復投与。疼痛および急性障害が消失するまで 3～4 日間。
生命を脅かす出血	60～100	出血症状が消失するまで 8～24 時間ごとに反復投与。
手術		
抜歯などの小手術	30～60	治癒するまで 24 時間ごとに 1 日以上反復投与。
大手術	80～100 （手術前後）	創傷が十分に治癒するまで 8～24 時間ごとに反復投与。その後さらに 7 日間以上治療を続け、第 VIII 因子活性を 30%～60%（IU/dL）に維持する。

定期補充療法
推奨される本剤の開始レジメンは、20～50 IU/kg の週 2～3 回投与である。患者の応答によってレジメンを調節してもよい。

小児患者
小児（0～12 歳未満）に対する本剤の推奨開始レジメンは、30～50 IU/kg の週 2～3 回投与である。12 歳未満の小児ではクリアランスが高いため、本年齢層では高頻度または高用量の投与を要することがある。

12 歳以上の青年に対する推奨用量は成人と同様である（5.2 項参照）。

高齢者
本剤の臨床試験には 65 歳超の被験者は含まれていなかった。

用法
静脈内投与。

溶解した製剤は患者にとって快適な投与速度で緩徐に注射すること。最大投与速度は 10 mL/分である。
投与前の本剤の溶解方法については 6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

有効成分または 6.1 項に記載する添加物に対する過敏症。

ハムスタータンパク質に対するアレルギー反応の既往。

4.4　特別な警告および使用上の注意

過敏症
本剤で、アレルギー型の過敏症反応が生じる可能性がある。本剤には微量のハムスタータンパク質が含まれている。過敏症症状が生じた場合には、患者は直ちに医薬品の使用を中止して医師の診察を受けることを推奨する。患者には、蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなど、過敏症反応の初期症状について知らせておくこと。

過敏症反応の既往歴がある患者には、適切な前投薬を検討すること。

ショックが生じた場合には、ショックに対する標準的な治療を行うこと。

インヒビター
第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）の発生は、血友病 A 患者の管理の際に生じる既知の合併症である。インヒビターは通常第 VIII 因子の凝固促進活性に対して働く IgG 免疫グロブリンであり、ベセスダ法を用いて血漿 1 mL あたりのベセスダ単位で定量する。インヒビターを発現するリスクと第 VIII 因子への曝露との間には相関関係があり、最初の投与後 20 日間のリスクが最も高い。まれに最初の投与後 100 日以降にインヒビターが発現することがある。

曝露期間が 100 日を超える治療歴がある患者で、インヒビターが発現したことのある患者では、第 VIII 因子製剤の切替後にインヒビターが再出現（低力価）する症例が認められている。このため、製剤切替後にはインヒビターが発現していないかどうかすべての患者を慎重にモニタリングすることを推奨する。

通常、凝固第 VIII 因子製剤の投与を受けている患者に対しては、適切な臨床的観察および臨床検査を行いインヒビター発現の有無を慎重にモニタリングすること。血漿中の第 VIII 因子活性レベルが予期した値に達しない場合、または適切な用量で出血が管理されない場合には、第 VIII 因子インヒビターの有無について検査を行うこと。インヒビターが高値である患者では、第 VIII 因子による治療は有効でない可能性があるため、別の治療オプションを検討すること。このような患者は、血友病および第 VIII 因子インヒビターの治療経験をもつ医師の指示の下で管理すること。

臨床検査モニタリング
凝固一段法を用いる場合には、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（4.2 項参照）。

心血管イベント
心血管系のリスク因子を有する患者では、第 VIII 因子を用いた補充療法により心血管系のリスクが高まるおそれがある。

カテーテル関連合併症
中心静脈アクセスデバイス（CVAD）を要する場合には、局所感染症、菌血症、およびカテーテル留置部位血栓症などの CVAD 関連合併症のリスクを考慮すること。

ナトリウム含量
溶解後の本医薬品は、1 mL あたり最大 7 mg（0.3 mmol）のナトリウムを含有する。ナトリウムを制限する食事療法を行っている患者では考慮すること。

投与記録
本剤を患者に投与する際には、患者と本剤のバッチが紐付けられるよう、製剤の名称とバッチ番号を毎回記録することを強く推奨する。

小児患者
記載した警告および注意事項は成人と小児の双方に適用される。

4.5 薬物相互作用および他の相互作用

ヒト凝固第 VIII 因子製剤とその他の医薬品との相互作用は報告されていない。

4.6 生殖能、妊娠および授乳

第 VIII 因子を用いた動物生殖試験は実施されていない。女性では血友病 A の発症がまれであるため、妊娠中および授乳中の第 VIII 因子の使用に関する知見は得られていない。このため、妊娠中および授乳中には、明らかに必要である場合にのみ第 VIII 因子製剤を使用すること。

4.7 運転能力および機械操作能力への影響

本剤は運転能力および機械操作能力に影響を及ぼさない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要
第 VIII 因子製剤の使用に伴い、まれに過敏症またはアレルギー反応（血管浮腫、注射部位灼熱感および注射部位刺痛感、悪寒、潮紅、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐、喘鳴など）が認められており、一部症例では重症なアナフィラキシー（ショックを含む）に進行するおそれがある。

血友病 A 患者では第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）が発現することがある。インヒビターが発現すると、臨床反応が不十分となる。このような場合には、専門の血友病治療センターに連絡することを推奨する。

副作用一覧表
以下に示す表は、MedDRA 器官別大分類（SOC および基本語）に従っている。以下の表に示す頻度は､治療歴のある重症な血友病 A 患者を対象とした完了済の臨床試験で認められた頻度である。

頻度は患者ごとに以下に従って評価した：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）、極めてまれ（1/10000 未満）、不明（利用可能なデータからは算出不能）。

MedDRA 器官別大分類	**副作用**	**頻度**
免疫系障害	過敏症	高頻度
神経系障害	浮動性めまい	高頻度
	錯感覚	高頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹	高頻度
	紅斑	低頻度
	そう痒症	低頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	高頻度
	注射部位疼痛	低頻度
	悪寒	低頻度
	熱感	低頻度

小児患者
小児被験者と成人被験者では、副作用に年齢特異的な差異は認められなかった。

副作用が疑われる事象の報告
医薬品承認取得後に副作用の疑いがある事象を報告することは重要であり、これによって医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、副作用の疑いがあるいかなる事象も別添 V に示す各国の報告制度を通じて報告するよう求められる。

4.9 過量投与
完了済の臨床試験では、本剤の処方用量の 2 倍超を投与された患者で、浮動性めまい、熱感、およびそう痒が発現した。いずれも鎮痛剤の併用が原因である可能性が高く、本剤に関連なしと判断された。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：止血薬：血液凝固第 VIII 因子

ATC コード：B02BD02

作用機序

本剤（INN: lonoctocog alfa）は、欠損した凝固第 VIII 因子（効果的な止血に必要）を補充する遺伝子組換えタンパク質である。本剤は、切断された B ドメインを持つ単鎖ポリペプチドで、第 VIII 因子の重鎖と軽鎖は共有結合で架橋されている。本剤は、完全長の rFVIII よりも高い VWF 親和性を示した。VWF は第 VIII 因子を安定化させ、分解を防ぐ。活性化した本剤は、内因性 FVIIIa と同一のアミノ酸配列を持つ。

薬力学的作用
第 VIII 因子／フォン・ヴィレブランド因子複合体は、生理的機能の異なる 2 つの分子（第 VIII 因子およびフォン・ヴィレブランド因子）で構成される。血友病患者に注入すると、第 VIII 因子は患者の血液循環中でフォン・ヴィレブランド因子に結合する。活性化第 VIII 因子は、活性化第 IX 因子の補助因子として作用し、第 X 因子の活性化第 X 因子への変換を加速させる。活性化第 X 因子はプロトロンビンをトロンビンに変換する。トロンビンはその後フィブリノゲンをフィブリンに変換し、その結果血栓が形成される。
血友病 A は、第 VIII 因子レベルの低下が原因で血液凝固に障害が起こる X 連鎖性の遺伝疾患であり、自然発症的に、あるいは偶発的または外科的な外傷の結果として、関節、筋肉または内臓器官での多量出血に至る。補充療法によって血漿中の第 VIII 因子レベルを上昇させて因子の欠乏を一時的に補正し、出血傾向を是正することが可能となる。

臨床的有効性および安全性

12～65 歳の成人および青年
1001 試験では、定期補充療法による出血性イベント予防の有効性および安全性、出血性イベントのコントロールおよび手術前後の出血管理における止血の有効性を検討した。本試験には治療歴のある重症な血友病 A 患者（12～65 歳）175 人が参加した（60 歳超の被験者 1 名が参加）。rVIII-SingleChain の合計投与日数は 14,306 日であった。インヒビターおよびアナフィラキシー反応を発現した患者はいなかった。

*定期補充療法：*定期補充療法に割り付けられた被験者は 146 人（年間出血回数の中央値：1.14［四分位範囲：0.0, 4.2］）であり、週 3 回のレジメンに割り付けられた被験者は 79 人（54%）、週 2 回のレジメンに割り付けられた被験者は 47 人（32%）であった。週 2 回および週 3 回投与の患者に割り当てられた投与回ごとの用量の中央値はそれぞれ 35 IU/kg および 30 IU/kg であり、年間消費量の中央値は定期補充療法全体で 4,283 IU/kg であった。

*出血治療：*1001 試験でみられた 848 回の出血性イベントのうち、93.5%が 2 回以下の投与で管理された。出血性エピソードの治療に用いた投与量の中央値は 34.7 IU/kg であった。

*周術期管理（外科手術時の補充療法）：*1001 試験では、13 人の被験者を対象に計 16 件の大手術を実施し評価した。周術期予防療法における rVIII-SingleChain の止血の有効性は、全手術で優良または良好と評価された。18 歳未満の小児被験者は、外科手術対象集団には含まれなかった。

12 歳未満の小児患者
3002 試験には、治療歴のある 12 歳未満（6 歳未満が 35 人、6 歳以上 12 歳未満が 49 人）の患者計 84 人が参加した。本試験参加者の rVIII-SingleChain の合計投与日数は 5,239 日であった。インヒビターおよびアナフィラキシー反応を発現した患者はいなかった。

*定期補充療法：*定期補充療法を受けた患者 81 人（年間出血回数の中央値：3.69［四分位範囲：0.00, 7.20］）のうち、43 人（53%）を週 2 回、25 人（31%）を週 3 回の投与レジメンに割り付けた。週 2 回および週 3 回投与の患者に割り当てられた投与回ごとの用量の中央値はそれぞれ 35 IU/kg および 32 IU/kg であり、年間消費量の中央値は定期補充療法全体で 4,109 IU/kg であった。

*出血治療：*3002 試験でみられた 347 回の出血性イベントのうち、95.7%が 2 回以下の投与で管理された。出血性イベントの治療に用いた投与量の中央値は 27.6 IU/kg であった。

小児患者
欧州医薬品庁は、治療歴のない小児患者（PUP）を対象とした遺伝性第 VIII 因子欠乏症の治療に本剤を用いた試験の結果提出義務を保留とした（小児における使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態特性

成人患者
本剤の薬物動態（PK）は、重症な血友病 A と診断された治療歴のある被験者で、第 VIII 因子が 1%未満かつ 18～60 歳の被験者 81 名を対象として、50 IU/kg の静注後に評価した。
PK パラメータは、発色合成基質法で測定した血漿中第 VIII 因子活性から求めた（凝固一段法で得た第 VIII 因子活性との差異については 4.2 項を参照）。初回 PK 評価の 3～6 カ月後に取得した PK プロファイルは、初回投与後に取得した PK プロファイルと同等であった。

本剤 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメーター発色合成基質法：

PK パラメータ	**rVIII-SingleChain 50 IU/kg (N=81) 平均（CV%） 中央値（最小値、最大値）**
IR (IU/dL)/(IU/kg)	2.00 (20.8) 1.99 (0.868, 2.90)
C_{max} (IU/dL)	106 (18.1) 106 (62.4, 151)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1960 (33.1) 1910 (932, 4090)
$t_{1/2}$ (h)	14.2 (26.0) 13.7 (7.54, 23.9)
MRT (h)	20.4 (25.8) 20.2 (10.8, 35.1)
CL (mL/h/kg)	2.90 (34.4) 2.67 (1.26, 5.79)
V_{ss} (mL/kg)	55.2 (20.8) 53.2 (32.4, 99.6)

IR = 投与 30 分後に記録された補正回収率、C_{max} = 最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$ = 無限時間まで外挿した第 VIII 因子活性時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重調整クリアランス（N = 80）、V_{ss} = 定常状態での体重調整分布容積。IR および C_{max} はでベースライン補正を行ったが、その他のパラメータについてはベースライン補正を行わなかった（N = 81）。

小児患者

本剤の薬物動態（PK）を、治療歴のある青年（12 歳以上 18 歳未満）10 人および治療歴のある小児（0 歳以上 12 歳未満）39 人を対象として、単一用量 50 IU/kg の静注後に評価した。全患者が、第 VIII 因子が 1%未満の重症な血友病 A と診断されていた。

PK パラメータは、発色合成基質法で測定した血漿中第 VIII 因子活性から求めた（凝固一段法で得た第 VIII 因子活性との差異については 4.2 項を参照）。

本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢カテゴリーごとの薬物動態パラメータの比較ー発色合成基質法：

PK パラメータ	**0 歳以上 6 歳未満 （N=20） 平均（CV%） 中央値（最小値、最大値）**	**6 歳以上 12 歳未満 (N=19) 平均（CV%） 中央値（最小値、最大値）**	**12 歳以上 18 歳未満 (N=10) 平均（CV%） 中央値（最小値、最大値）**
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.92, 2.35)	1.69 (24.8) 1.76 (0.88, 2.44)
C_{max} (IU/dL)	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	89.7 (24.8) 92.4 (45.5, 131)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1540 (36.5) 1520 (683, 2380)
$t_{1/2}$ (h)	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	14.3 (33.3) 13.5 (6.32, 23.8)
MRT (h)	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	20.0 (32.2) 18.6 (9.17, 31.7)
CL (mL/h/kg)	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	3.80 (46.9) 3.31 (2.10, 7.32)
V_{ss} (mL/kg)	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	68.5 (29.9) 62.0 (45.9, 121)

IR = 12 歳以上 18 歳未満の被験者への投与 30 分後および 1 歳以上 12 歳未満の被験者への投与 60 分後に記録された補正回収率、C_{max} = 最高血漿中濃度、AUC = 無限時間まで外挿した第 VIII 因子活性時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重調整クリアランス、V_{ss} = 定常状態での体重調整分布容積。IR および C_{max} はベースライン補正を行ったが、その他のパラ

メータについてはベースライン補正を行わなかった。

5.3 非臨床安全性データ

標準的な安全性薬理試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、および血栓形成性試験の結果、非臨床データではヒトに対する特段の危険は認められていない。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

粉末：
L－ヒスチジン、ポリソルベート 80、塩化カルシウム二水和物、塩化ナトリウム、スクロース

溶解液：
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施していないため、本剤を他の医薬品または溶解液と混合してはならない。ただし、2 項および 6.5 項に記載されたものを除く。

6.3 使用期限

3 年

溶解後の化学的および物理的な使用時安定性は、室温（25°C 以下）で 48 時間確認されている。微生物学的観点から、本剤は速やかに使用すること。すぐに使用しない場合には、使用するまでの期間および保存条件は使用者の責任において採用すること。

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵庫内で保存すること（2°C～8°C）。

凍結させないこと。遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

本剤は、外箱とバイアルのラベルに記載された使用期限内であれば、25°C 以下の室温で最長 3 カ月保存可能である。一旦冷蔵庫から取り出したら、再び冷蔵庫に戻してはならない。製品の外箱に、室温で保存を開始した日時を記録しておくこと。

溶解後の本剤の保存条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質および内容

AFSTYLA 250 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、オレンジ色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 6 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（250 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 2.5 mL を含む。

AFSTYLA 500 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、青色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 6 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（500 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 2.5 mL を含む。

AFSTYLA 1000 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、緑色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 6 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（1000 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 2.5 mL を含む。

AFSTYLA 1500 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、青緑色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 10 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（1500 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 5 mL を含む。

AFSTYLA 2000 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、紫色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 10 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（2000 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 5 mL を含む。

AFSTYLA 2500 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、薄灰色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 10 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（2500 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 5 mL を含む。

AFSTYLA 3000 IU 注射用粉末および溶解液
栓（ゴム製）、黄色のキャップ（プラスチック製）、および緑色の縞模様のキャップ（アルミニウム製）が付いた 10 mL バイアル（I 型ガラス）に粉末（3000 IU）を含む。
栓（ゴム製）、キャップ（プラスチック製）、およびキャップ（アルミニウム製）が付いたバイアル（I 型ガラス）に溶解液 5 mL を含む。

包装形態
250、500、1000 IU セット 1 箱の内容：
粉末入りバイアル 1 本
注射用水 2.5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター付き溶解器 20/20 1 個
使い捨て 5 mL 注射器 1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個
非滅菌絆創膏 1 枚

1500、2000、2500、3000 IU セット 1 箱の内容：
粉末入りバイアル 1 本
注射用水 5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター付き溶解器 20/20 1 個
使い捨て 10 mL 注射器 1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個

非滅菌絆創膏 1 枚

一部の包装単位が市販されていない場合がある。

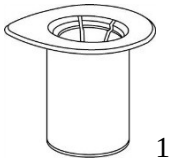
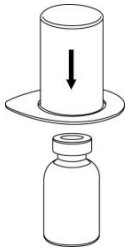
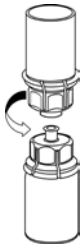
6.6　廃棄およびその他の取扱いに関する特別な注意

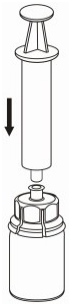
一般的注意

- 溶液はほぼ無色透明あるいはやや乳白色である。ろ過／注射器に吸引後（以下参照）の薬液は、投与前に微粒子および変色の有無について目視検査すること。
- 明らかに混濁している溶液あるいは薄片や粒子を含有する溶液は使用しないこと。
- 溶解および注射器への吸引は、無菌状態で行うこと。

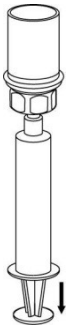
溶解および投与

溶解液を室温に戻す。粉末および溶解液が入ったバイアルのフィリップキャップを外し、栓を消毒液で拭いて Mix2Vial（溶解器セット）の開封前に乾燥させておく。

 1	1. Mix2Vial の蓋を剥がして開封する。Mix2Vial はブリスター包装から**取り出さない**こと。
 2	2. **溶解液バイアル**を水平の清潔な台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial をブリスター包装に入れたままの状態で取り、**青色側**アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓に**まっすぐ下向きに**刺し込む。
 3	3. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを**垂直に**引き上げ、Mix2Vial から慎重に取り外す。このとき、Mix2Vial を一緒に引き上げないよう注意する。
 4	4. **薬剤バイアル**を水平の固い台に置く。Mix2Vial を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、Mix2Vial の**透明側**アダプターの穿刺部を、薬剤バイアルのゴム栓に**まっすぐ下向きに**刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行する。
 5	5. 片手で Mix2Vial の薬剤バイアル側をつかみ、もう片方の手で Mix2Vial の溶解液バイアル側をつかんで、反時計回りに慎重に回し 2 つに分ける。溶解液バイアルは、Mix2Vial の青色アダプターを付けたまま廃棄する。

 6	6. 透明アダプターを付けたまま、薬剤バイアルを緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。
 7	7. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を Mix2Vial のルアーロックに時計回りに回しながら接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。

注射器への吸引および投与

 8	8. 注射器のプランジャーを押したまま全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。
 9	9. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で注射器をしっかりと握り、Mix2Vial の透明アダプター部分を反時計回りに回しながら、Mix2Vial を注射器から取り外す。

本剤の投与には、添付の投与セットを使用することが望ましい。一部の投与器具では、投与器具の内側表面に第 VIII 因子が吸着し、治療が失敗するおそれがある。

薬剤を吸引した注射器に血液が入ると、注射器内で血液が凝固してフィブリン凝塊を患者に投与するリスクがあるため、注射器内に血液が入らないよう注意すること。

本剤の薬液を希釈してはならない。

本剤は、個別の注射／静注ラインを用いて緩徐に静脈内投与すること。投与速度は、患者に快適な速度とすること（最大 10 mL/分）。

未使用の製剤または廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/16/1158/001
EU/1/16/1158/002
EU/1/16/1158/003
EU/1/16/1158/004
EU/1/16/1158/005
EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2017 年 1 月

10. 本文改訂日

2017 年 1 月

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧できる。

1.6.3. CCDS の原文

1.6.3.1.　CCDS（原文）

CCDS（原文）を次ページ以降に添付した。

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS (EDS/CORE/ENGLISH)

RECOMBINANT COAGULATION FACTOR VIII (rVIII)

[redacted]

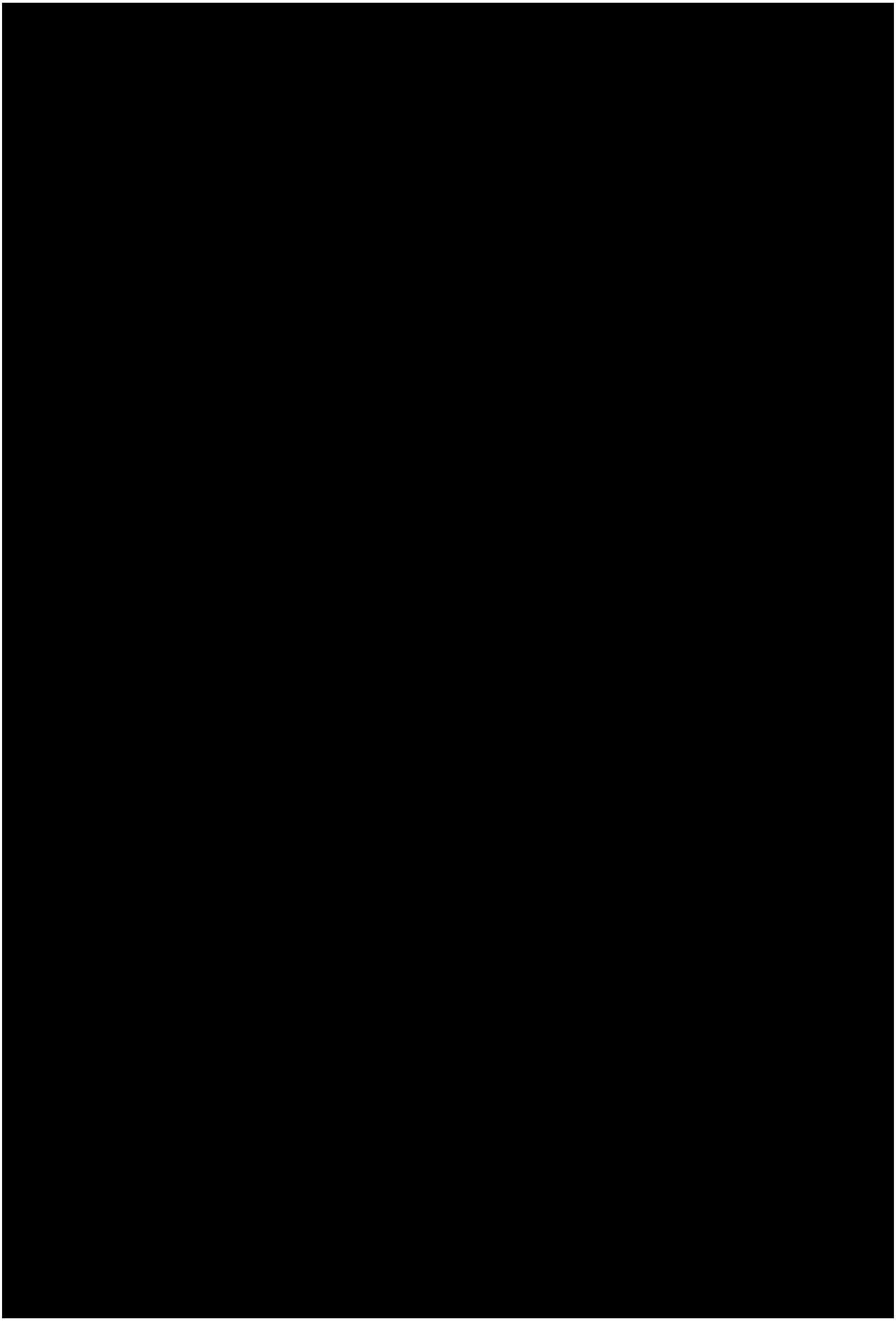
Revision date: **05-JUL-2017**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



エイフスチラ静注用

1.7　同種同効品一覧表

CSL ベーリング株式会社

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤
ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>エイフスチラ静注用 250／500／1000／1500／2000／2500／3000</td><td>アドベイト静注用 250／500／1000／1500／2000</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>CSL ベーリング株式会社</td><td>バクスアルタ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td></td><td>250、500、1000、2000 国際単位：2014 年 12 月 8 日（販売名変更による）
1500 国際単位：2015 年 1 月 21 日</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品注 1）
注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>
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。
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">成分</td><td colspan="3">1 バイアル中の分量</td></tr>
<tr><td>250</td><td>500</td><td>1000</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）注）</td><td>250
国際単位</td><td>500
国際単位</td><td>1000
国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="6">添加物</td><td>L-ヒスチジン</td><td colspan="3">7.8 mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td colspan="3">0.5 mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム水和物</td><td colspan="3">1.25 mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td colspan="3">41 mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td colspan="3">15 mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td colspan="3">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液（日局注射用水）</td><td colspan="3">2.5 mL</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">成分</td><td colspan="4">1 バイアル中の分量</td></tr>
<tr><td>1500</td><td>2000</td><td>2500</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）注）</td><td>1500
国際単位</td><td>2000
国際単位</td><td>2500
国際単位</td><td>3000
国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="6">添加物</td><td>L-ヒスチジン</td><td colspan="4">15.5 mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td colspan="4">1.0 mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム水和物</td><td colspan="4">2.5 mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td colspan="4">82 mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td colspan="4">30 mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td colspan="4">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液（日局注射用水）</td><td colspan="4">5 mL</td></tr>
</table>
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）
</td><td>
1 バイアル中
<table>
<tr><td colspan="2">成　分　名</td><td>アドベイト
静注用
250</td><td>アドベイト
静注用
500</td><td>アドベイト
静注用
1000</td><td>アドベイト
静注用
1500</td><td>アドベイト
静注用
2000</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td><td>250
国際単位</td><td>500
国際単位</td><td>1000
国際単位</td><td>1500
国際単位</td><td>2000
国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="10">添加物</td><td>D-マンニトール</td><td>160mg</td><td>160mg</td><td>160mg</td><td>160mg</td><td>160mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>26.3mg</td><td>26.3mg</td><td>26.3mg</td><td>26.3mg</td><td>26.3mg</td></tr>
<tr><td>トレハロース</td><td>40mg</td><td>40mg</td><td>40mg</td><td>40mg</td><td>40mg</td></tr>
<tr><td>L-ヒスチジン</td><td>7.76mg</td><td>7.76mg</td><td>7.76mg</td><td>7.76mg</td><td>7.76mg</td></tr>
<tr><td>トロメタモール</td><td>6.06mg</td><td>6.06mg</td><td>6.06mg</td><td>6.06mg</td><td>6.06mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム水和物</td><td>1.2mg</td><td>1.2mg</td><td>1.2mg</td><td>1.2mg</td><td>1.2mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td>0.5mg</td><td>0.5mg</td><td>0.5mg</td><td>0.5mg</td><td>0.5mg</td></tr>
<tr><td>グルタチオン</td><td>0.4mg</td><td>0.4mg</td><td>0.4mg</td><td>0.4mg</td><td>0.4mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液：日局 注射用水</td><td>5mL</td><td>5mL</td><td>5mL</td><td>5mL</td><td>5mL</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>性　　状</td><td>本剤は白色の粉末又は塊で、添付の溶解液で溶解したとき、無色澄明な液である。</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>6.7～7.3</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td>1.2～1.6（生理食塩液に対する比）</td></tr>
</table>
本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><td>遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤
ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>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）</td></tr>
<tr><th>販売名</th><td>エイフスチラ静注用 250／500／1000／1500／2000／2500／3000</td><td>アドベイト静注用 250／500／1000／1500／2000</td></tr>
<tr><th>効能又は効果</th><td>血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td><td>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。</td></tr>
<tr><th>用法及び用量</th><td>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 3 回投与する。</td><td>本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。</td></tr>
<tr><th>用法及び用量に関連する使用上の注意</th><td>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。

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)」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。
<table><tr><th colspan="2">出血の程度又は外科手術の種類</th><th>必要な血液凝固第 VIII 因子レベル（%又は IU/dL）</th><th>投与頻度（時間）又は治療期間（日数）</th></tr><tr><td rowspan="3">出血</td><td>早期の関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血</td><td>20～40</td><td>12～24 時間おきに出血症状消失まで</td></tr><tr><td>より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫</td><td>30～60</td><td>12～24 時間おきに出血症状消失まで</td></tr><tr><td>生命を脅かす出血</td><td>60～100</td><td>8～24 時間おきに出血症状消失まで</td></tr><tr><td rowspan="2">手術</td><td>小手術（抜歯を含む）</td><td>30～60</td><td>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。</td></tr><tr><td>大手術</td><td>80～100（手術前後）</td><td>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。</td></tr></table></td><td>輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 10mL を超えない速度でゆっくり注入すること。</td></tr>
<tr><th>原則禁忌</th><td></td><td>（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
</table>

一般的名称	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤 ロノクトコグ　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 ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
販売名	エイフスチラ静注用 250／500／1000／1500／2000／2500／3000	アドベイト静注用 250／500／1000／1500／2000
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.慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） （1）マウスモノクローナル抗体により精製した生物学的製剤又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 （2）第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者 **2.重要な基本的注意** （1）**アナフィラキシー**が起こる可能性があるので、観察を十分に行うこと。 （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。 **3.副作用** **承認時** 海外臨床試験を含む対象 208 例（国内 15 例、海外 193 例）中 20 例（国内 3 例、海外 17 例）（9.6%）に臨床検査値の変動を含む 41 件の副作用が報告された。その主なものは頭痛（1.9%）、浮動性めまい（1.4%）、ほてり（1.0%）及びそう痒症（1.0%）であった（承認時）。また、海外において、市販後にアナフィラキシー、疲労、鼻咽頭炎、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹及び潮紅が報告された。 **再審査終了時** 血液凝固第Ⅷ因子製剤による治療歴のある患者における使用成績調査では、352 例中 13 例（3.7%）に 22 件の副作用が報告され、主な副作用は第Ⅷ因子抑制 4 例（1.1%）であった。治療歴のない患者を対象とした特定使用成績調査では 114 例中 23 例（20.2%）に 31 件の副作用が報告され、主な副作用は第Ⅷ因子抑制 21 例（18.4%）であった。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤
ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>エイフスチラ静注用 250／500／1000／1500／2000／2500／3000</td><td>アドベイト静注用 250／500／1000／1500／2000</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(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]

(2) その他の副作用<table><tr><td></td><td>1%未満</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、錯感覚</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹、紅斑、そう痒症</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>発熱、注射部位疼痛、悪寒、熱感</td></tr></table>
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]</td><td>(1) 重大な副作用
アナフィラキシー（頻度不明）：呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等のアナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用<table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>上腹部痛、下痢、悪心</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>胸痛、異常感、発熱、悪寒</td><td>疲労、倦怠感、注射部位反応</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>ALT 上昇</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>鼻咽頭炎</td></tr><tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>処置後局所反応、処置後出血、処置後合併症</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>凝固第Ⅷ因子量減少、ヘマトクリット減少、単球数増加、臨床検査異常</td><td>抗リン脂質抗体陽性、抗第Ⅷ因子抗体陽性</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、頭痛</td><td>味覚異常、片頭痛、記憶障害、振戦</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>そう痒症</td><td>多汗症</td><td>蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>ほてり</td><td>血腫、リンパ管炎、蒼白</td><td>潮紅</td></tr></table>
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
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。</td></tr>
</table>

一般的名称	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤 ロノクトコグ　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 ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
販売名	エイフスチラ静注用 250／500／1000／1500／2000／2500／3000	アドベイト静注用 250／500／1000／1500／2000
使用上の注意	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）在宅自己注射時： 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。	6.適用上の注意 (1) 調製時 1)添付の溶解液以外は使用しないこと。 2)他の製剤と混注しないこと。 3)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。 4)溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。 (2) 投与時 1)溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。 2)一度溶解したものは室温にて 3 時間以内に使用すること。 (3) 家庭療法時 1)子供の手の届かないところへ保管すること。 2)使用済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。 3)患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 カ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 7.その他の注意 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。
添付文書の作成/ 改訂年月		2017 年 7 月改訂（第 3 版、再審査結果に基づく改訂）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><td>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）</td><td>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）</td><td>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）</td></tr>
<tr><th>販売名</th><td>イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000</td><td>ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000</td><td>コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000</td></tr>
<tr><th>会社名</th><td>バイオジェン・ジャパン株式会社</td><td>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社</td><td>バイエル薬品株式会社</td></tr>
<tr><th>承認年月日</th><td>2014 年 12 月 26 日</td><td>2014 年 1 月 17 日</td><td>2016 年 3 月 28 日</td></tr>
<tr><th>規制区分</th><td>生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること。</td><td>生物由来製品
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること</td><td>生物由来製品
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること</td></tr>
<tr><th>組成・性状</th><td>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。
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">製品名</th><th colspan="7">イロクテイト®静注用</th></tr>
<tr><th>250</th><th>500</th><th>750</th><th>1000</th><th>1500</th><th>2000</th><th>3000</th></tr>
<tr><td colspan="9">有効成分（1 バイアル中、国際単位）</td></tr>
<tr><td colspan="2">エフラロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>250</td><td>500</td><td>750</td><td>1000</td><td>1500</td><td>2000</td><td>3000</td></tr>
<tr><td colspan="9">添加物（1 バイアル中）</td></tr>
<tr><td colspan="2">精製白糖</td><td colspan="7">40mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">塩化ナトリウム</td><td colspan="7">36mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">L-ヒスチジン</td><td colspan="7">3.1mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">塩化カルシウム水和物</td><td colspan="7">2.4mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">ポリソルベート 20</td><td colspan="7">0.4mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">色･性状</td><td colspan="7">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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="7">6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比
（生理食塩液に対する比）</td><td colspan="7">1.3～1.7（添付の溶解液で溶解時）</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液</td><td colspan="7">1 シリンジ中　日局　注射用水 3mL を含む。</td></tr>
</table>
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。</td><td>本剤は薬剤バイアルと添付溶解液シリンジ（プレフィルドシリンジ｢日本薬局方　生理食塩液｣4mL）からなる。

1 バイアル中
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">製　剤</th><th colspan="6">ノボエイト静注用</th></tr>
<tr><th>250</th><th>500</th><th>1000</th><th>1500</th><th>2000</th><th>3000</th></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1000 国際単位</td><td>1500 国際単位</td><td>2000 国際単位</td><td>3000 国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="9">添加物</td><td>L-ヒスチジン</td><td colspan="6">6mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td colspan="6">12mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td colspan="6">0.4mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td colspan="6">36mg</td></tr>
<tr><td>L-メチオニン</td><td colspan="6">0.22mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム二水和物</td><td colspan="6">1.0mg</td></tr>
<tr><td>水酸化ナトリウム</td><td colspan="6">適量</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td colspan="6">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">性状・剤型</td><td colspan="6">本剤は凍結乾燥した白色～微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液シリンジ
（1 シリンジ中）</td><td colspan="6">日本薬局方　生理食塩液 4mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">溶解後の有効成分濃度
（IU/mL）</td><td>62.5</td><td>125</td><td>250</td><td>375</td><td>500</td><td>750</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="6">6.5～7.5</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比[注)]</td><td colspan="6">約 2（生理食塩液に対する比）</td></tr>
</table>
注）生理食塩液の浸透圧を 286mOsm として算出

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。</td><td>本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる.
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">販売名</th><th colspan="5">コバールトリイ静注用（1 バイアル中）</th></tr>
<tr><th>250</th><th>500</th><th>1000</th><th>2000</th><th>3000</th></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1,000 国際単位</td><td>2,000 国際単位</td><td>3,000 国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="6">添加物</td><td>精製白糖</td><td colspan="3">27mg</td><td colspan="2">52mg</td></tr>
<tr><td>L-ヒスチジン</td><td colspan="3">8.4mg</td><td colspan="2">16.1mg</td></tr>
<tr><td>グリシン</td><td colspan="3">59mg</td><td colspan="2">114mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td colspan="3">4.7mg</td><td colspan="2">9.1mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム水和物</td><td colspan="3">1.0mg</td><td colspan="2">1.9mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td colspan="3">216μg</td><td colspan="2">416μg</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH 調整剤</td><td colspan="3">適量</td><td colspan="2">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">色・性状</td><td colspan="5">本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液となる．</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比
（生理食塩液に対する比）[注 1)]</td><td colspan="5">1.3～1.6</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH [注 1)]</td><td colspan="5">6.6～7.0</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液プレフィルドシリンジ</td><td colspan="3">1 シリンジ中
日本薬局方　注射用水
2.5mL</td><td colspan="2">1 シリンジ中
日本薬局方
注射用水 5mL</td></tr>
</table>
注 1）添付溶解液で溶解したとき

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する.
マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが，本剤の培養工程以降では使用していない.</td></tr>
<tr><th>効能又は効果</th><td>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td><td>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td><td>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><td>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）</td><td>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）</td><td>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）</td></tr>
<tr><th>販売名</th><td>イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000</td><td>ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000</td><td>コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000</td></tr>
<tr><th>用法及び用量</th><td>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。</td><td>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で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、症状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 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。</td><td>本剤を添付の溶解液全量で溶解し，緩徐に静脈内注射する．
なお，1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること．
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 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し，12 歳以下の小児に対しては，体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回, 週 3 回又は隔日投与する．</td></tr>
<tr><th>用法及び用量に関連する使用上の注意</th><td>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。
必要量（国際単位）＝体重（kg）×血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は国際単位/dL）×0.5［（国際単位/kg）/（国際単位/dL）］
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］
<table>
<tr><th>出血の程度</th><th>必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又は国際単位/dL）</th><th>投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）</th></tr>
<tr><td>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</td><td>40～60</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>重度
例：生命を脅かす出血</td><td>80～100</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>1 国際単位（IU）の第Ⅷ因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第Ⅷ因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1IU の第Ⅷ因子の投与により血漿第Ⅷ因子活性が 2IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。
必要な単位（IU）＝体重（kg）×第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は IU/dL）×0.5（IU/kg/IU/dL）
出血症状の程度に応じて必要な期間、以下の表に示す第Ⅷ因子活性（%又は IU/dL）を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。
出血エピソード及び外科手術における用量の指標
<table>
<tr><th>出血の程度/
外科手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子活性値（%）（IU/dL）</th><th>投与の間隔（時間）：
治療期間（日）</th></tr>
<tr><td><u>出血</u></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>軽度
関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血の早期</td><td>20～40</td><td>12～24 時間毎：疼痛が改善し、出血エピソードが回復するまで</td></tr>
<tr><td>中等度
より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫</td><td>30～60</td><td>12～24 時間毎：疼痛や急性の障害が回復するまで 3～4 日又はそれ以上</td></tr>
<tr><td>重度
生命を脅かす出血</td><td>60～100</td><td>8～24 時間毎：危機的状況から脱するまで</td></tr>
<tr><td><u>外科手術</u></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>小手術
抜歯を含む</td><td>30～60</td><td>24 時間毎：必要に応じて回復するまで</td></tr>
</table></td><td>輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1 分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><td>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）</td><td>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）</td><td>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）</td></tr>
<tr><th>販売名</th><td>イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000</td><td>ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000</td><td>コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000</td></tr>
<tr><th>用法及び用量に関連する使用上の注意</th><td>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］<table><tr><th>手術の種類</th><th>必要な初回血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又は国際単位/dL）</th><th>投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）</th></tr><tr><td>小手術
（合併症のない抜歯を含む）</td><td>50～80</td><td>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。</td></tr><tr><td>大手術
（腹腔内手術、人工関節置換術を含む）</td><td>80～120</td><td>初回投与 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。</td></tr></table>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］</td><td><table><tr><th>出血の程度/
外科手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子活性値（%）（IU/dL）</th><th>投与の間隔（時間）：治療期間（日）</th></tr><tr><td>大手術</td><td>80～100
（手術前～術後）</td><td>8～24 時間毎に注射し、第Ⅷ因子レベルを創傷が治癒するまで維持する。引き続き 7 日間、第Ⅷ因子レベルを 30～60%（IU/dL）に維持する</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><th>使用上の注意</th><td>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。</td><td>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1） ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者
（2） 本剤の成分又は他の第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ことがあるので、観察を十分に行うこと。（「3.副作用」の項参照）
（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。</td><td>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1） マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者
（2） 本剤の成分又は他の第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．</td></tr>
</table>

一般的名称	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 ベータ（遺伝子組換え）
販売名	イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000	ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000	コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000
使用上の注意	(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、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。[「重要な基本的注意」の項参照]	(3) 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後、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の認められた場合や投与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** 国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例 214 例（国内 9 例、海外 205 例）中 17 例（国内 2 例、海外 15 例）（7.9%）に 26 件の副作用が認められた。その主なものは注射部位紅斑 3 件/3 例（発現症例率 1.4%）、肝酵素上昇 4 件/3 例（発現症例率 1.4%）及び発熱 2 件/2 例（発現症例率 0.9%）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** ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症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。	(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後，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投与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** 治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において，安全性評価対象 193 例（日本人 8 例を含む）中 10 例（5.2%）に副作用が認められた．主な副作用は瘙痒 2 例（1.0%）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）：ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，胸部圧迫感，めまい，低血圧，悪心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．

一般的名称	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 ベータ（遺伝子組換え）
販売名	イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000	ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000	コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000

使用上の注意

（2）その他の副作用[注 1)]

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 2)]、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）治療歴のある患者を対象とした臨床試験（終了した 2 試験および継続中の 1 試験）における安全性評価対象 233 例中に発現した副作用を記載
注 2）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］

（2）その他の副作用

	1%以上	1%未満
過敏症		発疹
肝臓	肝酵素（ALT、AST 等）上昇	
循環器		高血圧、心拍数増加、洞頻脈
精神神経系		めまい、頭痛、不眠症
筋・骨格		筋骨格硬直
注射部位	注射部位反応（紅斑等）	
その他		浮腫、発熱、疲労、熱感

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
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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場合にのみ投与すること。

（2）その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	瘙痒，潮紅，アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹，発疹[注 1)]
精神神経系	頭痛，味覚異常	めまい，不眠
循環器		動悸，洞性頻脈
消化器		腹痛，腹部不快感，消化不良
投与部位	注射部位疼痛，注射部位瘙痒	注射部位反応[注 2)]
その他	リンパ節腫脹	発熱，胸部不快感

注 1）発疹，紅斑性発疹，瘙痒性発疹等
注 2）血管外漏出，注射部位の血腫，腫脹等

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
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．］

一般的名称	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 ベータ（遺伝子組換え）
販売名	イロクテイト®静注用 250／500／750／1000／1500／2000／3000	ノボエイト®静注用 250／500／1000／1500／2000／3000	コバールトリイ®静注用 250／500／1000／2000／3000
使用上の注意	**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、わずかな乳白色又は無色である。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。 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。	**6.適用上の注意** （1）**調製時** 1)添付の溶解液以外は使用しないこと。 2)他の製剤と混注しないこと。 3)溶解後は直ちに使用すること。 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）**保存時（溶解後）** 1)溶解後、2～8℃で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。30℃以下で保存する場合は 4 時間以内に使用すること。30℃以下で 4 時間を超えて保存する場合、分解物が認められる可能性がある。 2)溶解した液はバイアル中にて保存すること。 3)溶解時に沈殿・混濁が認められるものや溶解後に凍結したものは使用しないこと。 （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 12 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)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。 3)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。 4)使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。 **7.その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	**6.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，泡立てないよう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)他剤と混合しないこと． 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．［本剤は保存剤が含有されていない．］ 5)溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること． （2）**投与時** 1)溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと． 2)一度溶解したものは室温（30℃以下）で 3 時間以内に使用すること．3 時間以内に使用されない場合は，廃棄すること． 3)凍結した溶液は使用しないこと． （3）**在宅自己注射** 1)患者が家庭で保管する場合においても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．この場合には，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)光の影響を避けるため，薬剤は外箱に入れた状態で保存すること． 3)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． 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． **7.その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．
添付文書の作成/改訂年月	2017 年 2 月改訂（第 3 版）	2015 年 10 月改訂（第 2 版）	2017 年 6 月改訂（第 3 版）

エイフスチラ静注用

1.8.1　添付文書（案）

CSL ベーリング株式会社

CSL Behring

日本標準商品分類番号
876349

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

生物由来製品
処方箋医薬品注）

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

承認番号	250	
	500	
	1000	
	1500	
	2000	
	2500	
	3000	
薬価収載	201●年●月	
販売開始	201●年●月	
国際誕生	2016 年 5 月	

【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	7.8 mg		
	ポリソルベート 80	0.5 mg		
	塩化カルシウム水和物	1.25 mg		
	塩化ナトリウム	41 mg		
	精製白糖	15 mg		
	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	15.5 mg			
	ポリソルベート 80	1.0 mg			
	塩化カルシウム水和物	2.5 mg			
	塩化ナトリウム	82 mg			
	精製白糖	30 mg			
	塩酸	適量			
添付溶解液（日局注射用水）		5mL			

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%（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。

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

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
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。

【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]

(2) その他の副作用

	1%未満
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

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50 IU/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)
$AUC_{0\text{-}inf}$[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)
Vss［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50 IU/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)
$AUC_{0\text{-}inf}$[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)
Vss［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、20～40 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

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
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
電話：0120-534-587

製造販売（輸入）：
CSLベーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目７番12号

エイフスチラ静注用

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

CSL ベーリング株式会社

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

1.8.2.2　効能又は効果の設定根拠

本剤の有効性及び安全性は、重度血友病 A 患者を対象に日本人被験者も含めて実施された 1001 試験（第 I／III 相試験）及び重度血友病 A の患児を対象に実施された 3002 試験（第 III 相試験）において評価された。当該試験により、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)における出血抑制効果が以下のとおり示された。

（1） 出血エピソードの管理及び抑制における効果

1001 及び 3002 試験ともに、オンデマンド療法における異なる出血部位及び定期的な投与における破綻出血エピソードの治療に本剤を投与した。

1001 試験の 12 歳以上 65 歳以下の被験者での治療成功率（治験責任医師による止血効果評価が「優」又は「良」の割合）は、全体患者集団ではオンデマンド療法と定期的な投与を合わせて、治療対象となった全出血エピソードの 92.3%であった。日本人患者集団での治療成功率（89.7%）は全体患者集団と同程度であった。出血エピソードの 80.9%が本剤の 1 回投与、12.6%が 2 回投与、3.4%が 3 回投与により止血された（全体患者集団）。日本人患者集団においても同様の割合（それぞれ 72.4%、10.3%及び 6.9%）であった。本剤による定期的な投与中の破綻出血エピソードは、全体患者集団の 90.7%及び日本人患者集団の 90.9%が 1～2 回の投与で止血された。

3002 試験の 12 歳未満の被験者における治療成功率は、オンデマンド療法と定期的な投与を合わせて、治療対象となった全出血エピソードの 96.3%であった。3002 試験の小児では、出血エピソードの 85.9%が本剤の 1 回投与、9.8%が 2 回投与、2.3%が 3 回投与により止血された。本剤による定期的な投与中の破綻出血エピソードは、93.5%が 1～2 回の投与で止血された。

（2） 定期的な投与における効果

1001 試験の全体患者集団では、定期的な投与を受けた 146 名中 47 名（32%）が本剤を週 2 回投与され、79 名（54%）が週 3 回投与された。定期的な投与を受けた被験者における年間出血回数は少なく、中央値は 1.14 出血エピソード／年、年間自然出血回数の中央値は 0.00 出血エピソード／年であった。日本人被験者では 9 名中 8 名が週 2 回投与、1 名が週 3 回投与であった。年間出血回数及び年間自然出血回数の中央値はいずれも 0.00 であった。全体患者集団の 43.2%及び日本人患者集団の 55.6%で出血エピソードが見られなかった。

3002 試験では、定期的な投与を受けた 80 名中 43 名（54%）が本剤を週 2 回投与され、24 名（30%）が週 3 回投与された。年間出血回数の中央値は 3.69 出血エピソード／年であり、年間

自然出血回数の中央値は 0.00 出血エピソード／年であった。また、小児の 26.3%で出血エピソードが見られなかった。

（3） 外科手術時の補充療法における効果

1001 試験において外科手術時の補充療法における本剤の効果を検討した。大手術の定義は全身、脊髄又は区域麻酔を要する手術とした（13 名に合計 16 件の大手術、そのうち関節手術／置換術が 7 件）。これらの手術中、本剤による周術期管理により良好な出血管理が得られ、治験責任医師による外科的止血の評価は「優」15 件（94%）、「良」1 件（6%）であった。

（4） 結論

以上のように、本剤において、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、全体患者集団と日本人患者集団との間に臨床的に意味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。

エイフスチラ静注用

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

CSL ベーリング株式会社

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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 1 kg 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 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。

1.8.3.2　用法及び用量の設定根拠

本剤の有効性及び安全性は、重度血友病 A 患者を対象に日本人被験者も含めて実施された 1001 試験（第 I／III 相試験）及び重度血友病 A の患児を対象に実施された 3002 試験（第 III 相試験）において評価された。当該試験により、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）における用法及び用量の適切性が以下のごとく示された。

（1） 出血エピソードの管理及び抑制における用法及び用量の設定根拠

1001 及び 3002 試験のオンデマンド投与時の推奨用量は、各被験者の薬物動態データを用い、世界血友病連盟のガイドラインに基づき被験者の体重及び目標とする血液凝固第 VIII 因子の上昇値から初回投与量を計算し、投与した。

その結果、12 歳以上 65 歳以下の被験者（1001 試験）及び 12 歳未満の被験者（3002 試験）における治療成功率はそれぞれ全出血エピソードの 92.3%並びに 96.3%であり、出血エピソードの 90%以上が本剤 1～2 回の投与で止血された。日本人患者集団においても同様の割合であった。なお、出血時の 1 回投与量の中央値［範囲］は、1001 試験では 31.7［6, 84］ IU/kg、3002 試験では 27.3［16, 76］ IU/kg であった。

また、外科手術時の補充療法（1001 試験）において本剤により良好な出血管理が得られ、治験責任医師による外科的止血の評価は「優」15 件（94%）、「良」1 件（6%）であった。

（2） 定期的な投与における用法及び用量の設定根拠

1001 及び 3002 試験の定期的な投与では、被験者個々に合わせたレジメンでの投与、すなわち推奨開始用法・用量は本剤 20～40 IU/kg の隔日投与又は 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与（1001 試験）、本剤 15～50 IU/kg の隔日又は週 2～3 回投与（3002 試験）若しくは治験責任医師の判断で他の用法・用量とした。被験者個々の用法・用量の設定は、組入れ前の FVIII 投与レジメン及び被験者の出血の状況を考慮することとした。さらに投与開始後の用法・用量は必要に応じて調整可とした。1001 試験では全体患者集団の 86%の被験者（すべての日本人被験者を含む）が、3002 試験では 84%の被験者が週 2 回又は週 3 回定期的な投与を受け、本剤 20～50 IU/kg を投与された。

その結果、12 歳以上 65 歳以下の被験者（1001 試験）及び 12 歳未満の被験者（3002 試験）において、本剤週 2 回又は週 3 回の投与にて出血エピソードを適切に抑制し、年間自然出血回

数の中央値はいずれの試験においても 0.00 出血エピソード／年であった。日本人被験者では 9 名中 8 名が週 2 回投与、1 名が週 3 回投与であり、年間出血回数及び年間自然出血回数の中央値はいずれも 0.00 出血エピソード／年であった。

（3） 本剤投与時の安全性について

本剤を投与した 258 名のうち本剤と関連のある重篤な有害事象は 1 件（過敏症）のみであった。また、1001 及び 3002 試験で本剤と関連のある有害事象のために試験を中止した被験者は 1 名のみであった。死亡、アナフィラキシー反応又は血栓塞栓事象の報告はなかった。

1001 及び 3002 試験に参加した被験者における総曝露日数は 19,000 ED 超（そのうち日本人被験者では 832 ED）であり、インヒビター又は CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体が出現した症例はなかった。総投与回数の 99%超で局所反応は認められなかった。本剤の 1001 及び 3002 試験では日本人以外の被験者 3 名で過敏症反応が発現したが、いずれも当該事象の再発なく試験を継続した。

以上、1001 及び 3002 試験における本剤の忍容性は良好であり、その有害事象プロファイルは遺伝子組換え FVIII 製剤で予想される安全性の範囲内であった。成人／青年の日本人患者集団とグローバル患者集団との間で本剤の安全性プロファイルにおける差は認められなかった。

（4） 結論

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、日本人患者集団とグローバル患者集団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 1 kg 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 1 kg 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。

エイフスチラ静注用

1.8.4　使用上の注意（案）の設定根拠

CSL ベーリング株式会社

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1　用法及び用量に関連する使用上の注意

1.8.4.1.1　用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 体重 1 kg 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)」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
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。

1.8.4.1.2 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 血液凝固第 VIII 因子製剤の投与量は、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ことから、計算式を含め設定した。
   また、本剤の力価は発色合成基質法で決定されており、各バイアルの表示値も発色合成基質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で、凝固一段法による本剤の血漿中第VIII因子の測定値は、発色合成基質法（国内未承認の測定法）による測定値より約 45%低い、すなわち発色合成基質法による測定値の 55%程度であることが示されている。そのため、凝固一段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 を使用することとしたことから設定した。
2. 出血時又は周術期に投与する場合、必要な血液凝固第 VIII 活性因子を下回らないよう投与量及び投与間隔の調節が必要なことから、出血の程度又は外科手術の種類別に、投与頻度及び治療期間のガイダンスを設定した。

1.8.4.2 慎重投与

1.8.4.2.1 慎重投与（案）

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

1.8.4.2.2 慎重投与の設定根拠

(1) 本剤の成分（有効成分及び添加物）、ハムスター由来蛋白質に対し、過敏症の既往歴がある場合には、慎重に投与することが必要なことから設定した。
(2) 他の血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴がある場合には、慎重に投与することが必要なことから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

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。

1.8.4.3.2　重要な基本的注意の設定根拠

(1) 血友病 A 患者の治療経験をもつ医師の下で慎重に使用されるべきと考えられることから設定した。

(2) 本剤の臨床試験において重篤な過敏症は発現していないが、本剤でアレルギー反応があらわれる可能性が考えられることから設定した。

(3) 血友病 A 患者を対象とした臨床試験（1001 試験、3002 試験）において血液凝固第 VIII 因子製剤治療歴のある患者ではインヒビターの発生は認められていない。現在進行中の継続試験（3001 試験）において未治療患者で 5 例にインヒビターの発現が認められた（2017 年 7 月 13 日時点）。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、適切な処置を行うことが必要なことから設定した。

(4) 個々の患者の状態に応じた血液凝固第VIII因子レベルを維持することが重要であると考えられるため設定した。また、測定法により血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが異なることから、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よう設定した。

(5) 本剤は在宅治療で自己投与をすることが想定されるため、在宅自己注射を行う場合の一般的な注意事項について設定した。

1.8.4.4　副作用

1.8.4.4.1　副作用（案）

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]

(2) その他の副作用

	1%未満
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

1.8.4.4.2　副作用の設定根拠

(1)重大な副作用

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おり、致死的又は重篤な転帰にいたることがある重大な副作用であることから設定した。

(2)その他の副作用

本剤の国内外臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.5　高齢者への投与

1.8.4.5.1　高齢者への投与（案）

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。

1.8.4.5.2　高齢者への投与の設定根拠

65 歳以上の高齢者に対する本剤の使用経験はないことから、高齢者に対する一般的注意として設定した。

1.8.4.6　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.6.1　妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

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。]

1.8.4.6.2　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

本剤の非臨床試験では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、また本剤の臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦の治療経験がなく、妊娠中、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4.7　小児等への投与

1.8.4.7.1　小児等への投与（案）

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]

1.8.4.7.2　小児等への投与の設定根拠

12 歳未満の小児患者においては、成人に比べてクリアランスが高くなることから、個々の患者の状況に応じ、より頻回又は高い用量の投与が必要になることがあるため設定した。

1.8.4.8　適用上の注意

1.8.4.8.1　適用上の注意（案）

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。

1.8.4.8.2　適用上の注意の設定根拠

これらの適用上の注意は、一般的な実臨床上の注意事項に基づき、また同種同効薬の記載を参考に設定した。

なお、25℃ 以下で保存した場合の注意については、本剤の安定性試験成績に基づき設定した。

1.8.4.9　その他の注意

1.8.4.9.1　その他の注意（案）

8.その他の注意 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

1.8.4.9.2　その他の注意の設定根拠

本剤は von Willebrand 因子を含んでおらず、von Willebrand 病の適応はないことから、設定した。

エイフスチラ静注用

1.9　一般的名称に係る文書

CSL ベーリング株式会社

1.9. 一般的名称に係る文書

ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）は、以下の通り、平成 28 年 10 月 17 日付薬生薬審発 1017 第 1 号で医薬品一般的名称を登録された。

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Lonoctocog Alfa (Genetical Recombination)	ロノクトコグ　アルファ （遺伝子組換え）
化学名 又は 本質記載	［英名］ 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. ［日本名］ 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．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{7470}H_{11355}N_{1991}O_{2196}S_{68}$：166,367.53（タンパク質部分）	

なお、本剤は lonoctocog alfa という名称で r-INN に掲載されている。

INN 収載名称	lonoctocog alfa
INN 掲載誌	r-INN: List 73, WHO Drug Information Vol. 29, No. 1, 2015, p.93

別紙　アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

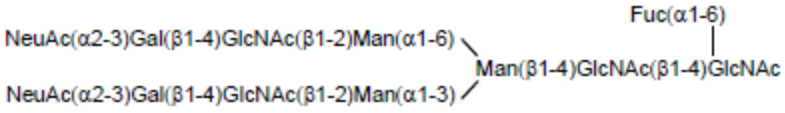


Y346，Y718，Y719，Y723，Y776，Y792：硫酸化；N41，N239，N757，N764，N922，N1230：糖鎖結合；S741，S743，S746，T759，T760，T765，T766，S769，S781：糖鎖結合可能部位

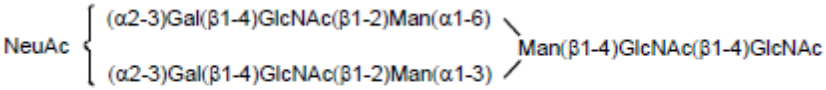
主な推定糖鎖構造

N-結合型糖鎖

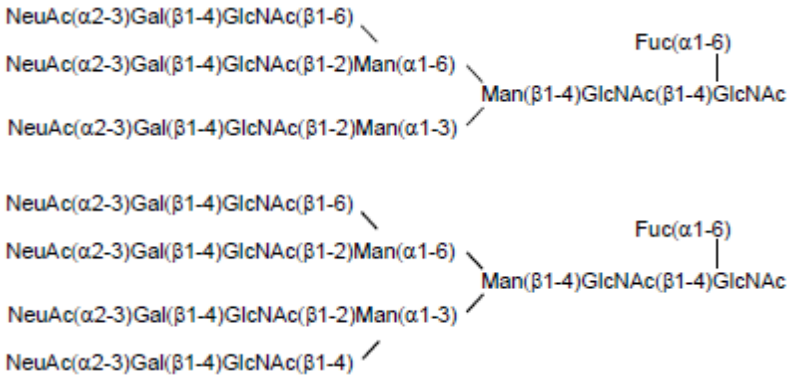
N41



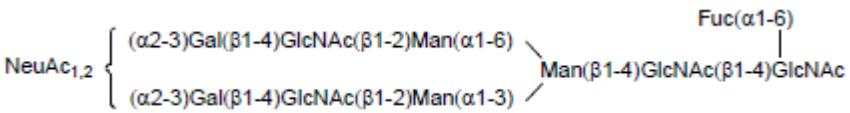
N239



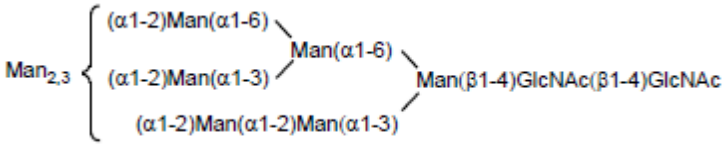
N757, N764



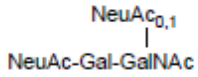
N922



N1230



O-結合型糖鎖



エイフスチラ静注用

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>遺伝子組換え型単鎖血液凝固第 VIII 因子製剤
アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は別紙の通り</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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 1 kg 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 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
製剤：
エイフスチラ静注用 250　（1 バイアル中本薬 250 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 500　（1 バイアル中本薬 500 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 1000　（1 バイアル中本薬 1000 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 1500　（1 バイアル中本薬 1500 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 2000　（1 バイアル中本薬 2000 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 2500　（1 バイアル中本薬 2500 国際単位含有）
エイフスチラ静注用 3000　（1 バイアル中本薬 3000 国際単位含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>単回投与</td><td>IV</td><td>0、50、250、1500 IU/kg</td><td>1500 IU/kg</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>単回投与</td><td>IV</td><td>0、50、250、1500 IU/kg</td><td>1500 IU/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間、経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット
（雌雄）</td><td>4 週間、IV
回復期 2 週間</td><td>0、50、250、1250 IU/kg</td><td>1250 IU/kg</td><td>抗体産生以外、特になし。</td></tr>
<tr><td>サル
（雌雄）</td><td>4 週間、IV</td><td>0、50、250、500 IU/kg</td><td>500 IU/kg</td><td>一過性震戦、抗体産生以外、特になし。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同治験（1001 試験）174 例の副作用発現率：
13／174＝7.5%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現頻度
例(%)</th><th>発現件数
（件）</th></tr><tr><td>すべての副作用</td><td>13 (7.5)</td><td>19</td></tr><tr><td>悪寒</td><td>1 (0.6)</td><td>2</td></tr><tr><td>熱感</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>発熱</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>2 (1.1)</td><td>2</td></tr><tr><td>錯感覚</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>紅斑</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>そう痒症</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>発疹</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>2 (1.1)</td><td>3</td></tr><tr><td>関節痛</td><td>1 (0.6)</td><td>3</td></tr><tr><td>関節可動域低下</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr><tr><td>薬物特異性抗体陽性</td><td>1 (0.6)</td><td>1</td></tr></table>
国際共同治験 174 例において、1 例の薬物特異性抗体陽性以外に臨床検査異常変動は見られなかった。
なお、現在進行中の継続試験（3001 試験）においては、13 例の未治療患者（PUP）が登録されており、5 例（38%）にインヒビター陽性が認められた。5 例中、プロトコルに基づき 1 例は試験中止、4 例は試験継続中であった。試験継続中の 4 例のうち、3 例は抗体価が低値に留まっており、1 例ではインヒビターが陰性化した（2 回の連続した測定で陰性）。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）</td></tr>
</table>

別紙　アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

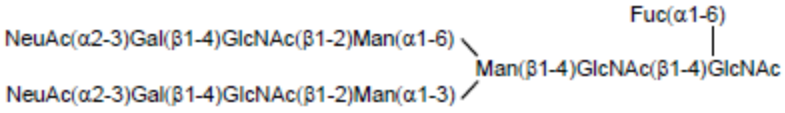


Y346，Y718，Y719，Y723，Y776，Y792：硫酸化；N41，N239，N757，N764，N922，N1230：糖鎖結合；S741，S743，S746，T759，T760，T765，T766，S769，S781：糖鎖結合可能部位

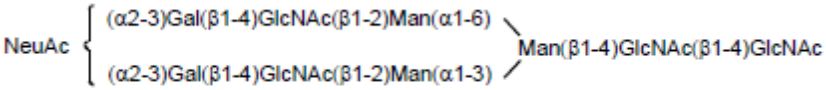
主な推定糖鎖構造

N-結合型糖鎖

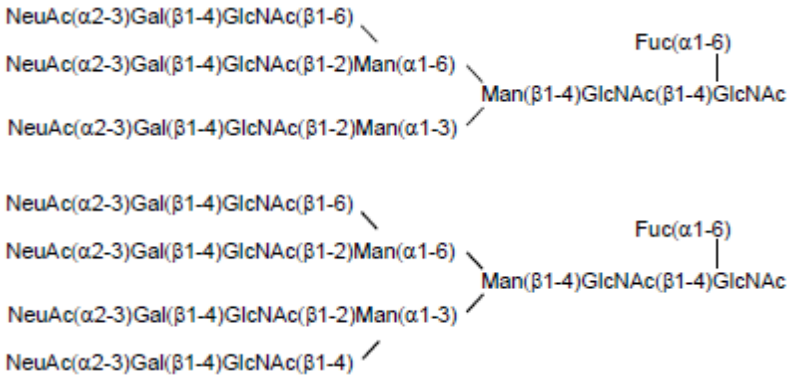
N41



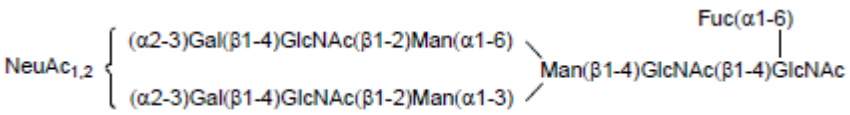
N239



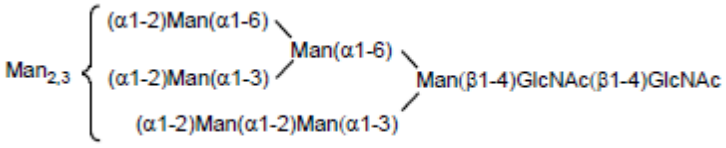
N757, N764



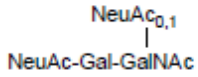
N922



N1230



O-結合型糖鎖



エイフスチラ静注用

1.10 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	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
申請者：	CSL ベーリング株式会社
効能・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・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 1 kg 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 1 kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名； チャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、 その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング･管理の内容：	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日，医薬審第 329 号）に従い実施（別添 1 参照）
生物由来原料に対する不活化処理等の内容：	製造工程において，ウイルスクリアランスに寄与する工程は[redacted]クロマトグラフィー，有機溶媒/界面活性剤処理（S/D 処理）及びウイルス除去ろ過である。（別添 2 参照）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日，医薬審第 329 号）に従い実施（別添 2 参照）
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング･管理の内容	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日，医薬審第 329 号）に従い実施（別添 1 参照）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容）	製造工程において，ウイルスクリアランスに寄与する工程は[redacted]クロマトグラフィー，有機溶媒/界面活性剤処理（S/D 処理）及びウイルス除去ろ過である。（別添 2 参照）
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（ICH Q5A）（平成 12 年 2 月 22 日，医薬審第 329 号）に従い実施。（別添 2 参照）

• 別添 1　CHO 細胞のスクリーニング・管理の内容

原薬製造工程におけるセルバンク（MCB，WCB）及び生産後セルバンク（PPCB）の試験結果を以下に示す。

セルバンクの試験結果

試験	MCB	WCB-1	WCB-2	PPCB*
無菌試験 a)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
培地性能試験 b)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マイコプラズマ否定試験/マイコプラズマ発育阻止 c)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マイコプラズマ（[redacted] 法）d)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
レトロウイルス（[redacted] 法）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
レトロウイルス（[redacted] 法）e)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
レトロウイルス（[redacted] 法）f)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] 外来性ウイルス試験 g) ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] 外来性ウイルス試験 h)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ウイルス試験 i)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ウイルス試験 j)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（[redacted]）試験 k)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（[redacted]）試験 l)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（[redacted]）の検出 m)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（[redacted]）の検出 n)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] の検出 o)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（[redacted]）[redacted] p)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* PPCB：生産培養終了後、更に 28 日間培養を延長して調製したセルバンク。

a) 微生物の生育を認めない。

b) 細菌及び真菌の発育阻害活性は認められない。

c) マイコプラズマが検出されない。被験物質によるマイコプラズマ発育阻止活性は認められない。

d) 逆転写酵素活性法。マイコプラズマの[redacted]を検出しない。[redacted] 試験における[redacted] の検出限界は[redacted]である。

e) 報告を確認。[redacted] 法は[redacted] 0 分子の[redacted]を識別できる。

f) [redacted]を用いた[redacted]。[redacted]，[redacted]または[redacted]（[redacted]）が検出されない。[redacted]において検出されない。

g) [redacted]，[redacted]，[redacted]として用い，[redacted]を観察する。外来性ウイルスが検出されない。

h) [redacted]，[redacted]，[redacted]を使用。外来性ウイルスが検出されない。

i) [redacted] に従い，[redacted] [redacted]を観察し，[redacted]法を実施する。外来性ウイルスが検出されない。[redacted]法は[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]を用いて実施する。

j) [redacted] に従い，[redacted] [redacted]を観察し，[redacted]法を実施する。外来性ウイルスが検出されない。[redacted]法は[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

[redacted]を用いて実施する。

k) 外来性ウイルスが検出されない。[redacted] 試験では[redacted] ウイルスを試験する。

l) 外来性ウイルスが検出されない。[redacted] 試験では[redacted] ウイルスを試験する。

m) [redacted]を認めない。検出限界は[redacted] コピーである。

n) [redacted]を認めない。検出限界は[redacted] コピーである。

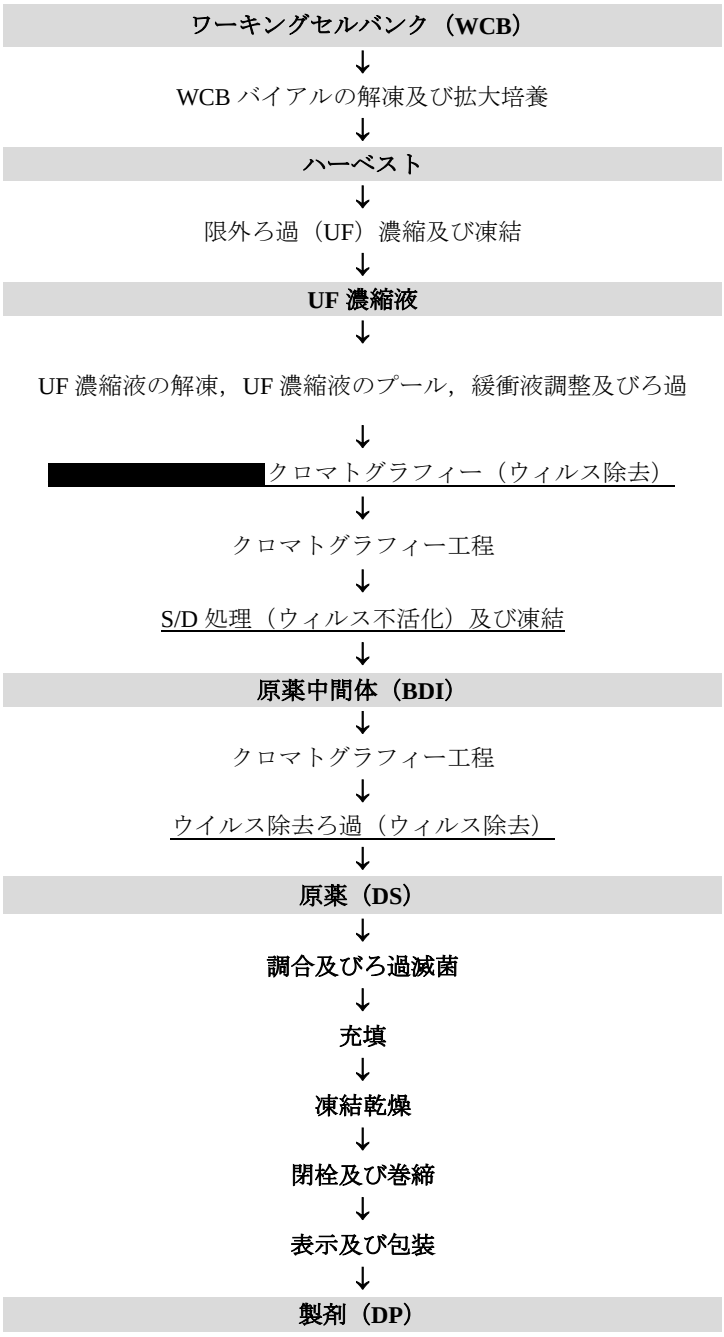
o) [redacted]を認めない。検出限界は[redacted] コピーである。

p) [redacted]を認めない。検出限界は[redacted] コピーである。

別添 2　製造工程の概要（フローチャート）

原薬及び製剤の製造工程のフローチャートを以下に示す。ウイルス不活化及び除去工程についてはその旨を（　）で示した。

原薬製造工程のフロー図



ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log10）			
	マウス白血病ウイルス	ウシウイルス性下痢ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	イヌパルボウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有機溶媒／界面活性剤処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数[a]	≥ 17.2 （≥ 13.5）	≥ 13.7 （≥ 10.3）	≥ 18.4 （≥ 13.5）	≥ 10.0 （≥ 6.9）

a : [redacted]クロマトグラフィー工程で再使用樹脂を用いた試験が同一条件で 2 回以上実施されていないため、当該工程のウイルスクリアランス指数を加算しない場合の総ウイルスクリアランス指数を括弧内に示した。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	試験番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	[redacted] 他		第3部 品質に関する文書 原薬	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）他	社内資料	評価
3.2.P	[redacted] 他		第3部 品質に関する文書 製剤	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）他	社内資料	評価
3.2.A	[redacted] 他		その他	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）他	社内資料	評価
3.3 参考文献							
3.3			なし				

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	[redacted]	IVR[redacted]-03	Pharmacodynamic efficacy of CSL627 in preclinical tox species using thrombin generation	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		-
4.2.1.1-2	[redacted]	IVX[redacted]-10	Pharmacodynamic efficacy of rVIII-Single Chain in monkey plasma using thrombin generation	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.1.1-3	[redacted]	PSM[redacted]-18	Pharmacodynamic comparison of rVIII-SingleChain (CSL627) and Advate® regarding thromboelastography and thrombin generation parameters following a single intravenous injection to Hemophilia A mice	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.1.1-4	[redacted]	PSM[redacted]-23	Pharmacodynamic comparison of rVIII-SingleChain (CSL627) and Advate® regarding aPTT following a single intravenous injection to Hemophilia A mice	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.1.1-5	[redacted]	ABM 03[redacted]	Correction of hemostasis in FVIII ko mice following treatment with rVIII- SingleChain (CSL627), Helixate®, ReFacto® AF and Humate® P	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.1.1-6	[redacted]	ABM 01[redacted] and ABM 03[redacted]	Correction of hemostasis in FVIII ko mice following treatment with rVIII- SingleChain, Helixate®, ReFacto® AF, Advate® and Humate® P	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当資料なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	[redacted]	APQ0013	CSL 627: Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to CD Rats for 4 Weeks Followed by a 14 Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.1.3-2	[redacted]	APQ0014	CSL 627: Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks	[redacted]	[redacted]		評価
4.2.1.3-3	[redacted]	APQ0016	CSL 627 (rFVIII): Effects on General Haemodynamics and Respiratory Variables in Anaesthetised Beagle Dogs (Intravenous Infusion Administration)	[redacted]	[redacted]（海外）		評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.3-4	[redacted]	APQ0018	CSL 627 (rFVIII): Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in the Conscious Beagle Dog (Intravenous Infusion Administration)	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.1.3-5	[redacted]	APQ0019	CSL 627 (rFVIII): Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in the Conscious Cynomolgus Monkey (Intravenous Infusion Administration)	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[redacted]	CSL627 / 100286048	Validation of an ELISA method for the determination of CSL627 in rat plasma	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.2.1-2	[redacted]	rFVIII / 100286049	Validation of an ELISA method for the determination of antibodies against CSL627 in rat plasma	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.2.1-3	[redacted]	rFVIII / 100286050	Validation of an ELISA method for the determination of antibodies against CSL627 in monkey plasma	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.2.1-4	[redacted]	MEV-83r	Validation report for chromogenic determination of FVIII activity in plasma samples using Bebring Coagulation System	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	[redacted]	PSM 06/[redacted]	PHARMACOKINETIC EVALUATION OF rFVIII/CSL 627, HELIXATE®, REFACTO AF® AND ADVATE® IN FVIII KO MICE	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）		評価
4.2.2.2-2	[redacted]	APQ0015	CSL627: PK Study and Tool Antibody Production in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.2.2-3	[redacted]	APQ0020	CSL627: PK Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.2.3 分布							
該当資料なし							
4.2.2.4 代謝							
該当資料なし							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.5 排泄							
該当資料なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	[redacted]	APQ0010	CSL 627: Single Dose Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to CD Rats	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.3.1-2	[redacted]	APQ0011	CSL 627: Single Dose Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.1.3-1	[redacted]	APQ0013	CSL 627: Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to CD Rats for 4 Weeks Followed by a 14 Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.1.3-2	[redacted]	APQ0014	CSL 627: Toxicity Study by Intravenous Bolus Administration to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks	[redacted]	[redacted]（海外）		評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
該当資料なし							
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
該当資料なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	[redacted]	APQ0012	CSL 627:Local Tolerance Study in the Rabbit following Intravenous, Intra-arterial or Perivenous Injection	[redacted]	[redacted] (海外)		評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	[redacted]	[redacted] Study S30668	In Vivo Thrombogenicity Test in the Rabbit (Modified Wessler Test as Described by Giles, A.R. 1980)	[redacted]	[redacted] (海外)		評価
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当資料なし							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Ananyeva NM, Kouiavskaia DV, Shima M and Saenko EL.	Catabolism of the coagulation factor VIII: can we prolong lifetime of f VIII in circulation?	TCM 2001 Aug;11(6):251-7
4.3-2	Angervall L and Carlström E.	Theoretical criteria for the use of relative organ weights and similar ratios in biology.	J Theor Biol. 1963 May;4(3):254-9.
4.3-3	P.ARMITAGE	STATISTICAL METHODS IN MEDICAL RESERCH CHAPTER 7 COMPARISON OF SEVERAL GROUPS	3rd ed. Oxford: Blackwell scientific publications; 1994
4.3-4	M. S. Bartlett	Properties of Sufficiency and Statistical Tests	Proc R Soc Lond B Biol Sci. Series A, Mathematical and Physical Sciences. Vol. 160, No. 901 (May 18, 1937), pp. 268-82
4.3-5	Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P and et al.	Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation.	J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Jan;107(1):271-9.
4.3-6	CW. Dunnett	A Multiple Comparison Procedure for Comparing Several Treatments with a Control	J Am Stat Assoc. 1955; 50(272):1096-1121
4.3-7	CW. Dunnett	New Tables for Multiple Comparisons with a Control	Biometrics. 1964;20(3);482-91
4.3-8	Elg M, Carlsson S and Gustafsson D.	Effects of agents, used to treat bleeding disorders, on bleeding time prolonged by a very high dose of a direct thrombin inhibitor in anesthesized rats and rabbits.	Thromb Res. 2001 Feb 1;101(3):159-70.
4.3-9		Evaluation Report of Food Additives Polysorbate (Polysorbate 20, 60, 65 and 80)	June 2007 Food Safety Commission
4.3-10	Fisher R	Statistical Methods for Research Workers	4th ed. New York: HAFNER PUBLISHING COMPANY;
4.3-11	Giles AR, Johnston M, Hoogendoorn H, Blajchman M and Hirsh J.	The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits.	Thromb Res. 1980 Feb;17(3-4):353-66.
4.3-12	FDA	Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation	CDER and CVM, FDA
4.3-13	Holder DJ.	Comments on Nedelman and Jia's extension of Satterthwaite's approximation applied to pharmacokinetics.	J Biopharm Stat. 2001 Feb-May;11(1-2):75-9.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-14	Hubbard AR, Weller LJ and Bevan SA.	Activation profiles of factor VIII in concentrates reflect one-stage/chromogenic potency discrepancies.	Br J Haematol. 2002 Jun;117(4):957-60.
4.3-15	EMA	ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	EMA/CHMP/ICH/731268/1998, CHMP, 2011
4.3-16	ICH	SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS S7A	ICH, 2000
4.3-17	ICH	THE NON-CLINICAL EVALUATION OF THE POTENTIAL FOR DELAYED VENTRICULAR REPOLARIZATION (QT INTERVAL PROLONGATION) BY HUMAN PHARMACEUTICALS (S7B)	ICH, 2005
4.3-18	Irwin S.	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.	Psychopharmacologia. 1968 Sep 20;13(3):222-57.
4.3-19	Kamphuisen PW, Eikenboom JC and Bertina RM.	Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis.	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 May;21(5):731-8.
4.3-20	Kawasaki T, Kaida T, Arnout J, Vermylen J and Hoylaerts MF.	A new animal model of thrombophilia confirms that high plasma factor VIII levels are thrombogenic.	Thromb Haemost. 1999 Feb;81(2):306-11.
4.3-21	Lenting PJ, Pegon JN, Christophe OD and Denis CV.	Factor VIII and von Willebrand factor-too sweet for their own good.	Haemophilia. 2010 Jul;16 Suppl 5:194-9.
4.3-22	Lollar P.	The factor VIII assay problem: neither rhyme nor reason.	J Thromb Haemost. 2003 Nov;1(11):2275-9.
4.3-23	Luddington RJ.	Thrombelastography/thromboelastometry.	Clin Lab Haematol. 2005 Apr;27(2):81-90.
4.3-24	Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P and Gagnol JP.	Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog.	Agents Actions. 1985 Sep;16(6):470-7.
4.3-25	Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K and Shima M.	A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A.	Int J Hematol. 2009 Dec;90(5):576-82.
4.3-26	Mikaelsson M, Oswaldsson U and Sandberg H.	Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity.	Haemophilia. 1998 Jul;4(4):646-50.
4.3-27	Oldenburg J, Ananyeva NM and Saenko EL.	Molecular basis of haemophilia A.	Haemophilia. 2004 Oct;10 Suppl 4:133-9.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-28	Ollerstam A, Persson AH, Visser SA, Fredriksson JM, Forsberg T, Nilsson LB and et al.	A novel approach to data processing of the QT interval response in the conscious telemetered beagle dog.	J Pharmacol Toxicol Methods. 2007 Jan-Feb;55(1):35-48.
4.3-29	Øvlisen K, Kristensen AT and Tranholm M.	In vivo models of haemophilia - status on current knowledge of clinical phenotypes and therapeutic interventions.	Haemophilia. 2008 Mar;14(2):248-59
4.3-30	Picaut P, C. Vayron, V Belin and G.J. Nohynek.	Polysorbate 80—toxicological evaluation after single intravenous administration in rats, mice, dogs and monkeys	Book of Abstracts - EUROTOX ‘94:65
4.3-31	Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S and et al.	Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study.	Br J Anaesth. 2009 Jun;102(6):785-92
4.3-32	Shirley E.	A non-parametric equivalent of Williams' test for contrasting increasing dose levels of a treatment.	Biometrics. 1977 Jun;33(2):386-9.
4.3-33	Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F and Ergin MA.	Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery.	Anesth Analg. 1999 Feb;88(2):312-9.
4.3-34	Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG and Albes JM.	Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM).	Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Jun;31(6):1052-7.
4.3-35	Steel RGD	A Multiple Comparison Rank Sum Test: Treatments versus Control	Biometrics. 1959 Dec;15(4):560-72
4.3-36	Sugita C, Yamashita A, Matsuura Y, Iwakiri T, Okuyama N, Matsuda S and et al.	Elevated plasma factor VIII enhances venous thrombus formation in rabbits: contribution of factor XI, von Willebrand factor and tissue factor.	Thromb Haemost. 2013 Jul;110(1):62-75.
4.3-37	Varma RK, Kaushal R, Junnarkar AY, Thomas GP, Naidu MU, Singh PP and et al.	Polysorbate 80: a pharmacological study.	Arzneimittelforschung. 1985;35(5):804-8.
4.3-38	Wessler S, Ward K and Ho C.	STUDIES IN INTRAVASCULAR COAGULATION. III. THE PATHOGENESIS OF SERUM-INDUCED VENOUS THROMBOSIS	J Clin Invest. 1955 Apr;34(4):647-51.
4.3-39	Wilcoxon F.	Individual Comparisons by Ranking Methods	Biometrics Bulletin. 1945;1(6);80-83

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-40	Williams DA.	A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control.	Biometrics. 1971 Mar;27(1):103-17.
4.3-41	Williams DA.	The Comparison of Several Dose Levels with a Zero Dose Control	Biometrics. 1972 Jun;28(2): 519-31

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.2	臨床試験一覧				-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted] and [redacted]	MEV-68r	Validation report for determination of FVIII activity in plasma samples using Behring Coagulation Timer and Behring Coagulation System	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-2	[redacted] and	020200021r	Validation report for modified chromogenic determination of FVIII activity in plasma samples using Behring Coagulation System	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-3	[redacted]	MEV-70r	Validation report for determination of inhibitory antibodies against FVIII	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-4	[redacted]	020200023r	Validation report for determination of antibodies against rFVIII in human plasma samples	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-5	[redacted]	020200034r	Validation report for determination of antibodies against rFVIII(CSL627),Isotype IgG with Dianova conjugate in human plasma samples	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-6	[redacted] and	020200030r	Validation report for determination of antibodies against rFVIII-CHO cell Proteins using ELISA	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-7	[redacted]	020200054_r	DETECTION OF ANTIBODIES AGAINST RVIII CHO HCP IN CITRATED HUMAN PLASMA VIA SPR(BIACORE) ANALYSIS	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		
5.3.1.4-8	[redacted] and		Penetrance of the chromogenic substrate(ChS) vs. the one stabe(OS) clotting assay for the determination of FVIII activity in human plasma in the United States	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.1.4-9	[redacted] et al.		Final Report on an international comparative field study evalusting the assay performance of rVIII-SinbleChain in plasma samples at clinical hemostasis laboratories	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	[redacted]	2102-0054	A Brief Summary of rVIII -SingleChain Lot vs. Pharmacokinetic Comparisons for Clinical Studies CSL627_1001 and CSL627_3002	[redacted]	ICON Early Services（海外）	-	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	[redacted] and [redacted]		Population Pharmacokinetic Analysis of Recombinant Coagulation Factor VIII-SingleChain (rVIII-SingleChain) (CSL627) in Subjects with Hemophilia A	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	-	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	[redacted]	CSL627_1001	A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Human Antihaemophilic Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.5.2非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	[redacted]	CSL627_3002	A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	-	-	-	-	-	-	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4.2	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-3	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-4	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-5	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-6	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-7	[redacted] (FDA)	[redacted]	[redacted]
5.4-8	[redacted] (PMDA)	PMDA Consultation minutes	[redacted]
5.4-9	EMA	[redacted]	[redacted]
5.4-10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5.4-11		[redacted]	[redacted]
5.4-12	Baxter Healthcare Corporation	Package Insert : ADVATE- antihemophilic factor, human recombinant	2014
5.4-13	Baxter Healthcare Corporation	Package Insert : ADVATE- Antihemophilic Factor [Recombinant]	2014
5.4-14	Baxter AG	ADVATE　SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS	2014
5.4-15	M Algiman, G Dietrich, U E Nydegger, D Boieldieu, Y Sultan, and M D Kazatchkine	Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals	Proc Natl Acad Sci. 1992 May 1; 89(9): 3795–9.
5.4-16	Bailey-Kellogg C, Gutiérrez AH, Moise L, Terry F, Martin WD and De Groot AS.	CHOPPI: a web tool for the analysis of immunogenicity risk from host cell proteins in CHO-based protein production.	Biotechnol Bioeng. 2014 Nov; 111(11): 2170-82.
5.4-17	Bardi E Astermark J.	Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A	Eur J Haematol. 2015 Feb;94 Suppl 77:7-10
5.4-18	Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D and Hubbard AR.	Coagulation and Chromogenic Assays of Factor VIII Activity: General Aspects, Standardization, and Recommendations	Semin Thromb Hemost. 2002 Jun;28(3):247-56.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-19	Batlle J, Gómez E, Rendal E, Torea J, Lourés E, Couselo M and et al.	Antibodies to factor VIII in plasma of patients with hemophilia A and normal subjects.	Ann Hematol. 1996 May;72(5):321-6.
5.4-20	Bensen-Kennedy D	Bringing new therapy options to the hemophilia community.	Thromb Res. 2013 Mar;131 Suppl 2:S15-8.
5.4-21	Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE and Karlsson MO.	Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models	AAPS J. 2011 Jun;13(2):143-51
5.4-22	Berntorp E, Spotts G, Patrone L and Ewenstein BM.	Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method.	Biologics. 2014 Apr 5;8:115-27
5.4-23	S. BJÖRKMAN and M. CARLSSON	The pharmacokinetics of factor VIII and factor IX: methodology, pitfalls and applications	Haemophilia (1997), 3, 1- 8
5.4-24	Björkman S and Berntorp E.	Pharmacokinetics of Coagulation Factors Clinical Relevance for Patients with Haemophilia	Clin Pharmacokinet. 2001;40(11):815-32.
5.4-25	Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S and et al.	Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring.	J Thromb Haemost. 2010 Apr;8(4):730-6.
5.4-26	Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM and et al.	Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight.	Blood. 2012 Jan 12;119(2):612-8.
5.4-27	Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC and et al.	Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients.	J Thromb Haemost. 2008 Aug;6(8):1319-26
5.4-28	Bolton-Maggs PH and Pasi KJ.	Haemophilias A and B.	Lancet. 2003 May 24;361(9371):1801-9.
5.4-29	Carlsson M, Berntorp E, Björkman S and Lindvall K.	Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A.	Eur J Haematol. 1993 Oct;51(4):247-52.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-30	M. CARLSSON, E. BERNTORP, S. BJOÈ RKMAN, S. LETHAGEN and R. LJUNG	Improved cost-eectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A	Haemophilia. 1997; 3:96-101
5.4-31	Chang HH and Chiang BL.	The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy: an updated review.	Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):587-90.
5.4-32	Chromogenix-Instrumentation Laboratory SpA	Package Insert. COAMATIC® Factor VIII (Art. No. 82 25 85)	
5.4-33	Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K and et al.	Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition).	Br J Haematol. 2013 Jan;160(2):153-70.
5.4-34	Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G and Mannucci PM	Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies	Haemophilia. 2012 May;18(3):e173-87.
5.4-35	Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A and Powell J.	Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A.	J Thromb Haemost. 2014 Apr;12(4):488-96.
5.4-36	Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR and et al.	Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV.	Blood. 2007 Aug 1;110(3):815-25.
5.4-37	Dasgupta S, Repessé Y, Bayry J, Navarrete AM, Wootla B, Delignat S and et al.	VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors	Blood. 2007 Jan 15;109(2):610-2.
5.4-38	Dazzi F, Tison T, Vianello F, Radossi P, Zerbinati P, Carraro P and et al.	High incidence of anti-FVIII antibodies against non-coagulant epitopes in haemophilia A patients: a possible role for the half-life of transfused FVIII.	Br J Haematol. 1996 Jun;93(3):688-93.
5.4-39	Delignat S, Repessé Y, Navarrete AM, Meslier Y, Gupta N, Christophe OD and et al.	Immunoprotective effect of von Willebrand factor towards therapeutic factor VIII in experimental haemophilia A.	Haemophilia. 2012 Mar;18(2):248-54.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-40	den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal	Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia.	Haemophilia. 2009 Jan;15(1):83-90.
5.4-41	DiMichele D.	Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.	Br J Haematol. 2007 Aug;138(3):305-15.
5.4-42	Elander J and Barry T	Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia.	Haemophilia. 2003 Mar;9(2):202-13.
5.4-43	Biogen Idec.	Package Insert. ELOCTATE™	2014
5.4-44	EMA	Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products	21 July 2011 EMA/CHMP/BPWP/144533/2009
5.4-45	EMA	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)	24 May 2012 EMA/CHMP/BWP/247713/2012
5.4-46	Evatt BL.	Demographics of hemophilia in developing countries.	Semin Thromb Hemost. 2005 Nov;31(5):489-94
5.4-47	FDA	Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format	CDER and CBER, FDA, 2006
5.4-48	FDA	Guidance for Industry Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins	CDER and CBER, FDA, 2009
5.4-49	FDA	Guidance for IndustryScientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product	CDER and CBER, FDA, 2015
5.4-50	FDA	Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products	CDER and CBER, FDA, 2014
5.4-51	FDA	Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format	CDER and CBER, FDA, 2006
5.4-52	Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S and et al.	Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials.	Haemophilia. 2011 May;17(3):433-8

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-53	Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T and et al.	Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project.	Thromb Haemost. 2015 May;113(5):968-75
5.4-54	Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Chowdary P, Collins PW and et al.	History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia.	Eur J Haematol. 2012 Oct;89(4):336-9.
5.4-55	Ghosh K and Shetty S.	Bone health in persons with haemophilia: a review	Eur J Haem. 2012 Aug;89(2):95-102
5.4-56	Green D.	Spontaneous inhibitors to coagulatiom factors	Clin Lab Haematol. 2000 Oct;22 Suppl 1:21-5
5.4-57	Andres H. Gutiérrez, Leonard Moise and Annie S. De Groot	Of [hamsters] and men A new perspective on host cell proteins	Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep 1; 8(9): 1172–4.
5.4-58	Hashemi SM, Fischer K, Moons KG and van den Berg HM.	Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A.	Haemophilia. 2015 Mar;21(2):227-33.
5.4-59	CSL Behring LLC	Package Insert. Helixate® FS Antihemophilic Factor (Recombinant) Formulated with Sucrose	May-14
5.4-60	Helmer RE , Alperin JB, Yunginger JW and Grant JA.	Anaphylactic Reactions Following Infusion of Factor VIII in a Patient with Classic Hemophilia	Am J Med. 1980 Dec;69(6):953-7.
5.4-61	Hermanides J, Huijgen R, Henny CP, Mohammad NH, Hoekstra JB, Levi MM and et al.	Hip surgery sequentially induces stress hyperglycaemia and activates coagulation.	Neth J Med. 2009 Jun;67(6):226-9.
5.4-62	Ho AY, Height SE and Smith MP.	Immune tolerance therapy for haemophilia	Drugs. 2000 Sep;60(3):547-54.
5.4-63	Hogwood CE, Bracewell DG and Smales CM.	Measurement and control of host cell proteins (HCPs) in CHO cell bioprocesses.	Curr Opin Biotechnol. 2014 Dec;30:153-60
5.4-64	Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F and et al.	Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries	Pediatr Allergy Immunol. 2011 Sep;22(6):568-74.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-65	Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB and Charles LA	Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr Factor VIII:C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays.	J Thromb Haemost. 2004 Apr;2(4):623-8.
5.4-66	Iorio A, Marcucci M, Cheng J, Oldenburg J, Schoenig-Diesing C, Matovinovic E and et al.	Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM.	Haemophilia. 2014 Nov;20(6):777-83.
5.4-67	Jadhav M and Warrier I.	Anaphylaxis in Patients with Hemophilia	Semin Thromb Hemost. 2000;26(2):205-8.
5.4-68	Kadar JG, Schuster J and Hunzelmann N.	IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A	Haemophilia. 2007 Jan;13(1):104-5.
5.4-69	Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D and Maas Enriquez M	Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II).	J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):360-9.
5.4-70	Keating GM and Dhillon S.	Octocog alfa (Advate®): a guide to its use in hemophilia A.	BioDrugs. 2012 Aug 1;26(4):269-73.
5.4-71	Keeney S, Mitchell M and Goodeve A	The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory	Haemophilia. 2005 Jul;11(4):387-97.
5.4-72	Kessler C, Oldenburg J, Ettingshausen CE, Tiede A, Khair K, Négrier C and et al.	Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management	Haemophilia. 2015 Jan;21 Suppl 1:1-12.
5.4-73	Khleif A, Rodriguez N, Brown D and Escobar MA	Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care	Journal of Aging Research Volume 2011:1-8
5.4-74	Kitchen S, Signer-Romero K and Key NS.	Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment	Haemophilia (2015), 1–8
5.4-75	5.4-74と同じ		
5.4-76	Klintman J, Hillarp A, Berntorp E and Astermark J.	Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy.	Br J Haematol. 2013 Nov;163(3):385-92.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-77	Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M and Liesner R.	Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics.	Haemophilia 2015 Sep , 1–8
5.4-78	Bayer Pharma AG	KOGENATE Bayer 250 IU, SUMMARY OF PRODUCT	2010
5.4-79	Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A and Blanchette V.	Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders.	Haemophilia. 2006 Dec;12 Suppl 6:87-93.
5.4-80	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M and et al.	Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A	Blood. 2015 Aug 27;126(9):1078-85
5.4-81	Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP and Rosendaal FR.	Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis.	Lancet. 1995 Jan 21;345(8943):152-5.
5.4-82	Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A and et al.	High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism.	Thromb Haemost. 2000 Jan;83(1):5-9.
5.4-83	Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E and et al.	Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation.	Thromb Haemost. 2005 Mar;93(3):457-67.
5.4-84	Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M and et al.	Results from a large multinational clinical trial (guardian™3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics.	Haemophilia. 2013 Sep;19(5):698-705
5.4-85	Lalezari S, Coppola A, Lin J, Enriquez MM, Tseneklidou-Stoeter D, Powell J and et al.	Patient characteristics that influence efficacy of prophylaxis with rFVIII-FS three times per week: a subgroup analysis of the LIPLONG study.	Haemophilia. 2014 May;20(3):354-61.
5.4-86	Lavigne-Lissalde G, Lacroix-Desmazes S, Wootla B, Tarrade C, Schved JF, Kaveri SV and et al.	Molecular characterization of human B domain-specific anti-factor VIII monoclonal antibodies generated in transgenic mice.	Thromb Haemost. 2007 Jul;98(1):138-47.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-87	Lebreton A, Lapalud P, Chambost H, Biron-Andréani C, Morange PE, Combescure C and et al.	Prevalence and epitope specificity of non-neutralising antibodies in a large cohort of haemophilia A patients without inhibitors.	Thromb Haemost. 2011 Jun;105(6):954-61
5.4-88	Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M and et al.	Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy.	Haemophilia. 2013 Sep;19(5):691-7.
5.4-89	Lenz HJ.	Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions.	Oncologist. 2007 May;12(5):601-9.
5.4-90	Lim MY, Pruthi RK.	Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients.	Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 Jul;22(5):402-6.
5.4-91	Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, Street AM and Lloyd JV.	Low detection rate of antibodies to non-functional epitopes on factor VIII in patients with hemophilia A and negative for inhibitors by Bethesda assay.	J Thromb Haemost. 2003 Dec;1(12):2548-53.
5.4-92	Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E and et al.	Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety.	Haemophilia. 2016; 22(2) 225-231
5.4-93	Ljung R.	The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia.	Br J Haematol. 2007 Sep;138(5):580-6.
5.4-94	Lollar P.	Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX.	J Thromb Haemost. 2004 Jul;2(7):1082-95.
5.4-95	Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Nilsson JÅ, Berntorp E, Astermark J.	Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden	Haemophilia. 2013 May;19(3):362-9.
5.4-96	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I and et al.	Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.	Blood. 2014 Jan;123(3):317-25.
5.4-97	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R and et al.	Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.	N Engl J Med. 2007 Aug;357(6):535-44.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-98	Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, Santagostino E and et al.	Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A.	Haemophilia. 2011 Nov;17(6):854-9
5.4-99	Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE and Schutgens RE.	Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy.	Haemophilia. 2009 Jul;15(4):853-63.
5.4-100	Mikaelsson M and Oswaldsson U.	Assaying the circulating factor VIII activity in hemophilia A patients treated with recombinant factor VIII products.	Semin Thromb Hemost. 2002 Jun;28(3):257-64.
5.4-101	Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS and et al.	BSACI guidelines for the management of drug allergy.	Clin Exp Allergy. 2009 Jan;39(1):43-61
5.4-102	Mulder K and Llinás A.	The target joint	Haemophilia. 2004 Oct;10 Suppl 4:152-6.
5.4-103	Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary.	Resuscitation. 2010 Oct;81(10):1219-76.
5.4-104	Robert J. Bauer	NONMEM USERS GUIDE INTRODUCTION TO NONMEM 7	Ellicott City,Maryland: ICON Development
5.4-105	Novo Nordisk A/S.	Package insert. Novoeight®, Antihemophilic Factor (Recombinant)	2014
5.4-106	Octapharma AB	Nuwiq 250 IU, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS	
5.4-107	O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kemball-Cook G, Johnson D and Laffan M.	High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction.	Thromb Haemost. 1997 May;77(5):825-8.
5.4-108	O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL and Prihodova L.	Haemophilia care in Europe - a survey of 35 countries.	Haemophilia. 2013 Jul;19(4):e239-47
5.4-109	Paik SH, Kim YJ, Han SK, Kim JM, Huh JW and Park YI.	Mixture of three amino acids as stabilizers replacing albumin in lyophilization of new third generation recombinant factor VIII GreenGene	Biotechnol Prog. 2012 Nov-Dec;28(6):1517-25.
5.4-110	SIEMENS	Packge Insert. Pathromtin SL	2008

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-111	Philipp C.	The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:191-6.
5.4-112	C. Pham-Huy, A. Sahui-Gnassi, F. Massicot, H. Galons, H. Dutertre-Catella, B. Radenen and et al.	Analysis of (S)- and (R)-Propranolol in Human Plasma and Urine by a Specific lmmunoenzymatlc Assay Versus HPLC	Book of Abstracts - EUROTOX '94:65
5.4-113	Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L and et al.	Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study.	J Thromb Haemost. 2006 Mar;4(3):510-6.
5.4-114	Pocoski J, Ma A, Kessler CM, Boklage S and Humphries TJ.	Cardiovascular comorbidities are increased in U.S. patients with haemophilia A: a retrospective database analysis.	Haemophilia. 2014 Jul;20(4):472-8.
5.4-115	Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I and et al.	Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study.	Thromb Haemost. 2012 Nov;108(5):913-22.
5.4-116	Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E and et al.	Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients.	Blood. 2012 Mar 29;119(13):3031-7
5.4-117	Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M and et al.	Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII.	Haemophilia. 2009 Jul;15(4):869-80.
5.4-118	Pfizer Limited	ReFacto AF 250 IU, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS	2014
5.4-119	Reipert BM, van Helden PM, Schwarz HP and Hausl C.	Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors.	Br J Haematol. 2007 Jan;136(1):12-25
5.4-120	Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML and Blanca M.	Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions.	J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3 Suppl):S67-73
5.4-121	Santagostino E, Lentz SR, Misgav M, Brand B, Chowdary P, Savic A and et al.	Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials.	Haemophilia. 2015 Jan;21(1):34-40

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-122	Schmidbauer S, Witzel R, Robbel L, Sebastian P, Grammel N, Metzner HJ and et al.	Physicochemical characterisation of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII.	Thromb Res. 2015 Aug;136(2):388-95
5.4-123	Benno Schnyder and Werner J. Pichler	Mechanisms of Drug-Induced Allergy	Mayo Clin Proc. 2009 Mar; 84(3): 268–272.
5.4-124	Schulte S.	Pioneering designs for recombinant coagulation factors.	Thromb Res. 2011;128 Suppl 1:S9-12.
5.4-125	Schulte S.	Innovative coagulation factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII.	Thromb Res. 2013 Mar;131 Suppl 2:S2-6.
5.4-126	Amy D Shapiro	Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE®) in the management of hemophilia A	Vasc Health Risk Manag. 2007 Oct; 3(5): 555–565.
5.4-127	Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV and et al.	Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels.	J Thromb Haemost. 2014 Nov;12(11):1788-800
5.4-128	J. M. Sommer, N. Moore, B. McGuffie-Valentine, S. Bardan, Y. Buyue, G. D. Kamphaus and et al.	Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories	Haemophilia (2014), 20, 294 –300
5.4-129	Soucie JM, Evatt B and Jackson D.	Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators.	Am J Hematol. 1998 Dec;59(4):288-94.
5.4-130	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A and et al.	Guidelines for the management of hemophilia.	Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47
5.4-131	Steele MR, Nagel K and Chan AK.	Pharmacokinetics of recombinant and plasma-derived factor VIII products in paediatric patients with severe haemophilia A	Haemophilia (2014), 20, e79-e112
5.4-132	Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I and Brooker M.	A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world.	Haemophilia. 2010 Jan;16(1):20-32.
5.4-133	Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A and et al.	Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007.	Haemophilia. 2010 May;16(3):437-46

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-134	Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E and et al.	Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A.	Haemophilia. 2004 Sep;10(5):428-37.
5.4-135	Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T and et al.	Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A.	J Thromb Haemost. 2013 Apr;11(4):670-8.
5.4-136	E.G.D. Tuddenham,R.S. Lane, F. Rotblat, A.J. Johnson, T.J. Snape, S. Middleton and P.B.A. Kernoff	Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease.	Br J Haematol. 1982 Oct;52(2):259-67.
5.4-137	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P and et al.	A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management.	J Thromb Haemost. 2012 Mar;10(3):359-67
5.4-138	Valentino LA, Negrier C, Kohla G, Tiede A, Liesner R, Hart D and Knaub S.	The first recombinant FVIII produced in human cells-an update on its clinical development programme.	Haemophilia. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-9.
5.4-139	van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A and Prins MH.	Recurrence of Venous Thromboembolism in Patients With Familial Thrombophilia	Arch Intern Med. 1997 Oct 27;157(19):2227-32.
5.4-140	Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M and Lillicrap D.	International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance.	Haemophilia. 2011 Jul;17(4):695-702.
5.4-141	5.4-140と同じ		
5.4-142	Warrington R, Silviu-Dan F	Drug allergy	Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2011;7(Suppl 1):S10
5.4-143	WFH	GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition	World Federation of Hemophilia; 2012. 74 p

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-144	WFH	World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2011	Report on the Annual Global Survey 2011 is published by the World Federation of Hemophilia;2011.39p
5.4-145	WFH	World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2012	Report on the Annual Global Survey 2012 is published by the World Federation of Hemophilia;2012.37p
5.4-146	WFH	World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2013	Report on the Annual Global Survey 2013 is published by the World Federation of Hemophilia;2013.45p
5.4-147	White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C and Ingerslev J	Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.	Thromb Haemost. 2001 Mar;85(3):560.
5.4-148	Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL and et al.	Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately	Haemophilia. 2014 Jan;20(1):15-24
5.4-149	Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D and	A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain	Haemophilia. 2012 May;18(3):e115-9.
5.4-150	Wyeth Pharmaceuticals Inc.	Package Insert: XYNTHA- antihemophilic factor (recombinant)	2014
5.4-151	Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J and et al.	Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A.	J Thromb Haemost. 2015 Jun;13(6):967-77
5.4-152	Zollner SB, Raquet E, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I and et al.	Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII.	Thromb Res. 2013 Aug;132(2):280-7.
5.4-153	Zollner S, Raquet E, Claar P, Mü ller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T and et al.	Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII.	Thromb Res. 2014 Jul;134(1):125-31.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-154	Milikowski M, Elshout JJ.	What makes a number easy to remember?	British Journal of Psychology 1995;86:537-47.
5.4-155	Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.	A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A.	N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.
5.4-156	Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD.	A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity.	J Thromb Haemost 2016;14:248-61.

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
- 3.2.A その他
  - 3.2.A.3　添加剤
- 3.2.R 各極の要求資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
- 4.2.1 薬理試験
  - 4.2.1.2 副次的薬理試験
  - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
  - 4.2.2.3 分布
  - 4.2.2.4 代謝
  - 4.2.2.5 排泄
  - 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
  - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3 毒性試験
  - 4.2.3.3 遺伝毒性試験
    - 4.2.3.3.1 In Vitro試験
    - 4.2.3.3.2 In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
  - 4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
    - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
    - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
    - 4.2.3.4.3 その他の試験
  - 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
    - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
    - 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

提出すべき資料がない項目リスト

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（実施された場合）
4.2.3.7 その他の毒性試験（実施されている場合）
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
4.2.3.7.7 その他の試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書