

市販直後調査

令和5年11月～令和6年5月

総合製品情報概要

新発売



von Willebrand 因子非依存型 遺伝子組換え血液凝固第VIII因子製剤

薬価基準収載

オルツビーオ[®] 静注用 250 500 1000
2000 3000 4000

ALTUVIII O[®] Intravenous エファネソクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

生物由来製品

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

CONTENTS

開発の経緯	3
オルツビーオ®の特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
臨床成績	9
オルツビーオ®の主な臨床試験	9
海外第Ⅰ相試験(PKM17085試験)	10
国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)	12
海外第Ⅲ相試験(XTEND-Kids試験)	26
薬物動態	31
血漿中第Ⅷ因子活性	31
分布	42
代謝	42
排泄	42
母集団薬物動態/薬力学解析	42
薬効薬理	43
エファネソフトコグ アルファの作用機序	43
非臨床試験	44
安全性薬理試験及び毒性試験	47
安全性薬理試験	47
毒性試験	47
有効成分に関する理化学的知見	49
製剤学的事項	50
製造方法	51
取扱い上の注意	52
包装	52
関連情報	52
主要文献	53
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	54

開発の経緯

血友病A(先天性血液凝固第VIII因子欠乏症)は、第VIII因子の量的低下又は質的異常によって引き起こされるX染色体連鎖劣性遺伝性の凝固異常であり、主に男性に発症します。国内の令和4年度の血液凝固異常症全国調査では、5,776人(男性：5,682人、女性：94人)の血友病A患者が確認されています¹⁾。

血友病は、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血を頻繁に繰り返し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こすほか、関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、身体的並びに心理・社会的な健康状態、生活の質(QOL)に対して著しい影響を与えることが報告されています^{2,3)}。第VIII因子製剤の定期的な投与は出血を未然に防ぎ、関節障害の発生を抑制し、血友病A患者の長期的な転帰を改善することが知られていますが、投与回数を減らし、高い第VIII因子活性をより長く維持する、長時間作用を目的とした第VIII因子製剤の開発が求められてきました。

従来の第VIII因子製剤は、内因性フォン・ヴィレブランド因子(VWF)との結合によって、第VIII因子が安定化され、クリアランスから保護される一方、VWFが介在するクリアランスを受けるため、その消失半減期は内因性VWFに依存します。

オルツビーオ[®](一般名：エファネソクトコグ アルファ[遺伝子組換え])は、遺伝子組換え血液凝固第VIII因子Fc-フォン・ヴィレブランド因子-XTENポリペプチドの融合タンパク質(rFVIII-Fc-VWF-XTEN)であり、内因性VWFに依存しない薬物動態プロファイルを有する第VIII因子補充療法薬です。オルツビーオ[®]に含まれるVWFのD'D3ドメインによって分解から保護されて安定性が増し、内因性VWFの影響を受けないことにより、消失半減期が延長します。また、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のFcドメインが胎児型Fc受容体と結合し、血液中の免疫グロブリンのように再利用されること、さらに、XTENポリペプチド^{*}部分により血中動態が変化することによって、第VIII因子活性が平均98.2時間(約4.1日)維持されました。

オルツビーオ[®]は血友病Aに対する治療薬として、バイオベラティブ社(現サノフィ)によって開発が開始され、米国では2017年8月に、欧州では2019年6月に希少疾病用医薬品に指定されており、さらに米国では2021年2月にファストトラック指定、2022年5月にブレイクスルーセラピー指定、2022年8月に優先審査指定を取得し、2023年2月に承認されています。日本では、主に、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者(日本人を含む)を対象とした国際共同第III相試験(EFC16293試験：XTEND-1試験)と、治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第III相試験(EFC16295試験：XTEND-Kids試験)の中間解析において、オルツビーオ[®]の有効性、安全性及び薬物動態が確認されたことから、2022年9月に、「血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として承認申請し、2023年9月に承認されました。

※：XTENポリペプチド：6つの天然アミノ酸[グリシン(G)、アラニン(A)、プロリン(P)、グルタミン酸(E)、セリン(S)、スレオニン(T)]からなるモチーフの反復配列で構成される非構造化親水性ポリペプチド

オルツビーオ®の特性

- 1 はじめての内因性VWF非依存型の遺伝子組換え血液凝固第VIII因子製剤です。
(43ページ参照)
- 2 治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者にオルツビーオ® 50 国際単位 (IU)/kgを単回投与したところ、平均消失半減期は、全体で47.6時間、日本人患者で52.2時間でした。
(国際共同第III相試験) (31ページ参照)
- 3 週1回 [50 IU/kg] の定期補充療法によって、第VIII因子活性40 IU/dL超を、18歳以上の成人では98.1時間、12～17歳の青年では81.5時間、6～11歳の小児では72.2時間、6歳未満の小児では59.2時間維持すると推定されました。
(母集団薬物動態解析) (36ページ参照)
- 4 週1回の定期補充療法による年間出血率※(平均値)は0.71でした[主要評価項目]。
(国際共同第III相試験) (16ページ参照)
- 5 出血エピソードの96.7%が、1回の投与(50 IU/kg)で止血可能でした[副次評価項目]。
(国際共同第III相試験) (22ページ参照)
- 6 **安全性**
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。
主な副作用として、10%以上の副作用は頭痛、関節痛、1%以上10%未満の副作用は嘔吐、四肢痛、背部痛、発熱が報告されています。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※：国際共同第III相試験における出血率は、記載がない限り、治療を要した出血を対象に算出

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2023年11月改訂(第3版)の電子添文に基づき作成

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアル及び溶解液(注射用水プレフィルドシリンジ)からなる。

販売名	オルツビーオ [®] 静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
有効成分(1バイアル中、国際単位)						
エファネソクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	250	500	1000	2000	3000	4000
添加剤(1バイアル中)						
L-ヒスチジン	4.65mg					
L-アルギニン塩酸塩	158.0mg					
精製白糖	150.0mg					
塩化カルシウム水和物	2.2mg					
ポリソルベート80	1.5mg					
添付溶解液	1シリンジ中 日局 注射用水3mLを含む。					

本剤は製造工程において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	オルツビーオ [®] 静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
色・性状	本剤は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～微乳白色を呈する、澄明の液となる。					
pH	6.5～7.2(添付の溶解液で溶解時)					
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	2.0～2.4(添付の溶解液で溶解時)					

4. 効能又は効果

血液凝固第VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

出血時又は周術期に投与する場合、通常、1回体重1 kg当たり50国際単位を投与する。

なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。

定期的に投与する場合、通常、体重1 kg 当たり50国際単位を週1回投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 出血時又は周術期に投与する場合は、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。なお、体重1 kg 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。[8.3 参照]

出血時における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	投与量及び投与間隔
軽度及び中等度 例：合併症を伴わない関節出血、軽度な筋肉出血、粘膜又は皮下出血	50国際単位/kg を単回投与。 直近の定期的な投与から3日以内の場合は、30国際単位/kg を投与することもできる。 出血所見が認められる場合、30又は50国際単位/kg を2～3日毎に追加投与すること。
重度 例：頭蓋内出血、後腹膜及び腸腰筋出血、頸部出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉出血、ヘモグロビン値の著しい低下を伴う出血	50国際単位/kg を単回投与。 出血所見が認められる場合、30又は50国際単位/kg を2～3日毎に追加投与すること。

出血時の投与後に定期的な投与を実施する場合、直近の出血治療を50国際単位/kg で行ったときは72 時間以上の間隔を空けてから開始又は再開すること。直近の出血治療を30国際単位/kg で行ったときは、間隔を開けずに開始又は再開することができる。

周術期における投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	手術前の用量	手術後の用量
小手術	50国際単位/kg を単回投与	必要に応じ、2～3日後に30又は50国際単位/kg を追加投与すること。
大手術 例：頭蓋内手術、腹腔内手術、人工関節置換術、複雑な歯科治療	50国際単位/kg を単回投与	周術期の管理のため、必要に応じ、30又は50国際単位/kg を2～3日毎に追加投与すること。

7.2 成人又は12歳以上の小児では、1バイアル当たり1～2分以上かけて投与すること。

7.3 12歳未満の小児では、体重20 kg 以上の場合は1 バイアル当たり2～3分以上、体重20 kg 未満の場合は1バイアル当たり6 分以上かけて投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。

8.2 患者の血中に血液凝固第VIII因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第VIII因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 必要に応じ、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こと。なお、本剤の活性（力価）は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法（アクチンFS試薬を用いるものを除く）により決定されており、発色合成基質法又はアクチンFS試薬を用いる凝固一段法により血漿中血液凝固第VIII因子活性を測定した場合、測定結果が見かけ上高値を示すことが確認されていることから、これらの方法により得られた血液凝固第VIII因子レベルについては2.5で除して補正すること。[7.1 参照]

8.4 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、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注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又は他の血液凝固第VIII因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

じん麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満
神経系障害	頭痛	
胃腸障害		嘔吐
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、添付のフィルター付バイアルアダプターを用いること。

14.1.5 溶解した液は、室温（30℃まで）で3時間保存することができる。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14.1.6 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 溶解した液は澄明で、無色～微乳白色を呈する。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合には、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.3 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

14.3.4 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

臨床成績

オルツビーオ[®]の主な臨床試験

区分	Phase (試験番号など)	試験デザイン	対象	症例数	オルツビーオ [®] の投与 期間及び投与方法	評価項目
評価資料	国際共同第Ⅰ/Ⅱa相 (日本を含む) (242HA101試験： EXTEN-A試験) ^{4,5)}	非盲検、 用量漸増試験	治療歴のある18～ 65歳の重症血友病A 成人患者	16 (日本人：2)	単回投与 ・25 IU/kg ・65 IU/kg	安全性、 忍容性、 薬物動態
評価資料	海外第Ⅰ相 (242HA102試験) ^{6,7)}	単施設、 非盲検試験	治療歴のある18～ 65歳の重症血友病A 成人患者	24	4週間 ・50 IU/kgを週1回 ・65 IU/kgを週1回	安全性、 忍容性、 薬物動態
	海外第Ⅰ相 (PKM17085試験) ⁸⁾	単施設、非盲検、 3期固定投与順序 試験	治療歴のある18～ 65歳の重症血友病A 成人男性患者	13	単回投与 ・50 IU/kg	薬物動態
評価資料	国際共同第Ⅲ相 (日本を含む) (EFC16293試験： XTEND-1試験) ^{9,10)}	多施設共同、 非無作為化、 非盲検試験	治療歴のある12歳 以上の重症血友病A 患者	159 (日本人： 12)	52週間 ・50 IU/kgを週1回 ・50 IU/kgを出血時 に投与(26週間)、そ の後は50 IU/kgを週 1回(26週間)	有効性、 安全性、 薬物動態
評価資料	海外第Ⅲ相 (EFC16295試験： XTEND-Kids試験) ¹¹⁾	多施設共同、 非無作為化、 非盲検試験	治療歴のある12歳 未満の重症血友病A 患者	67 ^{※1}	52週間 ・50 IU/kgを週1回	有効性、 安全性、 薬物動態
	国際共同第Ⅲ相 (日本を含む) (LTS16294試験： XTEND-ed試験) ¹²⁾ (継続中)	多施設共同、 非無作為化、 非盲検、 長期投与試験	治療歴のある全ての 年齢の重症血友病A 患者	123 ^{※1}	最長48ヵ月間 ^{※2} 、 又は52週間 ^{※3} ・50 IU/kgを週1回	有効性、 安全性
	海外第Ⅰ相 (PKM16978試験) ¹³⁾ (継続中)	多施設共同、単群、 非無作為化、 非盲検試験	2N型及び 3型VWD患者	5 ^{※1}	最長57日間 単回投与 ・25 IU/kg	薬物動態、 安全性、 忍容性

※1：データカットオフ日(2022年1月24日)時点の登録患者数

※2：A群(XTEND-1試験、XTEND-Kids試験、又はXTEND-ed試験のB群あるいはC群を完了した患者)

※3：B群(オルツビーオ[®]による定期補充療法を新たに開始した中国人患者)又はC群(オルツビーオ[®]による定期補充療法を新たに開始した大手術を受ける予定の患者)

海外第I相試験(PKM17085試験)⁸⁾

8) Lissitchkov T, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(4):100176
本試験はサノフィ株式会社とSobiの資金提供により実施された。

主な目的	治療歴のある18～65歳の重症血友病A患者を対象に、オルツビーオ [®] 、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルを単回静脈内投与したときの薬物動態を評価する。
対象	治療歴のある18～65歳の重症血友病A成人男性患者13例 【主な選択基準】 ・内因性第VIII因子活性が1 IU/dL未満(1%未満)の患者 ・スクリーニング時の血小板数100,000/ μ L以上の患者 ・治療歴が全ての遺伝子組換え/血漿由来第VIII因子製剤、又はクリオプレシペートによる実投与日数が150日以上以上の患者
投与方法	対象患者に、ルリオクトコグ アルファ、ルリオクトコグ アルファ ペゴル、オルツビーオ [®] の順で3回の単回静脈内投与(それぞれ50 IU/kgを8 $\pm$ 2分間かけて低速で投与)を実施し、検体を採取 [*] した。ウォッシュアウト期間は、ルリオクトコグ アルファ投与後に約4日間、ルリオクトコグ アルファ ペゴル投与後に約7日間設けた。
試験デザイン	海外、単施設、単群、非無作為化、非盲検、3期、固定投与順序試験
評価項目	主要評価項目： ・第VIII因子活性として評価されるオルツビーオ [®] 、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルの消失半減期(aPTTに基づく凝固一段法) 薬物動態の評価項目： ・薬物動態パラメータ 安全性の評価項目： ・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 ・臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現割合 ・ベセスダ法のナイメゲン変法により測定されるインヒビターの発生頻度
解析計画	薬物動態の解析は、前治療の第VIII因子製剤に応じてウォッシュアウト期間を経た後に実施した。薬物動態パラメータは、ベースラインで補正した第VIII因子活性を用いて算出及び解析し、記述統計量を用いて各試験薬投与群で要約した。消失半減期($t_{1/2}$)、最高第VIII因子活性(C_{max})及び活性-時間曲線下面積(AUC)を対数変換し、試験薬を固定効果及び患者をランダム効果とした線形モデルにより解析した。 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 及びAUCについて、各試験薬投与群の幾何平均値の点推定値及び90%CIを算出した。探索的解析として、試験薬投与群間(オルツビーオ [®] vs. ルリオクトコグ アルファ、オルツビーオ [®] vs. ルリオクトコグ アルファ ペゴル)の幾何平均比の点推定値及び90%CIを算出した。 安全性の解析は少なくとも1回試験薬を投与した患者を対象に行った。有害事象の発現割合や試験薬との因果関係について、ICH国際医薬品用語集(MedDRA) version 24.1.を用いてコーディングし、有害事象が発現した患者数(%)を要約した。

ICH：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)

※：ルリオクトコグ アルファは、投与直前、投与0.17、0.5、1、6、24、48及び72時間後、ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、さらに投与96及び120時間後、オルツビーオ[®]は、さらに投与168、240、288及び336時間後に採取

ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量は次のとおりである[2020年10月改訂(第3版)電子添文]。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重1 kg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。

ルリオクトコグ アルファ ペゴルの承認された用法及び用量は次のとおりである[2023年6月改訂(第2版、用法及び用量変更)電子添文]。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。
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、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1 kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40～50国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。12歳未満の小児には、1回体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40～60国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

患者背景(安全性解析対象集団)

	全体 (n=13)
年齢、歳	
平均値(標準偏差)	36.8(6.5)
人種、n(%)	
白人	13(100)
体重、kg	
平均値(標準偏差)	87.77(18.91)
重症血友病A診断時の年齢、歳	
平均値(標準偏差)	1.5(1.3)
第VIII因子インヒビターの家族歴、n(%)	
あり	0
試験前12ヵ月以内に報告された出血エピソードの回数	
平均値(標準偏差)	38.0(25.8)
前治療、n(%)	
定期補充療法	3(23.1)
出血時補充療法	10(76.9)

オルツビーオ®、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルの消失半減期[主要評価項目]、薬物動態パラメータ

本試験における、オルツビーオ®、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルの消失半減期、並びに薬物動態パラメータについては、薬物動態＞血漿中第VIII因子活性をご参照ください(39ページ)。

本試験における有害事象(臨床検査値の異常を含む)

オルツビーオ®投与期間中に、安全性評価対象例13例中1例(7.7%)に有害事象が認められました。その内訳は、頭痛、咳嗽及びSARS-CoV-2検査陽性各1件であり、オルツビーオ®との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。なお、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴル投与期間中に有害事象は認められませんでした。

重篤な有害事象、投与中止又は試験中止に至った有害事象及び死亡は認められませんでした。

また、臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査)については臨床的に意味のある異常値はみられませんでした。

インヒビターの発生頻度

本試験において、治療歴※のある患者における第VIII因子に対するインヒビターの発生[0.6ベセスダ単位(BU)/mL以上]は認められませんでした。

※：全ての遺伝子組換え/血漿由来第VIII因子製剤、又はクリオプレシビテートによる実投与日数が150日以上

国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)^{9,10)}

9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(EFC16293試験)(承認時評価資料)

10) von Drygalski A, et al. N Engl J Med. 2023;388(4):310-318

本試験はサノフィ株式会社とSobiの資金提供により実施された。

開発の経緯	
オルツビーオ®の特性	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見、製剤学的事項、製造方法、取扱上の注意、包装、関連情報	
氏名又は名称及び住所、主要文獻、製造販売業者及び住所	
主な目的	治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象に、定期補充療法としてのオルツビーオ®の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
対象	治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者159例(日本人12例を含む) 【主な選択基準】 ・内因性第Ⅷ因子活性が1 IU/dL未満(1%未満)又は重症血友病Aを引き起こすことが知られている遺伝子型の診断を有する患者 ・治療歴が全ての遺伝子組換え/血漿由来第Ⅷ因子製剤、又はクリオプレシピテートによる実投与日数が150日以上以上の患者 ・試験前に出血時補充療法を受けていた患者：過去12ヵ月以内に12回以上の出血エピソードを有する又は試験前6ヵ月以内に6回以上の出血エピソードを有する ・HIV陽性患者：CD4リンパ球数200個/mm³超及びウイルス負荷400コピー/mL未満の免疫能を有する 【主な除外基準】 ・インヒビター検査結果陽性の既往がある又はスクリーニング時のインヒビター検査結果で陽性の患者
投与方法	対象患者を定期補充療法群、移行群の2群に分け、非盲検試験を行った。試験前に、第Ⅷ因子製剤による定期補充療法を受けていた患者は定期補充療法群に、出血時補充療法を受けていた患者は移行群に組み入れた。治験薬の初回投与後に大手術^{※1}を受けた患者は、投与群に関わらず手術サブグループに組み入れた。定期補充療法群のうち選択された治験実施医療機関の患者は、sequential PKサブグループに組み入れた。 ①定期補充療法群：定期補充療法としてオルツビーオ®50 IU/kgを週1回、最大52週間静脈内投与した。 ②移行群：出血時補充療法としてオルツビーオ®50 IU/kgを26週間静脈内投与し、その後は定期補充療法としてオルツビーオ®50 IU/kgを週1回、26週間静脈内投与した。 ●全ての出血エピソード(定期補充療法中又は出血時補充療法中)：オルツビーオ®50 IU/kgの単回投与を行い、臨床的に必要であれば30 IU/kg又は50 IU/kgを2～3日ごとに追加投与することができるとした。 ●手術サブグループ：オルツビーオ®50 IU/kgの術前負荷投与を行い、臨床的に必要であれば30 IU/kg又は50 IU/kgを2～3日ごとに追加投与することができるとした。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験 ▲ 薬物動態サンプリング^{※3}(sequential PK) ▲ 薬物動態サンプリング^{※4}(abbreviated PK) ▲ 第Ⅷ因子活性(ピークとトラフのサンプリング) ※1：市販の第Ⅷ因子補充療法を最大12ヵ月間受けた患者の観察研究[242HA201試験(OBS16221試験)] ※2：全ての遺伝子組換え/血漿由来第Ⅷ因子製剤、又はクリオプレシピテートによる実投与日数が150日以上 ※3：投与直前、投与0.25、3、24、72、168、240及び336時間後 ※4：投与直前、投与0.25、3、24、72及び168時間後
評価項目	有効性の主要評価項目： ・定期補充療法群における年間出血率^{※2} 有効性の重要な副次評価項目： ・定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較(オルツビーオ®と既存の第Ⅷ因子製剤の比較)(非劣性) ・定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較(オルツビーオ®と既存の第Ⅷ因子製剤の比較)(優越性)

有効性の副次評価項目：

【定期補充療法】

- ・定期補充療法における、種類及び部位別の年間出血率（投与群別）
- ・定期補充療法群における、Haem-A-QoL身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量（17歳以上の患者）
- ・定期補充療法群における、PROMIS Pain intensity 3aの最初の質問（PAINQU6）のベースラインから投与52週時までの変化量
- ・年間関節出血率（投与群・投与方法別）
- ・定期補充療法群における、投与52週時の標的関節^{※3}の消失^{※4}（ISTH基準）
- ・定期補充療法群における、HJHS総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量
- ・患者1例当たりのオルツビーオ®の年間総投与量（投与群・投与方法別） など

【出血の治療】

- ・出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数及び投与量（投与群・投与方法別）
- ・出血エピソードへのオルツビーオ®投与に対する患者の反応の評価（急性出血治療のISTHの4点反応尺度）（投与群・投与方法別） など

【周術期管理】

- ・オルツビーオ®投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価（外科的手技に関するISTHの4点反応尺度）（手術サブグループ）
- ・大手術の周術期の止血維持に要したオルツビーオ®の投与回数及び投与量（手術サブグループ）
- ・大手術の周術期のオルツビーオ®の総投与量（手術サブグループ） など

安全性の評価項目：

- ・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
- ・臨床検査値及びバイタルサインにおける臨床的に意義のあるベースラインからの変化の発現割合
- ・塞栓事象及び血栓事象の発現割合
- ・ベセスダ法のナイメゲン変法により測定されるインヒビターの発生頻度 など

薬物動態の評価項目：

- ・薬物動態パラメータ

評価項目

解析計画

有効性の解析はFAS^{※5}（重要な副次評価項目の解析のみPPS^{※6}）で行った。

主要評価項目は、負の二項回帰モデルを用いて年間出血率の平均値及びCIを推定した。片側97.5%CIの上限が6以下の場合、オルツビーオ®による週1回の定期補充療法は十分な出血コントロールをもたらすと判断した。主要評価項目のサブグループ解析は、年齢カテゴリー、ベースライン時の出血表現型、スクリーニング時の標的関節数、投与量及び投与間隔期間の遵守率別に実施した。

重要な副次評価項目は、本試験への組み入れの前に実施された観察研究（市販の第VIII因子製剤による最大12ヵ月間の補充療法）に参加し、本試験と観察研究のいずれにおいても有効性評価期間^{※7}が26週間以上であった患者を対象に、試験前後の年間出血率を比較した。患者内比較には負の二項回帰モデルを用いた。PPSにおいて、年間出血率の差の片側97.5%CIの上限が4未満の場合、既存の第VIII因子製剤に対するオルツビーオ®の非劣性が示されたと判断した。また、FASにおいて、年間出血率比の片側97.5%CIの上限が1未満の場合、既存の第VIII因子製剤に対するオルツビーオ®の優越性が示されたと判断した。

階層的検定手順に含まれる副次評価項目は、ベースライン値を共変量、来院を固定効果とした、尤度に基づくMMRMモデルを用いて、変化量の調整済み平均値及び95%CIを推定した。平均減少スコアの両側95%CIが0を含まない場合、統計学的に有意な改善を示すと判断した。移行群における年間関節出血率の患者内比較（定期補充療法への切り替え前後）には、負の二項回帰モデルを用いて年間関節出血率比を推定した。その他の副次評価項目は記述統計量を用いて要約した。

主要評価項目、重要な副次評価項目及び一部の副次評価項目を有意水準0.05で検定するときの第一種の過誤を制御するため、多重性を調整した階層的検定手順を用いた。階層に含まれる評価項目は、定期補充療法群において次の順序で評価した。

- 1.年間出血率[主要評価項目]
- 2.年間出血率の患者内比較（オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較）（非劣性）[重要な副次評価項目]
- 3.年間出血率の患者内比較（オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較）（優越性）[重要な副次評価項目]
- 4.Haem-A-QoL身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量（17歳以上の患者）[副次評価項目]
- 5.PROMIS Pain intensity 3aの最初の質問（PAINQU6）のベースラインから投与52週時までの変化量[副次評価項目]
- 6.HJHS総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量[副次評価項目]

安全性の解析はFASと同一の患者を対象に行った。有害事象の発現割合や治験薬との因果関係について、MedDRA-J version 24.1.を用いてコーディングし、投与群別、投与方法別及び全体集団で要約した。

薬物動態の解析は、前治療の第VIII因子製剤に応じてウォッシュアウト期間を経た後に実施した。sequential PK

解析計画

サブグループでは、ベースライン時（初回投与である1日目）及び投与26週時に投与後2週間（336時間）にわたって検体を採取した^{※8}。1日目の投与前の第VIII因子活性を用いて、血漿中第VIII因子活性のベースライン補正を行った。ベースライン時及び投与26週時の要約統計量を算出し、平均値及び標準偏差による、ベースラインで補正された第VIII因子活性のレベル－時間プロファイルを示した。

Haem-A-QoL：Hemophilia-specific health-related quality of life questionnaire for adults (17歳以上の血友病患者向けのHaem-A-QoL質問票)

HJHS：Hemophilia Joint Health Score (血友病関節健康スコア)

ISTH：International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際血栓止血学会)

PAINQU6：Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pain Intensity 3aの最初の質問

※1：主要な体腔（腹部、胸部、頭蓋骨など）の切開、関節の手術、臓器の摘出、大臼歯もしくは大臼歯以外の3本以上の歯の抜歯、手術による通常の生体構造の変更、又は間葉系細胞壁（胸膜、腹膜、硬膜など）の横切開のいずれかを要する侵襲的手技

※2：本試験における出血率は、記載がない限り、治療を要した出血を対象に算出

※3：試験前の連続6ヵ月間に3回以上の自然出血エピソードが発生した大関節

※4：試験期間中の連続12ヵ月間に対象の関節に発現した出血エピソードが2回以下

※5：最大の解析対象集団（少なくとも1回治験薬を投与した患者）

※6：治験実施計画書に適合した解析対象集団（有効性に影響すると考えられる重要な治験実施計画書の逸脱がない患者を含む、FASの部分集団）

※7：薬物動態評価期間、手術/リハビリテーション（小手術及び大手術）期間、及び28日間を超える長い投与間隔を除く、各投与群の治療に従って患者が治療された期間の合計

※8：投与2週時及び27週時は検体採取のためオルツビーオ®の投与を行わなかった

患者背景 (FAS)

	定期補充療法群 (n=133)	移行群 (n=26)	全体 (n=159)
性別、n(%)			
男性	132(99.2)	26(100)	158(99.4)
女性	1(0.8)	0	1(0.6)
年齢			
平均値(標準偏差)、歳	33.9(15.3)	42.8(11.7)	35.4(15.1)
12～17歳、n(%)	25(18.8)	0	25(15.7)
18～64歳、n(%)	104(78.2)	25(96.2)	129(81.1)
65歳以上、n(%)	4(3.0)	1(3.8)	5(3.1)
人種、n(%)			
アジア人	29(21.8)	0	29(18.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3(2.3)	0	3(1.9)
白人	71(53.4)	26(100)	97(61.0)
その他・報告なし	30(22.5)	0	30(18.9)
体重、kg			
平均値(標準偏差)	78.00(19.29)	80.80(18.04)	78.46(19.06)
第VIII因子インヒビターの家族歴、n(%)			
あり	5(4)	0	5(3)
なし	100(75)	25(96)	125(79)
不明	28(21)	1(4)	29(18)
試験前12ヵ月以内に報告された出血エピソードの回数			
平均値(標準偏差)	3.2(5.4)	35.7(22.2)	—
関節出血(自然出血及び外傷性出血を含む)の回数			
平均値(標準偏差)	2.3(4.5)	27.4(18.6)	—

実投与日数、投与量及び投与間隔期間の遵守率 (FAS)

	定期補充療法群 (n=133)	移行群		全体 (n=159)
		出血時補充療法 (n=26)	定期補充療法 (n=26)	
投与期間、週				
平均値(標準偏差)	49.76(8.74)	26.13(1.21)	22.89(6.00)	49.64(8.34)
実投与日数、日				
平均値(標準偏差)	50.9(9.1)	11.9(4.3)	23.8(6.1)	48.4(10.5)
遵守率※、%				
投与量	99.7	99.9		—
投与間隔期間	97.4	98.7		—
いずれも遵守	98.5	88.5		96.9

※：投与量は、投与回数の80%以上で規定用量の80～125%を投与した場合を「遵守」、投与間隔期間は、投与回数の80%以上で投与間隔が規定間隔の1日以内であった場合を「遵守」とした

【定期補充療法】

年間出血率

■ 定期補充療法群における年間出血率[主要評価項目]

定期補充療法群における年間出血率[平均値(95%CI)]は0.71(0.52~0.97)でした。片側97.5%CIの上限が事前に規定した値である6を下回ったことから、オルツビーオ®50 IU/kg週1回投与の定期補充療法による十分な出血コントロールが認められました。

定期補充療法群における年間出血率(FAS)[主要評価項目]

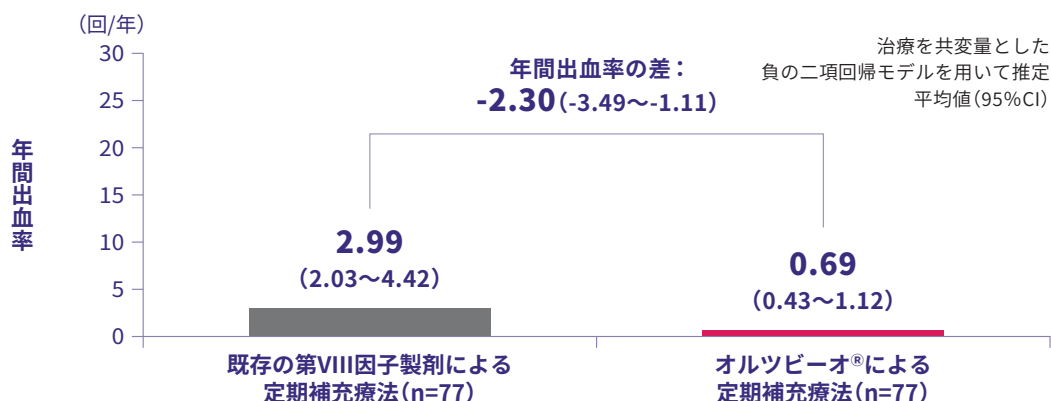
	定期補充療法群(n=133)
年間出血率	
平均値(95%CI)*	0.71(0.52~0.97)
中央値(第一四分位点、第三四分位点)	0.00(0.00、1.04)
年間出血回数、n(%)	
0回	86(64.7)
1~5回	45(33.8)
5回以上	2(1.5)

※：治療を要した出血エピソードの回数を応答変数、対数変換した有効性評価期間をオフセット変数として含んだ負の二項回帰モデルを用いて推定

■ 定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較(オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較)(非劣性)[重要な副次評価項目]

定期補充療法群(PPSの77例)における年間出血率(平均値)は、既存の第VIII因子製剤の定期補充療法時に2.99、オルツビーオ®の定期補充療法時に0.69であり、年間出血率の平均値の差(95%CI)は-2.30(-3.49~-1.11)でした。片側97.5%CIの上限は事前に規定した非劣性マージンである4を下回りました。

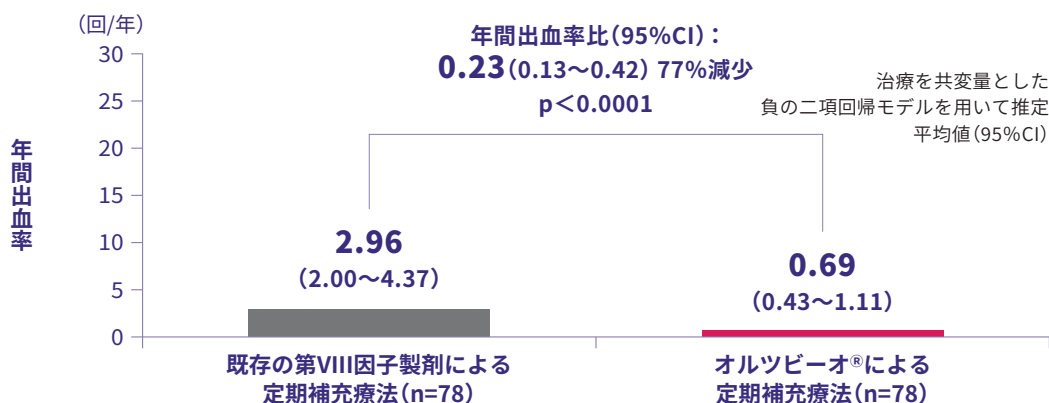
定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較(オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較)(非劣性)(PPS)[重要な副次評価項目]



■ 定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較 (オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較) (優越性) [重要な副次評価項目]

定期補充療法群 (FASの78例) における年間出血率 (平均値) は、既存の第VIII因子製剤による定期補充療法時に2.96、オルツビーオ®による定期補充療法時に0.69であり、年間出血率比 (95%CI) は0.23 (0.13～0.42) でした。片側97.5%CIの上限が事前に規定した値である1を下回ったことから、オルツビーオ®の定期補充療法による年間出血率の統計学的に有意な減少が示されました [減少率 (95%CI) : 77 (58～87) %、 $p<0.0001$; 治療を共変量とした負の二項回帰モデルを用いて推定]。

定期補充療法群における、年間出血率の患者内比較 (オルツビーオ®と既存の第VIII因子製剤の比較) (優越性) (FAS) [重要な副次評価項目]



■ 定期補充療法群における年間出血率<サブグループ解析>

サブグループ別の定期補充療法群における年間出血率は以下のとおりでした。

定期補充療法群における年間出血率 (FAS) <サブグループ解析>

サブグループ	n	定期補充療法群 (n=133) 年間出血率 [平均値 (95%CI) ※1]	Forest Plot
全体集団	133	0.71 (0.52～0.97)	
年齢層			
12～17歳	25	0.26 (0.11～0.57)	
18～64歳	104	0.84 (0.60～1.17)	
65歳以上	4	0.34 (0.05～2.38)	
ベースライン時の出血表現型 (過去12ヵ月における推定出血回数)			
0回	44	0.31 (0.18～0.54)	
1～5回	57	0.83 (0.51～1.34)	
5超～10回	14	1.26 (0.70～2.27)	
10回超	7	1.84 (0.51～6.63)	
スクリーニング時の標的関節数			
なし	107	0.68 (0.48～0.96)	
中央値以下	17	1.16 (0.55～2.47)	
中央値超	9	0.27 (0.07～1.09)	
投与量及び投与間隔期間の遵守率※2			
いずれも遵守	131	0.72 (0.53～0.98)	
用量は遵守/間隔は不遵守	1	NC (NC～NC)	
用量は不遵守/間隔は遵守	0	NC (NC～NC)	
いずれも不遵守	0	NC (NC～NC)	

NC : 計算不能

※1 : 治療を要した出血エピソードの回数を応答変数、対数変換した有効性評価期間をオフセット変数として含んだ負の二項回帰モデルを用いて推定

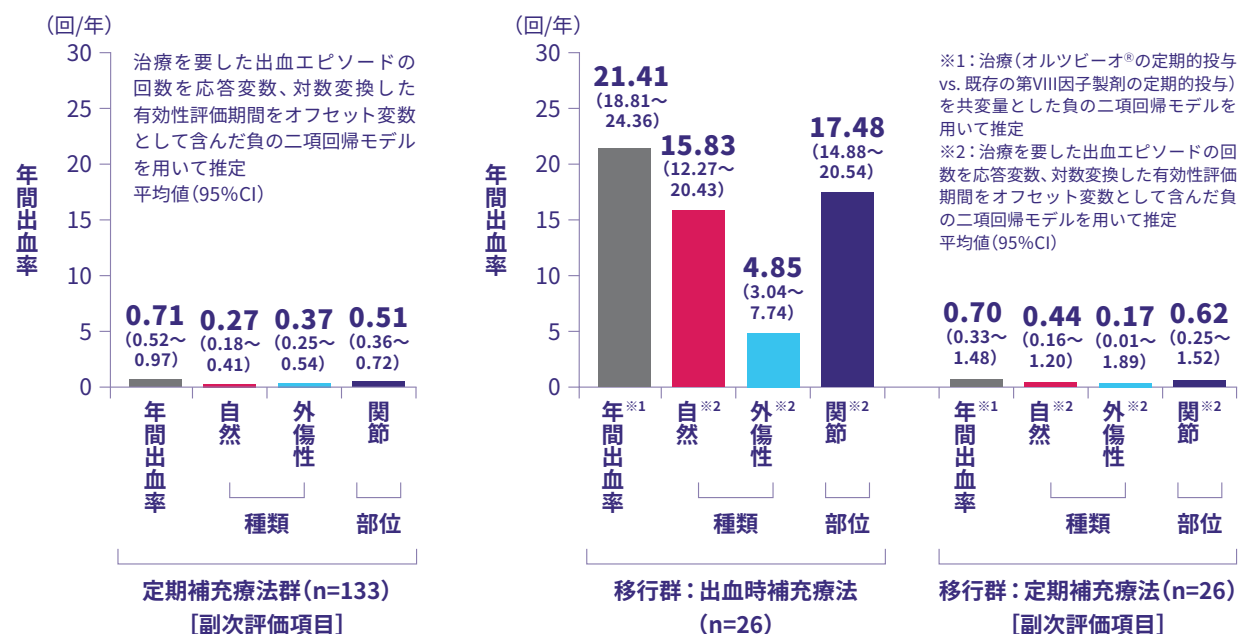
※2 : 遵守率80%以上を「遵守」、80%未満を「不遵守」とした

定期補充療法における、種類及び部位別の年間出血率(投与群別) [副次評価項目]

投与群別の、定期補充療法における種類及び部位別の年間出血率は以下のとおりでした。

定期補充療法による年間出血率(95%CI)は、定期補充療法群で0.71(0.52～0.97)、移行群で0.70(0.33～1.48)でした。移行群における、出血時補充療法から定期補充療法に切り替えた後の年間自然出血率、年間外傷性出血率及び年間関節出血率は、以下のとおりでした。

定期補充療法における、種類及び部位別の年間出血率(投与群別)(FAS) [副次評価項目]



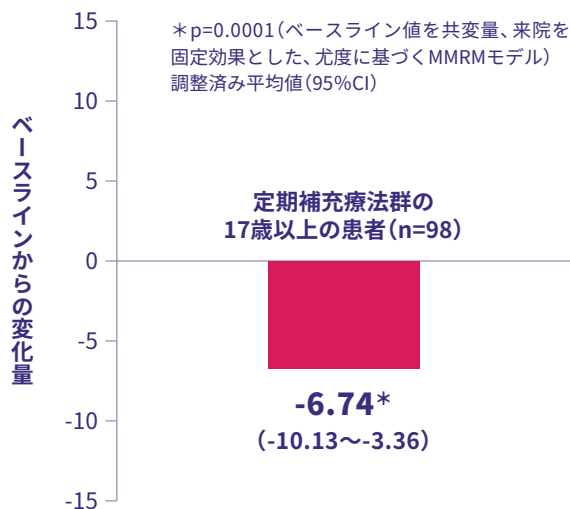
定期補充療法における、種類及び部位別の年間出血回数0回の患者数

	定期補充療法群 n(%)	移行群	
		出血時補充療法 n(%)	定期補充療法 n(%)
n	133	26	26
年間出血率	86(64.7)	0	20(76.9)
自然	107(80.5)	1(3.8)	22(84.6)
外傷性	—	—	—
関節	96(72.2)	0	21(80.8)

■ 定期補充療法群における、Haem-A-QoL身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量(17歳以上の患者) [副次評価項目]

定期補充療法群(17歳以上の患者98例)において、Haem-A-QoL身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量[調整済み平均値(95%CI)]は、-6.74(-10.13～-3.36)でした。

定期補充療法群における、Haem-A-QoL身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量(17歳以上の患者)(FAS) [副次評価項目]

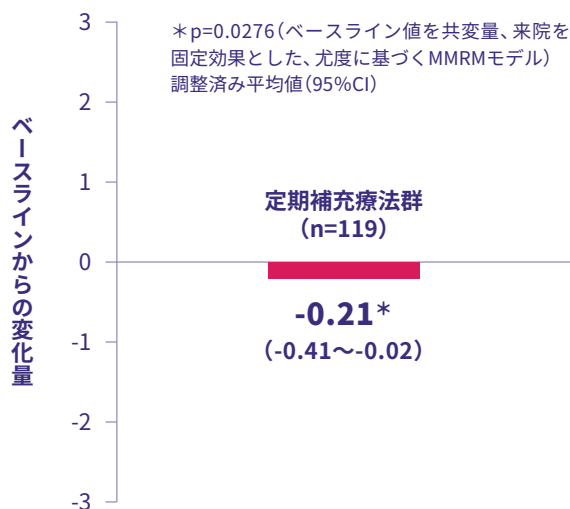


	ベースライン (n=104)	投与52週時 (n=104)
Haem-A-QoL 身体的健康スコア、 平均値(標準偏差)	37.02 (23.83)	29.66 (23.40)

■ 定期補充療法群における、PROMIS Pain intensity 3aの最初の質問(PAINQU6)のベースラインから投与52週時までの変化量[副次評価項目]〈参考情報〉

定期補充療法群において、PAINQU6のベースラインから投与52週時までの変化量[調整済み平均値(95%CI)]は、-0.21(-0.41～-0.02)でした。

定期補充療法群における、PAINQU6のベースラインから投与52週時までの変化量(FAS) [副次評価項目]〈参考情報〉

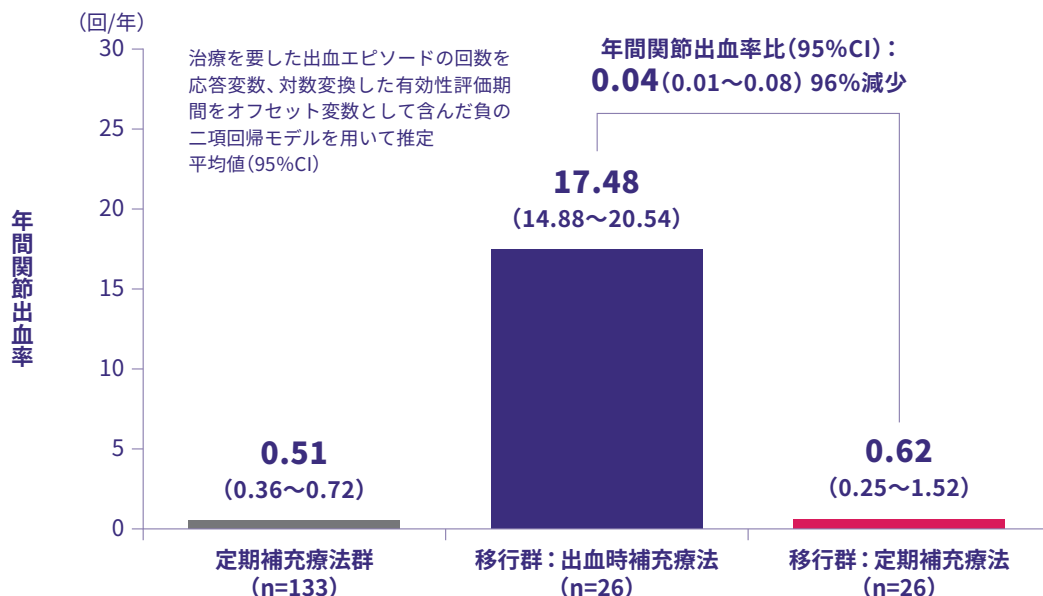


	ベースライン (n=125)	投与52週時 (n=127)
PAINQU6、 平均値(標準偏差)	2.47 (1.15)	2.21 (1.21)

年間関節出血率(投与群・投与方法別) [副次評価項目]

年間関節出血率 [平均値 (95%CI)] は、定期補充療法群で0.51 (0.36～0.72)、移行群の出血時補充療法期間中で17.48 (14.88～20.54)、移行群の定期補充療法期間中で0.62 (0.25～1.52) でした。移行群において、出血時補充療法期間中と定期補充療法期間中の年間関節出血率比 (95%CI) は、0.04 (0.01～0.08) でした。

年間関節出血率(投与群・投与方法別) (FAS) [副次評価項目]



定期補充療法群における、投与52週時の標的関節の消失 (ISTH基準) [副次評価項目]

定期補充療法群では、ベースラインにおいて26例が80個の標的関節を有していました。そのうち、オルツビーオ®の定期補充療法を12ヵ月以上受けたのは14例で、投与52週時には14例全例で標的関節が消失しました。

定期補充療法群における、投与52週時の標的関節の消失 (ISTH基準) (FAS) [副次評価項目]

	定期補充療法群 (n=133)	
	n	標的関節数
ベースラインで標的関節 ^{※1} を有していた患者	26	80
オルツビーオ®を12ヵ月以上投与された患者	14	45
投与52週時に標的関節が消失 ^{※2} した患者	14	45

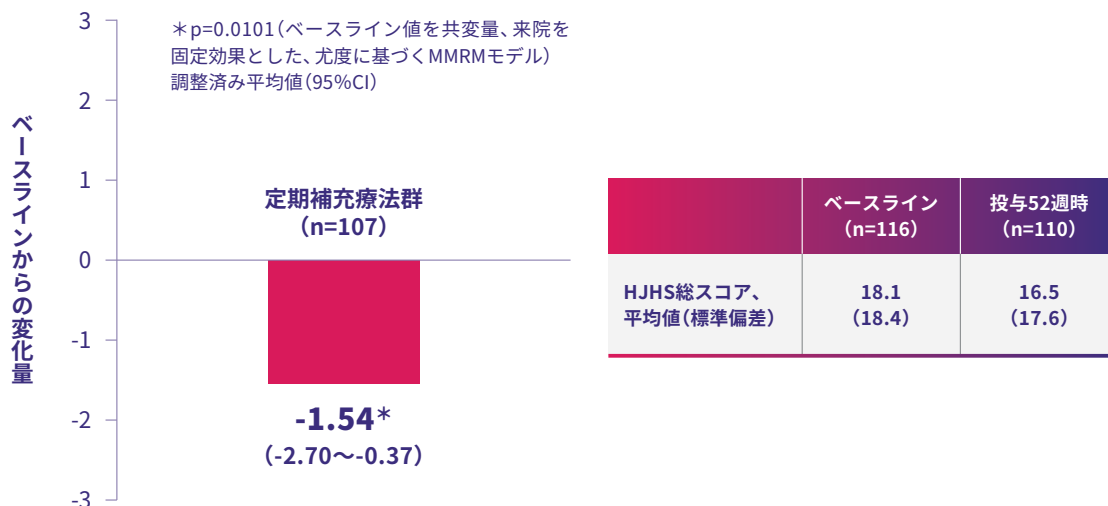
※1：試験前の連続6ヵ月間に3回以上の自然出血エピソードが発生した大関節

※2：試験期間中の連続12ヵ月間に対象の関節に発現した出血エピソードが2回以下

■ 定期補充療法群における、HJHS総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量[副次評価項目]

定期補充療法群において、HJHS総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量[調整済み平均値(95%CI)]は、-1.54 (-2.70~-0.37)でした。オルツビーオ®の定期補充療法によるHJHS総スコアの統計学的に有意な減少が示されました(p=0.0101；ベースライン値を共変量、来院を固定効果とした、尤度に基づくMMRMモデル)。

定期補充療法群における、HJHS総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量(FAS)[副次評価項目]



■ 患者1例当たりのオルツビーオ®の年間総投与量(投与群・投与方法別)[副次評価項目]

患者1例当たりのオルツビーオ®の年間総投与量は以下のとおりでした。

患者1例当たりのオルツビーオ®の年間総投与量(投与群・投与方法別)(FAS)[副次評価項目]

	定期補充療法群 (n=133)	移行群	
		出血時補充療法(n=26)	定期補充療法(n=26)
総投与量、IU/kg			
平均値(標準偏差)	3,131.75 (4,113.19)	1,135.32 (404.94)	2,751.54 (88.26)
中央値 (第一四分位点、第三四分位点)	2,756.99 (2,705.66、2,805.81)	1,212.27 (769.93、1,382.15)	2,737.53 (2,718.69、2,818.43)

■ 出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数及び投与量（投与群・投与方法別）[副次評価項目]

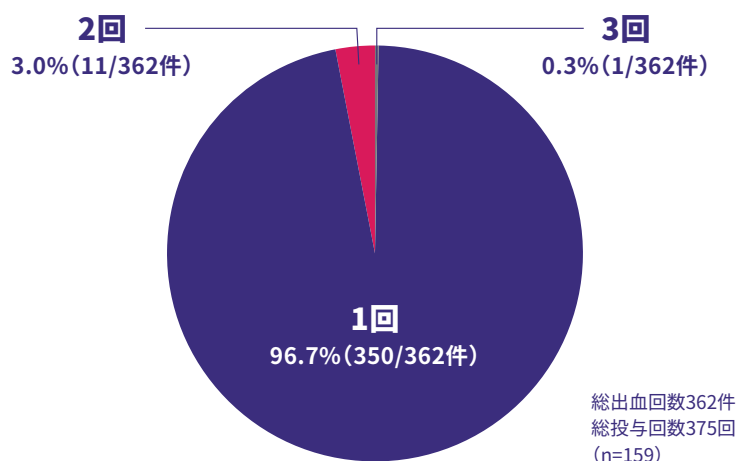
オルツビーオ®の定期補充療法群及び移行群の全患者159例において、試験期間中の出血エピソードは362件に認められ、そのうち350件(96.7%)が1回のオルツビーオ®投与で止血可能でした。残りの11件(3.0%)は2回、1件(0.3%)は3回の投与で止血可能でした。

1回の出血エピソードの治療に要した投与量[平均値(標準偏差)]は、51.18(10.00) IU/kgでした。

出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数及び投与量（投与群・投与方法別）(FAS) [副次評価項目]

	定期補充療法群 (n=133)	移行群		全体 (n=159)
		出血時補充療法 (n=26)	定期補充療法 (n=26)	
治療した出血エピソード、件	86	268	8	362
投与回数、n(%)				
1回	81(94.2)	261(97.4)	8(100)	350(96.7)
2回	4(4.7)	7(2.6)	0	11(3.0)
3回	1(1.2)	0	0	1(0.3)
1回の出血エピソードの回復に必要な投与回数				
平均値(標準偏差)	1.1(0.3)	1.0(0.2)	1.0(0.0)	1.0(0.2)
1回の出血エピソードの治療に要した投与量、IU/kg				
平均値(標準偏差)	49.95 (16.63)	51.74 (6.56)	45.74 (9.52)	51.18 (10.00)

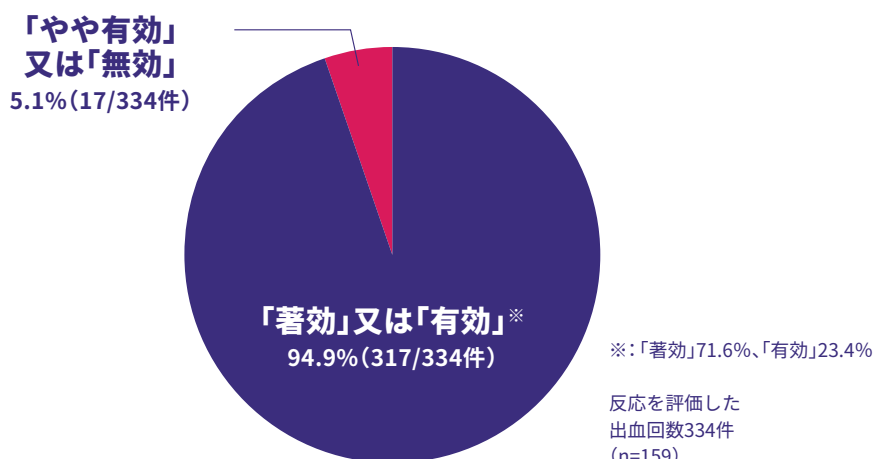
出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数(FAS)



■ 出血エピソードへのオルツビーオ®投与に対する患者の反応の評価(急性出血治療のISTHの4点反応尺度)(投与群・投与方法別)[副次評価項目]

出血エピソードへのオルツビーオ®の初回投与に対する患者評価(4段階評価；著効、有効、やや有効、無効)は、評価可能であった出血334件のうち317件(94.9%)で著効又は有効でした。

出血エピソードへのオルツビーオ®投与に対する患者の反応の評価(急性出血治療のISTHの4点反応尺度)(FAS)



<急性出血治療のISTHの4点反応尺度>

出血エピソードへの最初の投与後72時間で評価を行った。

著効：初回投与後8時間以内の完全な疼痛の軽減及び/又は出血徴候の完全な回復。72時間以内に同じ関節の持続する症状及び徴候の軽減のため、それ以上の補充療法が必要ない。

有効：単回投与後約8時間以内の有意な疼痛軽減及び/又は出血徴候の改善。ただし、完全に回復させるため、72時間以内に複数回の補充療法が必要。

やや有効：単回投与後約8時間以内の中等度の疼痛軽減及び/又は出血徴候の改善。72時間以内に複数回の補充療法が必要であるが、完全に回復はしない。

無効：初回投与後約8時間以内に改善がないか、最小限である、又は状態が悪化する。

【周術期管理】

■ オルツビーオ[®]投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価（外科的手技に関するISTHの4点反応尺度）（手術サブグループ）＜サブグループ解析＞ [副次評価項目]^{9,11,12)}

周術期管理における有効性は、重症血友病A患者を対象としたオルツビーオ[®]の3つの第III相試験^{*}を併合^{*}した手術サブグループで検討しました。データカットオフ日（2022年1月24日）時点までに、18例（成人15例及び小児3例）において21件の大手術が行われました。術後24時間時点のオルツビーオ[®]投与に対する医師評価（4段階評価；著効、有効、やや有効、不良/無効）は、全ての手術で著効でした。

※：国際共同第III相試験（XTEND-1試験）、海外第III相試験（XTEND-Kids試験）、国際共同第III相試験（XTEND-ed試験（継続中））

オルツビーオ[®]投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価（外科的手技に関するISTHの4点反応尺度）（手術サブグループ）（FAS）＜サブグループ解析＞[副次評価項目]

手術の種類	件数 (n)	止血反応			
		著効	有効	やや有効	不良/無効
大手術	21(18)	21	0	0	0
足関節固定術	1(1)	1	0	0	0
肘部管開放術及び神経移動術	1(1)	1	0	0	0
腹腔鏡下腹部ヘルニア修復	1(1)	1	0	0	0
大臼歯の抜歯	6(6)	6	0	0	0
右尺骨神経剥離術	1(1)	1	0	0	0
鼻形成術及び顎形成術	1(1)	1	0	0	0
片側肘関節置換術	1(1)	1	0	0	0
片側肘関節置換術の修正	1(1)	1	0	0	0
片側股関節置換術	1(1)	1	0	0	0
片側膝関節置換術	6(5)	6	0	0	0
血管奇形切除	1(1)	1	0	0	0

＜外科的手技に関するISTHの4点反応尺度＞

術後24時間で評価を行った。

著効：術中・術後の出血量が、非血友病患者で予想される量と同程度（10%以内）である（オルツビーオ[®]の追加投与は不要であり、血液成分輸血量が非血友病患者と同程度）。

有効：術中・術後の出血量が、非血友病患者で予想される量よりもわずかに多い（10～25%）が、臨床上的問題となる差異ではない（オルツビーオ[®]の追加投与は不要であり、血液成分輸血量が非血友病患者と同程度）。

やや有効：術中・術後の出血量が、非血友病患者で予想される量よりも多く（25～50%）、追加的治療が必要である〔オルツビーオ[®]の追加投与や非血友病患者で予想される量よりも多い血液成分輸血量（2倍以内）が必要〕。

不良/無効：術中・術後の出血量が、非血友病患者で予想される量よりも極めて多く（50%超）、治療的介入が必要であり、血友病以外の医学的問題・外科的処置によって説明されない〔予想されない低血圧、集中治療室への転棟、又は非血友病患者で予想される量よりも極めて多い血液成分輸血量（2倍超）が必要〕。

なお、国際共同第III相試験（XTEND-1試験）では、11例において12件の大手術が行われました。術後24時間時点のオルツビーオ[®]投与に対する医師評価（4段階評価；著効、有効、やや有効、不良/無効）は、全ての手術で著効でした。オルツビーオ[®]の最終投与後に2例2件の大手術が行われましたが、これらの手術は評価されていません。

■ 大手術の周術期の止血維持に要したオルツビーオ®の投与回数及び投与量（手術サブグループ）＜サブグループ解析＞[副次評価項目]^{9,11,12)}

重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験*を併合*した手術サブグループにおいて、データカットオフ日（2022年1月24日）時点までに、定期補充療法の範囲内で外科的介入を受けた1例を除く他の全ての手術で、手術中に止血を維持するためにオルツビーオ®の単回投与（術前負荷投与）が必要でした。手術中に止血を維持するためのオルツビーオ®の投与ごとの投与量[平均値（標準偏差）]は46.54(12.61) IU/kg でした。

※：国際共同第Ⅲ相試験（XTEND-1試験）、海外第Ⅲ相試験（XTEND-Kids試験）、国際共同第Ⅲ相試験（XTEND-ed試験（継続中））

■ 大手術の周術期のオルツビーオ®の総投与量（手術サブグループ）＜サブグループ解析＞[副次評価項目]^{9,11,12)}

重症血友病A患者を対象とした第Ⅲ相試験*を併合*した手術サブグループにおいて、データカットオフ日（2022年1月24日）時点までの、大手術の周術期全体（手術前日～手術14日後）のオルツビーオ®総投与量[平均値（標準偏差）]は166.47(58.88) IU/kg でした。オルツビーオ®投与回数[平均値（標準偏差）]は3.6(1.3)回でした。

※：国際共同第Ⅲ相試験（XTEND-1試験）、海外第Ⅲ相試験（XTEND-Kids試験）、国際共同第Ⅲ相試験（XTEND-ed試験（継続中））

■ 本試験における副作用（臨床検査値の異常を含む）

安全性評価対象例159例（日本人12例を含む）中60例（37.7%）に副作用*が認められました。副作用の内訳は、頭痛32例（20.1%）、関節痛26例（16.4%）、背部痛9例（5.7%）、四肢痛5例（3.1%）、嘔吐2例（1.3%）及び発熱1例（0.6%）でした。

オルツビーオ®との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、定期補充療法群でCD4リンパ球減少が1例に認められました。オルツビーオ®との因果関係が否定できない投与中止又は試験中止に至った有害事象は、定期補充療法群でCD4リンパ球減少が1例に認められました。オルツビーオ®との因果関係が否定できない死亡は認められませんでした。

また、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）及びバイタルサインについては臨床的に意味のある異常値はみられず、塞栓性及び血栓性事象の報告はありませんでした。

※：オルツビーオ®と関連性のある有害事象（患者全体でPT別の発現割合が3%を超える全ての有害事象及び特に注目すべき特有の有害事象を、オルツビーオ®と関連する可能性のある有害事象とした。Bradford Hill Criteriaの修正版に基づいて各PTについて因果関係を評価し、オルツビーオ®と関連性のある有害事象を特定した）

■ インヒビターの発生頻度

本試験において、治療歴*のある患者における第Ⅷ因子に対するインヒビターの発生（0.6 BU/mL以上）は認められませんでした。

※：全ての遺伝子組換え/血漿由来第Ⅷ因子製剤、又はクリオプレシビートによる実投与日数が150日以上

*対象：データカットオフ日時点で、3つの第Ⅲ相試験で18例（成人15例及び小児3例）の患者に対して、周術期の出血予防にオルツビーオ®を使用した合計21件の大手術。

方法：親試験（XTEND-1試験、XTEND-Kids試験）及び延長試験（XTEND-ed試験）からの手術データ（データカットオフ日まで）を併合し、周術期管理におけるオルツビーオ®の有効性を要約した。併合した手術データの有効性解析には、本申請のデータカットオフ日時点で3試験で手術を受けたFASの全ての患者を含め、記述統計を用いて解析を行った。

海外第Ⅲ相試験(XTEND-Kids試験)(中間解析データ)¹¹⁾

11) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(EFC16295試験)(承認時評価資料)

開発の経緯	主な目的	治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象に、オルツビーオ [®] の安全性、有効性及び薬物動態を評価する
オルツビーオ [®] の特性	対象	治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者67例 【主な選択基準】 ・内因性第Ⅷ因子活性が1 IU/dL未満(1%未満)又は重症血友病Aを引き起こすことが知られている遺伝子型の診断を有する患者 ・治療歴が全ての遺伝子組換え/血漿由来第Ⅷ因子製剤あるいはクリオプレシピテートによる実投与日数が50日以上(6歳未満)、又は150日以上(6歳以上12歳未満)の患者 ・HIV陽性患者：CD4リンパ球数200個/mm³超及びウイルス負荷400コピー/mL未満の免疫能を有する 【主な除外基準】 ・インヒビター検査結果陽性の既往がある又はスクリーニング時のインヒビター検査結果で陽性の患者
製品情報	投与方法	対象患者を年齢層により2コホート(6歳未満及び6歳以上12歳未満)として、単群の非盲検試験を行った。全ての対象患者に、定期補充療法としてオルツビーオ[®]50 IU/kgを週1回、最大52週間静脈内投与した。試験期間中に大手術^{*1}を受けた患者は手術サブグループに組み入れた。各年齢コホートの少なくとも12例をPKサブグループに組み入れた。 ● 全ての出血エピソード(定期補充療法中)：オルツビーオ[®]50 IU/kgの単回投与を行い、臨床的に必要であれば30 IU/kg又は50 IU/kgを2～3日ごとに追加投与することができるとした。 ● 手術サブグループ：オルツビーオ[®]50 IU/kgの術前負荷投与を行い、臨床的に必要であれば30 IU/kg又は50 IU/kgを2～3日ごとに追加投与することができるとした。
臨床成績	試験デザイン	海外、多施設共同、単群、非無作為化、非盲検試験
薬物動態	評価項目	主要評価項目： ・ベセスダ法のナイメゲン変法により測定されるインヒビターの発生頻度 副次評価項目： 【定期補充療法】 ・年間出血率^{*2} ・投与後7日目の第Ⅷ因子活性が1%、3%、5%、10%、15%及び20%超に維持された患者の割合 など 【出血の治療】 ・出血エピソードを治療するためのオルツビーオ[®]の投与回数及び投与量 ・出血エピソードへのオルツビーオ[®]投与に対する患者の反応の評価(急性出血治療のISTHの4点反応尺度) など 【周術期管理】 ・オルツビーオ[®]投与時の止血反応の治療責任医師又は外科医による評価(外科的手技に関するISTHの4点反応尺度)(手術サブグループ) ・大手術の周術期の止血維持に要したオルツビーオ[®]の投与回数及び投与量(手術サブグループ) ・大手術の周術期のオルツビーオ[®]の総投与量(手術サブグループ) など 安全性の評価項目： ・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 ・臨床検査値及びバイタルサインにおける臨床的に意義のあるベースラインからの変化の発現割合 ・塞栓事象及び血栓事象の発現割合 など 薬物動態の評価項目： ・薬物動態パラメータ
薬効薬理	解析計画	中間解析のデータカットオフ日は2022年1月24日であった。 安全性の解析はFAS^{*3}と同一の患者を対象に行った。有害事象の発現割合や試験薬との因果関係について、MedDRA-J version 24.1.を用いてコーディングし、各年齢コホート及び全体集団で要約した。 有効性の解析はFASで行った。出血及び投与量に関する評価基準は有効性評価期間^{*4}に基づいて評価し、患者は試験期間中に評価可能な有効性評価期間を持つようオルツビーオ[®]を2回以上投与されなければならなかった。年間出血率は、有効性評価期間が26週間以上の患者によるFASで解析した。負の二項回帰モデルを用いて年間出血率の平均値及び95%CIを推定した。

解析計画

薬物動態の解析は、年齢に応じてウォッシュアウト期間を経た後に実施した。PKサブグループでは、ベースライン時（初回投与である1日目）に投与後最長7日間（168時間）にわたって検体を採取した。1日目の投与前の第VIII因子活性を用いて、血漿中第VIII因子活性のベースライン補正を行った。第VIII因子活性は、記述統計量を用いて各年齢コホート及び全体集団で要約した。

ISTH：International Society on Thrombosis and Haemostasis（国際血栓止血学会）

- ※1：主要な体腔（腹部、胸部、頭蓋骨など）の切開、関節の手術、臓器の摘出、大臼歯もしくは大臼歯以外の3本以上の歯の抜歯、手術による通常の生体構造の変更、又は間葉系細胞壁（胸膜、腹膜、硬膜など）の横切開のいずれかを要する侵襲的手技
 ※2：本試験における出血率は、記載がない限り、治療を要した出血を対象に算出
 ※3：最大の解析対象集団（少なくとも1回治験薬を投与した患者）
 ※4：薬物動態評価期間、手術/リハビリテーション（小手術及び大手術）期間、及び28日間を超える長い投与間隔を除く、各投与群の治療に従って患者が治療された期間の合計

患者背景 (FAS)

	6歳未満 (n=31)	6歳以上12歳未満 (n=36)	全体 (n=67)
性別、n(%)			
男性	31(100)	36(100)	67(100)
年齢、歳			
平均値(標準偏差)	3.72(1.27)	8.42(2.08)	6.24(2.93)
人種、n(%)			
アジア人	4(12.9)	4(11.1)	8(11.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	2(5.6)	2(3.0)
白人	25(80.6)	25(69.4)	50(74.6)
その他・報告なし	2(6.5)	5(13.9)	7(10.5)
体重、kg			
平均値(標準偏差)	17.59(3.25)	35.79(12.86)	27.37(13.27)
重症血友病A診断時の年齢、歳			
平均値(標準偏差)	—	—	0.52(0.82)
第VIII因子インヒビターの家族歴、n(%)			
あり	—	—	—
なし	—	—	52(77.6)
不明	—	—	—
試験前12ヵ月以内に報告された、 定期補充療法における出血エピソードの回数			
平均値(標準偏差)	—	—	2.3(4.4)
関節出血（自然出血及び外傷性出血を含む）の回数			
平均値(標準偏差)	—	—	1.2(4.2)
前治療、n(%)			
定期補充療法	31(100)	35(97.2)	66(98.5)
出血時補充療法	0	1(2.8)	1(1.5)

【定期補充療法】

年間出血率

■ 年間出血率[副次評価項目]

データカットオフ日（2022年1月24日）時点で、12歳未満の重症血友病A患者23例（有効性評価期間が26週間以上のFAS）における年間出血率[平均値(95%CI)]は0.54(0.23～1.26)でした。

年間出血率(有効性評価期間が26週間以上のFAS)[副次評価項目]

	6歳未満 (n=11)	6歳以上12歳未満 (n=12)	全体 (n=23)
年間出血率			
平均値(95%CI)※	0.28(0.07～1.12)	0.76(0.27～2.16)	0.54(0.23～1.26)
中央値(第一四分位点、第三四分位点)	0.00(0.00、0.00)	0.00(0.00、1.29)	0.00(0.00、1.27)
年間出血回数、n(%)			
0回	9(81.8)	8(66.7)	17(73.9)
1～5回	2(18.2)	4(33.3)	6(26.1)
5回以上	0	0	0

※：治療を要した出血エピソードの回数を応答変数、対数変換した有効性評価期間をオフセット変数として含んだ負の二項回帰モデルを用いて推定

■ 投与後7日目の第VIII因子活性が1%、3%、5%、10%、15%及び20%超に維持された患者の割合[副次評価項目]

データカットオフ日（2022年1月24日）時点で、12歳未満の重症血友病A患者38例（投与後168±5時間以内のトラフ値を1つ以上得られたFAS）において、オルツビーオ®50 IU/kg週1回投与の定期補充療法によって、投与後7日目の第VIII因子活性が3%超に維持された患者の割合は100%（38例）、5%超は89.5%（34例）でした。10%超に維持された患者の割合は、6歳未満で12.5%（16例中2例）、6歳以上12歳未満で40.9%（22例中9例）でした。15%超及び20%超に維持された患者は、いずれも6歳未満で1例でした。

【出血の治療】

■ 出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数及び投与量 [副次評価項目]

データカットオフ日（2022年1月24日）時点で、12歳未満の重症血友病A患者63例（オルツビーオ®を2回以上投与されたFAS）において、試験期間中の出血エピソードは19件に認められ、そのうち16件（84.2%）が1回のオルツビーオ®投与で止血可能でした。残りの3件（15.8%）は2回の投与で止血可能でした。1回の出血エピソードの治療に要した投与量[平均値（標準偏差）]は、49.78（9.06）IU/kgでした。

出血エピソードを治療するためのオルツビーオ®の投与回数 （オルツビーオ®を2回以上投与されたFAS）[副次評価項目]

	6歳未満 (n=27)	6歳以上12歳未満 (n=36)	全体 (n=63)
治療した出血エピソード、件	3	16	19
投与回数、n(%)			
1回	3(100)	13(81.3)	16(84.2)
2回	0	3(18.8)	3(15.8)
3回以上	0	0	0
1回の出血エピソードの回復に必要な投与回数			
平均値(標準偏差)	1.0(0.0)	1.2(0.4)	1.2(0.4)

■ 出血エピソードへのオルツビーオ®投与に対する患者の反応の評価（急性出血治療のISTHの4点反応尺度）[副次評価項目]

データカットオフ日（2022年1月24日）時点で、12歳未満の重症血友病A患者63例（オルツビーオ®を2回以上投与されたFAS）における、出血エピソードへのオルツビーオ®の初回投与に対する患者評価（4段階評価；著効、有効、やや有効、無効）は、評価可能であった投与13回のうち13回（100%）で著効又は有効でした。

<急性出血治療のISTHの4点反応尺度>

出血エピソードの最初の投与後72時間で評価を行った。

著効：初回投与後8時間以内の完全な疼痛の軽減及び/又は出血徴候の完全な回復。72時間以内に同じ関節の持続する症状及び徴候の軽減のため、それ以上の補充療法が必要ない。

有効：単回投与後約8時間以内の有意な疼痛軽減及び/又は出血徴候の改善。ただし、完全に回復させるため、72時間以内に複数回の補充療法が必要。

やや有効：単回投与後約8時間以内の中等度の疼痛軽減及び/又は出血徴候の改善。72時間以内に複数回の補充療法が必要であるが、完全に回復はしない。

無効：初回投与後約8時間以内に改善がないか、最小限である、又は状態が悪化する。

【周術期管理】

■ オルツビーオ[®]投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価(外科的手技に関するISTHの4点反応尺度)(手術サブグループ)＜サブグループ解析＞[副次評価項目]

周術期管理における有効性は、重症血友病A患者を対象としたオルツビーオ[®]の3つの第III相試験^{*}を併合した手術サブグループで検討しました。データカットオフ日(2022年1月24日)時点までの併合解析結果については、臨床成績＞XTEND-1試験＞周術期管理をご参照ください(24～25ページ)。

※：国際共同第III相試験(XTEND-1試験)、海外第III相試験(XTEND-Kids試験)、国際共同第III相試験(XTEND-ed試験(継続中))

なお、海外第III相試験(XTEND-Kids試験)では、データカットオフ日(2022年1月24日)時点までに、1例において1件の大手術(大臼歯の抜歯)が行われました。術後24時間時点のオルツビーオ[®]投与に対する医師評価(4段階評価；著効、有効、やや有効、不良/無効)は著効でした。

■ 大手術の周術期の止血維持に要したオルツビーオ[®]の投与回数及び投与量(手術サブグループ)＜サブグループ解析＞[副次評価項目]、大手術の周術期のオルツビーオ[®]の総投与量(手術サブグループ)＜サブグループ解析＞[副次評価項目]

周術期管理における有効性は、重症血友病A患者を対象としたオルツビーオ[®]の3つの第III相試験^{*}を併合した手術サブグループで検討しました。データカットオフ日(2022年1月24日)時点までの併合解析結果については、臨床成績＞XTEND-1試験＞周術期管理をご参照ください(24～25ページ)。

※：国際共同第III相試験(XTEND-1試験)、海外第III相試験(XTEND-Kids試験)、国際共同第III相試験(XTEND-ed試験(継続中))

■ インヒビターの発生頻度[主要評価項目]

本試験において、データカットオフ日(2022年1月24日)時点で、治療歴^{*}のある患者における第VIII因子に対するインヒビターの発生(0.6 BU/mL以上)は認められませんでした。

なお、6歳未満のコホートでは、1例でベースライン(オルツビーオ[®]投与前)に第VIII因子に対するインヒビター陽性(スクリーニング時は陰性)が認められ、オルツビーオ[®]の定期補充療法開始後に再度陽性が認められました。この患者は適格性の基準に合致しないと判断されたことから2回投与後に試験を中止しました。1回目の検体採取から2～4週後に採取された2回目の検査結果は陰性でした。

※：全ての遺伝子組換え/血漿由来第VIII因子製剤あるいはクリオプレシピテートによる実投与日数が50日以上(6歳未満)、又は150日以上(6歳以上12歳未満)

■ 本試験における有害事象(臨床検査値の異常を含む)

データカットオフ日(2022年1月24日)時点

安全性評価対象例67例中36例(53.7%)に有害事象が認められました。主な有害事象は、上気道感染6例(9.0%)、咳嗽5例(7.5%)、上咽頭炎及び発熱各4例(6.0%)でした。

重篤な有害事象、投与中止又は試験中止に至った有害事象及び死亡は認められませんでした。

また、臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査)及びバイタルサインについては臨床的に意味のある異常値はみられず、塞栓性及び血栓性事象の報告はありませんでした。

薬物動態

■ 血漿中第VIII因子活性

■ 単回投与

■ 1. 単回投与時の人種別の血漿中薬物動態パラメータ(12歳以上の重症血友病A患者) [日本人及び外国人データ]⁹⁾

国際共同第III相試験(XTEND-1試験)において、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者にオルツビーオ[®] 50 IU/kgを単回投与したところ、平均消失半減期は、日本人患者で52.2時間、外国人及び青年患者で47.2時間でした。

単回投与時の人種別薬物動態パラメータ(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態 パラメータ	日本人			外国人			全体		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
C _{max} (IU/dL)	12	134	23.3	147	131	33.7	159	131	33.0
AUC _{0-tau} (IU・h/dL)	12	10,900	1,680	141 [※]	9,500	2,010	153 [※]	9,600	2,010
CL (mL/h/kg)	12	0.429	0.0771	141 [※]	0.514	0.125	153 [※]	0.508	0.124
V _{ss} (mL/kg)	12	30.5	8.42	141 [※]	31.8	7.38	153 [※]	31.7	7.44
t _{1/2} (h)	12	52.2	5.29	147	47.2	9.00	159	47.6	8.86

※：AUCの外挿が30%を超えたため、6例は除外

対象：治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者159例(日本人12例を含む)

方法：第VIII因子製剤の治療歴に応じて、少なくとも4～5日のウォッシュアウト期間を経た後、オルツビーオ[®] 50 IU/kgを単回静脈内投与(8±2分かけて低速で投与)した。検体を、投与直前、投与0.25、3、24、72及び168時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第VIII因子活性の薬物動態を評価した。

C_{max}：最高第VIII因子活性、AUC_{0-tau}：投与間隔での活性-時間曲線下面積、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態での分布容積、t_{1/2}：半減期

2. 単回投与時の年齢層別の血漿中薬物動態パラメータ(重症血友病A患者) [日本人及び外国人データ]^{9,11)}

海外第III相試験(XTEND-Kids試験)及び国際共同第III相試験(XTEND-1試験)において、治療歴のある重症血友病A患者にオルツビーオ®50 IU/kgを単回投与したところ、平均消失半減期は、1～5歳で39.9時間、6～11歳で42.4時間、12～17歳で44.6時間、18歳以上で48.2時間でした。また、年齢が上がるほど曝露量(AUC)が増加し、CLが低下する傾向がみられましたが、これは加齢に伴う体重の増加によるものと考えられました。

単回投与時の年齢層別薬物動態パラメータ(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ 平均値(標準偏差)	小児(XTEND-Kids試験)		青年及び成人(XTEND-1試験)	
	1～5歳 (n=14)	6～11歳 (n=18)	12～17歳 (n=25)	成人(18歳以上) (n=134)
AUC _{0-tau} (IU・h/dL)	6,710(1,190)	7,190(1,450)	8,350(1,550)	9,850(2,010) [*]
t _{1/2} (h)	39.9(5.71)	42.4(3.70)	44.6(4.99)	48.2(9.31)
CL(mL/h/kg)	0.740(0.128)	0.681(0.139)	0.582(0.115)	0.493(0.121) [*]
V _{ss} (mL/kg)	38.0(7.19)	38.1(6.80)	34.9(7.38)	31.0(7.32) [*]
MRT(h)	51.9(9.06)	56.3(5.10)	60.0(5.54)	63.9(10.2) [*]

※：n=128

XTEND-Kids試験(データカutoff日：2022年1月24日)

対象：治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者32例(PKサブグループ)

方法：第VIII因子製剤の前治療は年齢層に応じて、少なくとも3～4日のウォッシュアウト期間を経た後、オルツビーオ®50 IU/kgを単回静脈内投与(体重に応じて2～6分/バイアル～15分間かけて低速で投与)した。検体を、投与直前、投与0.25、3、24、72及び168時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第VIII因子活性の薬物動態を評価した。

XTEND-1試験

対象：治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者159例(日本人12例を含む)

方法：第VIII因子製剤の治療歴に応じて、少なくとも4～5日のウォッシュアウト期間を経た後、オルツビーオ®50 IU/kgを単回静脈内投与(8±2分間かけて低速で投与)した。検体を、投与直前、投与0.25、3、24、72及び168時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第VIII因子活性の薬物動態を評価した。

AUC_{0-tau}：投与間隔での活性－時間曲線下面積、t_{1/2}：半減期、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態での分布容積、MRT：平均滞留時間

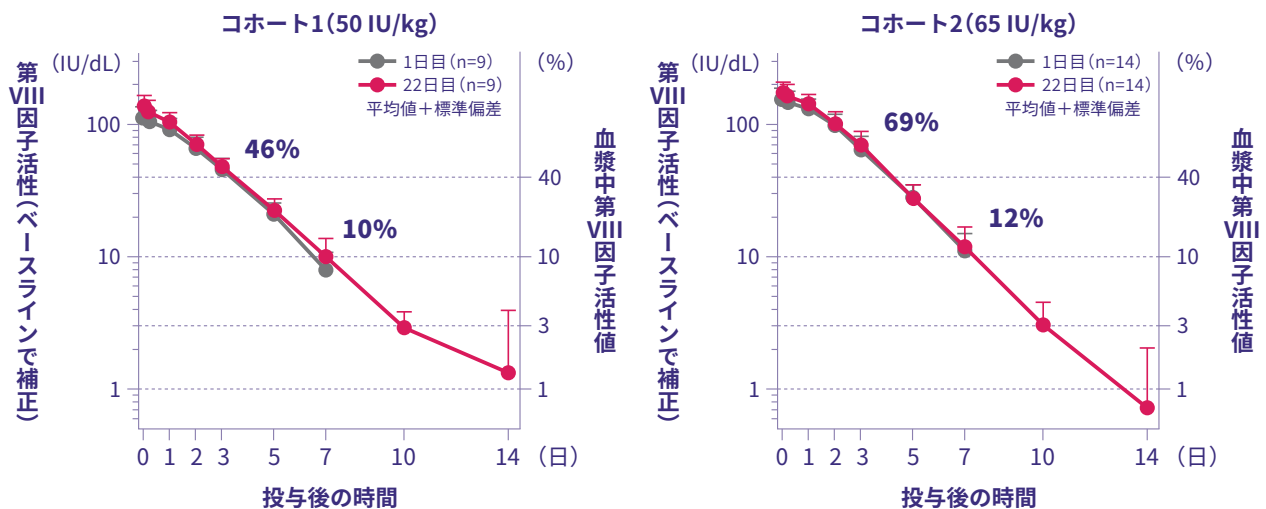
反復投与

3. 反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ(重症血友病A成人患者) [外国人データ]^{6,7)}

海外第Ⅰ相試験(242HA102試験)において、治療歴のある重症血友病A成人患者にオルツビーオ®を50 IU/kg(コホート1)又は65 IU/kg(コホート2)で週1回反復投与したときの、ベースライン時及び投与4週時の第Ⅷ因子活性の経時的推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

投与4週時(22日目)までに定常状態に達し、コホート1では、定常状態の消失半減期(幾何平均値)は41.3時間でした。定常状態の第Ⅷ因子活性値は投与3日後に46%、7日後に10%を示しました。

ベースライン時及び投与4週時の第Ⅷ因子活性の経時的推移



対象：治療歴^{※1}のある18～65歳の重症血友病A成人男性患者24例

方法：第Ⅷ因子製剤の治療歴に応じて、少なくとも4～5日のウォッシュアウト期間を経た後、オルツビーオ®を週1回、合計4回の反復静脈内投与(コホート1では50 IU/kg、コホート2では65 IU/kg)を実施した。ベースライン時(1日目)と投与4週時(22日目)に、検体を、投与直前、投与0.5、3、24、48、72、120、168^{※2}、240^{※2}及び336^{※2}時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第Ⅷ因子活性の薬物動態を評価した。

※1：第Ⅷ因子製剤の実投与日数が150日以上

※2：投与4週時のみ(ベースライン時の投与168時間後は2週時の投与直前の検体採取)

ベースライン時及び投与4週時の薬物動態パラメータ(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ 幾何平均値(95%CI)	コホート1(50 IU/kg)		コホート2(65 IU/kg)	
	ベースライン時 (n=9)	投与4週時 (n=9)	ベースライン時 (n=14)	投与4週時 (n=14)
C _{max} (IU/dL)	113(98～130)	131(110～157)	158(144～174)	171(157～186)
IR[(IU/dL)/(IU/kg)]	2.26(1.95～2.61)	2.43(2.03～2.92)	2.43(2.21～2.68)	2.45(2.26～2.66)
AUC _{0-tau} (IU·h/dL)	7,650(6,750～8,670)	8,290(7,260～9,460)	10,500(9,230～12,000)	11,200(9,800～12,800)
t _{1/2} (h)	—	41.3(37.0～46.1)	—	37.3(34.6～40.2)
MRT(h)	—	62.3(56.2～69.1)	—	58.9(55.7～62.2)
AI	—	1.07(1.05～1.09)	—	1.05(1.04～1.06)

C_{max}：最高第Ⅷ因子活性、IR：回収率、AUC_{0-tau}：投与間隔での活性-時間曲線下面積、t_{1/2}：半減期、MRT：平均滞留時間、AI：蓄積係数

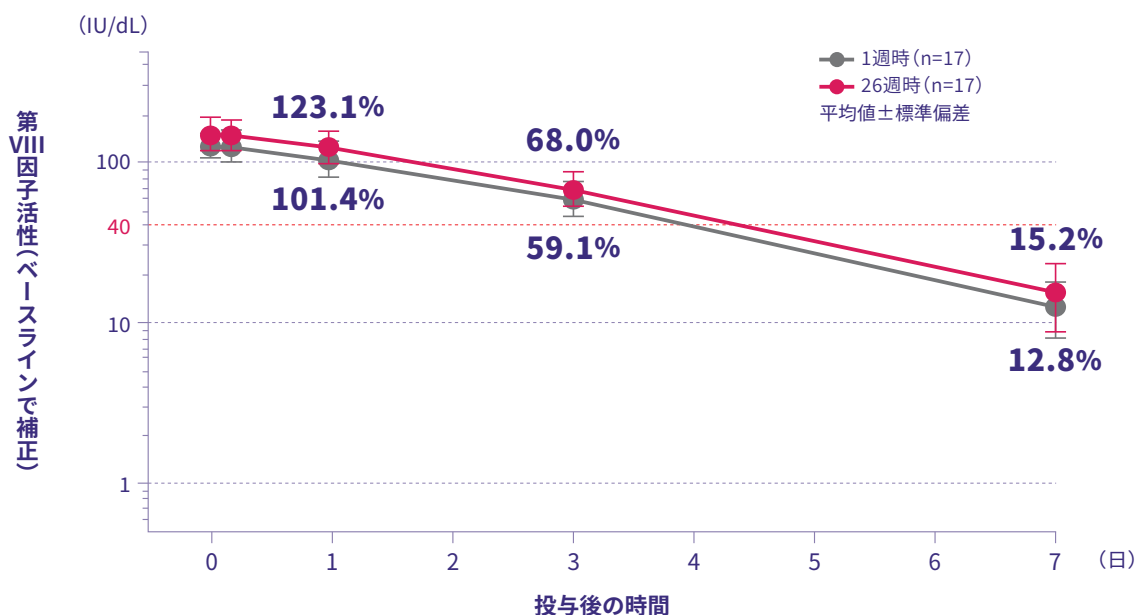
オルツビーオ®の承認された用法及び用量は次のとおりである。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。出血時又は周術期に投与する場合、通常、1回体重1 kg当たり50国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。定期的に投与する場合、通常、体重1 kg当たり50国際単位を週1回投与する。

4. 反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ(12歳以上の重症血友病A患者) [外国人データ]^{9,10)}

国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)において、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者にオルツビーオ® 50 IU/kgを週1回反復投与したところ、定常状態の第Ⅷ因子活性が40 IU/dL超を維持した期間(平均値)は98.2時間、10 IU/dL超を維持した期間(平均値)は200時間でした。

ベースライン時及び投与26週時の第Ⅷ因子活性の経時的推移(sequential PKサブグループ)



対象：治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者17例(sequential PKサブグループ)

方法：第Ⅷ因子製剤の治療歴に応じて、少なくとも4～5日のウォッシュアウト期間を経た後、オルツビーオ® 50 IU/kgを週1回反復静脈内投与(8±2分間かけて低速で投与)した。ベースライン時(1日目)と投与26週時(183日目)に、検体を、投与直前、投与0.25、3、24、72、168、240及び336時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第Ⅷ因子活性の薬物動態を評価した。なお、sequential PKサブグループでは、投与2週時及び27週時はオルツビーオ®の投与は行わなかった。

投与26週時の薬物動態パラメータ

(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)(sequential PKサブグループ)

薬物動態パラメータ平均値(標準偏差)	投与26週時(n=17)
$C_{\max ss}$ (IU/dL)	154 (29.7)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	3.05 (0.592)
$AUC_{0-\tau}$ (IU・h/dL)	11,800 (2720)
$DN_AUC_{0-\tau}$ (IU・h・kg/dL/IU)	234 (53.5)
CL_{ss} (mL/h/kg)	0.449 (0.101)
V_{ss} (mL/kg)	29.6 (8.26)
$t_{1/2}$ (h)	47.9 (9.27)
MRT (h)	65.9 (11.3)
$C_{trough ss}$ (IU/dL)	18.5 (8.71)
AI	1.17 (0.160)※
Time to 40 IU/dL (h)	98.2 (18.4)
Time to 15 IU/dL (h)	170 (26.5)
Time to 10 IU/dL (h)	200 (30.2)
Time to 5 IU/dL (h)	251 (36.8)

※：n=15

$C_{\max ss}$ ：定常状態における最高第VIII因子活性、IR：回収率、 $AUC_{0-\tau}$ ：投与間隔での活性-時間曲線下面積、 $DN_AUC_{0-\tau}$ ：用量補正した投与間隔における用量補正AUC、 CL_{ss} ：定常状態でのクリアランス、 V_{ss} ：定常状態での分布容積、 $t_{1/2}$ ：半減期、MRT：平均滞留時間、 $C_{trough ss}$ ：定常状態における投与前の第VIII因子活性、AI：蓄積係数、Time to 40 IU/dL：第VIII因子活性が40 IU/dL超を維持した期間、Time to 15 IU/dL：第VIII因子活性が15 IU/dL超を維持した期間、Time to 10 IU/dL：第VIII因子活性が10 IU/dL超を維持した期間、Time to 5 IU/dL：第VIII因子活性が5 IU/dL超を維持した期間

開発の経緯

オルツビーオ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／製造方法／
取扱い上の注意／包装／関連情報

主要文献／
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

5. 反復投与時の年齢層別の血漿中薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析) [日本人及び外国人データ]¹⁴⁾

母集団薬物動態モデル(POH0731)を用いて、重症血友病A患者にオルツビーオ® 50 IU/kgを週1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定したところ、定常状態の第VIII因子活性が40 IU/dL超を維持した期間(平均値)は59.2～98.1時間、10 IU/dL超を維持した期間(平均値)は139～201時間でした。

反復投与時の定常状態における年齢層別薬物動態パラメータ(aPTTに基づく凝固一段法、ベースラインで補正)

薬物動態パラメータ 平均値(標準偏差)	小児 ^{※1}		青年及び成人 ^{※1}	
	1～5歳 (n=20)	6～11歳 (n=35)	12～17歳 (n=24)	成人(18歳以上) (n=124)
C _{maxss} (IU/dL)	113(26.2)	121(25.31)	124(31.2)	150(35.0)
IR[(IU/dL)/(IU/kg)]	2.10(0.53)	2.17(0.46)	2.25(0.61)	2.64(0.61)
Time to 40 IU/dL(h) ^{※2}	59.2(7.68)	72.2(11.2)	81.5(12.1)	98.1(20.1)
Time to 10 IU/dL(h) ^{※2}	139(11.7)	163(17.1)	179(21.4)	201(35.7)
C _{troughss} (IU/dL)	6.75(2.29)	9.77(3.64)	9.23(4.77)	18.0(16.6)

※1：定常状態のC_{max}、C_{trough}及びIRは、4週時及び52週時(各試験の最終薬物動態評価時点)の検体より利用可能な測定値をもとに算出

※2：母集団薬物動態モデル(POH0731)により推定

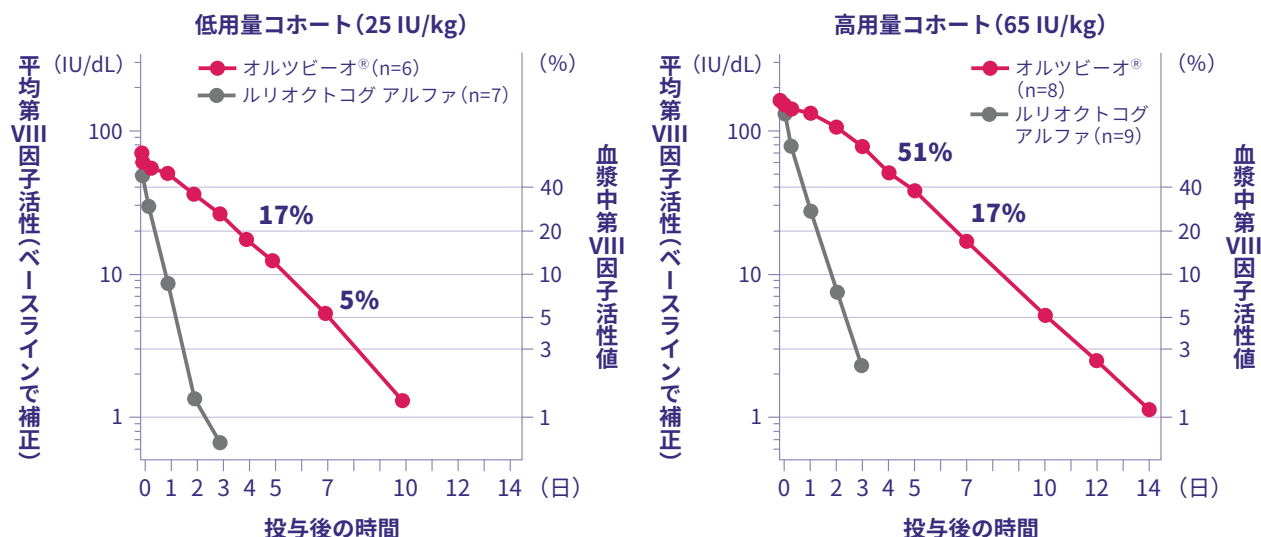
対象・方法：国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験(EXTEN-A試験)及び海外第Ⅰ相試験(242HA102試験)の母集団薬物動態モデル(POH0727)に、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)、治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(XTEND-Kids試験、データカットオフ日：2022年1月24日)及び国際共同第Ⅲ相長期延長試験(XTEND-ed試験、データカットオフ日：2022年1月24日)のデータを追加し、母集団薬物動態モデル(POH0731)とした。このモデルを用いて、XTEND-1試験及びXTEND-Kids試験の患者について、オルツビーオ® 50 IU/kg週1回投与したときの第VIII因子活性の薬物動態パラメータを推定した。

C_{maxss}：定常状態における最高第VIII因子活性、IR：回収率、Time to 40 IU/dL：第VIII因子活性が40 IU/dL超を維持した期間、Time to 10 IU/dL：第VIII因子活性が10 IU/dL超を維持した期間、C_{troughss}：定常状態における投与前の第VIII因子活性

6. オルツビーオ®及びルリオクトコグ アルファの単回投与時の薬物動態パラメータ (重症血友病A成人患者) [日本人及び外国人データ]^{4,5)}

国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験 (EXTEN-A試験) において、治療歴のある重症血友病A成人患者にオルツビーオ®及びルリオクトコグ アルファを25 IU/kg (低用量コホート) 又は65 IU/kg (高用量コホート) で単回投与したときの、第Ⅷ因子活性の経時的推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

単回投与時の第Ⅷ因子活性の経時的推移 (aPTTに基づく凝固一段法)



対象：治療歴^{※1}のある18～65歳の重症血友病A成人男性患者16例 (日本人2例を含む)

方法：ルリオクトコグ アルファ、オルツビーオ®の順で2回の単回静脈内投与 (低用量コホートでは25 IU/kg、高用量コホートでは65 IU/kg) を実施した。検体を、投与直前、投与0.17^{※2}、0.5、1、3^{※2}、6、9^{※2}、24、48、72、96^{※2}、120^{※2}、168^{※2}、240^{※2}、288^{※3}及び336^{※3}時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第Ⅷ因子活性の薬物動態を評価した。ウォッシュアウト期間は、ルリオクトコグ アルファ投与後に低用量コホートで少なくとも3日間、高用量コホートで少なくとも4日間設けた。

※1：第Ⅷ因子製剤の実投与日数が150日以上

※2：オルツビーオ® (低用量コホート及び高用量コホート) のみ

※3：オルツビーオ® (高用量コホート) のみ

オルツビーオ®の承認された用法及び用量は次のとおりである。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。出血時又は周術期に投与する場合、通常、1回体重1 kg当たり50国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。定期的に投与する場合、通常、体重1 kg当たり50国際単位を週1回投与する。

ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量は次のとおりである [2020年10月改訂 (第3版) 電子添文]。

本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重1 kg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。

単回投与時の薬物動態パラメータ(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ 幾何平均値(95%CI)	低用量コホート(25 IU/kg)		高用量コホート(65 IU/kg)	
	オルツビーオ® (n=6)※	ルリオクトコグ アルファ(n=7)	オルツビーオ® (n=8)※	ルリオクトコグ アルファ(n=9)
C _{max} (IU/dL)	70.1 (49.7~98.9)	51.8 (43.3, 61.9)	161 (142, 183)	138 (117, 162)
IR[(IU/dL)/(IU/kg)]	2.72 (1.95~3.80)	2.00 (1.60~2.50)	2.48 (2.18~2.82)	2.11 (1.79~2.49)
AUC(IU・h/dL)	4,470 (3,280~6,080)	638 (495~822)	12,800 (11,100~14,900)	1,960 (1,670~2,310)
t _{1/2} (h)	37.61 (33.28~42.50)	9.12 (6.24~13.33)	42.54 (39.72~45.56)	13.15 (10.89~15.87)

※：1例の薬物動態を評価できなかった

C_{max}：最高第VIII因子活性、IR：回収率、AUC：無限大時間まで外挿した活性－時間曲線下面積、t_{1/2}：半減期

オルツビーオ®の承認された用法及び用量は次のとおりである。
本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。出血時又は周期中に投与する場合、通常、1回体重1 kg当たり50国際単位を投与する。
なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。定期的に投与する場合、通常、体重1 kg当たり50国際単位を週1回投与する。

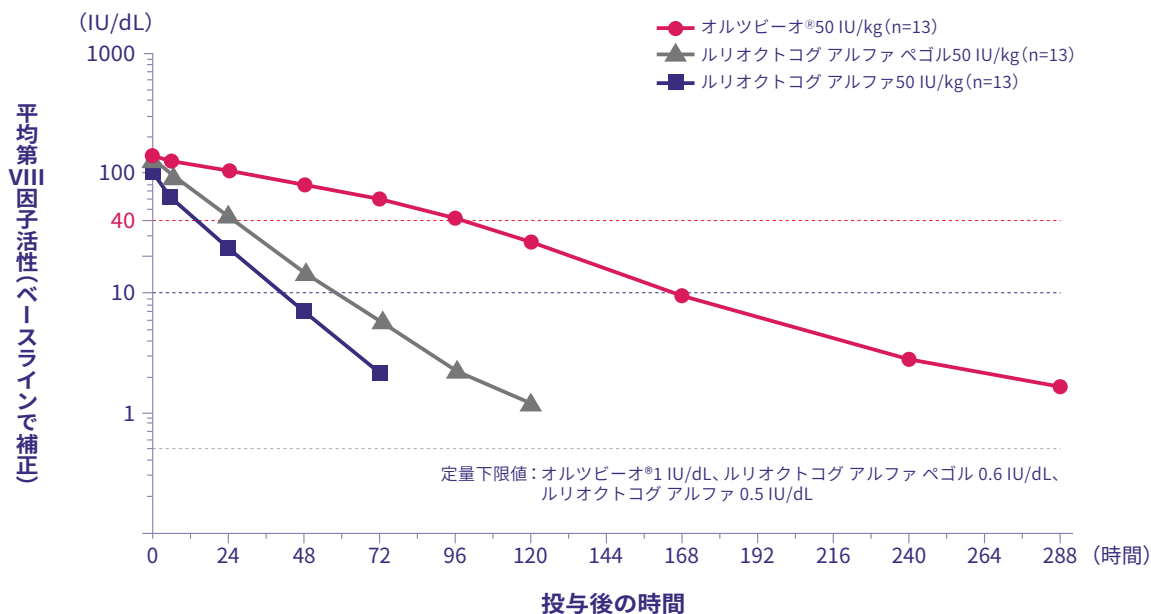
ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量は次のとおりである〔2020年10月改訂(第3版)電子添文〕。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重1 kg当たり10~30国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。

ルリオクトコグ アルファ ペゴルの承認された用法及び用量は次のとおりである〔2023年6月改訂(第2版、用法及び用量変更)電子添文〕。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。
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、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1 kg当たり40~50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40~50国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40~80国際単位を3~7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4~7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。12歳未満の小児には、1回体重1 kg当たり40~60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40~60国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40~80国際単位を3~4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

7. オルツビーオ®、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルの単回投与時の薬物動態パラメータ(重症血友病A成人患者)[外国人データ]⁸⁾

治療歴のある重症血友病A成人患者にオルツビーオ®、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルを単回投与したところ、平均消失半減期は、それぞれ44.4、11.7及び16.3時間でした。オルツビーオ®の消失半減期は、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルと比較して、3.94倍(3.47～4.48)^{※1}及び2.82倍(2.48～3.20)^{※1}でした。

単回投与時の第VIII因子活性の経時的推移(aPTTに基づく凝固一段法)



対象：治療歴のある18～65歳の重症血友病A成人男性患者13例

方法：ルリオクトコグ アルファ、ルリオクトコグ アルファ ペゴル、オルツビーオ®の順で3回の単回静脈内投与(それぞれ50 IU/kgを8±2分間かけて低速で投与)を実施した。検体を、投与直前、投与0.17、0.5、1、6、24、48、72、96^{※2}、120^{※2}、168^{※3}、240^{※3}、288^{※3}及び336^{※3}時間後に採取し、aPTTに基づく凝固一段法により第VIII因子活性の経時的推移を評価した。ウォッシュアウト期間は、ルリオクトコグ アルファ投与後に約4日間、ルリオクトコグ アルファ ペゴル投与後に約7日間設けた。

※1：対照薬に対するオルツビーオ®の幾何平均比の点推定値(90%CI)

※2：ルリオクトコグ アルファ ペゴル及びオルツビーオ®のみ

※3：オルツビーオ®のみ

単回投与時の薬物動態パラメータ(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ 平均値(標準偏差)	ルリオクトコグ アルファ (n=13)	ルリオクトコグ アルファ ペゴル(n=13)	オルツビーオ® (n=13)
C _{max} (IU/dL)	119(14.7)	151(30.3)	140(16.9)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.37(0.295)	3.02(0.605)	2.80(0.338)
AUC (IU・h/dL)	1,820(748)	2,950(905)	10,200(1,560)
t _{1/2} (h)	11.7(4.55)	16.3(5.63)	44.4(10.4)

8) Lissitchkov T, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(4):100176
本試験はサノフィ株式会社とSobiの資金提供により実施された。

単回投与時の薬物動態パラメータの対照薬との比較(ベースラインで補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ 幾何平均比の点推定値※ (90%CI)	ルリオクトコグ アルファ	ルリオクトコグ アルファ ペゴル
C_{max}	1.18(1.10～1.26)	0.94(0.88～1.01)
AUC	6.03(5.32～6.83)	3.57(3.15～4.05)
$t_{1/2}$	3.94(3.47～4.48)	2.82(2.48～3.20)

※：オルツピーオ® vs. 対照薬(ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴル)

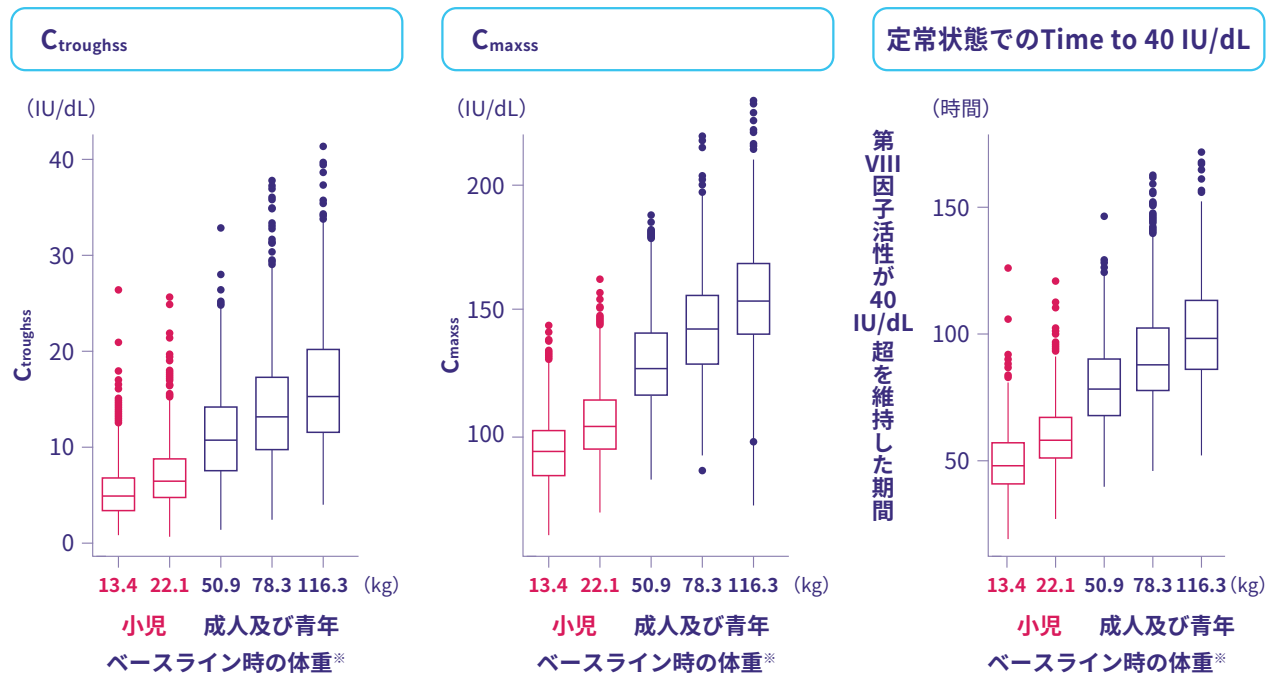
C_{max} ：最高第VIII因子活性、IR：回収率、AUC：無限大時間まで外挿した活性－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：半減期

ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量は次のとおりである[2020年10月改訂(第3版)電子添文]。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1回体重1 kg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。

ルリオクトコグ アルファ ペゴルの承認された用法及び用量は次のとおりである[2023年6月改訂(第2版、用法及び用量変更)電子添文]。
本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。
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、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1 kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40～50国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40～80国際単位を3～7日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4～7日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで、5日間隔投与まで、さらに7日間隔投与まで段階的に延長すること。12歳未満の小児には、1回体重1 kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、1回体重1 kg当たり40～60国際単位を2日間隔、1回体重1 kg当たり40～80国際単位を3～4日間隔で投与できる。ただし、投与間隔を4日間隔に延長する場合は、一定期間出血が認められないことを確認のうえで延長すること。

8. 薬物動態パラメータの変動要因(母集団薬物動態解析)[日本人及び外国人データ]¹⁴⁾

母集団薬物動態モデル(POH0731)を用いて、オルツビーオ[®]50 IU/kg週1回投与の第VIII因子活性をシミュレートしたところ、第VIII因子活性(C_{trough} 、 C_{max} 、40 IU/dLを超える時間)は体重増加とともに増加しました。定常状態における平均 C_{trough} は成人及び青年(12歳以上)で11.2 IU/dL以上、小児(12歳未満)で5.38 IU/dL以上であり、平均 C_{max} は成人及び青年で156 IU/dL以下、小児で129 IU/dL以下でした。定常状態の第VIII因子活性が40 IU/dL超を維持した期間(平均値)は、成人及び青年で79.5時間以上、小児で49.4時間以上でした。



※：小児はベースラインの体重の5パーセンタイルと中央値、成人及び青年は基準体重の5パーセンタイルと中央値、95パーセンタイル

対象・方法：国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験(EXTEN-A試験)及び海外第Ⅰ相試験(242HA102試験)の母集団薬物動態モデル(POH0727)に、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)、治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(XTEND-Kids試験、データカットオフ日：2022年1月24日)及び国際共同第Ⅲ相長期延長試験(XTEND-ed試験、データカットオフ日：2022年1月24日)のデータを追加し、母集団薬物動態モデル(POH0731)とした。体重が曝露量に及ぼす影響は、共変量を含む母集団薬物動態モデル(POH0731)を用いて、オルツビーオ[®]50 IU/kg週1回投与の第VIII因子活性をシミュレートすることにより評価した。

$C_{troughss}$ ：定常状態での投与前の第VIII因子活性、 C_{maxss} ：定常状態での最高第VIII因子活性、Time to 40 IU/dL：第VIII因子活性が40 IU/dL超を維持した期間

■ 分布[日本人及び外国人データ]¹⁴⁾

母集団薬物動態モデル(POH0731)によると、典型的な成人及び青年の重症血友病A患者において、オルツビーオ®の体重補正した分布容積は38.6 mL/kgと推定され、主に血液中に分布することが示されました。

母集団薬物動態モデル(POH0731)

対象・方法：国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験(EXTEN-A試験)及び海外第Ⅰ相試験(242HA102試験)の母集団薬物動態モデル(POH0727)に、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)、治療歴のある12歳未満の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(XTEND-Kids試験、データカットオフ日：2022年1月24日)及び国際共同第Ⅲ相長期延長試験(XTEND-ed試験、データカットオフ日：2022年1月24日)のデータを追加し、母集団薬物動態モデル(POH0731)とした。このモデルを用いて、典型的な重症血友病A患者(78.3 kg)における薬物動態パラメータを推定した。

■ 代謝

オルツビーオ®は天然アミノ酸からなる融合タンパク質であり、タンパク質分解異化作用によって、小さなペプチドやアミノ酸に分解されると考えられるため、代謝を評価する試験は実施していません。

■ 排泄

オルツビーオ®は天然アミノ酸からなる融合タンパク質であり、タンパク質分解異化作用によって、小さなペプチドやアミノ酸に分解されると考えられるため、排泄を評価する試験は実施していません。

■ 母集団薬物動態/薬力学解析¹⁵⁾

国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)のデータに基づくRTTEモデル(POH0989)を用いて、曝露-反応解析を行ったところ、典型的な成人及び青年の重症血友病A患者において、オルツビーオ®50 IU/kg週1回の定期補充療法で1年間出血がない確率(95%CI)は71(50～83)%と予測されました。

RTTEモデル(POH0989)

対象・方法：治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(XTEND-1試験)のデータを用いて、オルツビーオ®投与時の出血イベントのRTTE(repeated time to event)モデルを構築した。このモデルを用いて、典型的な重症血友病A患者(体重78.3 kg)におけるaPTTに基づく凝固一段法による第Ⅷ因子活性と出血イベントとの関係を、仮想集団でシミュレートした。

薬効薬理

■ エファネソクトコグ アルファの作用機序¹⁶⁾

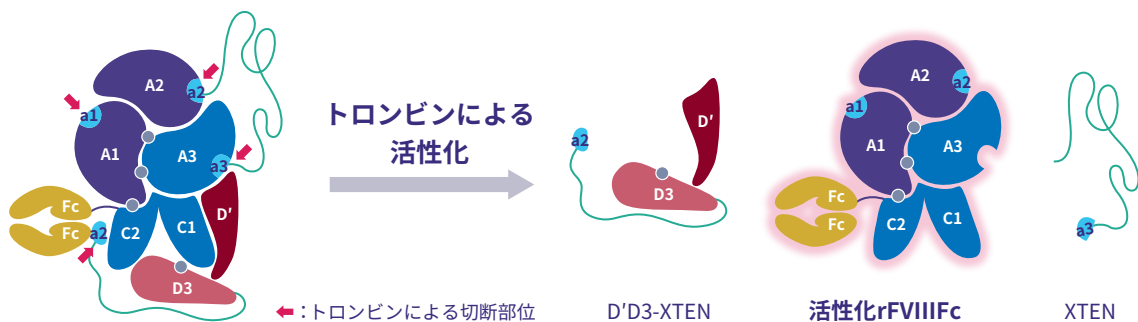
第VIII因子は、血液凝固カスケードにおいて必須の血液因子です。トロンビンによって第VIII因子が活性化第VIII因子に変換され、活性化第IX因子の補因子として作用すると、リン脂質表面における第X因子が活性化第X因子へと変換され、その結果、プロトロンビンがトロンビンに変換されて、フィブリン塊を形成します。

エファネソクトコグ アルファは、内因性第VIII因子と類似の機能的特性を有しており、血漿中の第VIII因子活性を上昇させる補充療法として使用され、第VIII因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を是正します。

エファネソクトコグ アルファは、rFVIII_{FC}、VWF及びXTENポリペプチドの融合タンパク質 (rFVIII_{FC}-VWF-XTEN) です。エファネソクトコグ アルファに含まれるVWFのD'D3ドメインにより分解から保護され安定性が増し、内因性VWFの影響を受けず消失半減期が延長します。またエファネソクトコグ アルファのヒトIgG1のFcドメインにより、胎児型Fc受容体と結合して血液中の免疫グロブリンのように再利用を受け、さらにXTENポリペプチド部分により血中動態が変化することで、第VIII因子活性が長時間維持されます。

トロンビンによってエファネソクトコグ アルファが活性化されると、第VIII因子とVWFのD'D3ドメインとの間の相互作用が切断され、D'D3-XTEN及びXTENポリペプチドが遊離されて、活性化rFVIII_{FC}が生成されます。活性化したエファネソクトコグ アルファは、活性化第VIII因子のように活性化第IX因子の補因子として働き、最終的には、プロトロンビンを変換させることによってフィブリン塊を形成させます。

エファネソクトコグ アルファの活性化



a1、a2及びa3 : FVIIIの酸性領域1、2及び3

Fc : ヒトIgG1の結晶化可能領域フラグメント

FVIII : 第VIII因子

IgG1 : 免疫グロブリンG1

rFVIII_{FC} : Bドメイン除去FVIII及びFcからなる遺伝子組換え融合タンパク質

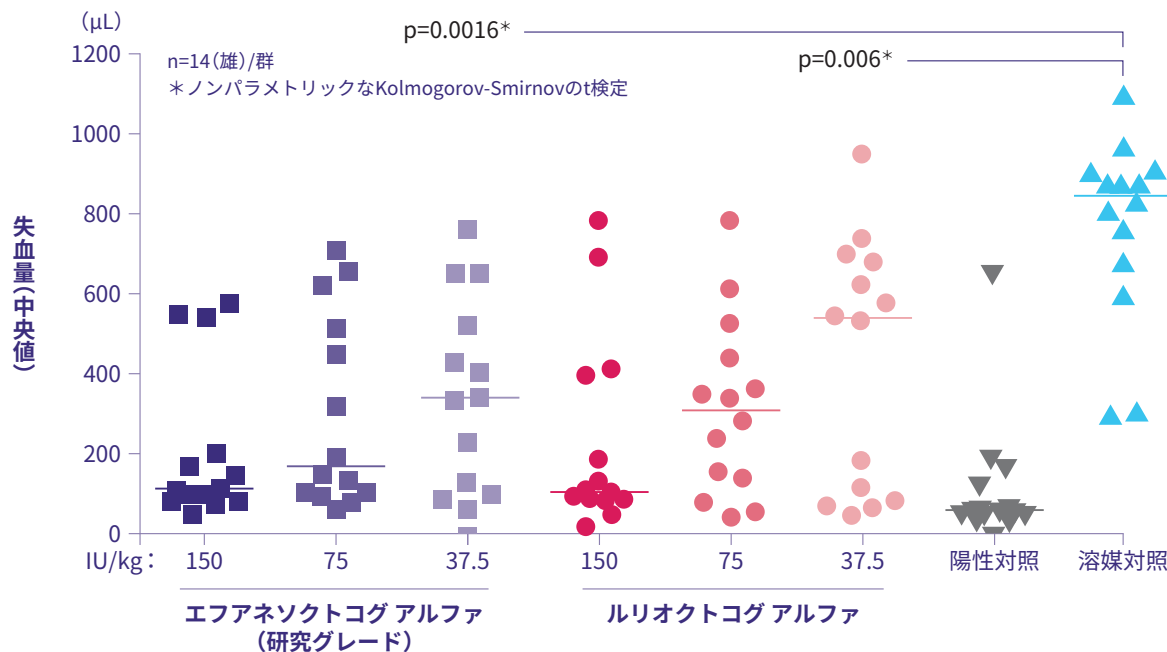
XTENポリペプチド : 6つの天然アミノ酸(G、A、P、E、S、T)からなるモチーフの反復配列で構成される非構造化親水性ポリペプチド

非臨床試験

1. 尾切断出血モデルにおける急性効果(血友病Aマウス)¹⁷⁾

血友病Aマウスに、エファネソクトコグ アルファ又はルリオクトコグ アルファを37.5～150 IU/kgの用量で単回静脈内投与し、尾を切断して失血量を溶媒対照と比較したところ、いずれの投与群においても失血量の有意な減少が認められました($p < 0.05$ 、ノンパラメトリックなKolmogorov-Smirnovのt検定)。

血友病Aマウスの単回投与後尾切断における失血量



血友病Aマウスの単回投与後尾切断における失血量及び出血予防率

投与量(IU/kg)	失血量(中央値)(mL)		出血予防率(%)	
	エファネソクトコグ アルファ	ルリオクトコグ アルファ	エファネソクトコグ アルファ	ルリオクトコグ アルファ
150	0.111	0.105	73	67
75	0.169	0.310	53	40
37.5	0.341	0.541	40	40

n=14(雄)/群

対象：第VIII因子を欠損させた血友病Aマウスを用いた尾切断出血モデル[n=14(雄)/群]、陽性対照として正常なC57BL/6マウス[n=14(雄)]

方法：血友病Aマウスに、エファネソクトコグ アルファ^{※1}又はルリオクトコグ アルファを37.5 IU/kg、75 IU/kg又は150 IU/kg^{※2}、あるいは溶媒を単回静脈内投与した。投与5分後に尾を切断し、その後30分間の失血量を測定した。失血量は重量測定法により評価し、出血が予防^{※3}された血友病Aマウスの割合を算出した。

※1：本試験で使用されたrFVIII-Fc-VWF-XTENは、最終的なエファネソクトコグ アルファに近い構造をしており、薬物動態及び薬効薬理に影響を及ぼさない2個の余分なアミノ酸残基を含有していた。

※2：aPTTに基づく凝固一段法

※3：失血量が0.175 mL(陽性対照における失血量の平均値+2標準偏差)以下

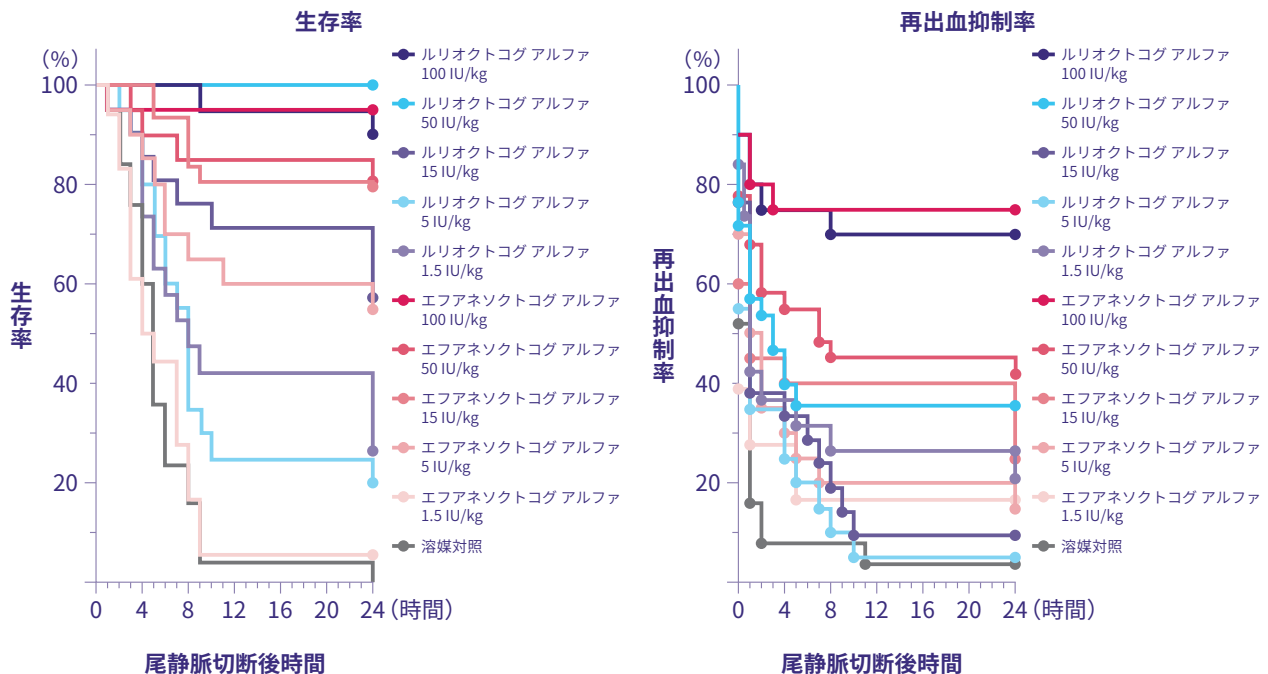
2. 尾静脈切断モデルにおける出血予防効果(血友病Aマウス)¹⁸⁾

血友病Aマウスに、エファネソクトグ アルファ又はルリオクトグ アルファを1.5～100 IU/kgの用量で単回静脈内投与し、それぞれ72時間後又は24時間後に尾静脈を切断して生存率を溶媒対照と比較したところ、5 IU/kg以上の投与群において有意に生存率が高くなりました($p < 0.05$ 、Bonferroni-Holm補正Log-rank [Mantel-Cox] 検定)。

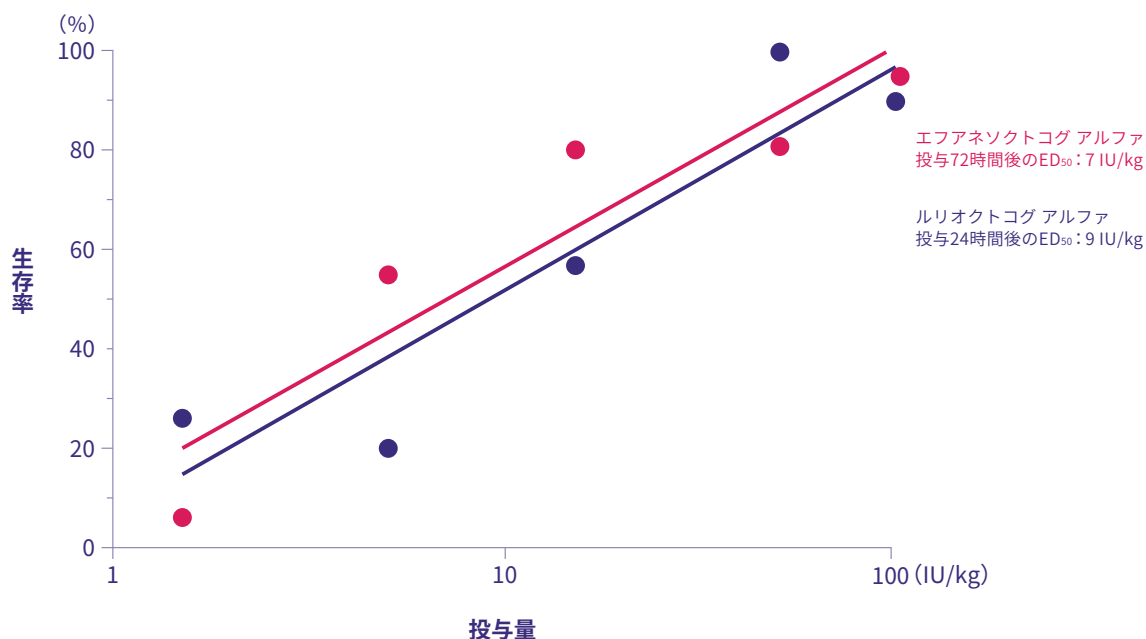
エファネソクトグ アルファ(尾静脈切断72時間前に投与)とルリオクトグ アルファ(尾静脈切断24時間前に投与)を同用量で比較したところ、15 IU/kg群及び100 IU/kg群では有意差は認められませんでした。5 IU/kg群ではエファネソクトグ アルファ($p = 0.03$ 、Bonferroni-Holm補正Log-rank [Mantel-Cox] 検定)、1.5 IU/kg群及び50 IU/kg群ではルリオクトグ アルファで生存率が高くなりました($p = 0.02$ 、Log-rank [Mantel-Cox] 検定)。エファネソクトグ アルファの投与72時間後及びルリオクトグ アルファの投与24時間後の生存保護作用(ED_{50})を算出したところ、それぞれ7 IU/kg及び9 IU/kgでした。

また、エファネソクトグ アルファの再出血抑制率をルリオクトグ アルファと比較したところ、有意差は認められませんでした(Bonferroni-Holm補正Log-rank [Mantel-Cox] 検定)。

血友病Aマウスの単回投与後尾静脈切断における生存率及び再出血抑制率



エファネソクトグ アルファ及びルリオクトグ アルファの生存保護作用(ED₅₀)

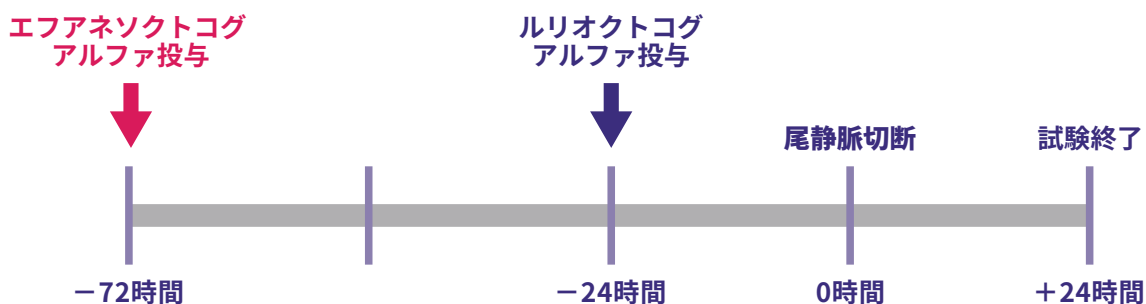


対象：第VIII因子を欠損させた血友病Aマウスを用いた尾静脈切断モデル[n=5～20(雄)/群]

方法：血友病Aマウスに、エファネソクトグ アルファ又はルリオクトグ アルファを1.5 IU/kg、5 IU/kg、15 IU/kg、50 IU/kg又は100 IU/kg^{*}、あるいは溶媒を単回静脈内投与し、エファネソクトグ アルファは投与72時間後、ルリオクトグ アルファは投与24時間後に尾静脈を切断し、その後24時間の生存率及び初回血栓形成後の再出血抑制率を評価した。また、エファネソクトグ アルファの投与72時間後とルリオクトグ アルファの投与24時間後のED₅₀を算出した。

※：aPTTに基づく凝固一段法

試験方法



安全性薬理試験及び毒性試験

■ 安全性薬理試験(ラット、サル)¹⁹⁾

心血管系、呼吸系又は中枢神経系に対するエファネソクトコグ アルファの影響を検討するための、独立した安全性薬理試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の観察項目には、安全性薬理試験に該当する項目が含まれており、心電図検査における心血管系への有害な影響を示す所見や、一般状態の観察における呼吸系及び神経系への有害な影響を示す所見は認められませんでした。

■ 毒性試験

■ 1. 単回投与毒性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

単回投与毒性試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた4週間の反復投与毒性試験で、初回投与後にエファネソクトコグ アルファの急性毒性を評価したところ、エファネソクトコグ アルファに関連する毒性変化及び一般状態の変化は認められませんでした。

■ 2. 反復投与毒性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

動物種	投与方法、期間	投与量 (IU/kg/回)	主たる試験成績	無毒性量 (IU/kg/回)
SDラット (雌雄)	静脈内、 4週間(3日ごと、合計 10回)+2週間回復	0、75、 250、750	用量依存的に抗エファネソクトコグ アルファ 抗体産生がみられた。 血清生化学的検査では、一過性で、軽微かつ 毒性でない可逆性の変化が認められたが、そ 他のパラメータ ^{※1} では、エファネソクトコグ アルファに関連する変化は認められなかった。	750 [15倍]
カニクイザル (雌雄)	静脈内、 4週間(4日ごと、合計 8回)+3週間回復	0、25、75、 250、750	用量依存的に抗エファネソクトコグ アルファ 抗体産生がみられた。 750 IU/kg/回群の雄1匹が、抗エファネソクト コグ アルファ抗体誘発性の後天性血友病(静脈 穿刺及び止血障害に続発する失血)で死亡した。 血液学的検査及び血清生化学的検査では、軽微 かつ毒性でない変化が認められ、血液凝固系検 査では、75 IU/kg/回以上の群の雌雄で、aPTT 延長が時間及び投与量に依存して認められた。 病理組織学的検査では、75 IU/kg/回群の雄1 匹で脾臓の血腫が認められた。その他のパラ メータ ^{※2} では、エファネソクトコグ アルファ に関連する変化は認められなかった。	750 [15倍]

[]：ヒト用量比(オルツビーオ®50 IU/kg週1回投与)

※1：一般状態観察、眼科学的検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査

※2：一般状態観察、眼科学的検査、体重、摂餌量、心電図検査、尿検査及び器官重量

3. 遺伝毒性試験

エファネソクトコグ アルファは血漿タンパク質複合体で、分子サイズは100kDa超であり、分子が分解されずに細胞膜及び核膜を通過してDNAと直接相互作用を起こす可能性は低いと予想されることから、遺伝毒性試験は実施していません。

4. がん原性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

がん原性試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた4週間の反復投与毒性試験における病理組織学的検査では、エファネソクトコグ アルファに関連する過形成及び新生物形成の所見は認められませんでした。

5. 生殖発生毒性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

生殖発生毒性試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた4週間の反復投与毒性試験における病理組織学的検査では、エファネソクトコグ アルファに関連する雌雄生殖組織への影響は認められませんでした。

6. 局所刺激性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

局所刺激性試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた4週間の反復投与毒性試験における剖検及び病理組織学的検査では、エファネソクトコグ アルファに関連する静脈内投与部位の変化は認められませんでした。

7. その他の毒性試験

血液適合性試験(*in vitro*)²⁰⁾

動物種	投与濃度 (µg/mL)	主たる試験成績
ヒト ^{※1} (<i>in vitro</i>)	0、0.41、 1.2、4.1 ^{※2}	ヒト全血にエファネソクトコグ アルファを添加後、37℃で1時間インキュベーションし、溶血について、全血のヘマトクリット、全血中ヘモグロビン濃度、血漿中ヘモグロビン濃度、血漿の溶血指数及び目視評価で判定した。凝集は、血漿の混濁度指数及び目視評価で判定した。 いずれの投与濃度(0.41、1.2、4.1 µg/mL)においても、エファネソクトコグ アルファの溶血性及び血漿凝集性は認められなかった。

※1：健康な男女各3名の全血

※2：血友病A患者における定常状態下曝露量の7.4倍(オルツビーオ®50 IU/kg週1回投与)

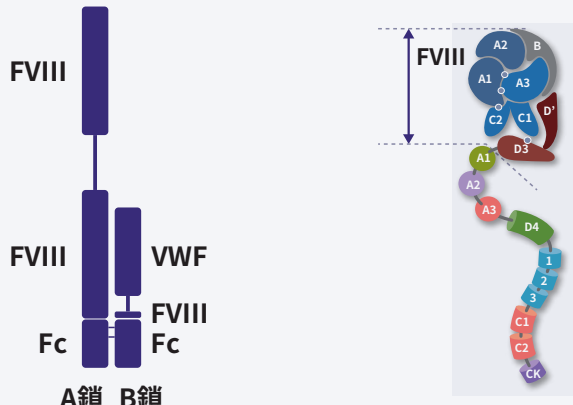
免疫原性試験(ラット、サル)¹⁹⁾

独立した免疫原性試験は実施していません。

ただし、ラット及びサルを用いた4週間の反復投与毒性試験では、用量依存的に抗エファネソクトコグ アルファ抗体産生がみられました。ラットは28日目、サルは29日目までに、エファネソクトコグ アルファに対する抗体の産生によって曝露量が低下しました。

有効成分に関する理化学的知見

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般的 名称	エファネソクトコグ アルファ (遺伝子組換え) Efanesoctocog Alfa (Genetical Recombination)
本質	エファネソクトコグ アルファは、遺伝子組換えFc-ヒト血液凝固第VIII因子 (FVIII)-ヒトフォン・ヴィレブランド因子 (VWF) 融合糖タンパク質 (分子量：約350,000) であり、1946個のアミノ酸残基からなるA鎖及び883個のアミノ酸残基からなるB鎖で構成される。A鎖の1～745番目、746～1033番目、1034～1036番目、1037～1720番目、及び1721～1946番目は、それぞれFVIIIの1～745番目、非構造的ポリペプチドリンカー、ペプチドリンカー、FVIIIの1649～2332番目、及びヒトIgG1のFcドメイン (C末端リシン残基除去) のアミノ酸残基に相当し、B鎖の1～477番目、478～625番目、626～657番目、及び658～883番目のアミノ酸残基は、それぞれVWFの742～1218番目 (C336A, C379A)、非構造的ポリペプチドリンカー、FVIIIの626～657番目、及びヒトIgG1のFcドメイン (C末端リシン残基除去) のアミノ酸残基に相当する。エファネソクトコグ アルファは、HEK293細胞により産生される。 エファネソクトコグ アルファの模式図  Fc：ヒトIgG1の結晶化可能領域フラグメント

開発の経緯

オルツビーオ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項／製造方法
取扱い上の注意／包装／関連情報

主要文献
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

製剤学的事項

製剤学的事項

オルツビーオ[®] 静注用250、500、1000、2000、3000及び4000の各種条件下における安定性²¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル	18箇月、 24箇月 (4000 IUのみ)	18箇月(4000 IUのみ24箇月)保存後、 規格に適合した
加速試験	30±2℃/75±5%RH		12箇月	規格に適合した
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		6箇月	規格に適合した
苛酷試験 (光安定性試験)	120万lx・h以上、 200W・h/m ² 以上		—	光を照射後も規格に適合し、 対照試料と差を認めなかった

RH：相対湿度

試験項目：性状、血液凝固第VIII因子凝固活性（凝固一段法）、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動（非還元）、浸透圧、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、容器完全性、溶解時間

開発の経緯

オルツビーオ[®]の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／製造方法／
取扱上の注意／包装／関連情報

主要文献／
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

製造方法

細胞培養工程

オルツビーオ®の原薬は、安定的に遺伝子導入したヒト胎児由来腎臓細胞 (HEK293細胞) を用いて、標準的な細胞培養工程により製造します。

生産培養 ↓	生産バイオリアクターで、温度やpH、溶存酸素濃度などを厳密に管理しながら、細胞を培養します。
ハーベスト及び 清澄化	遠心分離後、デプスフィルターなどでろ過して細胞を除去します。

精製工程

産生されたタンパク質は、多段階のクロマトグラフィーステップ、界面活性剤処理によるウイルス不活化ステップ、ナノフィルターを使用したウイルスろ過ステップ、限外ろ過ステップなどの工程で精製されます。

限外ろ過 ↓	限外ろ過膜を使用して濃縮します。
ウイルス不活化 ↓	界面活性剤処理により、ウイルスを不活化させます。
クロマトグラフィー1 ↓	目的とする生体高分子(タンパク質など)を、特異的相互作用を利用して他の物質と分離する方法。選択性に優れているため、タンパク質の精製手段として有効です。
クロマトグラフィー2 ↓	タンパク質の表面電荷の特性に従い、多くのタンパク質を高い分離能で分画することができる精製法です。
クロマトグラフィー3 ↓	特定の不純物(目的物質由来不純物など)の除去を目的とした精製法の1つで、タンパク質の電荷や疎水性など複数の選択性を利用して分離します。
ウイルス除去ろ過 ↓	ウイルスフィルターを使用して、ウイルスを除去します。
限外ろ過/透析ろ過 ↓	限外ろ過膜を使用して濃縮します。濃縮後、透析ろ過を行い、さらに濃縮します。
処方化、ろ過、充てん、 保管及び試験	添加剤の濃度を調整して処方化した原薬を得ます。処方化した原薬をろ過してボトルに充てんし、-70℃で保存します。原薬の試験を行います。

製剤工程

精製工程の後、さらに製剤化を経て最終製品となります。製剤工程には、ろ過滅菌、分注、凍結乾燥などの工程があります。

オルツビーオ®は、ヒト又は動物由来成分を添加せずに精製・製剤化されています。

取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
貯法	2～8℃で保存
有効期間	24箇月

包装

250国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕
500国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕
1000国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕
2000国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕
3000国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕
4000国際単位×1バイアル〔プレフィルドシリンジ（注射用水3mL）×1シリンジ付き〕

関連情報

承認番号	250国際単位 500国際単位 1000国際単位 2000国際単位 3000国際単位 4000国際単位	30500AMX00262000 30500AMX00263000 30500AMX00264000 30500AMX00265000 30500AMX00266000 30500AMX00267000
承認年月	2023年9月	
薬価基準収載年月	2023年11月	
販売開始年月	2023年11月	
国際誕生年月	2023年2月（米国）	
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。	
保険給付上の注意	本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき2024年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。	
再審査期間満了年月	2031年9月（8年）	

主要文献

- 1)「血液凝固異常症全国調査」令和4年度報告書. 2023
- 2)「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成22年度調査報告書. 2011
- 3)「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成23年度調査報告書. 2012
- 4)社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験(242HA101試験)(承認時評価資料)
- 5)Konkle BA, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1018-1027
- 6)社内資料：海外第Ⅰ相試験(242HA102試験)(承認時評価資料)
- 7)Lissitchkov T, et al. Blood Adv. 2022;6(4):1089-1094
- 8)Lissitchkov T, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(4):100176
- 9)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(EFC16293試験)(承認時評価資料)
- 10)von Drygalski A, et al. N Engl J Med. 2023;388(4):310-318
- 11)社内資料：海外第Ⅲ相試験(EFC16295試験)(承認時評価資料)
- 12)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(LTS16294試験)
- 13)社内資料：海外第Ⅰ相試験(PKM16978試験)
- 14)社内資料：母集団薬物動態解析(POH0731)(承認時評価資料)
- 15)社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析(POH0989)(承認時評価資料)
- 16)社内資料：エファネソクトコグ アルファの作用機序
- 17)社内資料：*in vivo*止血効果(血友病Aマウス尾切断出血モデル)(承認時評価資料)
- 18)社内資料：*in vivo*止血効果(血友病Aマウス尾静脈切断モデル)(承認時評価資料)
- 19)社内資料：反復投与毒性試験(ラット及びサル)(承認時評価資料)
- 20)社内資料：ヒト全血を用いた*in vitro*血液適合性試験(承認時評価資料)
- 21)社内資料：製剤の安定性(承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

■ 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010 9:00-17:00 月～金(祝日・会社休日を除く)

開発の経緯

オルツビーオ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的知見／
製剤学的事項／製造方法／
取扱いの注意／包装／関連情報

主要文献／
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

製造販売：サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号