

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

von Willebrand因子非依存型
遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤
エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
オルツビーオ[®] 静注用250
オルツビーオ[®] 静注用500
オルツビーオ[®] 静注用1000
オルツビーオ[®] 静注用2000
オルツビーオ[®] 静注用3000
オルツビーオ[®] 静注用4000
ALTUVIII[®] Intravenous 250,500,1000,2000,3000,4000

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル中 オルツビーオ [®] 静注用250： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）250国際単位含有 オルツビーオ [®] 静注用500： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）500国際単位含有 オルツビーオ [®] 静注用1000： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）1000国際単位含有 オルツビーオ [®] 静注用2000： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）2000国際単位含有 オルツビーオ [®] 静注用3000： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）3000国際単位含有 オルツビーオ [®] 静注用4000： エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）4000国際単位含有
一般名	和名：エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Efanesoctocog Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2023年11月22日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法) …… 4
 - (2) 洋名 (命名法) …… 4
 - (3) ステム (stem) …… 4
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
 - (1) 剤形の区別…………… 9
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 9
 - (3) 識別コード…………… 9
 - (4) 製剤の物性…………… 9
 - (5) その他…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 9
 - (2) 電解質等の濃度…………… 10
 - (3) 熱量…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 12
9. 溶出性…………… 12
10. 容器・包装…………… 13
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 13
 - (2) 包装…………… 13
 - (3) 予備容量…………… 13
 - (4) 容器の材質…………… 13
11. 別途提供される資材類…………… 14
12. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 15
3. 用法及び用量…………… 15
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 15
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 17
5. 臨床成績…………… 18
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 18
 - (2) 臨床薬理試験…………… 19
 - (3) 用量反応探索試験…………… 24
 - (4) 検証的試験…………… 24
 - 1) 有効性検証試験…………… 24
 - 2) 安全性試験…………… 35
 - (5) 患者・病態別試験…………… 36
 - (6) 治療的使用…………… 36
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 36
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 36
 - (7) その他…………… 36

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 37
2. 薬理作用…………… 37
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 37
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 37
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 41

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 42
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 42
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 42
 - (3) 中毒域…………… 46
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 46
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 47
 - (1) 解析方法…………… 47

(2) 吸収速度定数	47
(3) 消失速度定数	47
(4) クリアランス	47
(5) 分布容積	47
(6) その他	47
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	47
(1) 解析方法	47
(2) パラメータ変動要因	47
4. 吸収	48
5. 分布	48
(1) 血液-脳関門通過性	48
(2) 血液-胎盤関門通過性	48
(3) 乳汁への移行性	48
(4) 髄液への移行性	48
(5) その他の組織への移行性	48
(6) 血漿蛋白結合率	48
6. 代謝	48
(1) 代謝部位及び代謝経路	48
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	48
7. 排泄	49
8. トランスポーターに関する情報	49
9. 透析等による除去率	49
10. 特定の背景を有する患者	49
11. その他	49

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	51
(2) 腎機能障害患者	51
(3) 肝機能障害患者	52
(4) 生殖能を有する者	52
(5) 妊婦	52
(6) 授乳婦	52
(7) 小児等	52
(8) 高齢者	52
7. 相互作用	53
(1) 併用禁忌とその理由	53
(2) 併用注意とその理由	53
8. 副作用	53
(1) 重大な副作用と初期症状	53
(2) その他の副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55

11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	56
(1) 臨床使用に基づく情報	56
(2) 非臨床試験に基づく情報	56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	57
(1) 薬効薬理試験	57
(2) 安全性薬理試験	57
(3) その他の薬理試験	57
2. 毒性試験	57
(1) 単回投与毒性試験	57
(2) 反復投与毒性試験	57
(3) 遺伝毒性試験	58
(4) がん原性試験	58
(5) 生殖発生毒性試験	58
(6) 局所刺激性試験	58
(7) その他の特殊毒性	59

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	60
2. 有効期間	60
3. 包装状態での貯法	60
4. 取扱い上の注意	60
5. 患者向け資材	60
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62

XI. 文献

1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	67

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	69
(1) 粉碎	69
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	69
2. その他の関連資料	69

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the activity-time curve	活性-時間曲線下面積
AUC _{0-D7}	area under the activity-time curve from hour 0 over the dosing interval	投与後 0～7 日までの活性-時間曲線下面積
BDD	B domain deleted	B ドメイン除去
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum FVIII activity	最高血液凝固第 VIII 因子活性
C _{maxss}	maximum FVIII activity at steady state	定常状態での最高血液凝固第 VIII 因子活性
C _{trough}	predose FVIII activity during repeated dosing at steady state	定常状態における投与前の FVIII 活性
ED ₅₀	effective dose 50%	50%有効用量
EHL	extended half-life	半減期延長型
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable domain of IgG1	結晶化可能フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児型 Fc 受容体
FOCE INTER	first-order conditional estimation with interaction	
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
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
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HJHS	hemophilia joint health score	血友病関節健康スコア
IR	incremental recovery	回収率
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
IU	international unit	国際単位
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
MMRM	mixed-effects model with repeated measures	
MRT	mean residence time	平均滞留時間
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団

略語	英語	略語内容（日本語）
PAINQU6	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS） Pain Intensity 3a の最初の質問	最も強かった疼痛強度
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System	
QOL	quality of life	生活の質
RTTE	repeated time to event	
ROTEM	rotational thromboelastography	全血凝固線溶分析
SHL	standard half-life	半減期標準型
$t_{1/2}$	terminal half-life	半減期
TGA	thrombin generation assay	トロンビン生成アッセイ
TK	Toxicokinetic (s)	トキシコキネティクス
time to 40 IU/dL		40 IU/dL 超を維持した期間
V	volume of distribution	分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
XTEN	unstructured hydrophilic polypeptide (s) , composed of repeating motifs of 6 natural amino acids (G, A, P, E, S, T)	6つの天然アミノ酸（グリシン、アラニン、プロリン、グルタミン酸、セリン、スレオニン）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

I. 概要に関する項目

1. 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、主に男性に発症する。国内の令和 4 年度の血液凝固異常症全国調査では、5776 人（男性：5682 人、女性：94 人）の血友病 A 患者が確認されている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る^{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るが、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 に依存する。

オルツビーオ[®]（一般名：エフアネソクトコグ 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（rFVIIIIFc-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 因子補充療法薬である。オルツビーオ[®]に含まれる VWF の DD3 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、消失半減期が延長する。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 因子活性が長時間維持される。

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 月に承認されている。日本では、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

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 内因性 VWF 非依存型の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
 - (2) 治療歴のある12歳以上の重症血友病 A 患者に本剤50 国際単位 (IU) /kg を単回投与した血漿中の平均消失半減期は、日本人患者で52.2時間、外国人患者で47.2時間を示した。（国際共同第Ⅲ相試験）（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
 - (3) 週1回 [50 国際単位 (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 80.6 時間、6 歳未満の小児では 68.0 時間維持すると推定された。（母集団薬物動態解析）（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
 - (4) 週1回の定期補充療法による年間出血率^{※1}（平均値）は0.71であった〔主要評価項目〕（国際共同第Ⅲ相試験）（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - (5) 出血エピソードの96.7%が、1回の投与（50 IU/kg）で止血可能であった〔副次評価項目〕。（国際共同第Ⅲ相試験）（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - (6) 治療歴^{※2}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相試験において、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た。主な副作用の内訳は、頭痛32例（20.1%）、関節痛26例（16.4%）、背部痛9例（5.7%）であった（承認時）。治療歴^{※2}のある12歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性評価対象例74例中19例（25.7%）に副作用が認められた。主な副作用の内訳は、発熱9例（12.2%）、関節痛5例（6.8%）、四肢痛5例（6.8%）、嘔吐5例（6.8%）であった（承認時）。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 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る。詳細については、電子化された添付文書（電子添文）の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照。

※1：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

※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. 製品の製剤学的特性

- (1) 溶解操作が簡便である。（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）
- (2) VWF の D'D3 ドメインを rFVIII-Fc 融合タンパク質に付加することで、内因性 VWF には結合しないようデザインされた第 VIII 因子補充療法薬である。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	〔「I. 6. RMPの概要」の項参照〕
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和5年11月21日付保医発1121第1号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。〔「I. 6. RMPの概要」の項参照〕

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	インヒビターの発生 ショック・アナフィラキシー 血栓塞栓症	該当なし
1.2.有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
・副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査
・血液凝固第VIII因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

ALTUVIIIIO[®] Intravenous 250
ALTUVIIIIO[®] Intravenous 500
ALTUVIIIIO[®] Intravenous 1000
ALTUVIIIIO[®] Intravenous 2000
ALTUVIIIIO[®] Intravenous 3000
ALTUVIIIIO[®] Intravenous 4000

(3) 名称の由来

ラテン語で高い・高いレベルでの維持を意味する「Altus」と血液凝固第 VIII 因子を意味する「VIII」、Zero Bleeding 達成の期待を込めた「O」を合わせて、オルツビーオ[®] (ALTUVIIIIO) と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エフアネソクトコグ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Efanesoctocog Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
efanesoctocog alfa (INN)

(3) ステム (stem)

血液凝固因子 : -cog
血液凝固第 VIII 因子 : -octocog

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

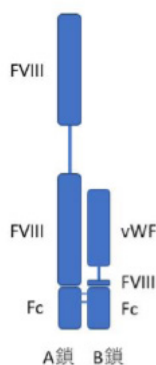
Bドメイン欠失ヒト FVIII がヒト IgG1 の Fc ドメイン及び 2 本の XTEN ポリペプチドを介して、ヒト VWF の D'D3 ドメインに共有結合した、遺伝子組換え融合タンパク質であり、以下の 2 本のポリペプチド鎖として合成される。XTEN は 6 個のアミノ酸（グリシン、アラニン、プロリン、スレオニン、セリン、グルタミン酸）からなる非構造的ポリペプチドである。

FVIII-XTEN-Fc ポリペプチド鎖（アミノ酸 1946 個）：FVIII の A1A2 ドメインと 288AE-XTEN ポリペプチド、FVIII の A3C1C2 ドメイン及びヒト IgG1 の Fc ドメインが融合したものである。

VWF-XTEN-a2-Fc ポリペプチド鎖又は VWF-XTEN-Fc 鎖（細胞内プロセッシング後：アミノ酸 883 個）：VWF の D1D2D'D3 ドメインと 144AE-XTEN ポリペプチド、FVIII Asp712-Ser743 からのトロンビン切断可能領域及びヒト IgG1 の Fc ドメインが融合したものである。

2 本のポリペプチド鎖は、インタクト IgG1 重鎖の天然の結合と同様に Fc ヒンジ内の 2 本のジスルフィド結合による共有結合並びに広範囲な非共有相互作用を介して結合する。分子が細胞内プロセッシングを受けて VWF の D1D2 プロペプチドが除去されると、最終的なエフアネソクトグアルファのドメイン構造となる。

エフアネソクトグ アルファの模式図



4. 分子式及び分子量

エフアネソクトグ アルファ：C₁₃₆₉₀H₂₀₉₅₈N₃₆₈₂O₄₃₇₆S₁₃₆（タンパク質部分、2本鎖）

A鎖：C₉₆₀₁H₁₄₆₄₆N₂₅₅₈O₃₀₀₇S₇₀

B鎖：C₄₀₈₉H₆₃₁₆N₁₁₂₄O₁₃₆₉S₆₆

分子量：約 312 kDa（タンパク質部分）

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：エフアネソクトコグ 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。エフアネソクトコグ アルファは、ヒト胎児腎臓由来細胞（HEK293 細胞）により産生される。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BIVV001、BIIB073（開発コード）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微乳白色を呈する、澄明の液。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 浸透圧：570～660 mOsm/kg

2) pH：6.5～7.2

3) タンパク質濃度（吸光度 280 nm）：0.8～1.2 mg/mL

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-60~-90℃	ポリカーボネート製ボトル及びポリプロピレン製キャップ	48 ヶ月	規格に適合した(規格内)。
加速試験	5±3℃	ポリカーボネート製ボトル及びポリプロピレン製キャップ	3 ヶ月	純度、活性及び比活性の低下、不純物の増加が認められた(1 ヶ月より規格外)。
苛酷試験 (光安定性試験)	120 万 lx・h 以上、 200W・h/m ² 以上	ガラスバイアル	—	光に対して不安定であった(規格外)。

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、エンドトキシン、微生物、電荷不均一性、FcRn 結合性、タンパク質濃度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 血液凝固活性（凝固一段法）

規格：比活性の規格に適合する（比活性が 1600 IU/mg 以上）。

(2) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動（非還元条件）

規格：試料溶液及び標準溶液から得た主バンドの泳動距離は等しい。

(3) ペプチドマップ

規格：試料溶液のクロマトグラムは標準溶液のクロマトグラムと同様である。

定量法

タンパク質濃度（紫外可視吸光度測定法：測定波長 280 nm）

規格：0.8~1.2 mg/mL である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる溶解液付き凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。

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）	エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）					
	250	500	1000	2000	3000	4000
直接の容器	薬剤：10 mL のガラス製バイアル 添付溶解液（日局 注射用水 3 mL）：3 mL のガラス製プレフィルドシリンジ					
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。					

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

- 1) pH：6.5～7.2（添付の溶解液で溶解時）
- 2) 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）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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）	エフアネソクトコグ 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	4.65 mg					
L-アルギニン塩酸塩	158.0 mg					
精製白糖	150.0 mg					
塩化カルシウム水和物	2.2 mg					
ポリソルベート 80	1.5 mg					

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。

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液：1 シリンジ中 日局 注射用水 3 mL を含む。

4. 力価

血液凝固第 VIII 因子としての凝固活性（国際単位）で表示される。

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル	24 ヶ月	24 ヶ月保存後、規格に適合した（規格内）。
加速試験	30±2℃/75±5%RH		12 ヶ月	規格に適合した（規格内）。
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		6 ヶ月	規格に適合した（規格内）。
苛酷試験 （光安定性試験）	120 万 lx・h 以上、 200W・h/m ² 以上		—	規格に適合した（規格内）。

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

添付溶解液（日局 注射用水）の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスシリンジ	60 ヶ月	規格に適合した（規格内）。
中間的試験	30±2℃/65±5%RH		60 ヶ月	規格に適合した（規格内）。
加速試験	40±2℃/75±5%RH		6 ヶ月	規格に適合した（規格内）。

試験項目：性状、純度試験（過マンガン酸カリウム還元性物質）、導電率、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を調製する際には、本頁に掲載している手順に従って行う。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

使用中安定性試験及びシミュレーションした注入試験のデータから、溶解から $30 \pm 2^\circ\text{C}$ における注入終了まで、合計 3 時間安定であることが確認された。

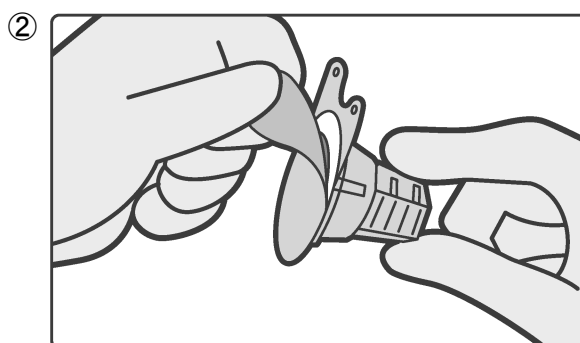
試験項目：性状、タンパク質濃度、血液凝固第 VIII 因子凝固活性（凝固一段法）、他

オルツビーオ[®]の溶解方法



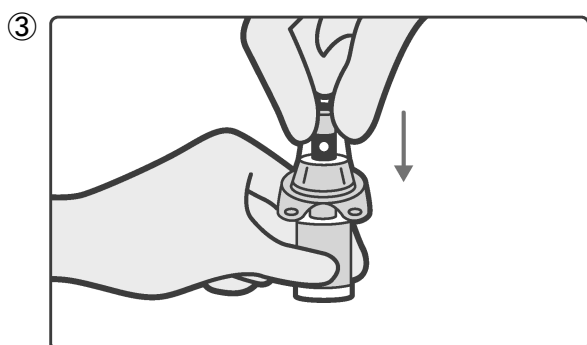
製剤バイアルのキャップを外し、ゴム栓をアルコール綿で消毒する。

※消毒後にゴム栓に触らないこと。



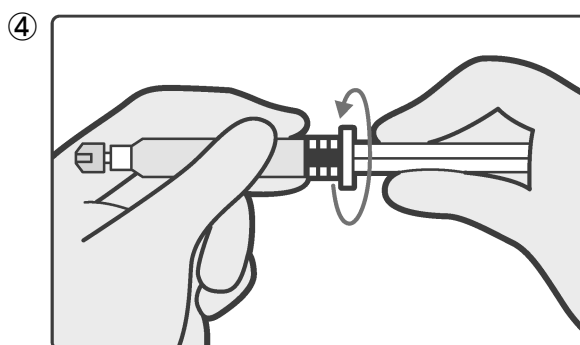
バイアルアダプターのトレイのラベルをはがす。

※アダプターの針の部分には触らないこと。

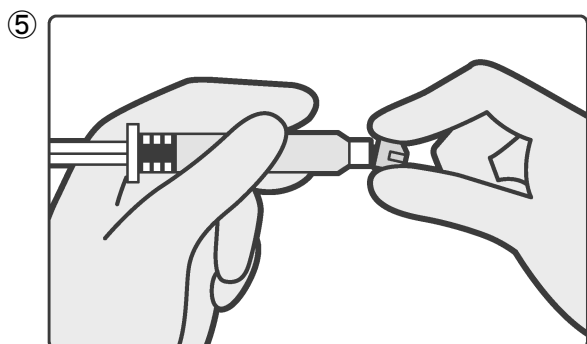


トレイに入れたままアダプターを製剤バイアルにしっかりと差し込み取り付ける。

※注射筒との接触部分には触らないこと。

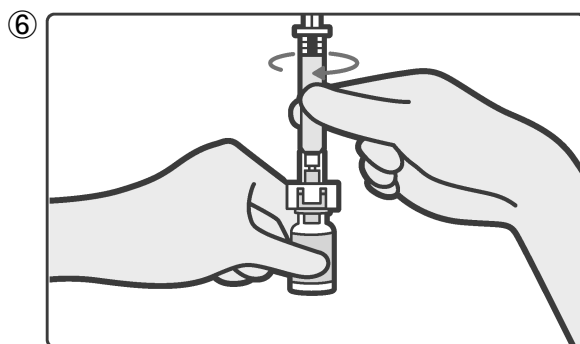


注射筒のゴム栓に、プランジャーロッドを時計回りに回して取り付ける。



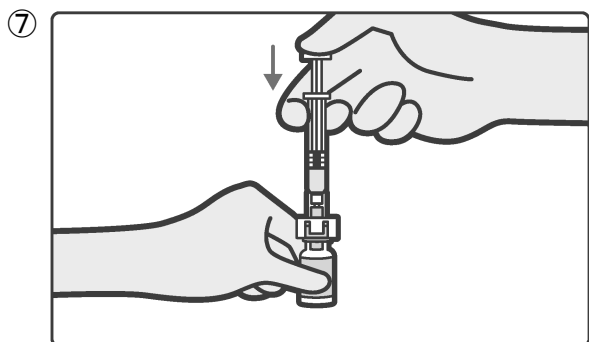
注射筒の先端のキャップを左右に折って、取り外す。

※キャップを外した後、注射筒の先端には触らないこと。

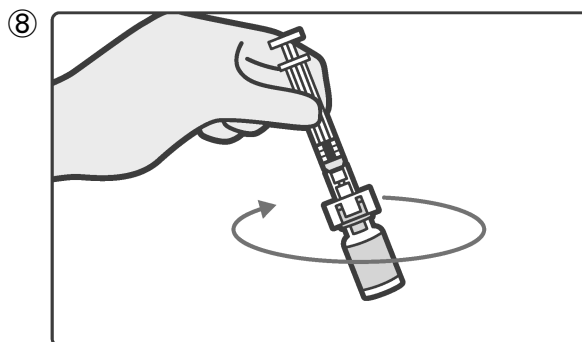


注射筒の先端をバイアルアダプターに差し込み、時計回りに回しながら接続する。

IV. 製剤に関する項目

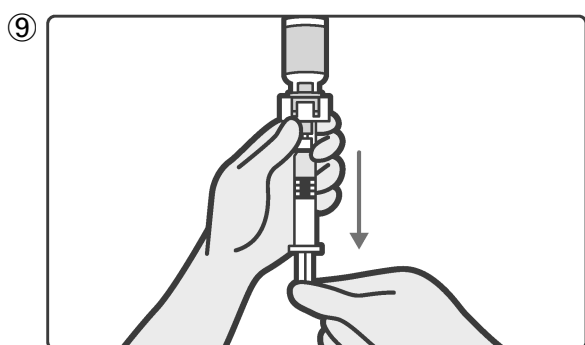


プランジャーロッドをゆっくり押しながら、溶解液をすべて製剤バイアルに移す。



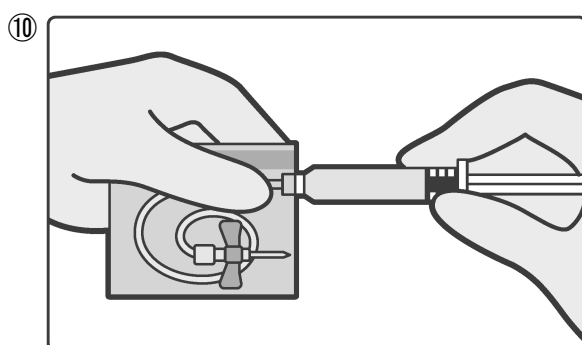
製剤バイアルをゆっくりと円を描くように1~2分間回し、製剤を完全に溶解する。

※かたまりがなく、薬が完全に溶解しているか確認すること。



製剤が完全に溶解したらバイアルを逆さにし、プランジャーロッドをゆっくり引いて、バイアル内の薬液を完全に注射筒に移す。

※プランジャーロッドを引き始めたら、途中で押し戻さないこと。



注射筒をバイアルアダプターから取り外し、^{よくつきしん}翼付針を取り付ける。

※注射筒と翼付針の接続部分には触らないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

6種類の力価の違いを示すために、6色のフリップオフキャップを用いている。

販売名	フリップオフキャップの色
オルツビーオ [®] 静注用 250	黄
オルツビーオ [®] 静注用 500	赤
オルツビーオ [®] 静注用 1000	緑
オルツビーオ [®] 静注用 2000	ロイヤルブルー
オルツビーオ [®] 静注用 3000	ダークグレイ
オルツビーオ [®] 静注用 4000	オレンジ

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	容器	材質
本剤	バイアル	ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓	クロロブチルゴム
	フリップオフキャップ	アルミニウム及びポリプロピレン
添付溶解液	注射筒 (シリンジ)	ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓	プロモブチルゴム
	チップキャップ	プロモブチルゴム
	ルアーロック	ポリカーボネート
	開封防止付キャップ	ポリプロピレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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1kg 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1kg 当たり50国際単位を週1回投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、主に第 I/IIa 相試験、第 III 相試験、母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析の成績に基づき設定した。第 I/IIa 相試験では単回（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 65 IU/kg）又は週 1 回 4 週間（50 IU/kg 及び 65 IU/kg）IV 投与された。第 III 相試験では、52 週にわたる週 1 回の 50 IU/kg での定期補充療法として、又は 50 IU/kg の出血時補充療法として IV 投与された。母集団 PK 解析は、当初第 III 相試験の用量選択を裏付けるために第 I/IIa 相試験のデータを用いて実施し、その後、定期補充療法、出血時補充療法及び周術期管理における本剤の推奨される用法・用量を裏付けるために第 III 相試験のデータを用いて更新した。

EFC16293 試験のデータを用いて実施した母集団 PK/PD 解析は、持続性の高 FVIII 活性値と低い出血リスクとの関係を説明している。

1. 定期補充療法

本剤 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法が出血を効果的に予防することが実証され、また、忍容性が良好で、それぞれ成人、青年及び小児における第 III 相試験で PK プロファイルが十分に特徴付けられた。成人及び青年の集団における本剤 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法では、定常状態をシミュレーションした FVIII 活性は、40 IU/dL 超に維持された時間の平均値が 89.3 時間（3.7 日）、 C_{trough} の平均値が 13.5 IU/dL であり、本剤の定期補充療法により、約 4 日間にわたり正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）の高い FVIII 活性の平均値が持続され、投与間隔期間終了時点で 10 IU/dL を上回る FVIII トラフ活性の平均値が得られることを確認した。

小児患者について、シミュレーションした定常状態の FVIII 活性は、6 歳以上 12 歳未満では、FVIII 活性が 40 IU/dL 超に維持された時間の平均値は 68.2 時間（2.8 日）、 C_{trough} の平均値は 8.8 IU/dL であった。1 歳以上 6 歳未満では、それぞれ 53.0 時間（2.2 日）及び 6.01 IU/dL であった。このように、12 歳未満の小児の本剤 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法では、約 2～3 日間にわたり正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）の FVIII 活性の平均値及び 5 IU/dL を上回る FVIII

V. 治療に関する項目

トラフ活性の平均値が得られる。全体として、重症血友病 A の成人、青年及び小児全体で、本剤 50 IU/kg の週 1 回の投与により、投与間隔期間全体にわたって持続性の高 FVIII 活性が得られる。

2. 出血時補充療法及び出血エピソードの治療

第 III 相試験においては、治療を要する出血エピソードでは初回単回用量 50 IU/kg で治療した。出血エピソードが改善しなかった場合は治験責任医師と相談した後に、2~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与した。単回用量 50 IU/kg での出血エピソード治療の有効性を EFC16293 試験での 362 回の出血エピソードに基づき評価した。ほとんどの出血エピソード (96.7%) が本剤 50 IU/kg の単回投与で解消した。1 回の出血エピソードの治療に要した投与量の平均値 (SD) は 51.18 (10.00) IU/kg であった。評価可能な出血エピソードの本剤の治療に対する反応は、出血治療のための 334 回の投与のうち 317 回で excellent 又は good と評価された反応をもたらした。小出血では、本剤のシミュレーションは、50 IU/kg 単回投与により、年齢群を超えて 95%を上回る患者で推奨ピーク FVIII 活性値 (40 IU/dL 超) が得られるとの予測を示している。大出血では、出血当日 (Day 1) の本剤 50 IU/kg 初回投与、その後 30 IU/kg 又は 50 IU/kg での 3 日後投与のシミュレーションは、年齢群全体で推奨ピーク FVIII 活性値が達成されることを示している。また、大出血の管理に対しては、臨床試験 (EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験) で実施し、臨床的な配慮のため、他の用法・用量 (例えば、出血治療に 50 IU/kg を初回投与、続いて 2~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与) を検討する必要がある。

3. 周術期の管理

第 III 相試験においては、小手術では術前に 50 IU/kg を単回投与 (負荷投与) した。大出血では、2~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与が可能であった。データカットオフ日 (2022 年 1 月 24 日) 時点で、本剤の第 III 相試験では、18 名が 21 件の大手術を受け、19 名が 22 件の小手術を受けた。本剤は周術期管理に有効であり、全ての大手術及び小手術において、治験責任医師/外科医は止血反応が excellent であると評価した。術前の本剤の単回投与 (負荷投与) を受けず、本剤の週 1 回定期補充療法の範囲内で外科的介入を受けた 1 名を除き、他の全ての大手術では、手術中の止血の維持のために負荷投与が必要であった。小手術については、本剤のシミュレーションにより、50 IU/kg の単回投与では年齢層全体の 95%を上回る患者に推奨ピーク FVIII 活性値 (50 IU/dL 超) が得られると予測される。また、シミュレーションの結果は、術前に 50 IU/kg を投与し、その後 3 日おきに 50 IU/kg 又は 30 IU/kg を追加投与することで、望ましい FVIII 活性が得られ、大手術の管理に使用できることを示している。さらに、大手術の管理に対しては、臨床試験 (EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験) で実施し、臨床的な配慮のため、他の用法・用量 (例えば、術前に 50 IU/kg を投与、術後に 2 日~3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg 投与) を検討する必要がある。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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 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。 [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 20kg 以上の場合は 1 バイアル当たり 2～3 分以上、体重 20kg 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。

(解説)

- 7.1 一般的な情報として体重 1kg 当たり 1 IU の本剤を投与することによる血液凝固第Ⅷ因子レベルの上昇について記載した。出血の重症度及び出血部位別に、第Ⅲ相試験成績を踏まえた出血時における本剤の投与量を記載し、追加投与が必要な場合の投与量及び投与間隔の目安を設定した。手術の種類別に、第Ⅲ相試験成績を踏まえた周術期における本剤の投与量を記載し、追加投与が必要な場合の投与量及び投与間隔の目安を設定した。
- 7.2 12 歳以上の小児及び成人の血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16293 試験) では、本剤の投与速度を推奨投与速度及び患者の快適さのレベルに応じて決定し、低速で

V. 治療に関する項目

静脈内投与した。その結果、安全性上のリスクは認められなかったことから設定した。

7.3 12歳未満の血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC16295試験）では、本剤の投与速度を推奨投与速度及び患者の快適さのレベルに応じて決定し、低速で静脈内投与した。その結果、安全性上のリスクは認められなかったことから設定した。

なお、第Ⅲ相試験における推奨投与速度は、本剤に含まれる精製白糖を含有する静脈内投与用免疫グロブリン製剤の推奨事項を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料4試験及び参考資料3試験の計7試験に基づき評価した。

Phase〔試験番号等〕	試験概要（対象）	評価項目	区分
国際共同第Ⅰ/Ⅱa相試験 （日本を含む） 〔242HA101試験〕 ⁴⁾	多施設共同、非盲検、単回投与、用量漸増 （治療歴のある18～65歳の重症血友病A男性患者16例：日本人2例含む）	薬物動態（単回投与）、安全性、忍容性	◎
海外第Ⅰ相試験 〔242HA102試験〕 ⁵⁾	単施設、非盲検、反復投与 （治療歴のある18～65歳の外国人重症血友病A男性患者24例）	薬物動態（反復投与）、安全性、忍容性	◎
国際共同第Ⅲ相試験 （日本を含む） 〔EFC16293試験：XTEND-1試験〕 ⁶⁾	多施設共同、非無作為化、非盲検 （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例含む）	安全性、有効性、薬物動態	◎
海外第Ⅲ相試験 〔EFC16295試験：XTEND-Kids試験〕 ⁷⁾	多施設共同、単群、非無作為化、非盲検 （治療歴のある12歳未満の外国人重症血友病A患者74例）	安全性、有効性、薬物動態	◎
海外第Ⅰ相試験 〔PKM17085試験〕 ⁸⁾	単施設、単群、非無作為化、非盲検、3期、固定投与順序、単回投与、薬物動態比較 （治療歴のある18～65歳の外国人重症血友病A男性患者13例）	薬物動態、安全性	○
国際共同第Ⅲ相試験 〔LTS16294試験：XTEND-ed試験〕 ⁹⁾ （試験継続中）	多施設共同、非無作為化、非盲検 （治療歴のある重症血友病A患者123例） ^{※1}	長期投与による安全性、有効性	○
海外第Ⅰ相試験 〔PKM16978試験〕 ¹⁰⁾ （試験継続中）	多施設共同、単群、非無作為化、非盲検 （2N型及び3型VWD患者5例） ^{※1}	薬物動態、安全性、忍容性	○

◎：評価資料、○：参考資料

※1：データカットオフ日：2022年1月24日

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①治療歴のある重症血友病 A 成人患者における忍容性（日本人及び外国人のデータ） （242HA101試験）⁴⁾

目的：

主要目的：本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態を評価し、ルリオクトコグ アルファと比較する。

試験デザイン：第 I/II a 相、多施設共同、非盲検、単回投与、用量漸増

対象：治療歴のある18～65歳の重症血友病 A 男性患者16例（日本人2例を含む）

主な選択基準：

- ・ 18～65歳の重症血友病 A 男性患者 [内因性血液凝固第 VIII 因子活性<1 IU/dL (1%未満)]
- ・ これまでに血液凝固第 VIII 因子製剤の曝露日数が150日以上

試験方法：

低用量コホート（7例）：ウォッシュアウト期間後、ルリオクトコグ アルファ25 IU/kg を単回投与し、72時間以上のウォッシュアウト期間後に、本剤25 IU/kg^{注1}を単回投与した。

高用量コホート（9例）：ウォッシュアウト期間後、ルリオクトコグ アルファ65 IU/kg^{注2}を単回投与し、96時間以上のウォッシュアウト期間後に、本剤65 IU/kg^{注1}を単回投与した。なお、各薬剤は8±2分間かけて静脈内投与した。

評価項目：

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象、インヒビターの発生（ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定）、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現

<薬物動態>

- ・ 薬物動態：血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）

試験成績：

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象の発現割合

有害事象は、本剤では15例（日本人2例を含む）中9例（60.0%）18件、ルリオクトコグ アルファでは16例（日本人2例を含む）中3例（18.8%）8件に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤では2例（トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加2件及びフィブリンDダイマー増加1件）、ルリオクトコグ アルファでは2例（トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加2件及びフィブリンDダイマー増加1件）に認められた。

治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

参考：日本人データ [2例（低用量コホート1例、高用量コホート1例）]

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤及びルリオクトコグ アルファの投与中に、いずれも2例中2例3件（それぞれトロンビン・アンチトロンビン III 複合体

V. 治療に関する項目

増加2件及びフィブリンDダイマー増加1件) に認められた。

- ・ インヒビターの発生

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発生及び抗薬物抗体 (ADA) の発現は認められなかった。

<薬物動態>

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ (aPTT に基づく凝固一段法)

本剤及びルリオクトコグ アルファを25 IU/kg 又は65 IU/kg で単回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回投与時の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ

(aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析)

低用量コホート (25 IU/kg)			
薬物動態パラメータ	本剤 (n=6)	ルリオクトコグ アルファ (n=7)	本剤の対照薬に対する幾何平均比 (95%信頼区間)
C _{max} (IU/dL)	70.1 (49.7, 98.9)	51.8 (43.3, 61.9)	1.35 (1.04, 1.77)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.72 (1.95, 3.80)	2.00 (1.60, 2.50)	1.36 (0.978, 1.89)
AUC (IU · h/dL)	4470 (3280, 6080)	638 (495, 822)	7.00 (5.78, 8.48)
CL (mL/h/kg)	0.558 (0.411, 0.757)	3.91 (3.05, 5.02)	0.143 (0.118, 0.172)
V _{ss} (mL/kg)	34.8 (27.3, 44.3)	55.9 (51.2, 61.0)	0.622 (0.492, 0.786)
t _{1/2Z} (h)	37.61 (33.28, 42.50)	9.12 (6.24, 13.33)	4.13 (2.94, 5.79)
MRT (h)	56.93 (49.19, 65.89)	12.54 (9.82, 16.01)	4.54 (3.64, 5.66)
高用量コホート (65 IU/kg)			
薬物動態パラメータ	本剤 (n=8)	ルリオクトコグ アルファ (n=9)	本剤の対照薬に対する幾何平均比 (95%信頼区間)
C _{max} (IU/dL)	161 (142, 183)	138 (117, 162)	1.17 (1.09, 1.25)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.48 (2.18, 2.82)	2.11 (1.79, 2.49)	1.18 (1.10, 1.26)
AUC (IU · h/dL)	12800 (11100, 14900)	1960 (1670, 2310)	6.54 (5.89, 7.27)
CL (mL/h/kg)	0.505 (0.436, 0.586)	3.31 (2.81, 3.88)	0.153 (0.138, 0.170)
V _{ss} (mL/kg)	35.0 (29.7, 41.1)	58.3 (49.8, 68.2)	0.599 (0.525, 0.684)
t _{1/2Z} (h)	42.54 (39.72, 45.56)	13.15 (10.89, 15.87)	3.24 (2.76, 3.79)
MRT (h)	67.66 (62.59, 73.14)	15.66 (14.06, 17.45)	4.32 (3.96, 4.72)

幾何平均値 (95%信頼区間)

C_{max} : 最高血液凝固第 VIII 因子活性 IR : 回収率 AUC : 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_{1/2Z} : 消失半減期 MRT : 平均滞留時間

V. 治療に関する項目

注1：本剤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1kg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1kg当たり50国際単位を週1回投与する。

注2：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。

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。

なお、ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量については、最新の電子添文を参照。

②治療歴のある重症血友病A成人患者における忍容性（外国人のデータ）（242HA102試験）⁵⁾

目的：

主要目的：本剤50又は65 IU/kg^{註1}を反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：本剤50又は65 IU/kg^{註1}を反復静脈内投与したときの血液凝固第VIII因子活性の薬物動態を、aPTTに基づく凝固一段法で評価する。

試験デザイン：海外第I相、単施設、非盲検、反復投与

対象：治療歴のある18～65歳の外国人重症血友病A男性患者24例

主な選択基準：

- ・ 18～65歳の重症血友病A男性患者
- ・ これまでに血液凝固第VIII因子製剤の曝露日数が150日以上

試験方法：

コホート1（10例）：ウォッシュアウト期間後、本剤50 IU/kgを週1回、合計4回反復静脈内投与した。

コホート2（14例）：ウォッシュアウト期間後、本剤65 IU/kg^{註1}を週1回、合計4回反復静脈内投与した。

評価項目：

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象、インヒビターの発生（ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定）、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現

<薬物動態>

- ・ 血液凝固第VIII因子活性の薬物動態パラメータ（aPTTに基づく凝固一段法）

試験成績：

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象の発現割合

有害事象は、安全性解析対象集団24例中12例（50.0%）25件に認められた。主な有害事象は、鼻炎4例（16.7%）、上気道感染、関節痛、頭痛各2例（8.3%）であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

- ・ インヒビターの発生

血液凝固第VIII因子に対するインヒビターの発生は認められなかった。評価可能な23

V. 治療に関する項目

例中 1 例に ADA（抗 Fc 抗体）の発現が認められた。

<薬物動態>

- 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）
エファネソクトコグ アルファを 50 又は 65 IU/kg で反復静脈内投与したときの定常状態における血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

反復投与時の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ (aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ	コホート 1 (50 IU/kg) (n=9)	コホート 2 (65 IU/kg) (n=14)
C _{maxss} (IU/dL)	135 (31.0)	173 (24.4)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.50 (0.600)	2.47 (0.320)
AUC _{0-D7} (IU・h/dL)	8390 (1340)	11500 (2570)
t _{1/2Z} (h)	41.63 (5.94)	37.59 (4.61)

平均値 (標準偏差)

C_{maxss} : 定常状態での最高血液凝固第 VIII 因子活性 IR : 回収率 AUC_{0-D7} : 投与後 0 から 7 日までの活性-時間曲線下面積 t_{1/2Z} : 消失半減期

注 1 : 本剤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 1kg 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 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与する。

③治療歴のある重症血友病 A 成人患者における薬物動態 (外国人のデータ) (PKM17085 試験) ⑧

目的 :

主要目的 : 本剤、半減期標準型 (SHL) 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤及び半減期延長型 (EHL) 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤を単回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の消失半減期を評価する。

副次目的 : 各製剤を単回静脈内投与したときのその他の薬物動態パラメータを評価する。

本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン : 第 I 相、単施設、単群、非無作為化、非盲検、3 期、固定投与順序、クロスオーバー、単回投与、薬物動態比較

対象 : 治療歴のある 18~65 歳の外国人重症血友病 A 男性患者 13 例

主な選択基準 :

- 18~65歳の重症血友病 A 男性患者 [内因性血液凝固第 VIII 因子活性<1 IU/dL (1%未満)]
- これまでに血液凝固第 VIII 因子製剤又はクリオプレシピテートの曝露日数が150日以上
- 血小板数が 100,000/ μ L 以上

主な除外基準 :

- 治験責任 (分担) 医師により、組入れに適さないと判断される臨床的に重要な肝疾患を

V. 治療に関する項目

併発している。これには、肝硬変、門脈圧亢進症及び急性肝炎を含めるが、これらに限定されない。

- ・ スクリーニングから 30 日以内の重篤な活動性の細菌感染、真菌感染又はウイルス感染（慢性肝炎又は HIV を除く）が発現している。
- ・ 血友病 A に加えて他の凝固障害を併発している。
- ・ FVIII 製剤に関連する過敏症又はアナフィラキシーの既往
- ・ インヒビター検査の陽性反応歴（0.6 BU/mL 以上又はインヒビター検出のカットオフ値が 0.7~1.0 BU/mL である臨床検査機関の感受性下限値以上、又は FVIII 投与に対する反応低下の臨床的徴候又は症状と規定）。インヒビターの家族歴によって患者を除外することはない。
- ・ スクリーニング時にインヒビター検査結果が陽性（0.6 BU/mL 以上と規定）
- ・ スクリーニング前 8 週間以内に大手術を受けた。
- ・ 治験薬、又はその成分に対する過敏症、あるいは薬剤アレルギー又は他のアレルギーの患者。

試験方法：

ウォッシュアウト期間後、ルリオクトコグ アルファ^{注1}、ルリオクトコグ アルファ ペゴル、本剤の順で、それぞれ 50 IU/kg を 8±2 分間かけて単回静脈内投与した。なお、ウォッシュアウト期間として、ルリオクトコグ アルファの投与後に約 4 日間、ルリオクトコグ アルファ ペゴルの投与後に約 7 日間を設けた。

評価項目：

<薬物動態>

主要評価項目

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の消失半減期（aPTT に基づく凝固一段法）

副次評価項目

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象、インヒビターの発生（ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定）、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現

試験成績：

<薬物動態>

主要評価項目

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の消失半減期（aPTT に基づく凝固一段法）

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

副次評価項目

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象の発現割合

有害事象は、安全性解析対象集団13例中1例（7.7%）3件に認められた。その内訳は、頭痛、咳嗽及び SARS-CoV-2検査陽性で、いずれも本剤の投与中にみられたが、本剤

V. 治療に関する項目

との因果関係は否定された。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なかった。

- ・ **インヒビターの発生**

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発生は認められなかった。評価可能な 13 例中 1 例に一過性の ADA の発現が認められた。

注 1：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。

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 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。

なお、ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量については、最新の電子添文を参照。

2) 薬力学的 (PD) 試験

薬力学の評価を目的とした試験は実施していない。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16293試験：XTEND-1試験) ⑥

目的：

主要目的：出血予防のための定期補充療法を行った際の本剤の有効性を評価する。

副次目的：

- ・ 出血エピソードの治療及び周術期管理における本剤の有効性を評価する。
 - ・ 本剤の定期補充療法が関節の健康状態及び QoL に及ぼす効果を評価する。
 - ・ 安全性及び忍容性を評価する。
 - ・ 凝固一段法及び発色合成基質法で測定した血液凝固第 VIII 因子活性に基づく薬物動態を評価する。
-

試験デザイン：第Ⅲ相、多施設共同、非無作為化、非盲検

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 例含む）

主な選択基準：

- ・ 12 歳以上の重症血友病 A 患者 [内因性血液凝固第 VIII 因子活性 < 1 IU/dL (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]
 - ・ これまでに血液凝固第 VIII 因子製剤及び/又はクリオプレシピテートの曝露日数が 150 日以上
 - ・ Arm B 群は、過去 12 ヶ月以内に 12 回以上の出血エピソードを有する又は過去 6 ヶ月以内に 6 回以上の出血エピソードを有する
 - ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性が判明している患者の場合、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
-

V. 治療に関する項目

主な除外基準：

- ・ 過去又はスクリーニング時のインヒビター検査で陽性（0.6 BU/mL 以上と規定）。インヒビターの家族歴によって患者を除外することはない。
 - ・ 臨床的に重要な肝疾患を併発している。
 - ・ スクリーニングから 30 日以内の重篤な活動性の細菌感染又はウイルス感染（慢性肝炎又は HIV を除く）が発現している。
 - ・ 血友病 A に加えて他の凝固障害を併発している。
 - ・ FVIII 製剤に関連する過敏症又はアナフィラキシーの既往
 - ・ スクリーニング前 20 週以内にエミシズマブを投与した。
 - ・ スクリーニング前 8 週間以内に大手術を受けた。
-

試験方法：

2つの投与群を設定し、登録前に定期的な投与を受けていた患者は Arm A 群、出血時投与を受けていた患者は Arm B 群とした。

Arm A 群：定期補充療法として本剤50 IU/kg を週1回、最大52週間静脈内投与した。

Arm B 群：出血時投与として本剤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本剤50 IU/kg を週1回、26週間静脈内投与した。

いずれも本剤は8±2分間かけて静脈内投与することとした。

なお、すべての出血エピソードに対して、本剤50 IU/kg の単回投与を行い、さらに30又は50 IU/kg を2～3日ごとに投与してもよいこととした。

また、本剤の初回投与後に大手術を受けた患者は、手術サブグループとし、本剤50 IU/kg の術前負荷投与を行い、さらに30又は50 IU/kg を2～3日ごとに投与してもよいこととした。逐次的薬物動態サブグループに組み入れた患者には、投与2週後及び27週後の投与は行わなかった。

主な評価項目：

<有効性>

【定期的な投与（定期補充療法）における有効性】

主要評価項目

- ・ Arm A 群における年間出血率

重要な副次評価項目

- ・ Arm A 群における年間出血率の患者内比較（本剤と試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の比較）（非劣性）
- ・ Arm A 群における年間出血率の患者内比較（本剤と試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の比較）（優越性）

主な副次評価項目

- ・ 定期補充療法における種類及び部位別の年間出血率（投与群別）
- ・ Arm A 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）
- ・ Arm A 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
- ・ Arm A 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
- ・ Arm A 群における投与52週時の標的関節の消失（ISTH 基準）
- ・ サブグループ解析：年間出血率（年齢層、ベースライン時の出血表現型、スクリーニ

V. 治療に関する項目

ング時の標的関節数、投与量及び投与間隔期間遵守率別) 等

【出血時の止血効果】

- ・ 出血エピソードを治療するための本剤の投与回数 (投与群・投与方法別)
- ・ 出血エピソードへの本剤投与に対する患者の反応の評価 (ISTH4点反応尺度) (投与群・投与方法別) 等

【周術期の止血効果】

- ・ 本剤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 (ISTH4点反応尺度) 等

<安全性及び免疫原性>

- ・ 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
- ・ 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 (FVIII に対する中和抗体) の発生
- ・ 身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値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

<薬物動態>

以下の薬物動態パラメータ (ただし、これらに限定されない) : 最高活性値 (C_{max})、消失半減期 ($t_{1/2z}$)、クリアランス (CL)、定常状態での総クリアランス (CL_{ss})、蓄積指数 (AI)、活性-時間曲線下面積 (AUC)、定常状態の分布容積 (V_{ss})、平均滞留時間 (MRT)、回収率 (IR)、トラフ活性値 (C_{trough}) 及び FVIII 活性が規定値よりも高い状態の持続時間。

解析計画 :

有効性の解析は FAS^{*1} (重要な副次評価項目の解析のみ PPS^{*2}) 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、本剤による週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^{*3}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 因子製剤に対する本剤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 因子製剤に対する本剤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

V. 治療に関する項目

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（本剤と既存の第 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（本剤と既存の第 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 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^{※4}。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。

※1：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）

※2：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）

※3：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

※4：投与2週時及び27週時は検体採取のため本剤の投与を行わなかった

試験成績：

<有効性>

【定期的な投与（定期補充療法）における有効性】

主要評価項目

・ **Arm A 群における年間出血率**

定期補充療法として本剤を週1回投与したときの ArmA 群における年間出血率の平均値（95%信頼区間）は0.71（0.52, 0.97）であった。片側97.5%信頼区間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、本剤による定期的な投与は十分な出血コントロールをもたらすことが示された。

V. 治療に関する項目

年間出血率 (FAS)

	Arm A 群	Arm B 群	
	定期的投与 (n=133)	出血時投与 (n=26)	定期的投与 (n=26)
すべての出血			
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	[主要評価項目] 0.71 (0.52, 0.97)	21.41 (18.81, 24.36)	0.70 (0.33, 1.48)
年間出血率中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.04)	21.13 (15.12, 27.13)	0.00 (0.00, 0.00)
年間出血回数、n (%)			
0回	86 (64.7)	0 (0.0)	20 (76.9)
1~5回	45 (33.8)	0 (0.0)	6 (23.1)
5回以上	2 (1.5)	26 (100.0)	0 (0.0)

すべての解析は治療を要した出血に基づく

※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

- 主要評価項目のサブグループ解析: 年間出血率 (年齢層、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遵守率別)
 年齢層、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又は投与量及び投与間隔期間遵守率のサブグループにおける、本剤の定期的な投与による年間出血率は以下のとおりであった。

Arm A 群のサブグループにおける年間出血率 (FAS)

サブグループ	n	年間出血率 [平均値 (95%信頼区間) ※1]
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回~5回	57	0.83 (0.51, 1.34)
6回~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)

※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

V. 治療に関する項目

重要な副次評価項目

- Arm A 群における、年間出血率の患者内比較（本剤と試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の比較）（非劣性）

Arm A 群（PPS 77例）における年間出血率平均値の差（95%信頼区間）は-2.30（-3.49, -1.11）であった。事前に規定した階層的な step-down 検定手順により、事前に規定した片側97.5%信頼区間の上限が非劣性マージンである4を下回ったことから、試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の定期補充療法に対する、本剤による定期的な投与の非劣性が示された（負の二項回帰モデル）。

Arm A 群における年間出血率の患者内比較（PPS）

	本剤週1回50 IU/kg の 定期的投与 (n=77)	既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の定期的投与 (n=77)
すべての出血		
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	0.69 (0.43, 1.12)	2.99 (2.03, 4.42)
平均値の差 (95%信頼区間) ※1	-2.30 (-3.49, -1.11)	

すべての解析は治療を要した出血に基づく

※1：治療を共変量とした負の二項回帰モデルを用いて推定

- Arm A 群における、年間出血率の患者内比較（本剤と試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の比較）（優越性）

Arm A 群（FAS 78例）における年間出血率比（95%信頼区間）は0.23（0.13, 0.42）であり、本剤の定期的な投与により年間出血率が77%減少することが示された。事前に規定した階層的な step-down 検定手順により、事前に規定した片側97.5%信頼区間の上限が1未満であったことから、試験前の既存の血液凝固第 VIII 因子製剤の定期補充療法に対する、本剤による定期的な投与の優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル）。

Arm A 群における年間出血率の患者内比較（FAS）

	本剤週1回50 IU/kg の 定期的投与 (n=78)	既存の血液凝固第 VIII 因 子製剤の定期的投与 (n=78)
投与期間中央値（週） (第一四分位点, 第三四分位点)	50.09 (49.07, 51.18)	50.15 (43.86, 52.10)
すべての出血		
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	0.69 (0.43, 1.11)	2.96 (2.00, 4.37)
減少率 (%) (95%信頼区間) ※1 p 値	77 (58, 87) < 0.0001	
出血ゼロの患者の割合 (%)	64.1	42.3
年間出血率中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.04)	1.06 (0.00, 3.74)

すべての解析は治療を要した出血に基づく

※1：治療を共変量とした負の二項回帰モデルを用いて推定

V. 治療に関する項目

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率（投与群別）

本剤の定期的な投与による年間出血率は、以下のとおりであった。Arm B 群の年間出血率は、出血時投与から定期的な投与に切り替え後、Arm A 群と同程度まで減少した。

各群における年間出血率（FAS）

	Arm A 群	Arm B 群	
	〔副次評価項目〕 定期的投与 (n=133)	出血時投与 (n=26)	〔副次評価項目〕 定期的投与 (n=26)
すべての出血（再掲）			
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	〔主要評価項目〕 0.71 (0.52, 0.97)	21.41 (18.81, 24.36)	0.70 (0.33, 1.48)
年間出血率中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.04)	21.13 (15.12, 27.13)	0.00 (0.00, 0.00)
出血ゼロの患者の割合 (%)	64.7	0	76.9
自然出血			
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	0.27 (0.18, 0.41)	15.83 (12.27, 20.43)	0.44 (0.16, 1.20)
年間出血率中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 0.00)	16.69 (8.64, 23.76)	0.00 (0.00, 0.00)
出血ゼロの患者の割合 (%)	80.5	3.8	84.6
関節出血			
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ※1	0.51 (0.36, 0.72)	17.48 (14.88, 20.54)	0.62 (0.25, 1.52)
年間出血率中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.02)	18.42 (10.80, 23.90)	0.00 (0.00, 0.00)
出血ゼロの患者の割合 (%)	72.2	0	80.8

すべての解析は治療を要した出血に基づく

※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

- ・ Arm A 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）

Arm A 群の17歳以上の患者における Haem-A-QoL 身体的健康スコアのベースラインから投与52週時までの変化量の調整済み平均値（95%信頼区間）は-6.74（-10.13, -3.36）であった。本剤の定期的な投与により、Haem-A-QoL 身体的健康スコアはベースラインから投与52週時までに有意な改善が認められた（ $p=0.0001$ ；ベースライン値を共変量、来院を固定効果とした、MMRM モデル）。

V. 治療に関する項目

- ・ **Arm A 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**

Arm A 群における PAINQU6のベースラインから投与52週時までの変化量の調整済み平均値 (95%信頼区間) は-0.21 (-0.41, -0.02) であった。本剤の定期的な投与により、PAINQU6はベースラインから投与52週時までに有意な改善が認められた (p=0.0276 ; ベースライン値を共変量、来院を固定効果とした、MMRM モデル)。

- ・ **Arm A 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**

Arm A 群における HJHS 総スコアのベースラインから投与52週時までの変化量の調整済み平均値 (95%信頼区間) は-1.54 (-2.70, -0.37) であった。本剤の定期的な投与により、HJHS 総スコアはベースラインから投与52週時までに有意な改善が認められた (p=0.0101 ; ベースライン値を共変量、来院を固定効果とした、MMRM モデル)。

- ・ **Arm A 群における投与52週時の標的関節の消失 (ISTH 基準)**

Arm A 群においてベースライン時に1つ以上の標的関節^{※1}を有していた26例のうち、本剤の定期的な投与を12ヵ月以上受けた14例全例で、投与52週時に標的関節の消失^{※2}が認められた。

※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 (ISTH 基準)

※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

【出血時の止血効果】

- ・ **出血エピソードを治療するための本剤の投与回数**

本試験期間中に362件の出血エピソードがみられ、その止血のために本剤を投与した回数は1回が350件 (96.7%)、2回が11件 (3.0%)、3回が1件 (0.3%) であった。

- ・ **出血エピソードへの本剤投与に対する患者の反応の評価 (ISTH4点反応尺度)**

出血エピソードへの本剤投与に対する患者の反応について、止血効果が評価^{※1}された334件のうち、317件 (94.9%) が著効又は有効であった。

※1 : 急性出血治療の ISTH の4点反応尺度により、出血治療の初回投与後72時間時点の本剤投与に対する患者評価を、4段階 (著効、有効、やや有効、無効) で評価した

【周術期の止血効果】

- ・ **本剤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 (ISTH4点反応尺度)**

周術期の止血効果の評価については、本試験において、大手術が実施された11例の患者の12件を対象とした。すべての大手術における止血効果の評価^{※1}は著効であった。

※1 : 外科的手技に関する ISTH の4点反応尺度により、術後24時間時点の本剤投与時の止血反応に対する医師評価を、4段階 (著効、有効、やや有効、不良/無効) で評価した

<安全性及び免疫原性>

- ・ **有害事象の発現割合**

有害事象は、安全性解析対象集団159例 (日本人12例を含む) 中123例 (77.4%) 394件、副作用は60例 (37.7%) に認められた。主な有害事象は、頭痛32例 (20.1%)、関節痛26例 (16.4%)、背部痛9例 (5.7%) 等であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、Arm A 群で1例 (CD4リンパ球減少) に認められた。本剤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、Arm A 群で

V. 治療に関する項目

1例（CD4リンパ球減少）に認められた。本剤との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

参考：日本人データ [Arm A 群12例]

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、安全性解析対象集団12例中2例（16.7%）に認められた。その内訳は、倦怠感及び尿中蛋白陽性が各1例（8.3%）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象、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なかった。また、臨床的に意味のある臨床検査値異常はみられなかった。

・ インヒビターの発生

血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの発生は認められなかった。評価可能な159例中4例（2.5%）に一過性の ADA（抗血液凝固第 VIII 因子抗体、抗 Fc 抗体、抗 XTEN 抗体、抗 D' D3抗体）の発現又は増強が認められた。

<薬物動態>

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）
「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照
-

②海外第Ⅲ相試験（EFC16295試験：XTEND-Kids 試験）⁷⁾

中間解析のデータカットオフ日：2022年1月24日

目的：

主要目的：治療歴のある血友病 A 小児患者を対象として本剤の安全性を評価する。

副次目的：

- ・ 定期補充療法としての本剤の有効性を評価する。
 - ・ 出血エピソードの治療に対する本剤の有効性を評価する。
 - ・ 出血エピソードの予防及び治療のための本剤の投与量を評価する。
 - ・ 周術期管理に対する本剤の有効性を評価する。
 - ・ 安全性及び忍容性を評価する。
 - ・ 凝固一段法及び発色合成基質法で測定した血液凝固第 VIII 因子活性に基づく薬物動態を評価する。
-

試験デザイン：第Ⅲ相、多施設共同、単群、非無作為化、非盲検

対象：治療歴のある12歳未満の外国人重症血友病 A 患者74例

主な選択基準：

- ・ 12歳未満の重症血友病 A 患者 [内因性血液凝固第 VIII 因子活性<1 IU/dL（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]
 - ・ これまでに血液凝固第 VIII 因子製剤及び/又はクリオプレシピテートの曝露日数が、6～11歳の患者では150日以上、6歳未満の患者では50日以上
 - ・ HIV 陽性が判明している患者の場合、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
-

V. 治療に関する項目

主な除外基準：

- ・ FVIII 製剤に関連する過敏症又はアナフィラキシーの既往
 - ・ インヒビター検査（FVIII に対する）結果陽性（スクリーニング時に 0.6 BU/mL 以上又はインヒビター検出のカットオフ値が 0.7~1.0 BU/mL である臨床検査期間の感受性下限値以上、又は FVIII 投与に対する反応低下の臨床的徴候又は症状と規定）
 - ・ スクリーニング時のインヒビター検査で陽性（0.6 BU/mL 以上と規定）
-

試験方法：

6歳未満コホート：定期補充療法として本剤50 IU/kg を週1回、最大52週間静脈内投与した。

6~12歳未満コホート：定期補充療法として本剤50 IU/kg を週1回、最大52週間静脈内投与した。

投与速度は10~20kg 未満には6分/バイアルから、20~30kg 未満には3分/バイアルから、30kg 以上には2分/バイアルから、最大で15分かけて低速で静脈内投与した。

なお、すべての出血エピソードに対して、本剤50 IU/kg の単回投与を行い、さらに30又は50 IU/kg を2~3日ごとに投与してもよいこととした。

また、本剤の初回投与後に大手術を受けた患者は、手術サブグループとし、本剤50 IU/kg の術前負荷投与を行い、さらに30又は50 IU/kg を2~3日ごとに投与してもよいこととした。

ベースラインでの薬物動態の評価は、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。投与前の血液凝固 VIII 因子活性を用いて、ベースライン補正を行った。

評価項目：

<免疫原性>

主要評価項目

- ・ インヒビターの発生（ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定）

<有効性>

主な副次評価項目

- ・ 年間出血率（治療を要した出血エピソード）
- ・ 出血エピソードを治療するための本剤の投与回数及び投与量
- ・ 本剤投与に対する患者の反応についての医師による全体的評価（ISTH4点反応尺度）等

<安全性>

- ・ 有害事象、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現割合

<薬物動態>

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTT に基づく凝固一段法）
-

解析計画：

安全性、薬物動態及び有効性評価項目について、解析を実施した。

有効性の解析は FAS、安全性の解析は FAS と同一の患者を対象に行った。

年間出血率の平均値及び 95%信頼区間は、負の二項回帰モデルを用いて算出した。

試験成績：

<免疫原性>

主要評価項目

- ・ インヒビターの発生〔最終報告〕

FVIII に対するインヒビターは認められず、本剤が 1 回以上投与されたすべての患者（74 名）におけるその発生割合と 95%信頼区間（CI）は 0%（95% CI : 0.0~4.9）であった。

V. 治療に関する項目

<有効性> [最終報告]

【定期的な投与（定期補充療法）における有効性】

- 年間出血率（治療を要した出血エピソード）

最大の解析対象集団（FAS）74例における年間出血率中央値（第一四分位数，第三四分位数）は0.00（0.00，1.02）であり、年間出血率平均値（95%信頼区間）は0.89（0.56,1.42）であった。なお、年齢別の年間出血率平均値は、6歳未満の患者では0.48、6歳以上12未満の患者では1.33であった。種類別及び部位別の年間出血率平均値（95%信頼区間）は、関節出血0.59（0.3, 1.3）、自然出血0.16（0.1, 0.3）、外傷性出血0.44（0.27, 0.70）であった。

また、試験期間中約15週間に渡り週2～3回の本剤の投与を受けた1例を除いた感度分析を実施した。年齢別の年間出血率及び出血ゼロの患者の割合は以下のとおりであった^{注)}。

	1～5歳 38例	6～11歳 35例	合計 73例
年間出血率平均値 (95%信頼区間) ^{注2)}	0.5 (0.3, 0.8)	0.8 (0.4, 1.4)	0.6 (0.4, 0.9)
年間出血率中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0.0, 3.1)	0.0 (0.0, 5.1)	0.0 (0.0, 5.1)
出血ゼロの患者の割合 (%)	63.2	65.7	64.4

すべての解析は治療を要した出血に基づく

注) 長期間にわたり規定どおりの定期補充療法が行われなかった1例を除く。

注2) 負の二項回帰モデル

【出血時の止血効果】

- 出血エピソードを治療するための本剤の投与回数及び投与量^{注)}

43件の出血のうち95.3%（41/43件）が、本剤1回の投与により止血した。また、本剤の止血効果が評価された37件の出血のうち、97.3%（36/37件）が著効又は有効であった。

注) 長期間にわたり規定どおりの定期補充療法が行われなかった1例を除く。

【周術期の止血効果】

- 本剤投与に対する患者の反応についての医師による全体的評価（ISTH4点反応尺度）

周術期の止血効果の評価については、本試験において、2例の患者（ともに6歳未満）において、2件の大手術が実施された。すべての大手術において、止血効果は著効と評価された。

<安全性>

- 有害事象の発現割合 [最終報告]

登録された74例（6歳未満38例、6歳以上12歳未満36例）全例に本剤が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性評価対象例74例中62例（83.8%）に255件（6歳未満で146件、6歳以上12歳未満で108件）の有害事象が認められ、患者全体で5%以上に認められた有害事象は、SARS-CoV-2検査陽性及び上気道感染各11例（14.9%）、発熱9例（12.2%）、無症候性 COVID-19が7例（9.5%）、ウイルス性胃腸炎、頭部損傷及び上咽頭炎各6例（8.1%）、関節痛、四肢痛及び嘔吐各5例（6.8%）、挫傷、下痢、

V. 治療に関する項目

ウイルス感染及びウイルス性上気道感染各4例（5.4%）であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は3例に5件（血便排泄、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、フォンウィルブランド因子抗原増加及び凝固第 VIII 因子量増加各1件）認められ、転帰は全て回復であった。重篤な有害事象は9例（6歳未満5例、6歳以上12歳未満4例）に10件（血管デバイス感染2件、菌血症、脱水、喘息、好酸球性食道炎、血管デバイス閉塞、頭部損傷、環状切除及び医療機器機能不良各1件）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

<薬物動態>

- ・ 血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ（aPTTに基づく凝固一段法）〔最終報告〕

本剤の消失半減期の平均値±標準偏差は、6歳未満で 38.0 ± 3.72 時間、6歳以上12歳未満で 42.4 ± 3.70 時間であり、全患者では 40.2 ± 4.3 時間であった。FVIII活性は、本剤の初回投与後40 IU/dL 超を3日間、15 IU/dL 超を5日間、10 IU/dL 超を7日間維持した。

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

2) 安全性試験

第 III 相長期延長試験の LTS16294試験が、進行中である（データカットオフ日時点：2022年6月30日）。LTS16294試験では、①Arm A（EFC16293試験、EFC16295試験及び他の本剤の試験を終了した患者、並びに LTS16294試験の Arm B 又は C を終了（いずれも本剤を52週間投与）した患者が対象）、②Arm B（本剤の投与を新たに開始する中国人が対象）、③Arm C（本剤の投与を新たに開始し、投与開始から26週間以内で曝露日数6日以降に大手術を予定している患者が対象）の3つの群が設定された。

データカットオフ日時点において、安全性解析対象集団176例（Arm A：EFC16293試験からの移行例146例、EFC16295試験からの移行例18例、LTS16294試験 Arm B からの移行例12例）における、患者当たりの本剤の曝露日数の平均値±標準偏差〔範囲〕は 30.9 ± 14.9 [1, 59] 日、本剤の投与期間の平均値±標準偏差は 30.68 ± 14.66 週間であり、115例（65.3%）が26週間以上、6例（3.4%）が52週間以上の投与期間であった。79/176例（44.9%）に224 件の有害事象が認められ、5%以上に認められた有害事象は COVID-19が15例（8.5%）であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象は1例に1件（顔面麻痺）認められ、転帰は回復であった。重篤な有害事象は12例に17件（大腿骨骨折及び人工関節周囲骨折各2件、ウイルス性髄膜炎、歯冠周囲炎、脳梗塞、てんかん重積状態、深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患、鼻閉塞、関節障害、血友病性関節症、変形性関節症、滑膜炎、転倒及び手首関節骨折各1件）認められたが、脳梗塞を除きいずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査

【安全性検討事項】

インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症

【目的】

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対する本剤の使用実態下における安全性に関する情報から、以下の事項を把握することを目的として実施する。

(1) 医薬品の使用実態下におけるインヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症の副作用の発現状況の把握

(2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因

【実施計画】

調査期間：販売開始から5年間（2028年11月終了予定）

登録期間：販売開始から3年間（2026年11月終了予定）

調査予定症例数：150例（PUPs30例を含む）（安全性解析対象として）

実施方法：本剤を投与された血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象に実施する。

観察期間：本剤投与開始から2年間かつ50EDs以上

但し、登録症例の観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。

なお、本剤の観察研究で収集される情報の一部を特定使用成績調査として使用する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

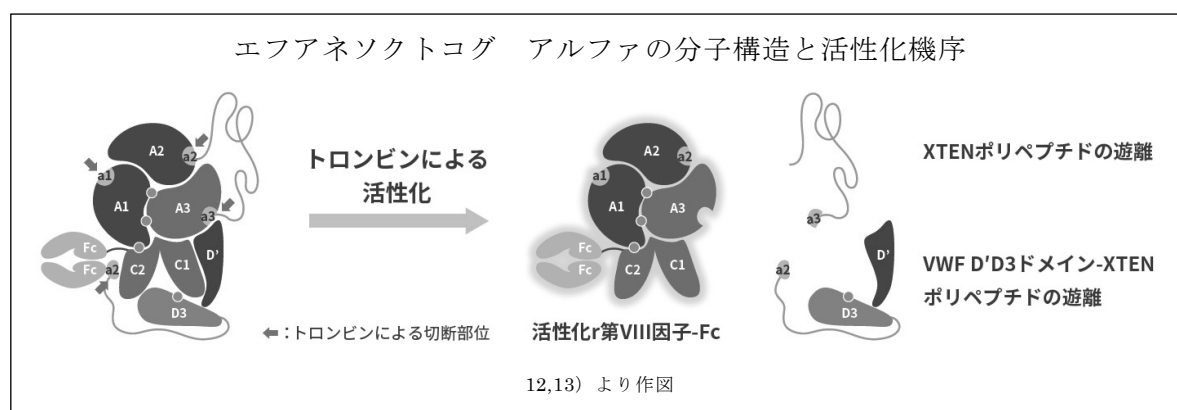
乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、エフラクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ツロクトコグ アルファ（遺伝子組み換え）、オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）、シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

本剤は、内因性血液凝固第 VIII 因子と類似の機能的特性を有しており、血液凝固第 VIII 因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を是正する。本剤に含まれる VWF の D'D3 領域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する。また本剤のヒト IgG1 の Fc 領域により、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、血液凝固第 VIII 因子活性が長時間維持される。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

①エファネソクトコグ アルファの活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト血液凝固第 VIII 因子欠乏血漿を用いて、エファネソクトコグ アルファの血液凝固第 VIII 因子活性を、aPTT 凝固一段法及び二段階合成基質法（以下、発色法）で検討した。その結果、本剤のモル比活性は、aPTT 凝固一段法では発色法による活性の 1/2 未満であったが、発色法では比較対照薬のルリオクトコグ アルファと同程度であった。本剤の凝固一段法と発色法のモル比活性の差は、本剤が活性化して D' D3-XTEN を遊離するためには 2 段階のトロンピン切断が必要であること、XTEN ポリペプチド周囲のトロンピン切断や D' D3-XTEN の遊離に差があることによって、凝固一段法での凝固時間が長くなったことが原因と考えられた。臨床用量は質量 (mg) ではなく、効力 (IU) に基づいて設定されるため、モル比活性による *in vivo* 効果への影響はないと考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目

②止血能・血液凝固促進活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

血友病 A 患者 2 例より採取した検体 (各 2 検体) における、本剤及びルリオクトコグ アルファの止血能について、全血凝固線溶分析 (ROTEM)、トロンビン生成アッセイ (TGA) 及びフィブリン生成アッセイで評価した。なお、血液凝固第 VIII 因子活性は、aPTT に基づく凝固一段法を用いて測定した。

ROTEM において、本剤及びルリオクトコグ アルファを漸増量 (血液凝固第 VIII 因子活性 0 ~30%又は 60%まで) で添加したところ、いずれも凝固時間を短縮させた。また、両剤を同じ血液凝固第 VIII 因子活性で添加したところ、検体間でばらつきがみられたものの、類似した全血凝固プロファイルが認められた。

血漿を用いた組織因子誘発 TGA において、本剤及びルリオクトコグ アルファは測定した活性範囲 (0~100%) で明らかな活性-反応関係を示し、両剤のトロンビン生成パラメータは同程度であった。また、aPTT 凝固一段法で得られた活性を使用したところ、両剤によるトロンビンの最高濃度及び内因性トロンビン生成能も同程度であった。

血漿を用いたフィブリン生成アッセイ (活性範囲 : 0~100%) において、フィブリン重合速度を測定することにより、フィブリン線維形成速度を評価したところ、本剤及びルリオクトコグ アルファはいずれも同程度かつ用量依存的にフィブリン形成及び重合化速度を増加させた。

③トロンビンによる活性化速度 (*in vitro*)¹⁶⁾

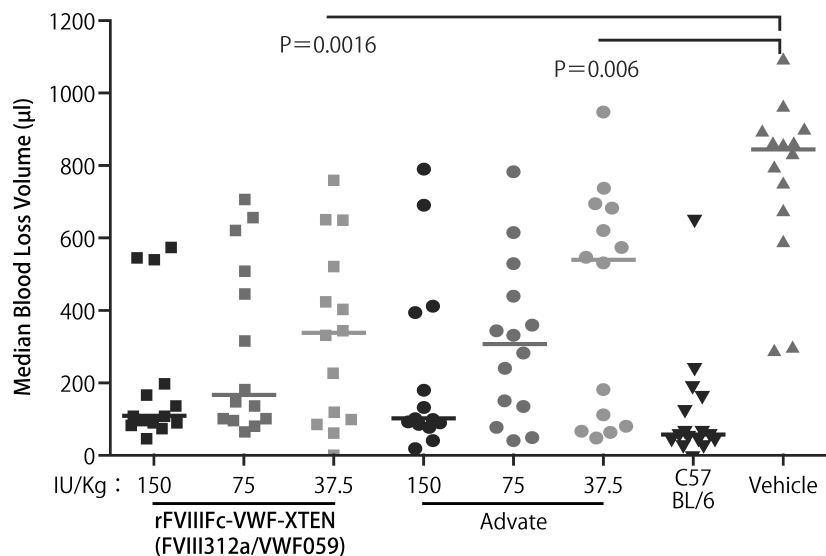
本剤と社内で作製した B ドメイン除去遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 (BDD FVIII) の活性化速度を比較するため、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動ベースのアッセイを実施し、トロンビンによる活性化速度を測定した。その結果、トロンビンによる本剤と BDD FVIII の動態は同様であった。

④止血効果 : 尾切断後の失血量を指標とした検討 (血友病 A マウス)¹⁷⁾

血友病 A マウスを用いた尾切断出血モデルにおける、エファネソクトコグ アルファの研究グレード原薬^{*1} 及びルリオクトコグ アルファの止血効果を検討したところ、いずれの投与群においても溶媒対照と比較して失血量の有意な減少が認められた ($p < 0.05$; ノンパラメトリックな Kolmogorov-Smirnov の t 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

● 失血量



単回投与後尾切断における失血量 [血友病 A マウス]

n=14 (雄) /群

* : ノンパラメトリックな Kolmogorov-Smirnov の *t* 検定

● 失血量及び失血予防率

単回投与後尾切断における失血量及び出血予防率 [血友病 A マウス]

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 (研究グレード) ^{※1}	ルリオクトコグ アルファ	エファネソクト コグ アルファ (研究グレード)	ルリオクトコグ アルファ
150	0.111	0.105	71	64
75	0.169	0.310	50	36
37.5	0.341	0.541	36	36

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

方法：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、75 又は 150 IU/kg^{※2}、もしく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、出血が予防された血友病 A マウスの割合^{※3}を算出した。

※1：本試験で使用された研究グレード原薬 rFVIIIFc-VWF-XTEN (FVIII312a/VWF059) 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 14 個の余分なアミノ酸を含有していた

※2：aPTT に基づく凝固一段法による

※3：失血量が 0.175mL (陽性対照における失血量の平均値+2 標準偏差) 以下の場合、その個体は出血が予防されたと判定した

VI. 薬効薬理に関する項目

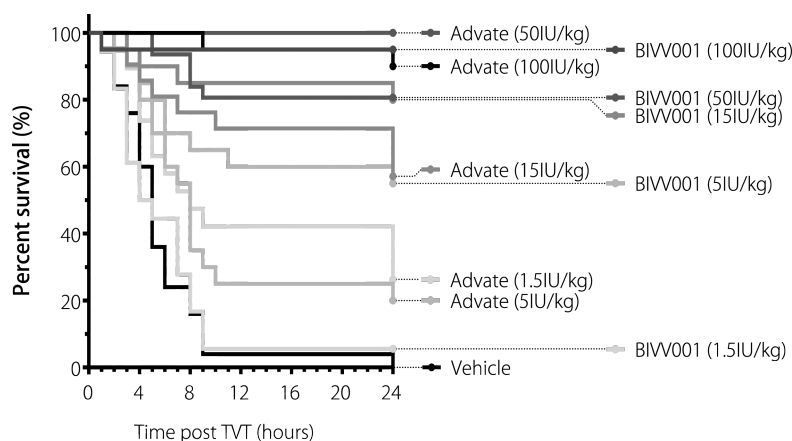
⑤出血予防効果：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討（血友病 A マウス）¹⁸⁾

血友病 A マウスを用いた尾静脈切断モデルにおいて、エファネソクトグ アルファの単回静脈内投与 72 時間後又はルリオクトグ アルファの単回静脈内投与 24 時間後に、尾静脈を切断し、出血予防効果を検討した。その結果、生存率は、5 IU/kg 以上のすべての投与群において、溶媒対照と比較して有意に高くなった（ $p < 0.05$ ；Bonferroni-Holm 補正 Log-rank (Mantel-COX) 検定）。

エファネソクトグ アルファとルリオクトグ アルファを同用量で比較したところ、15 及び 100 IU/kg 群では有意差は認められなかったが、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 及び 50 IU/kg 群ではルリオクトグ アルファで生存率が高かった（ $p = 0.02$ ；Log-rank (Mantel-COX) 検定）。

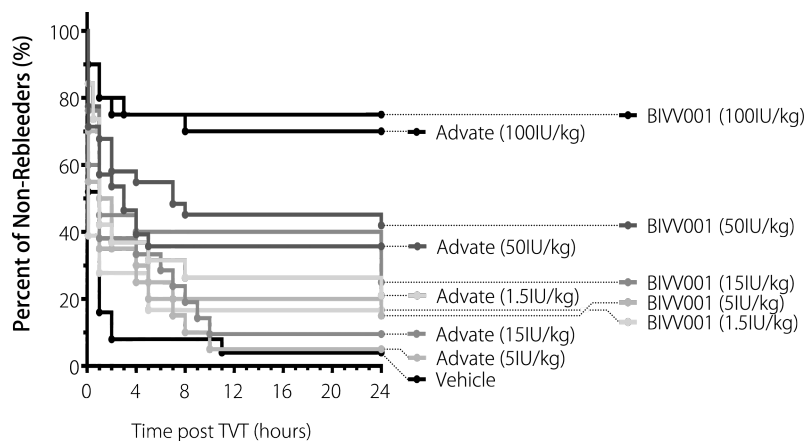
尾静脈切断後の再出血抑制率は、エファネソクトグ アルファとルリオクトグ アルファで有意差は認められなかった。

●生存率



単回投与後尾切断における生存率〔血友病 A マウス〕

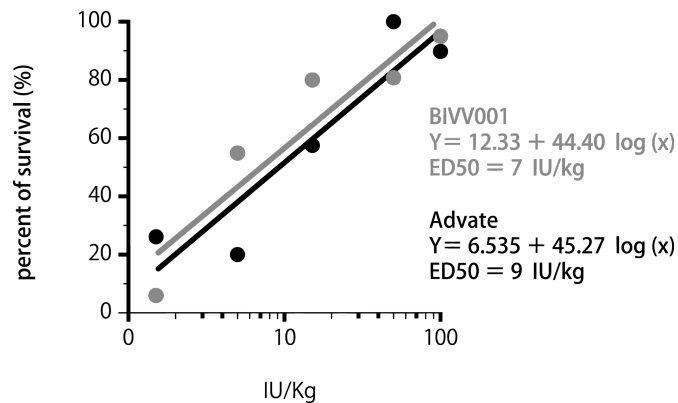
●再出血抑制率



単回投与後尾切断における再出血抑制率〔血友病 A マウス〕

VI. 薬効薬理に関する項目

また、尾静脈切断 24 時間後の生存率用量反応曲線から、生存に対する 50%有効用量 (ED₅₀) を算出したところ、エファネソクトコグ アルファの投与 72 時間後の ED₅₀ は 7 IU/kg であり、ルリオクトコグ アルファの投与 24 時間後の ED₅₀ である 9 IU/kg と匹敵することが示された。



尾静脈切断 24 時間後における生存率用量反応曲線〔血友病 A マウス〕

対象：血液凝固第 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=19~31 (雄) /群]

方法：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 1.5、5、15、50 又は 100 IU/kg^{※1}、もしくは溶媒を単回静脈内投与した。エファネソクトコグ アルファは投与 72 時間後、ルリオクトコグ アルファは投与 24 時間後に尾静脈を切断し、その後 24 時間の生存及び再出血抑制率を記録した。また、尾静脈切断 24 時間後の生存率用量反応曲線から ED₅₀ (50%有効用量) を算出した。

※1：aPTT に基づく凝固一段法による

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①人種による比較（日本人患者及び外国人患者の比較、重症血友病 A 患者）[EFC16293 試験：XTEND-1 試験]¹⁹⁾

治療歴のある 18 歳以上の日本人及び 12 歳以上の外国人重症血友病 A 患者 159 例に本剤 50 IU/kg を 8±2 分間かけて単回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータを日本人患者と外国人患者で検討した。その結果、血液凝固第 VIII 因子活性の平均消失半減期は、日本人患者では 52.2 時間、外国人患者では 47.2 時間であった。

単回投与時の人種別の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病 A 患者〕 (aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ	日本人患者 (n=12)	外国人患者 (n=147)	全体集団 (n=159)
C _{max} (IU/dL)	134 (23.3)	131 (33.7)	131 (33.0)
AUC _{0-D7} (IU・h/dL)	10900 (1680)	9500 (2010) ※1	9600 (2010) ※1
CL (mL/h/kg)	0.429 (0.0771)	0.514 (0.125) ※1	0.508 (0.124) ※1
V _{ss} (mL/kg)	30.5 (8.42)	31.8 (7.38) ※1	31.7 (7.44) ※1
t _{1/2z} (h)	52.2 (5.29)	47.2 (9.00)	47.6 (8.86)

平均値 (標準偏差)

C_{max} : 最高 FVIII 活性 AUC_{0-D7} : 投与後 0~7 日までの活性-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_{1/2z} : 消失半減期

※1 : AUC の外挿が 30% を超えたため、6 例は除外

VII. 薬物動態に関する項目

②年齢による比較 [小児 (1~5 歳、6~11 歳)、青年 (12~17 歳) 及び成人 (18 歳以上) の比較、重症血友病 A 患者] [EFC16295 試験 : XTEND-Kids 試験、EFC16293 試験 : XTEND-1 試験、]^{20, 21)} 治療歴のある 1~11 歳の重症血友病 A 患者を対象に本剤 50 IU/kg を体重に応じて 2~6 分/バイアル~15 分間かけて単回静脈内投与したとき、及び治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者 159 例 (日本人 12 例を含む) に本剤 50 IU/kg を 8±2 分間かけて単回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータを年齢層別に検討した。その結果、血液凝固第 VIII 因子活性の平均消失半減期は 38.0~48.2 時間であった。また、年齢が上がるほど曝露量 (AUC) が増加し、クリアランスが低下する傾向がみられた。

単回投与時の年齢層別の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ [重症血友病 A 患者]
(aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ	12 歳未満を対象とした試験		12 歳以上を対象とした試験	
	1~5 歳 (n=18)	6~11 歳 (n=18)	12~17 歳 (n=25)	18 歳以上 (n=134)
AUC _{0-D7} (IU・h/dL)	6800 (1120) ※1	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) ※2
t _{1/2z} (h)	38.0 (3.72)	42.4 (3.70)	44.6 (4.99)	48.2 (9.31)
CL (mL/h/kg)	0.742 (0.121)	0.681 (0.139)	0.582 (0.115)	0.493 (0.121) ※2
V _{ss} (mL/kg)	36.6 (5.59)	38.1 (6.80)	34.9 (7.38)	31.0 (7.32) ※2
MRT (h)	49.6 (5.45)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2) ※2

平均値 (標準偏差)

AUC_{0-D7}: 投与後 0~7 日までの活性-時間曲線下面積 t_{1/2z}: 消失半減期 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

凝固一段法による測定 (aPTT 試薬: Actin FSL)

※1: n=17

※2: n=128

③対照薬との比較 (治療歴のある重症血友病 A 成人患者: 日本人及び外国人データ) [242HA101 試験⁴⁾]

「V. 5. (2) 1) 忍容性試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

①年齢による比較 [小児 (1~5 歳、6~11 歳)、青年 (12~17 歳) 及び成人 (18 歳以上) の比較、重症血友病 A 患者] [母集団薬物動態解析 (POH0731)]²²⁾

母集団薬物動態解析モデル^{※1}を用いて、EFC16293 試験及び EFC16295 試験の患者に、本剤 50 IU/kg を週 1 回投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータを推定した。その結果、血液凝固第 VIII 因子活性が正常からほぼ正常の範囲である 40 IU/dL 超を維持した期間の平均値は 68.0~98.1 時間、10 IU/dL 超を維持した期間の平均値は 150~201 時間であった。

※1：国際共同第 I/II a 相試験 (242HA101 試験) 及び海外第 I 相試験 (242HA102 試験) の血液凝固第 VIII 因子活性母集団薬物動態モデルに、青年及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC16293 試験)、小児の重症血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相試験 (EFC16295 試験) 及び国際共同長期延長試験 (LTS16294 試験、継続中) のデータを追加し、母集団薬物動態解析モデル (POH0731) を構築した。

反復投与時の定常状態における血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータの年齢別での比較 [重症血友病 A 患者] (aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析)

薬物動態パラメータ	12 歳未満を対象とした試験		12 歳以上を対象とした試験	
	1~5 歳 (n=37)	6~11 歳 (n=36)	12~17 歳 (n=24)	18 歳以上 (n=125)
C _{maxss} (IU/dL)	136 (48.9) n=35	131 (36.1) n=35	124 (31.2)	150 (35.0) n=124
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	2.22 (0.83) n=35	2.10 (0.73) n=35	2.25 (0.61) n=22	2.64 (0.61) n=120
Time to 40 IU/dL (h) ^{※1}	68.0 (10.5)	80.6 (12.3)	81.5 (12.1)	98.1 (20.1)
Time to 10 IU/dL (h) ^{※1}	150 (18.2)	173 (17.1)	179 (20.2)	201 (35.7)
C _{trough} (IU/dL)	10.9 (19.7) n=36	16.5 (23.7)	9.23 (4.77) n=22	18.0 (16.6) n=123

平均値 (標準偏差)

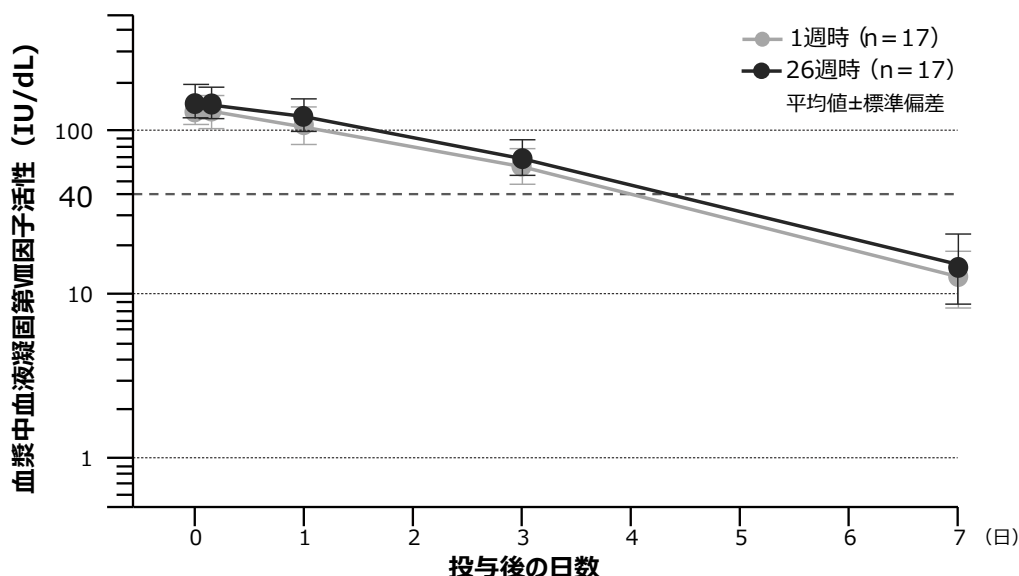
C_{maxss} : 定常状態での最高 FVIII 活性 IR : 回収率 Time to : FVIII 活性が当該活性以上を維持した時間 C_{trough} : 定常状態における投与前の FVIII 活性
凝固一段法による測定 (aPTT 試薬 : Actin FSL)

※1 : 母集団薬物動態モデルにより推定

VII. 薬物動態に関する項目

②ベースライン時及び投与 26 週時の比較（12 歳以上の重症血友病 A 成人患者：外国人データ） （逐次的薬物動態サブグループ） [EFC16293 試験：XTEND-1 試験]²¹⁾

EFC16293 試験の逐次的薬物動態サブグループとして、治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者 17 例に本剤 50 IU/kg を 8±2 分間かけて週 1 回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータを検討した。その結果、ベースライン時と投与 26 週時の血液凝固第 VIII 因子活性は同様に推移し、正常からほぼ正常の範囲である 40 IU/dL 超を維持した期間の平均値は 98.2 時間（約 4 日間）であった。



ベースライン時及び投与 26 週時の反復投与時の血液凝固第 VIII 因子活性の経時的推移
〔重症血友病 A 患者〕 (aPTT に基づく凝固一段法)

投与 26 週時の反復投与時の血液凝固第 VIII 因子活性の維持期間

本剤の定期投与 (n=17)	血液凝固第 VIII 因子活性の維持期間
40 IU/dL 超 (h)	98.2 (18.4)
15 IU/dL 超 (h)	170 (26.5)
10 IU/dL 超 (h)	200 (30.2)
5 IU/dL 超 (h)	251 (36.8)

平均値 (標準偏差)

③用量別の薬物動態パラメータ（治療歴のある重症血友病 A 成人患者：外国人データ） [242HA102 試験⁵⁾]

「V. 5. (2) 1 忍容性試験」の項参照

3) 対照薬との比較（重症血友病 A 成人患者：外国人データ） [PKM17085 試験]²³⁾

治療歴のある 18~65 歳の重症血友病 A 男性患者 13 例に、ルリオクトコグ アルファ^{注1)}、ルリオクトコグ アルファ ペゴル、本剤の順で、それぞれ 50 IU/kg を 8±2 分間かけて単回静脈内投与したときの血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータを検討した。なお、ウォッシュアウト期間として、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 日間を設けた。その結果、消失半減期の平均値は、本剤が 44.4 時

VII. 薬物動態に関する項目

間、ルリオクトコグ アルファが 11.7 時間、ルリオクトコグ アルファ ペゴルが 16.3 時間であった。また、各血液凝固第 VIII 因子製剤に対する本剤の消失半減期の幾何平均比は、ルリオクトコグ アルファの 3.94 倍、ルリオクトコグ アルファ ペゴルの 2.82 倍であった。

各血液凝固第 VIII 因子製剤単回投与時の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータ〔重症血友病 A 患者〕（aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析）

薬物動態パラメータ	本剤 (n=13)	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)
C _{max} (IU/dL)	140 (16.9)	119 (14.7)	151 (30.3)
IR[(IU/dL)/(IU/kg)]	2.80 (0.338)	2.37 (0.295)	3.02 (0.605)
AUC (IU・h/dL)	10200 (1560)	1820 (748)	2950 (905)
t _{1/2z} (h)	44.4 (10.4)	11.7 (4.55)	16.3 (5.63)

平均値（標準偏差）

C_{max}：最高血液凝固第 VIII 因子活性 IR：回収率 AUC：活性-時間曲線下面積 t_{1/2z}：消失半減期

各血液凝固第 VIII 因子製剤の血液凝固第 VIII 因子活性の薬物動態パラメータの比較〔重症血友病 A 患者〕（aPTT に基づく凝固一段法、ベースライン補正、ノンコンパートメント解析）

薬物動態パラメータ	対照薬	本剤の対照薬に対する幾何平均比の点推定値 (90%信頼区間)
t _{1/2z} (h)	ルリオクトコグ アルファ	3.94 (3.47, 4.48)
	ルリオクトコグ アルファ ペゴル	2.82 (2.48, 3.20)
AUC (IU・h/dL)	ルリオクトコグ アルファ	6.03 (5.32, 6.83)
	ルリオクトコグ アルファ ペゴル	3.57 (3.15, 4.05)

t_{1/2z}：消失半減期 AUC：活性-時間曲線下面積

注 1：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。

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。

なお、ルリオクトコグ アルファの承認された用法及び用量については、最新の電子添文を参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

各試験の薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁹⁾

治療歴のある12歳以上の日本人重症血友病A患者12例に本剤50 IU/kgを単回投与したときのCL（平均値±標準偏差）は、 $0.429 \pm 0.0771 \text{ mL/h/kg}$ であった（aPTTに基づく凝固一段法）。

(5) 分布容積¹⁹⁾

治療歴のある12歳以上の日本人重症血友病A患者12例に本剤50 IU/kgを単回投与したときの V_{ss} （平均値±標準偏差）は、 $30.5 \pm 8.42 \text{ mL/kg}$ であった（aPTTに基づく凝固一段法）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法²⁰⁾

CLとVの個体間変動を含む線形消失の1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因²²⁾

本剤の血液凝固第VIII因子活性（aPTTに基づく凝固一段法）の母集団薬物動態モデルにおける共変量としての内因性要因の影響を評価するため、国際共同第I/IIa相試験（242HA101試験）及び海外第I相試験（242HA102試験）の血液凝固第VIII因子活性母集団薬物動態モデルに、国際共同第III相試験（EFC16293試験）、海外第III相試験（EFC16295試験）及び国際共同長期延長試験（LTS16294試験、継続中）のデータを追加し、260例から得られた3,054検体のデータを含む母集団薬物動態最終モデル（POH0731）を構築した。母集団薬物動態モデルは非線形混合効果モデル解析法（NONMEM）で解析し、モデル推定にはFOCE INTER法を用いた。

母集団薬物動態最終モデルには、体重が薬物動態パラメータに及ぼす影響を考慮し、CL及びVのべき乗関数を用いて構造モデルに組み込んだ。アジア人はCLに統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として同定され、アジア人患者のCLは同じ体重の非アジア人患者と比べて10.4%低値であったが、臨床的に考慮すべき影響とはみなされなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>²⁴⁾

本剤は分子サイズ(約 312kDa)が大きいため血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝試験は実施しなかった。本薬は高分子タンパク質であることから、非飽和性のタンパク異化経路によって代謝されると予想される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

(1) 薬物動態/薬力学解析[母集団薬物動態/薬力学解析]²²⁾

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（EFC16293試験）のデータを用いて、本剤投与時の出血イベントのrepeated time to event（RTTE）モデル（POH0989）を構築し、曝露-反応解析を行った。aPTTに基づく凝固一段法による血液凝固第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ところ、典型的な血友病A患者（体重78.3kg）において、本剤50 IU/kg 週1回の定期的な投与で1年間出血がない確率（95%信頼区間）は71（50, 83）%と予測された。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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 必要に応じて、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 8.1 血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、一般的な注意事項として設定した。
- 8.2 血友病 A に対する血液凝固第 VIII 因子製剤の補充療法において、インヒビターの発生が報告されていることから設定した。本剤を投与しても、予想した血漿中血液凝固第 VIII 因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、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等の適切な臨床検査を行うことが重要である。
- 8.3 本剤を定期的に投与する場合は、投与量調整のための血液凝固第 VIII 因子活性の定期的なモニタリングは必ずしも必要としないが、必要に応じて、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よう設定した。本剤の活性（力価）は 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 試薬を用いた凝固一段法によって測定した場合は、測定結果が見かけ上高値を示すため、得られた血液凝固第 VIII 因子レベルを 2.5 で除して補正する必要がある。最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。
- 8.4 本項は、本剤が在宅自己投与により使用される可能性があることから、注意喚起のために設定した。在宅自己注射療法を安全かつ効果的に維持するために重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解・習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等が挙げられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討する。
- 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、在宅において、患者に何らかの有害事象が発現した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

（解説）

- 9.1.1 他の血液凝固第 VIII 因子製剤に関連した過敏症が報告されており、本剤の成分や他の血液凝固第 VIII 因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤においても過敏症発現の可能性があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

9.5 本剤の生殖発生毒性試験は実施していないことから、本剤による生殖能力への影響の有無や、妊婦に投与した場合の胎児又は出生児への影響の有無は明らかではない。従って、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とした。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

9.6 本剤の乳汁移行試験は実施していないことから、本剤のヒトでの乳汁中への移行の有無は明らかではない。従って、授乳中の女性に投与する場合には、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とした。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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。

(解説)

9.8 一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して設定した。一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与することとした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1.1 本剤の臨床試験においてショック、アナフィラキシーは認められていないが、他の血液凝固第 VIII 因子製剤の海外臨床試験及び市販後調査において報告されていることから、本項目を設定した。

本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、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、直ちに本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、適切な処置を行うこと。また患者に対しては、在宅自己注射療法時等において、本剤投与後に下記のような症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ説明しておくこと。

アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：じん麻疹、悪寒、潮紅、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、脱力感、血圧低下、頻脈等

(2) その他の副作用

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

(解説)

日本人を含む国際共同第 III 相臨床試験（EFC16293 試験）及び海外第 III 相臨床試験（EFC16295 試験）の安全性成績を、種類別及び発現頻度別に掲載した⁷⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

有害事象発現率一覧表等

有害事象発現率

国際共同第Ⅲ相臨床試験 [EFC16293 試験：XTEND-1 試験]

安全性評価対象例数		159
有害事象発現例数 (%)		123 (77.4)
本剤との因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)		8 (5.0)
重篤な有害事象発現例数 (%)		15 (9.4)
本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例数 (%)		1 (0.6)
投与中止又は試験中止に至った有害事象 (%)		2 (1.3)
死亡に至った有害事象 (%)		1 (0.6)
主な有害事象 (発現割合 3%以上)		
器官別大分類	基本語	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	COVID-19	7 (4.4)
	上咽頭炎	6 (3.8)
神経系障害	頭痛	32 (20.1)
胃腸障害	歯痛	5 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	26 (16.4)
	背部痛	9 (5.7)
	血友病性関節症	6 (3.8)
	四肢痛	5 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	7 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	10 (6.3)
	挫傷	6 (3.8)
	関節損傷	5 (3.1)

MedDRA-J version 24.1.

国際共同第Ⅲ相臨床試験 [EFC16295 試験：XTEND-Kids 試験] [最終報告]

安全性評価対象例数		74
有害事象発現例数 (%)		55 (74.3)
本剤との因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)		2 (2.7)
重篤な有害事象発現例数 (%)		2 (2.7)
本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例数 (%)		0 (0)
投与中止又は試験中止に至った有害事象 (%)		0 (0)
死亡に至った有害事象 (%)		0 (0)
主な有害事象 (発現割合 5%以上)		
器官別大分類	基本語	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	上気道感染	8 (10.8)
	無症候性 COVID-19	6 (8.1)
	上咽頭炎	5 (6.8)
	ウイルス性胃腸炎	5 (6.8)
	ウイルス性上気道感染	4 (5.4)
胃腸障害	便秘	4 (5.4)
	嘔吐	4 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	7 (9.5)
臨床検査	SARS-CoV-2 検査陽性	12 (16.2)

MedDRA-J version 24.1.

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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

14.3.2 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

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

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

(解説)

14.1.1 注射部位疼痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、調製前に本剤及び添付溶解液を室温に戻すこと。

14.1.2 本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。添付の溶解液全量で溶解して使用すること。溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回して溶解すること。

14.1.3 他の製剤との混合や配合変化に関する試験を実施していないため、他の製剤との混合は避けること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 14.1.4 溶解後は全量の溶解した液を、フィルター付バイアルアダプターを用いてバイアルから抜き取ること。
- 14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。本剤は添付溶解液で溶解後は室温（30℃まで）で3時間まで、安定であることが確認されている。〔「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照〕
- 14.1.6 使用後の残液は細菌感染の可能性があるため使用せず、主治医の指示に従い廃棄すること。
- 14.2.1 他剤との配合に関しては、該当する試験を行っていない。本剤の使用には、他剤と同じチューブを使用したり、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 本剤の溶解後の液は澄明で、無色～微乳白色である。沈殿や浮遊物がある又は濁りが認められる場合は、使用しないこと。
- 14.3.1 本剤の貯法は「2～8℃で保存」だが、家庭で保存する場合は、室温（30℃まで）で保存することもできる。
本剤を室温で6ヵ月間保存した結果、安定であることが確認された。ただし、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されていない。温度の変化が安定性に影響を与える可能性があるため、室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。〔「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照〕
- 14.3.2 本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭での保管に際しては、当該患者及び介護者以外の家族の誤用を避けるため、十分注意するよう、指導すること。
- 14.3.3 本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存する。
- 14.3.4 使用済みの針、バイアル、注射器等は医療廃棄物に該当することから、各医療機器の廃棄方法は主治医よりその方法を指示した上で、適切に処理すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>²⁵⁾

実施された2つの反復投与毒性試験（Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル）において、心血管系、呼吸系又は中枢神経系に対するエフアネソクトコグ アルファの影響を評価したところ、サルの心電図検査では、心血管系への有害な影響を示す所見は認められなかった。また、ラット及びサルの一般状態の観察では、呼吸系及び中枢神経系への有害な影響を示す所見は認められなかった。〔「Ⅸ. 2. 毒性試験」の項参照〕

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>²⁵⁾

実施された2つの反復投与毒性試験（Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル）において、初回投与後のエフアネソクトコグ アルファの急性毒性を評価したところ、投薬に関連する毒性変化及び一般状態の変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験²⁵⁾

動物種 (n/群)	投与方法、 期間	投与量 (IU/kg/回)	主たる試験成績
Sprague-Dawley ラット (主試験：雌雄各 10、回復試験：0、 750 IU/kg/回群の み雌雄各 5、TK 試 験：雌雄各 9、0 IU/kg/回群のみ雌 雄各 3)	静脈内、 4 週間(3 日 ごと、10 回 投与) + 2 週間回復	0、75、250、 750	無毒性量：750 IU/kg/回 [15 倍] 抗エフアネソクトコグ アルファ抗体産生がみられた個体 数及び抗体価が用量に関連して増加した。 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。 その他のパラメータ ^{*1} では、エフアネソクトコグ アル ファに関連する変化は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

カニクイザル (主試験：雌雄各 4、回復試験：75、 750 IU/kg/回群の み雌雄各 2)	静脈内、 4週間(4日 ごと、8回 投与) + 3 週間回復	0、25、75、 250、750	無毒性量：750 IU/kg/回 [15 倍] 抗エフアネソクトコグ アルファ抗体産生がみられた個体 数が用量に関連して増加したが、抗体価には明らかな用量 反応は認められなかった。 750 IU/kg/回群の雄 1 匹が、抗エフアネソクトコグ アル ファ抗体誘発性の後天性血友病により、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、エフアネソクトコグ アルフ アに関連する変化は認められなかった。
--	--	---------------------	--

[]：ヒト用量比 (エフアネソクトコグ アルファ 50 IU/kg 週 1 回投与)

TK：トキシコキネティクス

※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

医薬品規制調和国際会議 (ICH) の S6 (R1) ガイドライン (バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価) に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。その理由は、動物を用いた本薬の毒性試験及び本薬阻害に関する文献データに基づく科学的根拠の重要度 (weight of evidence) から、本薬を長期投与してもがんのリスクは増加しないとの結論が裏付けられたためである。さらに、Fc 融合タンパク質は遺伝毒性のリスクを引き起こさない。EMA 及び FDA から、動物を用いたがん原性試験は要求されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>²⁵⁾

実施された 2 つの反復投与毒性試験 (Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル) の病理組織学的検査において、投薬に関連する雌雄生殖組織への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>²⁵⁾

実施された 2 つの反復投与毒性試験 (Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル) の剖検及び病理組織学的検査から本剤の局所刺激性を評価したところ、投薬に関連する投与部位の変化は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 血液適合性試験 (*in vitro*)²⁶⁾

試料	投与濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	主たる試験成績
ヒト (健康な男女 の全血、各 3 名)	0、0.41、 1.2、4.1 ^{※1}	ヒト全血にエフアネソクトコグ アルファを添加後、37°C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。いずれの投与濃度においても、エフアネソクトコグ アルファによる溶血及び血漿の凝集は認められなかった。

※1：血友病 A 患者（エフアネソクトコグ アルファ 50 IU/kg 週 1 回投与）における定常状態下曝露量の 7.4 倍エフアネソクトコグ アルファ

2) 免疫原性試験

該当資料なし

<参考：ラット及びサル>²⁵⁾

実施された 2 つの反復投与毒性試験（Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル）において、用量に関連して抗エフアネソクトコグ アルファ抗体産生が認められた。ラットでは 28 日目、サルでは 29 日目までに、エフアネソクトコグ アルファに対する抗体の産生によって曝露量が低下した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オルツビーオ[®]静注用 250

オルツビーオ[®]静注用 500

オルツビーオ[®]静注用 1000

オルツビーオ[®]静注用 2000

オルツビーオ[®]静注用 3000

オルツビーオ[®]静注用 4000

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

有効成分：エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

オルツビーオ[®]静注用 250

オルツビーオ[®]静注用 500

オルツビーオ[®]静注用 1000

オルツビーオ[®]静注用 2000

オルツビーオ[®]静注用 3000

オルツビーオ[®]静注用 4000

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：患者向け冊子（オルツビーオ[®]を使用されている方へ）

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/ja/for-patient> 参照

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子、エフラロクトグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトグ アルファ（遺伝子組換え）、ダモクトグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ツロクトグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ロノクトグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ツロクトグ アルファ（遺伝子組換え）、オクトグ ベータ（遺伝子組換え）、シモクトグ アルファ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2023年2月22日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オルツビーオ [®] 静注用 250	2023年9月25日	30500AMX00262000	2023年11月22日	2023年11月22日
オルツビーオ [®] 静注用 500	2023年9月25日	30500AMX00263000	2023年11月22日	2023年11月22日
オルツビーオ [®] 静注用 1000	2023年9月25日	30500AMX00264000	2023年11月22日	2023年11月22日
オルツビーオ [®] 静注用 2000	2023年9月25日	30500AMX00265000	2023年11月22日	2023年11月22日
オルツビーオ [®] 静注用 3000	2023年9月25日	30500AMX00266000	2023年11月22日	2023年11月22日
オルツビーオ [®] 静注用 4000	2023年9月25日	30500AMX00267000	2023年11月22日	2023年11月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2023年9月25日～2031年9月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オルツビーオ [®] 静注用 250	6343459D1028	6343459D1028	199256401	629925601
オルツビーオ [®] 静注用 500	6343459D2024	6343459D2024	199257101	629925701
オルツビーオ [®] 静注用 1000	6343459D3020	6343459D3020	199258801	629925801
オルツビーオ [®] 静注用 2000	6343459D4027	6343459D4027	199259501	629925901
オルツビーオ [®] 静注用 3000	6343459D5023	6343459D5023	199260101	629926001
オルツビーオ [®] 静注用 4000	6343459D6020	6343459D6020	199261801	629926101

14. 保険給付上の注意

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和5年11月21日付 保医発1121第1号）より

- ① 本製剤は遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針及び注入器付の製品であるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 「血液凝固異常症全国調査」令和4年度報告書. 2022 [ATV-01]
 - 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 [ATV-02]
 - 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 [ATV-03]
 - 4) 社内資料：国際共同第I/IIa相試験（242HA101試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.1） [ATV-04]
 - 5) 社内資料：海外第I/IIa相試験（242HA102試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.2） [ATV-05]
 - 6) 社内資料：国際共同第III相試験（EFC16293試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.4） [ATV-06]
 - 7) 社内資料：海外第III相試験（EFC16295試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.5） [ATV-07]
 - 8) 社内資料：海外第I相試験（PKM17085試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.3） [ATV-08]
 - 9) 社内資料：国際共同第III相試験（LTS16294試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.6.3） [ATV-09]
 - 10) 社内資料：海外第I相試験（PKM16978試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.4.2.1） [ATV-10]
 - 11) 社内資料：作用機序（2023年9月25日承認、CTD2.4.1.2） [ATV-11]
 - 12) Chhabra ES, et al. Blood. 2020;135(17):1484-1496 (PMID: 32078672) [ATV0001]
 - 13) Konkle BA, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1018-1027 (PMID: 32905674) [ATV0002]
 - 14) 社内資料：*in vitro* 活性測定 (*in vitro*)（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.1） [ATV-12]
 - 15) 社内資料：止血能/血液凝固促進活性 (*in vitro*)（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2） [ATV-13]
 - 16) 社内資料：トロンビンによる活性化速度 (*in vitro*)（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.3） [ATV-14]
 - 17) 社内資料：尾切断出血モデルにおける急性効果（血友病Aマウス）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.1） [ATV-15]
 - 18) 社内資料：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）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2） [ATV-16]
 - 19) 社内資料：国際共同第III相試験（EFC16293試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.2.2.1） [ATV-17]
 - 20) 社内資料：海外第III相試験（EFC16295試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.6.2） [ATV-18]
 - 21) 社内資料：国際共同第III相試験（EFC16293試験）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.6.1） [ATV-19]
 - 22) 社内資料：母集団PK解析及びPBPK解析（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.7）

XI. 文献

- 23) 社内資料：海外第 I 相試験（PKM17085 試験）（2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.3.3） [ATV-20]
- 24) 社内資料：分布（2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.4.5） [ATV-21]
- 25) 社内資料：反復投与毒性試験（2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.6.3） [ATV-22]
- 26) 社内資料：血液適合性試験（2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.6.6.8.1） [ATV-23]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国で2023年2月に承認された。

米国における添付文書の概要

(2023年3月)

国名	米国
販売名	ALTUVIIIIO
会社名	Bioverativ Therapeutics Inc., a Sanofi Company
承認年月	2023年2月
剤形規格	<p>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</p> <p>ALTUVIIIIO is available as a white to off-white lyophilized powder for reconstitution in single-dose vials containing nominally 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, or 4000 international units (IU) per vial.</p>
効能又は効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>ALTUVIIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl] is a von Willebrand Factor (VWF) independent recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes ・ On-demand treatment and control of bleeding episodes ・ Perioperative management of bleeding <p><u>Limitation of Use</u></p> <p>ALTUVIIIIO is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p>
用法及び用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>For intravenous use after reconstitution only.</p> <p>Dose</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Each ALTUVIIIIO vial label states the Factor VIII potency in international units (IU). One IU corresponds to the Factor VIII activity contained in one milliliter of normal human plasma, as defined by the current World Health Organization (WHO) international standard for Factor VIII concentrate. ・ Potency assignment for ALTUVIIIIO is determined using an activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one-stage clotting assay. It is recommended to use a validated one-stage clotting assay to measure ALTUVIIIIO Factor VIII activity in plasma. The ALTUVIIIIO Factor VIII activity level is overestimated by the chromogenic assay and a specific ellagic acid based aPTT reagent in one-stage clotting assay by approximately 2.5-fold [see <i>Warnings and Precautions(5.3)</i>]. <p>For the dose of 50 IU/kg, the expected <i>in vivo</i> peak increase in Factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:</p> <p>Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = 50 IU/kg × 2 (IU/dL per IU/kg)</p> <p>To achieve a specific target Factor VIII activity level, use the following formula: Dosage (IU) = Body Weight (kg) × Desired Factor VIII Increase (IU/dL or % normal) × 0.5 (IU/kg per IU/dL).</p> <p><u>Routine Prophylaxis</u></p> <p>The recommended dosing for routine prophylaxis for adults and children</p>

XII. 參考資料

<p>is 50 IU/kg of ALTUVIIIIO administered once weekly.</p> <p><u>On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</u></p> <p>ALTUVIIIIO dosing for the on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.</p> <p>Table 1: Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Bleeding</th> <th>Recommended Dose</th> <th>Additional Information</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Minor and Moderate For example: uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds </td> <td>Single dose of 50 IU/kg</td> <td> For minor and moderate bleeding episodes occurring within 2 to 3 days after a prophylactic dose, a lower dose of 30 IU/kg dose may be used. Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be considered. </td> </tr> <tr> <td> Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level </td> <td>Single dose of 50 IU/kg</td> <td>Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days can be considered.</td> </tr> </tbody> </table>			Type of Bleeding	Recommended Dose	Additional Information	Minor and Moderate For example: uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	Single dose of 50 IU/kg	For minor and moderate bleeding episodes occurring within 2 to 3 days after a prophylactic dose, a lower dose of 30 IU/kg dose may be used. Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be considered.	Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	Single dose of 50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days can be considered.
Type of Bleeding	Recommended Dose	Additional Information									
Minor and Moderate For example: uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	Single dose of 50 IU/kg	For minor and moderate bleeding episodes occurring within 2 to 3 days after a prophylactic dose, a lower dose of 30 IU/kg dose may be used. Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be considered.									
Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	Single dose of 50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days can be considered.									
<p>For resumption of prophylaxis (if applicable) after treatment of a bleed, it is recommended to allow an interval of at least 72 hours between the last 50 IU/kg dose for treatment of a bleed and resuming prophylaxis dosing. Thereafter, prophylaxis can be continued as usual on the patient's regular schedule.</p> <p><u>Perioperative Management</u></p> <p>ALTUVIIIIO dosing for perioperative management is provided in Table 2.</p> <p>Table 2: Dosing for Perioperative Management</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Surgery</th> <th>Pre-operative Dose</th> <th>Post-operative Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Minor For example: Tooth extraction </td> <td>Single dose of 50 IU/kg</td> <td>An additional dose of 30 or 50 IU/kg after 2 to 3 days may be considered.</td> </tr> <tr> <td> Major For example: Intracranial, intra-abdominal, joint replacement surgery, or complicated dental procedures. </td> <td>Single dose of 50 IU/kg</td> <td>Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be administered as clinically needed for perioperative management.</td> </tr> </tbody> </table>			Type of Surgery	Pre-operative Dose	Post-operative Dose	Minor For example: Tooth extraction	Single dose of 50 IU/kg	An additional dose of 30 or 50 IU/kg after 2 to 3 days may be considered.	Major For example: Intracranial, intra-abdominal, joint replacement surgery, or complicated dental procedures.	Single dose of 50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be administered as clinically needed for perioperative management.
Type of Surgery	Pre-operative Dose	Post-operative Dose									
Minor For example: Tooth extraction	Single dose of 50 IU/kg	An additional dose of 30 or 50 IU/kg after 2 to 3 days may be considered.									
Major For example: Intracranial, intra-abdominal, joint replacement surgery, or complicated dental procedures.	Single dose of 50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days may be administered as clinically needed for perioperative management.									

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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 1kg 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 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国の添付文書>

(2023年3月)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with ALTUVIIIIO use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal developmental and reproductive studies have not been conducted with ALTUVIIIIO. Therefore, it is not known whether ALTUVIIIIO can affect reproductive capacity or cause fetal harm when given to pregnant women. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国の添付文書>

(2023年3月)

8.4 Pediatric Use

Safety, efficacy, and pharmacokinetics (PK) have been evaluated in 92 previously treated, pediatric patients <18 years of age who received at least one dose of ALTUVIIIIO as part of routine prophylaxis, treatment of bleeding episodes, or perioperative management. Adolescent subjects were enrolled in the adult and adolescent study and pediatric subjects <12 years of age were enrolled in an ongoing pediatric trial. Thirty-one subjects (33.7%) were <6 years of age, 36 (39.1%) subjects were 6 to <12 years of age, and 25 subjects (27.2%) were adolescents (12 to <18 years of age). Interim data from a pediatric study of the 67 subjects <12 years of age showed that no dosing adjustment was required [*see Clinical Pharmacology (12)*].

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項は設定されていない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。



