オルツビーオ静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000、同静注用3000、同静注用4000に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 10

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

図　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5

2　　開発の経緯 6

2.1　　製剤開発の経緯 6

2.2　　非臨床開発の経緯 6

2.3　　臨床開発の経緯 6

3　　医薬品医療機器総合機構との協議 9

3.1　　[redacted] 9

3.2　　[redacted] 9

3.3　　[redacted] 9

4　　参考文献 10

図　目　次

図 1 - efanesoctocog alfaに係る開発の経緯図..... 7

略号と用語の定義

ABR:	annualized bleeding rate／年間出血率
FcRn:	neonatal Fc receptor／胎児型 Fc 受容体
FVIII:	coagulation factor VIII／血液凝固第 VIII 因子
Haem-A-QoL:	hemophilia-specific health-related quality of life questionale 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
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
VWF:	von Willebrand factor／フォンヴィレブランド因子
XTEN:	unstructured hydrophilic polypeptides, composed of repeating motifs of 6 natural amino acids (G, A, P, E, S, T)／6 種類の天然アミノ酸（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化造親水性ポリペプチド

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。本邦における血友病 A 患者は 5,657 名（令和 3 年度全国血液凝固異常症全国調査）と報告されている。

血友病 A 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FVIII を投与することである。現在、本邦では、FVIII 製剤として、ヒト血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。また、FVIII 機能代替製剤として、抗活性化血液凝固第 IX 因子/血液凝固第 X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体であるエミシズマブ（遺伝子組換え）製剤が承認されている。

Efanesoctocog alfa（開発コード：BIVV001；以下、本剤又は本薬）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 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN）であり、1 本鎖の B ドメイン除去ヒト FVIII が VWF の FVIII 結合 D′D3 ドメイン並びにヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc ドメインと共有結合し、2 つの XTEN が挿入されている。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、FVIII の保護と安定化をもたらし、さらには FVIII と内因性 VWF の相互作用を防ぐため、VWF による FVIII の半減期の上限に影響されない。IgG1 の Fc 領域は胎児型 Fc 受容体（FcRn）に結合する。FcRn を介したリサイクル経路は、もともと生体に存在する経路で、免疫グロブリンを循環血中にリサイクルさせることにより、リソソームによる分解を遅らせ、これにより融合タンパク質の血漿中半減期が延長する。XTEN は、分子の流体力学的半径を変化させることによって融合タンパク質のクリアランスが低下し、半減期を延長させる(1)。このように、BIVV001 の各構成部分は、血漿中の FVIII 分子の半減期を延長するようにデザインされており(2)、内因性 VWF の半減期の影響を受けない薬物動態（PK）プロファイルを持つ最初の FVIII 補充療法製剤である。今般、血友病 A 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を予定する効能又は効果として承認申請することとした。

本剤は既存の FVIII 製剤に比べて、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（半減期標準型製剤）の約 4 倍、ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）（半減期延長型製剤）の約 3 倍と長い半減期を示した。また重症血友病 A の患者において、成人及び青年では投与後 3～4 日間、12 歳未満の小児では 2～3 日間にわたり、正常～ほぼ正常範囲（40%超）の高い FVIII 活性を維持し、週 1 回の投与間隔期間の残りの期間の FVIII 活性は軽症血友病の範囲内（5%～40%）を維持した。

本剤の定期補充療法は、試験前の FVIII 定期補充療法の標準治療と比べて被験者の年間出血率（ABR）を大幅に低下させただけでなく、身体的健康状態（Haem-A-QoL 身体的健康スコア）、疼痛強度（PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問［最も強かった疼痛強度］）、及び関節の健康状態（血友病関節健康スコア[HJHS]）の改善において、出血の予防にとどまらない統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。また、本剤は出血エピソードの治療及び周術期管理に対しても有効であった。12 歳未満

を対象とした第 III 相試験の中間解析結果は 12 歳以上の成人及び青年を対象とした試験の結果と一貫しており、12 歳未満の小児においても本剤の有効性が支持された。

以上より、本剤は内因性 VWF の半減期の影響を受けない PK プロファイルを持つ最初の FVIII 補充療法製剤として、高い FVIII 活性を維持し、標準治療の FVIII 定期補充療法と比べて出血に対する予防の改善と治療負担軽減をもたらすことが期待される薬剤である。

なお、本剤は血友病 A に対する治療薬として、欧州では 2019 年 6 月に、米国では 2017 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている。さらに、本剤は 2021 年 2 月に米国におけるファストトラック指定を、2022 年 5 月にブレークスルーセラピー指定を取得している。

2 開発の経緯

本剤に係る開発の経緯図を 図 1に示す。

2.1 製剤開発の経緯

原薬は、安定的に遺伝子導入した HEK293 細胞を用いて標準的な哺乳類細胞培養プロセスにより製造した。市販予定製剤（BIVV001-B-00X）は無菌、凍結乾燥製剤で、溶解後静脈内投与に用いる。250～4000 IU/vial の力価の使い捨てバイアルで供給される。凍結乾燥前の添加剤の組成は、全ての力価について同様であり、本薬の力価のみ異なる。製剤はプレフィルドシリンジで提供される 3 mL の注射用水に溶解する。

臨床開発段階において、原薬の製造プロセスは第 I/IIa 相の 2 試験で使用された Process BIVV001-A から、第 III 相試験（EFC16293 試験）及びその後の全ての試験で使用された Process BIVV001-B に変更された。主な変更点は[redacted]で細胞株の変更はなかった。

製剤の製造プロセスは第 I/IIa 相の 2 試験で使用された Process BIVV001-A-001 からその後の全ての試験で使用された Process BIVV001-B-00X に変更され、唯一の変更点は、原薬濃度を変更することにより、様々な力価のバイアルを追加することであった。

市販予定製剤は、第 III 相試験用に使用したものと同じ原薬及び製剤の製造プロセスで製造された。広範な分析的及び生化学的特性評価及び非臨床試験により、原薬及び製剤について、臨床開発プログラム全体で使用されたものと市販予定のものとの同等性／同質性が確認された（Module 3.2.S.2.6 及び 3.2.P.2）。

2.2 非臨床開発の経緯

Module2.4 の[1.3 項]に示す。

2.3 臨床開発の経緯

Module 2.5 の[1.2.5 項]に示す。

図 1 - efanesoctocog alfa に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		[redacted]
第三部	品質に関する試験		
第四部	薬理試験	効力薬理	
	ADME	その他の薬物動態試験	
	毒性試験	反復投与毒性	
		その他の毒性	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
efanesoctocog alfa

資料区分	試験項目			[redacted]	2015年 平成27年	2016年 平成28年	2017年 平成29年	2018年 平成30年	2019年 平成31年 /令和元年	2020年 令和2年	2021年 令和3年	2022年 令和4年
第五部	臨床試験	国際共同試験	第 I/IIa 相試験 (242HA101)				8 ■■■■■■■■	11				
		外国試験	第 I/IIa 相試験 (242HA102)					10 ■■■■	4			
		外国試験	第 I 相試験 (PKM17085)								8 ■■	11
		外国試験	第 I 相試験 (PKM16978)								5 ■■■■■■■■■■	継続中
		国際共同試験	第 III 相試験 (EFC16293)						11 ■■■■■■■■■■■■■■■■			2
		外国試験	第 III 相試験 (EFC16295)								2 ■■■■■■■■■■	継続中
		国際共同試験	第 III 相試験 (LTS16294)								2 ■■■■■■■■■■	継続中
非該当	臨床試験	国際共同試験	観察研究 (OBS16221)						1 ■■■■■■■■■■	11		

数字は開始及び終了月を示す

3　医薬品医療機器総合機構との協議

本剤の開発について対面助言を実施した。計 3 回の相談の概略を以下に示す。

3.1 [redacted]

[redacted]、[redacted]に関して 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施した。その結果、[redacted]との助言を得た（Module1.13.2 [[redacted]治験相談記録]）。

3.2 [redacted]

[redacted]、[redacted]に関して 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施した。その結果、[redacted]との助言を得た。[redacted]については、[redacted]とされた（Module1.13.2 [[redacted]治験相談記録]）。

3.3 [redacted]

20[redacted]年[redacted]月に実施された[redacted]では、[redacted]ため、[redacted]に関して 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施した。その結果、[redacted]との助言を得た（Module1.13.2 [[redacted]治験相談記録]）。

4　参考文献

1. Schellenberger V, Wang CW, Geething NC, Spink BJ, Campbell A, To W, et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat Biotechnol. 2009;27(12):1186-90.
2. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, Drager D, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020;135(17):1484-96.

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 3

1　外国での承認(許可)及び使用状況

本剤は、米国で 2023 年 2 月に承認されている。また[redacted]では 20[redacted]年[redacted]月に承認申請されており、現在審査中である。2023 年 7 月時点で本剤の最新の米国添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）を以下に添付する。

EFANESOCTOCOG ALFA

Intravenous Use After Reconstitution

COMPANY CORE DATA SHEET

Property of the Sanofi group-
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted]

以下、2～41頁を省略（削除）。

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

ALTUVIIIO™ [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl], lyophilized powder for solution, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
ALTUVIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl] is a recombinant DNA-derived, Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for:

- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes
- On-demand treatment & control of bleeding episodes
- Perioperative management of bleeding (1)

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

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For intravenous use only.

- Each ALTUVIIIO vial label states Factor VIII activity in international units (IU or unit). (2.1)
- For routine prophylaxis: 50 IU/kg once weekly. (2.1)
- For on-demand treatment and control of bleeding episodes and perioperative management: 50 IU/kg (2.1)

  Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = 50 IU/kg x 2 (IU/dL per IU/kg.) (2.1)

To achieve a specific target Factor VIII activity level, use the following formula: Dosage (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor VIII Increase (IU/dL or % normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL). (2.1).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: nominally 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, or 4000 IU, lyophilized powder in single-dose vials for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Do not use in patients who have had severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to ALTUVIIIO or excipients of ALTUVIIIO. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Should symptoms occur, immediately discontinue ALTUVIIIO and initiate appropriate treatment. (5.1)
- Neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII have been reported. If expected plasma Factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures Factor VIII inhibitor concentration. (5.2, 5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reaction (incidence >10%) are headache and arthralgia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bioverativ Therapeutics Inc. (A SANOFI COMPANY) at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pediatric Use: No dosing adjustment is needed in this population. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dose
2.2 Preparation and Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Neutralizing Antibodies
5.3 Monitoring Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ALTUVIIIO [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:

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

Limitation of Use

ALTUVIIIO is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dose

- Each ALTUVIIIO 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 ALTUVIIIO 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 ALTUVIIIO Factor VIII activity in plasma. The ALTUVIIIO 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 Warnings and Precautions (5.3)]*.

For the dose of 50 IU/kg, the expected *in vivo* peak increase in Factor VIII level expressed as IU/dL (or % of normal) is estimated using the following formula:

Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = 50 IU/kg x 2 (IU/dL per IU/kg)

To achieve a specific target Factor VIII activity level, use the following formula: Dosage (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor VIII Increase (IU/dL or % normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL).

Routine Prophylaxis

The recommended dosing for routine prophylaxis for adults and children is 50 IU/kg of ALTUVIIIO administered once weekly.

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

ALTUVIIIO dosing for the on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.

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

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.

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.

Perioperative Management

ALTUVIIIO dosing for perioperative management is provided in Table 2.

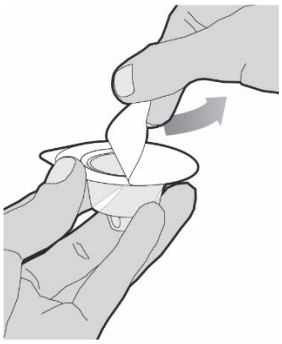
Table 2: Dosing for Perioperative Management

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.

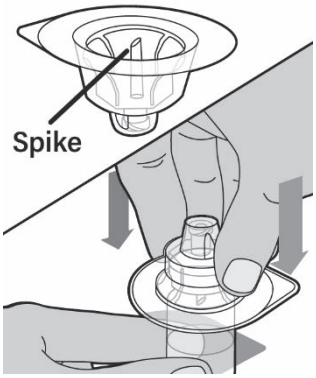
2.2 Preparation and Reconstitution

1. Use aseptic technique and a flat work surface during the reconstitution procedure.
2. Allow the ALTUVIIIO vial, containing the white to off-white lyophilized powder, and the prefilled diluent syringe to reach room temperature before use.

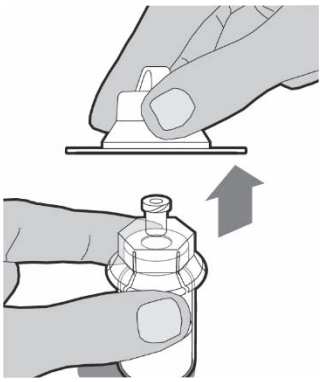
3. Remove the plastic cap from the ALTUVIIIO vial and wipe the rubber stopper of the vial with an alcohol wipe. Allow the rubber stopper to dry.
4. Completely remove the backing from the vial adapter package by peeling back the lid. **Do not** remove the vial adapter from the package or touch the inside of the package of the adapter.



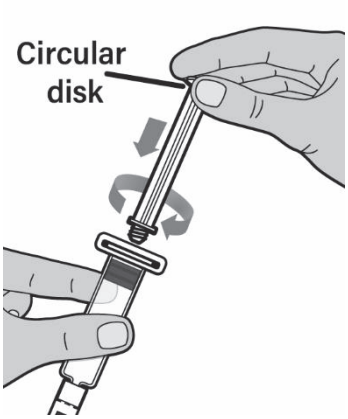
5. Keep the vial on a flat surface. Hold the vial with one hand and using the other hand, place the vial adapter in its package over the vial. The spike should be placed directly above the center of the rubber stopper. Push the vial adapter straight down until the spike on the vial adapter punctures the center of the vial stopper and is fully inserted.



6. Lift the package cover away from the vial adapter and throw away the cover.



7. Only use the prefilled diluent syringe provided to reconstitute the powdered medicine. Hold the plunger rod by the circular disk. Place the tip of the plunger rod into the end of the prefilled diluent syringe. Turn the plunger rod to the right until it is firmly attached.



8. With one hand, hold the prefilled diluent syringe directly under the cap with the cap pointing up. Make sure you are holding the prefilled diluent syringe by the ridged part directly under the cap. **Do not** use if the cap has been removed or is not securely attached.
9. With your other hand, grasp the cap and bend it at a 90 degree angle until it snaps off. After the cap snaps off, you will see the glass tip of the prefilled diluent syringe. **Do not** touch the glass tip of the prefilled diluent syringe or the inside of the cap.
10. Be sure the vial is sitting on a flat surface. Insert the tip of the prefilled diluent syringe into the vial adapter opening. Turn the prefilled diluent syringe to the right until it is securely attached to the vial adapter.
11. Slowly push down on the plunger rod to inject all of the liquid (diluent) from the prefilled diluent syringe into the vial. The plunger rod may rise slightly afterward. This is normal.
12. With the prefilled diluent syringe still connected to the adapter, gently swirl the vial until the powder is completely dissolved. Check the solution through the vial to make sure the powder is fully dissolved. The solution should look clear and colorless to opalescent. **Do not** shake. **Do not** use the reconstituted ALTUVIIIO if it contains visible particles or is cloudy.

    POOLING: pooling is the process of combining two or more reconstituted vials into a larger luer lock syringe (not provided in the carton). If the dose requires more than one vial, reconstitute each vial as described above (See Steps 3-12) with the prefilled diluent syringe provided. **Do not** detach the prefilled diluent syringe until you are ready to attach the large luer lock syringe to the next vial. Keep the vial adapter attached to the vial as you will need it for attaching a large luer lock syringe. Use a larger luer lock plastic syringe to combine the contents of the reconstituted vials into the syringe, similar as described in the Steps 13-14. Repeat this pooling procedure with each vial you will be using. Once you have pooled the required dose, proceed with the administration steps using the larger luer lock syringe.
13. Make sure the plunger rod is pressed all the way down and the diluent syringe is firmly attached to the vial adapter. Turn the vial upside-down. Slowly pull down on the plunger rod to draw all the solution from the vial into the diluent syringe. Be careful not to pull the plunger rod completely out of the diluent syringe.
14. Gently unscrew the diluent syringe from the vial adapter by turning it to the right. Dispose of the vial with the adapter still attached. If you are not ready to inject, put the syringe cap carefully back onto the syringe tip. **Do not** touch the syringe tip or the inside of the cap.

15. Use the reconstituted ALTUVIIIO as soon as possible, but no later than **3 hours** after reconstitution. Do not touch the glass tip of the syringe if not used immediately after reconstitution. Protect from direct sunlight. Do not refrigerate after reconstitution.

2.3 Administration

For intravenous use only.

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. **Do not** use ALTUVIIIO solution if particulate matter or discoloration is observed.
- **Do not** administer reconstituted ALTUVIIIO in the same tubing or container with other medications.

Administration Steps:

1. Attach the syringe to the connector end of the infusion set tubing by turning it to the right until it is securely attached.
2. Push the plunger rod until all air is removed from the syringe and ALTUVIIIO has filled the infusion set needle. **Do not** push ALTUVIIIO solution through the needle.
3. Remove the protective needle cover from the infusion set needle.
4. Perform intravenous injection. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level and no faster than:
   - For adults and adolescents: 1-2 minutes per vial.
   - For children: 2-3 minutes per vial if body weight is greater than or equal to 20 kg; or 6 minutes per vial if body weight is less than 20 kg.
5. After infusing ALTUVIIIO, remove and properly discard the infusion set.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ALTUVIIIO 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.

4 CONTRAINDICATIONS

ALTUVIIIO is contraindicated in patients who have had severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to the product or its excipients *[see Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur with ALTUVIIIO. Allergic-type hypersensitivity reactions were not reported in the clinical trials. Inform patients of signs of hypersensitivity reactions that may progress to anaphylaxis (including hives, shortness of breath, chest tightness, wheezing, hypotension and itching). Advise patients to discontinue use

of ALTUVIIIO if hypersensitivity symptoms occur and contact a physician and/or seek immediate emergency care.

5.2 Neutralizing Antibodies

Formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII are possible following administration of ALTUVIIIO. Neutralizing antibodies were not reported in the clinical trials. Monitor all patients for the development of Factor VIII inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. If the patient's plasma Factor VIII level fails to increase as expected or if bleeding is not controlled after ALTUVIIIO administration, the presence of an inhibitor (neutralizing antibodies) should be suspected, and appropriate testing performed *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.3 Monitoring Laboratory Tests

If assessment of plasma Factor VIII activity is needed, it is recommended to use a validated one-stage clotting assay *[see Dosage and Administration (2)]*. The ALTUVIIIO 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. If these assays are used, divide the result by 2.5 to approximate the patient's ALTUVIIIO Factor VIII activity level. Use of a reference laboratory is recommended when a qualified one-stage clotting assay or chromogenic assay is not available locally.

Monitor for the development of Factor VIII inhibitors. If bleeding is not controlled with ALTUVIIIO and the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, perform an assay to determine if Factor VIII inhibitors are present (use Bethesda Units to titer inhibitors).

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (>10% of subjects) reported in clinical trials were headache and arthralgia.

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety of ALTUVIIIO has been evaluated in 159 previously treated patients (PTPs) (134 adults and 25 adolescents) with severe Hemophilia A (<1% endogenous FVIII activity or a genetic mutation consistent with severe Hemophilia A) who received at least one dose of ALTUVIIIO for either routine prophylaxis, on-demand treatment of bleeding episodes or perioperative management. A total of 152 (96%) subjects achieved at least 25 exposure days and 115 (72%) subjects achieved at least 50 exposure days with a median of 53.0 (range 2-63) for both exposure days and injections per subject. Overall exposure was monitored for a total of 151.5 subject-years. Adverse drug reactions (ADRs) (summarized in Table 3) were reported in 57 (36%) of the 159 subjects treated with routine prophylaxis or on-demand therapy. There were no age-specific differences in ADRs observed between adolescent and adult subjects. In the study, no inhibitors were detected and no ADRs of anaphylaxis were reported.

Table 3: Adverse Drug Reactions with Frequency of ≥3% Reported for ALTUVIIIO

MedDRA System Organ Class	Adverse Drug Reactions	Number of Subjects n (%) (N = 159)
Nervous system disorders	Headache*	33 (21)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Arthralgia	26 (16)
	Back pain	9 (6)

* Includes preferred terms of headache (32 subjects) and migraine (1 subject).

In the ongoing pediatric study, the safety of ALTUVIIIO was evaluated in 67 male PTPs <12 years of age with severe hemophilia A who received at least one dose of ALTUVIIIO. At the time of the interim analysis, a total of 23 (34%) subjects achieved at least 25 exposure days with a median of 14.0 (range 1-46) for both exposure days and injections per subject.

Adverse drug reactions, headache, were reported in 1 (1%) of subjects. In the study, no inhibitors were detected and no ADRs of anaphylaxis were reported.

Thromboembolic events occurred in 1% (3/206) of subjects in the long term safety extension study; these three subjects had pre-existing risk factors.

Immunogenicity

All subjects were monitored for neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII in the clinical program. No subjects developed neutralizing antibodies to Factor VIII *[see Immunogenicity (12.6)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with ALTUVIIIO use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal developmental and reproductive studies have not been conducted with ALTUVIIIO. Therefore, it is not known whether ALTUVIIIO 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 ALTUVIIIO 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 ALTUVIIIO and

any potential adverse effects on the breastfed infant from ALTUVIIIO or from the underlying maternal condition.

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 ALTUVIIIO 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)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ALTUVIIIO did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether or not they respond differently from younger subjects. However, clinical experience with other Factor VIII products has not identified differences between the elderly and younger patients.

11 DESCRIPTION

ALTUVIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl] is a sterile, non-pyrogenic, white to off-white lyophilized powder for reconstitution for intravenous injection. The product is supplied in single-dose vials containing nominal potencies of 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, or 4000 international units (IU). Each vial of ALTUVIIIO is labeled with the actual Factor VIII activity content in IU. The powder for injection is reconstituted with 3 mL sterile water for injection (sWFI) supplied in a sterile prefilled syringe. The reconstituted solution should be essentially free of particles. The final product contains the excipients: arginine hydrochloride (250 mM), calcium chloride dihydrate (5 mM), histidine (10 mM), polysorbate 80 (0.05% w/v), and sucrose (5% w/v).

The active ingredient in ALTUVIIIO is a fully recombinant fusion protein comprising a single chain B-domain deleted (BDD) analogue of human FVIII covalently fused to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (IgG1), the FVIII-binding D'D3 domain of human von Willebrand factor (VWF), and 2 XTEN polypeptides. ALTUVIIIO contains 2829 amino acids with an apparent molecular weight of 312 kDa. ALTUVIIIO is synthesized as 2 polypeptide chains which are covalently linked by 2 Fc hinge disulfide bonds. The first FVIII-XTEN-Fc polypeptide chain contains the A1A2 domain of FVIII along with 5 amino acids from B-domain (1-745 amino acids) fused to the 288-XTEN polypeptide (in place of the natural FVIII B-domain), the A3C1C2 domain of FVIII (1649-2332), and the Fc domain of human IgG1. The second VWF-XTEN-a2-Fc polypeptide chain contains the D'D3 domain of VWF (1-477 amino acids) fused to the 144-XTEN polypeptide, a thrombin cleavable acidic region 2 sequence from FVIII and the Fc domain of human IgG1. The Fc domain includes the hinge, CH_2, and CH_3 domains of IgG1. The Fc, VWF, and XTEN portions of the molecule extend the half-life of ALTUVIIIO in plasma.

ALTUVIIIO is produced by recombinant DNA technology in a human embryonic kidney (HEK) cell line, which has been extensively characterized. ALTUVIIIO is manufactured without addition of human- or animal-derived components and purified by a combination of multiple

chromatography steps, a detergent viral inactivation step, a nano filtration step for viral clearance, and ultrafiltration steps.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ALTUVIIIO [antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl] temporarily replaces the missing coagulation factor VIII needed for effective hemostasis. ALTUVIIIO has demonstrated 3- to 4-fold prolonged half-life relative to other standard and extended half-life FVIII products.

Mechanism of Half-life Extension

ALTUVIIIO is a recombinant FVIII analogue fusion protein that is independent of endogenous VWF in order to overcome the half-life limit imposed by FVIII-VWF interactions. The D'D3 domain of VWF is the region that interacts with FVIII. Appending the D'D3 domain of VWF to a recombinant FVIII-Fc fusion protein provides protection and stability to FVIII, and prevents FVIII interaction with endogenous VWF, thus overcoming the limitation on FVIII half-life imposed by VWF clearance.

The Fc region of human immunoglobulin G1 (IgG1) binds to the neonatal Fc receptor (FcRn). FcRn is part of a naturally occurring pathway that delays lysosomal degradation of immunoglobulins by recycling them back into circulation, thus prolonging the plasma half-life of the fusion protein.

ALTUVIIIO contains 2 XTEN polypeptides, which alter the hydrodynamic radius of the fusion protein, thus reducing rates of clearance and degradation, and improving pharmacokinetic properties. In ALTUVIIIO, the natural FVIII B domain (except 5 amino acids) is replaced with the first XTEN, inserted in between FVIII N745 and E1649 amino acid residues; and the second XTEN is inserted in between the D'D3 domain and Fc.

12.2 Pharmacodynamics

Hemophilia A is a bleeding disorder characterized by a deficiency of functional coagulation factor VIII (FVIII), which leads to a prolonged clotting time in the activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one-stage clotting assay. Administration of ALTUVIIIO increases plasma levels of FVIII, temporarily correcting the coagulation defect in hemophilia A patients.

Based on FVIII pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses, the risk of bleeding is negatively correlated with FVIII activity. Once weekly 50 IU/kg ALTUVIIIO provided factor VIII activity levels that were associated with a low bleed risk.

12.3 Pharmacokinetics

The PK of ALTUVIIIO were evaluated in prospective, open-label clinical studies, enrolling 159 adults and adolescents, and 67 children <12 years old, respectively, receiving weekly IV injection of 50 IU/kg. Among children <12 years old, 32 subjects had ALTUVIIIO single dose PK profiles available.

PK parameters following a single dose of ALTUVIIIO are presented in Table 4. The PK parameters were based on plasma FVIII activity measured by the aPTT-based one-stage clotting

assay. After a single dose of 50 IU/kg, ALTUVIIIO exhibited high sustained FVIII activity with prolonged half-life across age cohorts. There was a trend of increasing area under the curve (AUC), and decreasing clearance, with increasing age in the pediatric cohorts. The PK profile at steady state (Week 26) was comparable with the PK profile obtained after the first dose.

Table 4: Pharmacokinetic Parameters Following a Single Dose of ALTUVIIIO by age (one-stage clotting assay)

PK Parameters (mean SD)	Pediatric Study 1 to <6 Years N = 14	Pediatric Study 6 to <12 Years N = 18	Adult and Adolescent Study 12 to <18 years N = 25	Adult and Adolescent Study Adults N = 134
AUC (IU×h/dL)	6710 (1190)	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) *
$t_{1/2}$ (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 (hr)	51.9 (9.06)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2) *

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, MRT = mean residence time, SD = standard deviation, $t_{1/2z}$ = terminal half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
* Calculation based on 128 profiles.

ALTUVIIIO at steady state maintained normal to near normal (>40 IU/dL) FVIII activity for a mean (SD) of 4.1 (0.7) days with once weekly prophylaxis in adults. The FVIII activity over 10 IU/dL was maintained in 83.5% of adults and adolescent subjects throughout the study. In children <12 years ALTUVIIIO maintained normal to near normal (>40 IU/dL) FVIII activity for 2 to 3 days and >10 IU/dL FVIII activity for approximately 6 to 7 days. The majority of children <12 years maintained FVIII activity in mild hemophilia range (>5 IU/dL) 7 days after the dosing (see Table 5).

Table 5: Pharmacokinetic Parameters at Steady State of ALTUVIIIO by age (one-stage clotting assay)

PK Parameters Mean (SD)	Pediatric Study* 1 to <6 years N = 20	Pediatric Study* 6 to <12 years N = 35	Adult and Adolescent Study* 12 to <18 years N = 24	Adult and Adolescent Study* Adults N = 124
Peak (IU/dL)	113 (26.2)	121 (25.31)	124 (31.2)	150 (35.0)
IR (kg×IU/dL/IU)	2.10 (0.53)	2.17 (0.46)	2.25 (0.61)	2.64 (0.61)
Time to 40 IU/dL (h) †	59.2 (7.68)	72.2 (11.2)	81.7 (13.1)	97.0 (20.2)
Time to 20 IU/dL (h) †	99.3 (9.15)	117 (13.9)	130 (15.7)	150 (27.7)
Time to 10 IU/dL (h) †	139 (11.7)	163 (17.1)	179 (21.4)	200 (35.4)
Trough (IU/dL)	6.75 (2.29)	9.77 (3.64)	9.23 (4.77)	18.0 (16.6)

Peak = 15 min post dose at steady state, IR = incremental recovery, Trough – predose FVIII activity value at steady state, SD = standard deviation.

*Steady state peak, trough and IR were computed using available measurements at week 4 and week 52/End of study PK sampling visit for pediatric and adult and adolescent studies, respectively.
†Time to FVIII activity was predicted using population PK model.

Specific Populations

The following factors have no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of ALTUVIIIO: age (1.4 to 72 years), sex, race (White, Asian), VWF antigen activity (40 to 339 IU/dL), hematocrit level (28% to 57%), blood type, HCV status, or HIV status. Body weight (12.5 to 133 kg) is expected to alter weight normalized clearance (dL/h/kg) by 79% to -18% compared to a typical patient.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADAs) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, or of other Factor VIII products.

All subjects were monitored for neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII in the clinical program. No subjects developed neutralizing antibodies to Factor VIII.

During treatment (up to 49.64 weeks) in the clinical studies, 4/277 (2.2%) of ALTUVIIIO patients developed anti-drug antibodies.

No impact of ADAs on the FVIII activity-time profiles and PK exposure parameters was observed.

No impact of ADAs with respect to bleeding episodes and in the pharmacodynamic response was noted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with of ALTUVIIIO. No studies have been conducted to evaluate the effects of ALTUVIIIO on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The safety, efficacy, and pharmacokinetics of ALTUVIIIO were evaluated in two multicenter, prospective, open-label clinical studies (one study in adults and adolescents ≥12 years of age and one pediatric study in children <12 years of age) in previously treated patients (PTPs) with severe hemophilia A (<1% endogenous Factor VIII activity or a documented genetic mutation consistent with severe hemophilia A).

All studies evaluated the efficacy of routine prophylaxis with a weekly dose of 50 IU/kg and determined hemostatic efficacy in the treatment of bleeding episodes and during perioperative management in subjects undergoing major or minor surgical procedures.

The completed adult and adolescent study enrolled a total of 159 PTPs (158 male and 1 female subjects) with severe hemophilia A. Subjects were aged 12 to 72 years and included 25 adolescent subjects aged 12 to 17 years. All 159 enrolled subjects received at least one dose of

ALTUVIIIO and were evaluable for efficacy. A total of 149 subjects (93.7%) completed the study.

The ongoing pediatric study enrolled 67 male PTPs <12 years of age with severe hemophilia A (31 subjects were 1 to 5 years of age and 36 were 6 to 11 years of age) at data cut-off. Of the 67 enrolled subjects, all received at least 1 dose of ALTUVIIIO.

Routine Prophylaxis to Reduce Bleeding Episodes

Adult and Adolescent Study

The efficacy of weekly 50 IU/kg ALTUVIIIO as routine prophylaxis was evaluated as estimated by the mean annualized bleed rate (ABR) and by comparing the ABR during on-study prophylaxis vs. the ABR during pre-study FVIII prophylaxis. A total of 133 adults and adolescents, who were on pre-study FVIII prophylaxis, were assigned to receive ALTUVIIIO for routine prophylaxis at a dose of 50 IU/kg IV once weekly for 52 weeks (Arm A). An additional 26 subjects, who were on pre-study episodic (on-demand) treatment with FVIII, received episodic (on-demand) treatment with ALTUVIIIO at doses of 50 IU/kg IV for 26 weeks, followed by routine prophylaxis at a dose of 50 IU/kg IV once weekly for 26 weeks (Arm B). Overall, 115 subjects received at least a total number of 50 exposure days (EDs) in Arm A and 17 subjects completed at least 25 EDs of routine prophylaxis in Arm B.

The ABR in subjects evaluable for efficacy with at least 26 weeks of exposure are summarized in Table 6. Routine prophylaxis resulted in a mean ABR (95% CI) of 0.7 (0.5, 1.0), a median (Q1, Q3) ABR of 0 (0, 1.0), and a median (Q1, Q3) annualized joint bleeding rate of 0 (0, 1.0).

Table 6: Summary of Annualized Bleeding Rate (ABR) with ALTUVIIIO Prophylaxis, ALTUVIIIO On-demand Treatment, and After Switch to ALTUVIIIO Prophylaxis in Patients ≥12 Years of Age

Endpoint*	Arm A Prophylaxis†	Arm B On-demand‡	Arm B Prophylaxis‡
	N = 128	N = 26	N = 26
Treated bleeds			
Mean ABR (95% CI)§	0.7 (0.5, 1.0)	21.4 (18.8, 24.4)	0.7 (0.3, 1.5)
Median ABR (Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	21.1 (15.1, 27.1)	0 (0, 0)
subjects with zero bleeds, n (%)	82 (64.1)	0	20 (76.9)
Treated spontaneous bleeds			
Mean ABR (95% CI)§	0.3 (0.2, 0.4)	15.8 (12.3, 20.4)	0.4 (0.2, 1.2)
Median ABR (Q1, Q3)	0 (0, 0)	16.7 (8.6, 23.8)	0 (0, 0)
% subjects with zero bleeds, n (%)	103 (80.5)	1 (3.8)	22 (84.6)
Treated joint bleeds			
Mean ABR (95% CI)§	0.5 (0.4, 0.7)	17.5 (14.9, 20.5)	0.6 (0.3, 1.5)
Median ABR (Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	18.4 (10.8, 23.9)	0 (0, 0)
% subjects with zero bleeds, n (%)	92 (71.9)	0	21 (80.8)
All Bleeds (treated and untreated)*			
Mean ABR (95% CI)§	1.1 (0.8, 1.5)	22.2 (19.4, 25.4)	0.9 (0.4, 1.8)
Median ABR (Q1, Q3)	0 (0, 1.2)	21.1 (16.8, 27.1)	0 (0. 1.9)
% subjects with zero bleeds, n (%)	71 (55.5)	0	19 (73.1)

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; Q1= 25th percentile, Q3=75th percentile.

* Reflects all bleeds reported by patients including those where no ALTUVIIIO was administered.
† Subjects assigned to receive ALTUVIIIO prophylaxis for 52 weeks.
‡ Subjects assigned to receive ALTUVIIIO for 26 weeks.
§ Based on negative binomial model.

An intra-subject comparison (N = 78) between mean ABR during on-study prophylaxis with ALTUVIIIO and that during pre-study FVIII prophylaxis yielded a 77% reduction in treated bleeds (95% CI: 58%, 87%).

All subjects with target joints at baseline (defined as ≥3 spontaneous bleeding episodes in a major joint which occurred in a consecutive 6-month period) achieved resolution of all target joints (45/45, 100%) with 12 months of prophylactic treatment with ALTUVIIIO (defined as ≤2 bleeding episodes in the target joint in 12 months).

Pediatric Study

The efficacy of weekly 50 IU/kg ALTUVIIIO as routine prophylaxis in children <12 years was evaluated as estimated by the mean annualized bleed rate (ABR). At the time of the interim analysis, a total of 67 children (31 children <6 years of age and 36 children 6 to <12 years of age) were enrolled to receive ALTUVIIIO for routine prophylaxis at a dose of 50 IU/kg IV once weekly for 52 weeks. In subjects with at least 26 weeks of exposure (N=23), routine prophylaxis resulted in a mean ABR (95% CI) of 0.5 (0.2, 1.3) and a median (Q1, Q3) ABR of 0 (0, 1.3) for treated bleeds. For all bleeds (treated and non treated), the mean ABR (95% CI) was 3.6 (1.6, 8.4) and the median (Q1, Q3) ABR was 0 (0, 4.5).

Efficacy in Control of Bleeding

In the adult and adolescent study, a total of 362 bleeding episodes were treated with ALTUVIIIO, most occurring during on-demand treatment in Arm B. Majority of bleeding episodes were localized in joints. Response to the first injection was assessed by subjects at least 8 hours after treatment. A 4-point rating scale of excellent, good, moderate, and no response was used to assess response. Bleeding was resolved with a single 50 IU/kg injection of ALTUVIIIO in 96.7% of bleeding episodes. The median (Q1; Q3) total dose to treat a bleeding episode was 50.9 IU/kg (50.0; 51.9). Control of bleeding episodes was similar across the treatment arms.

Perioperative Management of Bleeding

Perioperative hemostasis was assessed in 13 major surgeries in 12 subjects (11 adults and 1 child). Of the 13 major surgeries, 12 surgeries required a single pre-operative dose to maintain hemostasis during surgery; for 1 major surgery during routine prophylaxis no pre-operative loading dose was administered on the day of/or before surgery. The median dose per pre-operative injection was 49.96 IU/kg (range 12.7 - 61.9).

The clinical evaluation of hemostatic response during major surgery was assessed using a 4-point scale of excellent, good, moderate, or poor/none. The hemostatic effect of ALTUVIIIO was rated as “excellent” in 13 of 13 surgeries (100%). No surgery had an outcome rated as “poor/none” or “missing.”

Types of major surgeries assessed include major orthopedic procedures such as joint arthroplasties (joint replacements of knee, hip, and elbow), joint revisions and ankle fusion. Other major surgeries included molar extractions and rhinoplasty/mentoplasty.

Perioperative hemostasis was assessed in 22 minor surgeries in 19 subjects (12 adults and 7 children). The hemostatic response was evaluated by the investigator/surgeon in 15 of these minor surgeries; an excellent response was reported in all (100%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ALTUVIIIO is supplied in kits comprising a single-dose vial containing nominally, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, or 4000 international units (IU) of Factor VIII potency, a prefilled syringe with 3 mL sterile water for injection, and a sterile vial adapter (reconstitution device). The actual amount of ALTUVIIIO in IU is stated on the label and carton of each vial.

Not made with natural rubber latex.

Strength	Potency Color Code	Kit NDC Number
250 IU	Yellow	71104-978-01
500 IU	Red	71104-979-01
750 IU	Garnet	71104-980-01
1000 IU	Green	71104-981-01
2000 IU	Royal Blue	71104-982-01
3000 IU	Mist Grey	71104-983-01
4000 IU	Orange	71104-984-01

Not all pack sizes may be marketed.

Storage and Handling

Prior to reconstitution:

- Store ALTUVIIIO in the original package to protect the ALTUVIIIO vials from light.
- Store ALTUVIIIO in powder form at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze to avoid damage to the prefilled diluent syringe.
- ALTUVIIIO may be stored at room temperature, not to exceed 30°C (86°F), for a single period of up to 6 months, within the expiration date printed on the label.
- If stored at room temperature, record the date that ALTUVIIIO is removed from refrigeration on the carton in the area provided. After storage at room temperature, do not return the product to the refrigerator.
- Do not use beyond the expiration date printed on the vial or 6 months after the date that was written on the carton, whichever is earlier.

After Reconstitution:

- The reconstituted product may be stored at room temperature, not to exceed 30°C (86°F), for up to 3 hours. Protect from direct sunlight. After reconstitution, if the product is not used within 3 hours, it must be discarded.
- Do not use ALTUVIIIO if the reconstituted solution is cloudy or has particulate matter.
- Discard any unused ALTUVIIIO.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients to:

- Read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Call their healthcare provider or go to the emergency department right away if a hypersensitivity reaction occurs. Early signs of hypersensitivity reactions may include rash, hives, itching, facial swelling, tightness of the chest, and wheezing.

- Contact their healthcare provider or treatment facility for further treatment and/or assessment if they experience a lack of a clinical response to Factor VIII therapy because this may be a sign of inhibitor development.

Manufactured by:
Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451
A SANOFI COMPANY
US License Number 2078

©2023 Bioverativ Therapeutics Inc. All rights reserved.

For patent information: https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents

ALTUVIIIO™ is a trademark of Bioverativ Therapeutics Inc.

処方情報のハイライト
これらのハイライトには、オルツビーオを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。オルツビーオの添付文書全文を参照のこと。

オルツビーオ ™［抗血友病因子（遺伝子組換え）、Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質-ehtl］、静注用溶液用凍結乾燥粉末

米国における初回承認：2023 年

----------効能・効果----------
オルツビーオ［抗血友病因子（遺伝子組換え）、Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質-ehtl］は、血友病 A（先天性第 VIII 因子欠乏症）の成人と小児に対する以下の使用を適応とする遺伝子組換え DNA 由来第 VIII 因子濃縮液である：

- 出血エピソードの頻度を低下させるための定期補充療法
- 出血時補充療法及び出血エピソードの管理
- 周術期の出血管理（1）

使用制限：

本剤は von Willebrand 病の治療には適応されない。（1）

----------用法及び用量----------
静脈内投与にのみ使用すること。

- 各オルツビーオバイアルのラベルには、第 VIII 因子活性が国際単位（IU 又は単位）で記載されている。（2.1）
- 定期補充療法：50 IU/kg を週 1 回投与。（2.1）
- 出血時補充療法及び出血エピソードの管理、並びに周術期管理：50 IU/kg（2.1）

  第 VIII 因子の推定増加量（IU/dL 又は正常値に対する%） = 50 IU/kg x 2（IU/kg 当たり IU/dL））（2.1）

第 VIII 因子の特異的な目標活性レベルを達成するために、以下の式を用いる。投与量（IU） = 体重（kg） x 第 VIII 因子の目標増加分（IU/dL 又は正常値に対する%） x 0.5（IU/dL 当たり IU/kg）(2.1).

----------剤型及び含量----------
注射用：単回投与用バイアルに充填された表示量として 250、500、750、1000、2000、3000 又は 4000 IU の凍結乾燥粉末であり、溶解して使用する。（3）

----------禁忌----------
本剤又は本剤の添加物に対し、アナフィラキシーを含む重度の過敏症反応の既往歴のある患者には投与しないこと。（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性がある。症状が発現した場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を開始すること。（5.1）
- 第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）が報告されている。期待される血漿中第 VIII 因子活性レベルが得られない場合、あるいは適切な用量で出血が管理できない場合には、第 VIII 因子インヒビター濃度を測定する検査を行うこと。（5.2、5.3）

----------副作用----------
最も多い副作用（発現率 10%超）は、頭痛及び関節痛である。（6）
副作用の疑いの報告は、Bioverativ Therapeutics Inc.（A SANOFI COMPANY）（1-800-633-1610）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------特別な集団への投与----------
小児等：この集団における用量調節は不要である。（8.4）

患者カウンセリング情報及び FDA が承認した患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 2 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用法及び用量
2.1 用量
2.2 調製及び溶解
2.3 投与方法
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症反応
5.2 中和抗体
5.3 臨床検査値のモニタリング
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児等
8.5 高齢者
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
16 包装／貯法及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*添付文書全文から省略された項目又は小項目は記載していない。

添付文書全文

1　効能・効果

オルツビーオ［抗血友病因子（遺伝子組換え）、Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質-ehtl］は、血友病 A（先天性第 VIII 因子欠乏症）の成人と小児に対する以下の使用を適応とする von Willebrand 因子（VWF）非依存型遺伝子組換え DNA 由来第 VIII 因子濃縮液である：

- 出血エピソードの頻度を低下させるための定期補充療法
- 出血時補充療法及び出血エピソードの管理
- 周術期の出血管理

使用制限

本剤は von Willebrand 病の治療には適応されない。

2　用法及び用量

溶解後の静脈内投与にのみ使用すること。

2.1　用量

- 各オルツビーオバイアルのラベルには、第 VIII 因子力価が国際単位（IU）で記載されている。1 IU は正常なヒト血漿 1 mL 中に含まれる第 VIII 因子活性に相当し、現行の世界保健機関（WHO）の第 VIII 因子濃縮製剤に関する国際基準によって定義されている。
- 本剤の力価は、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により測定する。本剤の血漿中第 VIII 因子活性を測定するため、バリデートされた凝固一段法を使用することが推奨される。凝固一段法で測定した本剤の第 VIII 因子活性レベルは、発色性合成基質法及び特定のエラジン酸系 aPTT 試薬を用いた場合、約 2.5 倍高値となる*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

50 IU/kg の用量では、IU/dL（又は正常値に対する%）単位の第 VIII 因子濃度の予想される *in vivo* ピーク増加量は、以下の式を用いて推定される。

第 VIII 因子の推定増加量（IU/dL 又は正常値に対する%） = 50 IU/kg x 2（IU/kg 当たり IU/dL）

第 VIII 因子の特異的な目標活性レベルを達成するために、以下の式を用いる。投与量（IU） = 体重（kg） x 第 VIII 因子の目標増加分（IU/dL 又は正常値に対する%） x 0.5（IU/dL 当たり IU/kg）

定期補充療法

成人及び小児の定期補充療法のための本剤の推奨用量は、50 IU/kg の週 1 回投与である。

出血時補充療法及び出血エピソードの管理

出血時補充療法及び出血エピソードの管理のための本剤の投与について表 1 に示す。

表 1：　出血時補充療法及び出血エピソードの管理のための投与

出血の種類	推奨用量	追加情報
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 IU/kg 単回投与	定期補充療法後 2～3 日以内に発現した軽度及び中等度の出血エピソードに対しては、より低用量の 30 IU/kg を投与してもよい。 2～3 日ごとに 30 又は 50 IU/kg の追加投与を検討してもよい。
重度 例：頭蓋内出血、後腹膜出血、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 IU/kg 単回投与	2～3 日ごとに 30 又は 50 IU/kg の追加投与を検討してもよい。

出血の治療後に定期補充療法を再開する場合（該当する場合）、出血の治療のため 50 IU/kg の最終投与から 72 時間以上の間隔をあけ、定期補充療法を再開することが推奨される。その後、定期補充療法は患者の通常のスケジュールに従って継続することができる。

<u>周術期管理</u>

周術期管理のための本剤の投与について表 2 に示す。

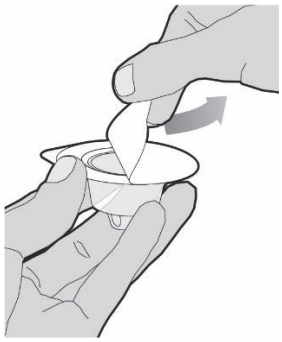
表 2：　周術期管理のための投与

手術の種類	術前用量	術後用量
小手術 例：抜歯	50 IU/kg 単回投与	2～3 日後に 30 又は 50 IU/kg の追加投与を検討してもよい。
大手術 例：頭蓋内手術、腹腔内手術、関節置換術、又は複雑な歯科処置。	50 IU/kg 単回投与	周術期管理のため臨床的に必要な場合は、2～3 日ごとに 30 又は 50 IU/kg の追加投与を行うことができる。

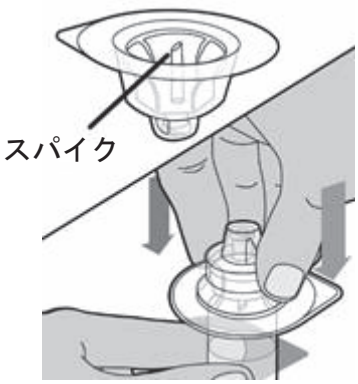
2.2　調製及び溶解

1. 溶解手順中は、無菌操作及び平らな作業台を使用すること。
2. 白色から灰白色の凍結乾燥粉末を含むオルツビーオバイアルと、希釈液プレフィルドシリンジを使用前に室温に戻す。

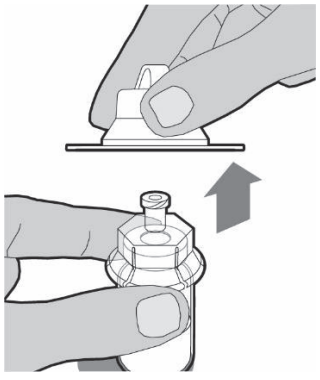
3. オルツビーオバイアルからプラスチックのキャップを外し、バイアルのゴム栓をアルコール綿で拭く。ゴム栓を乾燥させる。
4. 蓋を剥がしてバイアルアダプター包装から裏紙を完全に取り外す。バイアルアダプターを包装から取り出したり、アダプターの包装の内側に触れたり**しないこと**。



5. バイアルを平らな場所に置く。片手でバイアルを持ち、もう一方の手でバイアルアダプターを包装に入った状態でバイアルの上に置く。スパイクはゴム栓の中心のすぐ上に配置する。バイアルアダプターのスパイクがバイアルストッパーの中心を穿刺し、完全に挿入されるまでバイアルアダプターをまっすぐ下に押す。



6. 包装カバーをバイアルアダプターから外し、カバーを捨てる。



7. 粉末製剤の溶解には、提供された希釈液プレフィルドシリンジのみを使用すること。円形ディスクでプランジャーロッドを保持する。プランジャーロッドの先端を希釈液プレフィルドシリンジの先端部に入れる。プランジャーロッドがしっかりと固定されるまで、プランジャーロッドを右に回す。



8. キャップを上に向けて、片手で希釈液プレフィルドシリンジをキャップの真下に保持する。希釈液プレフィルドシリンジをキャップの真下の隆起部分で保持していることを確認すること。キャップが外れていたり、しっかりと取り付けられていない場合は使用**しないこと**。
9. もう片方の手でキャップを持ち、90 度の角度に折り曲げて外す。キャップが外れると、プレフィルドシリンジのガラス製の先端部が見える。希釈液プレフィルドシリンジのガラス製の先端部やキャップの内側に**触れないこと**。
10. バイアルが平らな場所に置かれていることを確認する。希釈液プレフィルドシリンジの先端をバイアルアダプターの開口部に挿入する。バイアルアダプターにしっかりと取り付けられるまで希釈液プレフィルドシリンジを右に回す。
11. プランジャーロッドをゆっくりと押し下げ、希釈液プレフィルドシリンジからすべての液（希釈液）をバイアルに注入する。プランジャーロッドが後にわずかに上昇することがあるが、これは正常である。
12. 希釈液プレフィルドシリンジをアダプターに接続したまま、バイアルをゆっくりと回転させて粉末を完全に溶解させる。バイアルを通して粉末が完全に溶解していることを確認する。溶液は無色澄明～乳白色である。**振盪しないこと**。溶解後に目に見える粒子又は混濁がある場合は本剤を使用**しないこと**。
    プール：プールとは、2 本以上の溶解済みバイアルをより大きなルアーロックシリンジ（カートンには含まれていない）に組み合わせる工程である。投与に複数のバイアルが必要な場合は、上記のとおり（手順 3～12 参照）、提供されたプレフィルドシリンジを用いて各バイアルを溶解する。次のバイアルに大型のルアーロックシリンジを取り付ける準備ができるまで、希釈液プレフィルドシリンジを**取り外さないこと**。大型のルアーロックシリンジを取り付ける必要があるため、バイアルアダプターはバイアルに取り付けたままにする。手順 13～14 と同様に、大型のルアーロックプラスチックシリンジを使用して、溶解したバイアルの内容物をシリンジに混合する。使用する各バイアルについて、このプール手順を繰り返す。必要な用量をプールしたら、より大型のルアーロックシリンジを使用して投与手順に進む。
13. プランジャーロッドを最後まで押し下げ、溶解液シリンジがバイアルアダプターにしっかりと装着されていることを確認する。バイアルを逆さにする。プランジャーロッドをゆっくりと押し下げ、バイアルからすべての溶液を希釈液シリンジに吸引する。プランジャーロッドを希釈液シリンジから完全に引き抜かないように注意する。
14. 希釈液シリンジを右に回して、バイアルアダプターから静かに外す。アダプターが装着されたままの状態でバイアルを廃棄する。注射の準備ができていない場合は、シリンジキャップをシリンジ先端部に慎重に戻す。シリンジの先端やキャップの内側に**触れないこと**。

15. 溶解後できるだけ速やかに、**3 時間**以内に本剤を使用すること。溶解後すぐに使用しない場合は、シリンジのガラス製の先端部に触れないこと。直射日光を避けること。溶解後は冷蔵しないこと。

2.3 投与方法

静脈内投与にのみ使用すること。

- 非経口製剤は、溶液及び容器の状態が許す限り、投与前に粒子状物質及び変色がないか目視検査すること。粒子状物質や変色が認められる場合は、本剤の溶液を使用**しないこと**。
- 溶解した本剤を他の薬剤と同じチューブ又は容器に入れて投与**しないこと**。

投与手順：

1. シリンジを輸液セットチューブのコネクタ端部にしっかりと取り付けられるまで右に回す。
2. シリンジから空気がすべて無くなり、本剤で輸注セットの針が満たされるまでプランジャーロッドを押す。本剤の溶液を針から**押し込まないこと**。
3. 輸液セットの針から保護針カバーを外す。
4. 静脈内注射を行う。投与速度は患者の快適度によって決定し、以下の速度を超えないようにする。
   - 成人及び青年：1 バイアルあたり 1～2 分
   - 小児：体重が 20 kg 以上の場合は 1 バイアルあたり 2～3 分、体重が 20 kg 未満の場合は 1 バイアルあたり 6 分
5. 本剤を注入した後、輸液セットを取り外し、適切に廃棄する。

3 剤型及び含量

本剤は、単回投与用バイアルで溶解する白色から灰白色の凍結乾燥粉末として供給される。1 バイアルあたり表示量として 250、500、750、1000、2000、3000 又は 4000 国際単位（IU）を含有する。

4 禁忌

本剤は、本剤又はその添加物に対し、アナフィラキシーを含む重度の過敏症反応の既往歴を有する患者には禁忌である*［性状（11）参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

アナフィラキシーを含むアレルギー型過敏症反応が本剤で発現する可能性がある。臨床試験ではアレルギー型過敏症反応は報告されなかった。アナフィラキシーに進行する可能性がある過敏症反応の徴候（蕁麻疹、息切れ、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧及びそう痒を含む）について患者に説明すること。過敏症症状が発現した場合は本剤の使

用を中止し、医師に連絡するか、救急治療を受けるよう患者に助言すること。

5.2　中和抗体

本剤の投与により第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）が産生される可能性がある。臨床試験では中和抗体は報告されなかった。適切な臨床観察及び臨床検査により、すべての患者における第 VIII 因子インヒビターの発現を観察すること。患者の血漿中第 VIII 因子濃度が予想ほど上昇しない場合、あるいは本剤投与後も出血が管理できない場合は、インヒビター（中和抗体）の存在を疑い、適切な検査を行うこと*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

5.3　臨床検査値のモニタリング

血漿中第 VIII 因子活性の評価が必要な場合、バリデートされた凝固一段法の使用が推奨される*［用法及び用量（2）参照］*。凝固一段法で測定した本剤の第 VIII 因子活性レベルは、発色性合成基質法及び特定のエラジン酸系 aPTT 試薬を用いた場合、約 2.5 倍高値となる。これらの方法を使用する場合、結果を 2.5 で割り、患者の第 VIII 因子活性レベルを近似させる。適格性が確認された凝固一段法又は発色性合成基質法が利用できない場合は、リファレンスラボラトリーの使用が推奨される。

第 VIII 因子に対するインヒビターの発現を観察すること。出血が本剤でコントロールされず、予想される第 VIII 因子活性の血漿中濃度に達しない場合、第 VIII 因子インヒビターが存在するかどうかを判断するためのアッセイを実施する（インヒビターの力価を測定するにはベセスダ単位を使用すること）。

6　副作用

臨床試験で報告された主な副作用（被験者の 10%超）は、頭痛及び関節痛であった。

6.1　臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

定期補充療法、出血時補充療法、又は周術期管理のいずれかで本剤の投与を 1 回以上受けた治療歴のある（PTP）重症血友病 A 患者（内因性 FVIII 活性が 1%未満、又は重症血友病 A と一致する遺伝子変異）159 例（成人 134 例、青年 25 例）を対象に、本剤の安全性を評価した。曝露日数が 25 日以上の被験者は 152 例（96%）、50 日以上の被験者は 115 例（72%）であり、曝露日数及び被験者あたりの投与回数の中央値はいずれも 53.0（範囲：2～63）であった。総曝露量は 151.5 人年であった。定期補充療法又は出血時補充療法を受けた 159 例中 57 例（36%）に副作用（表 3 に要約）が認められた。青年被験者と成人被験者の間で副作用に年齢特異的な差は認められなかった。この試験では、インヒビターは検出されず、アナフィラキシーの副作用は報告されなかった。

表 3：　本剤で 3%以上の頻度で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	副作用	被験者数 n（%） （N=159）
神経系障害	頭痛*	33 (21)
筋骨格系および結合組織障害		
	関節痛	26 (16)
	背部痛	9 (6)

* 頭痛（32 例）及び片頭痛（1 例）の基本語を含む。

進行中の小児試験では、本剤の投与を 1 回以上受けた 12 歳未満の重症血友病 A の男児 PTP 67 例を対象に、本剤の安全性を評価した。中間解析の時点で、曝露日数が 25 日以上の被験者は 23 例（34%）であり、曝露日数及び被験者あたりの投与回数の中央値はいずれも 14.0（範囲：1～46）であった。

副作用として頭痛が 1 例（1%）に報告された。この試験では、インヒビターは検出されず、アナフィラキシーの副作用は報告されなかった。

長期安全性継続試験において、血栓塞栓事象が 1%（3/206 例）に認められた。これら 3 例には既存のリスク因子があった。

免疫原性

臨床試験では、すべての被験者において第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）の有無を観察した。第 VIII 因子に対する中和抗体が発現した被験者はいなかった*［免疫原性（12.6）参照］*。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

本剤を妊婦に使用したときの薬物関連リスクを明らかにするデータはない。動物を用いた本剤の生殖発生試験は実施されていない。したがって、本剤を妊婦に投与した場合に生殖能力に影響を及ぼすか、胎児に害を及ぼすかは不明である。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒト乳汁中への本剤の移行、母乳で育てられた乳児に対する影響、又は乳汁産生に対

する影響に関する情報はない。授乳による発達及び健康上のベネフィットは、母親の本剤に対する臨床的必要性及び本剤又は母親の基礎疾患による授乳児に対する有害作用の可能性と併せて考慮すべきである。

8.4　小児等

定期補充療法、出血時補充療法、又は周術期管理の一環として本剤を 1 回以上投与した、治療歴のある 18 歳未満の小児患者 92 例を対象に、安全性、有効性及び薬物動態（PK）を評価した。青年被験者は成人及び青年試験に登録し、12 歳未満の小児被験者は進行中の小児試験に登録した。31 例（33.7%）が 6 歳未満、36 例（39.1%）が 6 歳以上 12 歳未満、25 例（27.2%）が青年（12 歳以上 18 歳未満）であった。12 歳未満の被験者 67 例を対象とした小児試験の中間データは、用量調節の必要がないことを示した*［臨床薬理（12）参照］*。

8.5　高齢者

本剤の臨床試験では、65 歳以上の被験者数が不十分であったため、若年被験者との反応の差異を判定することができなかった。しかし、他の第 VIII 因子製剤の臨床経験では、高齢患者と若年患者の間に差は認められていない。

11　性状

本剤［抗血友病因子（遺伝子組換え）、Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質-ehtl］は、無菌性、非発熱性、白色～灰白色の凍結乾燥粉末であり、溶解して静脈内注射する。本剤は、表示力価として 250、500、750、1000、2000、3000 又は 4000 国際単位（IU）を含む単回投与用バイアルで供給される。本剤の各バイアルは、実際の第 VIII 因子活性含量（IU）で表示する。注射用粉末は、滅菌プレフィルドシリンジに充填されて供給される滅菌注射用水（sWFI）3 mL で溶解する。溶解後の溶液は基本的に粒子を含まない。最終製品には、添加物として、アルギニン塩酸塩（250 mM）、塩化カルシウム二水和物（5 mM）、ヒスチジン（10 mM）、ポリソルベート 80（0.05% w/v）及びスクロース（5% w/v）が含まれる。

本剤の有効成分は、完全組換え融合タンパク質であり、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域、ヒト von Willebrand 因子（VWF）の FVIII 結合 D′D3 領域、及び 2 つの XTEN ポリペプチドに共有結合しているヒト FVIII の単鎖 B ドメイン除去（BDD）アナログで構成される。本剤は 2829 個のアミノ酸から成り、その見かけの分子量は 312 kDa である。本剤は、2 つの Fc ヒンジジスルフィド結合によって共有結合している 2 本のポリペプチド鎖として合成される。第一の FVIII-XTEN-Fc ポリペプチド鎖は、FVIII の A1A2 領域の他に、288-XTEN ポリペプチドに融合した B 領域（1～745 個のアミノ酸）の 5 個のアミノ酸（天然 FVIII B 領域の代わり）、FVIII の A3C1C2 領域（1649～2332）、及びヒト IgG1 の Fc 領域を含有する。第二の VWF-XTEN-a2-Fc ポリペプチド鎖は、144-XTEN ポリペプチドに融合した VWF（1～477 個のアミノ酸）の D′D3 領域、FVIII からのトロンビン切断可能な酸性領域 2 配列及びヒト IgG1 の Fc 領域を含有する。Fc 領域は IgG1 のヒンジ、CH_2 及び CH_3 領域からなる。分子の Fc、VWF 及び XTEN 部分は、本剤の血漿中半減期を延長する。

本剤は、その広範な特性が明らかにされているヒト胎児腎臓（HEK）細胞株を用いた組換え DNA 技術により生産される。本剤は、ヒト又は動物由来成分を添加せずに製造

され、複数のクロマトグラフィー工程、洗浄ウイルス不活性化工程、ウイルスクリアランスのためのナノろ過工程、限外ろ過工程を組み合わせて精製されている。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

本剤［抗血友病因子（遺伝子組換え）、Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質-ehtl］は、効果的な止血に必要な欠乏している血液凝固第 VIII 因子を一時的に補充する。本剤は、他の標準的な半減期延長型 FVIII 製剤より 3～4 倍長い半減期を示す。

半減期延長のメカニズム

本剤は、FVIII-VWF 相互作用による半減期の制限を回避する、内因性 VWF に依存しない遺伝子組換え FVIII アナログ融合タンパク質である。VWF の D′D3 領域は FVIII と相互作用する領域である。VWF の D′D3 領域を遺伝子組換え FVIII-Fc 融合タンパク質に付加することにより、FVIII の保護及び安定性が得られ、内因性 VWF と FVIII の相互作用が阻害されるため、VWF クリアランスによる FVIII 半減期の制限が回避される。

ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域は新生児 Fc 受容体（FcRn）に結合する。FcRn は自然に発生する経路の一部であり、免疫グロブリンを再び循環血中に再循環させることによって免疫グロブリンのリソソーム分解を遅延させるため、本融合タンパク質の血漿中半減期が延長する。

本剤には、本融合タンパク質の流体力学的半径を変化させる 2 つの XTEN ポリペプチドが含まれているため、クリアランス及び分解の速度を低下させ、薬物動態特性を改善する。本剤では、天然 FVIII B 領域（5 個のアミノ酸を除く）が、FVIII N745 と E1649 アミノ酸残基の間に挿入された 1 つ目の XTEN に置換される。2 つ目の XTEN は D′D3 領域と Fc の間に挿入されている。

12.2　薬力学

血友病 A は機能性凝固第 VIII 因子（FVIII）の欠損を特徴とする出血性疾患で、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による凝固時間の延長が認められる。本剤の投与は FVIII の血漿中濃度を上昇させ、血友病 A 患者の凝固障害を一時的に改善する。

FVIII の薬物動態／薬力学解析に基づくと、出血リスクは FVIII 活性と負の相関を示す。本剤 50 IU/kg の週 1 回投与時の第 VIII 因子活性レベルは低い出血リスクと関連していた。

12.3　薬物動態

前向き、非盲検臨床試験において、成人及び青年 159 例並びに 12 歳未満の小児 67 例を組み入れ、50 IU/kg を週 1 回静脈内投与したときの本剤の PK を評価した。12 歳未満の小児患者では、32 例に本剤を単回投与したときの PK プロファイルが得られた。

本剤単回投与後の PK パラメータを表 4 に示す。PK パラメータは、aPTT に基づく凝固一段法により測定した血漿中 FVIII 活性に基づいた。本剤 50 IU/kg の単回投与後、年齢コホート全体で高い持続的 FVIII 活性が認められ、半減期が延長した。小児コホートでは、年齢の上昇に伴い曲線下面積（AUC）が増加し、クリアランスが減少する傾向が

みられた。定常状態における PK プロファイル（26 週目）は初回投与後の PK プロファイルと同様であった。

表 4： 年齢別の本剤単回投与後の薬物動態パラメータ（凝固一段法）

PK パラメータ（平均 SD）	小児を対象とした試験 **1 歳以上 6 歳未満** **14 例**	小児を対象とした試験 **6 歳以上 12 歳未満** **18 例**	成人及び青年を対象とした試験 **12 歳以上 18 歳未満** **25 例**	成人及び青年を対象とした試験 成人 **134 例**
AUC（IU×h/dL）	6710 (1190)	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) *
$t_{1/2}$ (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（時間）	51.9 (9.06)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2) *

$AUC_{0\text{-}tau}$ = 投与間隔における活性-時間曲線下面積、CL = クリアランス、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2z}$ = 終末相半減期、V_{ss} = 定常状態分布容積

* 128 プロファイルに基づく計算。

成人に対する週 1 回の予防投与により、定常状態時の本剤は、平均（SD）4.1（0.7）日間正常からほぼ正常（>40 IU/dL）の FVIII 活性を維持した。10 IU/dL を超える FVIII 活性は、試験全体を通じて成人及び青年被験者の 83.5%で維持された。12 歳未満の小児では、本剤は 2～3 日間正常からほぼ正常（>40 IU/dL）の FVIII 活性を維持し、約 6～7 日間は>10 IU/dL の FVIII 活性を維持した。12 歳未満の小児の大半は、投与後 7 日目に軽症の血友病範囲（>5 IU/dL）で FVIII 活性を維持していた（表 5 参照）。

表 5： 年齢別の本剤の定常状態における薬物動態パラメータ（凝固一段法）

PK パラメータ 平均（SD）	小児を対象とした試験* **1 歳以上 6 歳未満** **20 例**	小児を対象とした試験* **6 歳以上 12 歳未満** **35 例**	成人及び青年を対象とした試験* **12 歳以上 18 歳未満** **24 例**	成人及び青年を対象とした試験* 成人 **124 例**
ピーク値（IU/dL）	113 (26.2)	121 (25.31)	124 (31.2)	150 (35.0)
IR（kg×IU/dL/IU）	2.10 (0.53)	2.17 (0.46)	2.25 (0.61)	2.64 (0.61)
40 IU/dL までの時間（時間）†	59.2 (7.68)	72.2 (11.2)	81.7 (13.1)	97.0 (20.2)
20 IU/dL までの時間（時間）†	99.3 (9.15)	117 (13.9)	130 (15.7)	150 (27.7)
10 IU/dL までの時間（時間）†	139 (11.7)	163 (17.1)	179 (21.4)	200 (35.4)
トラフ値（IU/dL）	6.75 (2.29)	9.77 (3.64)	9.23 (4.77)	18.0 (16.6)

ピーク値 = 定常状態における投与 15 分後、IR = 増分回収率、トラフ値 = 定常状態における投与前の FVIII 活性値、SD = 標準偏差

*小児並びに成人及び青年を対象とした試験ではそれぞれ 4 及び 52 週目／試験終了時の PK 用検体採取来院で得られた測定値を用いて、定常状態におけるピーク値、トラフ値及び IR をそれぞれ算出した。
† FVIII 活性までの時間は、母集団 PK モデルを用いて予測した。

特別な集団

以下の因子は、本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない：年齢（1.4～72 歳）、性別、人種（白人、アジア人）、VWF 抗原活性（40～339 IU/dL）、ヘマトクリット値（28%～57%）、血液型、HCV 感染の有無、又は HIV 感染の有無。体重（12.5～133 kg）は、標準的な患者と比較して、体重で標準化したクリアランス（dL/h/kg）を 79%～-18%変化させると予想される。

12.6 免疫原性

観察される抗薬物抗体（ADA）の発現率は、分析法の感度及び特異度に大きく依存する。分析法に違いがあるため、以下に記載する試験における抗薬物抗体の発現率を他の試験又は他の第 VIII 因子製剤における抗薬物抗体の発現率と有意義に比較することはできない。

臨床試験では、すべての被験者において第 VIII 因子に対する中和抗体（インヒビター）の有無を観察した。第 VIII 因子に対する中和抗体が発現した被験者はいなかった。

臨床試験の投与期間（最長 49.64 週間）において、本剤投与患者の 4/277 例（2.2%）が抗薬物抗体を発現した。

FVIII 活性-時間プロファイル及び PK 曝露パラメータに対する ADA の影響は認められなかった。

出血エピソード及び薬力学的反応に関する ADA の影響は認められなかった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

本剤のがん原性試験及び変異原性試験は実施されていない。受胎能に対する本剤の影響を評価する試験は実施されていない。

14 臨床成績

治療歴のある（PTP）重症血友病 A 患者（<1%の内因性第 VIII 因子活性又は重症血友病 A と一致する遺伝子変異が確認されている）を対象とした 2 件の多施設共同、前向き、非盲検臨床試験（成人及び 12 歳以上の青年を対象とした 1 試験と 12 歳未満の小児を対象とした 1 試験）において、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価した。

すべての試験で 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法の有効性が評価され、出血症状の治療及び大手術又は小手術を受ける被験者の周術期管理における止血効果が確認された。

完了した成人及び青年を対象とした試験では、重症血友病 A を有する PTP 159 例（男性 158 例、女性 1 例）を登録した。被験者は 12 歳から 72 歳であり、12 歳から 17 歳の

青年被験者 25 例が含まれた。登録された全 159 例が本剤の投与を 1 回以上受け、有効性の評価が可能であった。149 例（93.7%）が試験を完了した。

データカットオフ時点で、実施中の小児を対象とした試験には 12 歳未満の重症血友病 A を有する PTP 男児 67 例（1～5 歳が 31 例、6～11 歳が 36 例）が登録された。登録された 67 例全例が本剤の投与を 1 回以上受けた。

出血エピソードを低減するための定期補充療法

成人及び青年を対象とした試験

定期補充療法としての本剤 50 IU/kg 週 1 回投与の有効性を、平均年間出血率（ABR）により推定し、また試験中の定期補充療法と試験前の FVIII 製剤による定期補充療法中の ABR を比較することにより評価した。試験前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた成人及び青年患者計 133 例を、定期補充療法として本剤 50 IU/kg の週 1 回静脈内投与を 52 週間受ける群（A 群）に割り付けた。試験前に FVIII 製剤による出血時補充療法を受けていた別の被験者 26 例は、本剤 50 IU/kg の静脈内投与による出血時補充療法を 26 週間受け、その後 50 IU/kg の週 1 回静脈内投与による定期補充療法を 26 週間受けた（B 群）。全体として、A 群の 115 例が合計 50 曝露日数（ED）以上の投与を受け、B 群の 17 例が 25 ED 以上の定期補充療法を完了した。

26 週間以上の曝露期間で有効性の評価が可能であった被験者における ABR を表 6 に要約する。定期補充療法の結果、平均 ABR（95% CI）は 0.7（0.5、1.0）、ABR の中央値（Q1、Q3）は 0（0、1.0）、年間関節出血率の中央値（Q1、Q3）は 0（0、1.0）となった。

表 6：　12 歳以上の患者における、本剤の定期補充療法、本剤の出血時補充療法、及び本剤の定期補充療法への切り替え後の年間出血率（ABR）の要約

評価項目*	A 群の定期補充療法†	B 群の出血時補充療法‡	B 群の定期補充療法‡
	128 例	26 例	26 例
治療された出血			
平均 ABR（95% CI）§	0.7 (0.5, 1.0)	21.4 (18.8, 24.4)	0.7 (0.3, 1.5)
ABR の中央値（Q1、Q3）	0 (0, 1.0)	21.1 (15.1, 27.1)	0 (0, 0)
出血が発現しなかった被験者、n（%）	82 (64.1)	0	20 (76.9)
治療された自然出血			
平均 ABR（95% CI）§	0.3 (0.2, 0.4)	15.8 (12.3, 20.4)	0.4 (0.2, 1.2)
ABR の中央値（Q1、Q3）	0 (0, 0)	16.7 (8.6, 23.8)	0 (0, 0)
出血が発現しなかった被験者の割合、n（%）	103 (80.5)	1 (3.8)	22 (84.6)
治療された関節出血			
平均 ABR（95% CI）§	0.5 (0.4, 0.7)	17.5 (14.9, 20.5)	0.6 (0.3, 1.5)
ABR の中央値（Q1、Q3）	0 (0, 1.0)	18.4 (10.8, 23.9)	0 (0, 0)
出血が発現しなかった被験者の割合、n（%）	92 (71.9)	0	21 (80.8)
全出血（治療の有無を問わない）*			
平均 ABR（95% CI）§	1.1 (0.8, 1.5)	22.2 (19.4, 25.4)	0.9 (0.4, 1.8)
ABR の中央値（Q1、Q3）	0 (0, 1.2)	21.1 (16.8, 27.1)	0 (0. 1.9)
出血が発現しなかった被験者の割合、n（%）	71 (55.5)	0	19 (73.1)

ABR = 年間出血率、CI = 信頼区間、Q1 = 25 パーセンタイル、Q3 = 75 パーセンタイル。

* 本剤が投与されなかった患者を含め、患者から報告されたすべての出血を反映する。
† 本剤の定期補充療法を 52 週間受ける群に割り付けられた被験者。
‡ 本剤の投与を 26 週間受ける群に割り付けられた被験者。
§ 負の二項分布回帰モデルに基づく。

試験中の本剤による定期補充療法中の平均 ABR と、試験前の FVIII 製剤による定期補充療法中の平均 ABR を被験者内で比較したところ（78 例）、治療を要した出血は 77%減少した（95% CI：58%、87%）。

ベースライン時に標的関節があるすべての被験者（連続する 6 ヵ月間に生じた大関節における 3 回以上の自然出血エピソードと定義）は、本剤による 12 ヵ月間の定期補充療法により、すべての標的関節（45/45、100%）の消失（12 ヵ月間の標的関節における 2 回以下の出血エピソードと定義）を達成した。

小児を対象とした試験

12 歳未満の小児に対する定期補充療法として本剤 50 IU/kg 週 1 回投与の有効性を平均年間出血率（ABR）により推定して評価した。中間解析の時点で、合計 67 例の小児（6 歳未満の小児 31 例、6 歳以上 12 歳未満の小児 36 例）が登録され、定期補充療法として本剤 50 IU/kg の用量で週 1 回 52 週間静脈内投与した。投与期間が 26 週間以上の被験者（23 例）では、定期補充療法により治療した出血の ABR の平均値（95% CI）は 0.5（0.2、1.3）、中央値（Q1、Q3）は 0（0、1.3）であった。すべての出血（治療あり及び治療なし）では、ABR の平均値（95% CI）は 3.6（1.6、8.4）、ABR の中央値（Q1、Q3）は 0（0、4.5）であった。

出血管理における有効性

成人及び青年を対象とした試験では、計 362 件の出血エピソードが本剤により治療され、そのほとんどは B 群の出血時補充療法中に生じた。出血エピソードの大部分は関節に限局していた。初回投与に対する効果は、投与後 8 時間以降に被験者が評価した。「著効」、「有効」、「中程度」、「無効」の 4 段階評価尺度を用いて効果を評価した。出血エピソードの 96.7%において、本剤 50 IU/kg の単回注射により出血は消失した。出血エピソード治療のための総投与量の中央値（Q1、Q3）は 50.9 IU/kg（50.0、51.9）であった。出血エピソードの管理は投与群間で同様であった。

周術期の出血管理

12 例（成人 11 例、小児 1 例）の大手術 13 件を対象に周術期の止血評価を実施した。大手術 13 件のうち、12 件は術中の止血維持のために術前単回投与が必要であった。定期補充療法中の大手術 1 件に対しては、手術当日又は手術前に術前負荷投与を行わなかった。術前注射 1 回あたりの用量の中央値は 49.96 IU/kg（範囲 12.7～61.9）であった。

大手術中の止血効果の臨床評価は、「著効」、「有効」、「中程度」、又は「不良／無効」の 4 段階尺度で評価した。本剤の止血効果は、手術 13 件中 13 件（100%）で「著効」と判定された。「不良／無効」又は「欠測」と評価された手術はなかった。

評価対象となる大手術の種類には、関節形成術（膝関節、股関節及び肘の関節置換術）、関節修正術及び足関節固定術などの整形外科的大手術が含まれる。その他の大手術には、大臼歯の抜歯及び鼻形成／オトガイ形成術が含まれた。

19 例（成人 12 例、小児 7 例）の小手術 22 件を対象に周術期の止血評価を実施した。これらの小手術のうち 15 件について、治験責任医師／外科医が止血効果を評価した。すべての患者（100%）で効果は著効と報告された。

16　包装／貯法及び取扱い

包装

本剤は、第 VIII 因子力価の表示量として 250、500、750、1000、2000、3000 又は 4000 国際単位（IU）を含む単回投与用バイアル、3 mL の滅菌注射用水を充填したプレフィルドシリンジ、及び滅菌バイアルアダプター（溶解デバイス）から成るキットで供給される。各バイアルのラベル及び箱に、本剤の実際の量を IU 単位で記載する。

天然ゴムラテックス不使用。

含量	力価カラーコード	キット NDC 番号
250 IU	黄色	71104-978-01
500 IU	赤	71104-979-01
750 IU	暗紅色	71104-980-01
1000 IU	緑	71104-981-01
2000 IU	ロイヤルブルー	71104-982-01
3000 IU	ミストグレー	71104-983-01
4000 IU	橙色	71104-984-01

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

貯法及び取扱い

溶解前：

- 本剤のバイアルを遮光するため、本剤は元の包装のまま保存すること。
- 本剤は、粉末の状態で 2°C～8°C（36°F～46°F）で保管すること。希釈液プレフィルドシリンジの損傷を避けるため、凍結しないこと。
- 本剤は、30°C（86°F）以下の室温で、単一期間として最長 6 ヵ月間、ラベルに印刷された使用期限内で保存することができる。
- 室温で保管した場合、提供された場所の箱の上に、本剤を冷蔵から取り出した日付を記録する。室温で保管した後は、冷蔵庫に戻さないこと。
- バイアルに印刷された使用期限又は箱に記載された日付から 6 ヵ月のいずれか早い方を過ぎたものは使用しないこと。

溶解後：

- 溶解後の製剤は 30°C（86°F）を超えない室温で 3 時間まで保存できる。直射日光を避けること。溶解後、3 時間以内に使用しない場合は廃棄すること。
- 溶解液が混濁している場合や粒子状物質が認められる場合は、本剤を使用しないこと。
- 未使用の本剤は廃棄すること。

17　患者カウンセリング情報

患者に以下を指示する：

- FDA 承認の患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むこと。
- 過敏症反応が発現した場合は、直ちに主治医に連絡するか、救急科を受診すること。過敏症反応の初期徴候には、発疹、蕁麻疹、そう痒、顔面腫脹、胸部絞扼感、喘鳴などがある。

- 第 VIII 因子療法に対する臨床反応が得られない場合は、インヒビター発現の徴候である可能性があるため、主治医又は治療施設に連絡してさらなる治療及び／又は評価を受けること。

製造元：
Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451
A SANOFI COMPANY
米国ライセンス番号 2078

© 2023 Bioverativ Therapeutics Inc.無断複写・複製・転載を禁ず。

特許情報：https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents

ALTUVIIIO™は Bioverativ Therapeutics Inc.の商標である。