※　最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876349

	承認番号	販売開始
250		20XX 年 XX 月
500		20XX 年 XX 月
1000		20XX 年 XX 月
2000		20XX 年 XX 月
3000		20XX 年 XX 月
4000		20XX 年 XX 月

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18 箇月

von Willebrand 因子非依存型
遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤
エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
生物由来製品、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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

ALTUVIII0® Intravenous
250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。

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

本剤は製造工程において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	オルツビーオ®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
色・性状	本剤は白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微乳白色を呈する、澄明の液となる。					
pH	6.5～7.2（添付の溶解液で溶解時）					
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	2.0～2.4（添付の溶解液で溶解時）					

4. 効能又は効果

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。
出血時又は周術期に投与する場合、通常、1 回体重 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。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

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

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

14.1.6 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人（日本人及び外国人）

18 歳以上の日本人及び 12 歳以上の外国人の重症血友病 A 患者を対象に、50 国際単位/kg の本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

		C_{max} (IU/dL)	AUC_{0-D7} (IU・h/dL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	例数	12	12	12	12	12
	平均	134	10900	0.429	30.5	52.2
	標準偏差	23.3	1680	0.0771	8.42	5.29
外国人	例数	147	141	141	141	147
	平均	131	9500	0.514	31.8	47.2
	標準偏差	33.7	2010	0.125	7.38	9.00

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）、$t_{1/2}$（半減期）
凝固一段法による測定（aPTT 試薬：Actin FSL）

16.1.2 小児及び成人（日本人及び外国人）

重症血友病 A 患者（日本人 12 例を含む）を対象に、50 国際単位/kg の本剤を単回又は週 1 回反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、全ての年齢層において半減期が延長し、血液凝固第 VIII 因子活性が高く維持された。なお、定常状態における PK プロファイルは単回投与した際の PK プロファイルと同様であった[2～5)]。

本剤を単回投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ 平均（標準偏差）	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 18 例	6～11 歳 18 例	12～17 歳 25 例	18 歳以上 134 例
AUC_{0-D7} （IU・h/dL）	6800 (1120) 注1)	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) 注2)

$t_{1/2}$ (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) 注2)
V_{ss} (mL/kg)	36.6 (5.59)	38.1 (6.80)	34.9 (7.38)	31.0 (7.32) 注2)
MRT (h)	49.6 (5.45)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2) 注2)

$AUC_{0\text{-}D7}$（投与後 0～7 日までの活性－時間曲線下面積）、$t_{1/2}$（半減期）、CL（クリアランス）、V_{ss}（定常状態での分布容積）、MRT（平均滞留時間）
凝固一段法による測定（aPTT 試薬：Actin FSL）
注 1）17 例、注 2）128 例

本剤を反復投与した際の定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ 平均 (標準偏差)	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 37 例	6～11 歳 36 例	12～17 歳 24 例	18 歳以上 125 例
C_{maxss} (IU/dL)	136 (48.9) (35 例)	131 (36.1) (35 例)	124 (31.2)	150 (35.0) (124 例)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.22 (0.83) (35 例)	2.10 (0.73) (35 例)	2.25 (0.61) (22 例)	2.64 (0.61) (120 例)
Time to 40 IU/dL (h) 注3)	68.0 (10.5)	80.6 (12.3)	81.5 (12.1)	98.1 (20.1)
Time to 10 IU/dL (h) 注3)	150 (18.2)	173 (17.1)	179 (20.2)	201 (35.7)
C_{trough} (IU/dL)	10.9 (19.7) (36 例)	16.5 (23.7)	9.23 (4.77) (22 例)	18.0 (16.6) (123 例)

C_{maxss}（定常状態における最高 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）
注 3）母集団薬物動態モデルにより推定

16.1.3 他剤との比較（外国人）

18 歳以上の外国人の重症血友病 A 患者 13 例を対象に、50 国際単位/kg の本剤及び対照薬（ルリオクトコグ アルファ、及びルリオクトコグ アルファ ペゴル）を単回静脈内投与した際の本剤の平均消失半減期は、ルリオクトコグ アルファ及びルリオクトコグ アルファ ペゴルと比較して 3.94 及び 2.82 倍であった[6,7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（EFC16293 試験）

12 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者 159 例（日本人被験者 12 例を含む）を対象に、週 1 回 50 国際単位/kg の定期的な投与（定期補充療法）の有効性、出血時及び周術期の止血効果を評価した[2,8]。

(1) 定期的な投与（定期補充療法）における有効性

本試験前の治療が血液凝固第 VIII 因子製剤の定期的な投与であった被験者は、本剤の週 1 回 50 国際単位/kg を 52 週間にわたって定期的に投与された（Arm A）。本試験前の治療が血液凝固第 VIII 因子製剤の出血時投与であった被験者は、本剤を 26 週間にわたって出血時に投与され（Arm B 出血時投与）、その後の 26 週間にわたって週 1 回 50 国際単位/kg を定期的に投与された（Arm B 定期的投与）。本試験の主要評価項目は、定期的な投与時（Arm A）の年間出血率とされ、各群における年間出血率及び出血ゼロの被験者の割合は以下のとおりであった。

	Arm A 定期的投与 133 例	Arm B 出血時投与 26 例	Arm B 定期的投与 26 例
年間出血率平均値 (95%信頼区間) 注1)	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 （最小値，最大値）	0.00 (0.0，11.0)	21.13 (8.3，33.4)	0.00 (0.0，4.1)
出血ゼロの被験者の割合（%）	64.7	0	76.9

すべての解析は治療を要した出血に基づく
注 1）負の二項回帰モデル

さらに、本試験への組入れ前に実施した観察研究において観察研究実施時点で使用可能な血液凝固第 VIII 因子製剤（既存血液凝固第 VIII 因子製剤）の定期的な投与を受けていた患者について、本試験における本剤の定期的な投与時及び観察研究における既存血液凝固第 VIII 因子製剤の定期的な投与時の年間出血率平均値（95%信頼区間）は 0.69（0.43，1.11）及び 2.96（2.00，4.37）、年間出血率中央値（最小値，最大値）は 0.00（0.0，11.0）及び 1.06（0.0，35.6）であった。

(2) 出血時の止血効果

362 件の出血のうち 96.7%（350/362 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 334 件の出血のうち、94.9%（317/334 件）が著効又は有効であった。

(3) 周術期の止血効果

11 例の被験者において、12 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。

(4) 安全性

安全性評価対象例 159 例中 60 例（37.7%）に副作用が認められた。副作用の内訳は、頭痛 32 例(20.1%)、関節痛 26 例(16.4%)、背部痛 9 例（5.7%）、四肢痛 5 例（3.1%）、嘔吐 2 例（1.3%）及び発熱 1 例（0.6%）であった。

17.1.2 海外第 III 相試験（EFC16295 試験）

12 歳未満の治療歴のある重症血友病 A 患者 74 例（1～5 歳 38 例、6～11 歳 36 例）を対象に、週 1 回 50 国際単位/kg の定期的な投与（定期補充療法）の安全性及び有効性、出血時及び周術期の止血効果を評価した[3]。

(1) 定期的な投与（定期補充療法）における有効性

本剤を週 1 回 50 国際単位/kg で定期的に投与した際の年間出血率及び出血ゼロの被験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 (0.0，5.1)	0.0 (0.0，5.1)
出血ゼロの被験者の割合（%）	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 2）負の二項回帰モデル

(2) 出血時の止血効果注)

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。

(3) 周術期の止血効果

2 例の被験者（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。

(4) 安全性

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。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%）及び頭痛 3 例（4.1%）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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、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 von Willebrand 因子（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。また本剤のヒト免疫グロブリン G1 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。

18.2 止血効果（in vivo 試験）

血友病 A マウスの尾出血モデルにおいて、本剤の止血効果が認められた。このとき、本剤の消失半減期の延長と相関して血漿中第 VIII 因子活性の延長が認められた[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
Efanesoctocog Alfa(Genetical Recombination)

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、非構造性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)、非構造性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、HEK293細胞により産生される。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第VIII因子欠乏患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 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。

22. 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］

23. 主要文献

1）社内資料：国際共同第III相試験（EFC16293試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2）
2）社内資料：国際共同第III相試験（EFC16293試験）
3）社内資料：海外第III相試験（EFC16295試験）
4）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0731試験）
5）社内資料：母集団薬物動態解析（BAY0113試験）
6）社内資料：海外第I相試験（PKM17085試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2）
7）Lissitchkov T, et al.：Res Pract Thromb Haemost. 2023；7（4）：100176
8）von Drygalski A, et al.：N Engl J Med. 2023；388（4）：310-318
9）社内資料：in vivo止血効果（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[設定根拠]

BIVV001 の効能又は効果（案）は、主に、重症血友病 A の 12 歳以上の成人及び青年を対象とし有効性及び安全性を評価した主要な第 3 相 EFC16293 試験の有効性の結果に基づいている。

主要な EFC16293 試験は、治療歴のある 12 歳以上の成人及び青年の重症血友病 A 患者を対象に BIVV001 の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 3 相、非盲検、多施設共同試験であった。

BIVV001 の週 1 回定期補充療法の主要な有効性は、負の二項回帰モデルを用いた Arm A の ABR の平均値及び片側 97.5%信頼区間により推定した。信頼区間の上限が 6 以下であれば、週 1 回の定期補充療法は出血エピソードを適切にコントロールしたと考えられた。OBS16221 試験から EFC16293 試験への被験者の移行により、重要な副次評価項目である BIVV001 の週 1 回投与による定期補充療法と試験前の市販の FVIII 製剤による定期補充療法との間の ABR の被験者内比較が可能となった。この比較は負の二項回帰モデルを用いて実施した。治験実施計画書に適合した解析対象集団において、ABR の差の片側 97.5%信頼区間の上限が 4 未満であれば、非劣性が示されたとする計画であった。非劣性が達成された場合のみ、優越性を評価することとした。最大の解析対象集団において、ABR 比の片側 97.5%信頼区間の上限が 1 未満であれば、優越性が示されたとする計画であった。身体機能、疼痛強度及び関節の健康状態に関連する選択した副次有効性評価項目を含む階層的検定手順を、出血イベントの減少に留まらない、BIVV001 の定期補充療法の臨床的に重要なベネフィットを評価するために用いた。

EFC16293 試験では、主要評価項目、及び階層的検定手順に含めた選択した有効性の副次評価項目を達成し、BIVV001 の週 1 回定期補充療法による出血予防効果が示された。また、被験者内比較における ABR の統計学的に有意な減少に基づき、本試験前の定期補充療法に対する優越性が示された。さらに、身体の健康状態／機能、疼痛強度、及び関節の健康状態についても統計学的に有意であり、臨床的に意味のある改善が示された。

BIVV001 は、治療歴のある青年及び成人重症血友病 A 被験者に週 1 回投与する定期補充療法として、高い有効性を示した。ABR の中央値（Q1；Q3）は 0.00（0.00；1.04）、ABR の推定平均値は 0.71（95% CI：0.52～0.97）であった。重要な副次評価項目である被験者内比較では、BIVV001 の定期補充療法は、試験前の安定した標準治療の FVIII 定期補充療法と比べて、ABR の統計学的に有意な減少（$p<0.0001$）を示し、出血に対する優れた予防を示した。

また、12 歳未満の小児を対象に BIVV001 の週 1 回定期補充療法を行った進行中の EFC16295 試験において、有効性の中間解析の結果は、成人及び青年で示された有効性と一貫していた。データカットオフ日時点で、出血イベント数は少なかった。有効性評価期間中、ほとんどの被験者（63 名中 52 名）には治療を要した出血エピソードは発現しなかった。有効性評価期間が 26 週間以上であった 23 名において、ABR の推定平均値は 0.54（95% CI：0.23～1.26）、ABR の中央値（Q1；Q3）は 0.00（0.00；1.27）であり、これは BIVV001 の定期補充療法が 12 未満の小児において出血エピソードを効果的に予防したことを裏付けている。

BIVV001 は、また、EFC16293 試験では被験者の身体的健康状態（p=0.0001）、疼痛強度（p=0.0276）及び関節の健康状態（p=0.0101）においても統計学的に有意な改善を示した。これらの評価項目は血友病 A 治療において高い臨床的重要性があると認識されており、観察された変化は被験者にとって意味のある改善に該当する。

BIVV001 は出血の治療に有効であった。ほとんどの出血は 1 回の投与でコントロールされ、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 であり、出血治療における止血の有効性は初回投与の 94.9%で excellent 又は good と被験者により評価された。

周術期管理における BIVV001 の有効性は、完了した EFC16293 試験並びに進行中の EFC16295 試験及び LTS16294 試験のデータカットオフ日時点において、大手術を受けた全被験者のデータの併合解析結果により示す。BIVV001 は周術期管理に有効であり、大手術では治験責任医師／外科医から止血反応は全て excellent と評価され、術前の負荷投与量は全ての被験者において術中の止血を維持するのに十分であった。

BIVV001 は、忍容性が良好で、報告された TEAE は、重症血友病 A の成人、青年及び小児の集団で予想されるものと概ね一致していた。さらに、大手術／リハビリテーション期間中に特定された固有の安全性の所見はなく、臨床検査又はバイタルサインのパラメータで特定された臨床的に意味のあるパターン又は傾向もなかった。

以上から、BIVV001 の効能又は効果（案）を設定した。

6　「用法及び用量」（案）

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。

出血時又は周術期に投与する場合、通常、1 回体重 1 kg 当たり 50 国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。

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

[設定根拠]

本剤の用法・用量は、主に第 1/2a 相試験、第 3 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。

BIVV001 は、第 1/2a 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 3 相試験では、BIVV001 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 3 相試験の用量選択を裏付けるために第 1/2a 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 BIVV001 の推奨される用法・用量を裏付けるために第 3 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

BIVV001 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 3 相試験で PK プロファイルが十分に特徴付けられた（それぞれ Module 2.7.3、Module 2.7.4 及び Module 2.7.2）。

成人及び青年の集団における BIVV001 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、BIVV001 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。

小児被験者について、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 BIVV001 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 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、BIVV001 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 3 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 BIVV001 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 BIVV001 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、BIVV001 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 BIVV001 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 Module 2.7.3 に記載したように、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 3 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時点で、BIVV001 の第 3 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。BIVV001 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 BIVV001 の単回投与（負荷投与）を受けず、BIVV001 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、BIVV001 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%を上回る被験者に推奨ピーク 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 U/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 Module 2.7.3 [4.3 項]に示したように、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。

4. 投与速度

第 3 相試験では、以下の表 1 に示した推奨投与速度、並びに被験者の快適さのレベルに応じて決定した投与速度で、BIVV001 を低速 IV 投与することとした。BIVV001 製剤は精製白糖を含有しており、表 1 に挙げた注入期間は精製白糖含有 IV 投与用免疫グロブリン製剤の推奨事項と一致している。

表 1 - BIVV001 weight based vial and injection rate recommendations

Participant weight	Minimum injection duration per vial	Maximum total injection time
10 to <20 kg	6 minutes per vial	15 minutes
20 to <30 kg	3 minutes per vial	15 minutes
30 to 55 kg	2 minutes per vial	15 minutes
>55 kg	1 minute per vial	15 minutes

当該規定で実施した臨床試験の結果、いずれの投与量においても、本薬を数分間かけて投与した場合に安全性上のリスクは認められなかったことから、用法・用量において、「緩徐に静脈内に投与する」ことと規定した。

以上から、BIVV001 の用法及び用量（案）を設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

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。

[設定根拠]

7.1 類薬の添付文書に基づき、一般的な情報として体重 1kg 当たり 1 国際単位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。

<出血時における投与量及び投与間隔の設定根拠>

第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）において、治療を要する出血エピソードは初回単回用量 50 IU/kg で治療された。出血エピソードが改善しなかった場合は、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。

成人及び青年を対象とした EFC16293 試験において、出血エピソードの合計 362 件に対して BIVV001 が投与された。ほとんどの出血エピソード（96.7%）は、BIVV001 の 1 回の投与でコントロールされた。1 回の出血エピソードの治療に要した投与量の平均値は 51.18 IU/kg であった。全ての評価された出血治療における投与のうち 94.9%で、止血反応が excellent 又は good と被験者により評価された。BIVV001 治療に対する被験者の反応の医師の全般評価では、Arm A において 95.7%が excellent と評価された。

小児を対象とした EFC16295 試験の中間解析結果において、有効性評価期間に評価された 63 名のうち 11 名に、合計 19 件の治療した出血エピソードが報告された。全ての出血エピソードは単回又は 2 回の投与で治療された。16 件（84.2%）の出血エピソードが単回投与で治療された。BIVV001 治療に対する被験者の反応の医師の全般評価では、評価できた被験者全 35 名で excellent と評価された。

母集団 PK モデルを用いた出血エピソード治療シナリオのシミュレーションの結果、軽度の出血では、BIVV001 50 IU/kg の単回投与により、いずれの年齢層でも 95%を超える患者に推奨最高 FVIII 活性（40 IU/dL 超）が得られるとの予測であった。重度の出血では、出血当日（Day 1）の BIVV001 50 IU/kg 初回投与、その後 30 IU/kg 又は 50 IU/kg での 3 日後投与において、いずれの年齢層でも推奨最高 FVIII 活性が達成されることが示された。

これらの臨床知見及び母集団 PK モデルを用いた出血エピソード治療シナリオのシミュレーションに基づき設定した（Module 2.5[3.4.2 項]、[4.3.3.2 項]）。

<周術期における投与量及び投与間隔の設定根拠>

第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）において、小手術では術前に 50 IU/kg を単回投与（負荷投与）した。大手術では、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時点で、BIVV001 の第 3 相試験全体では、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。BIVV001 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 BIVV001 の単

回投与（負荷投与）を受けず、BIVV001 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。
母集団 PK モデルを用いた周術期管理のための治療シナリオのシミュレーションの結果、小手術については BIVV001 50 IU/kg の単回投与により、いずれの年齢層でも 95%を超える患者に推奨最高 FVIII 活性（50 IU/dL 超）以上が得られるとの予測であった。また、術前に 50 IU/kg を投与し、その後 3 日おきに 50 IU/kg 又は 30 U/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が示された。
これらの大手術及び小手術に関する第 3 相試験データ全体、並びに母集団 PK モデルを用いた周術期管理のための治療シナリオのシミュレーション等に基づき、周術期管理のために現在推奨されている FVIII 活性を考慮の上、設定した（Module 2.5[3.4.3 項]、[4.3.3.3 項]）。

7.2 第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）では、表 1 に示した推奨投与速度、並びに被験者の快適さのレベルに応じて決定した投与速度で低速 IV 投与された。
BIVV001 製剤は精製白糖を含有しており、表 1 に示した注入時間は精製白糖含有 IV 投与用免疫グロブリン製剤の推奨事項と一致している（Module 2.5[3.4.4 項]）。

表 1 - BIVV001 weight based vial and injection rate recommendations

Participant weight	Minimum injection duration per vial	Maximum total injection time
10 to <20 kg	6 minutes per vial	15 minutes
20 to <30 kg	3 minutes per vial	15 minutes
30 to 55 kg	2 minutes per vial	15 minutes
>55 kg	1 minute per vial	15 minutes

当該規定で実施した臨床試験の結果、安全性上のリスクは認められなかったことから、上記を踏まえ、バイアルあたりの最小注入時間を考慮して設定した。

7.3 7.4 と同様、第 3 相試験での投与速度に基づき設定した。

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。

[設定根拠]

8.1　本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。

8.2　本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。

8.3　本剤の CCDS に基づき設定した。また、本剤は測定法により活性値がみかけ上高値を示すことから、CCDS に基づき血液凝固第 VIII 因子レベルの補正について記載した。

8.4　本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、類薬の添付文書に基づき患者や介護者に対する在宅自己投与時の注意喚起を設定した。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

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

9.5　妊婦

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

9.6　授乳婦

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

9.8　高齢者

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

[設定根拠]

9.1.1 一般的な注意事項として本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。

9.5　本剤は生殖発生に関する非臨床試験は実施しておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから上記のとおり設定した。

9.6　本剤の授乳に関する非臨床試験は実施しておらず、ヒトでの乳汁への排泄は不明であることから、上記のとおり設定した。

9.8　一般的な注意として、本剤の CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

11　副作用

11.1　重大な副作用

11.1.1　ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び類薬の添付文書に基づき設定した。

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

[設定根拠]

EFC16293 試験及び EFC16295 試験の安全性成績を掲載した。

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。

[設定根拠]

14.1 本剤の製剤的特性を考慮し、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

14.2 本剤の製剤的特性を考慮し、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

14.3 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者に対する注意として CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 7

1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）は、2021 年 6 月に医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）を提出し、医薬品名称専門協議において審議され、以下のように決定され、令和 4 年 9 月 26 日付薬生薬審発 0926 第 5 号により通知された。

JAN: (日本名) エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
(英名) Efanesoctocog Alfa (Genetical Recombination)

本質記載: (日本名)

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，非構造性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），非構造性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，HEK293 細胞により産生される．

(英名)

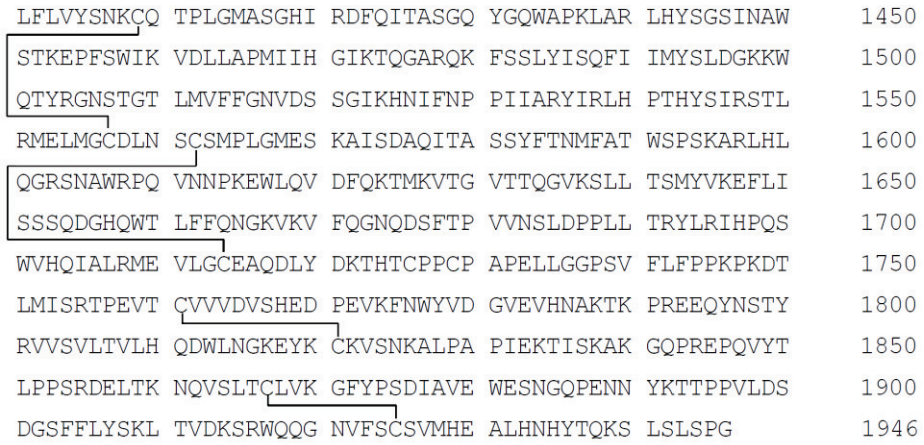
Efanesoctocog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor VIII (FVIII) -human von Willebrand factor (vWF) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 350,000) composed of an A-chain consisting of 1946 amino acid residues and a B-chain consisting of 883 amino acid residues. The amino acid residues at positions 1 – 745, 746 – 1033, 1034 – 1036, 1037 – 1720, and 1721 – 1946 of the A-chain correspond to amino acids residues at positions 1 – 745 of FVIII, unstructured polypeptide linker, peptide linker, amino acids residues at positions 1649 – 2332 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. The amino acid residues at positions 1 – 477, 478 –625, 626 – 657, and 658 – 883 of the B-chain correspond to amino acid residues at positions 742 – 1218 of vWF (C336A, C379A), unstructured polypeptide linker, amino acid residues at positions 626 – 657 of FVIII, and Fc domain of human IgG1 whose C terminal lysine residue is deleted. Efanesoctocog Alfa is produced in HEK293 cells.

構造式　　：

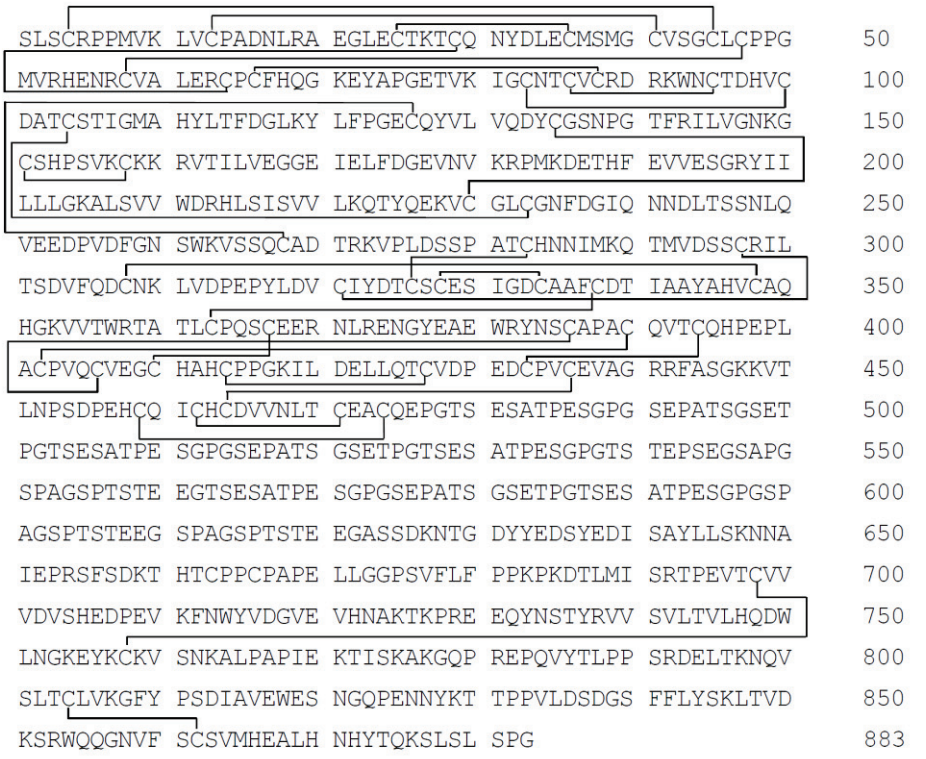
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL     50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA     100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD     150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA     200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR     250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL     300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL     350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL     400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG     450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD     500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP     550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG     600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS     650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR     700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES     750
ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT     800
PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG PGSEPATSGS     850
ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGSA     900
PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG     950
SEPATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE     1000
PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI     1050
DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ KKTRHYFIAA VERLWDYGMS     1100
SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL NEHLGLLGPY     1150
IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET     1200
KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT     1250
LNPAHGRQVT VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF     1300
KENYRFHAIN GYIMDTLPGL VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV     1350
FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK AGIWRVECLI GEHLHAGMST     1400
```



B 鎖



A鎖Y346，A鎖Y718，A鎖Y719，A鎖Y723，A鎖Y729，A鎖Y1052，A鎖Y1068，B鎖Y632，B鎖Y633，B鎖Y637，B鎖Y643：部分的硫酸化

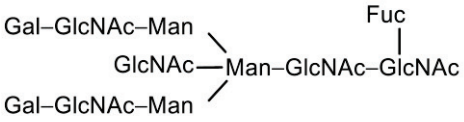
A鎖N41，A鎖N239，A鎖N1198，A鎖N1506，A鎖N1797，B鎖N94，B鎖N384，B鎖N734：糖鎖結合

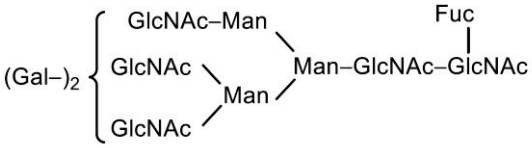
A鎖G746 – A鎖S1036，B鎖G478 – B鎖S625：O結合型糖鎖結合可能領域

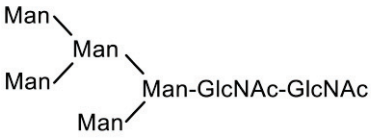
A鎖C1726 – B鎖C663，A鎖C1729 – B鎖C666：ジスルフィド結合

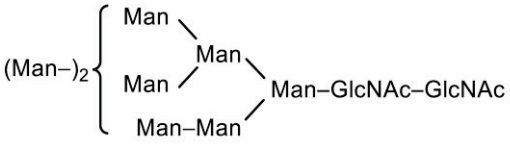
主な糖鎖の推定構造

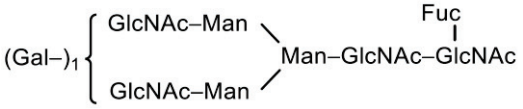
N 結合型糖鎖

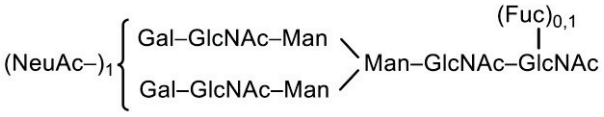




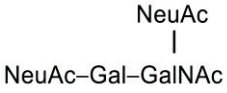


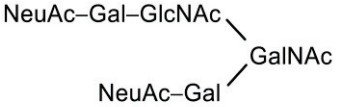




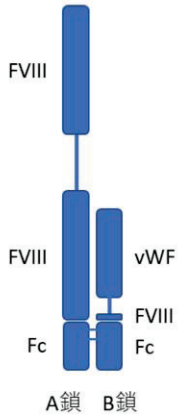


O 結合型糖鎖





模式図



$C_{13690}H_{20958}N_{3682}O_{4376}S_{136}$（タンパク質部分，2 本鎖）

A 鎖　$C_{9601}H_{14646}N_{2558}O_{3007}S_{70}$

B 鎖　$C_{4089}H_{6316}N_{1124}O_{1369}S_{66}$

2 INN

本薬は r-INN として、WHO Drug Information, Vol. 34, No. 3, 2020 (List 84), P714-5 に収載されている。

INN: efanesoctocog alfa

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 7

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
構造式	別添資料
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬： エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） 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

毒性

急性（4 週間反復投与試験の投与初日の成績を参考にした）：

動物種	投与経路	概略の致死量 (IU/kg)
ラット	静脈内	♂♀：＞ 750
サル	静脈内	♂♀：＞ 750

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg/回)	無毒性量 (IU/kg/回)	主な所見
ラット	4 週間（3 日毎、計 10 回投与）	静脈内	0, 75, 250, 750	♂♀：750	毒性所見は認められなかった。反復静脈内投与後、投与部位における本薬の忍容性は良好であった。
カニクイザル	4 週間（4 日毎、計 8 回投与）	静脈内	0, 25, 75, 250, 750	♂♀：750	ADA 産生を伴う脾臓の血腫、並びに aPTT 延長、FVIII 活性低下及び失血死が認められたが、本薬による直接的な毒性変化はみられなかった。反復静脈内投与後、投与部位における本薬の忍容性は良好であった。

副作用

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）を対象に、本剤の静脈内投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同非盲検試験を実施した（EFC16293 試験）。

治療歴のある 12 歳未満の外国人重症血友病 A 患者を対象に、本剤の静脈内投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同非盲検試験を実施した（EFC16295 試験）。

上記試験において、本剤と関連性のある有害事象は以下のとおりであった。

	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

会社

サノフィ株式会社

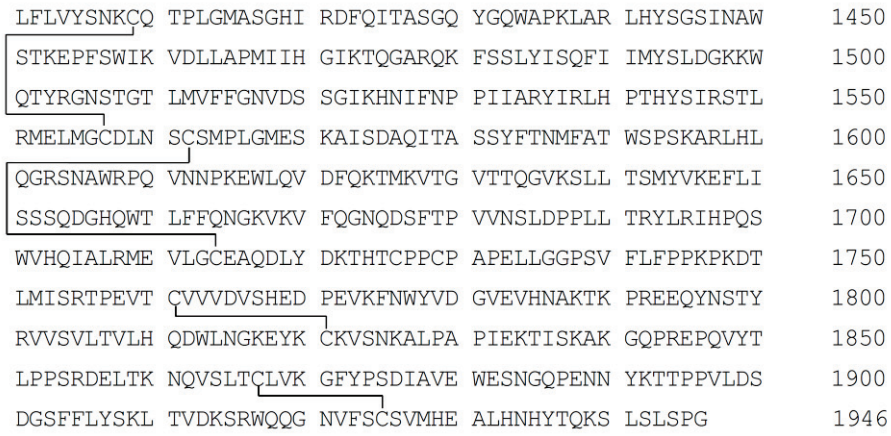
別添資料

構造式：

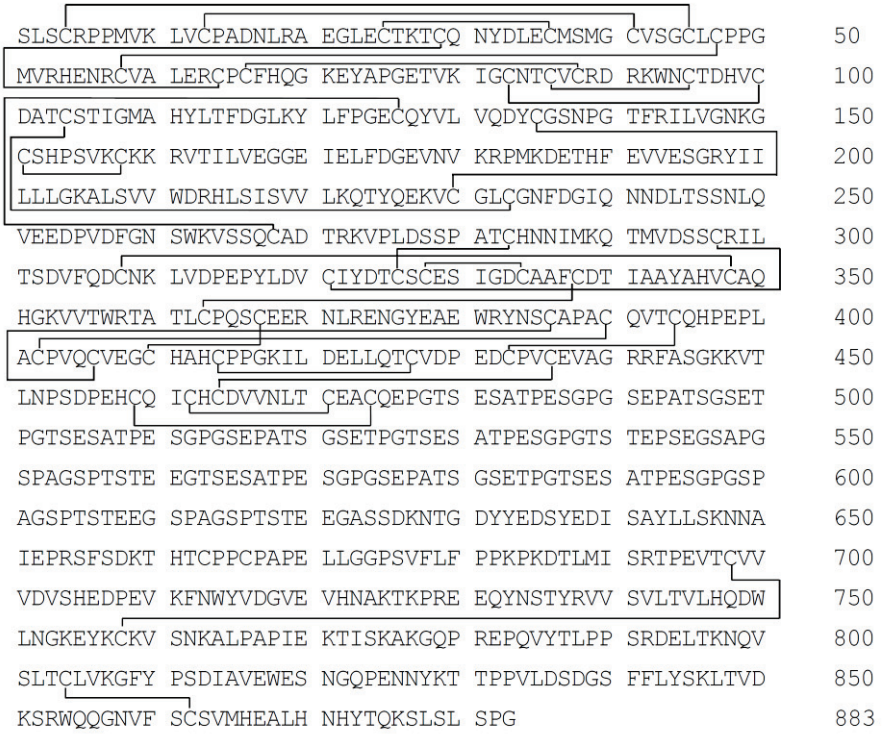
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL     50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA     100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD     150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA     200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR     250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL     300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL     350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL     400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG     450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD     500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP     550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG     600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS     650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR     700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES     750
ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT     800
PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG PGSEPATSGS     850
ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGSA     900
PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG     950
SEPATSGSET PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE    1000
PATSGSETPG TSESATPESG PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI    1050
DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ KKTRHYFIAA VERLWDYGMS    1100
SSPHVLRNRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL NEHLGLLGPY    1150
IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET    1200
KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT    1250
LNPAHGRQVT VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF    1300
KENYRFHAIN GYIMDTLPGL VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV    1350
FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPSK AGIWRVECLI GEHLHAGMST    1400
```



B 鎖



A鎖Y346，A鎖Y718，A鎖Y719，A鎖Y723，A鎖Y729，A鎖Y1052，A鎖Y1068，B鎖Y632，B鎖Y633，B鎖Y637，B鎖Y643：部分的硫酸化

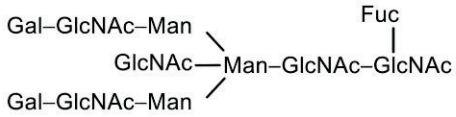
A鎖N41，A鎖N239，A鎖N1198，A鎖N1506，A鎖N1797，B鎖N94，B鎖N384，B鎖N734：糖鎖結合

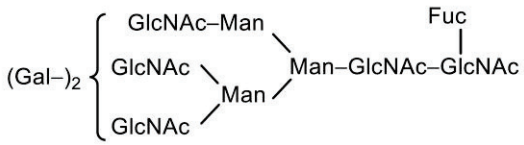
A鎖G746 – A鎖S1036，B鎖G478 – B鎖S625：O結合型糖鎖結合可能領域

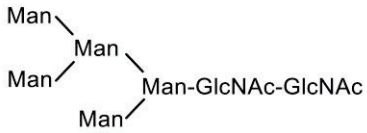
A鎖C1726 – B鎖C663，A鎖C1729 – B鎖C666：ジスルフィド結合

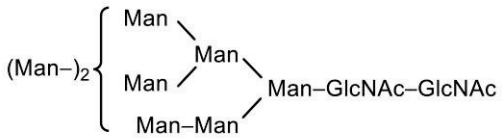
主な糖鎖の推定構造

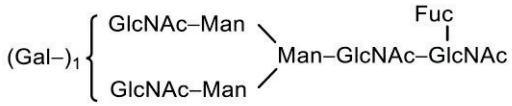
N 結合型糖鎖

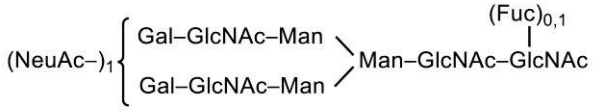




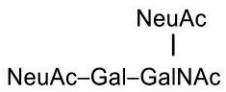


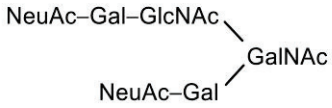




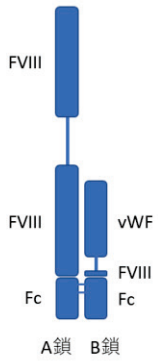


O 結合型糖鎖





模式図



$C_{13690}H_{20958}N_{3682}O_{4376}S_{136}$（タンパク質部分，2 本鎖）

A 鎖　$C_{9601}H_{14646}N_{2558}O_{3007}S_{70}$

B 鎖　$C_{4089}H_{6316}N_{1124}O_{1369}S_{66}$

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	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
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。 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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☒ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ヒト胎児腎臓由来細胞（HEK293）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 のとおり
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	ヒト胎児腎臓由来細胞（HEK293）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、☒ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	ICH ガイドライン Q5A (R1)に従って試験を行い、外来性感染性物質の安全性評価を実施した。 MCB 及び WCB はいずれも無菌であり、マイコプラズマ、外来性ウイルス等の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別紙 2 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程についてモデルウイルスによるクリアランスの評価を行った。ウイルスクリアランス試験結果の概要を下表に示す。

表 - ウイルスクリアランス試験の結果

工程	ウイルスクリアランス指数（Log_{10}）			
	XMLV	MMV	MRV-3	SuHV1
ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	>[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	>16.63	>11.23	>10.52	>15.68

NE = not evaluated（評価せず）
NR = no reduction（<1 log_{10}のため該当せず）

以上の結果より、エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

別紙 2

原薬製造工程のフロー図

製造工程	処理条件等
ステップ 1: フラスコ拡大培養	
ステップ 2: バイオリアクター拡大培養	
ステップ 3: 生産培養	
ステップ 4: ハーベスト及び清澄化	
ステップ 5: 限外ろ過 1	
ステップ 6: ウイルス不活化	[redacted] 添加
ステップ 7: [redacted] クロマトグラフィー	カラム樹脂：[redacted]
ステップ 8: [redacted] クロマトグラフィー	カラム樹脂：[redacted]
ステップ 9: [redacted] クロマトグラフィー	カラム樹脂：[redacted]
ステップ 10: ウイルス除去ろ過	ウイルス除去フィルター：[redacted] 又は同等品
ステップ 11: [redacted]	
ステップ 12: 処方化、[redacted]	

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（エフアネソクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）、Biogen Inc.）
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1.2	Structure	—	—	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1.3	General properties	—	—	評価資料

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	—	—	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.3	Control of materials	—	—	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	—	—	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	—	—	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	—	—	評価資料

3.2.S.3 特性
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	—	—	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	評価資料

1.12 添付資料一覧
efanesoctocog alfa

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.1	Specification	—	—	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.2	Analytical procedures	—	—	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	—	—	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.4	Batch analyses	—	—	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.5	Justification of specification	—	—	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.5	Reference standards or materials	—	—	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6	Container closure systems	—	—	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions	—	—	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	—	—	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7.3	Stability data	20[redacted]年[redacted]月	PPD Development Ireland Ltd	評価資料

3.2.P 製剤（オルツビーオ静注用、注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	—	—	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	Components of the drug product	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	Drug product	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing process development	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	Container closure system	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological attributes	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.2	Batch formula	—	—	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	—	—	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	—	—	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	—	—	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4.1	Specification(s)	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel excipients	—	—	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1	Specification(s)	—	—	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.2	Analytical procedures	—	—	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures	—	—	評価資料

1.12 添付資料一覧
efanesoctocog alfa

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.4	Batch analyses	—	—	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.5	Characterization of impurities	—	—	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	—	—	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.6	Reference standards or materials	—	—	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.7	Container closure system	—	—	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion	—	—	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	—	—	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.3	Stability data	20[redacted]年[redacted]月～継続中	PPD Development Ireland Ltd	評価資料

3.2.P 添付溶解液
3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	—	—	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	Components of the drug product	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	Drug product	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing process development	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	Container closure system	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological attributes	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.2	Batch formula	—	—	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	—	—	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	—	—	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	—	—	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4	Control of excipients	—	—	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1	Specification(s)	—	—	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.2	Analytical procedures	—	—	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures	—	—	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.4	Batch analyses	—	—	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.5	Characterization of impurities	—	—	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	—	—	評価資料

1.12 添付資料一覧
efanesoctocog alfa

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.6	Reference standards or materials	—	—	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.7	Container closure system	—	—	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion	—	—	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	—	—	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.3	Stability data	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料

3.2.A その他
3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.1	Facilities and equipment	—	—	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.2	Adventitious agents safety evaluation	—	—	評価資料

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	Study R-BV001-03: Evaluation of recombinant FVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) activity in one-stage clotting and chromogenic assays	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Study R-BV001-04: Thrombin generation, whole blood clotting and fibrin generation profiles of recombinant FVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001)	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Study R-BV001-07: Comparison of thrombin digestion kinetics of BIVV001 and BDD FVIII by SDS-PAGE	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Study R-BV001-10: Reversed-phase liquid chromatography analysis of thrombin digested recombinant FVIIIFc-XTEN-VWF (BIVV001)	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Study Rsch-[redacted]-043: Acute efficacy of BIIB073 in the tail clip bleeding model of hemophilia A mice	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted], 20[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	Study R-BV001-05: Prophylactic efficacy of BIVV001 in the hemophilia A mouse tail vein transection model	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted], 20[redacted] (Amendment)	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
該当資料なし

4.2.2.2 吸収
該当資料なし

4.2.2.3 分布
該当資料なし

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.7-1	Study R-BV001-01: Single dose pharmacokinetics studies of BIVV001 ([redacted]) in hemophilia A mice	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-2	Study R-BV001-02: Pharmacokinetic evaluation of BIVV001 ([redacted]) in hemA mice	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-3	Study Rsch-20[redacted]-044: Pharmacokinetics studies of BIIB073 in hemophilia A mice	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-4	Study R-BV001-11: The pharmacokinetic profile of recombinant FVIIIFc-VWF-XTEN is independent from endogenous VWF levels in the experimental mouse models	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted], USA [redacted], USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-5	Study R-BV001-14: Comparability pharmacokinetics study of three batches of BIVV001 (rFVIIIFc-VWF-XTEN) in hemophilia A mice: [redacted] ([redacted] pilot), [redacted] ([redacted] GMP), [redacted] ([redacted] GMP)	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	Bioverativ Waltham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.7-6	Study PD15-118 - BIIB073: An acute intravenous injection pharmacokinetic study in male Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] Canada	社内資料	評価資料
4.2.2.7-7	Study P073-16-03 - BIIB073: An in vivo assessment of pharmacokinetics following intravenous administration in male Cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted] ～ 20[redacted]	[redacted] Canada	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	Study P073-16-02 - BIIB073: A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of BIIB073 by Intravenous Injection in the Sprague-Dawley Rat with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Canada	社内資料	評価資料

4.2.3.2-2	Study P073-16-01 - BIIB073: A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of BIIB073 by Intravenous Injection in the Cynomolgus Monkey with a 21-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Canada	社内資料	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 In Vitro 試験
該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験
該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	Study P073-16-04 - In Vitro Evaluation of the Influence of BIIB073 on Human Whole Blood Hemolysis and Plasma Flocculation	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Canada	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Advate Canadian Product Monograph. Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM) 250, 500, 1000, 1500, 2000 and 3000 International Units (IU) per vial. Baxter Corporation. 2013 December 19.
4.3-2	ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant)] - Highlights of Prescribing Information (USPI). Baxter International Inc. 2014 April.
4.3-3	Assessment of abuse potential of drugs (Guidance for Industry). Center for drug evaluation and Research. U.S. Food and Drug Administration (FDA); January 2017.
4.3-4	Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. Br J Haematol. 2012;157:529-542.
4.3-5	Bi L, Lawler AM, Antonarakis SE, High KA, Gearhart JD, Kazazian HH. Targeted disruption of the mouse factor VIII gene produces a model of haemophilia A. Nat Genet. 1995;10(1):119-21.
4.3-6	BIVV001 Scientific advice. Procedure EMA/CHMP/SAWP/[redacted]/20[redacted]. European Medicines Agency (EMA). 20[redacted]:1-75.
4.3-7	Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. J Thromb Haemost. 2008; 6(8):1319-26.
4.3-8	Buyue Y, Liu T, Kulman JD, Toby GG, Kamphaus GD, Patarroyo-White S, et al. A single chain variant of factor VIII Fc fusion protein retains normal in vivo efficacy but exhibits altered in vitro activity. PLoS One. 2014;9(11):e113600.
4.3-9	Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). The Voice of the Patient: Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand Disease and Other Heritable Bleeding Disorders. FDA. 2016.
4.3-10	Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2014;12(4):488-96.
4.3-11	Dumont JA, Liu T, Low SC, Zhang X, Kamphaus G, Sakorafas P, et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. Blood. 2012;119(13):3024-30.
4.3-12	Dumont JA, Loveday KS, Light DR, Pierce GF, Jiang H. Evaluation of the toxicology and pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein in animals. Thromb Res. 2015;136(6):1266-72.
4.3-13	Eloctate Canadian Product Monograph. Biogen Canada Inc. 2016 July.
4.3-14	[redacted] FDA meeting summary: IND[redacted]. 20[redacted].
4.3-15	[redacted] 治験成分記号BIVV001. [redacted]相談議事録.薬機審長発第[redacted]号.令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.3-16	Fijnvandraat K, Berntorp E, ten Cate JW, et al. Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. Thromb Haemost. 1997;77(2):298-302.
4.3-17	Fuller JR, Knockenhauer KE, Leksa NC, Peters RT, Batchelor JD. Molecular determinants of the factor VIII/von Willebrand factor complex revealed by BIVV001 cryo-electron microscopy. Blood. 2021;137(21):2970-80.
4.3-18	Gentry PA. Comparative aspects of blood coagulation. Veterinary Journal (London, England: 1997). 2004;168(3):238-51.
4.3-19	Glantschnig H, Bauer A, Benamara K, Dockal M, Ehrlich V, Gritsch H, et al. Evaluation of Factor VIII Polysialylation: Identification of a Longer-Acting Experimental Therapy in Mice and Monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2019;371(1):95-105.

4.3-20	Gocke E, Albertini S, Brendler-Schwaab S, Müller L, Suter W, Würgler FE. Genotoxicity testing of biotechnology-derived products. Report of a GUM task force. Gesellschaft für Umweltmutationsforschung. Mutat Res. 1999;436(2):137-56.
4.3-21	Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, Seitz R, Srivastava A, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. J Thromb Haemost. 2013;11(5):988-9.
4.3-22	ICH 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」（2012年）
4.3-23	ICH S7Aガイドライン「安全性薬理試験ガイドライン」（2001年）
4.3-24	IND [redacted] FDA [redacted]. Email communication from [redacted] (US FDA) to [redacted] (Sanofi). 20[redacted].
4.3-25	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-71
4.3-26	Kitchen S, Kershaw G, Tiefenbacher S. Recombinant to modified factor VIII and factor IX - chromogenic and one-stage assays issues. Haemophilia. 2016;22 Suppl 5:72-7.
4.3-27	Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an International comparative laboratory field study. Haemophilia. 2016; 22(3):e192-9.
4.3-28	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015;126(9):1078-85.
4.3-29	Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. Protein Cell. 2018;9(1):15-32.
4.3-30	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.
4.3-31	Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
4.3-32	Mizoguchi Y, Matsuoka T, Mizuguchi H, Endoh T, Kamata R, Fukuda K, et al. Changes in blood parameters in New Zealand White rabbits during pregnancy. Lab Animals. 2010;44:33-39.
4.3-33	Ohishi T, Kitazawa T, Suzuki S, Nakamura D, Nishihara Y, Mochizuki M. Effects of pregnancy and lactation on warfarin-induced changes in blood coagulation-related parameters in rats. J Toxicol Sci. 2010;35:189-196.
4.3-34	Pan J, Liu T, Kim J-Y, Zhu D, Patel C, Cui Z-H, et al. Enhanced efficacy of recombinant FVIII in noncovalent complex with PEGylated liposome in hemophilia A mice. Blood. 2009;114(13):2802-11.
4.3-35	Papworth TA and Clubb SK. Clinical pathology in the female rat during the pre- and postnatal period. Comparative Haematol Interational. 1995;5:13-24.
4.3-36	Peters RT, Toby G, Lu Q, Liu T, Kulman JD, Low SC, et al. Biochemical and functional characterization of a recombinant monomeric factor VIII-Fc fusion protein. J Thromb Haemost. 2013;11(1):132-41.
4.3-37	Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. Blood. 2016;128(16):2007-16.
4.3-38	Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS. The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer? Front Immunol. 2019;10:1540.
4.3-39	ReFacto Summary of Basis for Approval - N° 98-0137. ReFacto® (Antihemophilic Factor Recombinant) by Pharmacia & Upjohn AB for Genetics Institute, Inc. 2000 April 05.
4.3-40	Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-25.
4.3-41	Schellenberger V, Wang C-W, 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.
4.3-42	Schiviz A, Hoebarth G, Wolfsegger M, Rossato P, Weber A, Gritsch H, et al. Pharmacokinetics of BAX 826, a polysialylated full-length rFVIII, in hemophilia a mice, rats, and cynomolgus monkeys. Blood. 2015;126(23):1073.

4.3-43	Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, 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.
4.3-44	Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2007;109(5):1146–55.
4.3-45	Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia. 2004;10(5):428–37.
4.3-46	Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(3):339-52.
4.3-47	Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2013;11(4):670-8.
4.3-48	[redacted] FDA meeting summary: IND[redacted]. 20[redacted].
4.3-49	Urasoko Y, He XJ, Ebata T, Kinoshita Y, Kobayashi J, Mochizuki M, et al. Changes in blood parameter and coagulation-related gene expression in pregnant rats. J Am Assoc Lab An Sci. 2009;48:272-278.
4.3-50	White GC, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. Thromb Haemost. 1997;77(4):660-7.
4.3-51	Zollner SB, Raquet E, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I, et al. Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2013;132(2):280-7.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Study 8306-942: Validation of a chromogenic method for determination of FVIII activity in human plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-2	Study 8374-746: Validation of an immunoassay for detection, confirmation, and titration of antibodies to BIVV001 in human sodium citrate plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-3	Study VAL-20[redacted]-001.001: Plasma derived FVIII one stage clot	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-4	Study VAL-20[redacted]-003.001: SAR442876 - Advate FVIII One Stage Clot	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-5	Study MVR-CT-20[redacted]-001.001: BCS XP FVIII (BIVV001) Chromogenic Assay using plasma Calibrator	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-6	Study 186548: Immunoassay validation report for the detection of anti-BIVV001 (D'D3 component) antibodies in human plasma (sodium citrate) by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-7	Study 186552: Immunoassay validation report for the detection of anti-BIVV001 (XTEN Component) antibodies in human plasma (sodium citrate) by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-8	Study VAL-20[redacted]-010.001: SAR442876 - FVIII One Stage Clot Nijmegen Validation	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-9	Study VAL-20[redacted]-010.002: BCS XP FVIII (BIVV001) Chromogenic Assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-10	Study VAL-20[redacted]-007.001: BCS XP FVIII (BIVV001) One Stage Clot Assay Validation	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-11	Study VAL-20[redacted]-008.002: BCS XP FVIII (BIVV001) One Stage Clot Assay Using Plasma Calibrator	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料
5.3.1.4-12	Study VAL-20[redacted]-002 v001: BCS XP FVIII Adynovate Ona Stage Clot validation	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	A Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A <242HA101>	2017/8/28 - 2018/11/12	有	評価資料
5.3.3.2-2	A Phase 1, Open-Label, Single-Site, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Repeat Doses of BIVV001 <242HA102>	2018/10/10 - 2019/4/12	有	評価資料
5.3.3.2-3	A Phase 1, Single-Site, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetics of efanesoctocog alfa (BIVV001), Standard Half-Life and Extended Half-Life FVIII after each Single Intravenous Injection in a Fixed Sequence, in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A <PKM17085>	2021/8/11 - 2021/11/24	無	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Adults with type 2N and 3 von Willebrand disease (VWD) <PKM16978>	2021/5 - 進行中 (date of interim data cut-off: 2022/1/24)	無	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	POH0731: Population Pharmacokinetic Analysis of BIVV001 using Pooled Data from Phase 1 and Phase 3 Studies in Patients with Hemophilia A	[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-2	POH0727: Population PK analysis of BIVV001 data	[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-3	PBM0083: Physiologically-based pharmacokinetic analysis to predict BIVV001 pharmacokinetics in pediatric patients with severe hemophilia A	[redacted]	無	評価資料

5.3.3.5-4	POH0989: Repeated time to event analysis of bleeding event data from EFC16293	[redacted]/20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-5	POH0886: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of Eloctate using pooled data from 3 studies in severe hemophilia adult and adolescent patients	20[redacted] - 20[redacted]	無	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A Phase 3 Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients >=12 Years of Age With Severe Hemophilia A <EFC16293>	2019/11/19 - 2022/2/3	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	A Phase 3 open-label, multicenter study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of intravenous recombinant coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN fusion protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in previously treated pediatric patients <12 years of age with severe hemophilia A <EFC16295>	2021/2/19 - 進行中 (date of interim data cut-off: 2022/1/24)	有	評価資料
5.3.5.2-2	A Phase 3 open-label, multicenter study of the long-term safety and efficacy of intravenous recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients with severe hemophilia A <LTS16294>	2021/2 - 進行中 (date of interim data cut-off: 2022/1/24)	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety (ISS)	—	—	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy (ISE)	—	—	—
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Immunogenicity (ISI)	—	—	—
5.3.5.3-4	SCS - SCE - SCP-SAP	—	—	—

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	2.7.4 Appendix	—	—	—

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Abrantes JA, Solms A, Garmann D, Nielsen EI, Jönsson S, Karlsson MO. Relationship between factor VIII activity, bleeds and individual characteristics in severe hemophilia A patients. Haematologica. 2020;105(5):1443-53.
5.4-2	Advate 250 IU powder and solvent for solution for injection, Summary of Product Characteristics (SmPC). [Internet]. Takeda Manufacturing Austria AG [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2021 Jul 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_en.pdf
5.4-3	Advate United States Prescribing Information (USPI). Baxalta US INC [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 May 24]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=80fa03d2-cd4c-4155-9b57-1396c4fa42da
5.4-4	Afstyla antihemophilic factor (recombinant), single chain-antihemophilic factor, human recombinant, United States Prescribing Information (USPI). CSL Behring Lengnau AG [Internet]. Revised 2021 Jun (cited 2022 Mar 21). Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=51f19873-a63f-4229-9477-5da4ecf31cde
5.4-5	Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, Menius D, Pavlova A, Oldenburg J, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. Blood. 2013;121(8):1446-54.
5.4-6	Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménes-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia. 2009;15(3):665-75.

5.4-7	Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with longterm indwelling central venous catheters. Lancet. 2009;374:159-69.
5.4-8	Batty P, Lillicrap D. Hemophilia gene therapy: Approaching the first licensed product. Hemasphere. 2021;5(3):1-8.
5.4-9	Björkman S, Carlsson M, Berntorp E. Pharmacokinetics of factor IX in patients with haemophilia B. Methodological aspects and physiological interpretation. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(4):325-32.
5.4-10	Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 2001;7(2):133-9.
5.4-11	Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood. 2012 Jan 12;119(2):612-8.
5.4-12	Björkman S, Ahlén V. Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX in adult patients with haemophilia B: implications for dosing in prophylaxis. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(6):969-77.
5.4-13	Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. J Thromb Haemost. 2008;6(8):1319-26.
5.4-14	Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van den Berg HM, Srivastava A. Subcommittee on factor VIII, factor IX, and rare coagulation disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.
5.4-15	Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
5.4-16	Carlsson M, Björkman S, Berntorp E. Multidose pharmacokinetics of factor IX: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 1998;4(2):83-8.
5.4-17	Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). The voice of the patient: hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand disease and other heritable bleeding disorders. FDA; 2016.
5.4-18	Cella D, Choi SW, Condon DM, Schalet B, Hays RD, Rothrock NE, et al. PROMIS® Adult Health Profiles: Efficient Short-Form Measures of Seven Health Domains. Value Health. 2019;22(5):537-44.
5.4-19	Chambost H. Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. Haemophilia. 2010;16(2):10-5.
5.4-20	Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2009;7(3):413-20.

5.4-21	Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia. 2011;17(1):2-10.
5.4-22	Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2014;12(4):488-96.
5.4-23	Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia. 2011;17:849-53.
5.4-24	Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2022;386(3):264-72. Epub 2022 Jan 7.
5.4-25	Dumont JA, Loveday KS, Light DR, Pierce GF, Jiang H. Evaluation of the toxicology and pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion proteins in animals. Thromb Res. 2015;136:1266-72.
5.4-26	EMA. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1. 2017:1-24.
5.4-27	EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2. 2018:1-23.
5.4-28	EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. 2011:1-23.
5.4-29	FDA, CDER/CBER. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry, May 2018; 44 p.
5.4-30	FDA, CDER/CBER. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products -Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. FDA guidance document FDA-2009-D-0539. 2019; 37 p.
5.4-31	FDA, CBER. Human Gene Therapy for Hemophilia.Guidance for Industry. January 2020; 17 p.
5.4-32	Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(2):223-30.
5.4-33	Fijnvandraat K, Berntorp E, ten Cate JW, Johnsson H, Peters M, Savidge G, et al. Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. Thromb Haemost. 1997;77(2):298-302.

5.4-34	Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. BMJ. 2012;344:e2707:1-5.
5.4-35	Furie B, Furie BC. Molecular basis of hemophilia. Semin Hematol. 1990;27(3):270-85.
5.4-36	George LA. Hemophilia gene therapy: ushering in a new treatment paradigm? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;1:226-33.
5.4-37	Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I and the Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. On behalf of Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 1998;79(4):872-5.
5.4-38	Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. Blood. 2012;119(12):2922-34.
5.4-39	Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genet. 2005;6(6):488-501.
5.4-40	Gray E, Kitchen S, Bowyer A, Chowdary P, Jenkins PV, Murphy P, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. Haemophilia. 2020;26(1):6-16.
5.4-41	Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011;9(4):700-10.
5.4-42	Harling K, Ueckert S, Hooker AC, Jonsson EN and Karlsson MO. Xpose and Perl speaks NONMEM (PsN) [Internet]. 2011. Available from: https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=1842
5.4-43	Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: A systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1055-68.
5.4-44	Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckerset EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. J Thromb Haemost. 2021;19:645-53.
5.4-45	Helmer RE, Alperin JB, Yunginger JW, Grant JA. Anaphylactic reactions following infusion of factor VIII in a patient with classic hemophilia. Am J Med. 1980;69:953-7.
5.4-46	Hemlibra (emicizumab). United States Prescribing Information. December 2021. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2483adba-fab6-4d1b-96c5-c195577ed071

5.4-47	Hermans C, Mancuso ME, Nolan B, Pasi KJ. Recombinant factor VIII Fc for the treatment of haemophilia A. Eur J Haematol. 2021;106(6):745-61.
5.4-48	Hermans C, Reding MT, Astermark J, Klamroth R, Mancuso ME. Clinical studies of extended-half-life recombinant FVIII products for prophylaxis in adults and children: A critical review from the physician's perspective. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;174:1-9.
5.4-49	Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. Haemophilia. 2006;12(5):518-25.
5.4-50	Howard M, McKinley D, Sanabria F, Ko RH, Nissen F. Evaluation of the safety of emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A (PwHA): An updated summary of thrombotic events and thrombotic microangiopathies. 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. Blood. 2021;138:3186-8.
5.4-51	Rind DM, Walton SM, Agboola F, Herron-Smith S, Quach D, Chapman R, et al. Valoctocogene roxaparvovec and emicizumab for hemophilia A: Effectiveness and value; Final Report [Internet]. Institute for Clinical and Economic Review, November 20, 2020. Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf
5.4-52	Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: A Delphi consensus statement. Haemophilia. 2017;23(3):e170-9.
5.4-53	Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffi D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: A meta-analytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-6.
5.4-54	Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:752-60.
5.4-55	Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. Brit J Haematology. 2012;157(6):653-63.
5.4-56	Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose-an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. Comput Methods Programs Biomed. 1999;58(1):51-64.
5.4-57	Kadar JG, Schuster J, Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. Haemophilia. 2007;13:104-5.
5.4-58	Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh. 1975;34(2):612.
5.4-59	Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. 2015;13(3):360-9.
5.4-60	Kempton CL. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature. Haemophilia. 2010;16:61-5.

5.4-61	Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. Eur J Haematol. 2012;88(4):329-35.
5.4-62	Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies. Semin Thromb Hemost. 2017;43(3):331-7.
5.4-63	Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-27.
5.4-64	Kogenate United States Prescribing Information (USPI). Bayer HealthCare LLC [Internet]. 2019 Dec [Cited 2022 May 24]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01c6292d-b670-415b-9d8e-7df92c0adc0f
5.4-65	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015;126(9):1078-85.
5.4-66	Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):184-92.
5.4-67	Lakshmanadoss U, Balakrishnan E, DiSalle MR. Sucrose nephropathy following IV immuno-globulin. J Basic Clin Pharm. 2010;1(2):125-7.
5.4-68	Lejniece S, Martin-Salces M, Matytsina I, Korsholm L, Santagostino E. Safety of turoctocog alfa for prevention and treatment of bleeds in patients with severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 trial [Abstract]. Haemophilia. 2017;23(2):P163 (1 p).
5.4-69	Lenting PJ, Muczynski V, Aymé G, Denis CV, Christophe OD. Von Willebrand factor interaction with FVIII: development of long acting FVIII therapies. Blood. 2016;128:SCI-8.
5.4-70	Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020;4:2111-8.
5.4-71	Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)--a Perl module for NONMEM related programming. Comput Methods Programs Biomed. 2004;75(2):85-94.
5.4-72	Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit-A collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. Comput Methods Programs Biomed. 2005;79:241-57.
5.4-73	Ling J, Zhou H, Jiao Q, Davis HM. Interspecies scaling of therapeutic monoclonal antibodies: initial look. J Clin Pharmacol. 2009;49(12):1382-402.
5.4-74	Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmstrom M, van Gorkom BL, Leebeek FWG, et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. J Thromb Haemost. 2017;15(6):1115-22.

5.4-75	von Mackensen S, Scalone L, Ravera S, Mantovani LG, Gringeri A. Assessment of health-related quality of life in patients with haemophilia with the newly developed haemophilia-specific instrument Haem-A-Qol. Value Health. 2005b;8(6):A127.
5.4-76	von Mackensen SV, Gringeri A. Quality of life in hemophilia. In: Preedy V.R., Watson R.R. (eds) Handbook of disease burdens and quality of life measures. Springer, New York, NY. 2010;1895-920.
5.4-77	von Mackensen S, Eldar-Lissai A, Auguste P, Krishnan S, von Maltzahn R, Yu R, et al. Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. Haemophilia. 2017;23(3):383-91.
5.4-78	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.
5.4-79	Mahlangu J, Kuliczkowski K, Abdul Karim F, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-7.
5.4-80	Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.
5.4-81	Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC; Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. Blood. 2017;129(17):2368-74.
5.4-82	Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
5.4-83	Marlar RA, Strandberg K, Shima M, Adcock DM. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. Eur J Haematol. 2020;104(1):3-14.
5.4-84	MASAC. Recommendation on the use and management of emicizumab-KXWH (Hemlibra) for hemophilia A with and without inhibitors. 2022. Hemophilia Foundation; New York, NY; 11 p. Available from: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/268_Emicizumab.pdf
5.4-85	MASAC. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. 2022. Available from: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/272_Treatment.pdf
5.4-86	Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM; US Hemophilia Treatment Center Network. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. Blood. 2016;127(24):3073-81.
5.4-87	Mazza G, O'Hara J, Carroll L, Camp C, Stentoft Hoxer C, Wilkinson L. The impact of haemophilia complications on health-related quality of life for adults with severe haemophilia. Value in Health. 2016;19:A593.
5.4-88	Montalvao SAL, Tucunduva AC, Siqueira LH, Sambo ALA, Medina SS, Ozelo MC. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. Haemophilia. 2015;21:e281-5.

5.4-89	Neugebauer B, Drai C, Haase M, Hilger A, Keller-Stanislawski B, Laitinen-Parkkonen P, et al. Factor VIII products and inhibitor development: concepts for revision of European regulatory guidelines. Haemophilia. 2008;14(1):142-4.
5.4-90	Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992;232(1):25-32.
5.4-91	Nuwiq United States Package insert. Octapharma Stockholm, Sweden [Internet]. Revised 2020 Sep. (cited 2022 Jun 2); Available from: https://www.nuwiqusa.com/wp-content/uploads/2021/01/NUWIQ-PI.pdf
5.4-92	Nuwiq United States Prescribing Information (USPI). Octapharma USA Inc. [Internet]. 2021 Jun (cited 2022 Mar 21); Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6cb51f8-3acd-412c-93ec-41a8017dff3e
5.4-93	Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
5.4-94	Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 306700. [Internet]. Date last edited: 2022 March 31 (cited 2022 Jun 7); Available from: https://www.omim.org/entry/306700
5.4-95	Peyvandi F, Ettingshausen C. E, Goudemand J, Jimenez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. Haemophilia. 2017;23(1):4-13.
5.4-96	Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. Blood. 2016;128(16):2007-16.
5.4-97	Pollmann H, Richter H, Ringkam H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. Eur J Pediatr. 1999;158 (3):S166-70.
5.4-98	Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). Haemophilia. 2012;18(5):699-707.
5.4-99	Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. Acta Med Scand Suppl. 1962;171(S379):111-90.
5.4-100	Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. Haemophilia. 2009;15(4):869-80.
5.4-101	Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: Insights from two clinical trials on turoctocog alfa. Haemophilia. 2014;20(4):527-34.
5.4-102	Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklido Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia. 2016;22(5):706-12.

5.4-103	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.
5.4-104	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.
5.4-105	Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, Collins PW, Hay CR, Schroth P, et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma-and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. Expert Opin Biol Ther. 2009;9(3):273-83.
5.4-106	Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2044-53.
5.4-107	Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, Buckwalter C, Yang L, Bray G, et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. Transfusion. 1996;36(4):358-61.
5.4-108	Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18(4):1-12.
5.4-109	Skinner MW, Nugent D, Wilton P, O'Mahony B, Dolan G, O'Hara J, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. Haemophilia. 2020;26(1):17-24.
5.4-110	Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, Chebon S, Jiménez-Yuste V, Callaghan MU, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021;27(5):854-65.
5.4-111	Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni BA, Konkle MA, Mazepa MA, US Hemophilia Treatment Center Network. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. Blood Adv. 2018;2:2136-44.
5.4-112	Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, Le B, Buckner TW. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2020;26(3):487-93.
5.4-113	Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(6):1-158.
5.4-114	Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. Haemophilia. 2003;9(5):555-66.
5.4-115	St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12690. Erratum in: Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(3):e12713.
5.4-116	Tagalakis V, Kahn SR, Libman M, Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: A critical review. Am J Med. 2002;113(2):146-51.

5.4-117	Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. RAHF PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia. 2004;10(5):428-37.
5.4-118	Thorat T, Neumann PJ, Chambers JD. Hemophilia burden of disease: A systematic review of the cost-utility literature for hemophilia. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(7):632-42.
5.4-119	Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2013;11(4):670-8.
5.4-120	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. UKHCDO Annual Report 2020 and Bleeding Disorder Statistics for the Financial Year 2019/2020: a report from the UK National Haemophila Database. Manchester, UK: UKHCDO [Internet]. February 2021 [cited 2021 Aug 05]. Available from: http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2021/03/UKHCDO-Annual-Report-2020-2019-20-Data_FINAL.pdf
5.4-121	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012;10(3):359-67.
5.4-122	Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. Haemophilia. 2016;22:514-20.
5.4-123	Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost. 1995;73(2):247-51.
5.4-124	Verbruggen B. Diagnosis and quantification of factor VIII inhibitors. Haemophilia. 2010;16(102):20-4.
5.4-125	Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. Blood Adv. 2020;4:2451-9.
5.4-126	World Federation of Hemophilia (WFH). World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2020. [Online]. Montreal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2021 Oct [cited 2022 Jan 28]; Available from: https://wfh.org/wp-content/uploads/2022/01/Annual-global-survey-pdf-2045.pdf
5.4-127	White GC, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. Thromb Haemost. 1997;77(4):660-7.
5.4-128	Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. Br J Haematol. 2011;152(2):211-6.
5.4-129	Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia. 2015;21(5):578-84.
5.4-130	Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. Haemophilia. 2016;22(6):866-72.

5.4-131	Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost. 2013 Sep;11(9):1655-62.
5.4-132	Xyntha Solofuse (antihemophilic factor- recombinant kit) United States Prescribing Information (USPI). Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC [Internet]. 2021 Mar (accessed on 2022 Mar 21); Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=25ea1c3c-14a2-ef11-302e-012bd683924f

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.P.4.2 Analytical procedures
3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures
3.2.P.4.4 Justification of specifications
3.2.A.3 Excipients
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名	
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験 （In Vitro 試験、In Vivo試験）
4.2.3.4.1	がん原性試験　長期がん原性試験
4.2.3.4.2	がん原性試験　短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	がん原性試験　その他の試験
4.2.3.5.1	生殖発生毒性試験　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	生殖発生毒性試験　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	生殖発生毒性試験　新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	その他の毒性試験　抗原性試験
4.2.3.7.2	その他の毒性試験　免疫毒性試験
4.2.3.7.3	その他の毒性試験　毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	その他の毒性試験　依存性試験
4.2.3.7.5	その他の毒性試験　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	その他の毒性試験　不純物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書