サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 83

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表 目 次 6

図 目 次 7

略号と用語の定義 8

1　　製品開発の根拠 10

1.1　　目標適応症 10

1.2　　背景及び根拠 10

1.2.1　　血友病 A 10

1.2.2　　血友病 A の現在の治療法 11

1.2.2.1　　重症血友病の標準治療である定期補充療法 11

1.2.2.2　　血友病 A を対象として開発中の遺伝子治療 12

1.2.3　　血友病 A に対する新規 FVIII 補充療法開発の根拠 12

1.2.3.1　　高い FVIII 活性の維持 12

1.2.3.2　　FVIII 定期補充療法の治療負担軽減 13

1.2.3.3　　血友病治療の最終的な目標 14

1.2.4　　BIVV001 の薬理学的分類及び作用機序 14

1.2.5　　臨床開発計画 15

1.2.6　　規制当局との対面助言等の経緯 20

2　　生物薬剤学に関する概括評価 21

3　　臨床薬理に関する概括評価 22

3.1　　薬物動態 22

3.1.1　　薬物動態プロファイル 22

3.1.1.1　　EFC16293 試験（第 3 相試験、完了） 23

3.1.1.2　　EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中） 23

3.1.2 分布、代謝及び消失 23
3.1.3 薬物動態に変動をもたらす要因 25
3.1.3.1 年齢及び体重 25
3.1.3.2 人種 26
3.1.3.3 その他の内因性要因 27
3.2 免疫原性 27
3.2.1 FVIII に対するインヒビターの発生 27
3.2.2 抗 BIVV001 抗体 27
3.3 薬物動態／薬力学の関係 27
3.4 推奨投与法の評価 28
3.4.1 定期補充療法 28
3.4.2 出血時補充療法及び出血エピソードの治療 29
3.4.3 周術期の管理 30
3.4.4 投与速度 30
3.5 薬物動態及び薬力学（及び用量選択）の結論 31
4 有効性の概括評価 33
4.1 試験デザイン及び試験方法 33
4.2 全地域への臨床試験プログラムの適用性 35
4.3 有効性の結果 35
4.3.1 主要解析 38
4.3.1.1 年間出血率 38
4.3.2 感度分析及び補足的解析 38
4.3.3 副次評価項目の解析 39
4.3.3.1 定期補充療法の有効性 40
4.3.3.2 出血コントロールに対する効果 43
4.3.3.3 周術期の管理 44
4.3.3.4 高く維持された FVIII 活性が臨床転帰に及ぼす影響 45
4.3.4 探索的評価項目の解析 46
4.3.4.1 治験終了時インタビュー 46
4.4 部分集団及び特別な状況下における有効性 47

4.4.1 人口統計学及び疾患 47
4.4.2 薬物相互作用 47
4.4.3 日本人被験者における有効性 47
4.5 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 49
4.6 有効性に関する考察及び結論 49
5 安全性の概括評価 52
5.1 緒言 52
5.2 試験対象集団の定義 52
5.3 試験における曝露状況 53
5.4 臨床試験における有害事象 53
5.4.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了） 53
5.4.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中） 55
5.4.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中） 55
5.5 死亡 56
5.6 重篤な有害事象 56
5.6.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了） 56
5.6.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中） 56
5.6.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中） 56
5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 57
5.8 特に注目すべき特有の有害事象 57
5.8.1 FVIII に対するインヒビターの発生 57
5.8.2 アレルギー反応又はアナフィラキシー 57
5.8.3 塞栓性及び血栓性事象 57
5.9 大手術／リハビリテーション期間での有害事象 58
5.10 Efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象 58
5.10.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了） 58
5.11 臨床検査値の評価 59

5.11.1 FVIII に対するインヒビターの発生 59
5.11.2 血液学的検査、血液生化学的検査及びフォンヴィレブランド因子パネル検査 59
5.12 部分集団及び特別な状況下における安全性 59
5.12.1 人口統計学及び疾患 59
5.12.2 薬物相互作用 60
5.12.3 日本人被験者における安全性 60
5.13 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 60
5.14 過量投与 61
5.15 依存性又は薬物乱用 61
5.16 反跳現象 61
5.17 市販後の使用経験 61
5.18 安全性に関する考察及び結論 61
6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
6.1 治療の背景 63
6.1.1 疾患又は症状 63
6.1.2 現行の治療 63
6.1.3 主要な臨床試験 64
6.2 ベネフィット 65
6.3 リスク 66
6.3.1 潜在的リスク 66
6.3.1.1 FVIII 補充療法のクラス効果 66
6.3.1.2 FVIII 補充療法の追加考慮事項 67
6.4 ベネフィット・リスク評価 68
6.4.1 定性的なベネフィットーリスク評価 68
7 参考文献 77
8 補遺 83

表 目 次

表 1 - Summary of clinical studies supporting BIVV001 registration 17

表 2 - Pharmacokinetic parameters for baseline-corrected FVIII activity at steady state by age based on OSC assay 25

表 3 - Pharmacokinetic parameters for baseline-corrected FVIII activity following a single dose of BIVV001 by age based on OSC assay 26

表 4 - POH0731: Simulated FVIII activity for 50 IU/kg once-weekly regimen at steady state 29

表 5 - BIVV001 weight based vial and injection rate recommendations 31

表 6 - EFC16293 試験の Arm A における階層的検定手順 35

表 7 - EFC16293 - Results of the primary and secondary efficacy endpoints analyzed as part of the hierarchical testing procedure demonstrating efficacy of BIVV001 37

表 8 - 出血時補充療法及び出血エピソードのコントロールのための投与方法 44

表 9 - 周術期管理のための投与方法 45

表 10 - Overview summary of treatment-emergent adverse events in Study EFC16293 - Safety analysis set54

表 11 - Adverse drug reactions in Study EFC16293 58

表 12 - 米国における FDA ベネフィットリスク・フレームワーク 70

図　目　次

図 1 - PKM17085 - Mean baseline-corrected factor VIII activity-time profiles following a single 50 IU/kg dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 in participants with severe hemophilia A (semi-logarithmic scale) 24

図 2 - EFC16293 - Forest plot of annualized bleeding rates and 95% CI by subgroup analysis - Full analysis 39

図 3 - Value tree of BIVV001 benefit-risk evaluation in adult, adolescent, and pediatric patients 69

略号と用語の定義

AAV:	adeno-associated virus／アデノ随伴ウイルス
ABR:	annualized bleeding rate／年間出血率
ADA:	anti-BIVV001 antibody／抗 BIVV001 抗体
ADR:	adverse drug reaction／efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
AJBR:	annualized joint bleeding rate／年間関節出血率
aPCC:	activated prothrombin complex concentrate／濃縮活性化プロトロンビン複合体
aPTT:	activated partial thromboplastin time／活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC:	area under the activity-time curve／活性－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$:	area under the activity-time curve from hour 0 over the dosing interval／0 時間から投与間隔の活性－時間曲線下面積
BMI:	body mass index／体格指数
BU:	Bethesda Unit／ベセスダ単位
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum activity／最高活性値
C_{maxss}:	maximum FVIII activity at steady state／定常状態での最高活性値
C_{trough}:	trough activity／トラフ活性値
ED:	exposure day／曝露日数
EHL:	extended half-life／半減期延長型
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
FAS:	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
Fc:	fragment crystallizable／結晶化可能フラグメント
FcRn:	neonatal Fc receptor／胎児型 Fc 受容体
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
FVIII:	coagulation factor VIII／血液凝固第 VIII 因子
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
Haem-A-QoL:	hemophilia-specific health-related quality of life questionale for adults／17 歳以上の血友病患者向けの Haem-A-QoL 質問票
HJHS:	Hemophilia Joint Health Score／血友病関節健康スコア
ICH:	intracranial hemorrhage／頭蓋内出血
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
IND:	investigational new drug／新薬臨床試験
IR:	incremental recovery／回収率
ISI:	integrated summary of immunogenicity
IV:	intravenous／静脈内
MASAC:	Medical and Scientific Advisory Committee／医学科学諮問委員会

MWGC:	meaningful within group change
NCA:	noncompartmental analysis／ノンコンパートメント解析
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PPS:	Per-protocol Set／治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRO:	patient-reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
Q1:	first quartile／第一四分位数
Q3:	third quartile／第三四分位数
QoL:	quality of life／生活の質
rFVIII:	recombinant FVIII／遺伝子組換え第 VIII 因子
RTTE:	repeated time to event
SD:	standard deviation／標準偏差
SHL:	standard half-life／半減期標準型
SOC:	system organ class／器官別大分類
TEAE:	treatment-emergent adverse event
TEAESI:	treatment-emergent adverse event of special interest／特に注目すべき特有の TEAE
TESAE:	treatment-emergent serious adverse event
V_{ss}:	volume of distribution at steady state／定常状態の分布容積
VWF:	von Willebrand factor／フォンヴィレブランド因子
WFH:	World Federation of Hemophilia／世界血友病連盟
WHO:	World Health Organization／世界保健機関
XTEN:	unstructured hydrophilic polypeptide(s), composed of repeating motifs of 6 natural amino acids (G, A, P, E, S, T)／6 種類の天然アミノ酸（G、A、P、E、S、T）からなるモチーフの反復配列で構成される非構造親水性ポリペプチド

1　製品開発の根拠

1.1　目標適応症

Efanesoctocog alfa（開発コード：BIVV001）は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc-フォンヴィレブランド因子-XTEN（rFVIIIFc-VWF-XTEN）の融合タンパク質で、新しいクラスの最初の血液凝固第 VIII 因子（FVIII）補充療法薬である。Efanesoctocog alfa は成人及び小児の血友病 A（先天性 FVIII 欠乏症）を対象に週 1 回の投与間隔期間を通して FVIII 活性を高く維持する治療薬として開発されている。Efanesoctocog alfa は、血友病 A の患者にこれまでにないレベルの出血予防効果と、血液凝固第 VIII 因子補充療法の負担軽減に加えて、生活の質（QoL）の改善などの更なる臨床的なベネフィットをもたらすことが期待される。

Efanesoctocog alfa は血友病 A の成人及び小児における以下の治療を目的とする：

- 出血エピソードの頻度を減らすための定期補充療法
- 出血エピソードに対する出血時補充療法及び出血エピソードのコントロール
- 出血の周術期管理

なお、簡潔に記載するために、本モジュール、他の臨床モジュール及び治験総括報告書では efanesoctocog alfa を BIVV001 と表記する。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　血友病 A

血友病 A は主に男性に発症する X 染色体連鎖性出血性疾患であり、外傷による生命を脅かす出血、並びに軟組織及び関節の自然出血の再発をもたらす、FVIII の機能的欠損を特徴とする(1)。これは、*F8* 遺伝子のミスセンス変異又はナンセンス変異、遺伝子欠失、逆位、スプライス部位変異などにより生じる(2)(3)。全世界の血友病 A の有病率は男性 100,000 人当たり 17.1 人と推定されており(4)、全世界の発症率は男子出生数約 5,000 人に 1 人である(5)。現在、米国の血友病男性患者数は 30,000～33,000 人と推定されている(6)。血友病 A の患者数は世界中で均等に分布していると考えられる(7)(8)。世界血友病連盟（WFH）によると、血友病 A と診断された患者数はおよそ 165,000 人とされるが、発展途上国の血友病患者の大半（75%超）は未診断のままである(7)(8)。本疾患の重症度は血漿中で測定される内因性 FVIII 活性により特徴付けられる。内因性 FVIII 活性が 1 IU/dL 未満（1%未満）の重症血友病 A は、血友病 A 症例全体の約 30%～50%を占める(4)(8)(9)。

重症血友病は生涯にわたる疾患であり、根治療法はない。重症血友病 A の患者は、自然出血又は軽度の外傷性出血の後、大関節内、軟部組織内、及び筋肉内に出血エピソードを頻回に発現する。繰り

返される出血により、関節内出血に起因する血友病性関節症など、衰弱性の長期合併症が引き起こされる。頭蓋内出血は機能不全及び死亡に至ることがあり、血友病患者の出血による死亡の主な原因となっている(10)(11)。重症血友病患者にとって、身体的及び心理社会的な健康状態並びに QoL に対する著しい影響があり、経済的に大きな負担となっていることが報告されている(12)(13)。さらに、治療選択肢の大幅な進歩にもかかわらず、血友病 A 患者では一般集団と比較して平均寿命が短い(4)。

1.2.2 血友病 A の現在の治療法

最新の WFH Guidelines for the Management of Hemophilia や国内外の多くの血友病団体の推奨事項によると、全ての重症血友病 A 患者に対する標準治療は定期補充療法である。これは出血予防のための FVIII 製剤の定期補充療法又は非因子製剤の定期投与であり、再発性の関節内出血及び筋肉内出血による筋骨格合併症の発症を予防するために、生後早期に開始することが推奨されている(14)。一時的な FVIII 補充療法（出血が起きた際の治療のことで、出血時補充療法とも呼ばれる）は、頻繁で再発する出血及び関連する合併症の自然経過を変えるものではないため、血友病の管理のための長期のオプションと考えるべきではない(14)。

1.2.2.1 重症血友病の標準治療である定期補充療法

1.2.2.1.1 FVIII 補充製剤

半減期標準型（SHL）FVIII 製剤及び半減期延長型（EHL）FVIII 製剤などの FVIII 補充製剤での定期補充療法の用法・用量は、この 10 年の間に重症血友病 A の標準治療となった(14)。重症血友病 A の患者に比べて中等症血友病 A の患者（内因性 FVIII 活性が 1%～5%）では出血の表現型がより軽度で関節の健康状態も優れているとの観察結果(15)が得られて以降、FVIII 活性のトラフ値 1%を目標に FVIII 製剤を定期的に投与する定期補充療法により、ヒストリカルデータと比べて著しい出血頻度の減少及び関節症の進行の鈍化が実証された。これらの知見は、FVIII の定期補充療法と出血時補充療法を比較したその後の大規模コホート研究(16)及びランダム化臨床試験(17)(18)(19)により確認された。出血時補充療法を受ける重症血友病 A 患者では 1 年間に 20 回～40 回を上回る出血エピソードが起こると推定されている(20)(21)。一方、定期補充療法では、年間出血率（ABR）の中央値が 10 回未満から 1 回と報告された(20)(21)(22)(23)(24)(25)。その結果、FVIII 活性のトラフ値 1%以上を目標とする定期補充療法の用法・用量が世界的に重症血友病の推奨療法として採用された(26)(27)(14)。

FVIII に対するインヒビターの発生(28)、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー(29)などの FVIII 補充製剤の安全性プロファイルは十分確立している。また、血栓性事象にリスク因子を有する患者における重篤な血管血栓症が報告されている(30)(31)。

1.2.2.1.2 非血液凝固因子補充療法

現在、皮下投与製剤である emicizumab（Hemlibra）は、唯一の非血液凝固因子補充療法であり、インヒビターの有無を問わず、血友病 A 患者に定期的な投与をする製剤として承認されている。Emicizumab

は、活性化血液凝固第 IX 因子と第 X 因子を架橋して欠損した FVIII 機能を模倣し、トロンビン生成を促進する二重特異性モノクローナル抗体である。この非血液凝固因子製剤の作用機序は FVIII の作用機序とは基本的に異なるので、emicizumab の止血能を FVIII 等価活性の観点から比較することは困難である(32)。しかし、現時点で得られている動物モデル及び臨床データを考慮すると、emicizumab の FVIII 等価活性は 10%～20%と推定されている(32)(33)。Emicizumab は急性出血エピソード及び周術期管理の治療としては承認されておらず、予防としての使用に限られる。Emicizumab の定期投与を受けている患者では、このような状況を管理するために FVIII 補充療法又はバイパス製剤の使用が更に必要である。

Emicizumabのリスクには､FVIIIに対するインヒビターを有し濃縮活性化プロトロンビン複合体（aPCC）に同時曝露された患者における血栓症及び血栓性微小血管症(34)などがある。血栓症の事象は、aPCC の同時曝露がなく、emicizumab の定期補充療法投与を受けているリスク因子を有する患者においても報告されている(35)。

Emicizumab は、FVIII 補充療法と比較した関節疾患防止効果だけでなく、長期の安全性もいまだ確立されていない点に留意すべきである(36)。

1.2.2.2 血友病 A を対象として開発中の遺伝子治療

血友病 A を対象としたアデノ随伴ウイルス（AAV）遺伝子治療の試験が進行中である(37)。遺伝子治療には､1回の投与で持続的な血液凝固因子活性及び出血イベントの防止をもたらす可能性がある。予備的な結果では有効であると示唆されているが、経時的な FVIII 活性及び出血予防の予測性及び永続性に疑問が残り、今後、他の遺伝子治療の適格性に影響する可能性がある。血友病 A の AAV 遺伝子治療は肝臓を標的とするため、肝毒性のリスクがあり、コルチコステロイドの併用が必要である。最後に、AAV 血清型に対し既に抗体を有している患者、肝炎や肝疾患の既往歴を有する患者、18 歳未満の小児患者及び HIV 感染を含む免疫不全疾患を有している患者など、一部の集団では将来性のある遺伝子治療に不適格なままである可能性がある(38)。

1.2.3 血友病 A に対する新規 FVIII 補充療法開発の根拠

FVIII 定期補充療法の導入及び実施以降、臨床転帰は改善されたものの、（1）出血予防を改善するため及び関節障害に対するより大きな保護を得るために、投与間隔期間を通して FVIII 活性を高く維持する、並びに（2）FVIII 定期補充療法の治療負担を軽減するなど、重症血友病 A の患者にはいくつかのアンメットニーズが残っている。

1.2.3.1 高い FVIII 活性の維持

一般的に採用されてきた目標とする 1～3%の FVIII トラフ活性では全ての出血及び出血エピソードの結果である病的状態から患者を守るのに不十分であることを示す多くのエビデンスがある。定期補充療法の使用は明らかに出血エピソード数を減らしたが、患者には出血、特に関節内の出血が発現し続けている(18)。受け入れがたいほど高頻度の関節出血（6 か月で 5 回以上）が、35%～49%の患者か

ら依然として報告されている(39)。定期補充療法を受けている患者にとって、関節出血エピソードの再発は、出血時補充療法を受ける患者に比べると頻度は低く、関節障害の発症は遅延するものの、生涯にわたって進行性の関節障害を引き起こす(40)(41)。

Manco-Johnson らは、近年、出血頻度及び関節健康転帰に関して、米国における定期補充療法の使用を評価した(18)。若年齢で定期補充療法を開始したにもかかわらず、磁気共鳴画像で明らかなように、小児患者は依然として関節障害を発症する(42)。定期補充療法の早期の開始は関節の転帰に大きな影響を与える(40)。Joint Outcome Study Continuation の結果(43)によれば、2.5 歳までの定期補充療法の開始が、重症血友病 A の患者の関節を守るのに重要である。しかし、2.5 歳までに定期補充療法を開始した場合、6 歳以降に開始した場合に比べて、成人初期での関節の転帰は良好であるものの(43)、臨床的に明らかな関節出血がないにもかかわらず､関節障害が起きていることが認められている(42)。早期に定期補充療法を開始した小児が、関節障害なく青年期に達する割合は非常に少なく、若年齢で定期補充療法を開始しても青年期には依然として35%の患者で重度の(骨軟骨の)障害を発症した(43)。定期補充療法を受けている患者では、関節出血の頻度が比較的低いにもかかわらず関節障害が持続的に進行し、現行の FVIII 定期補充療法が全ての出血及び出血エピソードの結果として生じる関節障害を防ぐには不十分であることを示唆している。このことは血友病 A の患者集団の臨床的なアンメットニーズを表している。

重症血友病 A の患者において、FVIII 活性を高く維持することは、関節出血の頻度を低下させ、長期にわたる病的状態を改善する可能性がある。このことは､軽症 (5 IU/dL 超) 及び中等症 (1～5 IU/dL) の血友病患者において、より高い内因性 FVIII 活性が本質的に関節出血の発症を防ぐという観察結果(44)によって裏付けられている。また、重症血友病 A の患者を対象に、EHL FVIII 定期補充療法を用いて異なる目標 FVIII トラフ活性での有効性及び安全性を比較した最近の試験では、高い目標トラフ活性（8～12 IU/dL）と低い目標トラフ活性（1～3 IU/dL）の定期補充療法の間の出血率を評価した。その結果、安全性プロファイルは両群で類似していたが、出血が見られなかった患者の割合は低トラフ値群（40%）に比べ高トラフ値群（67%）でより高い傾向が明らかとなった(45)。さらに、別の試験では､維持されている目標トラフ値 (1 IU/dL 以上) とは無関係に､週ごとに FVIII 活性が 20～30 IU/dL を上回っている時間の割合が増加するにつれて、ABR が減少することが示された(46)。

1.2.3.2 FVIII 定期補充療法の治療負担軽減

FVIIIの定期補充療法は出血エピソードのリスクを著しく低減し､臨床転帰を大いに改善するものの、治療の負担は依然としてかなり大きい。SHL FVIII 製剤は、いずれも薬物動態（PK）の特性は類似しており、成人における半減期は 10～12 時間で、定期補充療法で 1%以上のトラフ値を維持するには頻回投与（週に 3～4 回）が必要となる(20)(47)(25)(48)。現行の EHL FVIII 製剤は、SHL FVIII 製剤に比べ、半減期がやや改善（1.4～1.6 倍）していることが示されている。遺伝子組換え FVIII-Fc 融合タンパク質である Eloctate/Elocta（efmoroctocog alfa、以下、Eloctate）は、半減期がより長い（成人で約 19 時間）ため、目標トラフ値を満たすために 3～5 日ごとのより頻度の低い投与が可能である。他の EHL FVIII 製剤（glyco-PEGylated FVIII［Esperoct］、Cys variant-PEGylated FVIII［Jivi］及び amino

group-PEGylated FVIII［Adynovi/Adynovate、以下、Adynovi］）も、成人における半減期は 14～19 時間と類似しており、投与間隔も類似している(49)(50)(51)。

血液凝固因子の定期補充療法について WFH Guidelines for the Management of Hemophilia(14)で推奨されるように、現存の EHL FVIII 製剤を使用しても、目標トラフ値を維持するために 3～5 日に 1 回投与する必要がある。EHL FVIII 製剤は SHL FVIII 製剤に比べ、週あたりの投与回数の低減し、いくらか高くより保護的なトラフ値が達成できることにより治療の負担を軽減したが、定期補充療法の負担は大きいままで、出血は依然として発生する。既存の製剤に残るかなりの治療負担は、重症血友病 A の患者における治療遵守が理想より低いままである理由を明らかにするかもしれない(51)。一方で、定期補充療法に対する高い遵守率が、関節の健康状態を改善し、標的関節を減らし、身体活動レベルを上昇させることが示されている(52)。

1.2.3.3 血友病治療の最終的な目標

血友病治療の最終的な目標は、機能的な治癒又は健康の公平性を得ることである(53)。これまで受入れられていた FVIII 活性を 1%超に維持するという保守的な目標を超え、定期補充療法の目標を患者の出血の表現型及び身体活動レベルと調和させた、血友病患者のニーズとライフスタイルに基づいた血友病治療の枠組みを再定義する必要性が医療提供者、患者及び血友病コミュニティーの間で次第に認識されるようになっている(54)。

出血性疾患に関する「Voice of the Patient」報告によると、患者及び介護者は現行の EHL 製剤での投与回数低減を評価しているが、「安全、有効、高力価、安価で、長時間作用し、投与が容易な製剤」を現在も求めている(55)。関節の転帰に対する意識の高まりと血友病治療の発展の下、FVIII 活性をより高く維持することも、WFH からの最近の勧告の中で支持されている(14)。

要約すると、現在承認されている FVIII 製剤は、延長した投与間隔期間を通して FVIII 活性を高く維持することができない。一方、新しいクラスの EHL FVIII 補充療法は、週 1 回の投与で FVIII 活性を高く維持し、確立された医療ニーズに応え、既存の治療法を上回る大きなベネフィットをもたらすことができる(56)。

1.2.4 BIVV001 の薬理学的分類及び作用機序

BIVV001 は、単鎖 B ドメイン除去ヒト FVIII、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の結晶化可能フラグメント（Fc）ドメイン、ヒトフォンヴィレブランド因子（VWF）の FVIII 結合 D′D3 ドメイン及び 2 つの XTEN で構成されている。XTEN は天然アミノ酸のみで構成される非構造性ポリペプチドである。VWF の D′D3 ドメインは FVIII と相互作用する領域である。VWF の D′D3 ドメインを rFVIII-Fc 融合タンパク質に付加することで、FVIII の保護と安定化をもたらし、さらには FVIII と内因性 VWF の相互作用を防ぐため、VWF による FVIII の半減期の上限に影響されない。BIVV001 の IgG1 の Fc 領域は胎児型 Fc 受容体（FcRn）に結合する。FcRn を介したリサイクル経路は、もともと生体に存在する経路で、免疫グロブリンを循環血中にリサイクルさせることにより、リソソームによる免疫グロブリンの分解を遅らせ、これにより融合タンパク質の血漿中半減期が延長する。BIVV001 の XTEN は、分子の

流体力学半径を変化させることによって融合タンパク質のクリアランスが低下し、半減期を延長させる(57)。したがって、BIVV001 の各構成要素は血漿中で FVIII 分子の半減期が延長するようにデザインされている(56)。

BIVV001 は FVIII-VWF 相互作用による FVIII の半減期の限界を克服するために、内因性 VWF の影響を受けないようにデザインされた最初の遺伝子組換え FVIII（rFVIII）タンパク質である。現在開発及び販売されている他の EHL rFVIII 製剤は、いずれも VWF と相互作用し、その半減期は同程度である。また、各 EHL rFVIII 製剤の半減期は、内因性 VWF の半減期に起因する rFVIII 変異体の半減期延長の上限（15～18 時間）と一致している(58)。臨床開発プログラムのデータから、BIVV001 の半減期は、現在の標準治療である SHL rFVIII に比べて最大 4 倍、EHL rFVIII に比べて最大 3 倍延長されることが示された。

1.2.5 臨床開発計画

本臨床開発プログラムの目的は、BIVV001 の半減期延長を確認し、定期補充療法で使用された際の出血エピソードの予防､出血エピソードの治療及び周術期で使用された際の止血維持における BIVV001 の有効性及び安全性を明らかにすることであった。さらに、臨床開発プログラムでは、出血エピソードの予防及び治療のみならず、関節の機能的及び構造的健康状態、並びに身体活動や疼痛などの患者報告アウトカム（PRO）指標を評価し、定期補充療法時の FVIII 活性を高く維持することによる臨床的ベネフィットを評価した。

本臨床開発プログラムは臨床試験 7 試験から構成されており、それらのうち 6 試験では治療歴のある患者を組み入れた。治療歴のある患者を対象とした 6 試験のうち 4 試験が完了しており、この 4 試験の内訳は、成人及び青年の患者を対象とした第 3 相試験（EFC16293 試験）並びに第 1 相及び第 1/2a 相の 3 試験である。これら試験の結果を本モジュールで示す。

データカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）時点で、重症血友病 A を対象とした 2 試験は進行中で、それらは治療歴のある小児患者を対象とした第 3 相有効性及び安全性試験（EFC16295 試験）、並びに治療歴のある全ての年齢の患者を対象とした第 3 相長期延長試験（LTS16294 試験）である。LTS16294 試験では、EFC16293 試験又は EFC16295 試験を完了した被験者、並びに BIVV001 定期補充療法を新たに開始した治療歴のある被験者を対象とした追加 2 コホートの被験者を組み入れる。追加 2 コホートには中国人患者（中国での登録を目的とする）、並びに大手術を受ける予定の患者が含まれる。本モジュールには､データカットオフ日時点で利用可能な進行中の試験の安全性及び PK データ､EFC16295 試験の選択した有効性データ、並びに LTS16294 試験の大手術イベントに関するデータも示す。

また、2N 型及び 3 型のフォンヴィレブランド病患者を対象とした第 1 相の 1 試験（PKM16978）も進行中であり、データカットオフ日時点で利用可能な安全性データを本モジュールに示す。

上記の BIVV001 の試験に加え､既承認の FVIII 療法を受けていた重症血友病 A の患者を対象とした前向きの企業主導試験を実施した（242HA201/OBS16221 試験、以下 OBS16221 試験）。当該試験は非介入試験であり、被験者は処方された既承認の FVIII 療法を続けた。試験を完了した適格な被験者は

第 3 相 EFC16293 試験に移行することができた。OBS16221 試験の出血及び治療データを、BIVV001 での定期補充療法とそれ以前の定期補充療法での ABR の被験者内比較のために用いた。

BIVV001 の臨床データの根拠として使用した臨床試験の概要を表 1 に示す。

本モジュールに示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

表 1 - Summary of clinical studies supporting BIVV001 registration

Study Code Phase	Study Design - Primary endpoint	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
EFC16293/ XTEND-1 Phase 3 Pivotal	Phase 3, open-label, multicenter, non-randomized study to assess the safety, efficacy, and PK of BIVV001 - Annualized bleeding rate (ABR) in Arm A	N = 159 (N = 133 in Arm A; N = 26 in Arm B)	• 50 IU/kg once weekly for 52 weeks (Arm A) • 50 IU/kg on-demand for 26 weeks followed by a switch to 50 IU/kg once weekly for 26 weeks (Arm B)	Adult and adolescent PTPs with severe hemophilia A (≥12 years of age)	Completed
EFC16295/ XTEND-Kids Phase 3 Pediatric	Phase 3, open-label, multicenter, non-randomized study to assess the safety, efficacy, and PK of BIVV001 - The occurrence of inhibitor development (neutralizing antibodies directed against FVIII as determined via the Nijmegen-modified Bethesda assay)	Planned: N = 65 Enrolled as of cutoff date: N = 67 (N = 31 in <6 years of age cohort; N = 36 in 6 to <12 years of age cohort)	• 50 IU/kg once weekly for 52 weeks	Pediatric PTPs with severe hemophilia A (<12 years of age)	Ongoing
LTS16294/ XTEND-ed Phase 3 Long-term study	Phase 3 open-label, multicenter, non-randomized study of the long-term safety and efficacy of BIVV001, with 3 treatment arms: • Arm A: Participants who complete Study EFC16293 or EFC16295, and participants who complete Arm B or Arm C of this study, and agree to roll over • Arm B: PTPs newly initiated on BIVV001 in China • Arm C: PTPs newly initiated on BIVV001 who are planned to undergo major surgery. - The occurrence of inhibitor development (neutralizing antibodies directed against FVIII) as determined via the Nijmegen modified Bethesda assay	Planned: N = 262 (N = 215 in Arm A; N = 37 in Arm B; N = up to 10 in Arm C). Enrolled as of cut-off date: N= 123 in Arm A; N = 32 in Arm B; N = 4 in Arm C).	• 50 IU/kg once weekly • Up to 48 months (Arm A) • 52 weeks (Arm B and Arm C)	PTPs with severe hemophilia A (all ages)	Ongoing

Study Code Phase	Study Design - Primary endpoint	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
242HA101/ (EXTEN-A (TDU16220) Phase 1/2a	Phase 1/2 open-label, dose escalation, safety, tolerability, and PK of a single IV dose of BIVV001 - The occurrence of AEs - The occurrence of clinically significant abnormalities in laboratory tests, including development of inhibitors (neutralizing antibodies directed against FVIII) as determined by the Nijmegen-modified Bethesda assay	N = 16 (N = 7 in the low dose cohort; N = 9 in the high dose cohort)	• 25 IU/kg (low dose cohort) • 65 IU/kg (high dose cohort) • Single dose	Adult PTPs with severe hemophilia A (18 to 65 years of age)	Completed
242HA102 (TDR16219) Phase 1/2a	Phase 1, open-label, single-site, safety, tolerability, and pharmacokinetics study of repeat doses of BIVV001 - The occurrence of AEs - The occurrence of clinically significant abnormalities in laboratory tests, including development of inhibitors (neutralizing antibodies directed against FVIII) as determined by the Nijmegen-modified Bethesda assay	N = 24 (N = 10 in Cohort 1; N = 14 in Cohort 2)	• 50 IU/kg (Cohort 1) • 65 IU/kg (Cohort 2) • 4 once weekly doses	Adult PTPs with severe hemophilia A (18 to 65 years of age)	Completed
PKM17085 Phase 1	Phase 1, single-site, open-label, 3-period fixed sequence study to assess PK profiles of BIVV001, SHL and EHL rFVIII after a single IV injection - Half-life of BIVV001, SHL rFVIII and EHL rFVIII, as assessed by FVIII activity determined by the one-stage aPTT clotting assay	N = 13	• 50 IU/kg • Single dose	Adult male PTPs with severe hemophilia A (18 to 65 years of age)	Completed
PKM16978 Phase 1	Phase 1, open-label, multicenter, single-arm study to characterize the PK of BIVV001 after a single IV injection and to assess safety, and tolerability of BIVV001 - PK parameters, assessed as FVIII activity by 2 assay methods	Planned N = 9 Enrolled as of cut-off date: N = 5	• 25 IU/kg • Single dose	Adult male and/or female patients with type 2N or 3 VWD (18 to 65 years of age)	Ongoing

Study Code Phase	Study Design - Primary endpoint	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
242HA201 (OBS16221) Prospective study	Prospective, non-interventional study in subjects with severe hemophilia A currently receiving a marketed FVIII therapy - Annualized bleeding rate (ABR), both spontaneous and traumatic	N = 158	• Not applicable (Real world use of prescribed marketed FVIII therapy).	Adults and adolescent PTPs with severe hemophilia A currently receiving a marketed FVIII therapy and remaining on their prescribed marketed FVIII therapy (≥12 years of age)	Completed

Abbreviation: ABR: Annualized bleeding rate; aPTT: activated partial thromboplastin time; EHL = extended half-life; FVIII: coagulation factor VIII; IV = intravenous; PTP= previously treated patient; SHL = standard half-life

Note: Study 242HA201 (OBS16221) was an observational study in participants receiving marketed FVIII therapy. Eligible participants in OBS16221 were invited to roll-over into EFC16293. BIVV001 treatment was not administered in this observational study.

1.2.6 規制当局との対面助言等の経緯

米国において、BIVV001 の新薬臨床試験（IND）申請は 2017 年 5 月 10 日に出願され、2017 年 8 月 3 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた。BIVV001 は血友病 A の治療薬として、2021 年 2 月 5 日にファストトラック指定を、2022 年 5 月 13 日にブレークスルーセラピー指定を受けた。欧州連合において、BIVV001 は希少疾病用医薬品の指定を 2019 年 6 月 28 日に受けた。

[redacted]、[redacted]について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）と協議し、[redacted]が確認された。

本申請に関して対面助言にて PMDA から受けた主な助言の概要を、[Module 1.5]に示す。

2　生物薬剤学に関する概括評価

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

臨床開発段階において、BIVV001 の原薬の製造プロセスは第 1/2a 相の 2 試験で使用された Process BIVV001-A から第 3 相試験（EFC16293 試験）及びその後の全ての試験で使用された Process BIVV001-B に変更された。主な変更点は[redacted]の[redacted]から[redacted]への[redacted]で細胞株の変更はなかった。BIVV001 製剤の製造プロセスは第 1/2a 相の 2 試験で使用された Process BIVV001-A-001 からその後の全ての試験で使用された Process BIVV001-B-00X に変更され、唯一の変更点は、原薬濃度を変更することにより、様々な力価のバイアルを追加することであった。BIVV001 の市販予定製剤は、第 3 相試験用に使用した BIVV001 と同じ原薬及び製剤製造プロセスで製造された。広範な分析的及び生化学的特性評価及び非臨床試験により、BIVV001 の原薬及び製剤について、臨床開発プログラム全体で使用されたものと市販予定のものとの同等性／同質性が確認された（Module 3.2.S.2.6 及び 3.2.P.2）。したがって、生物学的同等性試験は実施しなかった。

血漿中 FVIII 活性は、臨床検体での FVIII 補充療法製剤の PK 評価の主要な評価項目である。BIVV001 開発プログラムにおいて、血漿 FVIII 活性は、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及び発色合成基質法の 2 種の測定法を用いて測定した。両測定法は世界保健機関（WHO）国際標準品に基づいて較正した標準血漿を用いてバリデートし、第 3 相試験及び第 1 相 PKM17085 試験における BIVV001 の FVIII 活性測定に使用された。凝固一段法は効力検定用の測定法であり、BIVV001 の PK 評価のための主要評価法として用いた。発色合成基質法では BIVV001 の FVIII 活性が約 2.5 倍高くなることがわかっており、これは発色合成基質法と凝固一段法で測定した BIVV001 の比活性の違いと一致している。発色合成基質法に基づく PK 解析は補助的と考えられる。

FVIII に対するインヒビター（FVIII に対する中和抗体）及び抗 BIVV001 抗体（ADA：中和抗体及び非中和抗体）を BIVV001 の全ての臨床試験で評価した。バリデートされた Bethesda 法の Nijmegen 変法を FVIII に対するインヒビターの検出に使用した。酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発し段階的アプローチでの ADA 評価のためにバリデートした。4 種の特性解析により、ADA 陽性検体において BIVV001 分子の構成部分である FVIII、Fc、XTEN 及び D'D3 に対する特異的な抗体を分別することが可能であった。

原薬及び製剤の分析学的同等性／同質性や FVIII 活性及び免疫原性評価に使用した生体試料分析法のより詳細な説明を Module 2.7.1 に示す。全試験の生体試料分析法のバリデーション報告書の一覧を Module 5.2 に示す。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理学プログラムに属する方法と結果の要約を Module 2.7.2 に、免疫原性の要約を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity に、BIVV001 の PK を評価した全ての試験の簡潔な説明を Module 5.2 にそれぞれ示す。

BIVV001 の臨床開発の中で、成人、青年及び小児の治療歴のある重症血友病被験者における BIVV001 の PK が明らかとなった。本モジュールでは完了した第 1 相及び第 1/2a 相の 3 試験及び完了した第 3 相 EFC16293 試験の PK データ、並びにカットオフ日時点で進行中の小児の EFC16295 試験及び継続試験である LTS16294 試験の利用可能なデータを示す。

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。

BIVV001 の PK は、aPTT に基づく凝固一段法により測定した際の血漿 FVIII 活性の経時的プロファイルに基づき明らかにされた。PK パラメータの推定にはノンコンパートメント解析（NCA）を用いた。

母集団 PK 解析は、当初第 3 相試験の用量選択の根拠とするため、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。母集団 PK 解析の詳細を、Module 5.3.3.5 [POH0727]及び[POH0731]に示す。

EFC16293 試験のデータについて実施した母集団 PK/PD 解析（Module 5.3.3.5 [POH0989]）は、高く維持された FVIII 活性と全体的に低い出血リスクとの関係を説明している。Eloctate の試験の臨床データについて実施した類似の母集団 PK/PD 解析を補足情報として示す（Module 5.3.3.5 [POH0886]）。

3.1　薬物動態

3.1.1　薬物動態プロファイル

BIVV001 の PK は、第 1 相から第 3 相まで全ての臨床試験において aPTT に基づく凝固一段法を用いて検討し、試験全体で一貫した結果が得られた。第 1 相及び第 1/2a 相の試験で、BIVV001 は SHL 及び EHL FVIII での補充療法に比べて 3～4 倍長い半減期を示した。第 3 相試験で、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法は成人、青年及び小児集団において投与間隔期間にわたり FVIII 活性を高く維持した（表 2）。

aPTT に基づく凝固一段法は BIVV001 の主要な力価測定法であり、必要に応じて、出血の治療中及び周術期管理中の投与量調整のため、FVIII 活性測定を行う場合の主要評価法として推奨されている。

3.1.1.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了）

成人及び青年の集団（12 歳以上）を対象とした第 3 相 EFC16293 試験では、定常状態において、FVIII 活性が正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）に維持された時間の平均値は、成人で 98.1 時間（4.1 日）、青年で 81.5 時間（3.4 日）であり、7 日間の投与間隔期間の最終時点での FVIII トラフ活性の平均値は成人及び青年でそれぞれ 18.0 IU/dL 及び 9.23 IU/dL であった（表 2）。試験の過程で、50 IU/kg の週 1 回定期補充療法を受けた成人及び青年の 83.5%が 10 IU/dL を上回る FVIII トラフ活性を維持した。大多数の被験者（84%）では、BIVV001 50 IU/kg の初回投与の際のピーク時の FVIII 活性（C_{max}）が 150 IU/dL を超えなかった。C_{max} が 150 IU/dL を上回った被験者では、この値を上回っていた時間の平均値は 4.35 時間（週 1 回の投与間隔期間の 3%未満）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.3.1]）。

3.1.1.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中）

12 歳未満の小児を対象とした EFC16295 試験の中間解析によれば、定常状態の FVIII 活性が正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）に維持された時間の平均値は、6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のコホートでそれぞれ 59.2 時間（2.5 日）及び 72.2 時間（3 日）、10 IU/dL 超に維持された時間の平均値はそれぞれ 139 時間（5.8 日）及び 163 時間（6.8 日）であった。また、BIVV001 の FVIII トラフ活性の平均値は 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のコホートでそれぞれ 6.75 IU/dL 及び 9.77 IU/dL であった（表 2）。

BIVV001 50 IU/kg 初回投与時の C_{max} の平均値は 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のコホートでそれぞれ 142 IU/dL 及び 113 IU/dL であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Table 24]）。大多数の 12 歳未満の小児では C_{max} が生理的上限である 150 IU/dL を下回っていたことを示している。

これらの結果は、成人及び青年と同様に 12 歳未満の小児でも BIVV001 により FVIII 活性が高く維持されることを示している。

EFC16295 試験の中間解析の PK データを治験総括報告書の Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.3.1] に示す。

3.1.2 分布、代謝及び消失

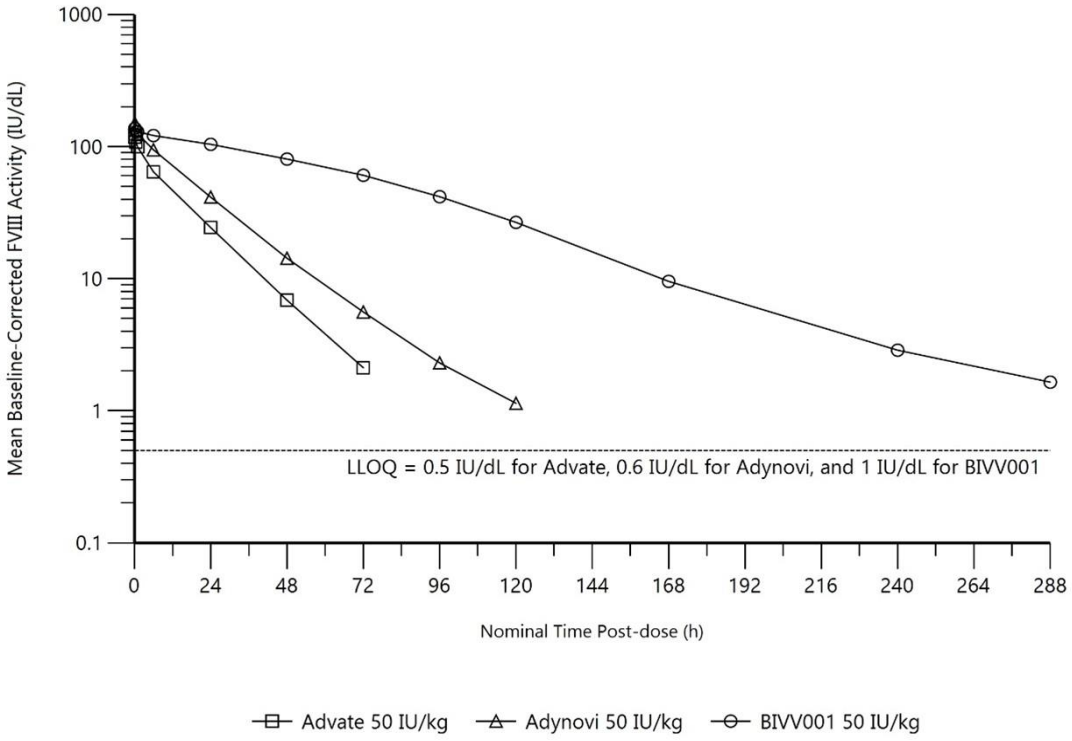
血友病 A の成人、青年及び小児に BIVV001 を IV 投与した際の BIVV001 の PK プロファイルは、長い半減期（第 3 相 EFC16293 試験では 50 IU/kg 投与で 47.6 時間［Module 2.7.2 [表 33]］）の線形、非飽和消失相を示した。承認されている FVIII 製剤に比べて長い半減期は、FVIII-VWF 相互作用による半減期の制限を受けないことを示している。小児の EFC16295 試験では、BIVV001 の半減期の平均値は 6 歳未満のコホートで 39.9 時間、6 歳以上 12 歳未満のコホートで 42.4 時間であった（表 3）。

融合タンパク質に典型的にみられるように、BIVV001 は、25～65 IU/kg の用量で 31.3～38.3 mL/kg の範囲の限られた分布容積であり、主に循環器系に分布することが示された（Module 2.7.2 [表 35]）。母集団 PK 解析により、典型的な患者における同程度の分布容積（38.6 mL/kg）が推定された（POH0731）。

VWF の D′D3 領域を持つ Fc 融合タンパク質として、BIVV001 のクリアランスは 2 つのメカニズムによる影響を受ける。すなわち、FcRn によるリサイクルと VWF に依存するクリアランスを受けないことであり、これら 2 つのメカニズムにより他の FVIII 製剤に比べてクリアランスが低下し、半減期

が延長する。また、2 つの XTEN の存在がクリアランスを更に低下させる(56)。したがって、BIVV001 のクリアランス（0.503 mL/h/kg）は、Advate（3.26 mL/h/kg）及び Adynovi（1.86 mL/h/kg）に比べて低く、BIVV001 の最終相の半減期は Advate（3.94 倍）と Adynovi（2.82 倍）よりも著しく延長した（図 1）。母集団 PK 解析に基づくと、体重が 78.3 kg の典型的な患者における BIVV001 のクリアランスは 0.553 mL/h/kg、半減期は 48.4 時間であった（POH0731）。

図 1 - PKM17085 - Mean baseline-corrected factor VIII activity-time profiles following a single 50 IU/kg dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 in participants with severe hemophilia A (semi-logarithmic scale)



Note: Mean baseline-corrected FVIII activity for BIVV001 was below LLOQ by 336 hours (14 days) post-dose. LLOQ was 0.5 IU/dL for Advate, 0.6 IU/dL for Adynovi and 1 IU/dL for BIVV001.
Abbreviation: LLOQ: lower limit of quantification
Source: 5.3.3.2 PKM17085 Figure 2

BIVV001 の単回投与では、25～65 IU/kg 投与においてクリアランスと定常状態の分布容積（V_{ss}）は投与量に依存しなかった。BIVV001 の C_{max} 及び 0 時間から投与間隔の活性－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）には、25～65 IU/kg の範囲で用量比例性が認められた。

BIVV001 50 IU/kg の週 1 回 26 週間の反復投与では、ほとんど蓄積が認められず、定期補充療法の初回投与で定常状態に達したことが示される。

3.1.3 薬物動態に変動をもたらす要因

3.1.3.1 年齢及び体重

重症血友病 A の被験者で特定された内因性 PK 変動の主な要因は年齢であり、年齢が上がるにつれて活性ー時間曲線下面積（AUC）を指標とする曝露量が増加しクリアランスが低下する。これは他の FVIII 製剤で認められた結果と一致する(59)。この年齢に関連した PK の実際の変動は、体重に起因している。このことは母集団 PK 解析で更に検討され、体重が BIVV001 の PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として確認された（POH0731）。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与は、正常～ほぼ正常範囲に FVIII 活性を高く維持し（表 2）、全ての年齢層で半減期の延長が認められた（表 3）。さらに、被験者の年齢に関係なく、低い ABR の一貫した臨床結果が、第 3 相試験全体で認められた（詳細は Module 2.7.3 [2.2.4.2 項]及び[3.2.1 項]）。

表 2 - Pharmacokinetic parameters for baseline-corrected FVIII activity at steady state by age based on OSC assay

PK parameters Mean (SD)	Pediatric study[a]		Adult and adolescent study[a]	
	1 to <6 years N=20	6 to <12 years N=35	12 to <18 years N=24	Adults N=124
Peak (IU/dL)	113 (26.2)	121 (25.31)	124 (31.2)	150 (35.0)
IR (kg•IU/dL/IU)	2.10 (0.53)	2.17 (0.46)	2.25 (0.61)	2.64 (0.61)
Time to 40 IU/dL (h)[b]	59.2 (7.68)	72.2 (11.2)	81.5 (12.1)	98.1 (20.1)
Time to 10 IU/dL (h)[b]	139 (11.7)	163 (17.1)	179 (20.2)	201 (35.7)
Trough (IU/dL)	6.75 (2.29)	9.77 (3.64)	9.23 (4.77)	18.0 (16.6)

Peak = 15 min postdose at steady state, IR = incremental recovery, Trough - Predose FVIII activity value at steady state, SD = standard deviation

a Steady-state peak, trough and IR were computed using available measurements at week 4 and week 52/End of study PK sampling visit for pediatric and adult and adolescent studies, respectively.

b Time above FVIII activity was predicted using population PK model.

Source: 5.3.3.5 POH0731 Appendix 14; 5.3.5.2 EFC16295, Appendix 16.2.5 Table 16.2.5.4.2.3.1, Table 16.2.5.4.2.3.2, Table 16.2.5.4.2.5.1, Table 16.2.5.4.2.5.2; 5.3.5.1 EFC16293, Appendix 16.2.5 Table 16.2.5.4.2.25, Table 16.2.5.4.2.26

表 3 - Pharmacokinetic parameters for baseline-corrected FVIII activity following a single dose of BIVV001 by age based on OSC assay

PK parameters (mean SD)	Pediatric study		Adult and adolescent study	
	1 to < 6 Years N=14	6 to < 12 Years N=18	12 to < 18 years N=25	Adults N=134
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	6710 (1190)	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010) *a*
t1/2z (h)	39.9 (5.71)	42.4 (3.70)	44.6 (4.99)	48.2 (9.31)
CL (mL/h/kg)	0.740 (0.128)	0.681 (0.139)	0.582 (0.115)	0.493 (0.121) *a*
Vss (mL/kg)	38.0 (7.19)	38.1 (6.80)	34.9 (7.38)	31.0 (7.32) *a*
MRT (h)	51.9 (9.06)	56.3 (5.10)	60.0 (5.54)	63.9 (10.2) *a*

AUC0-tau = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, t1/2z = terminal half-life, Vss = volume of distribution at steady state, MRT = mean residence time, SD = standard deviation

a Calculation based on 128 profiles.

Source: 5.3.5.2 EFC16295 Table 24 and 5.3.5.1 EFC16293 Table 42

3.1.3.2 人種

母集団 PK 解析結果では、アジア人もクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として同定され、アジア人被験者のクリアランスは同じ体重の非アジア人被験者のクリアランスより 10.4%低値であった。第 3 相 EFC16293 試験では、報告された treatment-emergent adverse event（TEAE）にアジア人に特有なパターンや傾向は特定されなかった。入手可能なデータ（5.12.1 項）に基づくと、人種に基づいた用量調節は必要ではない。

3.1.3.2.1 日本人被験者における臨床薬理

第 1/2a 相 242HA101 試験では 2 名の日本人被験者が登録され、1 名は低用量コホート（25 IU/kg）、もう 1 名は高用量コホート（65 IU/kg）に割り付けられた。有効性及び安全性を評価する第 3 相 EFC16293 試験では 12 名の日本人被験者が登録された。日本人被験者と非日本人被験者の比較は、凝固一段法に基づく第 VIII 因子活性の NCA 及び母集団 PK 解析によって評価された。日本人被験者は全員成人（18 歳以上）であり、定期補充療法群（Arm A）に登録された。EFC16293 試験の初回投与時において、日本人被験者では非日本人被験者に比べて平均値で曝露量（AUC）が 14.7%高く、クリアランスは 16.5%低かった。V_{ss}、C_{max} 及び回収率（IR）は、日本人被験者と非日本人被験者の間で同等であった。

母集団 PK 解析において、50 IU/kg を週 1 回投与した後の定常状態における曝露パラメータ（トラフ活性値［C_{trough}］及び AUC）は、日本人被験者では非日本人被験者に比べて僅かに高いことが確認された。同様の傾向は第 1/2a 相試験でも確認された。

これら臨床薬理で確認された結果に関連すると考えられる特定の TEAE のパターンはなかったことから、これら臨床薬理で確認された結果は臨床的には意味がないと考えられ、日本人における用量調整は必要ないと判断した。

3.1.3.3 その他の内因性要因

血液型、C 型肝炎ウイルス感染状況、ヒト免疫不全ウイルス感染状況など、疾患及び治療に関連した因子を含む他の内因性要因には、BIVV001 の PK における共変量スクリーニングで統計学的有意差は認められなかった。特に、VWF 活性は、母集団 PK 分析で統計学的に有意な共変量として同定されず、BIVV001 の VWF に依存しないクリアランスがさらに確認された。

3.2 免疫原性

3.2.1 FVIII に対するインヒビターの発生

FVIII に対するインヒビターは、いずれの BIVV001 の臨床試験でも認められなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4]）。

3.2.2 抗 BIVV001 抗体

第 3 相試験では、全て EFC16293 試験の Arm B の被験者 4 名（2.5%）に、治験薬投与下で発現した ADA が認められた（治験薬投与下で増強した ADA が 1 名、治験薬投与下で誘発した ADA が 3 名）。これら 4 名全員の ADA は一過性で、経時的な FVIII 活性又は PK プロファイルに対する ADA の影響は認められなかった。BIVV001 治療後の出血エピソードのパターン及び薬力学的反応に、ADA が陰性の被験者と治験薬投与下で発現した ADA が認められた 4 名との間に違いはなかった。このことは BIVV001 の薬力学に免疫原性の影響はないことを示す。さらに、治験薬投与下で増強した、又は治験薬投与下で誘発した ADA を有する被験者では、ADA 陽性との関連を示唆する TEAE のパターンは報告されなかった。ADA の評価に関する更なる情報については、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.5]及び[Section 5.6]に示す。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

一生涯にわたり緩徐に進行する関節疾患を引き起こす破綻出血を防ぐためには、FVIII 活性を既存の FVIII 定期補充療法で現在もたらされているより高く維持することが求められるとの認識が高まっている(14) (46)。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法によりもたらされる、投与間隔期間を通して高く維持された FVIII 活性と出血リスクとの関係をより深く理解するために、Module 2.7.2 [2.8.1 項]に詳述した repeated time to event（RTTE）アプローチに基づく、母集団 PK/PD モデルを用いた（POH0989）。本 RTTE 解析は、成人及び青年を対象とした EFC16293 試験のデータを用いて実施した。Eloctate（efmoroctocog alfa）についても、その臨床研究時から利用可能な、大きなサンプルサイズより長期間にわたり採取した経時的なデータを活用して、同様の RTTE モデル解析を実施した（POH0886）。

BIVV001 の種々の定期補充療法における用法・用量を用いたシミュレーションは、1 年以内に初回の出血エピソードが起こるリスクが FVIII 活性の上昇とともに減少することを示した。BIVV001 よりリスクが高いが、Eloctate でも同様の傾向であった（POH0886）。このことはより高い FVIII 活性のベネフィットを更に確証づけるものであった。

BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法を受けている典型的な患者の RTTE モデルによるシミュレーションでは、

- 1 年間出血エピソードがない確率は、71%（95% CI：50～83）と予測された。このことは、BIVV001 投与時の出血エピソードのリスクが低いことを示している。
- 1 年間で初回出血エピソードの確率は、安定した FVIII 活性を 10.8 IU/dL に維持する仮定上の 10 IU/kg 持続点滴投与に比べ 35%低かった。したがって、正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）に FVIII 活性を維持する用法・用量のベネフィットを裏付けている。
- 1 年間で初回出血エピソードの確率は、Eloctate の添付文書に記載の推奨用法・用量である 4 日ごとの 50 IU/kg 投与（定期補充療法の標準治療）に比べ 35%低かった。

RTTE モデルによるシミュレーション結果の詳細な要約を Module 2.7.2 [3.4 項]に示す。

これらの結果は、EFC16293 試験で認められた BIVV001 での ABR の推定平均 77%の減少及び試験前の定期補充療法を超える優越性を更に裏付けるものである。このことは、身体的健康状態、疼痛及び関節の健康状態の PRO に認められた統計学的有意な、及び臨床的に意味のある改善（Module 2.7.3 [2.2 項]）と一貫する。

全体として、Eloctate モデルで補足した BIVV001 の RTTE モデルの結果は、投与間隔期間全体にわたって FVIII 活性を高く維持し、ほとんどの時間で正常～ほぼ正常範囲の FVIII 活性を維持することのベネフィットを更に裏付けるものである。

3.4 推奨投与法の評価

母集団 PK 最終モデルは、BIVV001 の PK を適切に説明しており、治療上関心のあるさまざまな投与場面、特に、出血エピソードの治療及び周術期管理で FVIII 活性プロファイルをシミュレーションするために使用された。

投与シミュレーションは Module 2.7.2 [2.7.2.4 項]に詳細に示されている。

3.4.1 定期補充療法

BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法は、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 相試験でその 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）。

成人及び青年の患者集団における 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 U/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）に FVIII 活性の平均値が高く維持され、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が確認された（表 4）。

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（表 4）。

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高く維持された FVIII 活性が得られる。

表 4 - POH0731: Simulated FVIII activity for 50 IU/kg once-weekly regimen at steady state

Age group	Statistic	C_{trough} (IU/dL)	C_{maxss} (IU/dL)	Time to 40 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 150 IU/dL FVIII activity (h)[a]
≥12 years	Mean (SD)	13.5 (6.21)	143 (22.6)	89.3 (20.4)	8.12 (6.43)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	12.7 (5.39; 25.6)	141 (108; 183)	87.5 (59.0; 127)	6.00 (1.00;21.0)
6 to <12 years	Mean (SD)	8.8 (4.25)	117 (19.1)	68.2 (16.5)	5.13 (4.11)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	8.04 (3.28; 17.0)	115 (89.6; 151)	67.0 (45.0; 98.0)	4.00 (1.00;13.2)
1 to <6 years	Mean (SD)	6.01 (2.97)	98.5 (15.5)	53.0 (13.0)	4.00 (2.83)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	5.53 (2.14; 11.7)	97.6 (75.7; 128)	52.0 (35.0; 76.0)	4.00 (2.20;5.80)

C_{maxss} = maximum FVIII activity at steady state; C_{trough} = trough FVIII activity; FVIII = coagulation factor VIII; SD = standard deviation.
a For Time to 150 IU/dL FVIII activity (h), statistics are only shown considering the subset of patients with C_{max} >150 IU/dL
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0731 Table 25 and Table 26 (summary statistics for non-Asians)

3.4.2 出血時補充療法及び出血エピソードの治療

第 3 相試験の治験実施計画書によれば、治療を要する出血エピソードでは初回単回用量 50 IU/kg で治療することとした。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 の追加投与か可能であった。

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（4.3.3.2 項及び Module 2.7.3 [2.2.5.2 項]）。

小出血では、BIVV001 のシミュレーションは、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。

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、いずれの年齢層でも推奨最高 FVIII 活性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。

3.4.3 周術期の管理

第 3 相試験の治験実施計画書に従い、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は、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、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 2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を投与）を検討する必要がある。

3.4.4 投与速度

第 3 相試験の治験実施計画書に従い、表 5 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(60)と一致している。

表 5 - 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

予定している処方情報では、注入速度は、バイアルあたりの最小注入時間を考慮して、患者の快適さのレベルによって決定することを勧めている。

- 成人及び青年における 1 バイアルあたりの最小注入時間：1～2 分
- 体重が 20 kg 以上の小児における 1 バイアルあたりの最小注入時間：2～3 分
- 体重が 20 kg 未満の小児における 1 バイアルあたりの最小注入時間：6 分

3.5 薬物動態及び薬力学（及び用量選択）の結論

BIVV001 は、血友病 A の治療歴のある被験者において、全ての年齢層で一貫して高く維持された FVIII 活性と長い半減期を示した。

成人及び青年を対象とした第 3 相 EFC16293 試験において、半減期は 47.6 時間であった。このように、BIVV001 は、FVIII と VWF の相互作用による半減期の制限を受けず、Advate（SHL 製剤）の約 4 倍、Adynovi（EHL 製剤）の約 3 倍と、既存の FVIII 製剤に比べて長い半減期を実現している。半減期の延長と相まって、BIVV001 50 IU/kg は、成人及び青年において、3～4 日間は正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）の FVIII 活性をもたらし、週 1 回の投与間隔期間終了時点では 10 IU/dL を上回る FVIII 活性をもたらした。

体重が FVIII の PK に影響を及ぼすこと(61)(62)(63)から予想されたように、12 歳未満の小児では成人と比べてクリアランスが高く、半減期が短かった。6 歳未満のコホート及び 6 歳以上 12 歳未満のコホートでは、半減期の平均値はそれぞれ 39.9 時間及び 42.4 時間であった。このような差にもかかわらず、BIVV001 50 IU/kg は、12 歳未満の小児の両コホートにおいて、2～3 日間は正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）の FVIII 活性を、約 6～7 日間は 10 IU/dL を上回る FVIII 活性をもたらし、週 1 回の投与間隔期間終了時点では軽症血友病の範囲（5 IU/dL 超）の FVIII 活性をもたらした。

体重のほか、アジア人は BIVV001 の PK に影響を及ぼす唯一の共変量であり、アジア人集団は非アジア人集団と比べて C_{maxss}、C_{trough} 及び FVIII 活性が 40 IU/dL 超に維持された時間が僅かに長かったが、臨床的には意味がないと考えられた。その他の検討した共変量（VWF 抗原量、ヘマトクリット、血液型、HCV/HIV 感染状況）は、BIVV001 の PK に影響を及ぼさなかった。

全ての被験者集団において、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与しても蓄積はほとんど認められなかった。

全体として、BIVV001 は治療歴のある被験者において免疫原性が低い可能性を示した。FVIII に対するインヒビターは認められず、治験薬投与下で発現した ADA の発現頻度は低かった（EFC16293 試験では 159 名中 4 名、242HA102 試験では 24 名中 1 名、PKM17085 試験では 13 名中 1 名）。データカットオフ日時点で、進行中の小児を対象とした第 3 相 EFC16295 試験では、23 名のうち、ADA 陽性を示した被験者はいなかった。利用可能なデータに基づくと、ADA は FVIII 活性の経時的プロファイル及び PK 曝露パラメータ、出血エピソード又は安全性に影響を及ぼさなかった。

母集団 PK 解析及びシミュレーションの結果は、成人、青年及び小児被験者における、50 IU/kg の週 1 回定期補充療法の用法・用量の裏付けとなった。さらに、50 IU/kg の単回投与は、軽度又は中等度の出血や小手術の場合、WFH ガイドラインで定義されている FVIII 活性のピーク値を達成するのに十分であった。大出血や大手術には、臨床的な必要性に応じて 2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与が必要になることがある。

RTTE モデルによる BIVV001 及び Eloctate の PK 解析では、FVIII 活性が大部分の時間で正常〜ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）であり、投与間隔期間にわたって FVIII 活性を高く維持することのベネフィットが示された。RTTE モデリングアプローチにより、BIVV001 の週 1 回 50 IU/kg の用法・用量は、標準治療（Eloctate 50 IU/kg を 4 日ごとに投与）と比べて 1 年間における初回出血確率を 35%減少させると予測された。これらの結果は、重症血友病 A の成人及び青年患者における臨床的有効性データとともに、BIVV001 が既存の FVIII 製剤と比べて優れた臨床的有効性プロファイルを有していることを裏付けている。

全体として、重症血友病 A 患者における BIVV001 投与後の FVIII 活性が、包括的に特徴付けられた。出血性エピソードの予防及び治療において、FVIII 活性と臨床転帰（ABR）との間に広く受け入れられている関係に基づくと、BIVV001 の PK 特性は、4 項で述べた実際の有効性の結果と一致する。より具体的には、定期補充療法における被験者の ABR の低さは、BIVV001 で達成された高く維持された FVIII 活性を反映している。これは、RTTE 解析によって予測された BIVV001 治療の 1 年間の出血の低い確率よっても裏付けられている。

以上を併せて考えると、有効性データとともに臨床薬理データは、重症血友病 A の成人、青年及び小児において、定期補充療法の推奨投与量である週 1 回 50 IU/kg とともに、出血時補充療法及び出血エピソードのコントロール、並びに周術期の出血管理の投与量を裏付けている。

4　有効性の概括評価

BIVV001 は、血友病 A の定期補充療法、出血の治療及び周術期管理など、様々な治療場面で有効である。投与間隔期間を通して FVIII 活性を高く維持することにより、BIVV001 の定期補充療法は、出血の予防のみならず、関連する患者報告アウトカム（身体的活動及び疼痛）や関節の健康状態（血友病関節健康スコア［HJHS］）に、更なる臨床的ベネフィットを示した。

これらの結論は、主に、重症血友病 A 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。また、小児を対象とした進行中の第 3 相 EFC16295 試験から得られた出血に関連した有効性評価項目の利用可能なデータ（26 週間以上の定期補充療法後の ABR を含む）は、BIVV001 が 12 歳未満の被験者の出血予防にも、同様に効果があることを示している。

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 の有効性の評価に用いた全ての試験の概略を Module 5.2 に示す。EFC16293 試験の有効性の全結果、及び EFC16295 試験の有効性の中間解析結果は、それぞれの治験総括報告書に示す（Module 5.3.5.1 [EFC16293]及び Module 5.3.5.2 [EFC16295]）。

4.1　試験デザイン及び試験方法

BIVV001 の第 3 相試験は、全て非盲検の非ランダム化試験であった。血友病の領域では、疾患の重大性、有効な治療法の存在、及び急性出血エピソード発現時のプラセボ投与が生命を脅かす可能性を倫理的に判断し、盲検化されたプラセボ対象試験を実施しない。第 3 相試験では、バイアスを避けるためにあらゆる努力が払われた。

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。

本試験の主要目的は、出血予防のための定期補充療法を行った際の BIVV001 の有効性を評価することであった。副次目的には、出血エピソードの治療及び周術期管理における BIVV001 の有効性評価が含まれた。さらに、BIVV001 の定期補充療法が関節の健康状態及び QoL に及ぼす効果も評価した。

治療歴のある患者（12 歳以上の患者では、全ての遺伝子組換え及び／又は血漿由来 FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートによる曝露日数［ED］が 150 日以上と定義）は、規制ガイダンス（EMA［EMA/CHMP/BPWP/144533/2009］2011）に従って新規 FVIII 補充療法製剤のインヒビター発生の初期評価に最も適したグループと考えられ、組み入れられた。

本試験は以下の 2 つの Arm で構成された。

- **Arm A** には、試験前に FVIII 製剤による定期補充療法を受け、本試験において、定期補充療法として、BIVV001 50 IU/kg の IV 投与を週 1 回、最大 52 週間受けた被験者が含まれた。

- **Arm B** には、試験前に出血時補充療法を受け、本試験において 2 つの連続する治療法、すなわち、出血エピソードに対する出血時補充療法として BIVV001 50 IU/kg の IV 投与を 26 週間、その後、定期補充療法として BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 26 週間 IV 投与に切り替えた被験者が含まれた。

被験者は試験前の治療法に基づき、本試験の各 Arm に割り付けられた。Arm A に組み入れられたほとんどの被験者は、既に OBS16221 試験（最長 12 か月間にわたり市販の FVIII 製剤で定期補充療法を受けた患者の観察研究）を完了しており、試験前治療で安定していると判断された。定期補充療法で安定している被験者を出血時補充療法群に割り付けることは非倫理的であるため、EFC16293 試験ではランダム化を行わなかった。本試験は、試験前の投与方法と同等以上の治療目標が設定された Arm に被験者を割り付けるようにデザインされた。

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（PPS）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（FAS）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。モデルに含まれる評価項目、階層的検定手順におけるそれらの順序及び使用される解析方法を表 6 に示す。

表 6 - EFC16293 試験の Arm A における階層的検定手順

	評価項目	解析方法
主要評価項目	1. BIVV001 の週 1 回定期補充療法期間中の ABR	負の二項回帰モデル
重要な副次評価項目	2. BIVV001 の週 1 回定期補充療法期間中の ABR と過去の（すなわち、試験前の）FVIII 定期補充療法中の ABR の被験者内比較-非劣性解析	負の二項回帰モデル
重要な副次評価項目	3. BIVV001 の週 1 回定期補充療法期間中の ABR と過去の（すなわち、試験前の）FVIII 定期補充療法期間中の ABR の被験者内比較-優越性解析	
選択した副次評価項目	4. Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン（17 歳以上）–Week 52 でのベースラインからの変化量	ベースライン値を共変量、visit を固定効果とした、尤度に基づく mixed-effects model with repeated measures（MMRM）モデル
選択した副次評価項目	5. PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）：直近 7 日間で最も強い疼痛のスコア–Week 52 でのベースラインから変更量	
選択した副次評価項目	6. HJHS 合計スコア–Week 52 でのベースラインからの変化量	

ABR：年間出血率、Haem-A-QoL：17 歳以上の血友病患者向けの Haem-A-QoL 質問票、HJHS：血友病関節健康スコア、PROMIS：patient-reported outcomes measurement information system

階層的検定モデルに含まれる選択された PRO の信頼性、妥当性及び変化を検出する能力を確認するために、治験依頼者は、EFC16293 試験で使用された Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン及び PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（最も強い疼痛）による心理測定分析を実施した実施された。心理測定分析の詳細は Module 5.3.5.1 [Clinical Outcome Assessment Dossier]に示す。

4.2 全地域への臨床試験プログラムの適用性

BIVV001 の臨床試験プログラムは世界中で実施され、欧州、北米、南米及びアジア／太平洋地域から患者が登録された。EFC16293 試験では、被験者の 50.9%は欧州、20.8%はアジア／太平洋地域、16.4%は北米、及び 11.9%は南米から参加した。地理的位置に基づく傾向又は差異は、臨床所見では認められなかった。本申請資料の臨床データは、全ての地域に適用できる。

4.3 有効性の結果

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。主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の結果を表 7 に示す。

EFC16293 試験には治療歴のある被験者 159 名が登録され、うち 25 名（15.7%）は 12 歳以上 17 歳以下であった。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は重症血友病 A の成人及び青年の集団に典型的なものであった。女性は 1 名登録され、他の被験者は全て男性であった。試験を中止した被験者は少なく、投与に対する遵守率は高かった。全体の 72.3%及び Arm A の 86.5%に相当する合計 115 名は、50 ED 以上の有効性評価期間を完了した。有効性評価期間は、PK 評価期間、手術／リハビリテーション（小手術及び大手術）期間及び 28 日を超える長い投与間隔を除く、各 Arm の試験治療に従って被験者が BIVV001 で治療された全ての期間の合計であった。したがって、被験者の曝露は、主要及び副次有効性評価項目の評価には十分であった。Arm A の有効性評価期間の中央値は 50.09 週間で、最近承認された血友病治療薬に比べても、主要な第 3 相試験において最も長い評価期間の 1 つであり(64)、長期にわたる出血予防及び更なる臨床ベネフィットを包括的に評価することが可能であった。

Arm A の被験者全員が本試験前に FVIII 製剤の定期補充療法を受けており、その多くは本試験前の観察研究において、標準治療の FVIII 定期補充療法を 6 か月から 1 年受けていたため、ベースラインの所見は、現在の標準治療の FVIII 定期補充療法による被験者の安定した健康状態を表している。したがって、ベースラインからの変化は、BIVV001 による定期補充療法が標準治療の FVIII 定期補充療法で達成された改善を上回ることを意味している。

特に明記しない限り、以下に示す出血率の解析は、治療を要した出血回数に基づいている。

表 7 - EFC16293 - Results of the primary and secondary efficacy endpoints analyzed as part of the hierarchical testing procedure demonstrating efficacy of BIVV001

ABR			
Primary endpoint			**Arm A (N=133)**
ABR	Total number of treated bleeding episodes		86
	Total participant-years followed		121.2
	Mean ABR (SD)		0.71 (1.43)
	Mean ABR, model based [a] (95% CI)		0.71 (0.52; 0.97)
Key secondary endpoint (hierarchical testing procedure)			**Arm A**
Intra-participant comparison of ABR between BIVV001 prophylaxis and pre-study FVIII prophylaxis: non-inferiority analysis based on PPS	Comparison groups	**Historical prophylaxis (OBS16221) (N=77)**	**BIVV001 prophylaxis (EFC16293) (N=77)**
	Mean ABR (95% CI) [b]	2.99 (2.03; 4.42)	0.69 (0.43; 1.12)
	Mean difference (95% CI) [b]		-2.30 (-3.49; -1.11)
Intra-participant comparison of ABR between BIVV001 prophylaxis and pre-study FVIII prophylaxis: superiority analysis based on FAS	Comparison groups	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=78)	BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=78)
	Mean ABR (95% CI) [b]	2.96 (2.00; 4.37)	0.69 (0.43; 1.11)
	Rate ratio (95% CI) [b]		0.23 (0.13; 0.42)
	p-value (superiority) [c]		<0.0001
Physical functioning and pain (QoL)			
Secondary endpoints analyzed as part of the hierarchical testing procedure			**Arm A (N=133)**
Haem-A-QoL Physical Health	Baseline: mean (SD), number		37.02 (23.83), n=104
	Week 52: mean (SD), number		29.66 (23.40), n=104
	Change from B to Week 52:		
	Mean (SD), number		-6.79 (18.59), n=98
	LS Mean (SE) [d]		-6.74 (1.71)
	95% CI		(-10.13, -3.36)
	p-value		0.0001
PROMIS Pain Intensity 3a past 7 days intensity of pain at its worst score	Baseline: mean (SD), number		2.47 (1.15), n=125
	Week 52: mean (SD), number		2.21 (1.21), n=127
	Change from B to Week 52		
	Mean (SD), number		-0.21 (1.20), n=119
	LS Mean (SE) [d]		-0.21 (0.10)
	95% CI		(-0.41, -0.02)
	p-value		0.0276
Joint health			
Secondary endpoint analyzed as part of the hierarchical testing procedure			**Arm A (N=133)**
HJHS total score	Baseline: mean (SD), number		18.1 (18.4), n=116
	Week 52: mean (SD), number		16.5 (17.6), n=110
	Change from B to Week 52:		
	Mean (SD), number		-1.5 (6.4), n=107
	LS Mean (SE) [d]		-1.54 (0.59)
	95% CI		(-2.70, -0.37)
	p-value		0.0101

a Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable.
b Estimated using a negative binomial regression model with treatment (BIVV001 prophylaxis vs historical prophylaxis) as covariate.
c P-value relates to the null hypothesis:rate ratio (BIVV001 prophylaxis/historical prophylaxis) =1.
d The LS mean (SE) and 95% CI are estimated by mixed-effect model with repeated measures (MMRM) with visit as)fixed effect, and baseline score as covariate.

Abbreviations: ABR: annualized bleeding rate; FAS: full analysis set; HJHS; Hemophilia Joint Health Score; Haem-A-QoL: hemophilia-specific health-related quality of life questionnaire for adults; PROMIS: patient-reported outcomes measurement information system; PPS: per protocol set; SD: standard deviation;

4.3.1 主要解析

4.3.1.1 年間出血率

EFC16293 試験の主要評価項目は、Arm A における ABR の平均値及び片側 97.5% CI により推定した BIVV001 の週 1 回定期補充療法の有効性を評価することとした。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法では ABR の平均値は 0.71（95% CI : 0.52～0.97）であった（表 7）（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.2]）。片側 97.5% CI の上限は事前に規定した値の 6 より大幅に下回り、これは BIVV001 の週 1 回定期補充療法が、出血に対して極めて有効な予防効果、及び臨床的に意味のある治療効果をもたらすことを示した。ABR の中央値（第 1 四分位数［Q1］；第 3 四分位数［Q3］）は 0.00（0.00；1.04）であった。

Arm A において、131 名（98.5%）は 1 年間に発現した出血エピソードが 5 回以下であり、86 名（64.7%）は本試験の有効性評価期間中に出血エピソードが認められなかった。

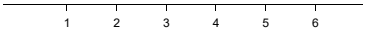
4.3.2 感度分析及び補足的解析

PPS 又は有効性評価期間が 26 週間以上であった被験者について実施した感度分析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.2.1]）。

BIVV001 の週 1 回定期補充療法における ABR は、全てのサブグループで一貫して低く、このことは BIVV001 が年齢や既存の関節障害の程度に関係なく有効であることを示している（図 2）。

図 2 - EFC16293 - Forest plot of annualized bleeding rates and 95% CI by subgroup analysis - Full analysis

Subgroup	n[a]	Arm A Prophylaxis (N=133) mean ABR (95% CI)[b]	Forest Plot
Overall	133	0.71 (0.52; 0.97)	
Age group			
12-17 years	25	0.26 (0.11; 0.57)	
18-64 years	104	0.84 (0.60; 1.17)	
>=65 years	4	0.34 (0.05; 2.38)	
Bleeding phenotype at baseline (estimated bleeds in prior 12 months)			
0	44	0.31 (0.18; 0.54)	
>0-5	57	0.83 (0.51; 1.34)	
>5-10	14	1.26 (0.70; 2.27)	
>10	7	1.84 (0.51; 6.63)	
Number of target joints at screening			
None present	107	0.68 (0.48; 0.96)	
<=Median of number present	17	1.16 (0.55; 2.47)	
>Median of number present	9	0.27 (0.07; 1.09)	
Dosing and dosing interval compliance^			
Both dose and interval compliant	131	0.72 (0.53; 0.98)	
Dose compliant but interval not compliant	1	NC (NC, NC)	
Interval compliant but dose not compliant	0	NC (NC, NC)	
Neither dose nor interval compliant	0	NC (NC, NC)	



Note

1: Summaries are based on treated bleeds.

2. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).

a Number of participants with an efficacy period in each subgroup.

b Estimated using a negative binomial model with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and log-transformed efficacy period duration (in years) as an offset variable. Summary statistics are mean (95% CI).

^Participant is considered compliant if calculated compliance rate is at least 80%.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/eff_abr_subgrp_forest_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_abr_subgrp_forest_f_i.rtf (05MAY2022 15:32)

4.3.3 副次評価項目の解析

階層的検定手順に含まれる全ての副次評価項目が達成された（表 7）。

4.3.3.1　定期補充療法の有効性

4.3.3.1.1　出血の予防

ABR の平均値について、試験前の FVIII 定期補充療法に対する BIVV001 の週 1 回定期補充療法の非劣性とそれに続く優越性（**重要な副次評価項目**）が、事前に規定した階層的な step-down 検定手順により示された。FAS（78 名）における被験者内比較では、BIVV001 の定期補充療法は試験前の定期補充療法に比べて、ABR 比の片側 97.5%信頼区間の上限が 1 未満（ABR 比 : 0.23［95% CI : 0.13～0.42］、減少率 77%［95% CI：58～87］に相当）であったことから、ABR の平均値の統計学的に有意な減少（p<0.0001）が示された（表 7）。

BIVV001 の定期補充療法は、出血のタイプ（自然出血又は外傷性出血）及び出血部位（関節、筋肉、内部、皮膚／粘膜）に関係なく、また、12 歳から 17 歳までのサブグループを含む全てのサブグループにおいても低い ABR を示した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.1]）。

BIVV001 の出血時補充療法後、BIVV001 の定期補充療法に切り替える Arm B の被験者において、ABR の被験者内比較は、BIVV001 の出血時補充療法に比べ、定期補充療法で 97%の減少（95% CI : 93～98、p<0.0001）を示し、結果として Arm A の週 1 回の定期補充療法で見られた ABR と類似していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.3]）。

BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法では、Arm A の被験者の 99.0%に、週 1 回の投与間隔期間終了時点で FVIII トラフ活性 5%超の維持が見られた。FVIII トラフ活性が 10%超及び 15%超を維持した被験者は、それぞれ 86 名（83.5%）及び 42 名（40.8%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 19]）。

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 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（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.1]）。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。

定期補充療法における推奨用法・用量

EFC16293 試験及び EFC16295 試験ともに、有効性評価期間における定期補充療法の投与間隔期間の中央値は 7.00 日であった。週 1 回の投与間隔期間の短縮を要した被験者はいなかった。

上記の有効性の結果、並びに観察及び予測された PK データに基づき、成人及び小児の定期補充療法の推奨用法・用量は BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与である。臨床試験の経験に基づくと、定期補充療法における用量調節のための FVIII 活性の定期的なモニタリングは不要と考えられる。

4.3.3.1.2 関節の健康状態

BIVV001 の定期補充療法による関節の健康状態の改善は、（1）年間関節出血率（AJBR）、（2）標的関節の消失、並びに（3）臨床関節スコア（HJHS）により評価された。HJHS は、足首、膝、肘（屈曲、伸展、可動範囲、筋力、腫脹、腫脹の持続時間、捻髪音、疼痛及び筋萎縮）及び歩行全般を評価する関節の健康状態の機能的尺度である(65)。

Arm A における AJBR の推定平均値が 0.51（95% CI：0.36～0.72）であることからわかるように、BIVV001 の定期補充療法は関節出血の予防に有効であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.9]）。Arm A における BIVV001 の定期補充療法中、131 名（98.5%）は AJBR が 5 以下で、96 名（72.2%）では試験中の関節出血の発現がなかった。Arm B における BIVV001 の出血時補充療法中、AJBR の推定平均値は 17.48（95% CI：14.88～20.54）であった。BIVV001 の定期補充療法に切替え後の AJBR は低下し、Arm A で観察された値に近づいた（AJBR の推定平均値：0.62［95% CI：0.25～1.52］）。

ベースラインで 1 つ以上の標的関節を有し、BIVV001 の定期補充療法を 1 年以上受けた 14 名全員が全ての標的関節（n=45）の消失に至った（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.10]）。標的関節は、連続する 6 か月間に 3 回以上の自然出血エピソードが発現した主要関節として定義された。また、BIVV001 の定期補充療法の 12 か月の曝露中に、当該関節の出血が 2 回以下であれば消失とした。

Arm A におけるベースラインの HJHS 合計スコアの平均値（SD）は 18.1（18.4）であった。Week 52 における HJHS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均（n=107）は−1.54（95% CI：−2.70～−0.37）（p=0.0101）であった（階層的検定モデルの一部として解析、表 7 参照）（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.11]）。このことは関節の健康状態の機能的尺度において統計学的に有意な改善を示している。これらの結果は、累積分布関数の事後評価によってさらに裏付けられ、Arm A における定期補充療法の 12 か月にわたる HJHS スコアで評価すると、被験者の約 80%で関節の健康状態の改善又は維持が示された（Module 2.7.3 [2.2.5.1.2 項]）。一般的に、血友病における関節の健康状態を改善することは困難であり、関節の健康状態の改善には数か月から数年を要するとされている。特に、ほとんどの被験者（80.5%）がベースラインで標的関節を有さず、被験者全員が試験前に標準治療の FVIII 定期補充療法で安定していたことを考えると、BIVV001 の定期補充療法の僅か 52 週後に報告された臨床的改善は、臨床的に意味のある改善を表している。

4.3.3.1.3 身体機能及び疼痛（生活の質）

健康関連の QoL に関する質問票を通して収集された PRO の使用は、血友病 A の患者の毎日の経験に対する新しい治療のベネフィットを評価する上で重要性を増している。

Week 52 における Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン及び PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）スコアのベースラインからの変化量では、直近 7 日間で最も強い疼痛のスコアリングは、血友病 A 患者集団において臨床的に意味のある概念として特定された。これは FDA との協議に続いて、階層的検定手順に含めるために事前に規定された。

身体的健康状態

Haem-A-QoL は、17 歳以上の血友病被験者に適用する疾患特異的で目的に合った PRO であり、10 項目に関する 46 の質問から構成され、「身体的健康」（5 つの質問）、「感じ方」（4 つの質問）、「自分に対する見方」（5 つの質問）、「スポーツ及び余暇」（5 つの質問）、「仕事及び学校」（4 つの質問）、「血友病への対応」（3 つの質問）、「治療」（8 つの質問）、「将来」（5 つの質問）、「家族計画」（4 つの質問）、「パートナーシップ及び性的生活」（3 つの質問）を含んでいる。質問は 5 ポイントの Likert 尺度の回答を使用する(66)(67)。Haem-A-QoL は、優れた信頼性、構成の妥当性及び変化を検出する能力を備えた検証済みのツールである(66)(67)(68)。

BIVV001 の定期補充療法（Arm A）では、身体的健康状態の統計学的に有意な改善が認められ、Week 52 における Haem-A-QoL 身体的健康スコアのベースラインからの変化量の調整平均は−6.74（95% CI：−10.13～−3.36、p=0.0001）（n=98）であった（表 7）。

身体的健康スコアの改善度の平均値は−6.74 であり、本試験で実施された Haem-A-QoL に対する心理測定分析に基づく meaningful within group change（MWGC）の範囲（−6.8～−4.8）内であり、臨床的に意味のある変化と考えることができる（Module 5.3.5.1 Clinical Outcome Assessment Dossier [Section 3.7.3]）。

これらの結果は、特に、EFC16293 試験で実施したベースラインからの意味のある改善を調査するための治験終了時インタビューにより補完され、インタビューを受けたほとんどの被験者において身体的健康状態の改善が報告されていること、並びにインタビューを受けた全ての被験者において意味があると認識された改善が報告されていることによっても裏付けられた（4.3.4.1 項）。Actigraph 活動モニターで収集したデータは、身体的健康状態の改善について同様の傾向を示した。

疼痛強度

NIH が主導する Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）は、種々の健康体験のための自己報告尺度を開発している。FDA の Division of Clinical Outcome Assessment（DCOA）と協議して、血友病 A 患者において、疼痛は臨床的に関連する概念と見なされることが認められた（2021 年 4 月 15 日の COA の回答［CRMTS＃13117］）。階層的検定の評価項目として「最も強い疼痛」（PAINQU6、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問と呼ばれる）を指定し、ベースラインからの意味のある改善をさらに調査するために治験終了時インタビューを実施することが推奨された。PROMIS 疼痛強度 3a は、1～5 の Likert 尺度で、1 = no pain、2 = mild pain、3 = moderate pain、4 = severe pain、5 = very severe pain でスコア付けされる。

BIVV001 の定期補充療法は統計学的に有意な疼痛の改善を示し、直近 7 日間で最も強い疼痛で示す PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は−0.21（95% CI：−0.41～−0.02、p=0.0276）であった（表 7）。

Arm A における最も強い疼痛の変化量の平均値−0.21 は、試験の状況下で心理測定分析によって特定された MWGC の範囲（−0.6～−0.2）内であり（Module 5.3.5.1 Clinical Outcome Assessment Dossier [Section 4.7.3]）、意味のある改善を表している。

これらの結果は、インタビューしたほとんど全ての被験者が疼痛の改善を報告したこと、並びにインタビューした被験者全員が自分にとって改善に意味があると認識したという治験終了時インタビューの知見により補完される（4.3.4.1 項）。注目すべきことに、EFC16293 試験では、BIVV001 による治療中に血友病に関連する鎮痛剤使用量の減少が見られた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.5.2]）。さらに、累積分布関数を評価する事後解析では、被験者の 81.5%がベースラインから Week 52 まで疼痛スコアを維持又は改善したことが示された（Module 2.7.3 [2.2.5.1.3 項]）。

4.3.3.2　出血コントロールに対する効果

BIVV001 は出血の治療に有効であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.6]）。成人及び青年を対象とした試験において、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（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.7]）。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（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.8]）。

小児を対象とした EFC16295 試験の中間解析結果は、重症血友病 A の 12 歳未満の小児における出血治療に BIVV001 が成人及び青年の場合と同様に有効であることを示唆している（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.1]）。有効性評価期間において評価された 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。

これらの臨床知見、並びに母集団 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、出血時補充療法及び出血エピソードのコントロールのための BIVV001 用法・用量を以下のように考える（表 8）。

表 8 - 出血時補充療法及び出血エピソードのコントロールのための投与方法

出血のタイプ	推奨用法・用量	追加情報
軽度及び中等度の出血 例えば、合併症でない関節出血、筋の小出血、粘膜又は皮下出血	50 IU/kg 単回投与	定期補充療法での直近の投与後 2～3 日以内に起きた軽度及び中等度の出血エピソードには、初回用量 30 IU/kg を用いることができる。 2～3 日ごとに 30 U/kg 又は 50 U/kg の追加投与が検討できる。
大出血 例えば、頭蓋内、腹膜後部、腸腰筋及び頚部出血、区画症候群を有する筋出血並びにヘモグロビン値の著しい低下を伴う出血	50 IU/kg 単回投与	2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与が検討できる。

なお、出血の治療後の定期補充療法の再開（該当する場合）には、出血治療のための最後の 50 IU/kg の投与と定期補充療法の再開の間に 72 時間以上の間隔を設けることを推奨する。その後、定期補充療法は患者の定期投与スケジュールで通常通り継続することができる。

4.3.3.3 周術期の管理

BIVV001 は周術期管理に有効であり、第 3 相試験全体で実施された全ての大手術において、治験責任医師／外科医は止血反応を excellent と評価した。術前負荷投与量は、手術中の全被験者において恒常性を保つために十分であった。

大手術イベントは治験実施計画書で明確に定義されており、効果的な治療法もなく出血が予想される状況下で、BIVV001 の有効性を評価することができた。止血効果に関する治験責任医師又は外科医の評価、止血維持に要した投与回数及び投与量、並びに推定術中失血量を含む記述データが収集された。倫理的配慮から、この評価には対照 Arm は設けなかった。しかし、重症血友病の特性を考えると、効果的な FVIII 投与がなければ、被験者は大手術の場面で過度の出血に苦しむことが合理的に予想される。

データカットオフ日時点で、第 3 相試験では 18 名に合計 21 件の大手術が行われ、多くは整形外科手術及び複雑な歯科手術であった（Module 2.7.3 [3.2.2.1 項]）。大手術の大部分は米国、欧州、カナダ及びオーストラリアの実施医療機関で施行された。手術中の被験者の止血反応は、治験責任医師又は外科医により全 21 件の大手術について excellent と評価された。このことは手術中及び手術後の失血量が、血友病でない患者で予想される量と同程度であると考えられた。BIVV001 投与が無効であると評価された被験者はいなかった。第 3 相試験中に実施された 1 件を除き、全ての大手術では、手術中

の止血を維持するために、術前に 1 回の BIVV001 の負荷投与が必要であった。例外の 1 件は、術前の負荷投与を受けずに週 1 回の定期補充療法の下、臼歯抜歯をしたケースであった。

同様に、成人及び小児被験者に小手術が BIVV001 投与下で施行されたが、止血の有効性に問題はなかった。第 3 相試験全体では、22 件の小手術が施行された。止血は評価された小手術 15 件全件で治験責任医師又は外科医により excellent と評価され、大手術の報告と完全に一致した。

大手術及び小手術に関する第 3 相データ全体、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(14)を考慮の上、周術期管理のための BIVV001 の推奨投与法を要約した（表 9）。

表 9 - 周術期管理のための投与方法

手術のタイプ	周術期の用量	追加情報
小手術	50 IU/kg 単回投与	2～3 日後に 30 U/kg 又は 50 U/kg の追加投与が検討できる。
大手術 例えば、頭蓋内手術、腹腔内手術、関節置換術、又は複雑な歯科手術	50 IU/kg 単回投与	臨床的に必要とあれば、出血の周術期管理のために 2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg が追加投与できる。

4.3.3.4 高く維持された FVIII 活性が臨床転帰に及ぼす影響

軽症又は中等症の血友病おける疫学研究は、FVIII 活性を従来の目標 FVIII トラフ活性である 1%超に維持することをが、出血リスクを更に下げるのに有益である可能性を示唆しているが、FVIII 定期補充療法中の出血リスクと FVIII 活性との関係は完全には解明されていない(44)(69)。

BIVV001 及び Eloctate の様々な仮想の用法・用量に基づく定期補充療法での出血リスクと投与間隔期間中の FVIII 活性の関係をより明確にするために、3.3 項に記載した 2 つの RTTE モデル（詳細は Module 2.7.2 [2.8 項]を参照）を使用した。いずれのモデルを用いたシミュレーションでも、1 年以内に初回出血エピソードを呈するリスクは、FVIII 活性の増加とともに減少することが示された。重要なことは、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与した場合、標準治療として米国添付文書で推奨される Eloctate 50◦IU/kg の 4 日に 1 回投与と比較して、出血リスクが半分以下（29%対 64%）になると予測されたことである。

RTTE モデルに基づくと、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法を受けている典型的な重症血友病患者では、FVIII 活性が正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持している時間が 52.6%、10 IU/dL を上回る時間が 100%と予想される。一方、Eloctate 50 IU kg の 4 日に 1 回の投与を受けている同じ患者では、FVIII 活性が 40 IU/dL を上回る時間が 19.2%、10 IU/dL を上回る時間が 52.9%と予想される。

さらに、典型的な患者において、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法における 1 年間の出血エピソードの発現率は、FVIII 活性を 10.8 IU/dL に安定的に維持する、仮想の BIVV001 10 IU/kg の持続投与における 1 年間の出血エピソードの発現率と比べて 35%低かった。したがって、このことは、正常～ほぼ正常範囲の FVIII 活性（40 IU/dL 超）を維持する投与方法のベネフィットを示している。

RTTE モデルで得られた所見は、EFC16293 試験の有効性評価項目により確認された。第一に、試験前の定期補充療法に対する BIVV001 の定期補充療法の優越性は、試験前に標準治療である定期補充療法を既に受けていた被験者の ABR の推定平均値が 77%減少したことにより確認された。第二に、EFC16293 試験に登録する前に標準治療を受けていた被験者では、身体的健康状態、疼痛強度及び関節の健康状態の PRO スコアに統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

RTTE モデル解析の結果と EFC16293 試験の一貫した有効性の結果が一致したことは、週 1 回の BIVV001 投与により、投与間隔期間の大部分で正常～ほぼ正常範囲に FVIII 活性が高く維持され、臨床的に意味のある改善をもたらすという仮説を裏付けた。BIVV001 治療で観察されたこれらの改善は、出血イベントの予防だけでなく、既存の標準治療に対する改善を示している。

4.3.4 探索的評価項目の解析

探索的評価項目には、活動モニターを用いて測定された被験者の身体活動のベースラインからの変化量、及び Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound（HEAD-US）を用いて Arm A の被験者の一部で評価された解剖学的構造関節健康アウトカムが含まれていた。探索的解析の結果を総合すると、BIVV001 の週 1 回定期補充療法が出血率を改善し、身体的健康状態、疼痛強度及び関節の健康状態を改善するという主要及び副次評価項目の解析結果と一貫する全体的に肯定的な傾向が示された。ほとんどの被験者は、平均ステップ数の増加や平均代謝当量（MET）の増加など、Actigraph 活動モニターで測定した身体活動を維持又は改善した。超音波検査に関するサブスタディに参加した被験者の多くは関節画像スコアの安定又は改善を示し、ベースラインで滑膜肥大を有する被験者では、BIVV001 治療により改善傾向を示した（全ての結果は Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.5]を参照）。

4.3.4.1 治験終了時インタビュー

EFC16293 試験に組み入れられた 29 名に実施された定性的半構造化された被験者の認識に関するインタビュー（治験終了時インタビュー）で、BIVV001 投与中の身体的健康状態、疼痛強度、関節の健康状態において示された改善の臨床的意味が確認された。25 名が試験中に疼痛の改善を報告し、26 名が Haem-A-QoL の身体的健康の 1 つ以上で改善を報告した。改善を報告した全ての被験者は、改善が意味のあるものであると認識した。さらに、治験終了時インタビューを完了した 29 名（100%）が、試験前の治療よりも好ましい血友病 A 治療として BIVV001 を選択した。ほぼ全ての被験者は、症状の改善、身体的機能の改善、及び出血イベントの頻度減少又は消失により、BIVV001 による治療にかなり又は非常に満足していた。これらに加え被験者は、必要な BIVV001 投与頻度の減少、利便性や出血予防に対する信頼感の向上、倦怠感の減少、及び QoL の向上について、以前の治療よりも好ましい

と評価した。治験終了時インタビューの報告書を Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.6 [Exit interview with patients]に示す。

さらに、全ての被験者は、血友病に関連する疼痛は非常に影響が大きいため、測定すべき重要な概念であると指摘しており、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問は適切かつ明確で、回答しやすいと報告した。また、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問において疼痛強度の測定に特有の概念が欠如していると指摘した被験者はおらず、内容の妥当性が強く支持された。

4.4 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.4.1 人口統計学及び疾患

高齢患者、肝又は腎障害患者への影響を検討するための正式な薬物動態試験は実施していない。

4.4.2 薬物相互作用

BIVV001 では薬物相互作用試験は実施していない。

4.4.3 日本人被験者における有効性

OBS16221 試験において FVIII による定期補充療法が行われた 12 名の日本人被験者が有効性及び安全性を評価する第 3 相 EFC16293 試験に移行し、Arm A に登録され、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 IV 投与された。Arm B に登録された日本人被験者はいなかった。全ての日本人被験者は試験を完了した。EFC16293 試験に登録された日本人被験者 12 名全員が BIVV001 を 51 週間以上投与され、そのうち 10 名は 52 週間以上投与された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.5.1.6]）。

12 名の日本人被験者全員が男性であり、年齢の範囲は 31～64 歳であった。体重の平均値（SD）は 72.53（16.97）kg であった。FAS における日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 2.7.3 [表 25]に示す。

日本人被験者における BIVV001 の有効性は以下に示す選択された評価項目の成績に基づき評価された。

- 主要有効性評価項目
  - Arm A における ABR
- 選択された副次有効性評価項目
  - BIVV001 の週 1 回定期補充療法の ABR と試験前の定期補充療法の ABR の被験者内比較（重要な副次評価項目）
  - Haem-A-QoL 身体的健康スコア
  - PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（直近 7 日間で最も強い疼痛）スコア
  - HJHS

- 副次有効性評価項目
  - 出血エピソードの治療に要した BIVV001 の投与回数及び投与量

Arm A における ABR

日本人被験者 12 名における治療を要した出血の要約を Module 2.7.3 [表 26]に示す。日本人被験者 12 名における BIVV001 の週 1 回定期補充療法時の ABR の平均値は 0.51 であり、中央値（Q1；Q3）は 0.51（0.00；1.02）であった（Module 2.7.3 [表 27]）。Arm A の日本人被験者 12 名全員の ABR は 0 から 5 の範囲内にあり、そのうち 6 名は ABR が 0 であった。

BIVV001 の週 1 回定期補充療法の ABR と試験前の定期補充療法の ABR の被験者内比較

日本人被験者 11 名において、試験前定期補充療法の ABR は 1.36、BIVV001 の週 1 回定期補充療法の ABR は 0.56 であり、試験前の定期補充療法に比べて BIVV001 の週 1 回定期補充療法の ABR の方が低かった（Module 2.7.3 [表 28]）。

Haem-A-QoL 身体的健康スコア

日本人被験者 12 名における Haem-A-QoL 身体的健康スコアのベースラインから Week 52 までの変化量を Module 2.7.3 [表 29]に示す。Arm A の 17 歳以上の日本人被験者 12 名における変化量は−9.17 であった。

PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（直近 7 日間で最も強い疼痛）スコア

日本人被験者 12 名における PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（直近 7 日間で最も強い疼痛）スコアのベースラインから Week 52 までの変化量を Module 2.7.3 [表 30]に示す。Arm A の日本人被験者 12 名におけるベースラインから Week 52 までの変化量は−0.17 であった。

HJHS

日本人被験者 12 名における HJHS のベースラインから Week 52 までの変化量を Module 2.7.3 [表 31]に示す。Arm A における HJHS のベースラインから Week 52 までの変化量は−4.1 であった。

出血エピソードの治療に要した BIVV001 の投与回数及び投与量

Arm A の日本人被験者 12 名において合計 6 回の出血エピソードが BIVV001 によって治療された。全ての出血エピソードは BIVV001 の 1 回の投与でコントロールされた（Module 2.7.3 [表 32]）。出血エピソード 1 回あたりの投与量の平均値（SD）は 49.41（8.24）IU/kg であった（Module 2.7.3 [表 33]）。

全体的に日本人集団と全体集団の間で BIVV001 の有効性に関して臨床的に意義のある違いは認められなかった。

4.5　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

BIVV001 は、週 1 回の定期補充療法、出血の治療又は周術期管理のために、IV 投与することを目的とする。BIVV001 は、全ての年齢層で体重に基づく固定用量で投与される。

第 1/2a 相試験で収集した PK 評価及び母集団 PK モデリング（3.4 項）を用いて、第 3 相試験の評価のために、成人及び小児の定期補充療法の用法・用量として 50 IU/kg の週 1 回投与を選択した。

BIVV001 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法の有効性は、成人及び青年を対象とした主要な EFC16293 試験において、ABR の推定平均値が 0.71（95% CI：0.52～0.97）であり、また、52 週間の定期補充療法中に出血エピソードがなかった被験者割合が高かった（64.7%）ことにより示された。また、12 歳未満の小児を対象に 50 IU/kg の週 1 回定期補充療法を行った EFC16295 試験において、ABR の中間解析の結果は、EFC16293 試験の有効性の結果と一貫している。成人及び青年の高い割合（83.5%）では、BIVV001 50 U/kg の週 1 回定期補充療法中、10%を上回る FVIII 活性が投与後 7 日間にわたり維持された。50 IU/kg の単回投与は、出血の治療に対し、また、大手術イベントの術前投与として有効であることが示された。

年齢層全体の用量選択は、第 3 相試験中の広範な PK 評価及び Module 2.7.2 に示す母集団 PK モデリングにより確認された。

4.6　有効性に関する考察及び結論

BIVV001 の有効性は、12 歳以上の成人及び青年の重症血友病 A 患者を対象とした第 3 相 EFC16293 試験において、定期補充療法、出血の治療及び周術期管理と、血友病 A の種々の治療場面で、実証された。進行中の小児試験の利用可能なデータは、12 歳未満の小児における BIVV001 の有効性を裏付けている。周術期管理における BIVV001 の有効性は、進行中の第 3 相試験全体で大手術及び小手術の場面で更に明らかとなった。

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。また、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。

BIVV001 は、また、被験者の身体的健康スコア（$p=0.0001$）、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。

EFC16293 試験 Arm A の被験者の大多数は本試験前の観察研究から移行し、標準治療である FVIII 定期補充療法を安定して受けていたため、現在利用可能な標準治療により実現した疾患のコントロールを反映したベースライン値を有していると考えられることから、認められた改善は、特に臨床的に重要な意味を持つ。

Haem-A-QoL 身体的健康スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均−6.74 は、平均 18.2%の改善に相当し、血友病試験(70)で認められたような臨床的に意味のある変化に該当する。試験前の安定した定期補充療法から本試験での定期補充療法に切り替えた血友病 A 患者のベースラインからの変化を評価する主要な第3相試験において、これまでほとんど事後的に発表されている Haem-A-QoL 身体的健康スコアでのこの減少は最大の改善を表している。Eloctate では、試験前に定期補充療法を受けていた被験者における Haem-A-QoL 身体的健康スコアの変化量は 6 か月の定期補充療法の後で−1.4 であった(71)。また、emicizumab では、試験前に定期補充療法を受けていた被験者における変化量は 73 週後で−4.6 と示された(72)。ベースラインからの変化量の臨床的有意味性は、心理測定分析によって特定された MWGC の点推定−6.8（範囲 : −6.8〜−4.8）により、また、治験終了時インタビューでは、ほとんど全ての被験者は身体的健康状態が改善したと回答し、全ての被験者により身体的健康状態の改善に意味があると認識されたことにより、更に裏付けられている。したがって、BIVV001 の定期補充療法の Week 52 で観察された Haem-A-QoL 身体的健康スコアの変化量は、ベースラインで既に定期補充療法中の血友病 A 集団の観察結果と比較した場合、特に、意味のある改善であり、また、臨床的に意味のある変化量に該当する。特に、ほとんどの被験者は、Actigraph 活動モニターによって測定されたように、BIVV001 の治療で身体活動を維持又は改善した。

疼痛は血友病患者の生活の中心的な問題であり、医療提供者にとって重大な課題となっている。FDA の Division of Clinical Outcome Assessment（DCOA）との最近の協議で、疼痛はこの患者集団において臨床的に関連する概念と見なされることが認められ（2021 年 4 月 15 日の COA の助言）、「最も強い疼痛」（PAINQU6、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問と呼ばれる）の測定値は、階層的検定における評価項目として事前に定義されていた。Arm A の 12 歳以上の被験者（n = 119）において、PROMIS Pain Intensity（PAINQU6）スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は−0.21（95% CI : −0.41〜−0.02、p=0.0276）であり、統計学的に有意な疼痛の改善が認められた。治験終了時インタビューにおける被験者のフィードバックと機器を用いた心理測定テストの結果は、BIVV001 投与中の疼痛強度の改善の臨床的意義を更に明らかにしている。注目すべきことに、BIVV001 投与中に血友病に関連する鎮痛剤使用量の減少が見られた。

BIVV001 の定期補充療法は、統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある HJHS スコアの低下が示すように、関節障害の臨床症状及び徴候を改善した。一般的に、血友病において、関節の健康状態を改善することは困難であり、関節の健康状態の改善が見られた場合、数か月から数年かかる可能性があることが認識されている。特に、ほとんどの被験者（80.5%）がベースラインで標的関節を持たず、被験者全員が試験前に標準治療の FVIII 定期補充療法で安定していたことを考えると、BIVV001 定期補充療法の僅か 52 週後に報告された臨床的改善は、臨床的に意味のある改善を表している。これらの知見は、超音波サブグループの大多数の被験者において関節画像スコアが維持又は改善されたとする、探索的観察結果により更に裏付けられている。

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。

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恒常性を維持するのに十分であった。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

BIVV001 の安全性を治療歴のある重症血友病 A 被験者を対象に包括的に評価した。本臨床に関する概括評価で報告する BIVV001 の安全性データは、合計 7 試験の臨床試験から得られたものである。7 試験のうち 6 試験では治療歴のある重症血友病 A 患者を組入れ、1 試験では 2N 型及び 3 型のフォンヴィレブランド病患者を組み入れた。本モジュールの進行中の臨床試験の安全性データカットオフ日は 2022 年 1 月 24 日である。

本申請資料では、第 3 相試験の EFC16293 試験（12 歳以上）及び EFC16295 試験（12 歳未満）の対象被験者の年齢に臨床的に意味のある違いがあるため、全 7 試験の結果は併合せずに個別に示すこととした。また、本 CTD 提出時において、EFC16295 試験及び LTS16294 試験は進行中である。各試験データを個別に示すことにより、成人及び小児における BIVV001 の安全性プロファイルをより確実に特徴付けることが可能となる。

本 CTD で実施した安全性の解析及びその提示では、12 歳以上の成人及び青年を対象とした完了した主要な第 3 相 EFC16293 試験から得られた安全性データに主に焦点を当て、進行中の第 3 相試験 2 試験（EFC16295 試験及び LTS16294 試験）の中間解析データも含めた。また、BIVV001 の安全性プロファイルを明らかにするのに役立つと考えられるため、完了した第 1/2a 相 3 試験及び進行中の第 1 相 1 試験から得られた安全性データも提示した。臨床安全性データに寄与する個々の試験の要約を Module 2.7.4 [2.5 項]に、全ての試験の一覧表を Module 5.2 に示す。

BIVV001 の安全性は、TEAE、バイタルサイン、理学的診察・検査、並びに VWF パネル検査及び免疫原性試験を含む臨床検査に基づいて評価された。さらに、外部の独立データモニタリング委員会には、小児を対象とした EFC16295 試験で継続的に BIVV001 の安全性及び忍容性を評価及び監視する責務があった。

FVIII に対するインヒビター（すなわち、Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定する FVIII に対する中和抗体）を、BIVV001 の全臨床試験で評価した。臨床試験で得られた BIVV001 の免疫原性（FVIII に対するインヒビターの発生及び ADA の発現）に関する包括的な情報を、Module 5.3.5.3 ISI に示す。FVIII に対するインヒビターの発生に加えて、BIVV001 投与に関連する Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー、並びに塞栓性及び血栓性事象は、BIVV001 の臨床開発プログラムで特に注目すべき有害事象（AESI）と見なされ、情報入手から 24 時間以内に治験依頼者に報告する必要があった。

5.2　試験対象集団の定義

各試験では、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団について安全性の解析を行った。

5.3　試験における曝露状況

第 3 相 3 試験を通して、治療歴のある重症血友病 A 被験者において、インヒビターの発生を含む BIVV001 の安全性プロファイルの評価に十分な曝露量が得られた。

データカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）時点で、第 3 相 3 試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）全体で、合計 262 名の被験者が BIVV001 50 IU/kg の投与を 1 回以上受けた。262 名のうち年齢層別では 6 歳未満が 31 名、6 歳以上 12 歳未満が 36 名、12 歳以上 18 歳未満が 37 名、18 歳以上 65 歳未満が 152 名及び 65 歳以上が 6 名であった（Module 2.7.4 [表 18]）。

完了した主要な第 3 相 EFC16293 試験では、試験に組み入れた全被験者 159 名が BIV001 を 1 回以上投与された。全体で 115 名（72.3%）が 50 ED 以上であった。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は、全体で 49.64（8.34）週間、Arm A で 49.76（8.74）週間、Arm B の出血時補充療法で 26.13（1.21）週間、Arm B の定期補充療法で 22.89（6.00）週間であった。投与量（投与回数の 80%以上で規定用量の 80%～125%を投与）及び投与間隔（投与回数の 80%以上の投与間隔が規定間隔の 1 日以内）の遵守率は高かった。

小児を対象とした進行中の第 3 相 EFC16295 試験では、組み入れられた全被験者 67 名に BIV001 を 1 回以上投与し、データカットオフ日時点で 23 名（34.3%）の ED が 25 日以上であり、その内訳は 6 歳未満が 11 名（35.5%）、6 歳以上 12 歳未満が 12 名（33.3%）であった。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は、全体で 19.13（14.42）週間であった。規定用量及び規定投与間隔期間の遵守率は高かった。

第 3 相試験全体で 18 名が合計 21 件の外科的大手術を受けた。これにより、手術中及びリハビリテーション期間中の安全性が適切に評価可能であった。

5.4　臨床試験における有害事象

臨床開発プログラム全体で、BIVV001 の忍容性は良好であり、報告された TEAE は、成人、青年及び小児の重症血友病 A 集団で予想されるものと概ね一致していた。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの報告もなかった。血管血栓症は、血栓性事象にリスク因子を有する 2 名（いずれも LTS16294 試験）で報告された。詳細は Module 2.7.4 [7.2.4.1 項]及び[7.2.4.2 項]に示す。

報告された TEAE は年齢や他の人口統計学的特性の影響を受けなかった。

5.4.1　EFC16293 試験（第 3 相試験、完了）

EFC16293 試験の安全性解析対象集団の 159 名のうち 123 名（77.4%）に合計 394 件の TEAE が発現した（表 10）。Arm A、Arm B の出血時補充療法及び Arm B の定期補充療法では、それぞれ 108 名（81.2%）に 358 件、12 名（46.2%）に 22 件及び 8 名（30.8%）に 11 件の TEAE が発現した。

表 10 - Overview summary of treatment-emergent adverse events in Study EFC16293 - Safety analysis set

n (%)	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery subgroup[a] (N=13)	Overall (N=159)
Total number of TEAEs	358	22	11	3	394
Participants with at least one TEAE	108 (81.2)	12 (46.2)	8 (30.8)	1 (7.7)	123 (77.4)
Participants with at least one related TEAE	8 (6.0)	0	0	0	8 (5.0)
Total number of TESAEs	16	2	0	0	18
Participants with at least one TESAE	13 (9.8)	2 (7.7)	0	0	15 (9.4)
Participants with at least one related TESAE	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)
Total number of TEAESIs	1	0	1	0	2
Participants with at least one TEAESI	1 (0.8)	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)
Participants with at least one related TEAESI	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
TEAEs leading to treatment discontinuation	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.3)

Note
1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.
3: AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE, TESAE, or TEAESI.
a Includes AEs occurring during a major surgical/rehabilitation period. But AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included in the columns treatment arm and regimen, they will not be included in the column of surgery subgroup.
Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAESI = treatment emergent adverse events of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t_i.rtf (05MAY2022 15:12)

SOC 別でよく見られた TEAE（全体で被験者の 10%超に発現）は、「筋骨格系および結合組織障害」（56 名［35.2%］）、「神経系障害」（43 名［27.0%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（30 名［18.9%］）、「感染症および寄生虫症」（34 名［21.4%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（20 名［12.6%］）、「胃腸障害」（22 名［13.8%］）及び「臨床検査」（18 名［11.3%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]及び[Appendix 16.2.7.2](AE)）。

PT 別でよく見られた TEAE（全体で被験者の 3%超に発現）は、頭痛（32 名［20.1%］）、関節痛（26 名［16.4%］）、転倒（10 名［6.3%］）、背部痛（9 名［5.7%］）、COVID-19 及び疲労（各 7 名［4.4%］）、挫傷、血友病性関節症及び上咽頭炎（各 6 名［3.8%］）、関節損傷、四肢痛及び歯痛（各 5 名［3.1%］）であった。

ほとんどの TEAE は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定され、重症度は軽度と判断された。8 名（5.0%）に発現した合計 18 件の TEAE は、治験責任医師によって BIVV001 との因果

関係が否定できないと判断された。BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、凝固第 VIII 因子量増加（3 名［1.9%］）、頭痛（2 名［1.3%］）、CD4 リンパ球減少、尿中蛋白陽性、注射部位皮膚炎、倦怠感及び不快気分（各 1 名［0.6%］）であった。これらのうち、CD4 リンパ球減少の 1 件は、治験責任医師によって重篤と判断され、BIVV001 の投与中止に至った。

5.4.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中）

データカットオフ日時点で、EFC16295 試験の安全性解析対象集団の 67 名のうち 36 名（53.7%）に合計 75 件の TEAE が発現し、年齢別では、6 歳未満が 20 名（64.5%）に 40 件、6 歳以上 12 歳未満が 16 名（44.0%）に 34 件であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]及び [Appendix 16.2.7.2](AE)）。SOC 別でよく見られた（被験者全体の 5%超に発現）TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」（20 名［20.9%］）、「胃腸障害」（8 名［11.9%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6 名［9.0%］）、「一般、全身障害および投与部位の状態」（5 名［7.5%］）及び「臨床検査」（4 名［6.0%］）であった。PT 別でよく見られた TEAE（被験者全体の 3%超に発現）は、上気道感染（6 名［9.0%］）、咳嗽（5 名［7.5%］）、上咽頭炎及び発熱（各 4 名［6.0%］）、無症候性 COVID-19、便秘及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 3 名［4.5%］）、COVID-19、耳感染及び湿疹（各 2 名［3.0%］）であった。全ての TEAE は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定された。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であった。

5.4.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中）

データカットオフ日時点で、LTS16294 試験の安全性解析対象集団の Arm A（EFC16293 試験及び EFC16295 試験を完了し、移行した被験者で構成）の 114 名のうち 46 名（40.4%）に合計 97 件の TEAE が発現した（Module 2.7.4 [7.2.4 項]）。SOC 別でよく見られた TEAE（被験者全体の 10%超に発現）は、「感染症および寄生虫症」（21 名［18.4%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（17 名［14.9%］）であった。PT 別でよく見られた TEAE（被験者全体で 3 名以上に発現）は、COVID-19 及び上咽頭炎（各 7 名［6.1%］）、頭痛（5 名［4.4%］）、関節痛、滑液包炎及び胃腸炎（各 3 名［2.6%］）であった。全ての TEAE は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定された。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であった。

Arm B（中国で組入れられた被験者で構成）の 32 名のうち 14 名（43.8%）に合計 26 件の TEAE が発現し、SOC 別でよく見られた TEAE（被験者全体の 10%超に発現）は、「感染症および寄生虫症」（8 名［25.0%］）及び「胃腸障害」（4 名［12.5%］）であった。PT 別で最もよく見られた TEAE は、上咽頭炎（3 名［9.4%］）であり、その他の TEAE の発現例数はいずれも各 1 名（3.1%）であった。手の血管腫の既往歴を有する 1 名（3.1%）に 2 件の血管腫を伴う血栓症（1 件は重篤、1 件は非重篤）が発現し、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された。

Arm C（大手術予定の被験者で構成）に組み入れられた被験者 4 名に合計 10 件の TEAE が発現し、それらは頭痛（同一被験者に 3 件）、上咽頭炎（2 名に 2 件）、背部痛、椎間板突出、季節性アレル

ギー、関節痛、頚部痛であった。発現した TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、いずれも治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定された。

5.5 死亡

BIVV001 の臨床開発プログラム全体で、1 名の死亡が報告された。この 1 名は EFC16293 試験の Arm B の被験者であり、treatment-emergent serious adverse event（TESAE）である遠隔転移を伴う膵癌で死亡した。治験責任医師によって BIVV001 との因果関係は否定された。この死亡についての叙述は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.2]に示す。

5.6 重篤な有害事象

5.6.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了）

EFC16293 試験の安全性解析対象集団の 159 名のうち、15 名（9.4%）に合計 18 件の TESAE が発現した（表 10）。Arm A では 13 名（9.8%）に 16 件、Arm B では 2 名（7.7%）に 2 件の TESAE が発現した。血友病性関節症が 2 名（1.3%）に発現し、その他の TESAE は、いずれも各 1 名（0.6%）に発現した。ほとんどの TESAE は治験責任医師によって重症度が軽度又は中等度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。[redacted]の既往歴を有する被験者に発現した TESAE である CD4 リンパ球減少については、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の投与中止に至った。別の TESAE である脛骨・腓骨複合骨折も、当該事象の処置のために他の FVIII 製剤（併用禁止薬）が併用され、治験薬の投与を中止した。TESAE である遠隔転移を伴う膵癌の 1 件の転帰は死亡であった。TESAE を発現した被験者の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.3]に示す。

5.6.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中）

小児を対象とした EFC16295 試験では、データカットオフ日時点で TESAE の報告はなかった。

5.6.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中）

LTS16294 試験の Arm A では、5 名（4.4%）に 6 件の TESAE が報告され、その内訳は深部静脈血栓症及び大腿骨骨折（1 名に発現）、関節障害、変形性関節症、滑膜炎及び膝関節形成であった。なお、TESAE である大腿骨骨折は別の FVIII 製剤で処置され、TESAE である深部静脈血栓症は大腿骨骨折の外科的整復後に発現した。ほとんどの TESAE が治験責任医師によって重症度は中等度と判断され、全ての TESAE は治験薬との因果関係が否定された。BIVV001 の処置は、同一の被験者に発現した深部静脈血栓症及び大腿骨骨折に対しては投与中断／延期であり、その他の TESAE については BIVV001 に関する処置はなかった。データカットオフ日時点で、6 件の TESAE のうち 2 件（膝関節形成及び変形性関節症）は回復、2 件（深部静脈血栓症及び大腿骨骨折）は回復中、2 件（関節障害及び滑膜炎）は未回復と報告された。

Arm B では、2 名（6.3%）に 5 件の TESAE が報告され、それらは同一の被験者に発現した皮膚感染及び熱傷、並びに別の被験者に発現した血栓症及び 2 件の血管腫であった。TESAE のうち 1 件（血栓症）については、治験責任医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断された。いずれの TESAE についても BIVV001 に関する処置はなく、5 件ともに転帰は回復と報告された。

Arm C では、カットオフ日時点で TESAE を発現した被験者はいなかった。

5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

EFC16293 試験では、被治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 名（1.3%）に 2 件発現し、その内訳は CD4 リンパ球減少及び脛骨・腓骨複合骨折であり、いずれも TESAE として報告された。CD4 リンパ球減少は、治験責任医師よって因果関係が否定できないと判断され、重症度は重度であった。脛骨・腓骨複合骨折は、治験責任医師よって因果関係は否定され、重症度は中等度であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.3]）。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の叙述を、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.4]に示す。

データカットオフ日時点で、EFC16295 試験及び LTS16294 試験では、治療薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

5.8 特に注目すべき特有の有害事象

5.8.1 FVIII に対するインヒビターの発生

データカットオフ日時点で、BIVV001 の臨床開発プログラムにおいて FVIII に対するインヒビターは認められなかった。

5.8.2 アレルギー反応又はアナフィラキシー

データカットオフ日時点で、BIVV001 の臨床開発プログラムにおいて BIVV001 投与に関連する Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシーの報告はない。データカットオフ日以降に、EFC16295 試験で [redacted] 歳の被験者に「hives around eyes, mouth, face, and chest」の 1 件が報告された。本事象は、治験責任医師によって非重篤であり、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 投与に変更はなく、当該被験者において事象の再発報告はなかった。詳細は Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.5]に示す。

5.8.3 塞栓性及び血栓性事象

データカットオフ日時点で、BIVV001 の完了した臨床試験又は進行中の EFC16295 試験及び PKM16978 試験において塞栓性及び血栓性事象の報告はない。血管血栓症は進行中の LTS16294 試験で 2 名に報告され、両被験者とも血栓性事象に対するリスク因子を有していた。血栓性事象の詳細は Module 2.7.4 [7.2.4.1 項]及び[7.2.4.2 項]に示す。

5.9　大手術／リハビリテーション期間での有害事象

全体として、手術のための BIVV001 の初回投与から、術後ケア／リハビリテーションの最終日後の定期補充療法初回投与の 1 分前までの期間として定義される大手術／リハビリテーション期間中に特定された固有の安全性所見はなかった。この期間に報告された TESAE 及び治験責任医師により BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された TEAE はなかった。

5.10　Efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象

5.10.1 EFC16293 試験（第 3 相試験、完了）

被験者全体で PT 別の発現割合が 3%を超える全ての TEAE 及び特に注目すべき特有の TEAE（以下、特有の TEAESI）を efanesoctocog alfa と関連する可能性のある有害事象とした。その後、Bradford Hill Criteria の修正版に基づいて各 PT について因果関係を評価し、efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象（ADR）を特定した。

被験者全体で発現割合が 3%を超えた PT は 12 事象であった。特有の TEAESI は認められなかった。その後の因果関係の評価により、頭痛、関節痛及び背部痛の 3 事象が ADR として特定された（表 11）。

EFC16293 試験では、合計 57 名（35.8%）に 1 件以上の ADR が発現した。全ての ADR は、治験責任医師によって非重篤と判断され、BIVV001 の投与中止に至った ADR は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.1.6 項]）。

表 11 - Adverse drug reactions in Study EFC16293

System organ class **Preferred term, n (%)**	**Overall** **(N=159)**
神経系障害	33 (20.8)
頭痛*	33 (20.8)
筋骨格系および結合組織障害	32 (20.1)
関節痛	26 (16.4)
背部痛	9 (5.7)

*Includes preferred terms (PTs) of headache (32 participants) and migraine (1 participant).
Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
Participants are counted once if they reported multiple events in the same preferred term. Treatment emergent adverse events (TEAEs) which occurred during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but TEAEs which occurred on the day of the major surgical/rehabilitation period starts are included. There were no TEAEs of headache, arthralgia, or back pain reported during a major surgical/rehabilitation period.
All TEAEs by PT with a frequency of >3% of participants overall and product-specific treatment emergent adverse events of special interest were considered as potential adverse drug reactions. A causality assessment was then performed for each PT based on modified Bradford Hill Criteria.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_bysocpt_teae_adr_16293_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_bysocpt_teae_adr_16293_t_j_i.rtf (14JUL2022 4:05)

5.11　臨床検査値の評価

5.11.1 FVIII に対するインヒビターの発生

データカットオフ日時点で、BIVV001 の臨床開発プログラムでは FVIII に対するインヒビターは認められなかった。

インヒビターは、血友病の血液凝固因子補充療法の潜在的な合併症として確立されており、治療歴のない重症血友病 A 患者の 25%～30%に認められる。インヒビターの発生リスクは、投与開始後最初の 20～30 ED で最大になると考えられている(28)。治療歴のある患者ではインヒビターの発生はまれであり、その推定発生率は 1,000 人年当たり 2 件である(73)。

インヒビターの発生は血友病 A における最も重大な治療に伴う合併症である。結果として、投与した血液凝固因子に対する応答は不十分で、出血イベントの頻度又は重症度、若しくはその両方が増す可能性がある。

インヒビターは、各規定 Visit で採取した血液検体を Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて中央検査機関で検査することにより評価した。インヒビターの発生は、検査結果が 0.6 ベセスダ単位（BU）/mL 以上として定義され、最初の検体が採取されてから 2～4 週間後に採取された別の検体による 2 回目の検査結果が 0.6 BU/mL 以上であることにより確認された。これは規制ガイダンス（EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 Rev. 2）に規定されている定義と一致する。

EFC16293 試験の BIVV001 に対する ED が 50 日以上の被験者において、FVIII に対するインヒビターの発生率は 0.0%（95% CI：0.0～3.3）であった。

インヒビターの発生は、12 歳未満の小児を対象とした進行中の第 3 相試験及び進行中の第 3 相継続試験の主要評価項目である。データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターはこれら進行中の 2 試験でも認められていない。

5.11.2 血液学的検査、血液生化学的検査及びフォンヴィレブランド因子パネル検査

BIVV001 の試験中に臨床検査データに関しで臨床的に意味のあるパターンや傾向は見られなかった。概して、血液学的検査、臨床化学的検査又は VWF パネル検査パラメータで観察された potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、ベースラインやスクリーニング（BIVV001 投与前）でも認められた異常値、単一の測定値で認められた異常値、又は一過性の異常値であった。

5.12　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.12.1 人口統計学及び疾患

正式な薬物‐人口統計学的相互作用試験は実施しなかった。第 3 相試験の事前に定義した内因性及び外因性要因による TEAE のサブグループ解析では、年齢、体格指数（BMI）、人種、地理的な位置、又は HCV 感染若しくは HIV 感染などの合併症に基づく BIVV001 との潜在的な相互作用を示唆するパターン又は傾向は示されなかった。

5.12.2 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。第 3 相、第 1 相又は第 1/2a 相試験では、BIVV001 との潜在的な薬物相互作用を示唆する所見はなかった。

5.12.3 日本人被験者における安全性

第 3 相 EFC16293 試験において、12 名の日本人被験者は Arm A に組み入れられ、Arm B に組み入れられた被験者はいなかった。全ての日本人が試験を終了した。12 名のうち 3 名は PK サブグループに含まれた。また、1 名は手術サブグループに含まれた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.1.6]）。

12 名全員が BIVV001 を 51 週間以上投与され、そのうち 10 名は 52 週間以上投与された。12 名は 50 ED 以上であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.5.1.6]）。

安全性解析対象集団に含まれる 12 名のうち、9 名（75.0%）に 26 件の TEAE が認められた。TESAE、TEAESI、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は認められなかった（Module 2.7.4 [表 12]）。

よく見られた（日本人被験者の 10%超）TEAE（SOC）は、「臨床検査」（4 名［33.3%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（3 名［25.0%］）、並びに「神経系障害、筋骨格系および結合組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 2 名［16.7%］）であった（Module 2.7.4 [表 13]）。また、最もよく見られた TEAE（PT）は挫傷（2 名［16.7%］）であった。その他の TEAE はそれぞれ 1 名（8.3%）に認められた。

日本人被験者に認められた全ての TEAE は、治験責任医師により、重症度が軽度から中等度と評価された。また、7 名は最大の重症度が軽度であり、2 名は最大の重症度が中等度であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.22](AE)）。

ほとんどの TEAE は、治験責任医師により、BIVV001 との因果関係が否定された。2 名に認められた 2 件の TEAE（倦怠感及び尿中蛋白陽性）は、BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された。治験責任医師は、これらの倦怠感及び尿中蛋白陽性は、それぞれ「started after trial」及び「the complications are getting worse」を根拠として治験薬との因果関係が否定できないと判断した（Module 2.7.4 [表 14]）。

手術／リハビリテーション期間中に、日本人被験者に TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.23](AE)）。

日本人被験者の臨床検査又はバイタルサインの PCSA について、臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

全体として、日本人被験者に特有の安全性所見は見られなかった。

5.13　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

第 3 相臨床試験では、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法の用法・用量で投与された。出血エピソードのコントロール及び周術期管理には初回用量として 50 IU/kg が投与され、その後、出血や手術の種類に応じて 2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与を行った。そのため、投与量及び投与方法による TEAE の解析は適用できない。

BIVV001 の初回投与後から発現までの時間による TEAE の正式な解析は実施しなかった。BIVV001 の長期安全性は、進行中の LTS16294 試験で評価されている。

5.14　過量投与

本申請のデータカットオフ日時点で、EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験では、症候性の過量投与の TEAE は報告されてない。これらの試験では、症候性の過剰投与は AESI と見なされた。

EFC16293 試験では、BIVV001 による無症候性の過量投与が、Arm A の被験者 2 名に 3 件報告された。過量投与はいずれも、治験責任医師により非重篤であると判断された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.4.3]）。

5.15　依存性又は薬物乱用

BIVV001 の化学的特性及び作用機序、並びに薬物乱用と関連する可能性のある有害事象に関する臨床試験の安全性データに基づくと、BIVV001 には薬物乱用の可能性はなく、controlled substance と見なすべきではない。

5.16　反跳現象

離脱症状及び反跳現象への影響は、血漿由来又は遺伝子組換え凝固因子製剤とは関連付けられていない。第 3 相試験は、BIVV001 が離脱症状及び反跳現象への影響をもたらす可能性を評価するよう特別にデザインされたものではない。血友病において未治療出血は致死的であるため、試験を中止した被験者には、別の FVIII 補充療法による治療が再開されると考えられる。そのため、治療中止後の出血事象に関するデータは収集されなかった。しかし、血友病 A の病理が FVIII の欠損であること及び BIVV001 の作用機序から、BIVV001 が離脱症状及び反跳現象への影響を有するとは考えられない。

5.17　市販後の使用経験

BIVV001 はいずれの国／地域でも承認されていないため、現時点では該当しない。

5.18　安全性に関する考察及び結論

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。

BIVV001 の安全性プロファイルは、他の FVIII 補充療法と類似しており、FVIII に対するインヒビターの発生の重要な潜在的リスク、重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシーの潜在的リスク、及び血液凝固因子が回復した血栓性事象のリスク因子を有する血友病患者では、非血友病患者と同様に血

管血栓症の潜在的リスクを含んでいる。データカットオフ日時点で、BIVV001 の臨床開発プログラムにおいて FVIII に対するインヒビターは認められておらず、重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシーの報告もなかった。血管血栓症は LTS16294 試験の被験者 2 名で報告されており、いずれの被験者も血栓性事象のリスク因子を有していた。

BIVV001 のリスクは進行中の EFC16295 試験及び LTS16294 試験により、治療歴のある被験者で更に評価する。さらに、FVIII に対するインヒビターの発生を疾患レジストリにより治療歴のない患者で明らかにする。BIVV001 のリスクは、所定のリスク最小化活動により十分軽減され、追加措置は必要ないと考えられる。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

血友病 A は、血液凝固 FVIII 活性の欠損によって定義される希少な先天性 X 連鎖性の血液凝固異常症で、自然出血又は外傷性出血が繰り返し軟組織や関節に起き、血友病性関節症、筋拘縮症及び著しい身体的障害に至る。この疾患は急性的に生命を脅かすことがある。中枢神経系（CNS）の出血は重度の合併症であり、頭蓋内出血（ICH）は、出血による死亡の中で最も多く、死亡率は 20%である(11)。血友病患者では血友病でない人に比べて 20～50 倍 ICH を発症しやすく、その発生率は 100,000 人年当たり 290～748 人である。重症血友病 A の患者では ICH 発症のリスクが 2～9 歳の小児で最も高い(11)。

しかし、重症血友病では、小児及び成人において関節出血が最もよく見られる出血症状である(74)(75)。繰り返される出血は、関節への出血による血友病性関節症及び先行出血による炎症からの標的関節の出現など、衰弱性の長期の合併症を引き起こす可能性がある。

重症血友病患者では、身体的及び心理社会的な幸福や QoL に対する著しい影響、並びに経済的に大きな負担が報告されている(76)。

血友病 A の患者は全世界でおよそ 165,379 人いると言われている(8)。近年、WFH は血友病の有病率を更新し、出生時の血友病 A の有病率は、全ての重症度において男児 100,000 人当たり 24.6 人、重症血友病 A において男児 100,000 人当たり 9.5 人と以前の推定値より高い数値となった(4)(14)。米国在住の血友病の男性の数は、現在、30,000～33,000 人と推定されている(6)。

概して、血友病 A は、重度の出血による重大な身体障害及び死亡を伴う、生命を脅かす希少な疾患である。

6.1.2　現行の治療

現在利用可能な血友病 A の根治療法はない。現在の治療は、遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤による血液凝固因子補充療法が中心であり、循環血中の FVIII 活性を有効なレベルに上げ、出血を解消させる、又は出血の発生を予防している（定期補充療法）。

FVIII 又は emicizumab などの非因子製剤による予防は、重症血友病 A の標準治療と考えられている。出血の予防は長期にわたる転帰の改善と関連付けられている(14)(26)。FVIII 定期補充療法では、FVIII の投与量及び投与間隔が患者ごとに異なり、臨床状態、個々の PK 及び治療負担に合わせて設定され、従来は 1%超の FVIII トラフ活性を目標としていた。

WFH 及び国立血友病財団の医学科学諮問委員会（MASAC）ともに、定期補充療法は出血を防ぎ、関節疾患を軽減することから、出血時補充療法よりも好ましく、定期補充療法による出血の予防を推奨している(14)(26)。

血友病 A の従来の SHL FVIII 補充療法では、半減期が約 11～14 時間で、定期補充療法は隔日又は週 2～3 回の IV 投与を必要とする負担の大きい治療方法であった。また、現在利用可能な EHL FVIII 製剤でも、3～5 日に 1 回の投与が必要である。定期補充療法のベネフィットは知られているにもかかわらず、負担の大きい治療方法は、血友病患者の大部分で定期補充療法を採用することへの大きな障害となっており、定期補充療法を行っている血友病患者では治療の遵守率低下にも関連している。

また、現在受け入れられている FVIII トラフ活性（1%～3%）では、全ての出血及び出血エピソードに伴う病的状態（関節障害など）から患者を守るには十分ではない可能性があることを示すエビデンスが増えている。近年、WFH ガイドラインは更新され、3%超～5%又はそれ以上の FVIII トラフ活性を推奨している(14)。

活性化血液凝固第 IX 因子と第 X 因子を指向した二重特異性抗体である emicizumab による非血液凝固因子補充療法も皮下投与の定期補充療法の選択肢として利用可能である。しかし、MASAC は、FVIII インヒビターを有していない患者において、破綻出血を依然として予想すべきであり、血液凝固因子補充療法の併用が必要になると助言している(77)。

FVIII 補充療法に用いる製剤には、FVIII に対するインヒビターの発生(28)(78)並びに重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー(29)など、十分に確立された安全性プロファイルがある。また、血栓性事象のリスク因子を有する患者において、重篤な血管血栓症が報告されている(30)(31)。Emicizumab のリスクには、FVIII に対するインヒビターを有し、aPCC に同時曝露された患者における血栓症及び血栓性微小血管症などがある(34)。血栓症の事象は、aPCC の同時曝露がなく、emicizumab の定期補充療法を受けているリスク因子を有する患者においても報告されている(35)。

遺伝子組換え FVIII の半減期を延長する試みは一定の成功を収めている。最近の EHL FVIII 製剤は、SHL FVIII 製剤よりも 1.4～1.5 倍長い、約 14～19 時間の半減期を達成している。Emicizumab は、皮下投与で安定したレベルの FVIII 等価活性（約 10%～20%と推定）を示すことで予防を可能とし、大きな進歩を遂げている。しかし、インヒビターを有していない患者では、FVIII 補充療法による破綻出血の治療が依然として必要である。

投与頻度が少なく、正常～ほぼ正常範囲に FVIII 活性を高く維持することが可能な FVIII 補充療法製剤には、重要なアンメットニーズが残っている。全ての臨床的出血（潜在的出血を含む）予防の改善は、治療の負担の軽減及び投与の遵守率の向上の可能性により、最終的には重症血友病 A 患者の健康状態及び QoL の改善が期待される。

6.1.3 主要な臨床試験

第 3 相 EFC16293 試験では、欧州、北米、南米及びアジア／太平洋地域の 19 か国／地域の 51 施設から、治療歴のある重症血友病 A の成人及び青年の患者 159 名が組み入れられた。これは、世界中の血友病患者集団の規模に比べて大規模な登録試験とみなすことができ、重症血友病 A 患者を代表する患者集団を構成していると考えられる。

115 名（72.3%）は BIVV001 の ED が 50 日以上であった。EFC16293 試験を完了した 149 名のうち 123 名は進行中の長期延長試験である LTS16294 試験に組み入れられた。広範な PK 評価が実施され、全ての被験者から検体が採取された。

小児を対象とした進行中の EFC16295 試験の中間解析では、組み入れられた 67 名のうち 23 名（34.3%）は BIVV001 の ED が 25 日を超え、1.4～5.0 歳の 31 名を含む 12 歳未満の小児の PK、有効性及び安全性データが示されている。

21 件の大手術を受けた被験者 18 名の第 3 相 3 試験で収集された手術データにより、手術中及び手術後の止血の達成と維持に関する BIVV001 の有効性が評価された。

BIVV001 の長期の有効性及び安全性を裏付けるデータは、進行中の LTS16294 試験から得られる予定である。さらに、BIVV001 に曝露された治療歴のない患者のデータは、計画された疾患レジストリにより収集される。

6.2 ベネフィット

BIVV001 は FVIII 活性を高く維持した。BIVV001 50 IU/kg 投与により、成人及び青年における FVIII 活性の平均値は、正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）を 3～4 日間維持され、週 1 回の投与間隔期間終了時点の FVIII 活性の平均値は 10 IU/dL を上回った。BIVV001 は、現在利用可能な SHL 及び EHL FVIII 製剤に比べ、3～4 倍長い半減期（44.4 時間［範囲：28.3～65.7］）であることが示された。

主要な EFC16293 試験では、治療歴のある重症血友病 A の成人及び青年 159 名における BIVV001 の有効性が評価された。

ABR の平均値が 0.71（95% CI：0.52～0.97）であったことから、出血エピソードの頻度を減らす週 1 回の定期補充療法としての BIVV001 の有効性が示された。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回 IV 投与による定期補充療法は、BIVV001 定期補充療法と試験前の FVIII 定期補充療法の ABR の被験者内比較（ABR 比：0.23［95% CI：0.13～0.42］、p<0.0001）で ABR を 77%低下させ、試験前の FVIII 定期補充療法を上回る出血に対する優れた予防効果を示した。

出血エピソードのコントロールのための出血時補充療法についても、BIVV001 の有効性が示された。大部分の出血は BIVV001 50 IU/kg の 1 回の IV 投与によりコントロールされ、止血の効果は最初の投与の 94.9%で excellent 又は good であると被験者から評価された。

BIVV001 は出血の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恒常性を維持するのに十分であった。

BIVV001 の週 1 回定期補充療法は身体的健康状態、疼痛及び関節の健康状態の改善をもたらした。これらの改善は Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン及び PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問、並びに HJHS のベースラインからの変化量の解析結果に反映されている。

BIVV001 の週 1 回定期補充療法は、投与間隔期間の平均値が 7.01 日と、治療負担の軽減をもたらした。

12 歳未満の被験者 67 名における小児を対象とした進行中の EFC16295 試験の中間解析結果から、BIVV001 50 IU/kg の IV 投与は重症血友病 A 小児患者の週 1 回の定期補充療法、及び出血の治療に有効であることが示された。BIVV001 50 IU/kg の投与は、2～3 日間にわたり正常～ほぼ正常範囲（40%超）に FVIII 活性を高く維持し、週 1 回の投与間隔期間終了時点では軽症血友病の範囲（5%～40%）の FVIII 活性であった。

定期補充療法、出血時治療及び周術期管理における BIVV001 の長期有効性は進行中の LTS16294 試験で評価される。

6.3 リスク

データカットオフ日の 2022 年 1 月 24 日時点で、第 3 相 3 試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）において、262 名は BIVV001 50 IU/kg を 1 回以上投与された。262 名のうち、年齢層別の被験者数は、6 歳未満が 31 名、6 歳以上 12 歳未満が 36 名、12 歳以上 17 歳以下が 37 名、18 歳以上 64 歳以下が 152 名及び 65 歳以上が 6 名であった。

BIVV001 の安全性プロファイルは、他の FVIII 補充療法と同様であり、FVIII に対するインヒビターの発生の重要な潜在的リスク、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの潜在的リスク、並びに血栓性イベントのリスク因子を有する血友病患者においては、血液凝固因子が回復した際に非血友病患者と同様に血管血栓症の潜在的リスクを含んでいる。BIVV001 に特有なリスクはないと考える。

6.3.1 潜在的リスク

6.3.1.1 FVIII 補充療法のクラス効果

FVIII に対するインヒビターの発生（重要な潜在的リスク）

FVIII に対するインヒビターの発生は、FVIII 補充療法の潜在的な合併症として確立されており、治療歴のない重症血友病 A 患者の 25%～30%に認められる(28)。治療歴のある患者ではインヒビターの発生はまれであり、その推定発生率は 1,000 人年当たり 2 件である(73)。結果として、投与した血液凝固因子に対する応答が不十分で、出血イベントの頻度又は重症度、若しくはその両方が増す可能性がある。

BIVV001 の臨床開発プログラムでは、全ての被験者に対し Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて定期間隔でインヒビターの検査を中央検査機関で実施した。データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターは認められていない。EFC16293 試験では、ED が 50 日以上の被験者でのインヒビター発生率は 0.0%（95% CI：0.0～3.3）であった。小児を対象とした進行中の EFC16295 試験では、全被験者でのインヒビター発生率は 0.0%（95% CI：0.0～5.4）であった。

全世界共通の観点で、重要な潜在的リスクである FVIII に対するインヒビター発生を、進行中の EFC16295 試験及び LTS16294 試験により治療歴のある被験者で更に検討する。また、治療歴のない患者における BIVV001 のこのリスクの特徴を明らかにするためのデータを、計画した疾患レジストリよ

り取得する。当該リスクについて、添付文書に記載することにより最小化することを計画しており、追加のリスク最小化活動は不要と考える。

重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー

重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーは、まれな事象と考えられるものの、FVIII 定期補充療法の潜在的な合併症として確立されている(29)。これらの反応は一般的に、血液凝固因子タンパク質又は製剤の製造過程で生じた残留微量動物性タンパク質（例えば、げっ歯類タンパク質）に対する応答で起きる可能性がある。BIVV001 はヒト細胞株で遺伝子組み換え DNA テクノロジーにより生産され、製造過程でヒト由来又は動物由来の材料が混入することは予想されない。

2022 年 1 月 24 日現在、BIVV001 の臨床開発プログラムでは重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの報告はない。データカットオフ日以降、非重篤な AESI である「hives around eyes, mouth, face, and chest」が EFC16295 試験で報告された。この事象は治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定され、原因は不明と報告された。BIVV001 の週 1 回定期補充療法は継続されたが、事象の再発の報告はなかった。

全世界共通の観点で、潜在的リスクである重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーを、進行中の EFC16295 試験及び LTS16294 試験により治療歴のある被験者で更に検討する。また、治療歴のない患者における BIVV001 のこのリスクの特徴を明らかにするためのデータを、計画した疾患レジストリより取得する。当該リスクについて、添付文書に記載することにより最小化することを計画しており、追加のリスク最小化活動は不要と考える。

6.3.1.2　FVIII 補充療法の追加考慮事項

血液凝固因子が回復した血栓性事象のリスク因子を有する血友病患者における、非血友病患者と同様な血管血栓症の潜在的リスク

血管血栓症のリスク因子を有する状況下での血栓性事象は、FVIII 定期補充療法を受けた血友病 A 患者で報告されている(30)(31)。血管血栓症のリスク因子を有する血友病 A 患者では、FVIII 定期補充療法により血液凝固能が正常化されている場合、血栓性事象を発症するリスクが非血友病患者と同じである可能性がある。

2022 年 1 月 24 日現在、BIVV001 の臨床開発プログラムでは、血管血栓症が 2 名で報告されている。いずれも血栓性事象のリスク因子を有していた。リスク因子には手の血管腫の既往歴及び（別の FVIII 製剤で治療中の）外傷性大腿骨骨折の整復が含まれた（Module 2.7.4 [7.2.4.1 項]及び[7.2.4.2 項]）。

全世界共通の観点で、血液凝固因子が回復した血栓性事象のリスク因子を有する血友病患者における、非血友病患者と同様な血管血栓症の潜在的リスクについては、進行中の EFC16295 試験及び LTS16294 試験により治療歴のある被験者で更に検討する。さらに、治療歴のない患者におけるこのリスクの特徴を明らかにするためのデータを、計画した疾患レジストリより取得する。

6.4 ベネフィット・リスク評価

血友病 A の成人及び小児を対象に、以下の適応症におけるベネフィット・リスクプロファイルを評価するために、BIVV001 に対して構造化体系的アプローチを適用した：1）出血エピソードの頻度を減らすための定期補充療法、2）出血時補充療法及び出血エピソードのコントロール、3）出血の周術期管理。

フレームワークからの手順を使用して、対処する主な問題、つまり、決定を下す必要のある状況を定義し、value tree を構築してデータソースを特定するための主要なベネフィット及び主要なリスクの結果を決定した。

主要なベネフィットは、全体的なベネフィット・リスク評価に重要な貢献をし、患者にとって重要である（臨床上の重要性、関連性、強度又は持続性）好ましい効果によって定義される。主要なリスクは、全体的なベネフィット・リスク評価に重要な貢献をする好ましくない効果と定義される。選定は医学的判断（重症度、頻度、期間、毒性、不可逆性、又は予測若しくは予防不能による臨床的に重要なリスク）に基づいた。それらには、追加の PV 活動又はラベリング以外のリスク最小化活動と見なされるものも含まれることがある。

ベネフィット及びリスクについて示した結果は、成人、青年及び小児患者を対象に実施した BIVV001 の全ての臨床試験から取得した。

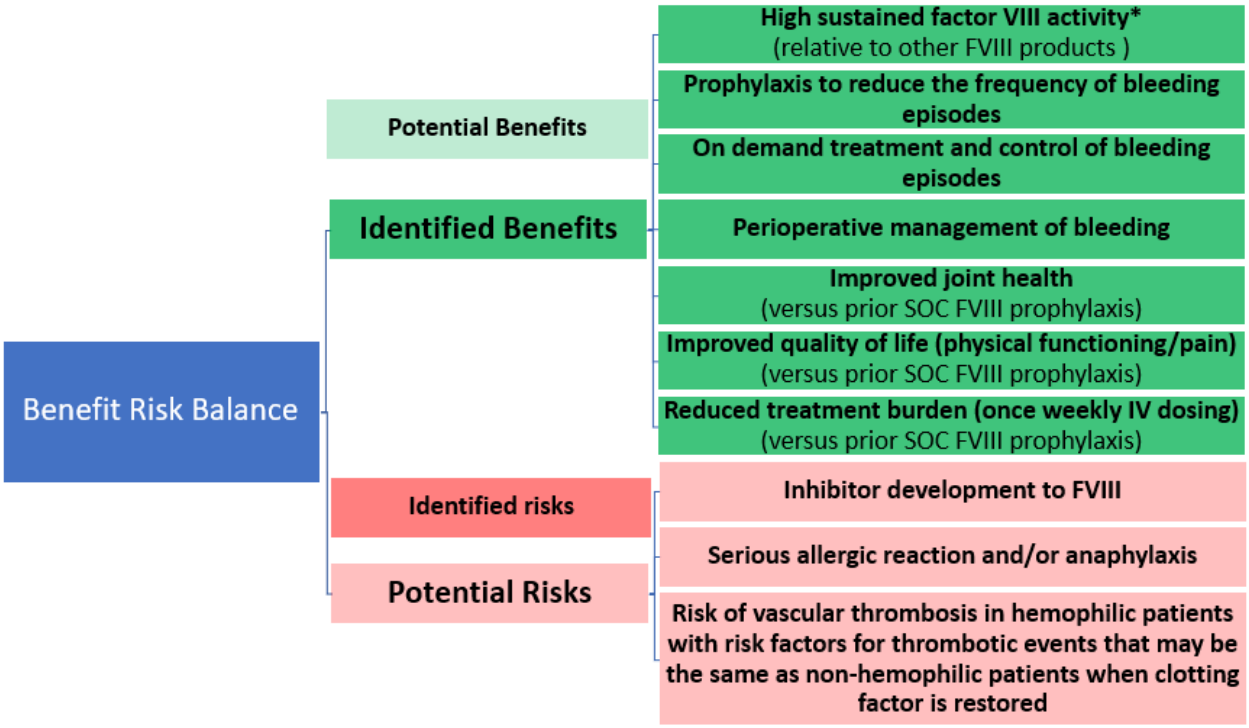
- 成人及び青年の集団に使用した重要なデータソース
  - 第 3 相 EFC16293 試験
  - 進行中の長期延長試験である LTS16294 試験（EFC16293 試験からの 123 名を含む）（データカットオフ日：2022 年 1 月 24 日）
- 小児集団に使用した重要なデータソース
  - 進行中の第 3 相 EFC16295 試験（データカットオフ日：2022 年 1 月 24 日）

定性的なベネフィット・リスク分析の総合評価を以下に示す。データの提示は、医薬品開発及び承認後の状況におけるベネフィット・リスクの意思決定のために開発された記述的フレームワークに基づいている。このアプローチは、ベネフィット及びリスクに関する重大な問題の特定を容易にし、ベネフィット・リスクプロファイルを評価するために販売承認取得者が使用する仮定の透明性を向上させることを目的としている。

6.4.1 定性的なベネフィットーリスク評価

図 3 の value tree は、対象となる適応症における成人、青年及び小児患者に対する BIVV001 の主要なベネフィット及び主要なリスクを階層的な方法で示している。

図 3 - Value tree of BIVV001 benefit-risk evaluation in adult, adolescent, and pediatric patients



*Normal to near-normal mean FVIII activity levels (>40%) for the majority of the weekly dosing interval with FVIII activity >10 IU/dL at Day 7
Abbreviations: SOC: standard of care.

FDA ベネフィットリスク・フレームワークを用いた、米国における BIVV001 の統合したベネフィット・リスク評価を表 12 に示す。

表 12 - 米国における FDA ベネフィットリスク・フレームワーク

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
状況分析	**エビデンス** • 血友病 A は、FVIII 活性の欠損によって定義される希少な先天性 X 連鎖性の血液凝固異常症で、自然出血又は外傷性出血が繰り返し軟組織や関節に起き、血友病性関節症、筋拘縮症及び著しい身体的障害に至る。生命を脅かす出血には中枢神経系の出血が含まれる。頭蓋内出血は血友病 A 患者の主な死因となっている(11)。 • 世界血友病連盟（WFH）によると、血友病 A の患者はおよそ 165,379 人いると言われている(8)。近年、WFH は血友病の有病率を更新し、出生時の血友病 A の有病率は、全ての重症度において男児 100,000 人あたり 24.6 人、重症血友病 A において男児 100,000 人あたり 9.5 人と(8)(4)、以前の推定値より高い数値となった。米国在住の血友病の男性の数は、現在、30,000～33,000 人と推定されている(6)。 **不確実性** • WFH の推定値は、世界の大部分で特定された血友病患者と予想される血友病患者の数に大きな不一致があることを示す（たとえば、アフリカではわずか 8%が特定された症例である(8)(7)）。	血液凝固因子補充療法及び非血液凝固因子補充療法はあるものの、血友病 A は依然として、重大な出血による著しい障害及び死亡を伴う、深刻な生命を脅かす疾患である。

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
現在の治療オプション	**エビデンス** • 血友病 A の根治療法はない。現在の治療は、遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤による血液凝固因子補充療法が中心であり、循環血中の FVIII 活性を有効なレベルに上げ、出血の解消させる又は出血の発生を予防している（定期補充療法）。 • 世界血友病連盟（WFH）及び国立血友病財団の医学科学諮問委員会（MASAC）ともに、定期補充療法は出血を防ぎ、関節疾患を軽減することから、出血時補充療法よりも好ましく、定期補充療法を用いた出血の予防を推奨している(8)(26)。 • 血友病 A の従来の標準的な半減期の製剤を用いた FVIII 補充療法では、半減期が約 11～14 時間で、定期補充療法は隔日又は週 2～3 回の IV 投与を必要とする負担の大きい治療方法であった。また、現在利用可能な EHL FVIII 製剤でも、3～5 日に 1 回の投与が必要である。定期補充療法のベネフィットは知られているにもかかわらず、負担の大きい治療方法は、血友病患者の大部分で定期補充療法を採用することへの大きな障害であり、定期補充療法を行っている血友病患者では治療の遵守率低下にも関連している。 • また、現在受け入れられている FVIII トラフ活性（1%～3%）では、全ての出血及び出血エピソードに伴う病的状態（関節障害など）から患者を守るには十分ではない可能性があることを示すエビデンスが増えている。近年、WFH ガイドラインは更新され、3%超～5%又はそれ以上の FVIII トラフ活性を推奨している(14)。 • 活性化血液凝固第 IX 因子と第 X 因子を指向した二重特異性抗体である emicizumab による非血液凝固因子補充療法も皮下投与の定期補充療法の選択肢として利用可能である。しかし MASAC は、FVIII インヒビターを有していない患者において、破綻出血を依然として予想すべきであり、血液凝固因子補充療法の併用が必要になると助言している(77)。 • FVIII 補充療法に用いる製剤には、FVIII に対するインヒビターの発生(28)(78)並びに重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー(29)など、十分に確立された安全性プロファイルがある。また、血栓性事象のリスク因子を有する患者において、重篤な血管血栓症が報告されている(30)(31)。Emicizumab のリスクには、FVIII に対するインヒビターを有し、aPCC に同時曝露された患者における血栓症及び血栓性微小血管症などがある(34)。血栓症の事象は、aPCC の同時曝露がなく、emicizumab の定期補充療法を受けているリスク因子を有する患者においても報告されている(35)。 **不確実性** • 投与経路と頻度に関する患者の選好。 • Emicizumab の長期の安全性プロファイル及び血友病性関節症の長期の予防を含む有効性 • 有効性及び安全性プロファイルが不明の開発中の非血液凝固因子療法（例えば、fitusiran、抗組織因子経路阻害剤［TFPI］） • 作用持続、長期有効性及び安全性プロファイルが不明の開発中の遺伝子治療オプション。	遺伝子組換え FVIII の半減期を延長する試みは、一定の成功を収めている。最近の半減期延長型 FVIII 製剤は、半減期標準型 FVIII 製剤よりも 1.4～1.5 倍長い約 14～19 時間の半減期を達成している。 Emicizumab は、皮下投与で安定したレベルの FVIII 等価活性（およそ 10%～20%と推定）を示すことで予防を可能とし、大きな進歩を遂げている。しかし、インヒビターを有していない患者では、FVIII 補充療法による破綻出血の治療が依然として必要である。 投与頻度が少なく FVIII 活性を高く維持することが可能な、長時間作用型 FVIII 補充療法製剤に対する重要なアンメットニーズが残っている。全ての臨床的出血（潜在的出血を含む）予防の改善は、治療の負担の軽減及び投与の遵守率の向上の可能性により、最終的には重症血友病 A 患者の健康状態及び QoL の改善が期待される。

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
ベネフィット	**エビデンス** • **BIVV001 は第 VIII 因子（FVIII）活性を高く維持した。**BIVV001 50 IU/kg 投与により、成人及び青年における FVIII 活性の平均値は、正常～ほぼ正常範囲（40 IU/dL 超）を 3～4 日間維持され、週 1 回の投与間隔期間終了時点の FVIII 活性の平均値は 10 IU/dL を上回った。BIVV001 は、現在利用可能な半減期標準型（SHL）及び半減期延長型（EHL）FVIII 製剤に比べ、3～4 倍長い半減期（44.4 時間［範囲：28.3～65.7］）であることが示された。 • 主要な EFC16293 試験では、治療歴のある重症血友病 A の成人及び青年 159 名における BIVV001 の有効性が評価された。 • **出血エピソードの頻度を減らす週 1 回の定期補充療法としての BIVV001 の有効性が示された。**年間出血率（ABR）の平均値は 0.71（95% CI：0.52～0.97）であった。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回（QW）IV 投与による定期補充療法は、BIVV001 定期補充療法と試験前の FVIII 定期補充療法の ABR の被験者内比較（ABR 比：0.23［95% CI：0.13～0.42］、p<0.0001）で ABR を 77%低下させ、試験前の FVIII 定期補充療法を上回る出血に対する優れた予防効果を示した。 • **出血エピソードのコントロールのための出血時補充療法についても、BIVV001 の有効性が示された。**BIVV001 50 IU/kg の IV 単回投与により出血の 96.7%がコントロールされ、止血の効果は最初の投与の 94.9%で excellent 又は good であると被験者から評価された。 • **BIVV001 は出血の周術期管理に有効であった。**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恒常性を維持するのに十分であった。 • **BIVV001 の週 1 回定期補充療法は生活の質（QoL）身体機能、疼痛強度及び関節の健康状態の改善をもたらした。**これらの改善は Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン及び PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問、並びに血友病関節健康スコア（HJHS）のベースラインからの変化量の解析結果に反映されている。 • BIVV001 の週 1 回定期補充療法は、投与間隔期間の平均値が 7.01 日と、**治療負担の軽減をもたらした。** • 治療歴のある 12 歳未満の重症血友病の被験者 67 名を対象とした BIVV001 の有効性を評価する EFC16295 試験の中間解析結果から、BIVV001 50 IU/kg の IV 投与は**週 1 回の定期補充療法、及び出血の治療に有効であることが示された。**BIVV001 50 IU/kg の投与は、2～3 日間にわたり正常～ほぼ正常範囲に FVIII 活性を高く維持し、週 1 回の投与間隔期間終了時点では軽症血友病の範囲の FVIII 活性であった。 **不確実性** • 定期補充療法としての、並びに出血時治療での BIVV001 の長期有効性は LTS16294 試験で評価される。 • 治療歴のない患者での BIVV001 の有効性。	BIVV001 は、週 1 回の投与間隔期間の大部分で正常～ほぼ正常範囲に FVIII 活性を高く維持し、半減期の延長が認められた。 臨床的ベネフィットのエビデンスは、週 1 回の定期補充療法での低い ABR、試験前の標準治療（SOC）の定期補充療法に対する優れた ABR、並びに優れた出血のコントロール及び周術期管理で示される。 さらに、BIVV001 の週 1 回定期補充療法は、試験前に SOC FVIII 定期補充療法を受けていた被験者において、検証済みのツールを使用して、臨床的に意味のある転帰の統計学的に有意な改善をもたらした。 小児（12 歳未満）における中間解析結果は成人及び青年における第 3 相試験結果と一貫している。

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
リスク	**潜在的リスク** FVIII 補充療法のクラス効果 **FVIII に対するインヒビターの発生（重要な潜在的リスク）**：FVIII 補充療法の潜在的な合併症として確立されており、治療歴のない重症血友病 A 患者の 25%～30%に認められる(28)。治療歴のある患者ではインヒビターの発生はまれであり、その推定発生率は 1,000 人年当たり 2 件である(73)。 BIVV001 の臨床開発プログラムでは、全ての被験者に対し Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて定期間隔でインヒビターの検査を中央検査機関で実施した。2022 年 1 月 24 日現在、FVIII に対するインヒビターは検出されていない。EFC16293 試験では、曝露日数が 50 日以上の被験者でのインヒビター発生率は 0.0%（95% CI：0.0～3.3）であった。EFC16295 試験では、全被験者でのインヒビター発生率は 0.0%（95% CI：0.0～5.4）であった。 **重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー**：まれな事象と考えられるものの、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーは FVIII 定期補充療法の潜在的な合併症として確立されている(29)。2022 年 1 月 24 日現在、BIVV001 の臨床開発プログラムでは重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの報告はない。データカットオフ日以降、非重篤な特に注目すべき有害事象（AESI）である「hives around eyes, mouth, face, and chest」が EFC16295 試験で報告された。この事象は治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定され、原因は不明と報告された。BIVV001 の週 1 回定期補充療法は継続されたが、事象の再発の報告はなかった。 FVIII 補充療法の追加考慮事項 **血液凝固因子が回復した血栓性事象のリスク因子を有する血友病患者における、非血友病患者と同様な血管血栓症の潜在的リスク**：血管血栓症のリスク因子を有する状況下での血栓性事象は、FVIII 定期補充療法を受けた血友病 A 患者で報告されている(30)(31)。血管血栓症のリスク因子を有する血友病 A 患者では、FVIII 定期補充療法により血液凝固能が正常化されている場合、血栓性事象を発症するリスクが非血友病患者と同じである可能性がある。 2022 年 1 月 24 日現在、BIVV001 の臨床開発プログラムでは、血管血栓症が 2 名で報告されている。いずれも血栓性事象のリスク因子を有していた。リスク因子には手の血管腫の既往歴及び（別の FVIII 製剤で治療中の）外傷性大腿骨骨折の整復が含まれた。 **不確実性** • 治療歴のない患者における BIVV001 の安全性及び忍容性について、疾患レジストリで評価する。 • BIVV001 の長期安全性について、進行中の LTS16294 試験で引き続き評価する。	2022 年 1 月 24 日現在、利用可能なデータに基づくと、BIVV001 の臨床開発プログラムでは FVIII に対するインヒビターは認められておらず、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの報告もない。他の FVIII 補充療法と同様に、BIVV001 の臨床開発プログラムでは、血栓性事象のリスク因子を有する状況下での血管血栓症の報告があった。 全体として、BIVV001 の安全性プロファイルは他の FVIII 補充療法と同様である。

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
リスク管理	外部の独立データ安全性モニタリング委員会（DSMC）が、進行中の小児試験（EFC16295 試験）のために設置されている。 **<u>FVIII 補充療法のクラス効果</u>** **FVIII に対するインヒビターの発生** ***リスクの特性化*** • レジストリ研究による治療歴のない患者での更なる評価。 • 特定の有害反応フォローアップ質問票。 • 進行中の小児試験（EFC16295 試験）及び進行中の長期延長試験（LTS16294 試験）による、治療歴のある被験者における追加評価。 - 全被験者について、インヒビター検査は、予定されている全ての訪問時に必須であり、臨床的に必要な場合は臨時に実施する。 - FVIII に対するインヒビターの発生は、AESI であり、知り得てから 24 時間以内にスポンサーに報告しなければならない。 ***リスクの最小化*** • 添付文書への記載 **重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシー** ***リスクの特性化*** • レジストリ研究による治療歴のない患者での更なる評価。 • 特定の有害反応フォローアップ質問票。 • 進行中の小児試験（EFC16295 試験）及び進行中の長期延長試験（LTS16294 試験）による、治療歴のある被験者における追加評価。 - BIVV001 投与に関連する CTCAE version 5.0 に準拠した Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応は AESI であり、知り得てから 24 時間以内にスポンサーに報告しなければならない。 ***リスクの最小化*** • 添付文書への記載	提案したモニタリング及びリスク最小化措置は BIVV001 の潜在的リスクを評価し軽減するために適切である。 全体として、BIVV001 のベネフィット・リスク評価は、血友病 A の成人及び小児の治療に肯定的であり、他の FVIII 補充療法と比べて好ましいものである。

範囲	エビデンス及び不確実性	結論及び根拠
リスク管理（続き）	**<u>FVIII 補充療法の追加考慮事項</u>** **血液凝固因子が回復した血栓性事象のリスク因子を有する血友病患者における、非血友病患者と同様な血管血栓症の潜在的リスク** ***リスクの特性化*** • レジストリ研究による治療歴のない患者での更なる評価。 • 特定有害反応フォローアップ質問票。 • 進行中の小児試験（EFC16295 試験）及び進行中の長期延長試験（LTS16294 試験）による、治療歴のある被験者における追加評価。 - 塞栓性及び血栓性事象は AESI であり、知り得てから 24 時間以内にスポンサーに報告しなければならない。 ***リスクの最小化*** • リスク最小化の措置は必要ないと考えられる。	

BIVV001 は VWF に依存しない PK プロファイルを持つ最初の FVIII 補充療法製剤であり、重症血友病 A の患者において、成人及び青年では投与後 3～4 日間、12 歳未満の小児では 2～3 日間にわたり、正常～ほぼ正常範囲（40%超）に FVIII 活性を高く維持し、週 1 回の投与間隔期間の残りの期間の FVIII 活性は軽症血友病の範囲内（5%～40%）を維持する。

現在まで、既存の SHL 及び EHL FVIII 製剤はクリアランス率が高く、正常～ほぼ正常範囲の FVIII 活性を長期間維持することは一般的に実現可能ではなかった。週 1 回の投与で FVIII 活性を高く維持できることは、標準治療の FVIII 定期補充療法と比べて出血に対する予防の改善と治療負担軽減の両方をもたらし、血友病管理の大きな進歩を示している。さらに、FVIII 補充療法として、新規の非因子療法とは対照的に、BIVV001 の作用機序は十分に確立されているため、臨床シナリオ全体、すなわち、定期補充療法、急性出血の治療及び周術期管理に使用できる。

BIVV001 の定期補充療法は、試験前の FVIII 定期補充療法の標準治療と比べて被験者の ABR を大幅に低下させただけでなく、身体的健康状態、疼痛強度、及び関節の健康状態の改善において、出血の予防にとどまらない統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

BIVV001 は忍容性が良好であり、報告された TEAE は、重症血友病 A の治療歴のある成人、青年及び小児集団で予想されるものと概ね一致していた。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシーの報告もなかった。血管血栓症の報告は血栓性事象のリスク因子を有する状況下で発生した。

以上より、重症血友病 A 患者において、FVIII 活性を高く維持する FVIII 補充療法はアンメットニーズである。BIVV001 は、既存の遺伝子組換え FVIII 製剤と比べて半減期が 3～4 倍延長された、非常に有効な遺伝子組換え FVIII 補充療法である。定期補充療法としての使用、出血エピソードの治療及び周術期管理に対する BIVV001 の有効性が示された。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回の投与により、全年齢層で極めて高い出血予防効果が達成された。このことは、同様の安全性プロファイルを有する既存の治療法に比べて大幅な改善を示し、成人及び小児の重症血友病 A 患者において定期補充療法の受入れと投与の遵守率を改善する可能性を示す。

全体として、BIVV001 のベネフィット・リスク評価は、血友病 A の成人及び小児の治療に肯定的であり、他の FVIII 補充療法と比べて好ましいものである。

7 参考文献

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
2. Furie B, Furie BC. Molecular basis of hemophilia. Semin Hematol. 1990;27(3):270-85.
3. 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.
4. 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. 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
6. 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.
7. Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18(4):1-12.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. Acta Med Scand Suppl. 1962;171(S379):111-90.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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).
32. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. Blood Adv. 2020;4:2111-8.
33. 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.
34. Hemlibra (emicizumab). United States Prescribing Information. December 2021. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2483adba-fab6-4d1b-96c5-c195577ed071
35. 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.
36. 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
37. George LA. Hemophilia gene therapy: ushering in a new treatment paradigm? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;1:226-33.
38. Batty P, Lillicrap D. Hemophilia gene therapy: Approaching the first licensed product. Hemasphere. 2021;5(3):1-8.

39. 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.
40. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Lakshmanadoss U, Balakrishnan E, DiSalle MR. Sucrose nephropathy following IV immuno-globulin. J Basic Clin Pharm 2010;1:125-7.
61. 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
62. 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
63. Advate 250 IU powder and solvent for solution for injection, Summary of Product Characteristics (SmPC). [Internet]. Takeda Manufacturing Austria AG [Internet]. 2022 March [cited 2022 May 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_en.pdf

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia. 2011;17:849-53.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
75. 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.
76. Lee CA, Berntop EE, Hoots WK, Editors. Textbook of Hemophilia. 2nd ed. Wiley-Blackwell. 2010 April.
77. 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
78. 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.

8　補遺

該当なし。