サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 47

目　　次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　　まとめ 8

2　　分析法 14

2.1　　マウス血漿中の BIVV001 活性の測定 14

2.1.1　　FVIII 特異的 aPTT ベース凝固一段法 14

2.1.2　　FVIII 特異的発色合成基質法 14

2.2　　ラット血漿中の BIVV001 活性の測定 14

2.2.1　　GLP 非適用ラット PK 試験 15

2.2.2　　GLP 適用ラット PK 試験 15

2.3　　サル血漿中の BIVV001 活性の測定 15

2.4　　ELISA 法によるサル及びラット血漿中の BIVV001 濃度の測定 15

2.5　　サル及びラット血漿中の抗 BIVV001 抗体の評価 16

3　　薬物動態パラメータ 19

3.1　　単回投与試験 19

3.1.1　　HemA マウスを用いた単回投与薬物動態試験 19

3.1.2 BIVV001 の用量比例性：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態 20
3.1.3 BIVV001 の消失半減期に対する Fc ドメインの寄与：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態 22
3.1.4 BIVV001 の VWF 非依存性：マウスに単回投与したときの薬物動態 22
3.1.5 原薬の同等性／同質性：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態 25
3.1.6 ラットを用いた単回投与薬物動態試験 26
3.1.7 カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験 28
3.2 反復投与試験 31
3.2.1 ラットを用いた反復投与薬物動態試験 31
3.2.2 カニクイザルを用いた反復投与薬物動態試験 34
4 吸収及びバイオアベイラビリティ 40
5 分布 41
6 代謝（動物種間の比較） 42
7 排泄 43
8 薬物動態学的薬物相互作用 44
9 その他の薬物動態試験 45
10 考察及び結論 46
参 考 文 献 47

表 目 次

表 1 - BIVV001 の非臨床 PK 試験の概要 10

表 2 - 分析法 17

表 3 - HemA マウスに用量 200 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 20

表 4 - HemA マウスに用量 25、50 又は 100 IU/kg の BIVV001 及びアドベイトを単回静脈内投与したときの発色法に基づく薬物動態パラメータ 22

表 5 - DKO、VWF Het 及び HemA マウスに rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子C* ）、rFVIIIFc 及び rFVIII を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（発色法による活性測定） 25

表 6 - HemA マウスに様々な BIVV001 原薬バッチを用量 50 IU/kg で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 26

表 7 - Sprague-Dawley ラットに用量 150 IU/kg の rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）及びアドベイトを単回静脈内投与したときの発色法により測定した薬物動態パラメータ 28

表 8 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 29

表 9 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 29

表 10 - Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 34

表 11 - Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 34

表 12 - カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 38

表 13 - カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値） 39

＊新薬承認情報提供時に置換

図　目　次

図 1 - BIVV001 タンパク質の分子構造 9

図 2 - HemA マウスに用量 200 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD） 20

図 3 - HemA マウスに用量 25、50 又は 100 IU/kg の BIVV001 及びアドベイトを単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD） 21

図 4 - DKO、VWF Het 及び HemA マウスに rFVIII、rFVIIIFc 及び rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD） 24

図 5 - HemA マウスに様々な BIVV001 原薬バッチを用量 50 IU/kg で単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD） 26

図 6 - Sprague-Dawley ラットに用量 150 IU/kg の rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子A*　　）及びアドベイトを単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD） 27

図 7 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度及び活性ー時間推移（平均値±SD） 30

図 8 - 雄 Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中 FVIII 濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD） 32

図 9 - 雌 Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中 FVIII 濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD） 33

図 10 - 雄カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD） 36

図 11 - 雌カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD） 37

＊新薬承認情報提供時に置換

略号と用語の定義

[redacted]:	[redacted]
[redacted]:	[redacted]
[redacted]:	[redacted]
a1、a2 及び a3:	FVIII の酸性領域 1、2 及び 3（FVIII acidic region 1, 2 and 3）
ADA:	抗 BIVV001 抗体（Anti-drug antibodies）
aPTT:	活性化部分トロンボプラスチン時間（Activated partial thromboplastin time）
AUC:	血漿中濃度又は活性－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration or activity versus time curve）
AUC/Dose:	用量で補正した血漿中濃度又は活性－時間曲線下面積（Dose-normalized area under the plasma concentration or activity versus time curve）
AUC_{0-t}:	投与開始（時間 0）から t 時間までの血漿中濃度又は活性－時間曲線下面積（Area under the plasma concentration or activity versus time curve from time 0 to time t）
CL:	全身クリアランス（Clearance）
C_{max}:	最高血漿中濃度又は活性（Maximum plasma concentration or activity）
C_{max}/Dose:	用量で補正した最高血漿中濃度又は活性（Dose normalized maximum concentration or activity in plasma）
DKO:	ダブルノックアウト（Double knock-out）
DS:	原薬（Drug substance）
ELISA:	酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay）
Fc:	IgG1 の結晶化可能領域フラグメント（Fragment crystallizable region of IgG1）
FcRn:	胎児型 Fc 受容体（Neonatal Fc receptor）
FVIII:	血液凝固第 VIII 因子（Factor VIII）
GLP:	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good laboratory practice）
GMP:	医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（Good manufacturing practice）
HemA:	血友病 A（Hemophilia A）
ICH:	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, formerly International Conference on Harmonisation）
IgG:	免疫グロブリン G（Immunoglobulin G）

IHH:	I253A、H310A 及び 435A Fc 三重変異体；FcRn との相互作用を抑制する突然変異（I253A, H310A, and H435A Fc triple mutant; mutations that prevent interaction with FcRn）
IU:	国際単位（International unit）
IV:	静脈内（Intravenous）
LLOQ:	定量下限（Lower limit of quantification）
MRT:	平均滞留時間（Mean residence time）
n:	値の数（Number of values）
NCA:	ノンコンパートメント解析（Non-compartmental analysis）
PK:	薬物動態（Pharmacokinetic）
rFVIII:	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（Recombinant factor VIII）
rFVIIIFc:	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc 融合タンパク質（Recombinant clotting factor VIII Fc-fusion protein）
SD:	標準偏差（Standard deviation）
$t_{1/2}$:	最終相の消失半減期（Terminal half-life）
V_d 又は V_z:	最終相の分布容積（Volume of distribution at terminal phase）
V_{ss}:	定常状態における分布容積（Volume of distribution at steady state）
VWF:	von Willebrand 因子（von Willebrand factor）
VWF Het:	ヘテロ接合型 VWF（VWF heterozygous）
WT:	野生型（Wild type）
XTEN:	6 種類の天然アミノ酸（Gly、Ala、Pro、Glu、Ser、Thr、すなわち、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。（Unstructured hydrophilic polypeptide, composed of repeating motifs of 6 natural amino acids (Gly, Ala, Pro, Glu, Ser, Thr or G,A,P,E,S,T). ）

1　まとめ

Efanesoctocog alfa（開発コード：BIVV001）は、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc（rFVIIIFc）、von Willebrand 因子（VWF）及び XTEN の融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN）である。本文書を通して、efanesoctocog alfa の名称として本薬を使用する。

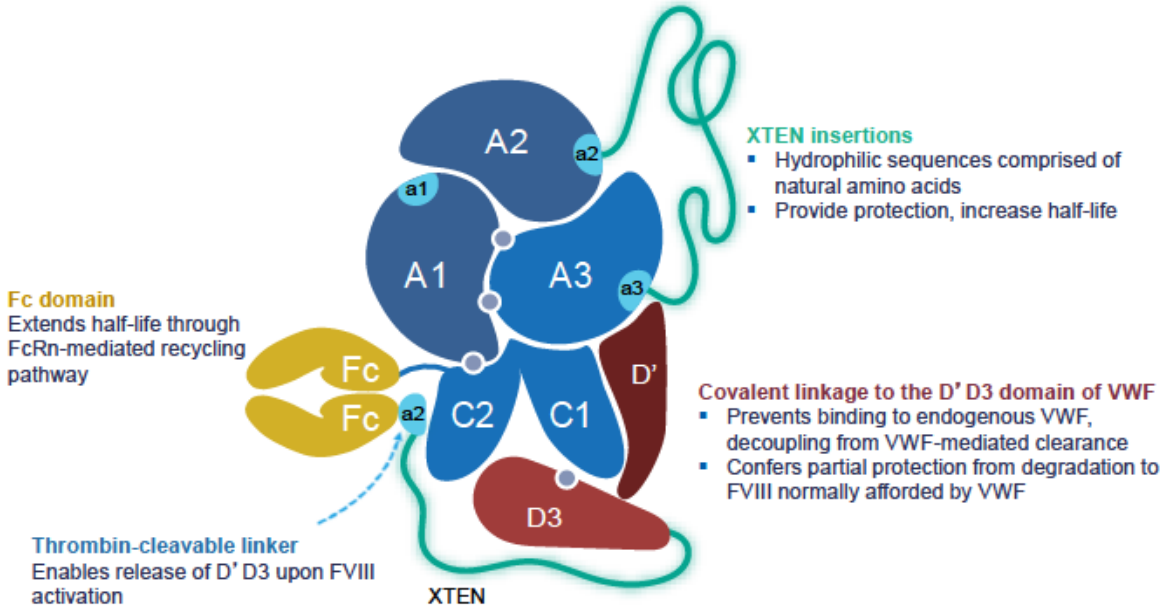
本薬は、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc ドメイン、単一の B ドメイン除去ヒト血液凝固第 VIII 因子（FVIII）及び VWF の FVIII 結合部位である D'D3 ドメインを共有結合させた新規遺伝子組換え融合タンパク質である。薬物動態（PK）プロファイルを改善するため、本薬には、2 つの XTEN が融合されている。本薬では、天然型 FVIII の B ドメインの大部分が FVIII N745 と E1649 アミノ酸残基の間に挿入された一つ目の XTEN で置換され、二つ目の XTEN は D'D3 ドメインと IgG1 の Fc ドメインの間に挿入されている（図 1）。XTEN は、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であり、全身クリアランス（CL）を低下させることで、消失半減期を延長させる（すなわち、融合タンパク質の曝露時間を延長させる）ことが知られている。本薬の各要素（すなわち、Fc、VWF 及び XTEN）は、血漿中での FVIII 分子の消失半減期を最適に延長させるよう設計されている。

薬理試験で使用した動物種（血友病 A［HemA］マウス）及び毒性試験で使用した動物種（Sprague-Dawley ラット及びカニクイザル）に本薬を静脈内投与したときの PK を評価した。血漿中 FVIII 活性及び濃度を測定することにより、PK パラメータを算出した。マウス及びラットでは、本薬とアドベイト（武田薬品工業の完全長遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤）の PK を直接比較する一方、サルでは、本薬の PK を公表されたアドベイトの結果と比較した(1)。アドベイトは広く使用される rFVIII 分子であり、血友病研究で多点採血による PK 及び有効性データが得られていることから、PK 試験の比較対照薬としてこれを選択した。

さらに、開発段階での本薬の製造工程変更（すなわち、[redacted]［[redacted]］[redacted]の医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準［GMP］適合[redacted]から[redacted]［[redacted]］規模の GMP 適合[redacted]への製造工程[redacted]及び精製工程の変更）の裏付けデータを収集するために実施した品質特性に関する同等性／同質性を補完することを目的とした非臨床 PK 試験も実施した（Module 3.2.S.2.6）。

これらの PK 試験の結果、本薬は内因性 VWF による影響を受けない、新たなクラスの rFVIII 分子であり、その消失半減期は rFVIII 分子の標準的な値に比べて 3 倍延長することが明らかになった。検討した複数の用量を通して（マウス：25～200 IU/kg、ラット：75～750 IU/kg 及びサル：25～750 IU/kg）、本薬の PK は線形性を示した。さらに、FVIII 活性分析法を用いて測定した本薬の PK プロファイルは、本薬の濃度分析法を用いて測定した PK プロファイルと一致することが明らかになった。

図 1 - BIVV001 タンパク質の分子構造



略号：a1、a2 及び a3 = FVIII の酸性領域 1、2 及び 3、Fc = IgG1 の結晶化可能領域フラグメント、FcRn = 胎児型 Fc 受容体、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、VWF = von Willebrand 因子、XTEN = 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
注：緑色の線 = XTEN

非臨床 PK 試験の概要を表 1 に示す。PK 試験は、薬理試験、毒性試験及び臨床試験で使用した本薬の原薬及び溶媒（10 mmol/L L-ヒスチジン、250 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、5%［w/v］精製白糖、5 mmol/L 塩化カルシウム、0.05%ポリソルベート 80；pH 7）を用いて実施した。

3 件の PK 試験（R-BV001-11、Rsch-[redacted]-044 及び PD15-118 試験 [表 2.6.5.3]）では、本薬の先行開発分子 rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）又は本薬の研究用グレードの原薬 rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子A*　　）のいずれかを使用した。表 1 の非臨床 PK 試験一覧表において、本薬は臨床試験に用いたクローン由来の原薬（DS）を意味するのに対して、rFVIIIFc-VWF-XTEN は研究用グレードの原薬（　　分子A*　　）又は本薬の先行開発分子の原薬 rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）のいずれかを意味する（表 1 脚注参照）。いずれの原薬ロットでも同様の PK プロファイルが認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 1 - BIVV001 の非臨床 PK 試験の概要

試験番号 試験の種類 GLP 適用	動物種	投与量 投与経路	主な所見
BIVV001 の単回投与試験			
R-BV001-02 [表 2.6.5.3] aPTT ベース凝固一段法及び発色合成基質法による BIVV001 の PK 比較試験 GLP 非適用	HemA マウス	BIVV001： 200 IU/kg（発色法に基づく用量） 静脈内	BIVV001 の $t_{1/2}$ は両分析法で類似していた。 aPTT ベース凝固一段法 • 28.2 時間 発色合成基質法 • 28.6 時間
R-BV001-01 [表 2.6.5.3] BIVV001 とアドベイト の単回投与後の PK 比較試験 GLP 非適用	HemA マウス	BIVV001： 25、50 及び 100 IU/kg（凝固一段法に基づく用量） 静脈内 アドベイト： 100 IU/kg 静脈内	BIVV001 の $t_{1/2}$ は、アドベイト に比べて 2.8 倍延長した。 BIVV001： • 25 IU/kg：31.2 時間 • 50 IU/kg：30.2 時間 • 100 IU/kg：25.0 時間 アドベイト • 100 IU/kg：10.2 時間
R-BV001-11[a] [表 2.6.5.3] rFVIIIFc-VWF-XTEN（　分子C*　）の PK プロファイルが内因性 VWF に依存しないことを示す試験 GLP 非適用	HemA マウス、VWF Het マウス及び FVIII/VWF DKO マウス	rFVIIIFc-VWF-XTEN（　分子C*　）[a]、rFVIII 及び rFVIIIFc： 125～258 IU/kg（発色法に基づく用量） 静脈内	rFVIIIFc-VWF-XTEN（　分子C*　）の $t_{1/2}$ は、3 系統のマウス全てで類似していたが（27～32 時間）、rFVIII 及び rFVIIIFc の $t_{1/2}$ は DKO 及び VWF Het マウスで短かった。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 1 - BIVV001 の非臨床 PK 試験の概要（続き）

試験番号 試験の種類 GLP 適用	動物種	投与量 投与経路	主な所見
BIVV001 の単回投与試験（続き）			
R-BV001-14 [表 2.6.5.3] 3 バッチの BIVV001 の PK 同等性／同質性試験： [redacted]パイロットバッチ、[redacted] GMP バッチ及び [redacted] GMP バッチ GLP 非適用	HemA マウス	BIVV001： 50 IU/kg（凝固一段法に基づく用量） 静脈内	[redacted] 3 バッチの BIVV001 は、$t_{1/2}$（以下参照）、AUC 及び C_{max} の点で同等の PK プロファイルを示した。 • [redacted]：26.8 時間 • [redacted]：24.9 時間 • [redacted]：25.3 時間
Rsch-[redacted]-044[b] [表 2.6.5.3] 野生型 Fc 配列を含む rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）及び Fc-IHH 三重変異を含む rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子B* ）の PK 比較試験 GLP 非適用	HemA マウス	rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）[b]： 100 IU/kg（凝固一段法に基づく用量） 静脈内 rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子B* ）： 100 IU/kg 静脈内	Fc-IHH 三重変異を含む rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子B* ）の $t_{1/2}$ は 分子A* に比べて約 20%短かった。 rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）：37.2 時間 rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子B* ）：29.4 時間
PD15-118[b,c] [表 2.6.5.3] 正常ラットを用いた rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）及びアドベイトの単回投与 PK 比較試験 GLP 非適用	Sprague-Dawley ラット	rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）[b]： 150 IU/kg（発色法に基づく用量） 静脈内 アドベイト： 150 IU/kg 静脈内	Sprague-Dawley ラットにおける rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）の $t_{1/2}$ は、アドベイトに比べて約 3.5 倍延長した。 rFVIIIFc-VWF-XTEN（ 分子A* ）： • 22.4 時間 アドベイト： • 6.3 時間

＊新薬承認情報提供時に置換

表 1 - BIVV001 の非臨床 PK 試験の概要（続き）

試験番号 **試験の種類** **GLP 適用**	**動物種**	**投与量** **投与経路**	**主な所見**
BIVV001 の単回投与試験（続き）			
P073-16-03 [表 2.6.5.3] ヒト以外の正常霊長類を用いた BIVV001 の単回投与 PK 試験 GLP 非適用	カニクイザル	BIVV001： 100 及び 300 IU/kg（発色法に基づく用量） 静脈内	BIVV001 の $t_{1/2}$： 活性分析 • 100 IU/kg：32.7 時間 • 300 IU/kg：33.6 時間 濃度分析 • 100 IU/kg：29.3 時間 • 300 IU/kg：34.0 時間
BIVV001 の反復投与試験			
P073-16-02 [表 2.6.7.7 A] ラットを用いた BIVV001 の 4 週間反復投与毒性試験 GLP 適用	Sprague-Dawley ラット	BIVV001： 75、250 及び 750 IU/kg（凝固一段法に基づく用量） 静脈内	$t_{1/2}$： • 19.4 時間（活性分析） • 20.0 時間（濃度分析）
P073-16-01 [表 2.6.7.7 B] ヒト以外の霊長類を用いた BIVV001 の 4 週間反復投与毒性試験 GLP 適用	カニクイザル	BIVV001: 25、75、250 及び 750 IU/kg（凝固一段法に基づく用量） 静脈内	$t_{1/2}$： 雄： • 30.7 時間（活性分析） • 30.2 時間（濃度分析） 雌： • 27.3 時間（活性分析） • 25.0 時間（濃度分析）

表 1 - BIVV001 の非臨床 PK 試験の概要（続き）

略号：[redacted] = [redacted]、[redacted] = [redacted]、[redacted] =[redacted]、アドベイト = 完全長遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤、AUC = 血漿中活性又は濃度－時間曲線下面積、aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、C_{max} = 最高血漿中活性又は濃度、DKO = ダブルノックアウト、Fc = IgG1 の結晶化可能領域フラグメント、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、GMP = 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準、HemA = 血友病 A、IHH = FcRn との相互作用を抑制する突然変異を有する I253A、H310A 及び H435A Fc 三重変異体、IU = 国際単位、PK = 薬物動態、rFVIII = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子、rFVIIIFc = B ドメイン除去血液凝固第 VIII 因子及び Fc からなる遺伝子組換え融合タンパク質、rFVIIIFc-VWF-XTEN = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc－von Willebrand 因子－XTEN 融合タンパク質、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、VWF = von Willebrand 因子、VWF Het = ヘテロ接合型 VWF、XTEN = 6 種類の天然アミノ酸（Gly、Ala、Pro、Glu、Ser、Thr、すなわち、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、WT = 野生型

a R-BV001-11 試験では、[redacted]を含む BIVV001 の先行開発分子（ 分子C* ）を使用した。これら[redacted]は、MHCII 結合能を低下させることを目的として BIVV001 では除去されている。また、この BIVV001 の先行開発分子（ 分子C* ）は、[redacted]も含有する。したがって、 分子C* 全体で、臨床で使用される BIVV001 とは[redacted]が異なる。これら[redacted]は、本分子の PK 及び PD に影響を及ぼさない。

b Rsch-[redacted]-044 試験及び PD15-118 試験では、研究用の安定細胞株プールから製造した研究用グレードの 分子A* を使用した。これは BIVV001 と比較して、[redacted]を含有する。これら[redacted]は、本分子の PK 及び PD に影響を及ぼさない。

c ラットを用いた PD15-118 試験では、BIVV001 分子の試験も実施したが、誤って異なる緩衝液を用いて投与液を調製したため、PK 結果に交絡が生じた。これらの結果については、本文書内で考察しない。詳細については、報告書を参照のこと。

＊新薬承認情報提供時に置換

2　分析法

本薬の非臨床開発のため、本薬の FVIII 活性及び濃度を測定する分析法を含めて、複数の分析法を開発した。さらに、ラット及びサルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における免疫原性評価のため、抗 BIVV001 抗体（ADA）の存在を測定する分析法も開発した。使用した分析法の一覧を表 2 に示す。

2.1　マウス血漿中の BIVV001 活性の測定

2.1.1　FVIII 特異的 aPTT ベース凝固一段法

Siemens 社の Actin FSL 活性化セファロプラスチン試薬（Dade Behring）を用いた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は、Sysmex 社の CA-1500 血液凝固測定装置を使用して、製品添付文書に従って実施した。分析用標準試料は、10% FVIII 欠損マウス血漿を用いて、被験物質である本薬を濃度範囲 0.78～200 mIU/mL に希釈し、調製した。FVIII 活性（mIU/mL）の常用対数と凝固時間（秒）の関係を直線としてプロットすることで検量線を作成し、この検量線の線形回帰を用いて、個々の試料の活性を算出した。未希釈血漿を使用した場合の定量下限（LLOQ）は 7.8 mIU/mL であった（R-BV001-02 試験 [表 2.6.5.3]）。

2.1.2　FVIII 特異的発色合成基質法

発色合成基質法は、COATEST SP FVIII キット（DiaPharma）を用いて、製品添付文書に従って実施した。標準試料及び被験試料は、5%FVIII 欠損マウス血漿を含有する 1 倍濃度の COATEST キット緩衝液を用いて希釈した。検量線の範囲は 0.78～100 mIU/mL であった。SoftMax Pro 5.4 ソフトウェアを使用し、4-パラメータフィッティングによりデータの解析を行った。未希釈血漿を使用した場合の LLOQ は、7.8 mIU/mL（R-BV001-01 試験 [表 2.6.5.3]）又は 15.6 mIU/mL（R-BV001-02 試験 [表 2.6.5.3]）であった。

2.2　ラット血漿中の BIVV001 活性の測定

凝固一段法による野生型（WT）ラットでの本薬又はアドベイトの活性測定では、内因性 FVIII 活性による干渉が生じたため、本薬の PK を正確かつ完全に評価することはできなかった。したがって、ラット PK 評価には、凝固一段法を使用しなかった。

ラット FVIII による干渉を受けることなく、ヒト FVIII を特定的に検出するため、以下に示す改良型発色法を使用した。

2.2.1 GLP 非適用ラット PK 試験

改良型発色法では、抗ヒト FVIII モノクローナル抗体（GMA 8023；Green Mountain Antibodies）を固相化した 96 ウェルプレートを用いて、血漿試料から本薬又はアドベイトを捕捉した。洗浄により非結合型 FVIII を除去した後、COATEST SP FVIII キット（DiaPharma）を用いて、製品添付文書に従って発色分析を実施した。標準試料及び被験試料は、10%ラット血漿を含有する 1 倍濃度の COATEST キット緩衝液を用いて希釈した。検量線の範囲は 0.78～100 mIU/mL であった。データの解析には、4-パラメータフィッティングを用いて、検量線を作成し、これから逆算することにより試料の活性を算出した。未希釈血漿を使用した場合の LLOQ は、7.8 mIU/mL（PD15-118 試験 [表 2.6.5.3]）であった。

2.2.2 GLP 適用ラット PK 試験

ラットを用いた反復投与毒性試験での PK 評価の場合、抗ヒト FVIII 抗体（GMA 8023）を用いる捕捉法ではなく、抗 XTEN 捕捉法を利用して、分析感度を向上させたバリデーション済みの改良型発色法を使用した（2.3 項）。未希釈血漿を使用した場合の LLOQ は、4 mIU/mL であった（P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A]）。

2.3 サル血漿中の BIVV001 活性の測定

凝固一段法によるサル血漿中の本薬の活性測定では、内因性 FVIII 活性による干渉が生じた。したがって、サルの PK 評価には、凝固一段法を使用しなかった。

バリデーション済みの改良型発色法を用いることで、内因性のサル FVIII による干渉を受けることなく、サル血漿中の本薬濃度を分析することができる。

GLP 適用及び GLP 非適用の両方の試験のため、改良型 COATEST 法を開発し、バリデーションを行った。96 ウェル NeutrAvidin プレートにビオチン化抗 XTEN モノクローナル抗体を固相化した後、あらかじめ希釈したブランク試料、検量線標準試料、品質管理試料及び被験試料を二重測定（duplicate）でプレートに添加し、血漿試料中の本薬をプレートに固相化した抗 XTEN 抗体に結合させた。インキュベーション完了後、洗浄により結合していない薬物を除去した。洗浄後、COATEST SP FVIII キット（DiaPharma）を用いて、製品の添付文書に従って FVIII 発色法を実施した。この分析法の定量範囲は 4.00～120.00 mIU/mL であり、未希釈血漿を使用した場合の LLOQ は、4 mIU/mL であった（P073-16-03 試験 [表 2.6.5.3]）。

2.4 ELISA 法によるサル及びラット血漿中の BIVV001 濃度の測定

サル試験（GLP 非適用及び GLP 適用）及びラット試験（GLP 適用）の血漿中の本薬濃度を測定するため、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法を開発しバリデートした。この分析法では、96 ウェルプレートに抗ヒト FVIII モノクローナル抗体（GMA 8023）を固相化した。このプレートに血漿試料を添加し、FVIII 部分を介して試料中に存在する本薬を捕捉した。次に、ビオチン化抗 XTEN モノクローナル抗体に続いて、ポリストレプトアビジンーホースラディッシュペルオキシダーゼを使用するこ

とにより、XTEN 部分を介して捕捉した本薬を検出した。発色基質としてテトラメチルベンジジンを使用し、生じた発色産物の吸光度（OD650）を測定した。一連の本薬の標準試料を使用して検量線を作成した。この方法の検量線範囲は、10%血漿中で 0.2～60 ng/mL であった。この方法については、試験報告書（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]、P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A] 及び P073-16-03 試験 [表 2.6.5.3]）に詳細に記載した。未希釈血漿を使用した場合の LLOQ は、2 ng/mL であった。

2.5　サル及びラット血漿中の抗 BIVV001 抗体の評価

ラット又はカニクイザル血漿中に ADA が存在するかどうか、バリデーション済みのブリッジング ELISA 法を用いて測定した。この分析法では、ビオチン又はジゴキシゲニンのいずれかを用いて本薬を標識し、等容量のジゴキシゲニン及びビオチン標識した本薬と、被験血漿試料又は ADA を含む陽性対照血漿試料を混合した。この分析法は、ビオチン及びジゴキシゲニン標識した本薬の両方への ADA の結合に依存していた（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）。ストレプトアビジンを固相化した分析プレートに抗体－薬物複合体を捕捉し、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ジゴキシゲニンモノクローナル抗体を用いて検出した。分析バリデーション中に決定したカットポイントを超えるシグナルが得られた試料を陽性と判定した。この分析法は、ラット（P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A]）及びサル（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）を用いた GLP 適用の反復投与毒性試験での ADA 発現を測定するために使用した。サル試験では、陽性となった試料について、本薬の D′D3 部分又は XTEN 部分に対する抗体の特異性に関する更なる特性評価を実施した。

表 2 - 分析法

分析法の種類	動物種	生体試料	定量内容	定量範囲	LLOQ	バリデーション状況	GLP 適用	試験番号
FVIII 特異的 aPTT ベース凝固一段法	HemA マウス	血漿	BIVV001 FVIII 活性	0.78～200 mIU/mL	7.8 mIU/mL	予備的	非適用	R-BV001-02 [表 2.6.5.3] Rsch-[redacted]-044 [表 2.6.5.3]
FVIII 特異的発色合成基質法	HemA マウス	血漿	BIVV001 FVIII 活性	0.78～100 mIU/mL	7.8 mIU/mL	予備的	非適用	R-BV001-01 [表 2.6.5.3] R-BV001-14 [表 2.6.5.3]
					15.6 mIU/mL			R-BV001-02 [表 2.6.5.3] R-BV001-11 [表 2.6.5.3]
捕捉発色法	ラット	血漿	BIVV001 FVIII 活性	0.78～100 mIU/mL	7.8 mIU/mL	予備的	非適用	PD15-118 [表 2.6.5.3]
捕捉発色法（TK 法）	ラット、NHP	血漿	BIVV001 FVIII 活性	4～120 mIU/mL	4.0 mIU/mL	バリデーション済み	適用	P073-16-01 [表 2.6.7.7 B] P073-16-02 [表 2.6.7.7 A] P073-16-03 [表 2.6.5.3]
ELISA（TK 法）	ラット、NHP	血漿	BIVV001 FVIII 濃度	0.2～60.0 ng/mL	2.0 ng/mL	バリデーション済み	適用	P073-16-01] [表 2.6.7.7 B] P073-16-02] [表 2.6.7.7 A] P073-16-03** [表 2.6.5.3]
ADA 分析	ラット、NHP	血漿	抗 BIVV001 抗体	NA	NA	バリデーション済み	適用	P073-16-01 [表 2.6.7.7 B] P073-16-02 [表 2.6.7.7 A]

表 2 - 分析方法（続き）

略号：ADA = 抗 BIVV001 抗体、aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HemA = 血友病 A、IU = 国際単位、LLOQ = 定量下限、NA = 該当なし、NHP = ヒト以外の霊長類、TK = トキシコキネティクス

** GLP 非適用 NHP 試験

3　薬物動態パラメータ

全ての試験について、ノンコンパートメント解析（NCA）法（WinNonlin®）を用いて、静脈内投与時の PK パラメータを算出した。これらの PK パラメータには、最高血漿中活性又は濃度（C_{max}）、投与開始（時間 0）から無限大時間まで外挿した血漿中活性又は濃度－時間曲線下面積（AUC）又は投与開始（時間 0）から t 時間までの AUC（AUC_{0-t}）、CL、定常状態における分布容積（V_{ss}）又は最終相における分布容積（V_d 又は V_z）、最終相半減期（$t_{1/2}$）又は平均滞留時間（MRT）が含まれていた。

本薬の非臨床 PK 評価は全て、血友病 A 患者で予定されている投与経路である急速静注を用いて実施した。FVIII 欠損（HemA；$FVIII^{-/-}$）マウス、WT Sprague-Dawley ラット及び WT カニクイザルを用いた単回投与試験で、本薬の PK を評価した。さらに、WT Sprague-Dawley ラット及び WT カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の PK も評価した。

PK 試験では、Actin FSL を活性化剤とする aPTT ベース凝固一段法（Module 2.6.2 薬理試験の概要文 [2.1 項]）又は COATEST SP FVIII キットを用いる発色合成基質法（活性分析法）のいずれかを用いて算出した国際単位（IU）による本薬の活性に基づく用量で、動物への投与を行った。

3.1　単回投与試験

3.1.1　HemA マウスを用いた単回投与薬物動態試験

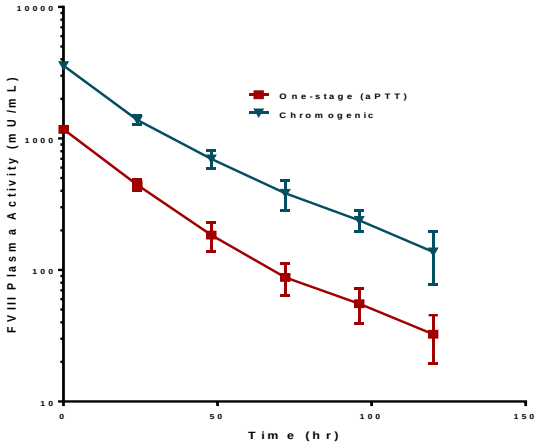
製造用細胞株クローン由来の本薬の PK プロファイルを評価するため、HemA マウスを用い、発色法に基づいた用量 200 IU/kg を投与し、単回投与 PK 試験を実施した（Module 2.6.5、R-BV001-02 試験 [表 2.6.5.3]）。投与後 5 分及び 24、48、72、96、120 時間に FVIII 活性用の血液試料を採取した（動物数：各群 6 匹、各時点 3 匹）。FVIII に特異的な、aPTT ベース凝固一段法及び発色合成基質法を用いて、採取した血漿中の FVIII 活性（mIU/mL）を測定した（図 2A）。

本薬の $t_{1/2}$ は 28 時間（表 3）、アドベイトの $t_{1/2}$ は約 10 時間であり、アドベイトに比べて本薬の $t_{1/2}$ は 2.8 倍延長した（3.1.2 項、表 4）。発色法に基づく活性曲線は、凝固一段法による活性曲線とほぼ平行に推移したが、上方向にシフトした（図 2A）。発色法による本薬の特異的活性は、aPTT ベース凝固一段法による特異的活性に比べて 2 倍以上高くなることから、これら 2 つの曲線の差は予想されたものであった（Module 2.6.2、[2.1 項]）。しかし、FVIII 活性測定値を対応する用量で補正すると、これら 2 つの曲線は重なり合い（図 2B）、PK パラメータは同等であったことから（表 3）、2 つの分析法で同様の PK プロファイルが得られることが示された。

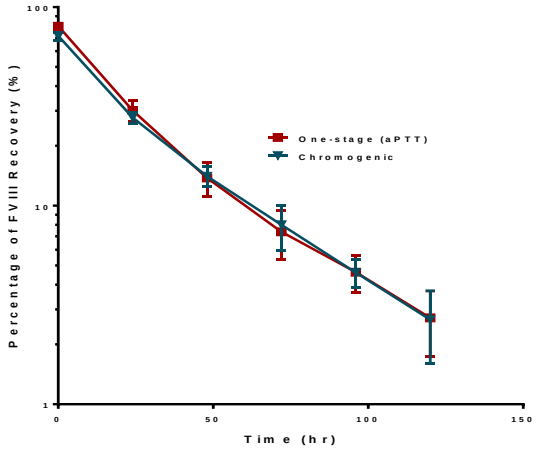
したがって、PK 解析には 1 種類の FVIII 活性測定法（aPTT ベース凝固一段法又は発色法のいずれか）で十分であると考えられた。発色法は、非臨床環境におけるハイスループット分析法であることから、本薬の全ての非臨床 PK 試験で、試料の分析にこの方法を使用した。

図 2 - HemA マウスに用量 200 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD）

A. 凝固一段法及び発色法を用いて測定した血漿中 FVIII 活性



B. 凝固一段法又は発色法による用量を測定値で補正した血漿中 FVIII 活性



略号：aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、HemA = 血友病 A、IU = 国際単位、SD = 標準偏差、FVIII recovery = 投与後血漿中活性と用量測定値の比
動物数：各群 6 匹、各時点 3 匹

表 3 - HemA マウスに用量 200 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

FVIII 活性分析法	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr·kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
凝固一段法	28.2	0.020	0.61	1.64	31.6	51.8
発色合成基質法	28.6	0.018	0.58	1.74	33.7	58.5

略号：aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中活性、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、hr = 時間、IU = 国際単位、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_{ss} = 定常状態における分布容積
動物数：各群 6 匹、各時点 3 匹（平均値を用いて NCA により PK パラメータを算出）

3.1.2 BIVV001 の用量比例性：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態

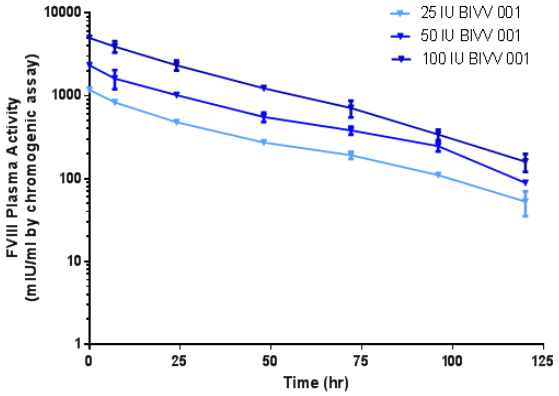
雄 HemA マウスに凝固一段法に基づく用量 25、50 及び 100 IU/kg の本薬を単回静脈内投与したときの PK の線形性を評価し、完全長 rFVIII であるアドベイト（100 IU/kg）を静脈内投与したときの PK と比較する試験を実施した（R-BV001-01 試験 [表 2.6.5.3]）。アドベイトは様々な動物種を通して多点採血に基づく PK データが得られていることから、FVIII 分子の比較対照として選択した。本薬を投与後 5 分、及び 7、24、48、72、96、120 時間、並びにアドベイトを投与後 5 分、及び 4、7、16、20、24、32 時間に FVIII 活性測定用の血液試料を採取した（各群 21 匹、各時点 3 匹）。血漿中

の FVIII 活性は、製品特異的標準を用いる FVIII 特異的発色法を用いて測定した。PK パラメータは NCA 法により計算した。これらの試験の結果を図 3 及び表 4 に示す。

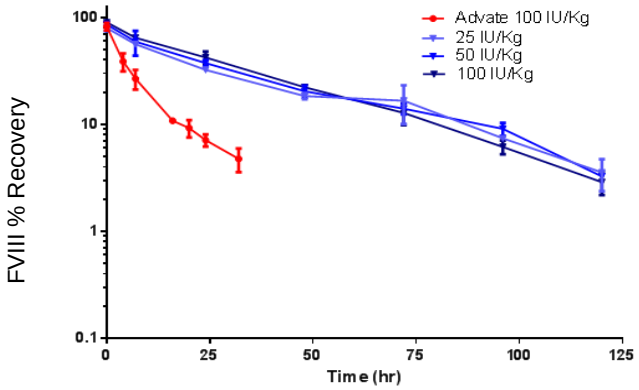
用量 25～100 IU/kg の範囲で C_{max} 及び AUC が用量に比例して増加するとともに（表 4、図 3A）、用量で補正した活性－時間推移が重なり合ったことから（図 3B）、本薬の PK は線形性を示すことが示された。本薬の平均 $t_{1/2}$ は 28.8 時間であるのに対して、アドベイトの $t_{1/2}$ は 10.2 時間であった（R-BV001-01 試験 [表 2.6.5.3]）。検討した用量範囲における CL は一定であり（約 1.32 mL/hr/kg）、アドベイトの 3 分の 1 未満であった。

図 3 - HemA マウスに用量 25、50 又は 100 IU/kg の BIVV001 及びアドベイトを単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性－時間推移（平均値±SD）

A. 発色法を用いて測定した血漿中 FVIII 活性



B. 発色法による用量を測定値で補正した血漿中 FVIII 活性回収率及び自家標準に基づくアドベイトとの比較



略号：FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、HemA = 血友病 A、hr = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
動物数：各群 21 匹、各時点 3 匹

表 4 - HemA マウスに用量 25、50 又は 100 IU/kg の BIVV001 及びアドベイトを単回静脈内投与したときの発色法に基づく薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} mIU/mL	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr·kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
BIVV001	25	31.2	1181.77	0.020	0.716	1.39	43.2	60.4
	50	30.2	2342.80	0.021	0.774	1.29	42.6	55.0
	100	25.0	5003.96	0.023	0.791	1.26	34.8	44.0
平均値		**28.8**	**NA**	**0.021**	**0.761**	**1.32**	**40.2**	**53.1**
SD		**3.34**		**0.001**	**0.039**	**0.07**	**4.69**	**8.35**
アドベイト	100	**10.2**	**2652.43**	**0.030**	**0.224**	**4.47**	**11.7**	**52.1**
差（倍）（BIVV001/アドベイト）		**2.8**	**-**	**-**	**3.45**	**3.39**	**3.45**	**-**

略号：AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中活性、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、HemA = 血友病 A、hr = 時間、IU = 国際単位、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、MRT = 平均滞留時間、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、V_{ss} = 定常状態における分布容積
-：算出せず
動物数：各群 21 匹、各時点 3 匹（平均値を用いて NCA により PK パラメータを算出）

3.1.3 BIVV001 の消失半減期に対する Fc ドメインの寄与：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態

本薬の $t_{1/2}$ 延長に対する Fc ドメインの寄与について検討するため、FcRn（胎児型 Fc 受容体）に対する結合能を欠損した rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子B*　　）の PK プロファイルを評価した（Rsch-[redacted]-044 試験 [表 2.6.5.3]）。Fc ドメインにおける 3 つの重要なアミノ酸の点突然変異（I253A、H310A 及び H435A［IHH］）は、Fc ドメインと FcRn の相互作用を阻害することで、FcRn 経路による Fc 融合タンパク質のリサイクルを抑制することが知られている(2)。HemA マウスを用いて、　　分子B*　　コンストラクト（すなわち、IHH 三重変異を含む rFVIIIFc-VWF-XTEN）の PK と、野生型 Fc を含む rFVIIIFc-VWF-XTEN（研究用グレードの　　分子A*　　）の PK を比較した。IHH 三重変異　　分子B*　　の $t_{1/2}$ は、野生型 Fc 含有分子　　分子A*　　に比べて約 20%短かった（表 1）。このことは、FcRn を介するリサイクルが本薬として投与したときの FVIII の $t_{1/2}$ の延長に寄与する因子の 1 つであることを意味している。

3.1.4 BIVV001 の VWF 非依存性：マウスに単回投与したときの薬物動態

FVIII（遺伝子組換え又は血漿由来）の $t_{1/2}$ は、内因性 VWF への結合により制御されており、このため、内因性 VWF 濃度は FVIII の $t_{1/2}$ に影響することが知られている(3)。本薬は VWF による $t_{1/2}$ の制御を排除するため、FVIII-Fc 融合タンパク質に VWF の D'D3 ドメインを共有結合させることにより、投与後の内因性 VWF との相互作用を抑制するように設計されている(4)。

＊新薬承認情報提供時に置換

融合タンパク質 rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）の $t_{1/2}$ が内因性 VWF 濃度に左右されるかを調べるため、様々な濃度の VWF を発現する 3 つの異なるマウス系統、すなわち、HemA（FVIII$^{-/-}$/VWF$^{+/+}$）、VWF Het（FVIII$^{-/-}$/VWF$^{-/+}$）及び DKO（FVIII$^{-/-}$/VWF$^{-/-}$）マウスを用いて、PK プロファイルを評価した。　　分子C*　　は本薬の先行開発分子であり、本薬とは、[redacted]が異なる。なお、[redacted]を除去しても、分子の PK 及び PD に影響はない（表 1 の脚注参照）。

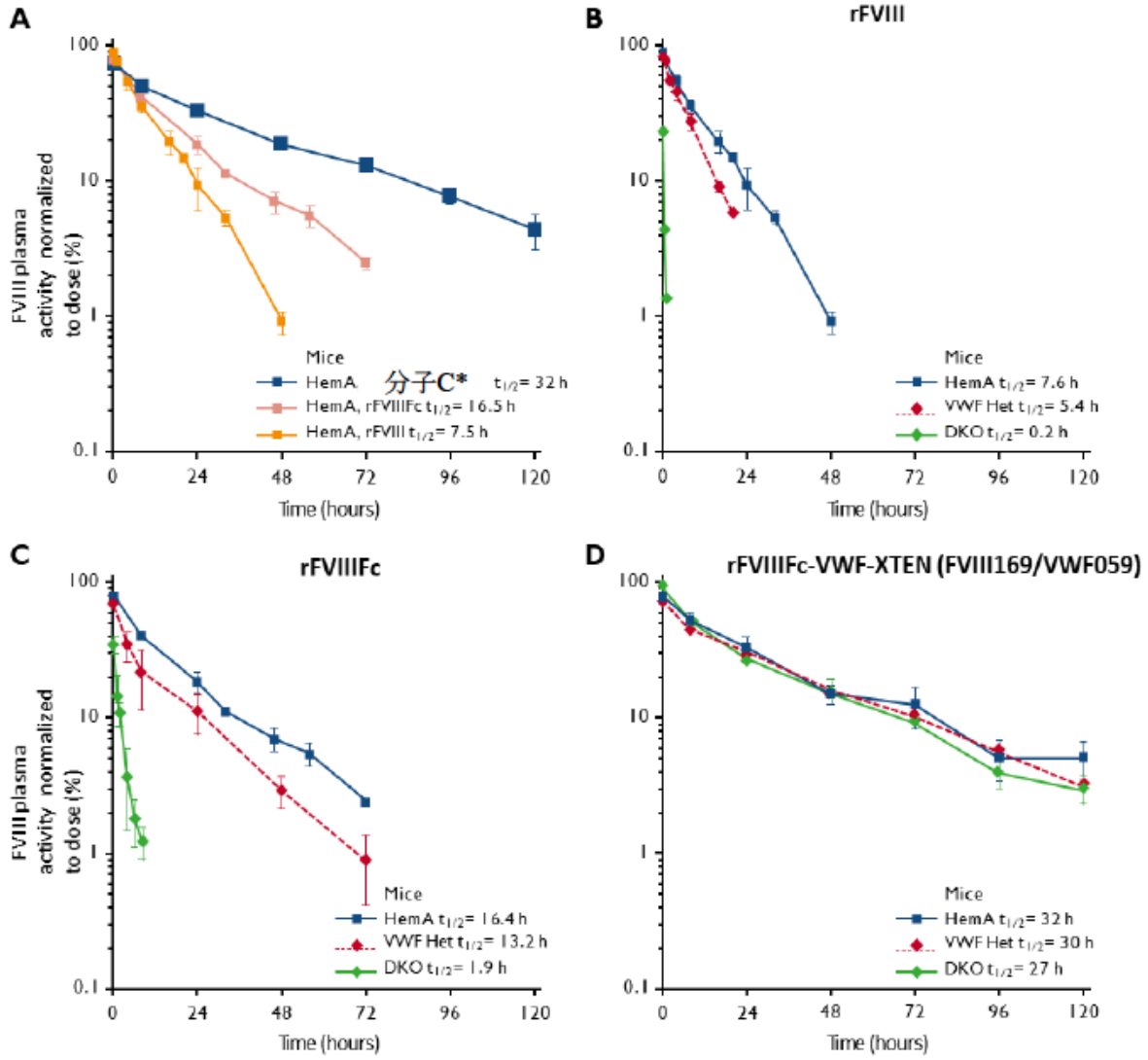
各系統のマウスに発色法に基づく用量 125～258 IU/kg の　　分子C*　　を投与したときの PK プロファイルを、他の 2 種類の rFVIII 分子（標準的 $t_{1/2}$ の rFVIII 及び $t_{1/2}$ が延長した rFVIIIFc）を投与したときの PK と比較した。PK 試料は、マウスの系統及び使用した FVIII 分子の $t_{1/2}$ に応じて、異なる時点で採取した（n=3～4 匹/群）。血漿中 FVIII 活性は、FVIII 特異的発色法を用いて測定し、NCA 法により PK パラメータを算出した（R-BV001-11 試験 [表 2.6.5.3]）。これらの試験の結果を図 4 及び表 5 に示す。

VWF Het マウスのように血中 VWF が減少するか、又は DKO マウスのように血中 VWF が完全に欠損すると、通常の VWF 結合性 FVIII 分子の場合、VWF の FVIII 保護作用が低下する、又は完全に無くなる。このため、rFVIII の $t_{1/2}$ は、HemA マウスの 7.6 時間から、VWF Het マウス及び DKO マウスでは、それぞれ 5.4 時間及び 15 分に短縮され、rFVIIIFc の $t_{1/2}$ は、HemA マウスの 16.4 時間から、VWF Het マウス及び DKO マウスでは、それぞれ 13.2 時間及び 1.85 時間に短縮された（図 4）。

これに対し、　　分子C*　　の $t_{1/2}$ は VWF の減少又は欠損による影響を受けなかった（図 4、表 5）。検討した 3 系統のマウスにおける VWF 濃度は様々であるが、　　分子C*　　の PK プロファイルはこれらの系統によらず一定に維持され、その $t_{1/2}$ は、rFVIII 及び rFVIIIFc に比べて有意に長かった（約 27～32 時間）。以上の結果から、rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）の PK は VWF に影響されず、D'D3 ドメインを導入することで VWF を介する全身クリアランスから回避できることが裏付けられた(4)。したがって、rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）は内因性 VWF の影響を切り離すことで、FVIII の $t_{1/2}$ に対する FVIII/VWF 結合による制限を排除することができる（R-BV001-11 試験 [表 2.6.5.3]）。

＊新薬承認情報提供時に置換

図 4 - DKO、VWF Het 及び HemA マウスに rFVIII、rFVIIIFc 及び rFVIIIFc-VWF-XTEN
（　　分子C*　　）を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD）



略号：DKO = ダブルノックアウト、HemA = 血友病 A、hr = 時間、rFVIII = ファイザー社製の B ドメイン除去遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（Xyntha）、rFVIIIFc = B ドメイン除去血液凝固第 VIII 因子及び Fc からなる遺伝子組換え融合タンパク質、rFVIIIFc-VWF-XTEN = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーvwfーxten 融合タンパク質、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、VWF = von Willebrand 因子、VWF Het = VWF ヘテロ接合体、XTEN = 6 種類の天然アミノ酸（Gly、Ala、Pro、Glu、Ser、Thr、すなわち、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
動物数：3～4 匹／群

＊新薬承認情報提供時に置換

表 5 - DKO、VWF Het 及び HemA マウスに rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子C*　　）、rFVIIIFc 及び rFVIII を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（発色法による活性測定）

FVIII 分子	マウス系統 投与量	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr･kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
rFVIIIFc-VWF-XTEN（　分子C*　）	DKO (201 IU/kg)	26.9	0.022	0.589	1.70	34.3	58.3
	VWF Het (200 IU/kg)	29.9	0.018	0.573	1.75	39.2	68.4
	HemA (197 IU/kg)	31.8	0.020	0.662	1.51	41.5	62.6
	差（倍）(HemA/DKO)	**1.18**	**0.89**	**1.12**	**1.12**	**1.21**	**0.93**
rFVIIIFc	DKO (200 IU/kg)	1.85	0.009	0.016	62.2	2.13	133
	VWF Het (258 IU/kg)	13.2	0.017	0.199	5.04	16.4	82.7
	HemA (185 IU/kg)	16.4	0.020	0.351	2.85	20.3	57.7
	差（倍）(HemA/DKO)	**8.83**	**2.22**	**21.8**	**21.8**	**9.50**	**2.30**
rFVIII	DKO (144 IU/kg)	0.23	0.006	0.003	408	0.24	97.3
	VWF Het (218 IU/kg)	5.43	0.020	0.153	6.56	7.51	49.2
	HemA (125 IU/kg)	7.63	0.022	0.224	4.46	11.0	49.2
	差（倍）(HemA/DKO)	**33.8**	**3.81**	**89.7**	**91.44**	**46.24**	**1.98**

略号：AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、DKO = ダブルノックアウト、hr = 時間、HemA = 血友病 A、rFVIII = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子、rFVIIIFc = B ドメイン除去血液凝固第 VIII 因子及び Fc からなる遺伝子組換え融合タンパク質、rFVIIIFc-VWF-XTEN = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc-VWF-XTEN 融合タンパク質、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、MRT = 平均滞留時間、V_{ss} = 定常状態における分布容積、VWF = von Willebrand 因子、VWF Het = VWF ヘテロ接合体
動物数：3～4 匹／群（平均値を用いて NCA により PK パラメータを算出）

3.1.5　原薬の同等性／同質性：HemA マウスに単回投与したときの薬物動態

開発過程で実施された製造工程の変更（製造工程の[redacted]及び精製工程の変更）を裏付けるために実施した分析学的評価及び生化学的評価を補完するため、本薬の PK 評価を行った。この非臨床同等性試験では、[redacted]から[redacted]の[redacted]への工程[redacted]後の様々な DS の PK プロファイルを評価した（R-BV001-14 試験 [表 2.6.5.3] 及び Module 3.2.S.2.6）。

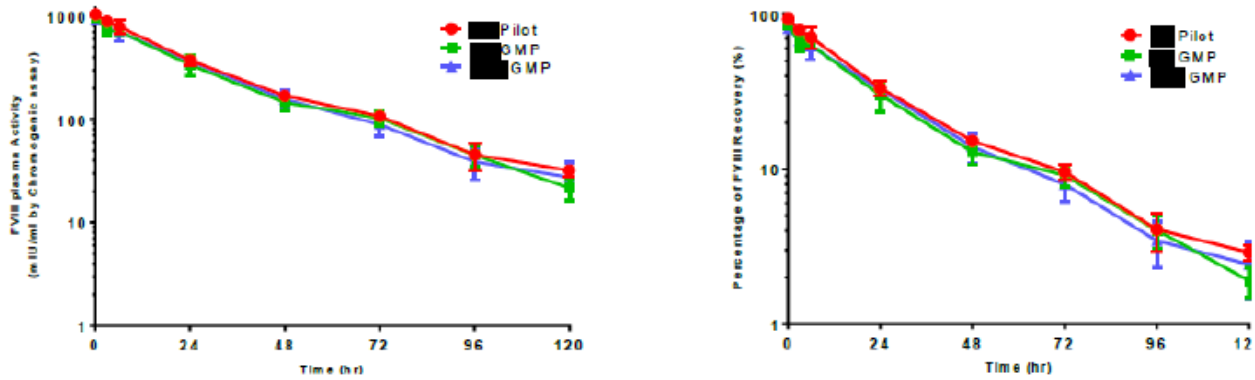
この試験の目的は、第 I/IIa 相試験で使用した[redacted] GMP BIVV001 DS の PK プロファイルを、第 III 相試験で使用した（市販後で使用予定）[redacted] GMP DS、並びに[redacted]（[redacted]）パイロット DS（対照）の PK プロファイルと比較することであった。HemA マウスに用量 50 IU/kg（凝固一段階法に基づく）を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性の PK を評価した。本薬を投与後 5 分及び 3、6、24、48、72、96、120 時間に FVIII 活性測定用の血液試料を採取した。

＊新薬承認情報提供時に置換

検討した 3 種類の本薬の DS の PK プロファイルは同様であった（図 5）。FVIII 活性分析から推定した全ての PK パラメータが類似していたことから、これら 3 つの DS バッチ間に差がないことが示された（表 6）。

図 5 - HemA マウスに様々な BIVV001 原薬バッチを用量 50 IU/kg で単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD）

A. 発色法による活性　　**B. 用量補正後の活性（%）**



略号：[redacted] = [redacted]、[redacted] = [redacted]、[redacted] = [redacted]、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、HemA = 血友病 A、hr = 時間、GMP = 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
[redacted] Pilot = 対照、[redacted] GMP = 第 I/IIa 相試験で使用した DS、[redacted] GMP = 第 III 相試験で使用した DS
動物数：各群 12 匹、各時点 4 匹

表 6 - HemA マウスに様々な BIVV001 原薬バッチを用量 50 IU/kg で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

BIVV001	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr·kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
[redacted] Pilot	50	26.8	0.023	0.67	1.5	34.2	50.8
[redacted] GMP	50	24.9	0.021	0.59	1.7	33.6	56.5
[redacted] GMP	50	25.3	0.020	0.60	1.7	32.9	54.5

略号：[redacted] = [redacted]、[redacted] = [redacted]、[redacted] = [redacted]、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、GMP = 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準、hr = 時間、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、V_{ss} = 定常状態における分布容積
[redacted] Pilot = 対照、[redacted] GMP = 第 I/IIa 相試験で使用した DS、[redacted] GMP = 第 III 相試験で使用した DS
動物数：各群 12 匹、各時点 4 匹（平均値を用いて NCA により PK パラメータを算出）

3.1.6　ラットを用いた単回投与薬物動態試験

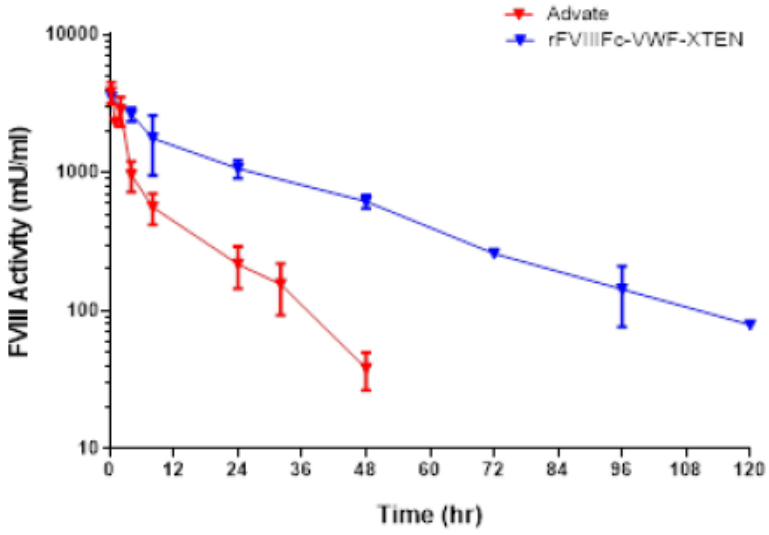
WT Sprague-Dawley ラットを用いて、rFVIIIFc-VWF-XTEN（研究用グレード　　分子A*　　）の PK 試験を実施した。雄ラット（9 匹/群）に発色法に基づく用量 150 IU/kg の　　分子A*　　又

＊新薬承認情報提供時に置換

はアドベイトを静脈内投与した。アドベイトの投与前及び投与後 0.25、1、2、4、8、24、32、48 時間、並びに　　分子A*　　の投与前及び投与後 0.25、4、8、24、48、72、96、120 時間に、4%クエン酸ナトリウム入り試験管に血液試料を採取した。ラットでは血中の内因性 FVIII による干渉が生じるため、FVIII 活性は捕捉発色法により測定した。2.2 項で述べたように、この方法では、ヒト FVIII に特異的な非中和モノクローナル抗体を用いて、投与した FVIII 分子を捕捉した後、FVIII 発色法を実施した。

この試験の結果を図 6 及び表 7 に示す。　　分子A*　　の $t_{1/2}$ は 22.4 時間であったのに対して、アドベイトの $t_{1/2}$ は 6.3 時間であった（PD15-118 試験 [表 2.6.5.3]）。　　分子A*　　の用量で補正した AUC は、アドベイトに比べて 3 倍高かった。

図 6 - Sprague-Dawley ラットに用量 150 IU/kg の rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子A*　　）及びアドベイトを単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 活性ー時間推移（平均値±SD）



略号：アドベイト = 完全長遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子、FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、hr = 時間、IU = 国際単位、rFVIIIFc-VWF-XTEN = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーvon Willebrand 因子ーXTEN 融合タンパク質
動物数：各群 9 匹、各時点 3 匹

＊新薬承認情報提供時に置換

表 7 - Sprague-Dawley ラットに用量 150 IU/kg の rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子A*　　）及びアドベイトを単回静脈内投与したときの発色法により測定した薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr･kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
アドベイト	150	6.3	0.025	0.133	7.5	66
rFVIIIFc-VWF-XTEN（　　分子A*　　）	150	22.4	0.023	0.471	2.1	64

略号：アドベイト = 完全長遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL =全身 クリアランス、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、hr = 時間、rFVIIIFc-VWF-XTEN = 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーvon Willebrand 因子ーXTEN 融合タンパク質、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_{ss} = 定常状態における分布容積

動物数：各群 9 匹、各時点 3 匹

3.1.7　カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験

WT カニクイザルを用いて、本薬の単回投与 PK 試験を実施した（Module 2.6.5、P073-16-03 試験 [表 2.6.5.3]）。

1 群当たり 4 匹のカニクイザルに発色法に基づく用量 100 又は 300 IU/kg の本薬を単回静脈内投与した。投与前及び投与後 0.25、1、3、8、24、48、72、120、168、216 時間に、4%クエン酸ナトリウム入り試験管に血液試料を採取した（用量当たり動物 4 匹）。血漿中の FVIII 活性及び濃度はそれぞれ、本薬の特異的捕捉発色法及び ELISA 法により定量した（2.3 項及び 2.4 項）。

100 及び 300 IU/kg 投与群を統合した FVIII 活性に基づく平均 $t_{1/2}$ は約 33 時間であり（表 8）、本薬の濃度に基づく平均 $t_{1/2}$ は 32 時間であった（表 9）（P073-16-03 試験 [表 2.6.5.3]）。さらに、曝露量パラメータ（C_{max}/Dose 及び AUC/Dose）は同様であり、100 及び 300 IU/kg の間で用量比例性が示された。血漿中濃度及び活性ー時間推移を図 7 に示す。サルにおける本薬の $t_{1/2}$ は、アドベイトで過去に報告されている $t_{1/2}$（8 時間）に比べて約 4 倍長かった(1)。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 8 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

投与群	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (kg/mL)	AUC/Dose (hr･kg/mL)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_d (mL/kg)
BIVV001	100	32.7	0.024	0.640	1.56	35.4	73.4
	300	33.6	0.024	0.714	1.42	37.4	68.0
	平均値	**33.1**	**0.024**	**0.677**	**1.49**	**36.4**	**70.7**
	SD	**0.64**	**0.00**	**0.052**	**0.10**	**1.41**	**3.82**

略号：AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中活性、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 最終相における分布容積

動物数：4 匹/群

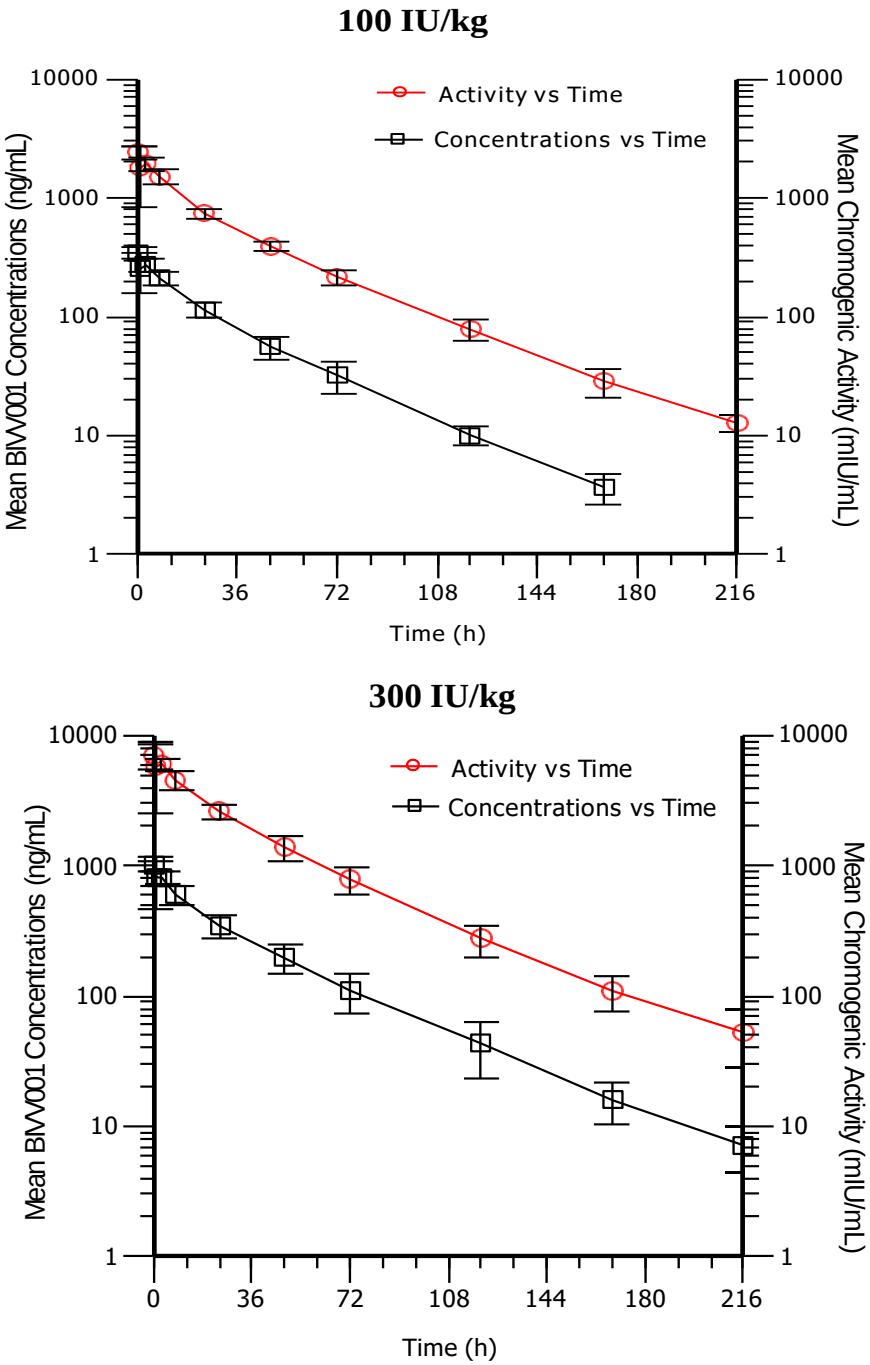
表 9 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

投与群	投与量 (IU/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max}/Dose (ng/mL)/(IU/kg)	AUC/Dose (hr･ng/mL/(IU/kg))	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_d (mL/kg)
BIVV001	100	29.3	0.025	90.7	1.52	32.5	63.9
	300	34.0	0.024	98.4	1.45	38.5	70.5
	平均値	**31.7**	**0.025**	**94.6**	**1.49**	**35.5**	**67.2**
	SD	**3.3**	**0.0**	**5.4**	**0.05**	**4.2**	**4.7**

略号：AUC/Dose = 用量で補正した血漿中濃度ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max}/Dose = 用量で補正した最高血漿中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 最終相における分布容積

動物数：各投与群 4 匹

図 7 - カニクイザルに用量 100 又は 300 IU/kg の BIVV001 を単回静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度及び活性ー時間推移（平均値±SD）



略号：FVIII = 血液凝固第 VIII 因子、h = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差

3.2 反復投与試験

3.2.1 ラットを用いた反復投与薬物動態試験

Sprague-Dawley ラットを用いた GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験（P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A]）において、Day 1 から Day 28 まで 3 日ごとに用量 75、250 及び 750 IU/kg/回（凝固一段法に基づく）の本薬を合計 10 回（Day 1、4、7、10、13、16、19、22、25 及び 28；投与初日を Day 1 と規定）静脈内投与し、本薬の全身作用及び局所作用に加えて、PK を評価した。動物数は、3 つの用量群全てで雌雄各 9 匹であり、溶媒対照群では雌雄各 3 匹であった。初回投与後（Day 1）及び最終投与後（Day 28）に PK プロファイルを評価した。Day 1 及び Day 28 の投与前及び投与後 72 時間までのあらかじめ指定した時点（0.25、2、8、24、48 及び 72 時間）に血漿試料を採取した。試料の分析には、バリデーション済みの本薬の特異的 ELISA 法及び改良型捕捉発色法を使用した（2.2.2 項及び 2.4 項）。また、試験前並びに Day 13 及び Day 28 の投与前に採取した試料を用いて、2.5 項で述べたバリデーション済みの ADA 用ブリッジング ELISA 法により免疫原性を評価した（P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A]）。

Day 1（雄）の本薬の血漿中活性及び濃度平均値に基づく PK プロファイル及び PK パラメータを、図 8、表 10 及び表 11 に示す。雄の場合、発色法による活性に基づく C_{max} 及び AUC 測定値は、用量にほぼ比例して増加した（表 10）。濃度に基づく C_{max} 及び AUC 測定値でも、同じ傾向が認められた（表 11）。

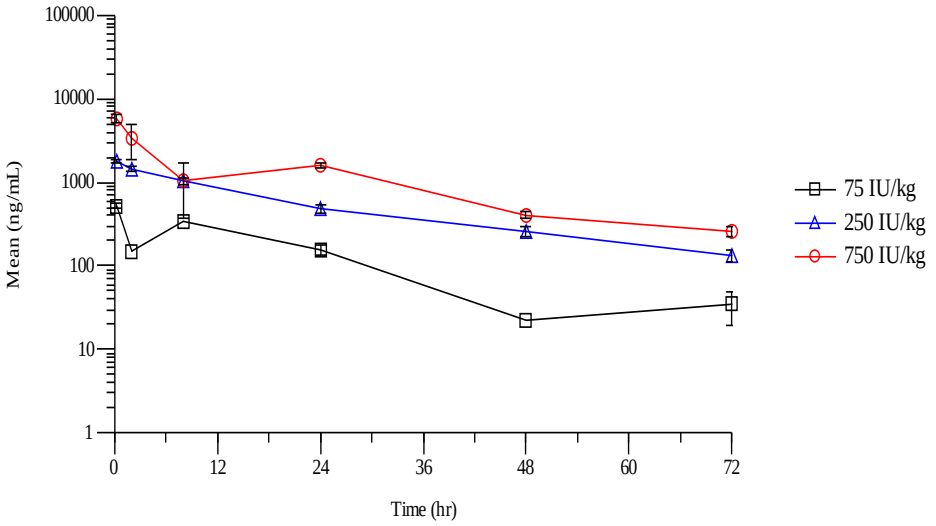
また、Day 1（雌）の PK プロファイル及び PK パラメータを、図 9、表 10 及び表 11 に示す。発色法による活性に基づく C_{max} 及び AUC 測定値は、用量に比例して増加した（表 10）。活性による評価で性差は認められなかった。しかし、250 及び 750 IU/kg 投与群の本薬濃度は、雄に比べて雌で低かった（表 10）。このような差が認められた理由は不明である。

$t_{1/2}$ の群平均値は、検討した全用量群の雌雄両方で類似し、活性による評価で 17.0～22.6 時間（平均 19.4 時間）（表 10）、濃度による評価で 18.3～21.2 時間（平均 20.0 時間）であった（表 11）。

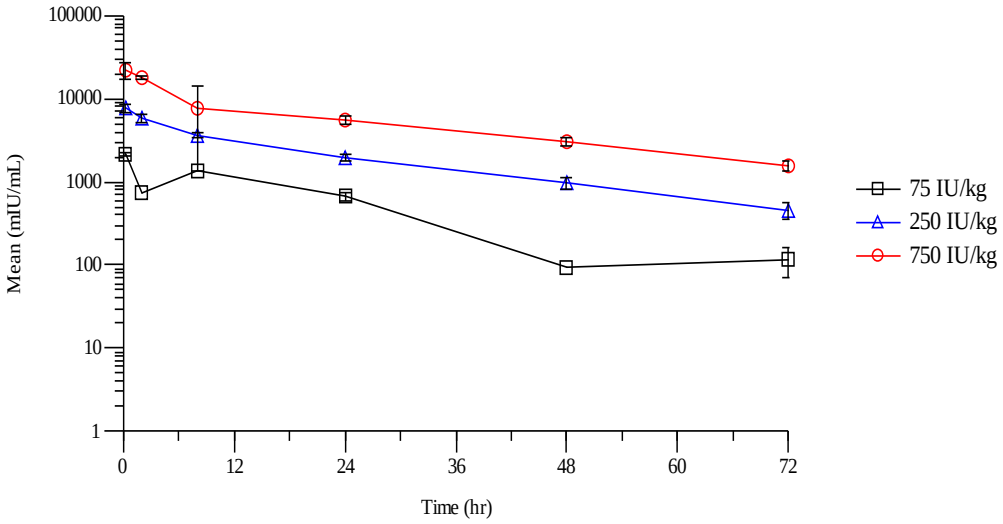
Day 28 の試料についても PK パラメータを評価したが、全ての用量群の多くの動物で ADA が発現したため、結果に交絡が生じた（P073-16-02 試験 [表 2.6.7.7 A]及び Module 2.6.6 毒性試験の概要文 [3.1 項]）。反復投与試験におけるヒトタンパク質（すなわち、FVIII 及び D′D3）に対する ADA の発現は予想された結果であった。

図 8 - 雄 Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中 FVIII 濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD）

A



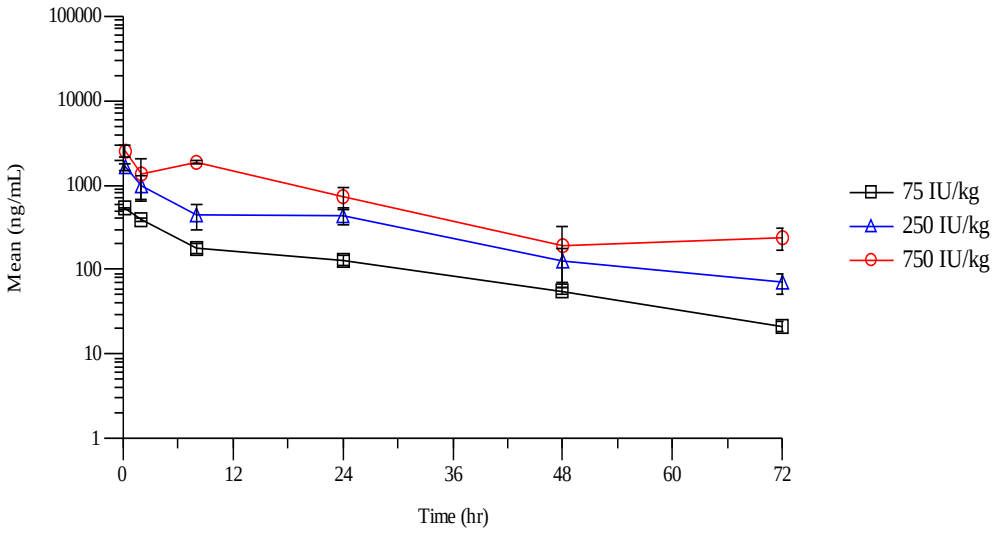
B



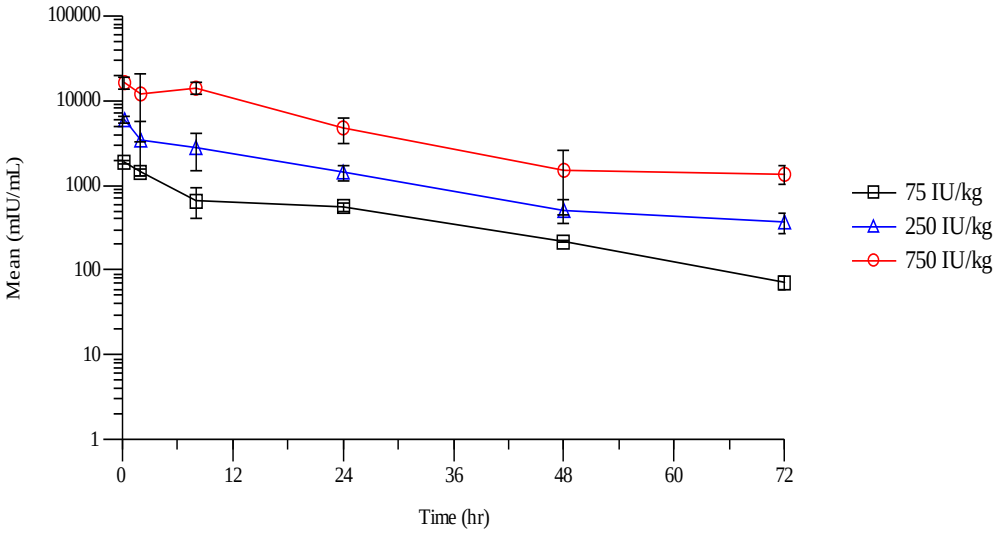
略号：hr = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
動物数：各群 9 匹、各時点 3 匹

図 9 - 雌 Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中 FVIII 濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD）

A



B



略号：hr = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
動物数：各群 9 匹、各時点 3 匹

表 10 - Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

性別	投与量 (IU/kg)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_{0-t} (hr･mIU/mL)	AUC_{0-t}/Dose (hr･mIU/mL /[IU/kg])	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_d (mL/kg)
雄	75	2170	37500	501	17.0	3.84	17.6	94.2
	250	7780	139000	557	20.0	3.41	20.3	98.2
	750	22100	382000	509	22.6	3.59	21.8	117
雌	75	1870	32200	429	17.8	4.55	20.2	117
	250	5930	95900	384	20.6	4.86	19.4	144
	750	16200	365000	487	18.5	3.97	17.8	106
平均値 (±SD)				**477.8 (±61.7)**	**19.4 (±2.1)**	**4.0 (±0.6)**	**19.5 (±1.6)**	**112.7 (±18.0)**

略号：AUC_{0-t} = 投与開始（時間 0）から t 時間までの血漿中活性ー時間曲線下面積、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中活性、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 分布容積

表 11 - Sprague-Dawley ラットに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

性別	投与量 (IU/kg)	C_{max} (ng /mL)	AUC_{0-t} (hr･ng/mL)	AUC_{0-t}/Dose (hr･ng/mL /[IU/kg])	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_d (mL/kg)
雄	75	519	9000	120	*	*	18.0	*
	250	1790	36600	146	20.8	2.52	20.5	75.5
	750	5750	75900	101	21.2	3.64	20.8	111
雌	75	528	8230	110	18.3	3.47	19.7	91.5
	250	1660	23200	92.6	19.6	4.05	20.0	115
	750	2520	50700	67.6	20.0	5.30	18.8	153
平均値 (±SD)				**106.2 (±26.4)**	**20.0 (±1.1)**	**3.8 (±1.0)**	**19.6 (±1.1)**	**109.2 (±29.1)**

略号：AUC_{0-t} = 投与開始（時間 0）から t 時間までの血漿中濃度ー時間曲線下面積、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中濃度ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 分布容積

* 結果の報告なし。R2（決定係数）が 0.800 未満である、又は AUC の無限大時間までの外挿部分が総 AUC の 20%以上を占める場合、消失相の判定により影響を受けるパラメータは報告しなかった。

3.2.2 カニクイザルを用いた反復投与薬物動態試験

カニクイザルを用いた GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）において、Day 1 から Day 29 まで 4 日ごとに凝固一段法に基づく用量 25、75、250 及び 750 IU/kg/回の本薬を合計 8 回（Day 1、5、9、13、17、21、25 及び 29）静脈内投与し、本薬の全身作用及び局所作用に

加えて、PK を評価した。例数は、溶媒投与群、25 IU/kg 投与群及び 250 IU/kg 投与群で雌雄各 4 匹、75 IU/kg 投与群及び 750 IU/kg 投与群で雌雄各 6 匹であった。初回投与後（Day 1）及び最終投与後（Day 29）に PK プロファイルを評価した。Day 1 及び Day 29 の本薬投与前及び投与後 96 時間までのあらかじめ規定した時点（0.25、1、3、8、24、48 及び 96 時間）に血漿試料を採取した（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）。

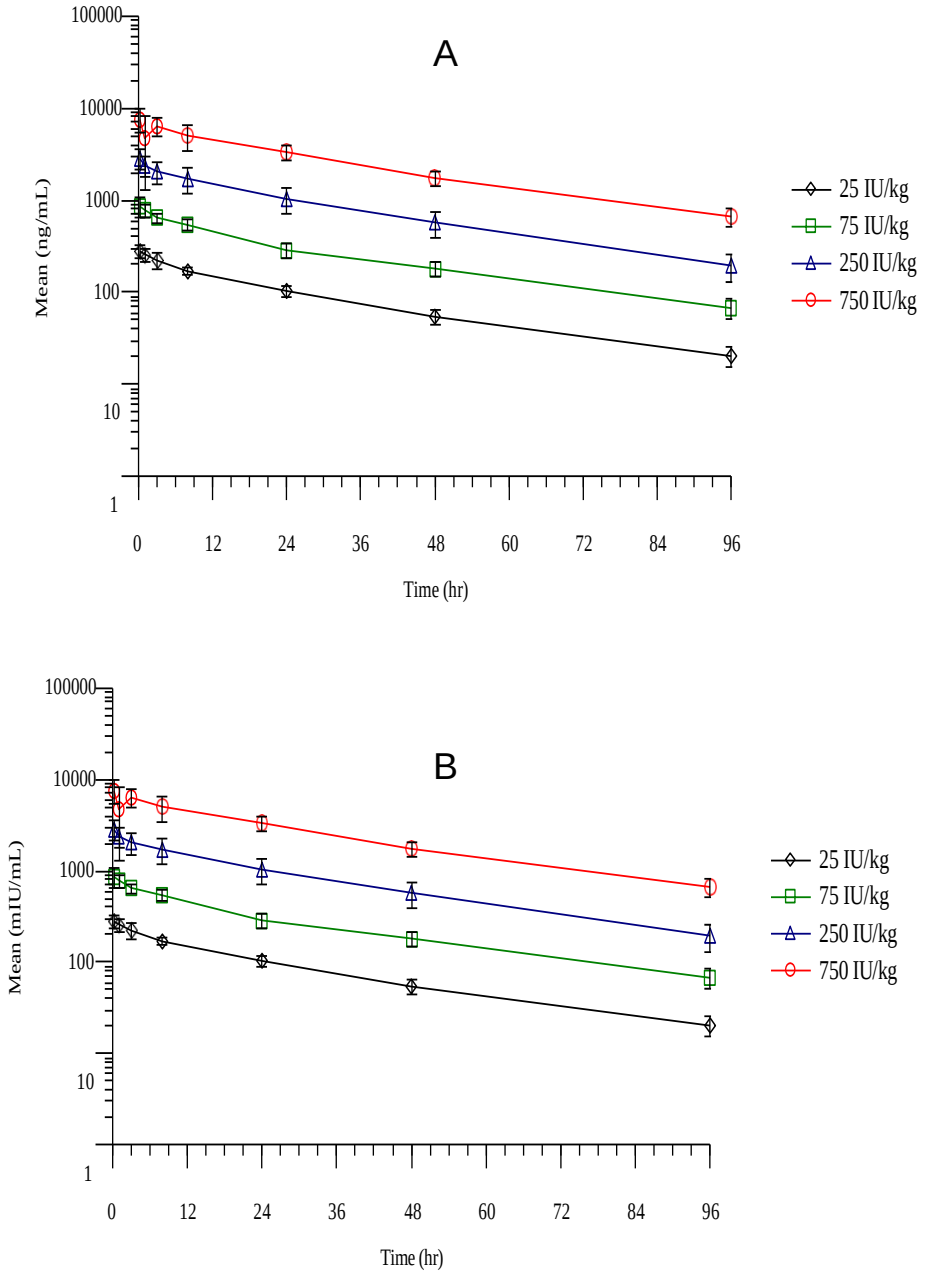
試料の分析には、バリデーション済みの改良型発色法又は本薬の特異的 ELISA 法を使用した（2.3 項及び 2.4 項）。PK パラメータは、血漿中活性及び濃度個別値を用いて、NCA 法により算出した。ADA は、バリデーション済みのブリッジング ELISA 法を用いて測定した（2.5 項）。

Day 1 の本薬の活性及び濃度－時間推移を、雄及び雌それぞれ、図 10 及び図 11 に示す。C_{max} 及び AUC 値は用量増加に伴って用量にほぼ比例して増加した（表 12 及び表 13）。活性及び濃度いずれによる評価でも、各用量の C_{max} 及び AUC の群平均値は雌雄で類似していた（表 12 及び表 13）。雌雄いずれについても、検討した 4 用量を通して AUC/Dose が同程度であったことから、PK の線形性が確認された。

雄の場合、$t_{1/2}$ の群平均値は、活性による評価で 29.2～33.8 時間（平均 30.7 時間；表 12）、濃度による評価で 29.3～31.5 時間（平均 30.2 時間；表 13）であった。また、雌の $t_{1/2}$ は、活性による評価で 27.0～27.8 時間（平均 27.3 時間；表 12）、濃度による評価で 23.0～28.2 時間（平均 25.0 時間；表 13）であった（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）。

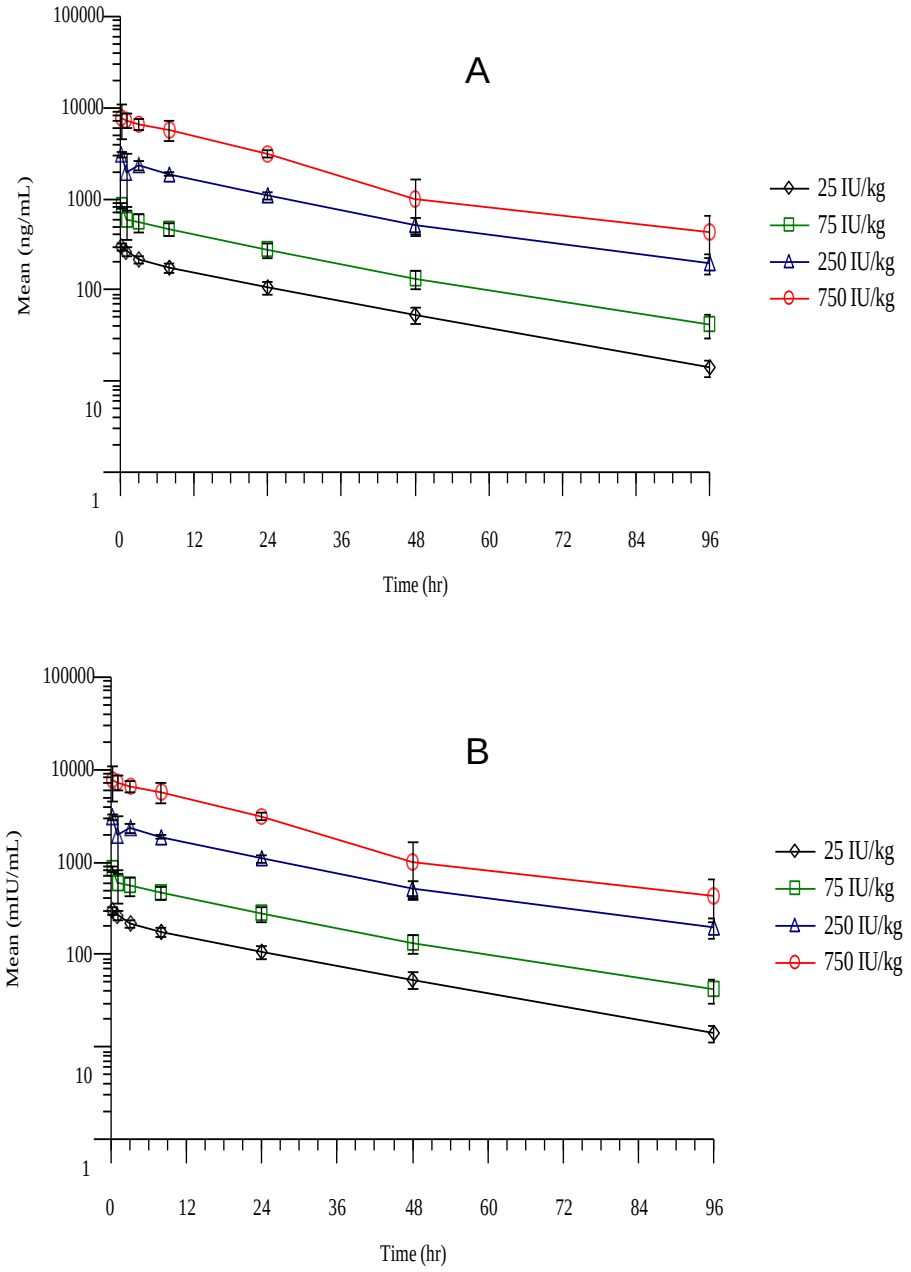
25 IU/kg 群の雄を除く全ての用量群の多くの個体で ADA が発現したことにより、Day 29 の PK 測定値に大きな影響があったため、PK パラメータに交絡が生じた（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]）。25 IU/kg 群の雄では、検査時点で ADA は検出されなかったが、2 匹の $t_{1/2}$ が Day 1 に比べて Day 29 で有意に短くなったことから（活性に基づく PK 評価で、1 匹で 35.7 時間から 13.5 時間、別の 1 匹で 41.0 時間から 26.8 時間）、これらの動物で、検出限界未満の ADA が存在していた可能性が示唆された（P073-16-01 試験 [表 2.6.7.7 B]及び Module 2.6.6 [3.2 項]）。ADA と XTEN 及び D′D3 との交差反応性について理解するため、ADA の特性評価を実施した。Day 28 の時点で XTEN に対する ADA 反応は認められず、XTEN に免疫原性はないことが示唆された（詳細については、Module 2.6.6 [3.1 項]）。反復投与試験におけるヒトタンパク質（すなわち、FVIII 及び D′D3）に対する ADA の発現は予想された結果であった。

図 10 - 雄カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD）



略号：hr = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
動物数：25 及び 250 IU/kg 群 4 匹、75 及び 750 IU/kg 群 6 匹

図 11 - 雌カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の血漿中濃度（A）及び活性（B）ー時間推移（平均値±SD）



略号：hr = 時間、IU = 国際単位、SD = 標準偏差
動物数：25 及び 250 IU/kg 群 4 匹、75 及び 750 IU/kg 群 6 匹

表 12 - カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の発色法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

A: 雄

投与量 (IU/kg)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_{0-96} (hr･mIU/mL)	AUC_{0-t}/Dose (hr･mIU/mL /[IU/kg])	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_d (mL/kg)
25 (n=4)	1050	29600	1180	28.0	33.8	1.56	74.7
75 (n=6)	3210	82900	1070	25.9	31.0	1.70	75.3
250 (n=4)	11100	283000	1130	27.1	29.2	1.76	74.2
750 (n=6)	31200	767000	1020	27.5	29.2	1.88	79.2
平均値 (n=20) (±SD)	**NA**	**NA**	**1089.7 (±191)**	**27.0 (±3.19)**	**30.7 (±4.30)**	**1.73 (±0.37)**	**76.1 (±15.19)**

B: 雌

投与量 (IU/kg)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_{0-96} (hr･mIU/mL)	AUC_{0-t}/Dose (hr･mIU/mL /[IU/kg])	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_d (mL/kg)
25 (n=4)	1160	33400	1340	27.0	27.8	1.42	57.0
75 (n=6)	3000	77600	1030	26.4	27.5	1.91	76.1
250 (n=4)	12400	306000	1220	25.4	27.0	1.61	62.5
750 (n=6)	32400	799000	1070	26.5	27.1	1.84	70.8
平均値 (n=20) (±SD)	**NA**	**NA**	**1141.3 (±222.91)**	**26.4 (±1.58)**	**27.3 (±3.20)**	**1.73 (±0.36)**	**67.9 (±16.05)**

略号：AUC_{0-96} = 投与開始（時間 0）から 96 時間までの血漿中活性ー時間曲線下面積、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中活性ー時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中活性、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 分布容積

表 13 - カニクイザルに BIVV001 を反復静脈内投与したときの Day 1 の ELISA 法により測定した薬物動態パラメータ（平均値）

A: 雄							
投与量 (IU/kg)	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-96} (hr･ng/mL)**	**AUC_{0-t}/Dose (hr･ng/mL/[IU/kg])**	**MRT (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL (mL/hr/kg)**	**V_d (mL/kg)**
25 (n=4)	277	7580	303	27.2	30.1	1.23	53.1
75 (n=6)	922	23400	312	28.0	31.5	1.17	52.9
250 (n=4)	2810	76000	304	27.5	30.0	1.30	56.1
750 (n=6)	8340	232000	309	28.7	29.3	1.21	50.9
平均値 (n=20) (±SD)	**NA**	**NA**	**307.7 (±53.18)**	**27.9 (±1.77)**	**30.2 (±2.87)**	**1.2 (±0.25)**	**52.9 (±10.34)**
B: 雌							
投与量 (IU/kg)	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-96} (hr･ng/mL)**	**AUC_{0-t}/Dose (hr･ng/mL/[IU/kg])**	**MRT (hr)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL (mL/hr/kg)**	**V_d (mL/kg)**
25 (n=4)	296	7550	302	25.5	24.5	1.29	45.4
75 (n=6)	842	19500	260	25.8	25.4	1.50	54.6
250 (n=4)	3030	77400	310	26.4	28.2	1.21	48.5
750 (n=6)	8910	205000	274	22.9	23.0	1.41	45.8
平均値 (n=20) (±SD)	**NA**	**NA**	**282.2 (±42.2)**	**25.0 (±2.70)**	**25.0 (±4.06)**	**1.40 (±0.25)**	**48.9 (±8.56)**

略号：AUC_{0-96} = 投与開始（時間 0）から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC/Dose = 用量で補正した血漿中濃度－時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、hr = 時間、MRT = 平均滞留時間、NA = 該当なし、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 最終相半減期、V_d = 分布容積

4　吸収及びバイオアベイラビリティ

本薬は静脈内投与されるため、該当しない。

5　分布

本薬の分布を評価する特別な試験は実施しなかった。本薬は高分子量（約 312 kDa）の遺伝子組換え FVIII であり、予定されている投与経路は静脈内投与である。*In vivo* での分布容積が約 50～150 mL/kg と小さく、これらの動物種の体内水分量（600～700 mL/kg）を大きく下回っていたことから示されるように、全身の血管系（血液及び血漿）に分布すると予想される。組織分布、タンパク結合及び胎盤通過試験は実施しなかった。

6　代謝（動物種間の比較）

医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6(R1) (5)に従って、本薬の場合、低分子医薬品で必要とされる従来の代謝試験は実施しなかった。本薬は高分子タンパク質であることから、非飽和性のタンパク異化経路によって代謝されると予想される。これらの分解経路はおおむね把握されており、通常、従来の代謝を調べる試験を実施する必要はない。

7　排泄

本薬は高分子タンパク質であるため、ICH S6(R1) (5)に従って、排泄を評価する試験は実施しなかった。様々な動物種で推定される $t_{1/2}$ を 3 項に示す。

8　薬物動態学的薬物相互作用

本薬は高分子タンパク質であることから、薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

9　その他の薬物動態試験

本薬に関するその他の PK 試験は実施しなかった。

10　考察及び結論

HemA マウス、WT Sprague-Dawley ラット及び WT カニクイザルに本薬を投与したときの PK を評価した。

本薬は VWF の影響を受けない初めての rFVIII である。非臨床試験において、本薬の $t_{1/2}$ は、完全長 rFVIII 分子であるアドベイトの $t_{1/2}$ に比べて約 3 倍長いことが示された。本薬の $t_{1/2}$ は内因性 VWF 濃度に左右されないことから、VWF 結合による $t_{1/2}$ の制限を受けない。さらに、FcRn を介したリサイクル経路は、本薬の $t_{1/2}$ 延長に寄与する因子の 1 つであると考えられる。

マウス、ラット及びサルにおける本薬の全身曝露から、全ての動物種で C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが明らかになった（マウス：25～200 IU/kg、ラット：75～750 IU/kg 及びサル：25～750 IU/kg）。

異なる[redacted]（[redacted] パイロット対照、[redacted] 第 I/IIa 相臨床試験用、[redacted] 第 III 相臨床試験及び市販用）の様々な工程で製造した本薬の原薬を HemA マウスに投与したときの PK パラメータは同程度であることが明らかになり、臨床試験で様々な製造工程由来の原薬を使用したことの妥当性、及び[redacted]の原薬が市販用原薬として適切であることが裏付けられた。

以上、非臨床 PK 試験の結果から、本薬は血中の内因性 VWF に左右されない新しいクラスの消失半減期延長型 rFVIII 製剤であることが明らかになった。ここに示すデータは、血友病 A 治療用の消失半減期延長型 FVIII 代替製剤としての本薬の製造販売承認申請を行うことを支持するものである。

参 考 文 献

1. Glantschnig H, Bauer A, Benamara K, Dockal M, Ehrlich V, Gritsch H, et al. Evaluation of Factor VIII Polysialylation: Identification of a Longer-Acting Experimental Therapy in Mice and Monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2019;371(1):95–105.
2. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS. The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer? Front Immunol. 2019;10:1540.
3. 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 20;128(16):2007-16.
4. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020 Apr 23;135(17):1484–96.
5. ICH S6(R1)ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2012年）

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Date:

Total number of pages: 27

目　　次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1

目　　次 2

図 表 目 次 3

1　　薬物動態試験－一覧表 4

2　　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 7

3　　薬物動態試験－単回投与後の吸収 8

4　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 15

5　　薬物動態試験－分布 16

6　　薬物動態試験－たん白結合 17

7　　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 18

8　　薬物動態試験－その他の分布試験 19

9　　薬物動態試験－In Vivoにおける代謝 20

10　　薬物動態試験－In Vitroにおける代謝 21

11　　薬物動態試験－推定代謝経路 22

12　　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 23

13　　薬物動態試験－累積排泄 24

14　　薬物動態試験－胆汁中排泄 25

15　　薬物動態試験－薬物相互作用 26

16　　薬物動態試験－その他 27

図 表 目 次

表2.6.5.1 Pharmacokinetics tabulated summary - Overview - Study program 4

表2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose 8

1 薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1 Pharmacokinetics tabulated summary - Overview - Study program

Test article: BIVV001 (efanesoctocog alfa)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location
PK Studies					
Single dose	HemA Mice	IV	[redacted],USA	[R-BV001-01]	4.2.2.7
Single dose	HemA Mice	IV	[redacted],USA	[R-BV001-02]	4.2.2.7
Single dose	HemA Mice	IV	[redacted],USA	[Rsch-[redacted]-044]	4.2.2.7
Single dose	HemA mice, VWF Het mice and FVIII/VWF DKO mice	IV	Bioverativ 225 Second Avenue Waltham MA, USA	[R-BV001-11]	4.2.2.7
Single dose	HemA Mice	IV	Bioverativ 225 Second Avenue Waltham MA, USA	[R-BV001-14]	4.2.2.7
Single dose	Sprague-Dawley rat	IV	[redacted],Canada	[PD15-118]	4.2.2.7

Abbreviations: FVIII: factor VIII; FVIII/VWF DKO mice: FVIII and VWF double knock out mice ($FVIII^{-/-}/VWF^{-/-}$); HemA mice: FVIII deficient hemophilia A mice ($FVIII^{-/-}/VWF^{+/+}$); VWF Het :VWF Heterozygous ($FVIII^{-/-}/VWF^{-/-}$), mice are FVIII deficient and low level of VWF; GLP: good laboratory practice, IV: intravenous; NA: not applicable, PK: pharmacokinetic; VWF: von Willebrand factor

表 2.6.5.1 Pharmacokinetics tabulated summary - Overview - Study program (Continued)

Test article: BIVV001 (efanesoctocog alfa)

PK Studies (Continued)					
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study number**	**Location**
Single dose	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted], Canada	[P073-16-03]	4.2.2.7
Repeat dose	Sprague-Dawley rat	IV	[redacted], Canada	[P073-16-02]*	4.2.3.2
Repeat dose	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted], Canada	[P073-16-01]*	4.2.3.2
Absorption					
Not applicable					
Distribution					
Not applicable[a]					
Metabolism					
Not applicable					
Elimination and excretion					
Not applicable[a]					
Drug interactions					
Not applicable					
Other					
Not applicable					

Abbreviations: GLP: good laboratory practice, IV: intravenous; PK: pharmacokinetic

* Study performed under GLP conditions

a Distribution and elimination parameters are reported in all pharmacokinetic studies

表 2.6.5.1 Pharmacokinetics tabulated summary - Overview - Study program (Continued) - Methods of analysis

Test article: BIVV001 (efanesoctocog alfa)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location
Quantitative assay					
FVIII-specific 2-stage chromogenic assay	Mice	NA	[redacted], USA	[R-BV001-01], [R-BV001-02] and [R-BV001-11]	4.2.2.7
FVIII-specific aPTT-based 1-stage clotting assay	Mice	NA	[redacted], USA	[R-BV001-02] and [Rsch-[redacted]-044]	4.2.2.7
FVIII-specific 2-stage chromogenic assay	Mice	NA	Bioverativ 225 Second Avenue Waltham MA, USA	[R-BV001-14]	4.2.2.7
Capture chromogenic assay	Rat	NA	[redacted], Canada	[PD15-118]	4.2.2.7
Capture chromogenic assay (TK method)	Monkey	NA	[redacted], Canada	[P073-16-03]	4.2.2.7
ELISA (TK method)	Monkey	NA	[redacted], Canada	[P073-16-03]	4.2.2.7

Abbreviations: ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FVIII: clotting factor VIII; NA not applicable

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

該当なし。

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose

Species (strain):	HemA mice			
Study No.:	[R-BV001-01]		[R-BV001-02]*	
GLP Compliant	No			
Feeding conditions:	Rodent chow			
Method of administration:	IV (bolus)			
Sample:	Plasma			
Gender:	Male			
No. of animals:	21 per group (3/time point)		6 (3/time point)	
Test article:	BIVV001	Advate (Control)	BIVV001	
Vehicle/formulation:	10 mmol/L His, 250 mmol/L Arg-HCl, 5% Sucrose, 5 mmol/L $CaCl_2$, 0.05% PS80,1% HSA, pH 7.0	Sterile water for Injection	10 mmol/L His, 100 mmol/L Arg-HCl, 5 mmol/L $CaCl_2$, 5% w/v Sucrose, 0.01% PS80, 1% HSA, pH 7.0	
Analyte:	FVIII activity	FVIII activity	FVIII activity	
Analytical method:	Chromogenic assay		1-stage clotting assay*	Chromogenic assay*

Abbreviations: Advate: full length recombinant factor VIII molecule from Takeda Pharmaceutical; GLP: good laboratory practice; HemA: Hemophilia A; His: histidine; HSA: human serum albumin; IV: intravenous; PS: polysorbate

* same samples were used for both 1-stage clotting and chromogenic assay

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Dose (IU/kg):	25	50	100	100	200	
PK parameters:						
C_{max} (mIU/mL)	1181.77	2342.80	5003.96	2652.43	1349.00	3652.00
C_{max} /Dose (kg/mL)	0.020	0.021	0.023	0.030	0.020	0.018
AUC/Dose (h·kg/mL)	0.716	0.774	0.791	0.224	0.61	0.58
$t_{1/2}$ (h)	31.24	30.20	25.01	10.19	28.2	28.6
MRT (h)	43.2	42.6	34.8	11.7	31.6	33.7
CL (mL/h/kg)	1.39	1.29	1.26	4.47	1.64	1.74
V_{ss} (mL/kg)	60.4	55.0	44.0	52.1	51.8	58.5
Additional information:	Values are rounded to 3 significant figures or less.					

Abbreviations: AUC: area under the plasma activity curve; AUC/Dose: dose-normalized area under the plasma activity vs. time curve; CL: clearance; C_{max}: maximum plasma activity; h: hour; IU: international unit; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic; $t_{1/2}$: terminal half-life; V_{ss}: volume of distribution at steady state

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Species (strain):	HemA mice	
Study No.:	[Rsch-[redacted]-044]	
GLP compliant:	No	
No. of animals:	21 per group (3/time point)	
Feeding conditions:	Rodent chow	
Vehicle/formulation:	10 mM L-Histidine, 5.3 mM $CaCl_2$, 205 mM NaCl, 300 mM sucrose, 0.013% (w/v) polysorbate 80 at pH 7.0, 1% HSA	
Method of administration:	IV (bolus)	
Sample:	Plasma	
Analytical method:	1-stage clotting assay	
Dose (IU/kg):	100 IU/kg	
Gender:	Male	
Test article:	rFVIIIFc-VWF-XTEN (Research grade)[a]	分子B*
Analyte:	FVIII activity	FVIII activity
PK parameters:		
t_{max} (h)	0.083	0.083
C_{max} (mIU/mL)	1809	2185
AUC/Dose (h·kg/mL)	0.98	0.87
$t_{1/2}$ (h)	37.24	29.4
CL (mL/h/kg)	1.02	1.15
V_{ss} (mL/kg)	53.2	49.8
Additional information:	分子B* : Fc- IHH triple mutation containing rFVIIIFc-VWF-XTEN (IHH-> I253A, H310A, and H435A)	

Abbreviations: AUC: area under the plasma activity curve; AUC/Dose: dose-normalized area under the plasma activity vs. time curve; CL: clearance; C_{max}: maximum plasma activity; GLP: good laboratory practice; h: hour; HemA: Hemophilia A; His: histidine; IU: international unit; IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time to reach maximum (peak) plasma activity following drug administration; V_{ss}: volume of distribution at steady state

a Rsch-[redacted]-044 utilized research grade material, which [redacted] compared to the final BIVV001.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Species (strain):	HemA mice	VWF Het mice	DKO mice	HemA mice	VWF Het mice	DKO mice	HemA mice	VWF Het mice	DKO mice
Study No.:	[R-BV001-11]								
GLP compliant	No								
No. of animals:	3-4/group								
Feeding conditions:	Rodent chow								
Method of administration:	IV (bolus)								
Analytical method:	Chromogenic assay								
Sample:	Plasma								
Gender:	Male								
Test article:	rFVIIIFc-VWF-XTEN (分子C*)[a]			rFVIII			rFVIIIFc		
Vehicle/formulation:	10 mmol/L His, 100 mmol/L Arg-HCl, 5 mmol/L $CaCl_2$, 5% w/v Sucrose, 1% HSA, 0.01% PS 80, pH 7.0			1.5 mg/mL His, 0.25 mg/mL $CaCl_2$, 1.8 mg/mL NaCl, 3 mg/mL Sucrose, 0.1 mg/mL PS 20, 1% HSA, pH 7.0			10 mmol/L His, 8 mmol/L $CaCl_2$, 325 mmol/L NaCl, 9% w/v D-Mannitol, 4.5% w/v Sucrose, 0.02% w/v PS 20, 1% HSA, pH 7.0		
Analyte:	FVIII activity			FVIII activity			FVIII activity		

Abbreviations: DKO mice: double knock out mice ($FVIII^{-/-}/VWF^{-/-}$); GLP: good laboratory practice; HemA: Hemophilia A; Het: heterozygous; His: histidine; FVIII: factor VIII; IV: intravenous; PS: polysorbate; rFVIII: recombinant factor VIII; rFVIIIFc: recombinant fusion protein comprising a recombinant BDD factor VIII and an Fc; VWF: von Willebrand factor; VWF Het ($FVIII^{-/-}/VWF^{+/+}$); XTEN polypeptide: unstructured hydrophilic polypeptide, composed of repeating motifs of 6 natural amino acids (Gly, Ala, Pro, Glu, Ser,Thr or G, A, P, E, S, T). XTEN is registered trademark of Amunix Pharmaceuticals Inc.

a Construct 分子C* : is precursor of BIVV001, it contains [redacted]. These [redacted] in final BIVV001 to create the single-chain version of FVIII and to reduce potential MHCII binding site. It also contains [redacted]. Thus, overall 分子C* differs by [redacted] from the final BIVV001 which is used in the clinic. These [redacted] do not impact the PK and PD of the molecule.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Dose (IU/kg):	197	200	201	125	218	144	185	258	200
PK parameters:									
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max}/Dose (kg/mL)	0.020	0.018	0.022	0.022	0.020	0.006	0.020	0.017	0.009
AUC/Dose (h･kg/mL)	0.662	0.573	0.589	0.224	0.153	0.003	0.351	0.199	0.016
$t_{1/2}$ (h)	31.8	29.9	26.9	7.6	5.4	0.2	16.4	13.2	1.9
MRT(h)	41.5	39.2	34.3	11.0	7.51	0.24	20.3	16.4	2.13
CL (mL/h/kg)	1.51	1.75	1.70	4.46	6.56	408	2.85	5.04	62.2
V_{ss} (mL/kg)	62.6	68.4	58.3	49.2	49.2	97.3	57.7	82.7	133
Additional information:	Values are rounded to 3 significant figures or less.								

Abbreviations: AUC: area under the plasma activity curve; AUC/Dose: dose-normalized area under the plasma activity vs. time curve; CL: clearance; C_{max}: maximum plasma activity; C_{max}/Dose: dose-normalized maximum activity in plasma; IU: international unit; PK: pharmacokinetic; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time to reach maximum (peak) plasma activity following drug administration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Species (strain):	HemA mice		
Study No.:	[R-BV001-14]		
GLP compliant:	No		
No. of animals:	12 per group (4/time point)		
Feeding conditions:	Rodent chow		
Test article:	BIVV001 ([redacted] Pilot lot)	BIVV001 ([redacted] GMP lot)	BIVV001 ([redacted] GMP lot)
Vehicle/formulation:	10 mmol/L His, 250 mmol/L Arg-HCl, 5% Sucrose, 5 mmol/L $CaCl_2$, 0.05% PS80, 1% HSA, pH 7.0		
Method of administration:	IV (bolus)		
Sample:	Plasma		
Analytical method:	Chromogenic assay		
Dose (IU/kg):	50		
Gender:	Male		
Analyte:	FVIII activity		
PK parameters:			
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.083
C_{max} (IU/dL)	103.5	96.4	90.5
C_{max}/Dose (kg/mL)	0.023	0.021	0.020
AUC/Dose (h·kg/mL)	0.67	0.59	0.60
$t_{1/2}$ (h)	26.8	24.9	25.3
MRT(h)	34.2	33.6	32.9
CL (mL/h/kg)	1.5	1.7	1.7
V_{ss} (mL/kg)	50.8	56.5	54.5
Additional information:	Values are rounded to 3 significant figures or less.		

Abbreviations: A[redacted]: [redacted]L; [redacted]: [redacted]L; [redacted]: [redacted] L; UC: area under the plasma activity curve; AUC/Dose: dose-normalized area under the plasma activity vs. time curve; CL: clearance; C_{max}: maximum plasma activity; GLP: good laboratory practice; GMP: good manufacturing practice; HemA: Hemophilia A; His: histidine; IU: international unit; IV: intravenous; PK: pharmacokinetic; PS: polysorbate; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time to reach maximum (peak) plasma activity following drug administration; V_{ss}: volume of distribution at steady state

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics tabulated summary - Pharmacokinetic parameters after a single dose (Continued)

Species (strain):	Rat (Sprague Dawley)		Monkey (Cynomolgus)			
Study No.:	[PD15-118]		[P073-16-03]*			
Method of administration:	IV (bolus)					
Sample:	Plasma					
Gender:	Male					
GLP compliant:	No					
No. of animals:	9/group		4/group			
Feeding conditions:	Rodent chow		Primate chow			
Test article:	rFVIIIFc-VWF-XTEN (Research grade)[a]	Advate (control)	BIVV001			
Vehicle/formulation:	10 mmol/L His pH 7.2, 205 mmol/L NaCl, 5.3 mmol/L $CaCl_2$, 300 mmol/L Sucrose, 0.01% Tween 80	Sterile Water for Injection	10 mmol/L His, 250 mmol/L Arg-HCl, 5% Sucrose, 5 mmol/L $CaCl_2$, 0.05% PS80, pH 7.0			
Analyte:	FVIII activity	FVIII activity	FVIII activity		BIVV001 concentration	
Analytical method:	Capture chromogenic assay		Capture chromogenic assay*		ELISA*	
Dose:	150 IU/kg		100 IU/kg	300 IU/kg	100 IU/kg	300 IU/kg
PK parameters:						
t_{max} (h)	-	-	0.25	0.63	0.25	0.25
C_{max}/Dose (kg/mL)	0.023	0.025	0.024	0.024	0.025	0.024
AUC/Dose (h·kg/mL)	0.471	0.133	0.640	0.714	90.7	98.4
$t_{1/2}$ (h)	22.4	6.3	32.7	33.6	29.3	34.0
CL (mL/h/kg)	2.1	7.5	1.56	1.42	1.52	1.45
V_{ss} or V_d (mL/kg)	64.0	66.0	73.4	68.0	63.9	70.5
Additional information:	Values are rounded to 3 significant figures or less					

Abbreviations: Advate: full length recombinant factor VIII molecule from Takeda Pharmaceutical; CL: clearance; C_{max}: maximum plasma activity or concentration observed; C_{max}/Dose: dose-normalized maximum activity in plasma; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; GLP: good laboratory practice; His: histidine; IV: intravenous; IU: international unit; PK: pharmacokinetic; PS: polysorbate; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time to reach maximum (peak) plasma activity or concentration following drug administration; V_d: volume of distribution; V_{ss}: volume of distribution at steady state
* samples taken from same animals were tested in both capture chromogenic assay and ELISA.

a PD15-118 utilized material from the research grade material, which contained [redacted] compared to the final BIVV001.

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

該当なし。

5　薬物動態試験－分布

該当なし。

6　薬物動態試験ー たん白結合

該当なし。

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

該当なし。

8　薬物動態試験－その他の分布試験

該当なし。

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝

該当なし。

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝

該当なし。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

該当なし。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当なし。

13　薬物動態試験－累積排泄

該当なし。

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

該当なし。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

該当なし。

16　薬物動態試験－その他

該当なし。