サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

Total number of pages: 100

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 12

1.1　　背景 12

1.2　　概観及び評価方法 13

1.2.1　　緒言 13

1.2.2　　PK 評価のための生体試料測定法 15

1.2.3　　NCA 15

1.2.4　　母集団 PK 解析 16

1.2.5　　母集団 PK／PD 解析 16

1.2.6　　用法・用量の選択 17

1.2.7　　免疫原性 18

2　　個々の試験結果の要約 19

2.1　　臨床試験に用いた測定法 19

2.2　　健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験 22

2.3　　患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験 22

2.3.1　　第 1/2a 相 242HA101 試験 22

2.3.1.1　　試験デザイン 22

2.3.1.2　　結果 23

2.3.2　　第 1/2a 相 242HA102 試験 27

2.3.2.1　　試験デザイン 27

2.3.2.2　　結果 27

2.3.3 第 1 相 PKM17085 試験 30
2.3.3.1 試験デザイン 30
2.3.3.2 結果 30

2.4 内因性要因の影響を評価する試験 33

2.5 外因性要因の影響を評価する試験及び BIVV001 の他の薬剤に対する影響を評価する試験 34

2.6 患者を対象とした PK 及び有効性・安全性試験 34
2.6.1 第 3 相 EFC16293（XTEND-1）試験 34
2.6.1.1 試験デザイン 34
2.6.1.2 結果 36
2.6.2 第 3 相 EFC16295（XTEND-kids）試験（進行中） 43
2.6.2.1 試験デザイン 43
2.6.2.2 結果 45
2.6.3 第 3 相 LTS16294（XTEND-ed）試験（進行中） 47
2.6.3.1 試験デザイン 47
2.6.3.2 結果 48

2.7 母集団 PK 解析及び PBPK 解析 48
2.7.1 母集団 PK 解析 POH0727 49
2.7.1.1 目的 49
2.7.1.2 方法 49
2.7.1.3 結果 50
2.7.1.4 第 3 相試験での用法・用量を裏付けるためのシミュレーション 51
2.7.2 母集団 PK 解析 POH0731 55
2.7.2.1 目的 55
2.7.2.2 方法 55
2.7.2.3 結果 57
2.7.2.4 推奨用法・用量を裏付けるために実施したシミュレーション 58
2.7.3 PBPK 解析 PBM0083 66

2.8 PD 68
2.8.1 母集団 PK／PD 解析 POH0989 (BIVV001) 68
2.8.1.1 目的 68
2.8.1.2 方法 68
2.8.1.3 結果 69
2.8.2 母集団 PK／PD 解析 POH0886 （Eloctate） 73

2.8.2.1 目的 73
2.8.2.2 方法 73
2.8.2.3 結果 74

3 全試験を通しての結果の比較と解析 77

3.1 PK 77
3.1.1 分布、代謝及び排泄 79
3.1.2 用量比例性 79
3.1.3 定常状態 81

3.2 PK の変動要因（内因性要因） 81
3.2.1 年齢及び体重 82
3.2.2 人種 84
3.2.2.1 日本人被験者における PK 85
3.2.3 VWF 88
3.2.4 ADA 88
3.2.5 その他の内因性要因 88

3.3 PD 88

3.4 PK／PD 88
3.4.1 PK／PD 解析の概要 89

3.5 母集団 PK 及び PK／PD シミュレーションによる用法・用量の妥当性 91

4 特別な試験 93

4.1 免疫原性評価法 93

4.2 臨床試験被験者における FVIII インヒビター及び ADA 産生 93

4.3 BIVV001 の PK／PD 及び安全性に及ぼす ADA の影響 94

4.4 免疫原性の結論 94

5 全体的な結論 95

6 参考文献 97

7 付録 100

7.1 ベースライン補正 FVIII 活性 100

表 目 次

表 1 - Clinical studies with BIVV001 pharmacokinetic assessments and other analyses 14

表 2 - Bioanalytical assays employed for the BIVV001 clinical studies 20

表 3 - 242HA101: Summary of PK assessments 22

表 4 - 242HA101: Comparison of BIVV001 and Advate PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay - PK analysis set 25

表 5 - 242HA101: Comparison of BIVV001 and Advate time to FVIII activity (h) based on OSC assay - PK analysis set 26

表 6 - 242HA102: Summary of PK assessments 27

表 7 - 242HA102: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity and time to FVIII activity based on OSC assay at Day 22 - PK analysis set 29

表 8 - PKM17085: Summary of PK assessments 30

表 9 - PKM17085: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity following a single dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 based on OSC assay - PK analysis set 32

表 10 - PKM17085: Comparison of PK parameters of BIVV001 to Advate and Adynovi for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay 33

表 11 - EFC16293: Summary of PK assessments 35

表 12 - EFC16293: Dosing regimen for treatment of bleeding episodes and perioperative management 36

表 13 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay on Day 1 (overall population) - PK analysis set 38

表 14 - EFC16293: Descriptive statistics for time to FVIII activity based on OSC assay on Day 1 (overall population) - PK analysis set 38

表 15 - EFC16293: Summary of baseline-corrected FVIII activity levels (IU/dL) assessed at peak and trough by visit based on OSC assay - PK analysis set 39

表 16 - EFC16293: Summary of incremental recovery (IR, IU/dL per IU/kg) for baseline-corrected FVIII activity by visit based on OSC assay - PK analysis set 39

表 17 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay on Day 183[a] - Sequential PK subgroup - PK analysis set 41

表 18 - EFC16293: Descriptive statistics for time to FVIII activity based on OSC assay on Day 183 - Sequential PK subgroup - PK analysis set 41

表 19 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity by age category based on OSC assay on Day 1 - PK analysis set 42

表 20 - EFC16293: Mean ratio (CS vs OSC assay) with 90% CI using individual baseline-corrected FVIII activity across all time-points 43

表 21 - BIVV001 body weight-based vial and injection rate recommendations 44

表 22 - EFC16295: Summary of PK assessments 45

表 23 - EFC16295: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity by age cohort on Day 1 based on OSC assay - PK analysis set 47

表 24 - POH0727: Parameter estimates for population PK model of BIVV001 with the OSC assay 50

表 25 - POH0727: Simulated FVIII activity for 50 IU/kg once-weekly regimen at steady state 54

表 26 - POH0731: Description of clinical studies used in population PK analysis 55

表 27 - POH0731: Descriptive statistics of body weight (kg) from the virtual population and comparison to observed baseline body weight (kg) distribution 57

表 28 - POH0731: Parameter estimates of the final population PK model 58

表 29 - POH0731: Simulated FVIII activity for 50 IU/kg once-weekly regimen at steady state 60

表 30 - POH0989: Parameter estimates of the final RTTE model 70

表 31 - POH0989: Probability of first bleed in 1 year for selected BIVV001 dosing regimens 72

表 32 - POH0886: Parameter estimates of final RTTE model for Eloctate 75

表 33 - Summary of BIVV001 PK parameters across doses for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay in adult and adolescent patients with hemophilia A after a single (or first) dose 78

表 34 - Summary of BIVV001 PK parameters across doses for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay in adult and adolescent patients with hemophilia A at steady state 78

表 35 - BIVV001 CL and Vss by dose in adult and adolescent patients with hemophilia A after a single (or first) dose 79

表 36 - Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity 82

表 37 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity for Japanese and non-Japanese based on OSC assay on Day 1 - PK analysis set 87

表 38 - EFC16293: Summary of steady state PK parameters for baseline-corrected FVIII activity for Japanese and non-Japanese based on OSC assay 87

表 39 - Comparison of typical patient probability of bleed and FVIII activity metrics for BIVV001 and Eloctate 90

図 目 次

図 1 - 242HA101: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - PK analysis set 23

図 2 - 242HA102: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - PK analysis set 28

図 3 - PKM17085: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time following a single dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 based on OSC assay - PK analysis set 31

図 4 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time on Day 1 based on OSC assay (overall population) - PK Analysis Set 37

図 5 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - Sequential PK subgroup - PK analysis set 40

図 6 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time by age category on Day 1 based on OSC assay - PK Analysis Set 42

図 7 - EFC16295: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time by age cohort on Day 1 based on OSC assay - PK Analysis Set 46

図 8 - One-compartment structural model 50

図 9 - POH0727: Simulated steady state C_{trough} and C_{maxss} for each age group 52

図 10 - POH0727: Simulated steady state time >40 U/dL and time >10 U/dL for each age group 53

図 11 - POH0731: Population simulated FVIII activity for 50 IU/kg pre-operative dose on Day 1 and 30 IU/kg every 3 days from Day 4 to Day 13 for perioperative management of bleeds (major surgery) 62

図 12 - POH0731: Population simulated FVIII activity for 50 IU/kg pre-operative dose on Day 1 and 50 IU/kg every 3 days from Day 4 to Day 13 for perioperative management of bleeds (major surgery) 63

図 13 - POH0731: Population simulated FVIII activity for single BIVV001 dose of 50 IU/kg for perioperative management of bleeds (minor surgery) 65

図 14 - PBM0083: PBPK model simulated PK profiles of BIVV001 at steady state on 50 IU/kg once-weekly regimen 67

図 15 - POH0989: Final RTTE model VPC overlaid on observed Kaplan-Meier curve for prophylaxis arm 71

図 16 - POH0886: Final RTTE model VPC overlaid on observed Kaplan-Meier 76

図 17 - BIVV001 C_{max} by dose in patients with hemophilia A after a single (or first) dose 80

図 18 - BIVV001 $AUC_{0\text{-}tau}$ by dose in patients with hemophilia A after a single (or first) dose 81

図 19 - Distribution of steady state C_{trough}, C_{maxss} and time to 40 IU/dL FVIII activity across the baseline body weight range for for adult, adolescent and pediatric population (POH0731) 83

図 20 - Distribution of steady state Ctrough, Cmaxss and time to 40 IU/dL FVIII activity across non-Asians and Asians and all age groups (POH0731) 84

図 21 - Plot of mean (+/-SD) baseline-corrected FVIII activity at linear scale over time: aPTT-based one-stage clotting assay - (Japanese vs Non Japanese) -EFC16293 86

図 22 - Probability of first bleed (%) with time over 52 weeks for various dosing regimens 91

略号と用語の定義

%CV:	coefficient of variation／変動係数
ABR:	annualized bleeding rate／年間出血率
ADA:	anti-BIVV001 antibody／抗 BIVV001 抗体
AI:	accumulation index／蓄積係数
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 extrapolated to infinity／無限大時間まで外挿した活性－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$:	area under the activity-time curve over the dosing interval／投与間隔での活性－時間曲線下面積
BDD:	B-domain-deleted／B ドメイン除去
CI:	confidence interval／信頼区間
CL:	clearance／クリアランス
C_{max}:	maximum FVIII activity／最高活性
C_{maxss}:	maximum FVIII activity at steady state／定常状態での最高活性
CS:	chromogenic substrate／発色合成基質
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
C_{trough}:	predose FVIII activity during repeated dosing／反復投与時トラフ活性
$DN_AUC_{0\text{-}tau}$:	dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval／用量補正した投与間隔における用量補正 AUC
ED:	exposure day／曝露日数
EHL:	extended half-life／半減期延長型
Fc:	fragment crystallizable domain of IgG1／結晶化可能フラグメント
FcRn:	neonatal Fc receptor／胎児型 Fc 受容体
FOCE INTER:	first-order conditional estimation with interaction
FVIII:	coagulation factor VIII／血液凝固第 VIII 因子
FVIII Ccorr:	corrected FVIII activity／補正 FVIII 活性
FVIII Cobs:	actual observed FVIII activity／実測 FVIII 活性
GOF:	goodness-of-fit／適合度
HCV:	hepatitis C virus／C 型肝炎ウイルス
HIV:	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
HR:	hazard ratio／ハザード比
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
IIV:	interindividual variability／個体間変動
IR:	incremental recovery／回収率
IV:	intravenous／静脈内
K-M:	Kaplan-Meier／カプラン－マイヤー
MRT:	mean residence time／平均滞留時間

NCA:	noncompartmental analysis／ノンコンパートメント解析
OSC:	one-stage clotting ／凝固一段
PBPK:	physiologically based pharmacokinetic／生理学的薬物速度論
PD:	pharmacodynamic／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PRO:	patient-reported outcomes／患者報告アウトカム
PsN:	Perl-speaks-NONMEM
Q1:	first quartile／第 1 四分位数
Q3:	third quartile／第 3 四分位数
rFVIII:	recombinant FVIII／遺伝子組換え第 VIII 因子
RSE:	relative standard error／相対標準誤差
RTTE:	repeated time to event
SCM:	stepwise covariate modeling／段階的共変量モデリング
SD:	standard deviation／標準偏差
SHL:	standard half-life／半減期標準型
SIR:	sampling importance resampling／重点リサンプリング
$t_{1/2z}$:	terminal half-life／半減期
TEAE:	treatment-emergent adverse event
V:	volume of central compartment／中央コンパートメントの分布容積
VPC:	visual predictive check／視覚的事後予測性能評価
V_{ss}:	volume of distribution at steady state／定常状態での分布容積
VWF:	von Willebrand factor／フォンヴィレブランド因子
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
λz:	elimination rate constantr／消失速度定数

1　背景及び概観

1.1　背景

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（VWF）－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 は内因性 VWF の影響を受けないようにデザインされており、VWF に起因する FVIII の半減期の上限に影響されず、週 1 回の投与間隔の期間を通して高い FVIII 活性をもたらすものである。Efanesoctocog alfa は成人及び小児の血友病 A（先天性 FVIII 欠乏症）の治療のために開発されている。本モジュール及び治験総括報告書（CSR）では efanesoctocog alfa を BIVV001 と表記する。

血友病 A は X 染色体に関連した出血性障害で、主に男性に発症し、FVIII の機能的欠損を特徴とする。本疾患の重症度は内因性 FVIII 活性により、軽症（5 IU/dL 超、40 IU/dL 以下）、中等症（1 IU/dL 以上、5 IU/dL 以下）、重症（1 IU/dL 未満）に分類される(1)。FVIII の正常値は 50 ～150 IU/dL である(2)。軽症血友病の診断は FVIII 活性が 40 IU/dL 未満でなされるため(3)、FVIII 活性が 40～50 IU/dL であれば、ほぼ正常範囲と判断される。

BIVV001 は、単鎖 B ドメイン除去（BDD）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 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、分子の流体力学的半径を変化させることによって融合タンパク質のクリアランス（CL）を低下させ、半減期を延長させる(4)。このように、BIVV001 の各構成部分は、血漿中の FVIII 分子の半減期を延長するようにデザインされている(5)。

BIVV001 は、FVIII-VWF の相互作用による 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半減期延長型（EHL）rFVIII 製剤は、いずれも内因性 VWF と相互作用し、半減期は同程度である。その半減期は内因性 VWF の半減期に起因する rFVIII 変異体の延長された半減期の上限（約 15～18 時間）と一致している(6)。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。

本申請で申請者は、BIVV001 について、成人及び小児の血友病 A を対象に、以下を目的とする治療薬としての承認申請を行う：

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
3. 出血の周術期管理

BIVV001 は静脈内（IV）投与される注射剤であり、注射用水で再溶解される凍結乾燥粉末として提供される。

1.2 概観及び評価方法

1.2.1 緒言

本モジュールでは、重症血友病 A の治療歴のある患者を対象に実施した 6 臨床試験で得られた BIVV001 の FVIII 活性に基づく薬物動態（PK）データについて記載する。

さらに、第 1/2a 相及び第 3 相試験の併合データを用いて母集団 PK 解析を実施し、第 3 相 EFC16293 試験のデータを用いて母集団 PK／薬力学（PD）解析を実施した。FVIII 活性及び出血ハザードの関係を裏付けるため、Eloctate/Elocta（BDD FVIII と Fc からなる融合タンパク質であるサノフィ／SOBI 社の efmoroctocog alfa、以下、Eloctate と表記する）の母集団 PK／PD 解析も本申請に含めた。

本モジュールに記載した全ての臨床試験及び関連する母集団 PK 及び PK／PD 解析の要約を表 1 に示す。なお、2N 型又は 3 型フォンヴィレブランド病患者を対象にした進行中の PKM16978 試験の PK 及び抗 BIVV001 抗体（ADA）データ（インヒビターを除く）は、本申請には含めていない。

BIVV001 は天然型アミノ酸からなる融合タンパク質であり、その代謝はタンパク質分解異化作用によって小さなペプチドやアミノ酸に分解されると考えられるため、代謝及び排泄試験は実施されていない。BIVV001 の体内動態は、腎又は肝障害による影響を受けないと考えられている。したがって、これらの内因性要因の影響を調べるための具体的な臨床試験は不要であると考えられた。

人種又は ADA など他の内因性要因による PK 変動を調べるための特別な臨床薬理学的試験は実施されていない。BIVV001 の PK に対する年齢の影響は小児試験（EFC16295 試験）で評価され、BIVV001 に対する VWF の影響は PKM16978 試験で評価中である（本申請には含めない）。これらの内因性要因の影響は、ノンコンパートメント解析（NCA）及び母集団 PK 解析により評価した。

表 1 - Clinical studies with BIVV001 pharmacokinetic assessments and other analyses

Study type	Study code Phase	Number of participants enrolled	Treatment duration Dose	Clinical study completion
Pharmacokinetics and initial tolerability in patients with hemophilia A				
Single ascending dose	242HA101 (TDU16220) Phase 1/2a	16 (7 in the low dose cohort, 9 in the high dose cohort)	Single dose Low dose cohort: 25 IU/kg Advate®, then 25 IU/kg BIVV001 High dose cohort: 65 IU/kg Advate, then 65 IU/kg BIVV001	Completed
Multiple ascending doses study	242HA102 (TDR16219) Phase 1/2a	24 (10 in the 50 IU/kg cohort, 14 in the 65 IU/kg cohort)	4 once-weekly doses Cohort 1: 50 IU/kg BIVV001 Cohort 2: 65 IU/kg BIVV001	Completed
Sequential single dose study	PKM17085 Phase 1	13	Single dose 50 IU/kg Advate, then 50 IU/kg Adynovi®/Adynovate®, then 50 IU/kg BIVV001	Completed
Pharmacokinetics and initial tolerability in patients with von Willebrand disease				
Single dose study in Type 2N and 3 von Willebrand disease population	PKM16978 Phase 1	5[a]	Single dose 25 IU/kg BIVV001	Ongoing[b]
Efficacy and safety studies in patients with severe hemophilia A				
Safety, efficacy, and PK in patients ≥12 years of age	EFC16293 (XTEND-1) Phase 3	159 (133 in Arm A, 26 in Arm B)	Arm A (prophylaxis): 52 weeks 50 IU/kg BIVV001 once weekly Arm B: 26 weeks 50 IU/kg BIVV001 (on demand), then 26 weeks 50 IU/kg BIVV001 once weekly (prophylaxis)	Completed
Safety, efficacy, and PK in patients <12 years of age	EFC16295 (XTEND-kids) Phase 3	67 (31 in <6 years of age cohort, 36 in 6 to <12 years age cohort)[a]	52 weeks 50 IU/kg BIVV001 once weekly	Ongoing[c]
Long-term safety and efficacy in patients ≥12 years of age	LTS16294 (XTEND-ed) Phase 3	159 (123 in Arm A, 32 in Arm B, 4 in Arm C)[a]	Up to 4 years 50 IU/kg BIVV001 once weekly	Ongoing[d]
Population pharmacokinetics in clinical pharmacology and efficacy/safety studies				
Population PK analysis of BIVV001 using one-stage clotting (OSC) assay	POH0727	39	Includes data from studies 242HA101, 242HA102	Not applicable

Study type	Study code Phase	Number of participants enrolled	Treatment duration Dose	Clinical study completion
Population PK analysis of BIVV001 using OSC assay	POH0731	260	Includes data from studies 242HA101, 242HA102, EFC16293, EFC16295, LTS16294 EFC16295 and LTS16294 data included as of cut-off date of 24 January 2022	Not applicable
Physiologically based PK analysis	PBM0083	37 on BIVV001	Includes data from studies 242HA101, 242HA102	Not applicable
Population PK/PD analysis of BIVV001 using OSC assay and bleeding events	POH0989	159	Includes data from Study EFC16293	Not applicable
Population PK/PD analysis using bleeding event data for Eloctate[e]	POH0886	181	Includes data from 998HA101, 997HA301 [A-LONG] and 8HA01EXT [ASPIRE] Eloctate studies	Not applicable

OSC = one-stage clotting (assay); PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.
Advate is a full length recombinant factor VIII, and Adynovi/Adynovate is a PEGylated full length recombinant factor VIII
a Study ongoing. Number of participants enrolled as of cut-off date (24 January 2022)
b No PK data from this study is included in this submission
c Interim results included in the current submission
d FVIII activity listing is included only for Arm C in the current submission
e Supportive PK/PD analysis with Eloctate (a fusion protein comprising a recombinant BDD factor VIII and an Fc from Sanofi/Sobi) using data from clinical studies included in the BLA125487 and subsequent submissions

1.2.2 PK 評価のための生体試料測定法

臨床試験における被験者スクリーニング及び BIVV001 を含む個々の rFVIII 製剤の PK 評価のための FVIII 活性測定に用いたバリデートされた生体試料測定法及び関連する測定法の概要は、Module 2.7.1 [2.1 項]に示し、表 2 に要約する。BIVV001 投与後の 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（OSC）法及び発色合成基質（CS）法の 2 種類の測定法で評価した。BIVV001 の力価評価にも使用される OSC 法は主要な PK 測定法であり（Module 2.7.1 [3.2.1 項]）、したがって、本モジュールに記載された全ての PK 結果は、特に断りのない限り OSC 法に基づいている。

1.2.3 NCA

臨床試験では、NCA を適切に実施するため、多数時点にて PK 検体を採取した。治験薬投与前のベースライン FVIII 活性は、被験者が以前に投与された FVIII 製剤の残存活性である可能性がある。そこで、BIVV001 投与後に得られた FVIII 活性について、ベースライン補正を行った。同様の補正は、他

の FVIII/血液凝固第 IX 因子補充製剤の PK 解析でも行われている(7)(8)(9)(10)(11)。これら補正された FVIII 活性－時間プロファイルを NCA により解析した。前治療を考慮した FVIII 活性のベースライン補正の詳細については、7.1 項に記述する。

BIVV001 及び他の rFVIII 製剤（Advate、Adynovi/Adynovate［以下、Adynovi］）の PK は、以下を含むが、これらに限定されないパラメータにより評価した：単回又は初回投与後の最高活性（C_{max}）、定常状態での C_{max}（C_{maxss}）、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$、以下「半減期」とする）、CL、定常状態での分布容積（V_{ss}）、投与間隔の活性－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）、0 時間から無限大時間まで外挿した活性－時間曲線下面積（AUC）、用量補正した投与間隔における活性－時間曲線下面積（$DN_AUC_{0\text{-}tau}$）、蓄積係数（AI）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）、反復投与時トラフ活性（C_{trough}）。

1.2.4 母集団 PK 解析

BIVV001 の母集団 PK 解析は、第 3 相試験の用量選択の根拠とするため、血友病患者を対象とした 2 つの第 1/2a 相試験（242HA101 試験及び 242HA102 試験）のデータを用いて実施した（POH0727、2.7.1 項）。

次に、第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）のデータを加え、母集団 PK モデルを更新し、以下について解析した（POH0731、2.7.2 項）。

- BIVV001 の母集団 PK の更なる特徴を明らかにする
- BIVV001 の PK に対する共変量（人種、体重、VWF、ヘマトクリット、血液型［ABO］及び C 型肝炎ウイルス［HCV］／ヒト免疫不全ウイルス［HIV］の状態）の影響の確認
- 定期補充療法における週 1 回の BIVV001 の投与後 FVIII 活性プロファイル、並びに、周術期管理及び出血エピソード治療における投与シナリオでのシミュレーション(3)

更新した母集団 PK 解析により、EFC16293 試験及び EFC16295 試験の被験者についての BIVV001 に関する曝露パラメータ（C_{max}、C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$、FVIII 活性が 5 IU/dL、10 IU/dL、15 IU/dL 及び 40 IU/dL を超える時間）を推定した。個々の PK パラメータのベイズ推定値を、その後の PK／PD 解析に使用した（1.2.5 項）。

1.2.5 母集団 PK／PD 解析

本モジュールでは、「PK／PD 解析」における PD という用語は有効性評価期間中の出血イベントを総称するものである。出血イベント及び有効性評価期間の定義については、Module 2.7.3[1.2.3.2.1.1 項]及び[1.2.3.1 項]に記載する。

出血イベントは曝露量及び時間に依存するため、PK／PD 解析には Repeated time to event（RTTE）モデルを用いて評価した。この解析の目的は、RTTE モデルの構築、モデルパラメータの変動の重要な決定因子となる共変量の特定、及び FVIII 活性と出血ハザードとの関係を明らかにするためのシミュレーションを実施することであった。

- BIVV001 については、母集団 PK モデル（POH0731）から予測された個々のモデル PK パラメータを用いて RTTE モデル（POH0989）を開発した。定期補充療法開始年齢、治験での治療（出血時補充療法又は定期補充療法）、ベースライン時の血友病関節健康スコア、ベースライン時の標的関節数などの共変量について、RTTE モデルにおける効果の統計学的有意性及び臨床的意義を評価した。この母集団 PK／PD モデルを用いて、様々な BIVV001 治療シナリオで 1 年以内に最初の出血が起こる確率をシミュレーションし、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量における最初の 1 年間の年間出血率（ABR）を仮想集団で予測した。特に、BIVV001 のデータを用いた RTTE モデリングの結果は、出血の確率を最小化するために必要な FVIII 活性を明らかにし、それによって血友病患者のより良い臨床アウトカムにつなげることが可能である（2.8.1 項）。
- FVIII 製剤における FVIII 活性と出血ハザードの概括的な関係を更に理解するため、Eloctate についても補足的な RTTE 解析を実施した、これらは本モジュールでは補足的な解析として記載する。Eloctate についての RTTE モデル（POH0886）は、第 1/2a 相及び第 3 相臨床試験のデータセットに基づいており、定期補充療法を平均 3.2 年にわたり追跡調査を行った 180 名の出血データが含まれている（2.8.2 項）。Eloctate の試験から得られる幅広い縦断的データと大きなサンプルサイズが、この結論の更なる裏付けとなっている。

1.2.6 用法・用量の選択

BIVV001 は滅菌水で再溶解する凍結乾燥粉末として提供され、IV 投与される。BIVV001 は全ての年齢層で体重に基づき用量調整して投与される。年齢層ごとの推奨投与速度については、Module 2.5 [3.4.4 項]に記載する。

First-in-human の単回投与試験である 242HA101 試験では、血友病 A 患者における BIVV001 の安全性及び PK を評価するため、25 IU/kg 及び 65 IU/kg の用量を選択した。本試験において用いられた 2 用量で、治療用量範囲をほぼ包含すると考えられた。健康被験者の生理的な血漿中 FVIII 活性は 50～150 IU/dL である。低用量（25 IU/kg）ではこの範囲の下限に近い C_{max} を、高用量（65 IU/kg）では上限を超えない C_{max} を示すと考えられた。BIVV001 のラット及びサルにおける 4 週間反復投与毒性試験では、無毒性量は 750 IU/kg で、242HA101 試験における低用量の 30 倍及び高用量の 11.5 倍であった。

その後の反復投与試験である 242HA102 試験では、第 3 相臨床試験における用法・用量設定の根拠となるよう、BIVV001 50 IU/kg 及び 65 IU/kg を週 1 回、4 週間投与が選択された。この用法・用量は、242HA101 試験の安全性、忍容性及び PK データによっても裏付けられた。

第 3 相 EFC16293 試験の成人及び青年における用量は、2 つの第 1/2a 相試験のデータを用いた母集団 PK 解析（POH0727）に基づいて選択された。12 歳以上の被験者に 50 IU/kg を週 1 回 IV 投与したときに、平均活性が 40 IU/dL を超える時間は 3.3 日、C_{maxss} 及び C_{trough} の母集団平均は、それぞれ 163 IU/dL 及び 10 IU/dL と予測された。母集団 PK シミュレーションの結果、週 1 回の投与で FVIII 活性を高く維

持し、出血に対する予防効果が期待できることから、成人及び 12 歳以上の青年における定期補充療法として BIVV001 の週 1 回 50 IU/kg の IV 投与が選択された（2.7.1 項）。

EFC16295 試験の小児用量の選択では、2.7.1 項に詳述したように、成人データによる母集団 PK モデル（POH0727）から体重によるアロメトリック指数を用いて小児患者を外挿した。6 歳以上 12 歳未満の被験者に 50 IU/kg を週 1 回 IV 投与した場合、平均活性が 40 IU/dL を超える時間は 3.9 日、C_{maxss} 及び C_{trough} の母集団平均は、それぞれ 156 IU/dL 及び 10.8 IU/dL と予測された。6 歳未満の被験者に 50 IU/kg を週 1 回 IV 投与した場合、母集団平均が 40 IU/dL を超える時間は 3.6 日、C_{max} 及び C_{trough} の母集団平均は、それぞれ 157 IU/dL 及び 8.99 IU/dL と予測された。この小児集団に対する BIVV001 の 50 IU/kg の週 1 回 IV 投与は、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリング（PBM0083、2.7.3 項）によっても裏付けられた。

BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する用法・用量は、母集団 PK 解析による予測と一致し、FVIII 活性を高く維持し、第 3 相試験において有効性アウトカム（ABR 及び患者報告アウトカム［PRO］）の改善が示され（Module 2.7.3）、忍容性は良好であった（Module 2.7.4）。したがって、50 IU/kg 週 1 回投与が定期補充療法の推奨用法・用量となる。出血時補充療法及び周術期管理の用法・用量は、第 3 相試験で推奨されたとおりであり（Module 2.7.3 [4 項]）、これは母集団 PK モデル（2.7.2.4 項）によって更に裏付けられている。

1.2.7　免疫原性

FVIII インヒビター（FVIII に対する中和抗体）の検出及び抗体価測定に使用するバリデートされた生体試料測定法 の概要を Module 2.7.1 [2.1.3.1 項]に記載する。また、ADA（中和抗体及び非中和抗体）の産生及びその抗体価、並びに BIVV001 の構成成分（Fc、FVIII、D′D3 及び XTEN）に対する ADA の特性解析に用いたバリデーション済みの測定法の概要を Module 2.7.1 [2.1.3.2 項]に記載する。

臨床試験では、血漿中の FVIII インヒビターを測定した。ADA の場合、スクリーニング試験で陽性となった検体は、さらに確認試験を行った。確認試験後、BIVV001 の構成部分に対する特異性を評価した。ADA の PK、有効性及び安全性への影響も評価した。

免疫原性の結果の要約は 4 項に、詳細については Module 5.3.5.3 [Integrated Summary of Immunogenicity] （ISI）に示す。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験に用いた測定法

FVIII 活性及び免疫原性の測定に使用された個々のバリデーション済み生体試料測定法の要約を Module 2.7.1 に記載する。また、概要を表 2 に示す。

表 2 - Bioanalytical assays employed for the BIVV001 clinical studies

Assay purpose	Assay type	Analyte	Assay standard	LLOQ	Within-run accuracy Between-run accuracy[b]	Within-run precision Between-run precision	Clinical studies
One-stage clotting (OSC) assays							
Screening	OSC	Plasma FVIII activity	Plasma standard[a]	0.005 IU/mL	NA 92.0% to 105.0%	4.1% to 11.6% 0.7% to 6.5%	All BIVV001 studies (242HA101, 242HA102, EFC16293, EFC16295, LTS16294, PKM16978, PKM17085)
PK	OSC	Advate FVIII activity	Plasma standard[a]	0.005 IU/mL	NA 101.6% to 116.0%	3.7% to 8.6% 3.0% to 6.9%	242HA101, 242HA102, PKM17085
PK	OSC	Adynovi/ Adynovate FVIII activity	Plasma standard[a]	0.006 IU/mL	81.2% to 127.7% 87.9% to 119.3%	0.0% to 18.7% 3.6% to 10.1%	PKM17085
PK	OSC	BIVV001 FVIII activity	BIVV001 self-standard	0.010 IU/mL	97.4% to 132.0% 101.7% to 119.0%	0.2% to 11.5% 3.6% to 7.7%	242HA101, 242HA102
PK	OSC	BIVV001 FVIII activity	Plasma standard[a]	0.010 IU/mL	82.7% to 121.6% 90.0% to 114.6%	0.9% to 17.6% 3.4% to 9.7%	EFC16293, EFC16295, LTS16294, PKM16978, PKM17085
Chromogenic substrate (CS) assays							
Screening and PK	CS	Plasma FVIII activity and Advate FVIII activity	Plasma standard[a]	0.008 IU/mL	90.3% to 144.5% 102.5% to 110.4%	2.9% to 22.7% 5.0% to 19.4%	242HA101, 242HA102
PK	CS	BIVV001 FVIII activity	BIVV001 self-standard	0.010 IU/mL	89.4% to 116.5% 92.8% to 111.3%	0.5% to 9.6% 1.8% to 6.3%	242HA101, 242HA102

Assay purpose	Assay type	Analyte	Assay standard	LLOQ	Within-run accuracy Between-run accuracy[b]	Within-run precision Between-run precision	Clinical studies
PK	CS	BIVV001 FVIII activity	Plasma standard[a]	0.033 IU/mL	89.8% to 111.3% 94.3% to 109.1%	0.8% to 6.9% 2.4% to 6.1%	EFC16293, EFC16295, LTS16294
Nijmegen-modified Bethesda assay (neutralizing ADAs against FVIII)							
Immunogenicity	OSC	FVIII Inhibitors	Plasma standard[a]	0.6 BU/mL	78.9% to 108.0% 90.6% to 99.0%[b]	9.4% to 10.2% 5.1% to 9.9%	All BIVV001 studies (242HA101, 242HA102, EFC16293, EFC16295, LTS16294, PKM16978, PKM17085)
BIVV001 ADA assay							
Immunogenicity	ELISA	ADAs	NA	10.635 ng/mL	NA NA	Screening: 0.9% to 33.8% Confirmation: 0.2% to 10.7% for BIVV001; 0.0% to 22.7% for Advate Screening: 7.5% to 14.6% Confirmation: 0.4% to 9.2% for BIVV001; 0.4% to 22.4% for Advate	All BIVV001 studies (242HA101, 242HA102, EFC16293, EFC16295, LTS16294, PKM16978, PKM17085)

ADA = anti-drug antibody; CS = chromogenic substrate; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FVIII = coagulation factor VIII; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = Not available; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic.

Advate is a recombinant full length FVIII (rFVIII) product; Adynovi/Adynovate is a PEGylated full length rFVIII product.

a Plasma standard calibrated against World Health Organization (WHO) International Standard

b Accuracy recovery (% of theoretical value)

2.2 健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

健康被験者を対象とした PK 試験は実施されていない。

2.3 患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験

2.3.1 第 1/2a 相 242HA101 試験

2.3.1.1 試験デザイン

242HA101 試験は、FVIII 製剤の治療による曝露日数（ED）が 150 日以上の重症血友病 A の 18 歳～65 歳の成人男性患者を対象に、BIVV001 の安全性及び忍容性、並びに BIVV001 単回 IV 投与後の PK について、Advate と比較して評価するためにデザインされた第 1/2a 相、非盲検、用量漸増、多施設試験である（Module 5.3.3.2 [242HA101]）。

被験者（低用量コホート：7 名、高用量コホート：9 名）に、低用量コホートでは Advate 25 IU/kg、高用量コホートでは 65 IU/kg をそれぞれ単回 IV 投与し、その後ウォッシュアウト期間を経て低用量コホートでは BIVV001 25 IU/kg、高用量コホートでは 65 IU/kg をそれぞれ単回 IV 投与した（Module 5.3.3.2 242HA101 [Figure 1]）。各薬剤は 8±2 分かけて低速で IV 投与した。PK 評価の概要を表 3 に示す。PK パラメータは NCA により算出した。

表 3 - 242HA101: Summary of PK assessments

Cohort	Product	Dose (IU/kg)	Enrolled participants	PK sampling times
Low dose	Advate	25	7	Predose and 0.5, 1, 6, 24, 48, and 72 hours post-injection
	BIVV001	25	7	Predose and 0.17, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96, 120, 168, and 240 hours post-injection
High dose	Advate	65	9	Predose and 0.5, 1, 6, 24, 48, and 72 hours post-injection
	BIVV001	65	9	Predose and 0.17, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 288, and 336 hours post-injection

PK = pharmacokinetic
Note: Washout prior to Screening test of FVIII activity and inhibitor tests and prior to Advate dose administration was at least 96 hours (4 days) if the prestudy FVIII was a conventional product; it was to be at least 120 hours (5 days) if the prestudy FVIII was an extended half-life (EHL) product.
Washout prior to BIVV001 dose was at least 72 hours (3 days) after a low dose of Advate; the duration was at least 96 hours (4 days) after a high dose of Advate.
PK sampling time points are measured relative to the start of injection.

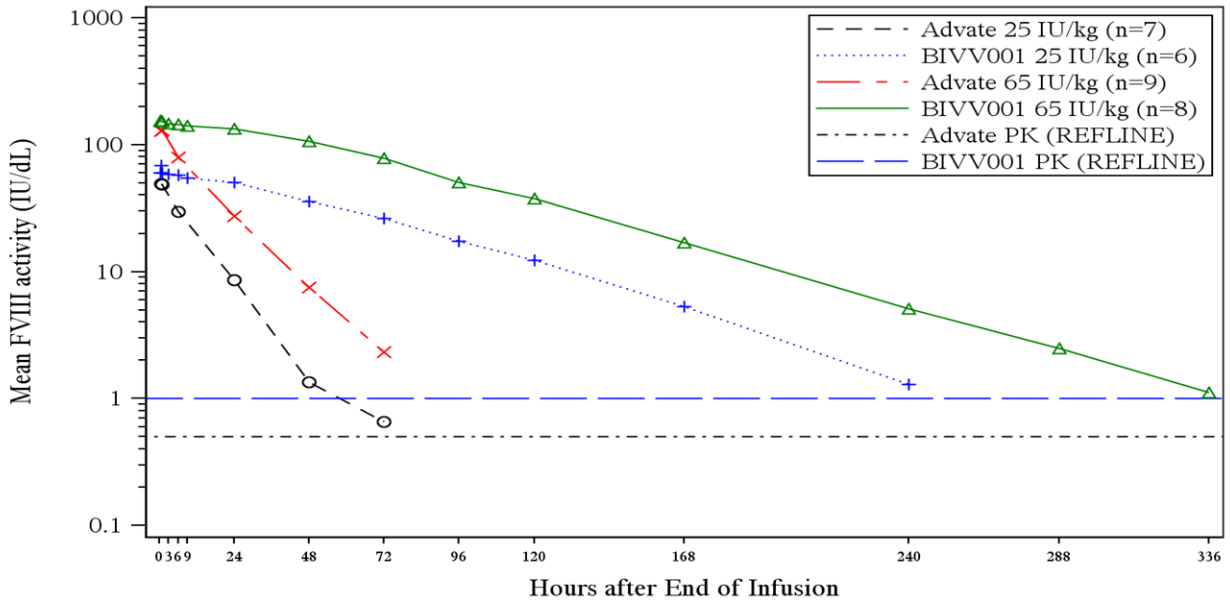
FVIII インヒビター及び ADA は、スクリーニング時、Visit 6（BIVV001 投与前）、BIVV001 投与後 14 及び 28 日（試験終了時／早期終了時）に測定した。

2.3.1.2 結果

PK

25 IU/kg 又は 65 IU/kg の単回投与後の被験者における OSC 法で測定した BIVV001 及び Advate の平均ベースライン補正 FVIII 活性（FVIII 活性）の経時プロファイルを示す（図 1）。

図 1 - 242HA101: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - PK analysis set



Note: REFLINE refers to lower limit of quantitation (LLOQ) which was <0.5 IU/dL for Advate and <1.0 IU/dL for BIVV001. For the purpose of analysis, values below the LLOQ were treated as 0 IU/dL.
Source: 5.3.3.2 242HA101 Figure 2

25 IU/kg 又は 65 IU/kg 投与後のベースライン補正 FVIII 活性に関する Advate 及び BIVV001 の PK パラメータの比較を表 4 及び表 5 に示す。

FVIII 活性は BIVV001 投与後緩やかに低下し、半減期の幾何平均値は 25 IU/kg で 37.61 時間、65 IU/kg で 42.54 時間であった。Advate 投与に比べ、BIVV001 投与後の半減期は 25 IU/kg で 4.13 倍、65 IU/kg で 3.24 倍長かった（p<0.001）。

半減期の延長と同様に、FVIII 活性が 10 IU/dL 及び 40 IU/dL を超える時間の幾何平均値も、BIVV001 投与後では Advate 投与後に比べて長かった。BIVV001 65 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性が 10 IU/dL を超える時間は 201.58 時間（8.4 日間）であり、また、40 IU/dL を超える時間は 111.61 時間（4.7 日間）であった。

BIVV001 の IR は投与量にかかわらず一定であった。Advate 及び BIVV001 の曝露量はおおむね用量に比例した。

表 4 - 242HA101: Comparison of BIVV001 and Advate PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay - PK analysis set

PK parameter	n[a]	Advate geometric mean (95% CI)	BIVV001 geometric mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI) (p-value)
Dose level: 25 IU/kg				
C_{max} (IU/dL)	7	51.8 (43.3, 61.9)	70.1 (49.7, 98.9)	1.35 (1.04, 1.77) (0.032)
IR (IU/dL per IU/kg)	7	2.00 (1.60, 2.50)	2.72 (1.95, 3.80)	1.36 (0.978, 1.89) (0.063)
AUC (h•IU/ dL)	7	638 (495, 822)	4470 (3280, 6080)	7.00 (5.78, 8.48) (<0.001)
CL (mL/h/kg)	7	3.91 (3.05, 5.02)	0.558 (0.411, 0.757)	0.143 (0.118, 0.172) (<0.001)
V_{ss} (mL/kg)	7	55.9 (51.2, 61.0)	34.8 (27.3, 44.3)	0.622 (0.492, 0.786) (0.003)
$t_{1/2z}$ (h)	7	9.12 (6.24, 13.33)	37.61 (33.28, 42.50)	4.13 (2.94, 5.79) (<0.001)
MRT (h)	7	12.54 (9.82, 16.01)	56.93 (49.19, 65.89)	4.54 (3.64, 5.66) (<0.001)
Dose level: 65 IU/kg				
C_{max} (IU/dL)	9	138 (117, 162)	161 (142, 183)	1.17 (1.09, 1.25) (<0.001)
IR (IU/dL per IU/kg)	9	2.11 (1.79, 2.49)	2.48 (2.18, 2.82)	1.18 (1.10, 1.26) (<0.001)
AUC (h•IU/ dL)	9	1960 (1670, 2310)	12800 (11100, 14900)	6.54 (5.89, 7.27) (<0.001)
CL (mL/h/kg)	9	3.31 (2.81, 3.88)	0.505 (0.436, 0.586)	0.153 (0.138, 0.170) (<0.001)
V_{ss} (mL/kg)	9	58.3 (49.8, 68.2)	35.0 (29.7, 41.1)	0.599 (0.525, 0.684) (<0.001)
$t_{1/2z}$ (h)	9	13.15 (10.89, 15.87)	42.54 (39.72, 45.56)	3.24 (2.76, 3.79) (<0.001)
MRT (h)	9	15.66 (14.06, 17.45)	67.66 (62.59, 73.14)	4.32 (3.96, 4.72) (<0.001)

PK = pharmacokinetic; OSC = one-stage clotting; FVIII = coagulation factor VIII; AUC = area under the activity-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; CL = clearance; Cmax = maximum FVIII activity; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time, t1/2z = terminal half-life; Vss = volume of distribution at steady state; ANOVA = analysis of variance.

Note: Comparison of Advate and BIVV001 is obtained through analyzing log transformed PK parameters using an ANOVA model containing participant and treatment as factors. Geometric mean, 95% confidence interval of geometric mean, and geometric mean ratio are the exponentiated mean, 95% confidence interval, and difference of means, respectively. The geometric mean ratio represents the intra-participant comparison of BIVV001/Advate.

a One participant in the 25 IU/kg cohort received Advate only and was not evaluable for BIVV001 PK parameters. In addition, one participant in the 65 IU/kg cohort was not evaluable for BIVV001 PK parameters due to missing samples. These participants are only included in the Advate treatment column.

Source: Adapted from 5.3.3.2 242HA101 Table 30

表 5 - 242HA101: Comparison of BIVV001 and Advate time to FVIII activity (h) based on OSC assay - PK analysis set

PK parameter	n[a]	Advate geometric mean (95% CI)	BIVV001 geometric mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI) (p-value)
Dose level: 25 IU/kg				
Time to 5 IU/dL FVIII Activity (h)	7	33.57 (28.36, 39.74)	166.82 (139.64, 199.30)	4.97 (4.37, 5.65) (<0.001)
Time to 10 IU/dL FVIII Activity (h)	7	23.59 (19.75, 28.19)	126.10 (103.24, 154.01)	5.34 (4.72, 6.05) (<0.001)
Time to 15 IU/dL FVIII Activity (h)	7	17.94 (14.13, 22.79)	102.54 (81.48, 129.05)	5.71 (4.98, 6.56) (<0.001)
Time to 40 IU/dL FVIII Activity (h)	7	1.66 (0.22, 12.70)	24.89 (4.29, 144.57)	15.00 (10.61, 21.19) (<0.001)
Dose level: 65 IU/kg				
Time to 5 IU/dL FVIII Activity (h)	9	52.57 (47.10, 58.66)	246.23 (229.50, 264.17)	4.68 (4.35, 5.04) (<0.001)
Time to 10 IU/dL FVIII Activity (h)	9	41.27 (36.75, 46.34)	201.58 (187.68, 216.50)	4.88 (4.52, 5.27) (<0.001)
Time to 15 IU/dL FVIII Activity (h)	9	35.28 (31.47, 39.55)	175.30 (162.84, 188.71)	4.97 (4.60, 5.36) (<0.001)
Time to 40 IU/dL FVIII Activity (h)	9	19.18 (16.53, 22.25)	111.61 (102.01, 122.11)	5.82 (5.30, 6.38) (<0.001)

PK = pharmacokinetic; OSC = one-stage clotting; h = hour; FVIII = coagulation factor VIII; CI = confidence interval; ANOVA = analysis of variance.

Note: Comparison of Advate and BIVV001 is obtained through analyzing log transformed PK parameters using an ANOVA model containing participant and treatment as factors. Geometric mean, 95% confidence interval of geometric mean, and geometric mean ratio are the exponentiated mean, 95% confidence interval, and difference of means, respectively. The geometric mean ratio represents the intra-participant comparison of BIVV001/Advate.

a One participant in the 25 IU/kg cohort received Advate only and was not evaluable for BIVV001 PK parameters. In addition, one participant in the 65 IU/kg cohort was not evaluable for BIVV001 PK parameters due to missing samples. These participants are only included in the Advate treatment column.

Source: Adapted from 5.3.3.2 242HA101 Table 30

免疫原性

FVIIIに対するインヒビターが認められた被験者又はBIVV001に対するADAが陽性となった被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4.4]）。

2.3.2 第 1/2a 相 242HA102 試験

2.3.2.1 試験デザイン

242HA102 試験は、FVIII による治療歴が 150 日（ED）以上である重症血友病 A の 18 歳～65 歳の成人男性患者を対象に、BIVV001 50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、4 回 IV 投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する非盲検、単施設試験である（Module 5.3.3.2 [242HA102]）。

被験者に BIVV001 50 IU/kg（コホート 1）又は 65 IU/kg（コホート 2）を週 1 回、合計 4 回 IV 投与した。

PK 評価の概要は表 6 に記載する。なお、PK パラメータは NCA により算出した。

表 6 - 242HA102: Summary of PK assessments

Cohort	BIVV001 dose (IU/kg)	Enrolled participants	PK sampling times
Cohort 1	50	10	Day 1: Predose, 0.5, 3, 24, 48, 72, and 120 hours post-injection Day 8 and Day 15: Predose Day 22: Predose, 0.5, 3, 24, 48, 72,120, 168, 240, and 336 hours post-injection
Cohort 2	65	14	Day 1: Predose, 0.5, 3, 24, 48, 72, and 120 hours post-injection Day 8 and Day 15: Predose Day 22: Predose, 0.5, 3, 24, 48, 72,120, 168, 240, and 336 hours post-injection

PK=pharmacokinetic.
The washout period was ≥96 hours (4 days) if current treatment was with a conventional FVIII product and 120 hours (5 days) if the participant was receiving an extended half-life (EHL) FVIII product.

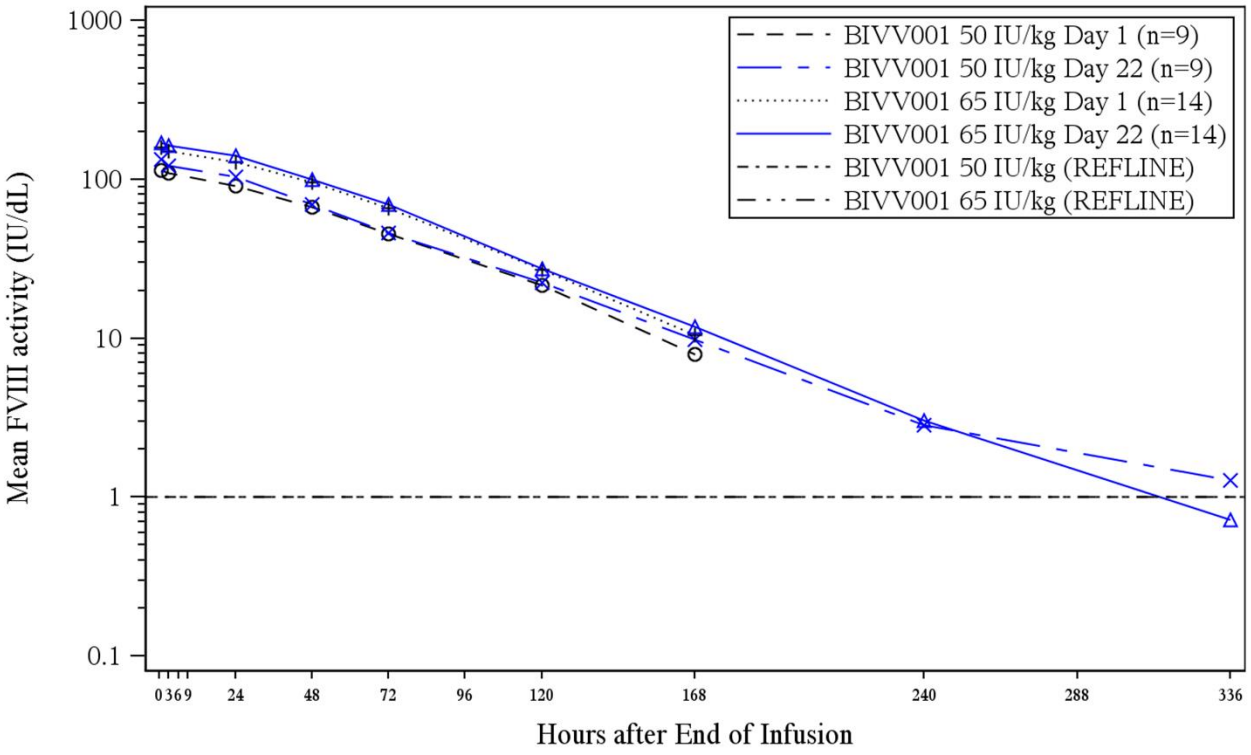
FVIII インヒビター及び ADA は、スクリーニング時、Day 1 の投与前（ベースライン）、Day 8（FVIII インヒビターのみ）、Day 15、Day 22、Day 36（BIVV001 最終投与後 14 日）、及び Day 50（試験終了時、BIVV001 最終投与後 28 日）に測定した。

2.3.2.2 結果

PK

50 IU/kg 及び 65 IU/kg を被験者に週 1 回投与し、OSC 法で測定した FVIII 活性の Day 1 及び Day 22 における平均ベースライン補正 FVIII 活性－時間プロファイルは同様であった（図 2）。

図 2 - 242HA102: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - PK analysis set



Note: REFLINE refers to lower limit of quantitation (LLOQ) which was 1.0 IU/dL for BIVV001.
For the purpose of analysis, values below the limit of quantitation were treated as 0 IU/dL.
Source: 5.3.3.2 242HA102 Figure 2

BIVV001 50 IU/kg 及び 65 IU/kg を週 1 回投与したとき、Day 22 における半減期の平均値はそれぞれ 41.63 時間及び 37.59 時間であった。Day 22 の C_{maxss} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ は Day 1 と同程度であり、50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回投与した際の蓄積はほとんどないことを示している（表 7）。BIVV001 50 IU/kg 及び 65 IU/kg を週 1 回、合計 4 回の投与した際に Day 22 までに定常状態に達した。

半減期の延長と同様に、BIVV001 投与後の FVIII 活性が 10 IU/dL 又は 40 IU/dL を超える時間の平均値も延長した。50 IU/kg 投与では、定常状態の FVIII 活性が 10 IU/dL 及び 40 IU/dL を超える時間はそれぞれ 163.78 時間（6.8 日間）及び 77.04 時間（3.2 日間）であった。65 IU/kg 投与では、定常状態の FVIII 活性が 10 IU/dL 及び 40 IU/dL を超える時間はそれぞれ 174 時間（7.3 日間）及び 93.28 時間（3.9 日間）であった（表 7）。

表 7 - 242HA102: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity and time to FVIII activity based on OSC assay at Day 22 - PK analysis set

	Cohort 1 (50 IU/kg)			Cohort 2 (65 IU/kg)		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
C_{maxss} (IU/dL)	9	135	31.0	14	173	24.4
IR (IU/dL per IU/kg)	9	2.50	0.600	14	2.47	0.320
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	9	8390	1340	14	11500	2570
$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	9	168	26.8	14	176	39.4
CL_{ss} (mL/h/kg)	9	0.610	0.110	14	0.600	0.140
V_{ss} (mL/kg)	9	38.3	8.31	14	34.8	6.95
$t_{1/2z}$ (h)	9	41.63	5.94	14	37.59	4.61
MRT_{inf} (h)	9	62.82	8.44	14	59.11	5.59
C_{trough} (IU/dL)	9	9.83	3.85	14	11.8	4.94
AI	9	1.07	0.030	14	1.05	0.020
Time to 5 IU/dL FVIII activity (h)	9	207.15	23.941	14	214.35	27.033
Time to 10 IU/dL FVIII activity (h)	9	163.78	19.302	14	174.00	23.322
Time to 15 IU/dL FVIII activity (h)	9	138.41	16.757	14	150.39	21.214
Time to 40 IU/dL FVIII activity (h)	9	77.04	11.697	14	93.28	16.426

AI = accumulating index; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; CL_{ss} = clearance at steady state; Cmaxss = maximum FVIII activity at steady state; C_{trough} = trough activity during repeated dosing; $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval; FVIII = coagulation factor VIII; IR = incremental recovery; MRT_{inf} = mean residence time extrapolated to infinity; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Note: Where necessary for calculation of PK parameters, as infusion end time was not captured, infusion duration was imputed as 8 minutes for each participant in line with administration guidance in the study's Directions for Handling and Administration document.
Source: Adapted from 5.3.3.2 242HA102 Table 22 and Table 23

免疫原性

FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。

評価可能な 23 名の被験者のうち、22 名は試験中の全ての評価で ADA が陰性であった。65 IU/kg コホートの 1 名は、Day 50（EOS）の来院時に ADA が陽性と判定された。さらに、ADA の特性解析を行った結果、BIVV001 の Fc 部分に特異的な抗体に対して陽性が認められた。

免疫原性の詳細な結果は、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4.5]に示す。

2.3.3 第 1 相 PKM17085 試験

2.3.3.1 試験デザイン

PKM17085 試験は、FVIII 製剤（BIVV001、SHL rFVIII［Advate］及び EHL rFVIII［Adynovi］）の PK 特性を明らかにする第 1 相、非盲検、単施設、3 期固定投与順序のクロスオーバー試験であった（Module 5.3.3.2 [PKM17085]）。被験者（n=13）は、18 歳～65 歳の成人男性で、FVIII 製剤の ED が 150 日以上の治療歴を有する重症血友病 A 患者であった。各被験者に Advate、Adynovi 及び BIVV001 をそれぞれ 50 IU/kg、8±2 分かけて低速で単回 IV 投与した。

各被験者には、Advate、Adynovi、BIVV001 の順で 3 回の単回 IV 投与を実施した。各投与後、必要に応じて PK 検体を採取し、ウォッシュアウト期間を設けた。ウォッシュアウト期間は、Advate 投与後は約 4 日間、Adynovi 投与後は約 7 日間であった。

PK 評価の概要を表 8 に示す。なお、PK パラメータは NCA により算出した。

表 8 - PKM17085: Summary of PK assessments

Product	Dose (IU/kg)	Enrolled participants	PK sampling times
Advate (SHL)	50	13	Predose and 0.17, 0.5, 1, 6, 24, 48, and 72 hours post-injection
Adynovi (EHL)	50	13	Predose and 0.17, 0.5, 1, 6, 24, 48, 72, 96, and 120 hours post-injection
BIVV001	50	13	Predose and 0.17, 0.5, 1, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 288 and 336 hours post-injection

EHL = extended half-life, PK = pharmacokinetic, SHL = standard half-life
Washout of at least 96 hours (4 days) for Advate and at least 168 hours (7 days) for Adynovi was required.

FVIII インヒビター及び ADA は、スクリーニング時、Visit 12（投与前）、BIVV001 投与後 14 日及び 28 日（EOS/ET）に測定した。

2.3.3.2 結果

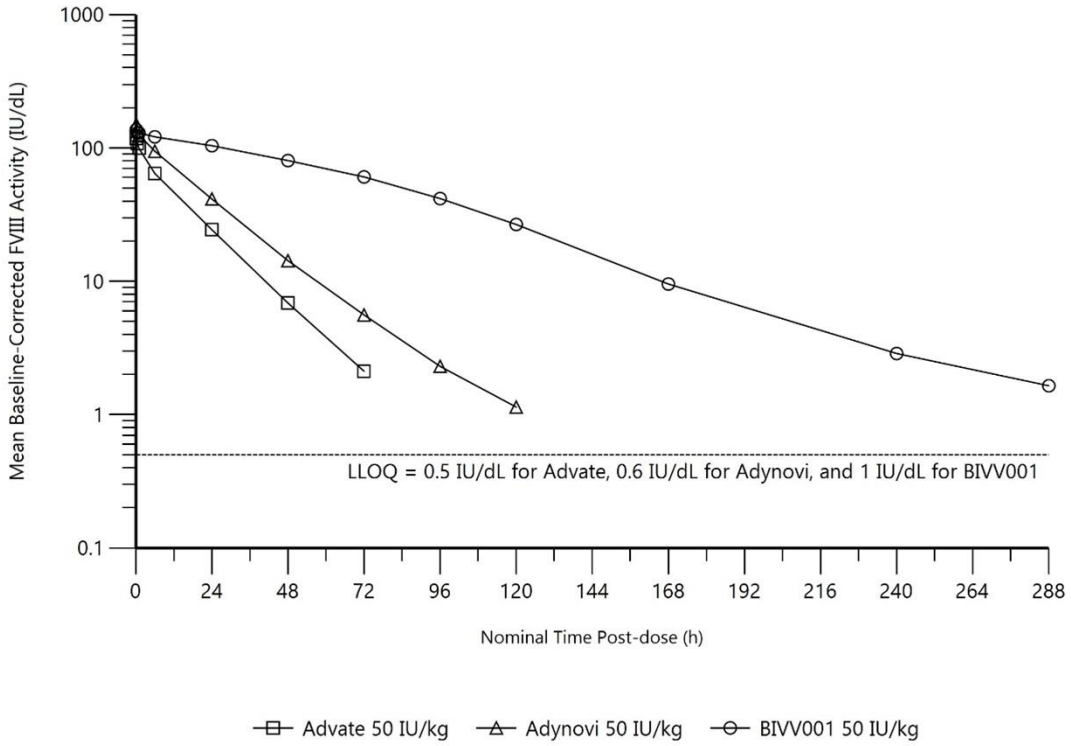
PK

FVIII 製剤の単回投与後、OSC 法で測定した平均ベースライン補正 FVIII 活性は、以下のように維持された（図 3）。

- 40 IU/dL 超（正常からほぼ正常の範囲）：BIVV001 では最大 4 日間、Adynovi では最大 1 日、Advate では最大 6 時間（1 日未満）。
- 10 IU/dL 超：BIVV001 では最大 7 日間弱、Adynovi では 2 日間、Advate では 1 日。

- 1 IU/dL 超 : BIVV001 では 12 日間、Adynovi では 5 日間（最終サンプリング時点まで）、Advate では 3 日間（最終サンプリング時点まで）、

図 3 - PKM17085: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time following a single dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 based on OSC assay - PK analysis set



Note: Mean baseline-corrected FVIII activity for BIVV001 was below lower limit of quantitation (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.

Source: 5.3.3.2 PKM17085 Figure 2

Advate、Adynovi 及び BIVV001 をそれぞれ 50 IU/kg、単回 IV 投与後した際に、C_{max}、V_{ss} 及び IR は、3 製剤で同程度であった（表 9）。

表 9 - PKM17085: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity following a single dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 based on OSC assay - PK analysis set

PK Parameters	Advate (Mean ± SD)	Adynovi (Mean ± SD)	BIVV001 (Mean ± SD)
n	13	13	13
C_{max} (IU/dL)	119 ± 14.7	151 ± 30.3	140 ± 16.9
IR (IU/dL per IU/kg)	2.37 ± 0.295	3.02 ± 0.605	2.80 ± 0.338
AUC (IU•h/dL)	1820 ± 748	2950 ± 905	10200 ± 1560
CL (mL/h/kg)	3.26 ± 1.48	1.86 ± 0.618	0.503 ± 0.0974
V_{ss} (mL/kg)	40.1 ± 6.82	34.5 ± 6.60	31.3 ± 3.44
$t_{1/2z}$ (h)	11.7 ± 4.55	16.3 ± 5.63	44.4 ± 10.4

AUC = area under the activity-time curve extrapolated to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum FVIII activity; IR = incremental recovery; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Source: Adapted from 5.3.3.2 PKM17085 Table 13

Advate 及び Adynovi と比較して、BIVV001 の 50 IU/kg 単回投与では CL がそれぞれ 17%及び 28%に減少し、その結果、半減期がそれぞれ 3.94 倍及び 2.82 倍延長し、曝露量（AUC）もそれぞれ 6.03 倍及び 3.57 倍増加した（表 10）。

表 10 - PKM17085: Comparison of PK parameters of BIVV001 to Advate and Adynovi for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay

Parameter	Comparison / Treatment	Point estimate	90% CI
$t_{1/2z}$ (h)	BIVV001 vs Advate	3.94	(3.47 to 4.48)
	BIVV001 vs Adynovi	2.82	(2.48 to 3.20)
C_{max} (IU/dL)	BIVV001 vs Advate	1.18	(1.10 to 1.26)
	BIVV001 vs Adynovi	0.94	(0.88 to 1.01)
AUC (h•IU/dL)	BIVV001 vs Advate	6.03	(5.32 to 6.83)
	BIVV001 vs Adynovi	3.57	(3.15 to 4.05)
CL (mL/h/kg)	BIVV001 vs Advate	0.17	(0.15 to 0.19)
	BIVV001 vs Adynovi	0.28	(0.25 to 0.32)

AUC = area under the activity-time curve extrapolated to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum FVIII activity; CI = confidence interval; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2z}$ = terminal half-life
Point estimates and 90% CIs for the geometric means ratio of treatments (BIVV001 versus Advate, BIVV001 versus Adynovi) were obtained by computing point estimates and 90% CIs for the differences between treatment means using a linear model with fixed term for treatment and a random term for participant using SAS Proc Mixed®, and then converting to ratios by the antilog transformation.
Source: 5.3.3.2 PKM17085 Table 14

免疫原性

FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。

13 名のうち、2 名はベースライン及び試験期間を通して ADA 陽性を示し、全ての時点において最低抗体価 20 であった。全ての構成部分に対して陰性であった Adynovi 投与期 Day 1 の評価を除き、ほとんどの評価で FVIII 部分に対する ADA を産生していた。他の 1 名は、BIVV001 の全ての構成部分（VWF D′D3、FVIII、IgG1 Fc 及び XTEN）に対する ADA が陰性であった。これら 2 名の ADA 測定結果は、いずれも治験薬投与によるものではなかった。

また、1 名には、BIVV001 投与後 Day 16 に、一過性の治験薬投与下での ADA 産生が認められた（抗体価 20 未満）。更なる ADA の特性解析を行った結果、BIVV001 の全ての構成部分（VWF D′D3、FVIII、IgG1 Fc 及び XTEN）に対して陰性であることが確認された。当該被験者は、BIVV001 投与後 Day 27 に実施された EOS 評価では、ADA 陰性であった。

免疫原性の詳細な結果は、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4.6]に記載する。

2.4 内因性要因の影響を評価する試験

BIVV001 の PK に対する年齢の影響は小児を対象とした EFC16295 試験で評価され、BIVV001 に対する VWF の影響は PKM16978 試験で評価中である（本申請には含めない）。内因性要因は NCA 及び

母集団 PK 解析の 2 つの手法を用いて評価した（POH0731、2.7.2 項）。これらの要因の統計的及び臨床的意義については、3.2 項で更に詳述する。

2.5 外因性要因の影響を評価する試験及び BIVV001 の他の薬剤に対する影響を評価する試験

試験は実施しなかった。

2.6 患者を対象とした PK 及び有効性・安全性試験

2.6.1 第 3 相 EFC16293（XTEND-1）試験

2.6.1.1 試験デザイン

EFC16293 試験は、FVIII 製剤の治療による ED が 150 日以上の 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象に BIVV001 の有効性、安全性及び PK を検討した第 3 相非盲検国際多施設共同試験である（Module 5.3.5.1 [EFC16293]）。

本試験では、2 つの Arm（Arm A 及び Arm B）が設定された。

- Arm A：FVIII 製剤による定期補充療法を受けた 133 名が Arm A に組み入れられ、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間の定期補充療法で投与された。
- Arm B：FVIII 製剤による出血時補充療法を受けた 26 名が Arm B に組み入れられ、以下のように BIVV001 が投与された。
  - 出血時補充療法で、BIVV001 50 IU/kg を 26 週間 IV 投与
  - その後、定期補充療法で BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、26 週間 IV 投与

BIVV001 の初回投与は、FVIII 治療歴に応じて、少なくとも 4～5 日のウォッシュアウト期間を経た後に実施した。選択された治験実施医療機関の Arm A の 17 名は sequential PK サブグループに組み入れられた。Sequential PK サブグループは Day 1（ベースライン）及び Week 26 において BIVV001 投与後 14 日間にわたり PK 検体が採取され、Week 2 及び Week 27 では BIVV001 の投与は行われなかった（表 11）。他の全ての被験者は abbreviated PK サブグループとし、Day 1（ベースライン）の初回投与後、7 日間にわたり PK 検体を採取した。さらに、試験期間中、被験者全員から投与前（トラフ）と投与後 15 分（C_{max}）の検体を採取した（表 11）。来院時には、BIVV001 は 8±2 分かけて低速で IV 投与された。

PK パラメータは NCA により算出した。なお、事前に規定した FVIII 活性を超える時間は母集団 PK 解析（2.7.2 項）により算出した。

表 11 - EFC16293: Summary of PK assessments

Arm Sampling	BIVV001 dose	Enrolled participants	PK sampling times
Arm A Abbreviated	50 IU/kg once weekly	116	• **Day 1 (baseline)**: predose and 0.25, 3, 24, 72, and 168 hours post-injection • **Peak and trough** at Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection
Arm A Sequential[a]	50 IU/kg once weekly	17	• **Day 1 (baseline) and Week 26 visits**[c]: predose and 0.25, 3, 24, 72, 168, 240, and 336 hours post-injection • **Peak and trough** at Week 4, Week 13, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection
Arm B (Abbreviated only)	50 IU/kg on demand for 26 weeks, then 50 IU/kg once weekly	26	• **Day 1 (baseline)**: predose and 0.25, 3, 24, 72, and 168 hours post-injection • **Peak and trough at** Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection

PK = pharmacokinetic

a Participants in the sequential subgroup did not receive BIVV001 at Week 2 and Week 27 due to sampling up to 336 hours (14 days) post-injection

b Within 30 minutes prior to BIVV001 dosing

c For Day 1, a washout of at least 96 hours or 4 days (for participants who were on conventional FVIII product) and at least 120 hours or 5 days (for participants who were on extended half-life (EHL) product) prior to sample collection was required. For Week 26, a washout of 7 (+2) days was required.

出血エピソードの治療及び周術期管理については、表 12 に示す。

表 12 - EFC16293: Dosing regimen for treatment of bleeding episodes and perioperative management

Indication	***Dosage***	***Frequency***
Bleeding episode[a]	50 IU/kg	Single dose for all bleeding episodes. Additional and adjusted doses only after consultation with the Investigator: If a bleeding episode did not improve, additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days could be considered. For minor/moderate bleeding episodes occurring within 2 to 3 days after a recent prophylactic dose, an initial 30 IU/kg dose could also be used.
Minor surgery[b]	50 IU/kg	Single dose prior to surgery
Major surgery[b], allowed after 6 EDs	50 IU/kg	Additional doses of 30 or 50 IU/kg every 2 to 3 days could be administered.

ED = exposure day.
a Refer to 5.3.5.1 EFC16293, Appendix 16.1.1 Protocol [Section 10.10] for definitions of minor, moderate, and major bleeding episodes.
b FVIII activity samples were taken on day of pre-operative assessment (4 weeks prior surgery), day of surgery and day of post-operative follow-up (24 hours).

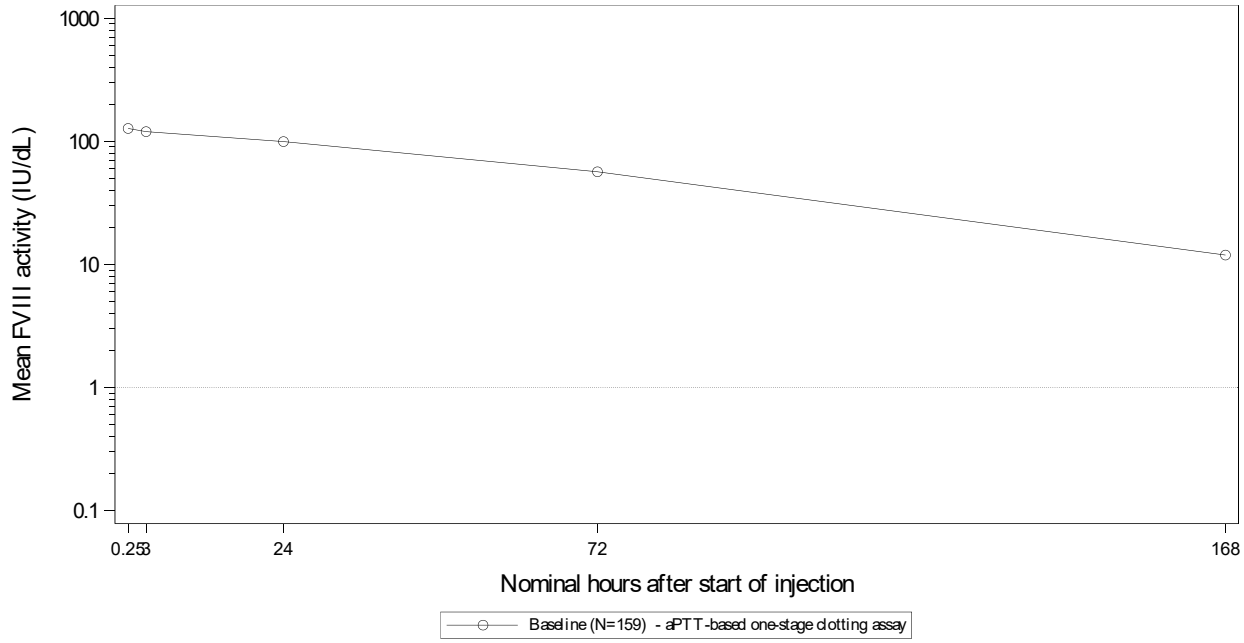
FVIII インヒビター及び ADA は、スクリーニング時、Day 1 の投与前（ベースライン）、Week 4、Week 13、Week 26、Week 39 及び Week 52（試験終了時）に測定した。

2.6.1.2 結果

2.6.1.2.1 PKーOSC 法

BIVV001 50 IU/kg を投与したとき、全体集団（すなわち、abbreviated PK サブグループ及び sequential PK サブグループを合わせたグループ）において 3～4 日間、FVIII 活性は正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）の高い値で維持され、週 1 回の投与間隔終了時でも軽症血友病の範囲にあった（図 4）。初回投与後の FVIII 活性の平均値（SD）は、72 時間で 56.59（13.69）IU/dL、168 時間で 11.92（4.55） IU/dL であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.5.4.2.3]）。BIVV001 の半減期の平均値は 47.6 時間であり（表 13）、他の FVIII 製剤の半減期に比べ 2～3 倍長かった。

図 4 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time on Day 1 based on OSC assay (overall population) - PK Analysis Set



Note: 1: For aPTT-based one-stage clotting assay, values below 1 IU/dL (i.e., LLOQ) are imputed as zero.
2: The horizontal dash line at y = 1 IU/dL represents LLOQ.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR 01/REPORT/PGM/fviii ovr time mean log pka f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_mean_log_pka_f_x.rtf (30MAR2022 22:40)
'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined

IR の平均値は約 2.6 (IU/dL)/(IU/kg)で、既承認 FVIII 製剤(12)で認められた値と同程度であり、52 週間の治験期間中、一定であった（表 16）。

BIVV001 の 50 IU/kg 初回投与後、ベースライン補正 FVIII 活性が正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持した時間の平均値は 86.6 時間（3.6 日間）、10 IU/dL 超を維持した時間の平均値は 189 時間（7.9 日間）であった（表 14、図 4）。治験期間中、Week 26、Week 39 及び Week 52 における平均トラフ（投与前）値は、10 IU/dL 超を維持した。

被験者の大部分において、FVIII 値は生理的上限領域である 150 IU/dL 未満であった(13)。FVIII 活性が 150 IU/dL を超える時間（SD）は、4.35（3.96）時間（1 週間の投与間隔の 3%未満）と予測されていたが、本治験では、26 名の被験者の C_{max} が 150 IU/dL を超えた（200 IU/dL を超えた 4 名を含む）。平均 C_{max}（投与後 15 分）は、全ての来院時において 150 IU/dL 未満であった（表 15）。

表 13 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay on Day 1 (overall population) - PK analysis set

	C_{max} (IU/dL)	IR (IU/dL per IU/kg)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)
n	159	159	153[a]	153[a]	153[a]	153[a]	159	153[a]
Mean	131	2.60	9600	191	0.508	31.7	47.6	63.2
SD	33.0	0.648	2010	39.9	0.124	7.44	8.86	9.70

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, C_{max} = maximum FVIII activity, $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval, IR = incremental recovery, MRT = mean residence time, OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2z}$ = terminal half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state. 'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined

a Six participants were excluded from descriptive statistics as their AUC extrapolation exceeded 30%.

Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 36

表 14 - EFC16293: Descriptive statistics for time to FVIII activity based on OSC assay on Day 1 (overall population) - PK analysis set

	Time to 5 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 10 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 15 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 40 IU/dL FVIII activity (h)
n	159	159	159	159
Mean	241	189	159	86.6
SD	39.9	31.8	27.2	16.9

OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation. 'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined

Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 37

表 15 - EFC16293: Summary of baseline-corrected FVIII activity levels (IU/dL) assessed at peak and trough by visit based on OSC assay - PK analysis set

Study arm Visit	TimePoint	Number	Mean (SD)
Overall (n=159)			
Baseline	Pre-Dose	159	0.00 (0.00)
	15mins post-dose	157	128.85 (32.33)
Week 26	Pre-Dose	148	14.57 (10.18)
	15mins post-dose	150	147.90 (37.03)
Week 39	Pre-Dose	142	16.26 (10.73)
	15mins post-dose	142	148.18 (47.56)
Week 52/EOS/ET	Pre-Dose	145	16.64 (15.66)
	15 mins post-dose	148	145.45 (35.60)

EOS = end of study; ET = early termination; OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation
Note: Data during surgical/rehabilitation period (major and minor) are excluded
'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined
Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 38

表 16 - EFC16293: Summary of incremental recovery (IR, IU/dL per IU/kg) for baseline-corrected FVIII activity by visit based on OSC assay - PK analysis set

Visit Day	Number	Mean (SD)
Overall (n=159)		
Baseline	157	2.56 (0.64)
Week 26	147	2.65 (0.71)
Week 39	140	2.62 (0.85)
Week 52/EOS/ET	142	2.58 (0.62)

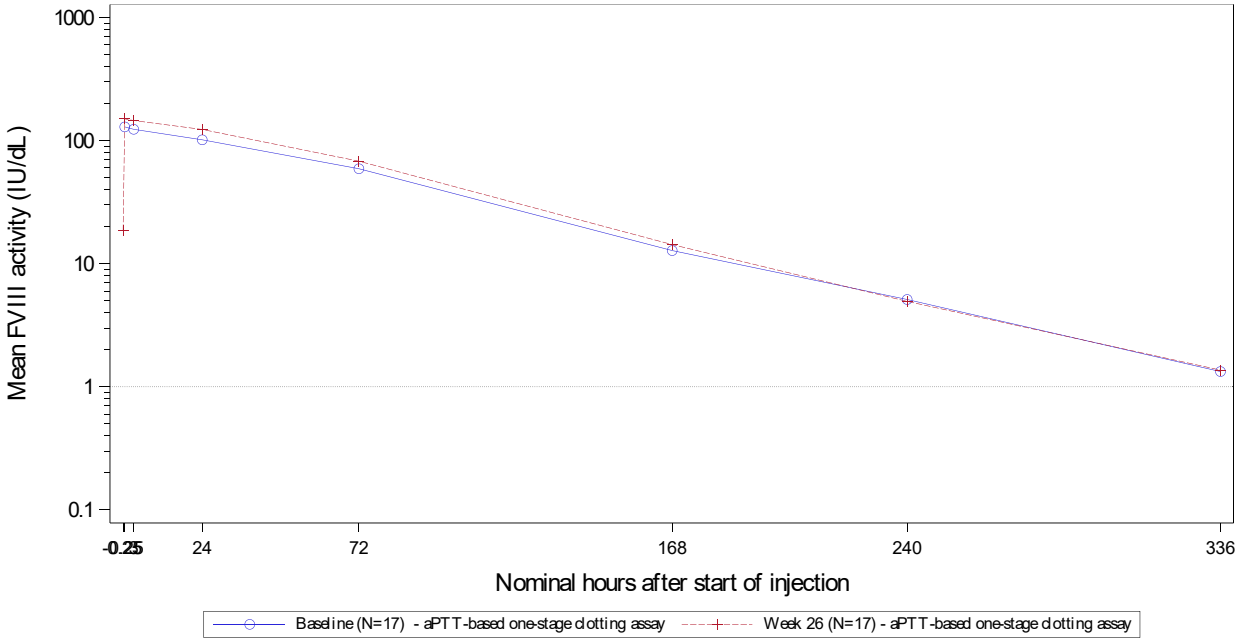
EOS = end of study; ET = early termination; OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation
Note: 1) IR is calculated as (Peak activity (in IU/dL) - Trough activity (in IU/dL))/Actual Dose (in IU/kg), and peak activity at each visit is the highest activity level after the dosing, and trough activity at each visit is the activity level prior to the dosing.
2) Data during surgical/rehabilitation period (major and minor) are excluded.
'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined
Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 39

2.6.1.2.2 Sequential PK サブグループの被験者における Day 1 及び Week 26 の BIVV001 の PK 比較－OSC 法

OSC 法に基づく Day 1 及び Day 183（Week 26）の平均ベースライン補正 FVIII 活性の経時プロファイルより、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回、26 週間投与においてほとんど蓄積が認められなかった（図 5）。

定常状態における C_{trough} の平均値は 18.5 IU/dL であり（表 17）、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与により FVIII 活性を高く維持されることの更なる裏付けとなった。BIVV001 50 IU/kg の週 1 回、26 週間投与の結果、正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持した時間の平均値は 98.2 時間（4.1 日間）、10 IU/dL 超を維持した時間の平均値は 200 時間（8.3 日間）であった（表 18）。

図 5 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - Sequential PK subgroup - PK analysis set



Note: 1: For aPTT-based one-stage clotting assay, values below 1 IU/dL (i.e., LLOQ) are imputed as zero.
2: The horizontal dash line at y= 1 IU/dL represents LLOQ.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/fviii_ovr_time_mean_log_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_mean_log_f_x.rtf (30MAR2022 22:39)

表 17 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay on Day 183[a] - Sequential PK subgroup - PK analysis set

	C_{maxss} (IU/dL)	IR (IU/dL per IU/kg)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	CL_{ss} (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)	C_{trough} (IU/dL)	AI
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	15[a]
Mean	154	3.05	11800	234	0.449	29.6	47.9	65.9	18.5	1.17
SD	29.7	0.592	2720	53.5	0.101	8.26	9.27	11.3	8.71	0.160

AI = accumulation index (AI is computed as AUC_{Day183}/AUC_{Day1} ratio); $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; CL_{ss} = total clearance at steady state; C_{maxss} = maximum FVIII activity at steady state; C_{trough} = trough activity; $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose normalized area under the activity-time curve over the dosing interval; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a Participant [redacted] was re-sampled on Day218 to substitute Day183 samples, while Participant [redacted] was re-sampled on Day246 to substitute Day183 samples, as both patients took unscheduled dose prior Day183. AI was not calculated for both these participants.

Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 41

表 18 - EFC16293: Descriptive statistics for time to FVIII activity based on OSC assay on Day 183 - Sequential PK subgroup - PK analysis set

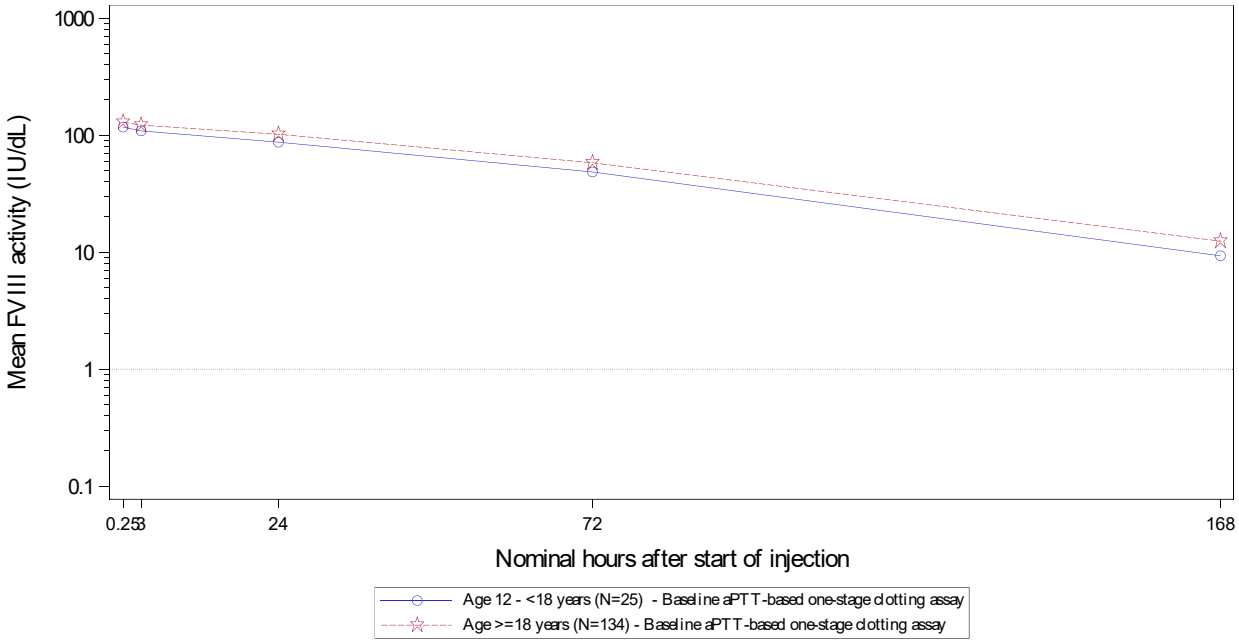
	Time to 5 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 10 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 15 IU/dL FVIII activity (h)	Time to 40 IU/dL FVIII activity (h)
n	17	17	17	17
Mean	251	200	170	98.2
SD	36.8	30.2	26.5	18.4

SD = standard deviation; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0731 Table 20

2.6.1.2.3 青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）の PK 比較－OSC 法

本試験の 25 名は、12 歳以上 18 歳未満の青年であった。青年は成人に比べて、FVIII 活性の平均がやや低く（図 6）、C_{max} もやや低く、CL 及び V_{ss} はやや大きく、半減期はやや短かった（図 6、表 19）。Day 1 に BIVV001 50 IU/kg を投与したとき、週 1 回の投与間隔終了時の FVIII 活性の平均値は、青年では 9.31 IU/dL、成人では 12.43 IU/dL であった（図 6、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.5.4.2.4]）。

図 6 - EFC16293: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time by age category on Day 1 based on OSC assay - PK Analysis Set



Note: 1: For aPTT-based one-stage clotting assay, values below 1 IU/dL (i.e., LLOQ) are imputed as zero.
2: The horizontal dash line at y= 1 IU/dL represents LLOQ.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/fviii_ovr_time_mean_log_age_pka_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_mean_log_age_pka_f_x.rtf (30MAR2022 22:39)

表 19 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity by age category based on OSC assay on Day 1 - PK analysis set

Age		C_{max} (IU/dL)	IR (IU/dL per IU/kg)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)
12y to under 18y	n	25	25	25	25	25	25	25	25
	Mean	118	2.34	8350	166	0.582	34.9	44.6	60.0
	SD	24.9	0.490	1550	30.5	0.115	7.38	4.99	5.54
18y and older	n	134	134	128[a]	128[a]	128[a]	128[a]	134	128
	Mean	133	2.64	9850	196	0.493	31.0	48.2	63.9
	SD	33.8	0.665	2010	39.8	0.121	7.32	9.31	10.2

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, C_{max} = maximum FVIII activity, $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval, IR = incremental recovery, MRT = mean residence time, OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2z}$ = terminal half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state
a Six participants were excluded from descriptive statistics as their AUC extrapolation exceeded 30%
Source: Adapted from 5.3.5.1 EFC16293 Table 42

2.6.1.2.4 PKーOSC 法及び CS 法の比較

表 20 に示すように、CS 法で測定した FVIII 活性は、OSC 法で評価した FVIII 活性の約 2.5 倍であった。この測定結果の相違は、BIVV001 OSC 法及び CS 法のモル比活性の相違と一致する（3.1 項及び Module 2.7.1 [3.2.3 項]。

表 20 - EFC16293: Mean ratio (CS vs OSC assay) with 90% CI using individual baseline-corrected FVIII activity across all time-points

Sample	n	Mean ratio	90%CI Lower	90%CI Upper
All time-points	2289	2.52	2.47	2.57

CI = Confidence interval, CS = Two stage chromogenic assay, OSC = One-stage aPTT based clotting assay
Source = PKS Study: EFC16293_GC_01; Scenario: Analysis with SteadyState sort and DBL data run, Version 35; Object = EFC16293_GC_01 _ Analysis with SteadyState sort and DBL data run (33).Workflow.6 Clin_Serial_V3_20201119.7_USER_Tables_Graphs.C_USER Custom TnG.s_Param DS sort CS Age D1

2.6.1.2.5 免疫原性

試験期間中に FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。

159 名中 11 名（6.9%）がスクリーニング時又はベースライン時（すなわち、BIVV001 の初回投与前）に ADA 陽性であった。治験薬投与下で発現した ADA（すなわち、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）を認めた被験者の割合は低く、2.5%（4 名、全て Arm B）であった。この 4 名のうち 3 名は治験薬投与下で誘発された ADA であり、1 名は治験薬投与下で増強された ADA であった。4 名全員において、ADA 反応は一過性であった。この 4 名の ADA の特性解析を行った結果、FVIII に対しては 2 名が陽性を示し、XTEN、Fc、D′D3 に対してそれぞれ 1 名が陽性を示した。
免疫原性の詳細な結果については、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4.1]に示す。

2.6.2 第 3 相 EFC16295（XTEND-kids）試験（進行中）

本項に記載する全てのデータは、2022 年 1 月 24 日のデータカットオフ日時点に基づく。

2.6.2.1 試験デザイン

EFC16295 試験は、第 3 相、単群、非盲検、国際共同、多施設共同試験であり、本申請時点では進行中である。本試験は、治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A の小児患者を対象に、週 1 回の定期補充療法として BIVV001 を投与し、安全性、有効性及び PK を評価することを目的とした。血友病 A の治療歴の定義は、遺伝子組換え及び／又は血漿由来の FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートのいずれかについて、6 歳以上 11 歳までの患者では ED が 150 日以上、6 歳未満の患者では ED が 50 日以上の使用とした（Module 5.3.5.2 [EFC16295]）。

本試験は、6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満のコホートで構成され、被験者は BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間、IV 投与された。データカットオフ日時点で、67 名（6 歳未満 31 名、6 歳以上 12 歳未満 36 名）が登録され、BIVV001 を 1 回以上投与された。

ウォッシュアウト期間（年齢層に応じて 3～4 日間以上）の後、2 つの年齢層から最初の 24 名（6 歳未満 12 名以上、6 歳以上 12 歳未満 12 名以上）は、BIVV001 の初回投与前後の 6 時点で PK 検体を採取された（ベースライン）。BIVV001 は、来院時に表 21 に示す投与速度で低速 IV 投与された。

表 21 - BIVV001 body weight-based vial and injection rate recommendations

Participant weight	Minimum injection duration per vial	Maximum total injection time
10-<20 kg	6 minutes per vial	15 min
20-<30 kg	3 minutes per vial	15 min
≥30 kg	2 minutes per vial	15 min

登録被験者数及び検体採取時間を表 22 に示す。

表 22 - EFC16295: Summary of PK assessments

Age cohort	Participants	BIVV001 dose	Enrolled participants[a]	PK sampling times
<6 years	PK subgroup	50 IU/kg once weekly	14	**Day 1 (Baseline)**: predose and 0.25, 3, 24, 72, and 168 hours post-injection **Peak and trough** at Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection
	Non-PK subgroup	50 IU/kg once weekly	17	**Peak and trough** at Day 1, Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection
6 to <12 years	PK subgroup	50 IU/kg once weekly	18	**Day 1 (Baseline):** predose[b] and 0.25, 3, 24, 72, and 168 hours post-injection **Peak and trough** at Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection
	Non-PK subgroup	50 IU/kg once weekly	18	**Peak and trough** at Day 1, Week 4, Week 13, Week 26, Week 39, and Week 52 visits: predose[b] and 0.25 hours post-injection

PK = pharmacokinetic.
Washout of at least 72 hours (3 days) for <6 years participants and at least 96 hours (4 days) for 6 to <12 years participants prior to sample collection is required. The washout period may be modified at the discretion of the Investigator based on individual PK data and clinical phenotype in consultation with medical monitor.
During the scheduled study visits, BIVV001 was delivered via a slow push IV injection, at a rate of administration recommended in the protocol and determined by the participant's comfort level.
a As of cutoff date 24 January 2022
b Within 30 minutes prior to BIVV001 dosing

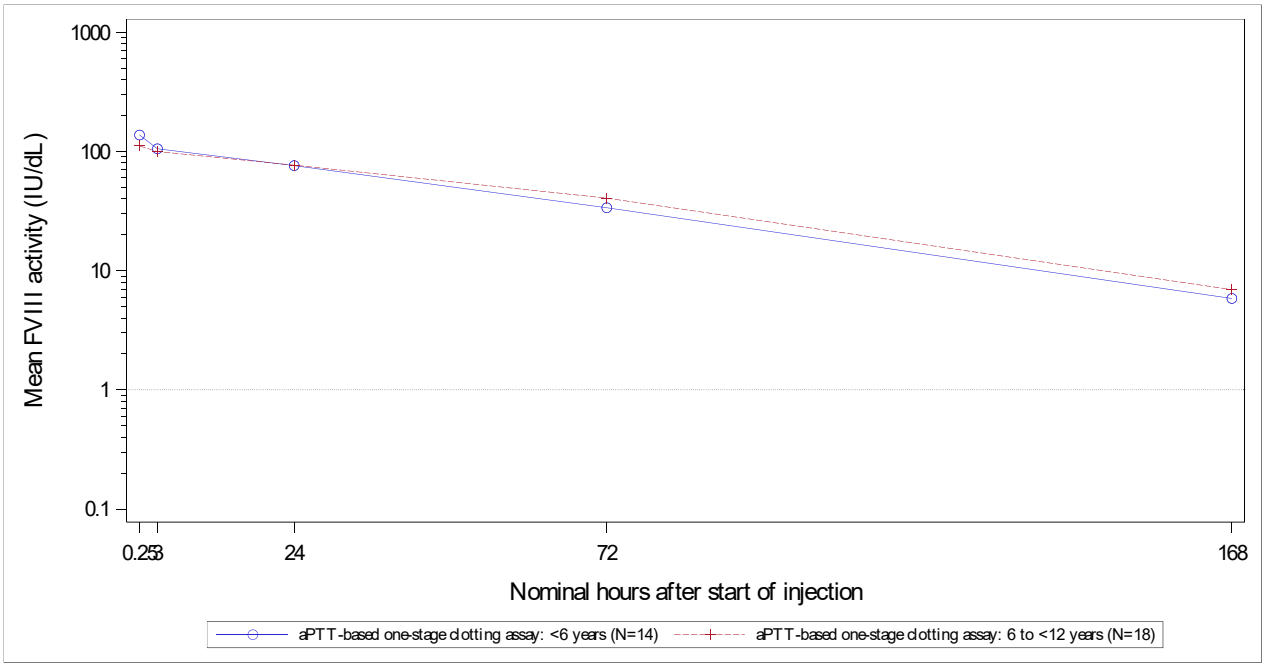
出血時の治療及び周術期管理に関する推奨事項は、EFC16293 試験と同じであった（表 12）。FVIII インヒビター及び ADA は、スクリーニング時、並びに投与 1 日目（ベースライン）、Week 4、Week 13、Week 26、Week 39 及び Week 52（試験終了時）の投与前に測定した。

2.6.2.2 結果

2.6.2.2.1 小児被験者（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）における PK－OSC 法

BIVV001 50 IU/kg 投与により、FVIII 活性は、2～3 日間、正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）の高い値で維持され、週 1 回の投与間隔終了時でも軽症血友病の範囲にあった（図 7）。FVIII 活性の平均値は、6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満において、投与後 72 時間ではそれぞれ 33.70 IU/dL 及び 40.59 IU/dL、投与後 7 日ではそれぞれ 5.84 IU/dL 及び 6.93 IU/dL であり、6 歳未満の平均 FVIII 活性プロファイルは、6 歳以上 12 歳未満と比較して僅かに低かった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.5.4.2.1.1]及び[Appendix 16.2.5.4.2.1.2]）。BIVV001 の半減期の平均値は、6 歳未満で 39.9 時間、6 歳以上 12 歳未満で 42.4 時間であった（表 23）。

図 7 - EFC16295: Semilog plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time by age cohort on Day 1 based on OSC assay - PK Analysis Set



Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.
1: For aPTT-based one-stage clotting assay, values below 1 IU/dL (i.e., LLOQ) are imputed as zero.
2: The horizontal dash line at y= 1 IU/dL represents LLOQ.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/fviii_ovr_time_log_byage_onestg_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_log_byage_onestg_f_x.rtf (30MAR2022 15:52)

半減期及び $AUC_{0\text{-}tau}$ は、6 歳以上 12 歳未満の被験者と比較して、6 歳未満の被験者が僅かに低かった。これは、6 歳以上 12 歳未満の被験者と比較して、6 歳未満の被験者の CL の平均値が高い（約 10%）ことに起因している（表 23）。BIVV001 50 IU/kg の初回投与後、ベースライン補正 FVIII 活性が正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持した時間の平均値は、6 歳未満で 57.3 時間（2.4 日間）、6 歳以上 12 歳未満で 63.8 時間（2.7 日間）であった。10 IU/dL 超を維持した時間の平均値は、6 歳未満で 138 時間（5.8 日間）、6 歳以上 12 歳未満で 153 時間（6.4 日間）であった（表 36）。全体として、BIVV001 は小児集団において FVIII 活性を高く維持した。

C_{max} の平均値はいずれの年齢層でも 150 IU/dL 未満であった。C_{max} が 150 IU/dL を超えたのは 6 名で、そのうち 3 名（6 歳未満）の C_{max} は 200 IU/dL を超えた。この 3 名について、150 IU/dL を超える時間の平均値は 3 時間未満（1 週間の投与間隔の 2%未満）であった。

表 23 - EFC16295: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity by age cohort on Day 1 based on OSC assay - PK analysis set

Group		C_{max} (IU/dL)	IR (IU/dL per IU/kg)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)
Age <6 years	n	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	142	2.78	6710	132	0.740	38.0	39.9	51.9
	SD	64.6	1.26	1190	23.7	0.128	7.19	5.71	9.06
Age 6 to <12 years	n	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	113	2.24	7190	143	0.681	38.1	42.4	56.3
	SD	22.7	0.437	1450	27.5	0.139	6.80	3.70	5.10

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, C_{max} = maximum activity, $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval, IR = incremental recovery, MRT = mean residence time, OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $t_{1/2z}$ = terminal half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state
Source: Adapted from 5.3.5.2 EFC16295 Table 24

2.6.2.2.2 免疫原性

FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。

データカットオフ日時点で、評価可能な 23 名のうち 3 名（13.0%）に既存の ADA が認められ、その内訳は 6 歳未満では 1 名、6 歳以上 12 歳未満では 2 名であった*。さらに、これら 3 名の ADA の特性解析を行った結果、Fc、XTEN 及び FVIII に対してそれぞれ 1 名が陽性であった。D′D3 に対する ADA は認められなかった。

データカットオフ日時点では、治験薬投与下で発現した ADA （すなわち、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）は認められなかった。免疫原性の詳細な結果については、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4.2]に記載する。

* 1 名の分析担当者の標準作業手順からの逸脱（文書の不備）により、中間 CSR 確定後に EFC16295 試験の 20 検体（全検体の約 16.0%）を再測定し、その結果を Bioanalytical repot 改訂版に記載した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Amended interim BA report]）。なお、再測定の結果、個々のデータに軽微な変更はあるものの、試験全体の結論に対する変更や影響はなかった。

2.6.3 第 3 相 LTS16294（XTEND-ed）試験（進行中）

本項に記載する全てのデータは、2022 年 1 月 24 日のデータカットオフ日時点に基づく。

2.6.3.1 試験デザイン

LTS16294 試験は、第 3 相、非盲検、多施設共同治験であり、本申請時点では進行中である（Module 5.3.5.2 LTS16294 [Amended protocol 01]）。

約 262 名の治療歴のある患者が登録される計画である（EFC16293 試験から移行する約 150 名、EFC16295 試験から移行する約 65 名、並びに中国人被験者約 37 名［新たに BIVV001 を投与する 12 歳未満の被験者を最大 5 名、大手術を受ける予定の被験者を最大 10 名］）。

本試験は Arm A、Arm B 及び Arm C の 3 群で構成される。

- Arm A : EFC16293 試験、EFC16295 試験又はその他の BIVV001 治験を完了した被験者が含まれる。本治験（LTS16294 試験）の Arm B 又は Arm C を完了した被験者は、Arm A に移行することができる。Arm A の被験者は、親試験及び LTS16294 試験からの通算で ED が 100 日になるまで、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与の定期補充療法を継続する。被験者には、自国で BIVV001 が市販されている場合を除き、最長で 4 年間、本試験に継続して参加する機会が提供される。
- Arm B：年齢を問わず、中国の被験者に新たに BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間 IV 投与の定期補充療法を開始する。Arm B で 52 週間の投与後、被験者は Arm A に移行することができる。
- Arm C：年齢を問わず、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回の定期補充療法を新たに開始し、BIVV001 投与を 6 回以上行った後、Day 1 から 26 週以内に大手術を受ける予定の被験者。Arm C で 52 週間の投与後、被験者は Arm A に移行することができる。大手術の定義は、Module 2.7.3 [1.2.3.2.3 項]に示す。

出血時の治療及び周術期管理に関する推奨事項は、EFC16293 試験と同様であった（表 12）。

2.6.3.2　結果

Arm C のベースライン補正 FVIII 活性が示された被験者リストを Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Appendix 2 [1.13]に示す。4 名の FVIII 活性は、BIVV001 の初回投与後 72 時間で 49. 9～63.8 IU/dL、168 時間で 9.7～17.2 IU/dL であった。

手術を受けた 3 名（Arm A の 2 名、Arm B の 1 名）は、データカットオフ日時点で利用可能なデータを母集団 PK 解析に含めた。推奨用法・用量の裏付けとなる手術データモデルの適合性及びシミュレーションを、2.7.2.4.2 項及び 3.5 項に記載する。

2.7　母集団 PK 解析及び PBPK 解析

第 1/2a 相 242HA101 試験及び 242HA102 試験のデータを基に初期母集団 PK 解析を行い、第 3 相試験の用量選択の根拠として使用した（POH0727）。その後、第 3 相試験データ（EFC16293 試験、並びに、カットオフ日 2022 年 1 月 24 日までの EFC16295 試験及び LTS16294 試験）を用いてモデルを更新し、FVIII 活性変動の重要な決定因子（共変量）を更に特定し、母集団 PK 解析最終モデルを構築した。さらに、BIVV001 の推奨用法・用量の妥当性を裏付けるため、最終モデルによる前向き PK プロファイルのシミュレーションを実施した（POH0731）。

BIVV001 の小児用量選択の過程で maturation 関数を用いて評価したが、母集団 PK モデルには組み込まなかった。これは 2 歳未満の幼児におけるデータセットが限られていること、そして、治療用タンパク間でモデルに一貫性がなかったためである。年齢による ontogeny 関数が組み込まれた PBPK モデルは maturation 関数よりも頑健であったため、更に PBPK を用いた評価を行った。PBPK モデルは、年少被験者における BIVV001 の PK プロファイルに対する年齢による ontogeny 関数の影響を調べるために用いられ（PBM0083）、EFC16295 試験における小児の用量選択を更に裏付けるために使用した。

2.7.1 母集団 PK 解析 POH0727

2.7.1.1 目的

第 1/2a 相試験（242HA101 試験及び 242HA102 試験）において、OSC 法で測定した FVIII 活性を用いて、以下の目的で母集団 PK 解析を実施した。

- 重症血友病 A 患者における BIVV001 の PK を特徴づける母集団 PK モデルを開発する。
- 重症血友病 A 患者における BIVV001 の PK の変動要因として重要な内因性及び外因性因子（共変量）を明らかにする。
- 成人及び小児の第 3 相試験をサポートするために、BIVV001 の用法・用量の前向きシミュレーションのために開発したモデルを適用する。

CS 法で測定した FVIII 活性データを用いた母集団 PK 解析も実施したが、ここでは OSC 法に基づく結果のみを記載する。全ての母集団解析は Module 5.3.3.5 [POH0727]に詳細に示す。

2.7.1.2 方法

BIVV001 を単回 IV 投与（25 IU/kg 及び 65 IU/kg）又は週 1 回 4 週間反復 IV 投与（50 IU/kg 及び 65 IU/kg）した。NONMEM version 7.4.2 を用いて、最尤法による非線形混合効果モデリングを行った。モデル開発の各段階では、first-order conditional estimation with interaction（FOCE INTER）法を用いた。種々のコンパートメントモデルを検討し、その後、共変量を評価した。共変量の影響は、変数増加法及び変数減少法で評価した。共変量スクリーニングにおける CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V）に対する体重の影響は、アロメトリック指数を固定又は推定することで評価した。診断プロット、目的関数の最小値及びシュリンケージ評価は、モデル構築の指標及びモデル適格性の評価として使用した。

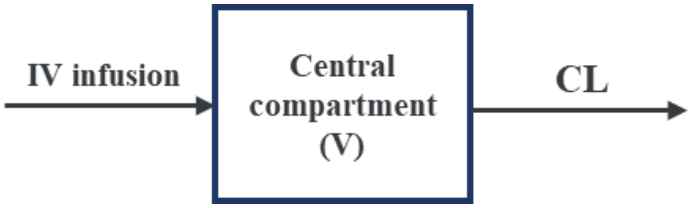
成人並びに青年（12 歳以上）及び 1 歳以上 12 歳未満の小児における BIVV001 の定期補充療法の用法・用量をサポートするため、体重範囲及び投与量（25～65 IU/kg）において、最終母集団 PK モデルによる多数のシミュレーションを実施した。小児のシミュレーションでは様々なアロメトリック指数を用いて感度分析を行い、小児の用量選択には CL 及び V に対するアロメトリック指数をそれぞれ 0.85 及び 1 とするシナリオを選択した(14)。

2.7.1.3 結果

242HA101 試験及び 242HA102 試験のデータを併合し、被験者 39 名から得られた 681 検体の OSC 法により測定した FVIII 活性データを解析した。

OSC 法の母集団 PK 最終モデルは、CL 及び V のべき乗に体重を、V のべき乗にヘマトクリットを含む 1－コンパートメントモデル（図 8）とした。さらに、CL 及び V に両者の相関を伴った個体間変動（IIV）として比例及び付加誤差を設定した。BIVV001 の母集団 PK 最終モデルには、CL 及び V に体重、V にヘマトクリットが共変量として組み込まれた（表 24）。共変量スクリーニングにおいて、VWF による CL 及び V への影響、ヘマトクリットによる CL への影響は統計学的に有意ではなかったため、最終モデルに組み込まなかった。

図 8 - One-compartment structural model



全体として、BIVV001 の母集団 PK 最終モデルで、242HA101 試験及び 242HA102 試験の併合された FVIII 活性データを適切に記述することが可能であった。

表 24 - POH0727: Parameter estimates for population PK model of BIVV001 with the OSC assay

Description	Estimate	95% CI
Clearance (dL/h)	0.434	[0.396, 0.476]
Volume central compartment (dL)	27.6	[26.0, 29.3]
Allometric exponent of body weight on clearance (unitless)	0.703	[0.416, 0.990]
Allometric exponent of body weight on volume central compartment (unitless)	0.513	[0.322, 0.704]
Exponent of hematocrit (fraction) on volume central	-0.568	[-0.974, -0.162]
IIV (Clearance) (%)	21.3	[15.1, 27.7]
Correlation IIV Clearance and Volume central (unitless)	0.741	[0.541, 0.942]
IIV (Volume central) (%)	15.1	[8.81, 21.5]
Proportional error (fraction)	0.152	[0.140, 0.164]
Additive error (IU/dL)	0.196	[0.115, 0.277]

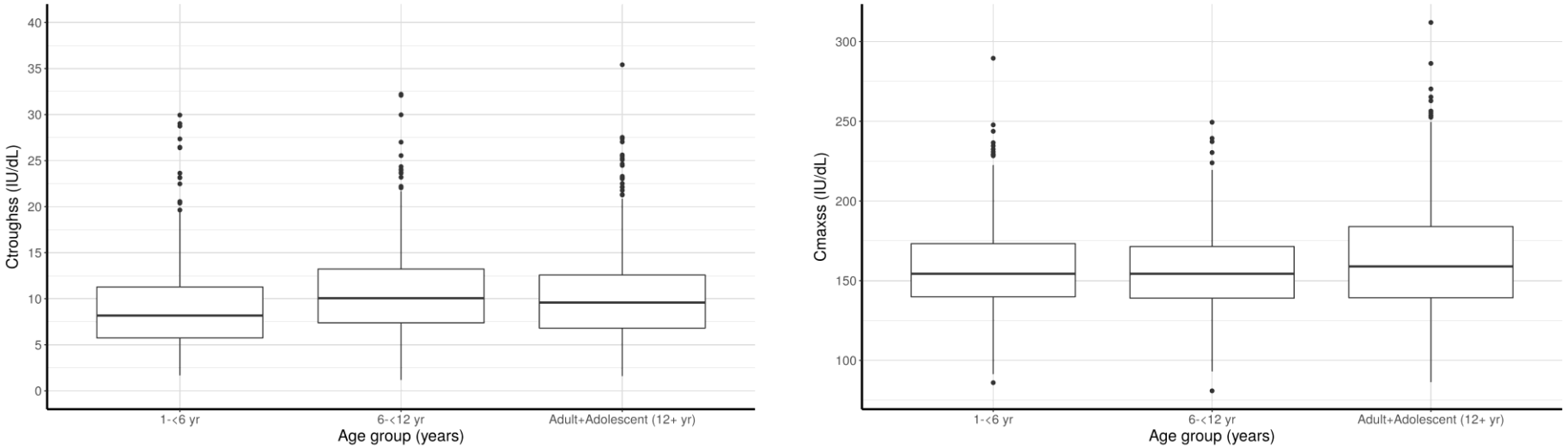
CI = confidence interval; IIV = interindividual variability; OSC = one-stage clotting; PK = Pharmacokinetic
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0727, BIVV001 PK modeling and simulations Table 7

2.7.1.4 第 3 相試験での用法・用量を裏付けるためのシミュレーション

2.7.1.4.1 成人及び 12 歳以上の青年

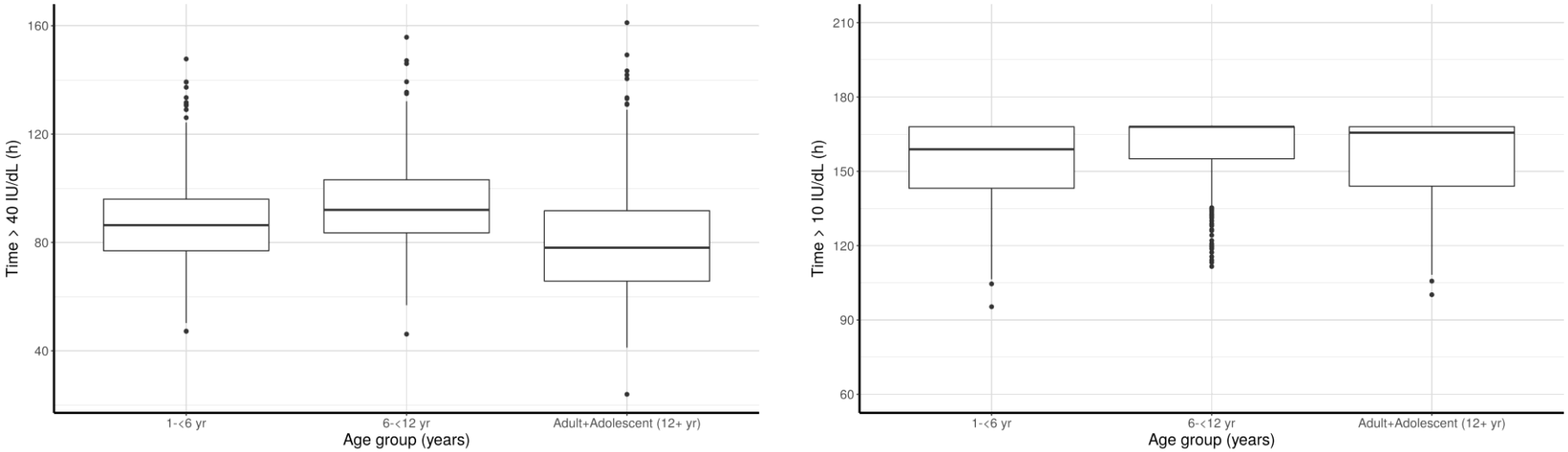
母集団 PK モデルによる予測では、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与したときに、平均活性が 40 IU/dL を超える時間は 3.3 日間であった。また、このモデルにより、C_{maxss} の母集団平均は 163 IU/dL、150 IU/dL を超える時間の中央値は 0.77 時間と予測された。C_{trough} の母集団平均は 10.3 IU/dL であった。母集団 PK モデルを用いてシミュレートした成人及び 12 歳以上の青年の定常状態における C_{max} 及び C_{trough} の分布を図 9 に示す。

図 9 - POH0727: Simulated steady state C_{trough} and C_{maxss} for each age group



Body weight allometric exponents assumed for simulation were 0.703 for CL and 0.5134 for V for Age ≥12 years, and 0.85 for CL and 1 for V for Age <12 years
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0727, Amendment NO. 1, Appendix 5.8 Figure 1 and Figure 2

図 10 - POH0727: Simulated steady state time >40 U/dL and time >10 U/dL for each age group



Body weight allometric exponents assumed for simulation were 0.703 for CL and 0.5134 for V for Age ≥12 years, and 0.85 for CL and 1 for V for Age <12 years
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0727, Amendment NO. 1, Appendix 5.8 Figure 3 and Figure 4

BIVV001 50 IU/kg 週 1 回を 4 回反復投与したときの FVIII 活性の平均値は 150 IU/dL に達しなかった（242HA102 試験 ）。50 IU/kg の投与量では、母集団 PK モデルによる予測では、定常状態における FVIII 活性が 150 IU/dL を超える時間の中央値は 0.77 時間であった（表 25）。

2.7.1.4.2 小児集団（12 歳未満）

成人のデータに基づいた母集団 PK モデルは、体重によるアロメトリック指数（CL：0.85、V：1）を用いて 12 歳未満の小児に外挿した(14)。過去の血友病臨床試験の体重範囲を用いて、6 歳以上 12 歳未満及び 1 歳以上 6 歳未満の年齢層について、小児における PK シミュレーションを実施した。

6 歳以上 12 歳未満に BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与したとき、OSC 法に基づく母集団 PK モデルによる予測では、40 IU/dL を超える期間は平均 3.9 日間であった。C_{maxss} 及び C_{trough} の母集団平均は、それぞれ 156 IU/dL 及び 10.8 IU/dL と予測された（表 25）。

1 歳以上 6 歳未満に BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与したとき、OSC 法に基づく母集団 PK モデルによる予測では、40 IU/dL を超える時間は平均 3.7 日間であった。C_{maxss} の集団の母集団平均は 157 IU/dL、C_{trough} の母集団平均は 8.99 IU/dL であった。図 9 に母集団 PK モデルを用いてシミュレートした小児集団（12 歳未満）の定常状態における C_{maxss} 及び C_{trough} の分布を示す。

以上をまとめると、BIVV001 50 IU/kg、週 1 回の定期補充療法は、FVIII 活性を正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）という高活性範囲で 4 日間維持し、C_{trough} の平均値は 8 ～11 IU/dL と予測された。さらに、週 1 回の投与スケジュールにより、標準治療と比較して、患者及びその家族の予防治療の負担を軽減することが期待された。

表 25 - POH0727: 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 50 IU/dL FVIII activity (h)
≥12 years	Mean (SD)	10.3 (4.87)	163 (34.6)	79.8 (20.4)	3.88 (6.38)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	9.59 (3.96; 19.3)	159 (112; 223)	78.1 (47.3; 115)	0.766 [0; 17.7]
6 to <12 years	Mean (SD)	10.8 (4.77)	156 (25.3)	93.5 (15.7)	1.78 (3.57)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	10.1 (4.31; 19.3)	154 (117, 196)	92.0 (69.1; 121)	0.105 (0. 9.01)
1 to <6 years	Mean (SD)	8.99 (4.49)	157 (27.8)	87.8 (15.4)	1.71 (3.37)
	Median (5th percentile; 95th percentile)	8.17 (3.49;17.2)	154 (115; 206)	86.4 (67.3; 116)	0.0721 (0; 8.6)

C_{maxss} = maximum FVIII activity at steady state; C_{trough} = trough FVIII activity; FVIII = coagulation factor VIII; SD = standard deviation.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0727, BIVV001 PK modeling and simulations Table 11, Table 16 and 5.3.3.5 POH0727, Amendment NO. 1, Appendix 5.8 Table 1

2.7.2 母集団 PK 解析 POH0731

母集団 PK 解析モデル（POH0731）は、242HA101 試験及び 242HA102 試験で開発した BIVV001 の FVIII 活性母集団 PK モデル（予備的な構造モデル）に、成人及び青年を対象の完了した第 3 相試験（EFC16293 試験）のデータ、12 歳未満の小児を対象とした進行中の第 3 相試験（EFC16295 試験）のデータ、並びに進行中の長期延長試験（LTS16294 試験）の手術を受けた 3 名（2 名は Arm A、1 名は Arm B）のデータを追加して、更新した。OSC 法で測定した FVIII 活性データを用いて母集団 PK 解析を実施した。

2.7.2.1 目的

解析の目的を以下に示す。

- 成人、青年及び小児の血友病 A 患者を対象とした臨床試験の併合データを用いて、BIVV001 の FVIII 活性の母集団 PK モデルを開発し、その妥当性を確認する。
- 母集団 PK モデルにおける共変量としての内因性及び外因性要因の影響を評価する。
- 母集団 PK モデルを用いて、定期補充療法、出血抑制及び周術期管理のための BIVV001 の用法・用量をシミュレートし、確認する。

解析については、Module 5.3.3.5 [POH0731]で詳しく記載する。

2.7.2.2 方法

母集団 PK 解析に含まれる試験の概要を表 26 に示す。

表 26 - POH0731: Description of clinical studies used in population PK analysis

Study	Phase	Design	Dosage	N	Duration
242HA101 (STUDYID=2)	1/2a	Single dose	25 IU/kg 65 IU/kg	6 9	Single IV dose
242HA102 (STUDYID=1)	1/2a	Multiple dose	50 IU/kg 65 IU/kg	10 14	IV dose once weekly for 4 weeks
EFC16293 (STUDYID=3)	3	Multiple dose	50 IU/kg	159	IV dose once weekly for up to 52 weeks or on demand for 26 weeks, then once weekly for up to 26 weeks
EFC16295 (STUDYID=4)	3	Multiple dose	50 IU/kg	61	IV dose once weekly for up to 52 weeks
LTS16294 (STUDYID=5)	3	Multiple dose	50 IU/kg	3[a]	IV dose once weekly for up to 52 weeks

IV = intravenous; PK = pharmacokinetic
Participants included in all studies were previously treated patients (PTPs) with hemophilia A.
a Three participants who underwent surgery in the LTS16294 study were included in the development of the population PK model. Out of these 3 participants, 2 were from Arm A and 1 was from Arm B.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0731 Table 1

母集団 PK モデルは、モデル推定に FOCE INTER 法を用いて NONMEM（version 7.4.1）で解析し、NONMEM の出力後処理とシミュレーションは R 統計ソフト（version 3.6.1）で実施した。

先に開発した 1－コンパートメント母集団 PK モデル（POH0727、図 8）に第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）のデータを加えて更新した。適合度（GOF）、視覚的事後予測性能評価（VPC）、全体的なモデル性能及びパーシモン原則に基づき、BIVV001 の IV 投与後 FVIII 活性を特徴づける構造モデルとして 1－コンパートメントモデルを選択した。FVIII 活性データを最もよく記述する基本モデルには、相関があると仮定した CL と V の IIV を含む 1－コンパートメントモデルであった。

1－コンパートメント構造モデルは、成人、青年及び小児の FVIII 活性データを、体重による CL と V への影響を考慮し、パワー関数とすることにより頑健に推定することができた。このモデルが、全試験データに渡って、FVIII 活性－時間プロファイルを合理的に記述するかについて評価した。

共変量スクリーニングは、CL と V に対する体重の影響を既に含むモデルに対して、段階的変数増加法（$p<0.01$）及び変数減少法（$p<0.001$）を用いて実施した。共変量は、VWF、ヘマトクリット、人種（白人、アジア人）、血液型（A、B、O）、HCV 及び HIV について検討した。最終的な共変量モデルは、GOF、VPC、ブートストラップ及びモデル全体の性能より評価した。

シミュレーション方法

母集団 PK 最終モデルを用いて仮想集団（表 27）でのシミュレーションを行い、以下に示すように、定期補充療法、出血時補充療法及び周術期管理における用法・用量設定について検討した。各年齢層の仮想集団を表 27 に示す。各年齢層について、仮想集団の体重分布は、臨床試験で観察されたベースラインの体重分布と同様であった。

表 27 - POH0731: Descriptive statistics of body weight (kg) from the virtual population and comparison to observed baseline body weight (kg) distribution

Age group	Population	Source[a]	N	Mean (SD) (kg)	Median (5^{th} percentile - 95^{th} percentile) (kg)
≥12 years (adults and adolescents)	EFC16293	EFC16293	159	78.5 (19.1)	78.0 (48.7-114)
	Virtual	TDR16219, TDU16220, EFC16293	1000	79.3 (19.8)	80.3 (46.6-112)
6 to <12 years (older children)	EFC16295	EFC16295	36	35.8 (12.9)	32.9 (20.0-58.1)
	Virtual	NHANES (15)	1000	35.0 (13.4)	31.8 (20.9-61.3)
1 to <6 years (younger children)	EFC16295	EFC16295	31	17.6 (3.25)	18.0 (12.6-22.4)
	Virtual	NHANES (15)	1000	16.1 (4.50)	15.5 (10.2-23.8)

SD = standard deviation.
a Source refers to the source of baseline body weights
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0731 Table 24

定期補充療法については、50 IU/kg 週 1 回投与時のシミュレーションを行い、各年齢層における定常状態での FVIII 活性曝露パラメータ（C_{trough}、C_{maxss}、40 IU/dL を超える時間及び 150 IU/dL を超える時間）の分布を推定した。FVIII 活性の曝露パラメータは、BIVV001 の定期補充療法として週 1 回 50 IU/kg の適切性を裏付けるために使用した。

周術期管理（大手術及び小手術）及び出血エピソード（大出血及び小出血）における投与方法については、第 3 相試験で推奨された用法・用量のうち、世界血友病連盟（WFH）ガイダンスを満たす最小限の用法・用量を確認するためのシミュレーションを実施した。これらのシミュレーションは、患者が出血治療のために最近 FVIII を補充していない出血時補充療法であると仮定して実施した。これは、定期補充療法を受けている患者を考慮したシミュレーションでは FVIII 活性がより高くなるため、より確実なシナリオとなる。

2.7.2.3 結果

母集団 PK モデルの開発には、全ての第 1/2a 相試験及び第 3 相試験の、重症血友病 A の成人、青年、小児 260 名から得られた 3054 検体の FVIII 活性データを含めた。

成人、青年及び小児被験者における BIVV001 の IV 投与後の FVIII 活性データは、線形消失の 1-コンパートメントモデルにより合理的に特徴づけられた。成人、青年及び小児の FVIII 活性を用いて母集団 PK モデルを構築したため、体重増加が PK パラメータに及ぼす影響を考慮し、CL 及び V のべき

乗関数を用いて構造モデルに組み込んだ。共変量スクリーニングの結果、アジア系人種は最終的な母集団 PK モデルにおいて、CL に対して統計的に有意な共変量として推定された。

最終母集団 PK モデルによるパラメータ推定値を表 28 に要約する。体重 78.3 kg の典型的な患者では、BIVV001 の体重補正した CL 及び V はそれぞれ 0.553 mL/h/kg 及び 38.6 mL/kg となり、半減期は 48.4 時間となった。

表 28 - POH0731: Parameter estimates of the final population PK model

Parameter	Estimate	RSE (%)	95% CI[a]
Typical value of CL (θ_1, dL/h)	0.433	1.43	[0.421 ; 0.445]
Typical value of V (θ_2, dL)	30.2	1.04	[29.6 ; 30.8]
Power coefficient of body weight on CL	0.677	3.91	[0.614 ; 0.724]
Power coefficient of body weight on V	0.791	3.15	[0.744 ; 0.839]
Proportional coefficient of Asian on CL	0.896	2.56	[0.851 ; 0.941]
Interindividual variability			
Parameter	**Estimate (%CV)**	**RSE (%)**	**95% CI (% shrinkage)**
CL	0.0354 (19.0)	14.5	[0.0268 ; 0.0491] (6.07)
V	0.0209 (14.6)	14.5	[0.0151 ; 0.0268] (12.6)
Corr-CL-V	0.0148	21.6	[0.00905 ; 0.0214]
Residual variability			
Parameter	**Estimate**	**RSE (%)**	**95% CI[a]**
Proportional term	0.182	5.70	[0.163 ; 0.199]
Additive term (IU/dL)	0.837	39.4	[0.455; 1.42]

CI = confidence interval; CL = clearance from central compartment; **%**CV: coefficient of variation; RSE **(%)** = percentage of relative standard error (100% • SE / Estimate); V = volume of central compartment; θ = population estimate of PK parameter.

a 95% CI computed using bootstrap
Source: 5.3.3.5 POH0731 Table 12 and Table 13

母集団 PK 最終モデルでは、BIVV001 の FVIII 活性（C_{trough}、C_{maxss}、40 IU/dL を超える時間）は体重増加とともに増加し、アジア人では非アジア人と比較して高かった。FVIII 活性曝露パラメータに対する体重及びアジア人種の影響については、それぞれ 3.2.1 項及び 3.2.2 項に記載する。

2.7.2.4 推奨用法・用量を裏付けるために実施したシミュレーション

2.7.2.4.1 定期補充療法の用法・用量のシミュレーション

シミュレーション結果を表 29 に示す。

成人及び青年患者に週 1 回 50 IU/kg を投与したときの定常状態をシミュレートした結果は、FVIII 活性が 40 IU/dL を超える時間の平均値は 89.3 時間（3.7 日）、C_{trough} の平均値は 13.5 IU/dL であった。

BIVV001 の 50 IU/kg 週 1 回投与では、3～4 日間、正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）で FVIII 活性が高く維持され、大部分の患者では週 1 回の投与間隔終了時で 10 IU/dL を超えた。

C_{maxss} の平均値は 143 IU/dL で、34.4%の患者では C_{maxss} が 150 IU/dL を超えた。これらの患者では、FVIII 活性が 150 IU/dL を超える時間の中央値は 6 時間（1 週間の投与間隔の 4%未満）だった。

12 歳未満の小児について定常状態の FVIII 活性をシミュレートした結果、6 歳以上 12 歳未満では、FVIII 活性が 40 IU/dL を超える時間の平均値は 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、FVIII 活性が 40 IU/dL を超える時間の平均値は 53 時間（2.2 日）、C_{trough} の平均値は 6.01 IU/dL であった。

このように、12 歳未満の小児の大部分では、50 IU/kg 週 1 回の用法・用量は、週 1 回の投与間隔の 2～3 日間で 40 IU/dL を超える FVIII 活性及び 5 IU/dL 超える C_{trough} を示した。

定常状態での FVIII C_{max} を見ると、12 歳未満の小児で FVIII 活性が 150 IU/dL を超えたのはごく僅かな時間であつた。

- 6 歳以上 12 歳未満では、C_{maxss} の平均値は 117 IU/dL で、C_{maxss} が 150 IU/dL を超えたのは被験者全体の 5.2%であった。これらの被験者の FVIII 活性が 150 IU/dL を超える時間の中央値は 4 時間（1 週間の投与間隔の 2.4%未満）であった。
- 6 歳未満では、C_{maxss} の平均値は 98.5 IU/dL で、C_{maxss} が 150 IU/dL を超えたのは被験者全体の 0.2%であった。これらの被験者の FVIII 活性が 150 IU/dL を超える時間の中央値は 4 時間（1 週間の投与間隔の 2.4%未満）であった。

12 歳未満の小児は、50 IU/kg の用量において、12 歳以上の被験者と比較して C_{maxss} が低かった。

表 29 - 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)

2.7.2.4.2 周術期管理における用法・用量のシミュレーション

2.7.2.4.2.1 大手術

WFH のガイダンス（7.12 項 CFC 交換における実践パターン）(3)に記載によれば、血友病 A 患者の大手術では、一般に、術前の FVIII C_{max} は 80～100 IU/dL、術後の FVIII C_{max} は術後 3 日までは 60～80 IU/dL、その後は術後 6 日まで 40～60 IU/dL、術後 14 日まで 30～50 IU/dL とすることが望ましいとされている。したがって、本シミュレーションの目的は、第 3 相試験で使用された用法・用量のうち、大多数の被験者に対し、この WFH ガイダンスを満たすために最小限必要な用法・用量を確認することであった。

2 つの投与方法について、全年齢層の仮想集団における FVIII 活性の経時的プロファイルのシミュレーションを図 11 及び図 12 に示す。

図 11 には、術前に 50 IU/kg を投与し、その後 3 日おきに 30 IU/kg を Day 13 まで投与する場合の結果を示す。

- 6 歳以上の患者の 95%超、1 歳以上 6 歳未満の患者の 80%超で、術前（Day 1）の C_{max} が 80 IU/dL 以上と予測された。
- 全患者の 95%超で、術後 Day 4 から Day 14 の間に C_{maxss} が 60 IU/dL を超えると予測された。

同様に、図 12 には、術前に 50 IU/kg を投与し、その後 3 日おきに 50 IU/kg を Day 13 までは投与し、Day 15 から通常の出血時補充療法を再開する場合の結果を示す。

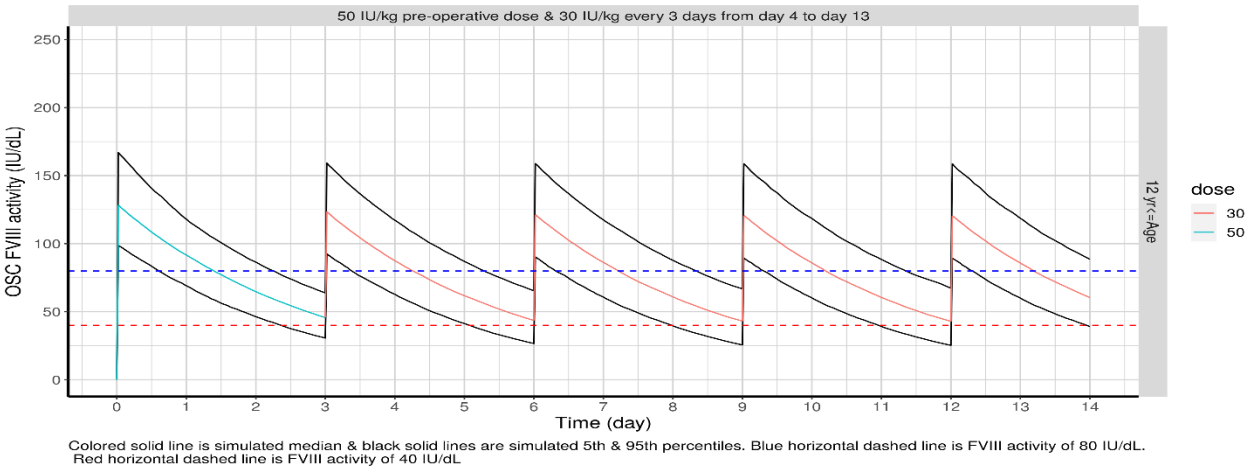
- 6 歳以上の患者の 95%超、1 歳以上 6 歳未満の患者の 80%超で、術前（Day 1）の C_{max} が 80 IU/dL 以上と予測された。
- 全患者の 95%超で、術後 Day 4 から Day 14 の間に C_{maxss} が 90 IU/dL を超えると予測された。

したがって、術前に 50 IU/kg を投与し、その後 3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与することにより、大手術の管理に関する WFH ガイダンスに従った望ましい FVIII 活性をもたらすより確実な用法・用量として使用することができる。

さらに、大手術の管理には、Module 2.7.3 に記載される臨床試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）で実施された他の用法・用量（例えば、術前に 50 IU/kg 投与、術後に 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2 日又は 3 日ごとに追加投与）も個々に検討可能と考えられる。このような用法・用量の例を Module 5.3.3.5 POH0731 [Figure 25]に示す。

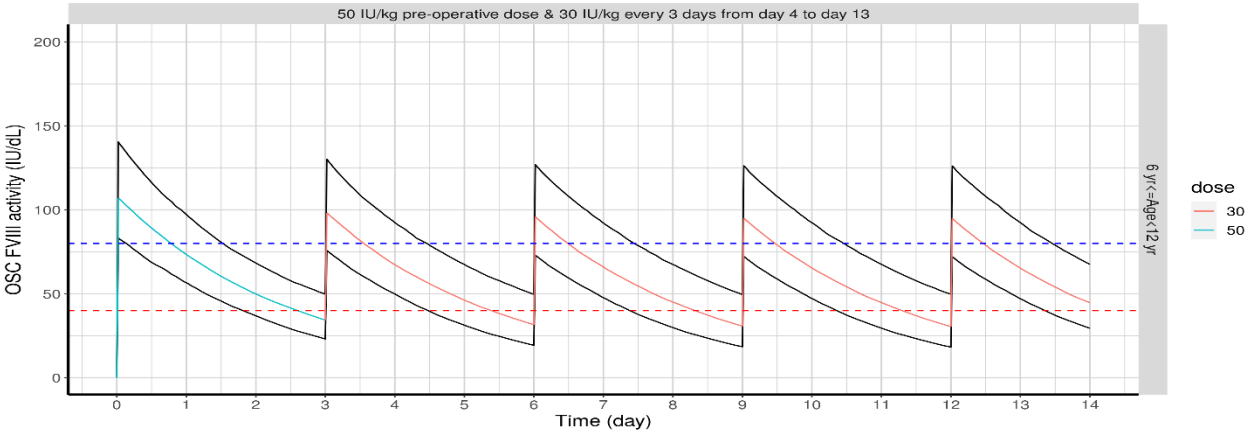
図 11 - POH0731: Population simulated FVIII activity for 50 IU/kg pre-operative dose on Day 1 and 30 IU/kg every 3 days from Day 4 to Day 13 for perioperative management of bleeds (major surgery)

Adult/adolescent population (≥12 years)

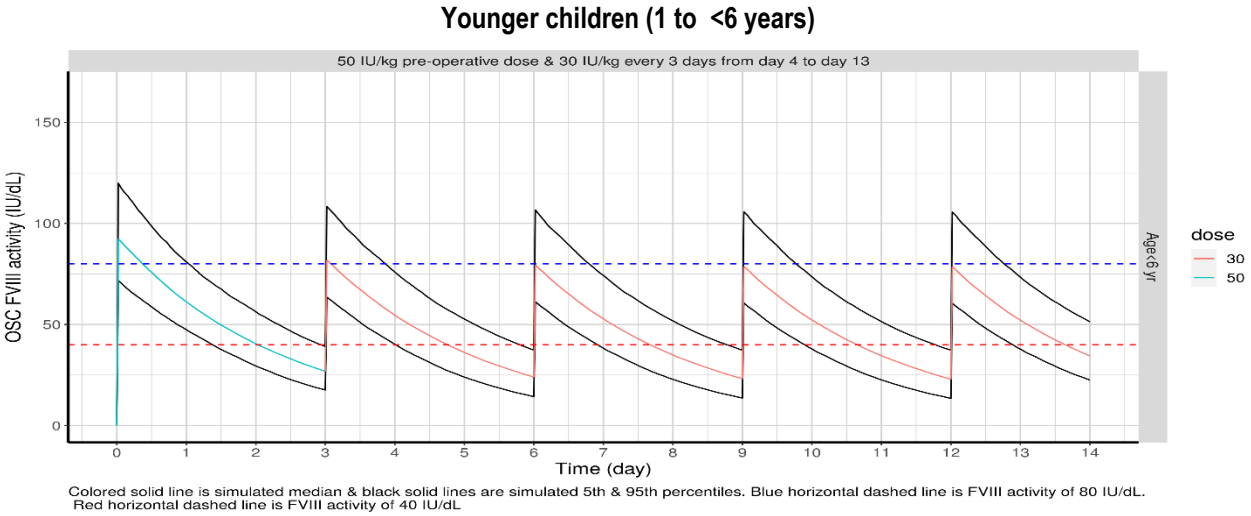


Colored solid line is simulated median & black solid lines are simulated 5th & 95th percentiles. Blue horizontal dashed line is FVIII activity of 80 IU/dL. Red horizontal dashed line is FVIII activity of 40 IU/dL

Older children (6 to <12 years)

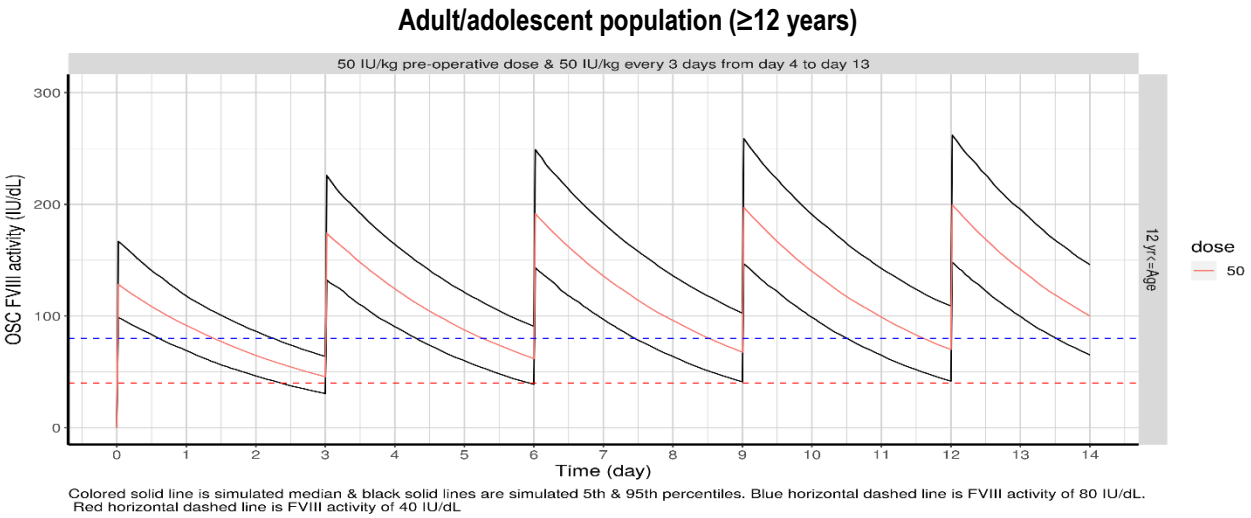


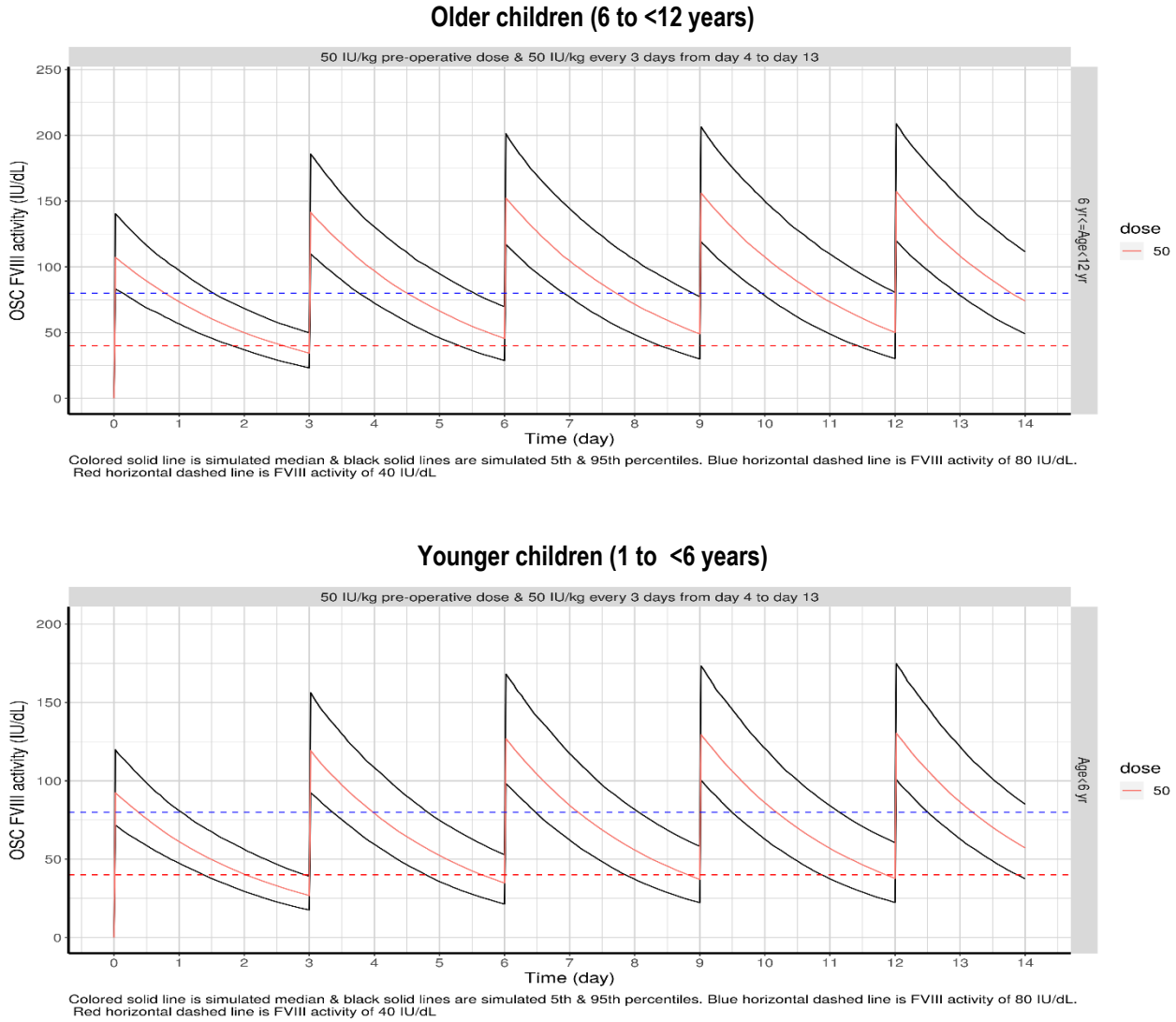
Colored solid line is simulated median & black solid lines are simulated 5th & 95th percentiles. Blue horizontal dashed line is FVIII activity of 80 IU/dL. Red horizontal dashed line is FVIII activity of 40 IU/dL



Source: 5.3.3.5 POH0731 Figure 23

図 12 - POH0731: Population simulated FVIII activity for 50 IU/kg pre-operative dose on Day 1 and 50 IU/kg every 3 days from Day 4 to Day 13 for perioperative management of bleeds (major surgery)





Source: 5.3.3.5 POH0731 Figure 24

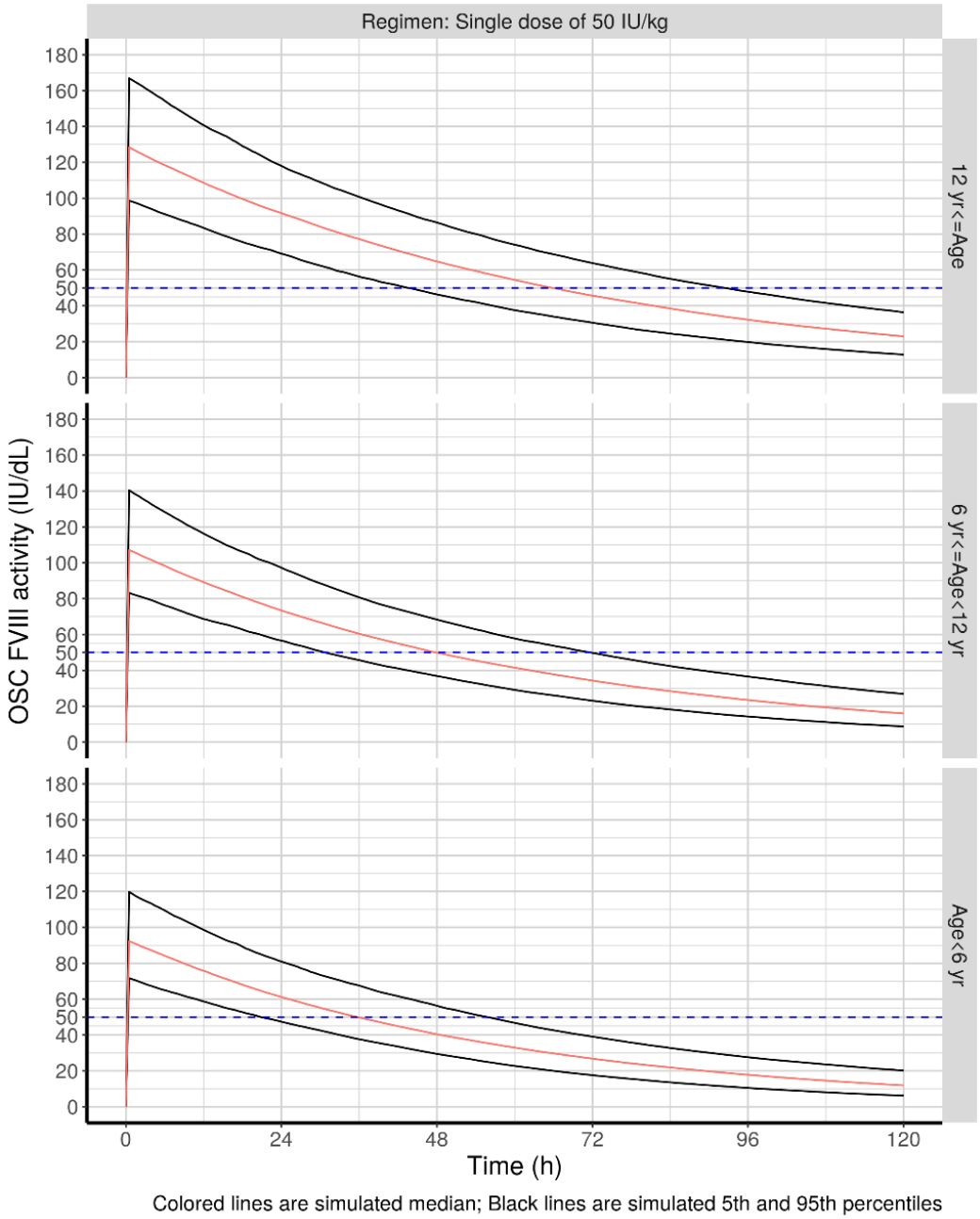
2.7.2.4.2.2 小手術

WFH のガイダンス（7.12 項 CFC 交換における実践パターン）(3)の記載によれば、血友病 A 患者の小手術では、一般に術前の FVIII C_{max} が 50～80 IU/dL、術後 1～5 日の FVIII C_{max} が 30～80 IU/dL にすることが望ましいとされている。したがって、今回のシミュレーションの目的は、大多数の被験者に対してこの WFH ガイダンスを満たすために最小限必要な用法・用量を確認することであった。

BIVV001 を 50 IU/kg で単回投与したときの仮想集団における年齢層別の FVIII 活性の経時的プロファイルのシミュレーションを図 13 に示す。

その結果、50 IU/kg の単回投与により、年齢層を問わず 95%超の患者で術前に望ましい FVIII C_{max}（50 IU/dL 超）を達成できることが示された。

図 13 - POH0731: Population simulated FVIII activity for single BIVV001 dose of 50 IU/kg for perioperative management of bleeds (minor surgery)



Blue dashed line: 50 IU/dL (minimum desired pre-operative peak FVIII activity level according to World Federation of Hemophilia guidance)
Source: 5.3.3.5 POH0731 Figure 26

2.7.2.4.3 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用法・用量のシミュレーション

2.7.2.4.3.1 大出血エピソード

WFH ガイダンス（7.12 項 CFC 交換における実践パターン）(3)の記載では、血友病 A 患者における神経血管損傷や大量出血を伴う腸腰筋や深筋などの大出血イベントに対しては、通常、治療開始 2 日間で FVIII C_{max} を 80～100 IU/dL、その後の維持治療 3 日間で FVIII C_{max} を 30～60 IU/dL とすることが望ましいとされている。そこで、第 3 相試験で用いられた用法・用量のうち、大多数の患者に対してこの WFH ガイダンスを満たすために最低限必要な用法・用量を確認することを目的とした。

大出血当日に 50 IU/kg 投与し、3 日後に 30 IU/kg 又は 50 IU/kg 投与する用法・用量を仮想集団でシミュレーションを実施し、年齢層別のシミュレーション結果を図 11 及び図 12（5 日間まで参照）に示し、2.7.2.4.2.1 項で考察した。

シミュレーションによると、大出血の日に 50 IU/kg を投与し、3 日後に 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与することは、大出血の管理に関する WFH ガイダンスに従って望ましい FVIII 活性をもたらすためのより確実な用法・用量として使用できると考えられる。

さらに、Module 2.7.3 に記載され、臨床試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）で実施された他の用法・用量（例えば、大出血当日の 50 IU/kg 投与後 2、3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与）も個々に検討可能と考えられる。

2.7.2.4.3.2 軽度又は中等度の出血エピソード

WFH ガイダンス（7.12 項 CFC 交換における実践パターン）(3)に記載されているように、血友病 A 患者における合併症のない関節出血などの軽度又は中等度の出血イベントに対しては、通常、FVIII C_{max} を 40～60 IU/dL にすることが望ましく、治療期間は 1～2 日間が推奨されている。そこで、大多数の被験者に対して、この WFH ガイダンスを満たすために最低減限必要な用法・用量を確認することを目的とした。

BIVV001 を 50 IU/kg で単回投与したときの仮想集団における FVIII 活性のシミュレーション分布を図 13 に示す。

BIVV001 のシミュレーションでは、図 13 に示すように、50 IU/kg の単回投与により、各年齢層の患者の 95%超で望ましい FVIII C_{max}（40 IU/dL 超）が得られることが確認された。以上のように、軽度又は中等度の出血を治療する場合、WFH ガイダンスに基づき、50 IU/kg の単回投与で望ましい FVIII 活性が得られることが示された。

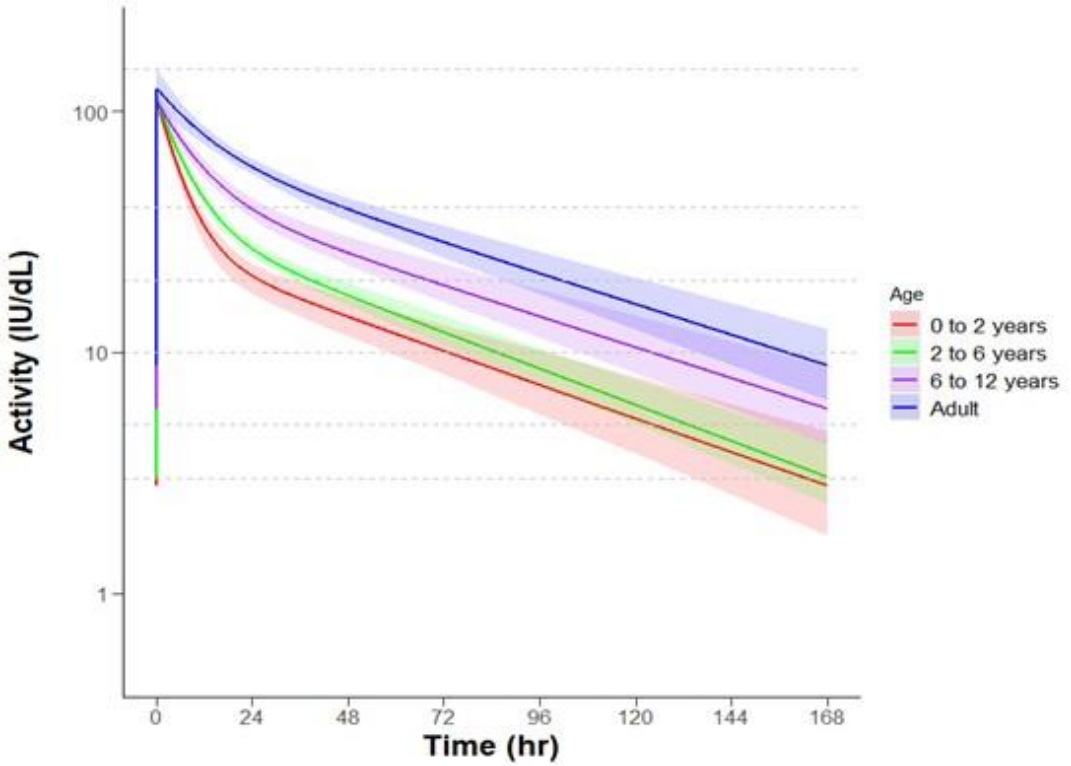
2.7.3 PBPK 解析 PBM0083

PBPK 解析を、特に年少小児の FVIII 活性予測に適用した。この解析では、BIVV001 の分布と CL のメカニズムを PBPK モデルに組み込み、そして、ontogeny 関数を用いて成人から小児への外挿を行った。BIVV001 の PBPK モデルを構築するために必要な分布と CL のパラメータは限られている。そこ

で、まず Simcyp シミュレーターv18 又は v19 を用いて Eloctate の PBPK モデルを構築した。このモデルは、Eloctate の成人及び小児の実測データによって検証され、その後 BIVV001 に適合させた。最終 PBPK モデル（Module 5.3.3.5 [PBM0083]）を用いて、0 歳以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の小児集団について、PK プロファイルをシミュレートした。

BIVV001 のシミュレーション PK 結果は、実測データ（242HA101 試験及び 242HA102 試験）と一致した。50 IU/kg を週 1 回 IV 投与したとき、BIVV001 の C_{trough} は 0 歳以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 2.64 IU/dL、2.97 IU/dL 及び 5.63 IU/dL、C_{avg} はそれぞれ 13.4 IU/dL、16.1 IU/dL 及び 22.9 IU/dL と予測された。C_{maxss} は、年齢層に関係なく同程度であった（図 14）。これらの値は、母集団 PK 解析による予測値よりも低値であった。しかし、Fc 融合タンパク質の生理学的プロセスにおける ontogeny 関数の影響に関する知見は限られているため、これらの PBPK 予測は慎重に取り扱う必要があり、したがって用量選択のための補足的な情報として使用された。

図 14 - PBM0083: PBPK model simulated PK profiles of BIVV001 at steady state on 50 IU/kg once-weekly regimen



Note: PBPK model predicted PK profile by specific age groups and doses. The simulated PK profiles reflects the FVIII activity measured by chromogenic assay. Solid lines represent mean response; shaded regions represent 90% prediction intervals; horizontal dashed lines (from the top) represent concentrations of 150 IU/dL, 40 IU/dL, 20 IU/dL, 10 IU/dL, 5 IU/dL and 3 IU/dL.
Source: 5.3.3.5 PBM0083 Figure 13

2.8 PD

PD 評価を目的とした試験は実施していない。BIVV001 の母集団 PK／PD 解析（POH0989）には、第 3 相 EFC16293 試験の出血イベントデータを使用した（PK とは FVIII 活性、PD とは出血イベントを意味する）。加えて、本申請では、Eloctate の申請で提出した臨床試験（998HA101 試験、997HA301 試験［A-LONG］、8HA01EXT 試験［ASPIRE］）の Eloctate の出血イベントデータを補足的な母集団 PK／PD 解析（POH0886）として使用した。

2.8.1 母集団 PK／PD 解析 POH0989 (BIVV001)

2.8.1.1 目的

BIVV001 について、RTTE モデルを用いて FVIII 活性と出血イベントとの関係を評価する母集団 PK／PD 解析を実施した。解析の目的は以下のとおりであった。

- 血友病 A の成人及び青年患者を対象とした EFC16293 試験のデータを用いて、BIVV001 投与時の出血イベントの RTTE モデルを構築する。
- 出血イベントに対する共変量として選択された内因性要因及び外因性要因の影響を評価する。
- RTTE モデルを用いて、出血イベントと OSC 法に基づく FVIII 活性の関係をシミュレートし、評価する。

解析の詳細は Module 5.3.3.5 [POH0989]に記載する。

2.8.1.2 方法

出血イベントは曝露と時間に依存する事象であるため、RTTE モデルを用いた。成人及び青年を対象とした EFC16293 試験において、BIVV001 投与後に得られた出血イベントのデータを用いて解析した。

解析には NONMEM version 7.4.4 以降を使用し、データ集計、グラフ化及びシミュレーションは R（version 3.5.3 以降）を使用した。RTTE モデルを用いて、BIVV001 を定期補充投与又は出血時投与したときのベースハザード及びベースハザードに対する FVIII 活性の影響を明らかにした。共変量スクリーニングでは、最初の定期補充治療開始時の年齢、治療法（出血時補充療法又は定期補充療法）、ベースライン時の血友病関節健康スコア、標的関節数を共変量として検証した。共変量モデルは段階的共変量モデリング（SCM）を用い、変数増加法は $p<0.05$、変数減少法は $p<0.01$ でモデルを構築した。

ベースハザード、ベースハザードに対する FVIII 活性の効果及びベースハザードに影響を及ぼす共変量が特定された時点で、そのモデルを最終 RTTE モデルとした。最終 RTTE モデルは、両治療群（出血時補充療法及び定期補充療法）の多発イベントの実測データを記述する Kaplan-Meier（K-M）VPC、パラメータ推定値の精度、推定における共分散ステップの収束性を評価した。

表 27 に示す成人及び青年（12 歳以上）1000 名の仮想集団において、最終 RTTE モデルにより ABR のシミュレーションを実施した。また、最終 RTTE モデルを用いて仮想集団の各患者に BIVV001 を週

1 回 50 IU/kg で 1 年間（52 週間）投与したときのシミュレーションも実施した。仮想集団の各患者の 1 年間の経時的な出血イベントの予測値を用いて、個々の ABR を算出した。

また、体重 78.3 kg の典型的な患者を対象に、BIVV001 の様々な用法・用量について、最終 RTTE モデルによるシミュレーションを行い、1 年（52 週）以内に最初の出血が起こる確率を予測した。各用法・用量について、最終 RTTE モデルのパラメータの不確実性を考慮し、重点リサンプリング（SIR）法を用いてシミュレーションを行った。各用法・用量について、1 年以内に最初の出血が起こる確率について不確実性を考慮して計算した。

2.8.1.3 結果

EFC16293 試験の全 159 名のデータが RTTE データセットに含まれ、133 名が BIVV001 定期補充療法を行い、26 名が BIVV001 出血時補充療法を行ったが、出血時補充療法を行った 26 名は 6 か月目に BIVV001 定期補充療法に切り替えた。BIVV001 の投与開始後に被験者が経験した治療を要した出血エピソード（以下、出血イベント）についても RTTE モデリングデータセットに含めた。RTTE データセット全体では、361 回の治療を要した出血が含まれており、70.1%が自然発生イベント、29.9%が外傷性イベントであった。出血部位の内訳は、関節部 79.5%、非関節部 20.5%であった。

最終 RTTE モデルでは、出血イベントのベースハザードは Weibull 関数で特徴づけられ、ベースハザードの定数（λ）とベースハザードの形状パラメータ（γ）はそれぞれ 0.00247 h^{-1} 及び 1.02 と算出された（以下の式 2 参照）。FVIII 活性の影響は、ベースハザードに加えられる主要な要因（統計的に有意）として同定された。FVIII 活性のベースハザードに対する効果は、FVIII 活性のパワー効果を考慮した比例ハザードモデルによって特徴づけられた。FVIII 効果の定数（β）及び FVIII 効果の形状パラメータ（α）は、それぞれ−1.73 $(IU/dL)^{-1}$ 及び 0.247 と推定された。

共変量スクリーニングでは、用法・用量（出血時補充療法又は定期補充療法）がλに影響を及ぼす統計的に有意な唯一の共変量として同定され、出血時補充療法では定期補充療法に比べ 2.21 倍高いことが明らかとなった。これは、出血時補充療法のハザードは定期補充療法の 9.12 倍であったこと（ハザード比［HR］＝ $e^{2.21}$ ＝ 9.12）を意味している。ベースハザードの IIV（%CV）は 114%と推定された。最終 RTTE モデルの全てのパラメータは、RSE（%）36%以下と、許容できる精度で推定された。

最終 RTTE モデルのパラメータを用いた時間 0 からの瞬間的ハザードは、以下の式 1 及び式 2 で示される。ここで、t は時間単位、C_{pred}（t）は時間 t における予測 FVIII 活性、ARM は被験者が出血時補充療法の治療を受けていれば 1、定期補充療法の治療を受けていれば 0 とする。

Equation 1: $h(t) = (\lambda\gamma)(\lambda t)^{\gamma-1}(e^{On-demand-effect \bullet ARM + \beta \bullet C_{pred}^{\alpha}(t)})$

Equation 2: $h(t) = (0.00247 \bullet 1.02) \bullet ((0.00247 \bullet t)^{0.02}) \bullet e^{2.21 \bullet ARM - 1.73 \bullet C_{pred}^{0.247}(t)}$

最終 RTTE モデルのパラメータ推定値を表 30 に示す。

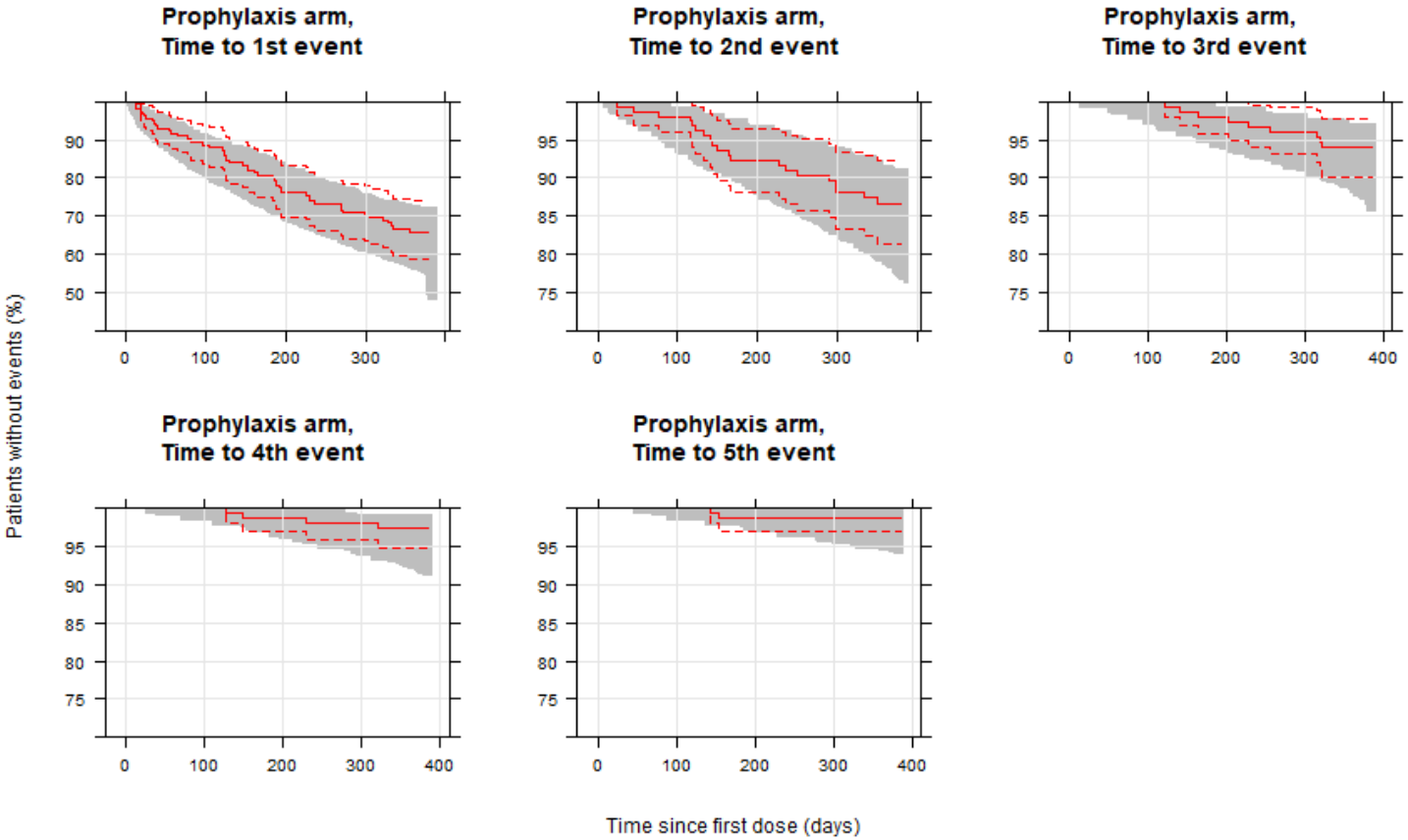
表 30 - POH0989: Parameter estimates of the final RTTE model

Parameter	Unit	Value	RSE (%)	SHR (%)
Constant of the base hazard (λ)	$Hour^{-1}$	0.00247	36	-
Shape parameter of the base hazard (γ)	-	1.02	6	-
Constant of the FVIII effect (β)	$(IU/dL)^{-1}$	$^{-}$1.73	15	-
Shape parameter of the FVIII effect (α)	-	0.247	11	-
On-demand arm effect on the base hazard	-	2.21	14	-
IIV Base hazard	%CV	114	13	33

%CV = coefficient of variation; IIV = interindividual variability; RSE = relative standard error from NONMEM; SHR = shrinkage on standard deviation scale.
Source: 5.3.3.5 POH0989 Table 11

出血のリスクを有する被験者の割合の K-M VPC を観察された K-M 曲線に重ねて図 15 に示す。最終 RTTE モデルは、定期補充療法群における出血イベント 5 回までの観測データを合理的に記述できることが示された。

図 15 - POH0989: Final RTTE model VPC overlaid on observed Kaplan-Meier curve for prophylaxis arm



The solid and dashed red lines represent the Kaplan-Meier estimate and 95% confidence interval, based on observed data; the shaded areas represent the 95% prediction interval of the Kaplan-Meier estimate, based on simulated datasets.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0989 Figure 10

最終 RTTE モデルでは、出血時補充療法と定期補充療法の HR は 9.12 と推定され、これは、出血時補充療法は定期補充療法に比べ出血イベントが起こりやすいという予想及び EFC16293 試験における出血時補充療法と定期補充療法の ABR 差の観察結果と一致している（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.2]）。

最終 RTTE モデルを用いて、BIVV001 定期補充療法における投与 1 年間の出血イベントを仮想集団でシミュレートした結果、ABR の平均値（標準偏差［SD］）は 0.71（1.50）、中央値（第 1 四分位数～3 四分位数［Q1～Q3］）は 0（0～1）であり、EFC16293 試験の Arm A で観察された ABR の平均値（SD）は 0.71（1.43）、中央値（Q1～Q3）は 0（0～1.04）と同程度であった。出血が 0 回の患者割合は、EFC16293 試験の Arm A で観察された割合が 64.7%であったのに対して、予測された割合は 64.1%であった。シミュレーションと実際に観察された ABR 及び出血が 0 回の患者割合の類似性から、最終 RTTE モデルが、BIVV001 の 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法を行う集団における 1 年間の出血イベントを経時的に予測することが可能であったことが明らかとなった。

体重 78.3 kg の重症血友病 A の典型的な患者において、BIVV001 による治療開始の 1 年以内に最初の出血が起こる確率をシミュレートした結果、次のように予測された（表 31）。

- BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の定期補充療法での 1 年以内に最初の出血が起こる確率は 29%（95%信頼区間［CI］：17%～50%）で、これは概して低リスクとみなされる。
- 定常状態で FVIII 活性が 10.8～16.1 IU/dL の間で一定に維持する仮想的な BIVV001 持続点滴投与では、1 年以内に最初の出血が起こる確率は 64.0%～52.0%であった。

これらの結果から、FVIII 活性の平均値が正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）で最大 4 日間持続し、週 1 回の投与間隔終了時でも 10 IU/dL を超える BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与は、FVIII 活性を 10.8 IU/dL で一定に維持する BIVV001 の持続点滴投与と比較して、1 年以内に最初の出血が起こる確率は 35%低いことが明らかとなった。このことから、重症血友病 A 患者における FVIII 活性の正常化が臨床的に重要であることを裏付けられた。

表 31 - POH0989: Probability of first bleed in 1 year for selected BIVV001 dosing regimens

Regimen	Steady state FVIII C_{trough} (IU/dL)	Time >10 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Time >40 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Probability (%) of first bleed in 1 year (95% CI)
50 IU/kg once weekly	12.8	100	52.6	29.0 (17.0-50.0)
10 IU/kg continuous[a]	10.8	97.9	0	64.0 (44.0-84.0)
12 IU/kg continuous[a]	12.9	98.8	0	58.0 (40.0-80.0)
15 IU/kg continuous[a]	16.1	99.2	0	52.0 (35.0-74.0)

FVIII = coagulation factor VIII; CI = confidence interval.

a Hypothetical continuous infusion regimen, where the dose is infused over 1 week, eg, for 10 IU/kg continuous infusion, for 78.3 kg patient, 783 IU are infused over 1 week & continued for 52 weeks. For continuous infusion regimens, the steady state FVIII C_{trough} is stable FVIII activity at steady state.

Source: 5.3.3.5 POH0989 Table 14

これらの結果から、FVIII 活性を高く維持する BIVV001 週 1 回 50 IU/kg の用法・用量は、投与間隔の期間を通じて FVIII 活性を 10 IU/dL 付近に安定に保つ用法・用量に比べて、1 年間の出血リスクを大幅に低下させると予測される。

2.8.2 母集団 PK／PD 解析 POH0886 （Eloctate）

POH0886 試験において、Eloctate についても、成人及び青年を対象とした Eloctate の第 1/2 相試験及び第 3 相試験の FVIII 活性及び出血イベントデータを用いて、同様の RTTE モデリングを実施した。

2.8.2.1 目的

本解析の主な目的は以下のとおりであった。

- Eloctate のデータを基に、成人及び青年の治療歴のある患者における FVIII 活性と重症血友病 A の出血ハザードの RTTE モデルを構築すること。
- 開発したモデルを用いて、FVIII 活性と出血ハザードとの関係を評価し、より良い臨床アウトカムを達成する可能性のある投与スケジュールを明らかにすること。

解析については、Module 5.3.3.5 [POH0886]で詳述する。

2.8.2.2 方法

Eloctate の定期補充投与中に得られた PK 及び出血に関する併合データは、3 つの臨床試験（998HA101、997HA301［A-LONG］及び 8HA01EXT 試験［ASPIRE］）から得た。FVIII 活性の母集団 PK、そして、FVIII 活性と経時的出血頻度との関係は、非線形混合効果モデルを用いて解析した。2－コンパートメント PK モデルによる血漿中 FVIII 活性を基にしたパラメトリック反復時間－イベント出血モデルを用いて、出血が発生するまでの時間を記述した。出血ハザードは、標準誤差を含む個別 PK パラメータを用いて、Eloctate 母集団 PK モデルで予測される FVIII 活性の関数としてモデル化した。

共変量スクリーニングでは、年齢、治療 Arm（以下の用法・用量に対応するカテゴリー変数を用いた：第 1/2a 相試験で用いられた用法・用量、出血時補充、週 1 回投与、個別化定期補充療法、又はさらに個別化した定期補充療法）、次に起きる出血タイプ（自然出血又は外傷性）、出血部位（関節、筋肉、内部、皮膚／粘膜、又は不明）が基本ハザードに統計的に有意な影響を及ぼすかどうかを検証した。治療 Arm の共変量は、最も一般的な治療 Arm、すなわち個別化定期補充療法に対する比例ハザードとして設定した。共変量スクリーニングは段階的共変量モデリング（SCM）を用い、段階的に変数増加法（$p<0.05$）及び変数減少法（$p<0.01$）を行った。

最終 RTTE モデルを用いて、FVIII 活性（IU/dL）と 1 年以内に最初の出血が起こる確率の関係を示すシミュレーションを実施した。そのため、典型的な患者（RTTE データセットにおいて典型的で最もよくみられる共変量を持つ患者）を想定し、母集団 PK モデルを用いて Eloctate の複数の投与スキームをシミュレートし、それぞれの投与スキームについて 1 年以内に最初の出血が起こるリスクをシミ

ュレートした。シミュレーションでは、母集団 PK モデルの IIV は考慮しなかった。シミュレーションは、シミュレーション予測の不確実性を含めるために、SIR 手法で得られた最終的な RTTE モデルの 300 セットのパラメータを用いて実施した。

母集団解析は、非線形混合効果モデリングソフトウェア NONMEM version 7.3 を用い、PK 解析には FOCE INTER 法を、RTTE 解析には Laplacian に Likelihood オプションを付加して実施した。データ管理には R（version 3.3.3 以降）を使用した。Xpose（version 4.3.5 以降）(16)(17)を含む R は、適合度解析とモデル評価にも使用した。自動処理及び後処理には、Perl-speaks-NONMEM（PsN）version 4.7.0 以降(16)(18)(19)を使用した。

2.8.2.3 結果

Eloctate の母集団 PK 及び RTTE 解析では、180 名（年齢の中央値［範囲］：30［12～65］歳、体重：73［42～129.1］kg）で血漿中 FVIII 活性測定が 4956 回、出血イベントが 2517 回、そのうち自然発生イベントが 1642 回（65.2%）、外傷性イベントが 820 回（32.6%）、タイプ不明が 55 回（2.2%）であった。出血部位の特徴として、関節部からの出血が 1303 回（51.8%）、非関節部からの出血が 435 回（17.3%）、部位不明又は欠損の出血が 779 回（30.9%）であった。

様々な関数の中で、Weibull 関数がベースハザードの特徴付けに最も適していると考えられ、ベースハザードに対する FVIII 活性の効果はパワーモデルで最もよく説明されることが示された。

共変量モデリングは、ベース RTTE モデルには Weibull ベースハザードモデルを、ベースハザードに対する FVIII 活性の効果にはパワーモデルを用いて実施した。治療 Arm が、最終共変量モデルにおいて、ベースハザード（λ）の定数に対する有意な共変量として同定された。最終的な SCM 共変量モデルの全てのパラメータは、最終モデルの SIR RSE（%）で評価されるように、良好な精度で推定された。その結果、FVIII プロファイルの違いを考慮すると、出血時補充療法 Arm は個別化定期補充療法に比べて約 8 倍のハザード（$HR = e^{2.11} = 8.25$）となった。週 1 回の治療では、個別化定期補充療法と比較して約 2 倍のハザードがあった（HR = 2.28）。

最終 RTTE モデルのパラメータ推定値を表 32 に示す。K-M 曲線を用いた出血リスクのある被験者の割合の VPC を図 16 に示す。これは、最終 RTTE モデルによって、全ての治療 Arm にわたって、初めて出血するリスクのある被験者の割合が合理的に特徴づけられていることが確認された。

表 32 - POH0886: Parameter estimates of final RTTE model for Eloctate

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)[a]
Constant of the base hazard (λ)[b]	$Hour^{-1}$	0.00085	16.5%
Shape parameter of the base hazard (γ)[b]	-	0.814	2.18%
Constant of the drug effect (β)[c]	$(IU/dL)^{-1}$	-0.728	12.7%
Shape parameter of the drug effect (α)[c]	-	0.346	8.42%
RFARM21 (WEEKLY)[d]	-	0.822	19.9%
RFARM22 (ON-DEMAND)[d]	-	2.11	6.54%
RFARM23 (Ph1/2b)[d]	-	1.61	27.4%
RFARM24 (Personalized prophy)[d]	-	1.19	14.7%
IIV-BASE[e]	%CV	1.42	17.2%

%CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error
a RSE is calculated by SIR.
b λ and γ are the scale and shape factors of Weibull base hazard, respectively.
c β is the co-efficient and α is the exponent of power function of FVIII activity effect on base hazard, respectively.
d RFARM21, RFARM22, RFARM23 and RFARM24 are the co-efficients of covariate effects of weekly arm, on-demand arm, phase 1/2b and personalized prophylaxis respectively.
e IIV-BASE is inter individual variability on base hazard.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0886, Amendment NO. 2 Table 8

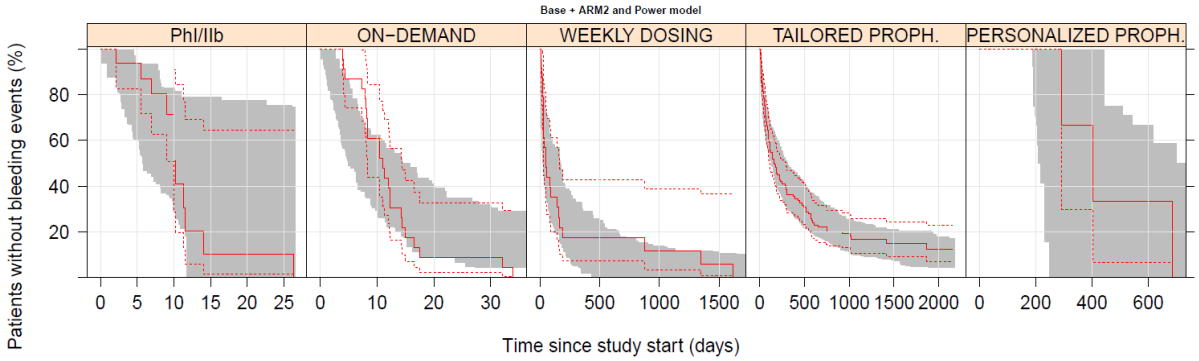
最終RTTEモデルのパラメータを用いた時間0からの瞬間的ハザードは、以下の式で示される。ARMOD、ARMW、ARMW1 及び ARMPP は、基準治療 Arm である個別化定期補充療法を受けている場合は全て 0 となる。

$$h(t) = (\lambda\gamma)((\lambda t)^{\gamma-1})(e^{RFARM22 \bullet ARMOD + RFARM21 \bullet ARMW + RFARM23 \bullet ARMP1 + RFARM24 \bullet ARMPP + \beta \bullet C_{pred}^{\alpha}(t)})$$

$$h(t) = (0.00085 \bullet 0.814) \bullet ((0.00085 \bullet t)^{-0.186}) \bullet e^{2.11 \bullet ARMOD + 0.822 \bullet ARMW + 1.61 * ARMP1 + 1.19 \bullet ARMPP - 0.728 \bullet C_{pred}^{0.346}(t)}$$

t is time in hours,
$C_{pred}(t)$ is the predicted FVIII activity at time t,
ARMOD is a binary variable to indicate if patient is on on-demand treatment arm or not. ARMOD is 1 if the participant is on on-demand treatment or 0 if the participant is not on-demand treatment,
ARMW is a binary variable to indicate if patient is on weekly prophylactic arm or not. ARMW is 1 if the participant is in weekly prophylactic arm or 0 if the participant is not in weekly prophylactic arm, and
ARMP1 is a binary variable to indicate if patient is in Phase 1/2a or not. ARMP1 is 1 if the participant is in Phase 1/2a or 0 if the participant is not in in Phase 1/2a.
ARMPP is a binary variable to indicate if patient is on personalized prophylaxis or not. ARMPP is 1 if the participant is on personalized prophylaxis or 0 if the participant is not personalized prophylaxis.

図 16 - POH0886: Final RTTE model VPC overlaid on observed Kaplan-Meier



The solid and dashed red lines represent the Kaplan-Meier estimate and 95% confidence interval, based on observed data; the shaded areas represent the 95% prediction interval of the Kaplan-Meier estimate, based on simulated datasets.
Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0886, Amendment NO. 1 Figure 5

シミュレーションの結果、1 年以内に最初の出血が起こる確率は異なる用法・用量間で C_{trough} との関係を示す一方で、投与量及び投与間隔にも依存することが明らかになった。1 年以内に最初の出血が起こる確率は、投与間隔のうち FVIII 活性が閾値以上に維持される時間の割合と相関した。その割合が高いほど（FVIII 活性が維持されている時間が長いほど）、1 年以内に最初の出血が起こる確率は低くなる。

個別化定期補充療法を受けている典型的な個人の場合、1 年以内に最初の出血が起こる確率の平均値（95%CI）は以下のとおりであった：

- 50 IU/kg を 4 日ごとに投与した場合、64%（52%～74%）（C_{trough}：1.79 IU/dL）
- 50 IU/kg を 2 日ごとに投与した場合、36%（26%～47%）（C_{trough}：13 IU/dL）

Eloctate 50 IU/kg を 2 日に 1 回投与する強化予防法は、承認されている 50 IU/kg を 4 日に 1 回投与する予防法と比較して、1 年以内に最初の出血が起こる確率を約 30%減少させ、重度の血友病 A において全体的に FVIII 活性を高く維持すればより高い出血予防効果が得られることを示している。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　PK

血友病 A 治療薬としての BIVV001 の臨床開発では、重症血友病 A の成人及び小児の治療歴のある患者を対象に BIVV001 の PK が特徴づけられた。BIVV001 は、第 1/2a 相試験において単回 IV 投与（25 IU/kg 及び 65 IU/kg）、又は週 1 回投与（50 IU/kg 及び 65 IU/kg）を 4 週間繰り返し IV 投与し、その後、第 3 相試験において 50 IU/kg を週 1 回、最長 52 週間まで IV 投与した。第 1/2a 相試験では多数時点にて PK 検体が採取され、第 3 相試験では多数時点と投与前トラフ検体の組み合わせで検体が採取された。PK 試料中の FVIII 活性は、aPTT に基づく OSC 法を主とした 2 つの測定法を用いて測定した。PK パラメータを算出するために、多数時点にて経時的に検体を採取しノンコンパートメント PK 解析を実施した。母集団 PK 解析は、最初に第 3 相試験の用量の選択を裏付けるために第 1/2a 相試験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のための BIVV001 の推奨用法・用量を裏付けるため、第 3 相試験データを用いて更新した。

BIVV001 の PK プロファイルは、浅い分布相に続いて線形で非飽和性の消失相を示し、長い半減期（EFC16293 試験では初回投与後 47.6 時間、表 33）を示した。BIVV001 は、FVIII 製剤と比較して半減期が長いことから、FVIII-VWF 相互作用による半減期の上限に影響されないことを示している。Advate（SHL 製品）及び Adynovi（EHL 製品）と比較して、BIVV001 の 50 IU/kg 単回投与では、それぞれ 3.94 及び 2.82 倍半減期が延長した。

BIVV001 の単回投与後（表 33）及び週 1 回複数回投与後（表 34）の PK は、いずれも反復投与による影響を受けず、投与量ごとで一定であった。BIVV001 は同じ用量（50 IU/kg 又は 65 IU/kg）において、試験間で同等の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\,tau}$）を示した。BIVV001 の半減期の平均（SD）も、試験間でおおむね同様であった。

表 33 - Summary of BIVV001 PK parameters across doses for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay in adult and adolescent patients with hemophilia A after a single (or first) dose

Mean (SD)	50 IU/kg 242HA102 N=9	50 IU/kg EFC16293 N=159	50 IU/kg PKM17085 N=13	65 IU/kg 242HA101 N=8	65 IU/kg 242HA102 N=14
C_{max} (IU/dL)	115 (20.7)	131 (33.0)	140 (16.9)	161 (26.6)	160 (25.2)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	7740 (1180)	9600 (2010)[a]	10200 (1560)[b]	13000 (2540)[b]	10800 (2260)
$t_{1/2z}$ (h)	Not determined	47.6 (8.86)	44.4 (10.4)	43.0 (3.65)	Not determined

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum FVIII activity; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2z}$ = terminal half-life; SD = standard deviation.

a N=153 for $AUC_{0\text{-}tau}$

b For PKM17085 and 242HA101, numbers correspond to AUC (area under the curve extrapolated to infinity)

Source: 表 9; 表 13; 5.3.3.2 242HA101, 15.4 Pharmacokinetic data Table 3; 5.3.3.2 242HA102 Table 22.

表 34 - Summary of BIVV001 PK parameters across doses for baseline-corrected FVIII activity based on OSC assay in adult and adolescent patients with hemophilia A at steady state

Mean (SD)	50 IU/kg - 242HA102 N=9	50 IU/kg - EFC16293 N=17
C_{maxss} (IU/dL)	135 (31.0)	154 (29.7)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	8390 (1340)	11800 (2720)
$t_{1/2z}$ (h)	41.6 (5.94)	47.9 (9.27)

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; C_{maxss} = maximum FVIII activity at steady state; OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2z}$ = terminal half-life; SD = standard deviation.
EFC16293: Week 26 sequential PK subgroup (Arm A), 242HA102: Day 22
Source:表 7; 表 17

力価試験で使われる OSC 法を用いて測定した FVIII 活性に基づいた BIVV001 の PK を、本資料における用量設定を裏付ける主要な PK 解析として示す。CS 法による FVIII 活性は OSC 法に比べ約 2.5 倍高かった（90%CI：2.47～2.57、2.6.1.2.4 項）。これは、CS 法及び OSC 法で測定した場合のモル比活性の差と一致する。このことは、BIVV001 が FVIII の単鎖型を含み、また、共有結合した VWF- D′D3 ドメインが活性化に 2 回のトロンビン切断を必要とすること、及び XTEN 周辺のトロンビン切断や XTEN/D′D3 の解離に僅かな違いがあることによると考えられる(5)。これは、トロンビン濃度やテナーゼ複合体形成までのトロンビンインキュベーション時間に影響され、結果として OSC 法での凝固時間が長時間化する。OSC 法と CS 法 の結果が異なる理由については、Module 2.6.2 で詳述する。

3.1.1 分布、代謝及び排泄

BIVV001 は IV 投与される。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 の限られた分布容積を示し、主として血液中に分布する（表 35）。2.7.2.3 項（POH0731）で定義した典型的な患者における母集団 PK 解析に基づき、同様の分布容積（38.6 mL/kg）が推定された。

BIVV001 はタンパク質であることから、分解により小さなペプチドと個々のアミノ酸に代謝される。BIVV001 は VWF の D′D3 ドメインを持つ Fc 融合タンパクであることから、FcRn を介したリサイクリングと、VWF を介した CL を受けないことの 2 つにより、他の FVIII 製剤と比較して CL が小さくなり、半減期が長くなると考えられる。また、2 つの XTEN が存在することによって CL が更に減少する(5)。このため、BIVV001 の CL（0.503 mL/h/kg）は、Advate（3.26 mL/h/kg）（SHL 製剤）及び Adynovi（1.86 mL/h/kg）（EHL 製剤）と比較して小さく（表 9）、BIVV001 の半減期（44.4 時間）は Advate（3.94 倍）及び Adynovi（2.82 倍）のそれより著しく延長した。母集団 PK モデルにおいて、BIVV001 の典型的な CL は 0.553 mL/h/kg、典型的な半減期は 48.4 時間であった（POH0731、2.7.2.3 項）。

3.1.2 用量比例性

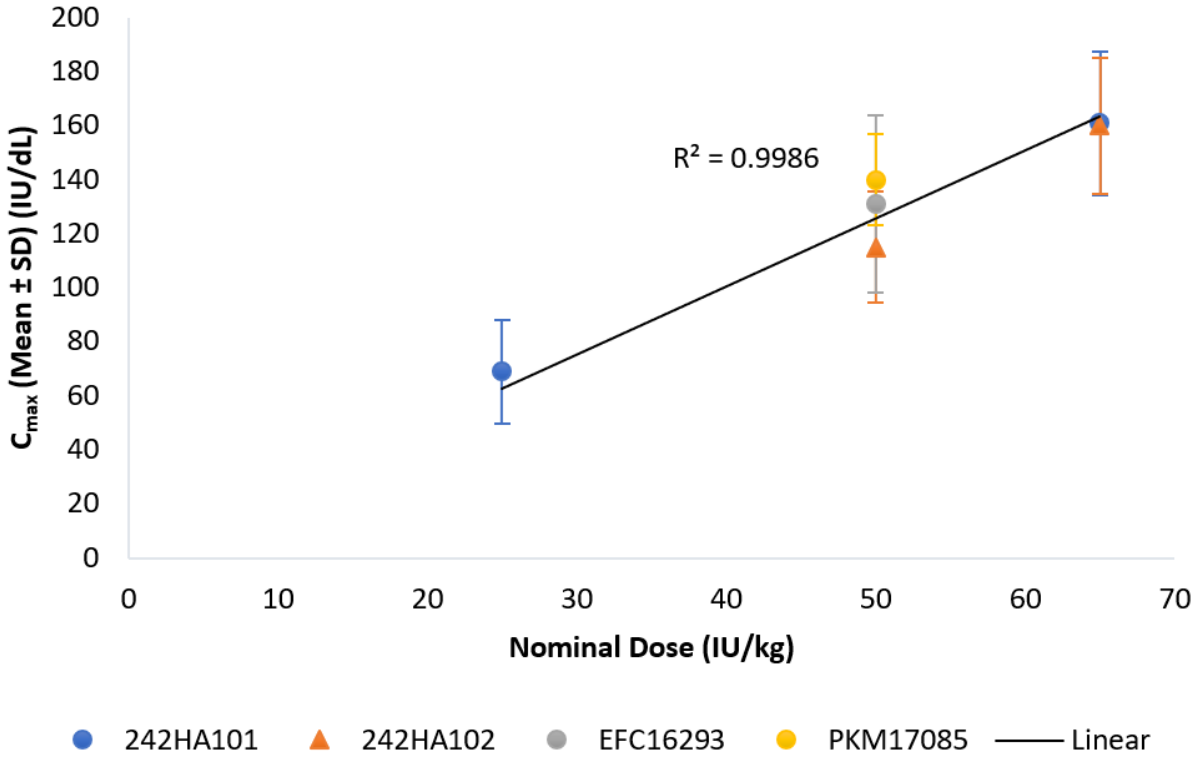
BIVV001 の単回投与後、25～65 IU/kg の BIVV001 の間で CL 及び V_{ss} は投与量に依存しなかった（表 35）。BIVV001 の C_{max} 及び AUC には、25～65 IU/kg の範囲で用量比例性が認められた（図 17、図 18）。

表 35 - BIVV001 CL and Vss by dose in adult and adolescent patients with hemophilia A after a single (or first) dose

Day 1 Mean (SD)	**25 IU/kg 242HA101 N=6**	**50 IU/kg 242HA102[a] N=9**	**50 IU/kg EFC16293 N=153**	**50 IU/kg PKM17085 N=13**	**65 IU/kg 242HA101 N=8**	**65 IU/kg 242HA102[a] N=14**
CL (mL/h/kg)	0.590 (0.220)	0.610 (0.110)	0.508 (0.124)	0.503 (0.0974)	0.510 (0.100)	0.600 (0.140)
V_{ss} (mL/kg)	36.0 (9.87)	38.3 (8.31)	31.7 (7.44)	31.3 (3.44)	36.3 (7.58)	34.8 (6.95)

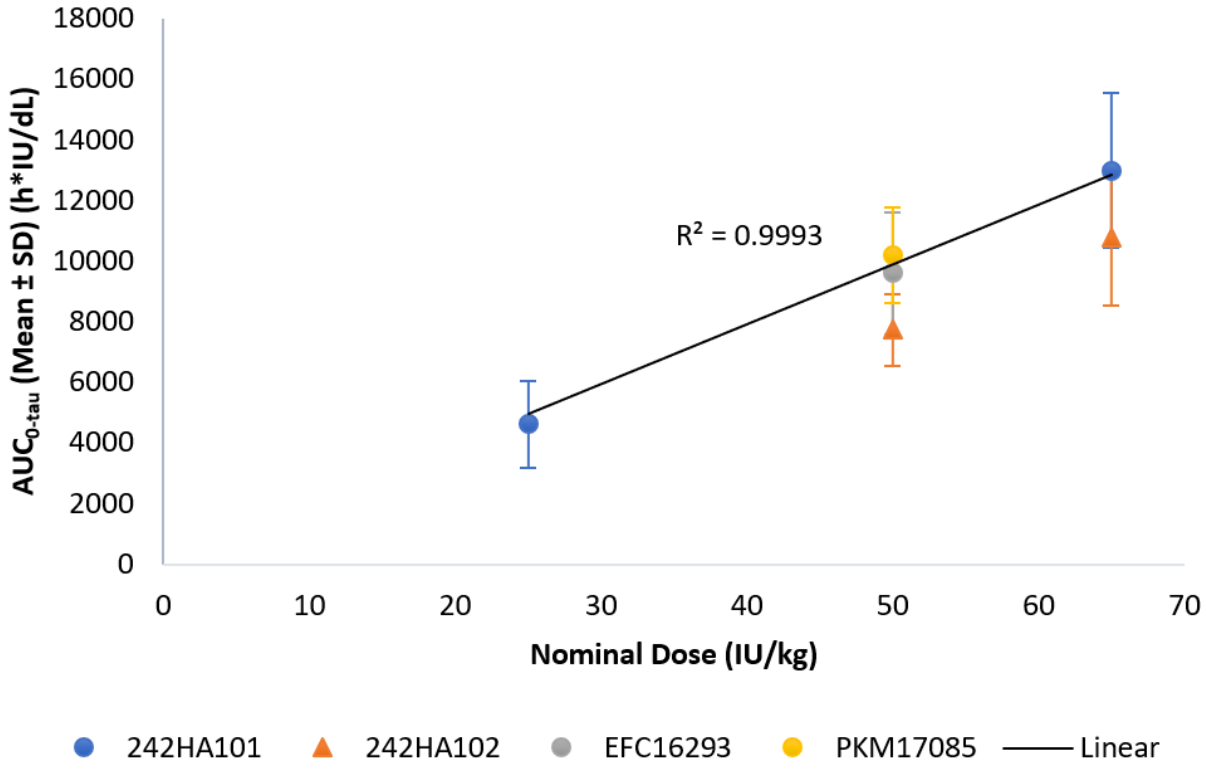
CL = clearance; SD = standard deviation; Vss = volume of distribution at steady state.
a Values from Day 22 after 4 weekly doses
Source: 表 9; 表 13 ; 5.3.3.2 242HA101, 15.4 Pharmacokinetic data Table 3; 5.3.3.2 242HA102 Table 22.

図 17 - BIVV001 C_{max} by dose in patients with hemophilia A after a single (or first) dose



C_{max} = maximum FVIII activity at Day 1; SD = standard deviation.
Source: 表 9 ; 表 13 ; 5.3.3.2 242HA101, 15.4 Pharmacokinetic data Table 3; 5.3.3.2 242HA102 Table 22; 5.3.5.1 EFC16293 Table 36

図 18 - BIVV001 $AUC_{0\text{-}tau}$ by dose in patients with hemophilia A after a single (or first) dose



$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; SD = standard deviation.
For PKM17085 and 242HA101, numbers correspond to AUC
Source: 表 9 ; 表 13 ; 5.3.3.2 242HA101, 15.4 Pharmacokinetic data Table 3; 5.3.3.2 242HA102 Table 22

3.1.3 定常状態

BIVV001 を 50 IU/kg 又は 65 IU/kg で週 1 回 4 週間投与（242HA102 試験）及び 50 IU/kg で 26 週間投与（EFC16293 試験）した結果、蓄積はほとんど認められず（表 33、表 34）、初回投与で定常状態となったことが示唆された。

3.2 PK の変動要因（内因性要因）

重症血友病 A 患者（EFC16293）における BIVV001 の反復 IV 投与後の NCA に基づく総変動（%CV）は、CL 及び V_{ss} ともに 24%であった。母集団 PK 解析に基づくと、下記に示す内因性要因による影響を考慮しないモデルでは、成人及び青年における IIV（%CV）は CL で 26.3%、V で 18.5%であったが、下記の共変量を含めたモデルでは、CL で 19.8%、V で 14.6%に低下した。FVIII 活性が 5 ～150 IU/dL のときの残差変動（%CV）は 24.7%～18.2%であった。

血友病患者集団における PK 変動要因として考えられる内因性要因について、影響を及ぼす因子である年齢及び体重等の記述的比較、並びに母集団 PK 解析における複数の内因性要因による共変量スクリーニングにより、BIVV001 PK への影響を評価した。

これらの共変量のうち、体重を CL と V に影響を及ぼす内因性因子として 1ーコンパートメント基本構造モデルに含め、人種（白人及びアジア人）、VWF、ヘマトクリット、血液型（A、B 及び O）、HCV 感染状況、HIV 感染状況の影響について、共変量スクリーニングにより検討した。

血友病 A は X 染色体連鎖性疾患で男性に多く発症する疾患で、臨床試験では女性被験者は 1 名のみであったため、BIVV001 の性別による影響を検討することはできなかった。母集団 PK モデルにおける各共変量の臨床的意義及び BIVV001 曝露への影響については、以下の項で詳述する。

3.2.1 年齢及び体重

様々な年齢層における NCA の結果､年齢が低下するにつれて CL が増加する傾向が認められ(表 36、2.6.1.2 項、2.6.2.2 項）、これは他の FVIII 製剤における観察結果と一致している(20)。これは、小児では年齢とともに体重が増加することに起因している。したがって、母集団 PK 解析では年齢（範囲：1.4 歳以上 72 歳未満、65 歳超 5 名）は共変量として検討せず、代わりに CL 及び V に対する体重（範囲：12.5 ～133.0 kg）の影響をモデルに含めた。

表 36 - Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity

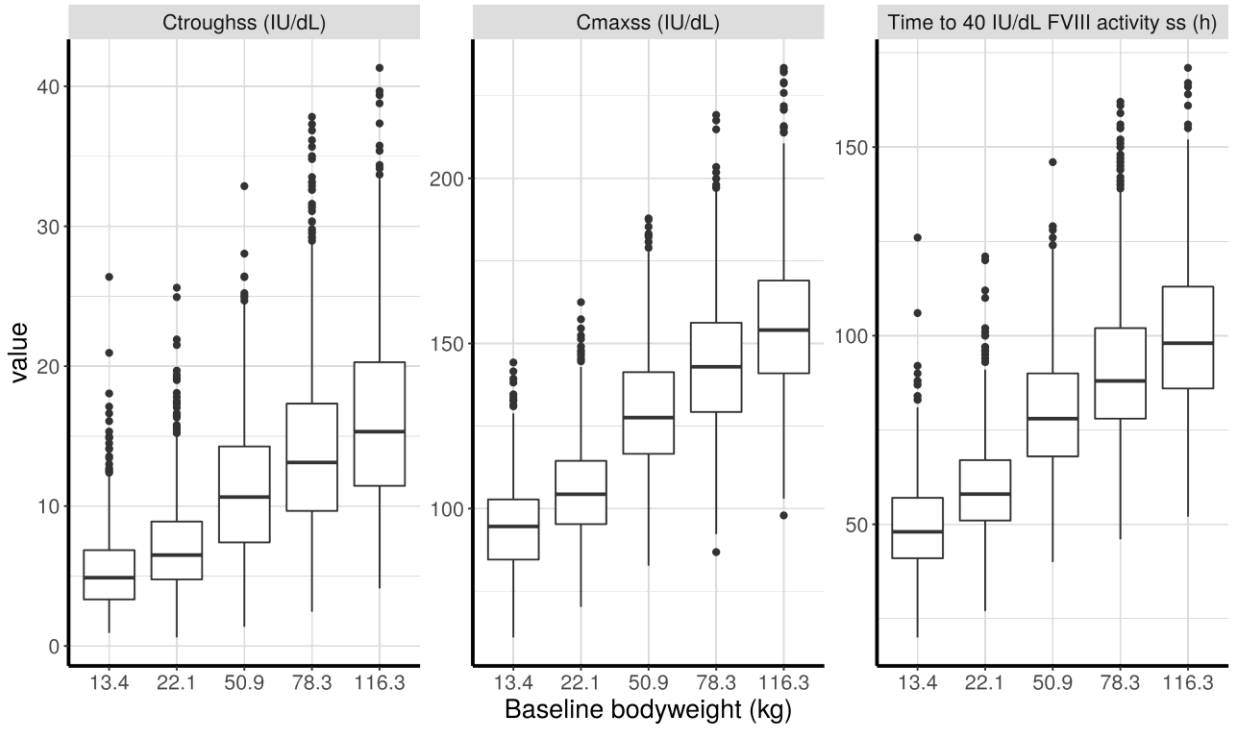
	<6 years N=14	6 to <12 years N=18	12 to <18 years N=25	≥18 years N=134
C_{max} (IU/dL)	142 (64.6)	113 (22.7)	118 (24.9)	133 (33.8)
IR (IU/dL per IU/kg)	2.78 (1.26)	2.24 (0.437)	2.34 (0.490)	2.64 (0.665)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	6710 (1190)	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010)[a]
$DN_AUC_{0\text{-}tau}$ (h•kg•IU/dL/IU)	132 (23.7)	143 (27.5)	166 (30.5)	196 (39.8)[a]
CL (mL/h/kg)	0.740 (0.128)	0.681 (0.139)	0.582 (0.115)	0.493 (0.121)[a]
V_{ss} (mL/kg)	38.0 (7.19)	38.1 (6.80)	34.9 (7.38)	31.0 (7.32)[a]
$t_{1/2z}$ (h)	39.9 (5.71)	42.4 (3.70)	44.6 (4.99)	48.2 (9.31)
Time to 10 IU/dL (h)	138 (10.5)	153 (13.0)	170 (17.0)	193 (32.7)
Time to 40 IU/dL (h)	57.3 (8.59)	63.8 (9.89)	73.3 (10.8)	89.1 (16.7)

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval; Cl = clearance; C_{max} = maximum FVIII activity; $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval; IR = incremental recovery; SD = standard deviation; $t_{1/2z}$ = terminal half-life.
The data are expressed as the means (SD).
a N=128
Source: 表 19 ; 表 23 ; 5.3.3.5 POH0731 Table 14, Table 17, Table 18, Table 21, Appendix 13, 5.3.5.1 EFC16293 Table 42, 5.3.5.2 EFC16295 Table 24.

体重が曝露量に及ぼす影響については、共変量を含む母集団 PK 最終モデルを用いて、成人、青年及び小児患者における週 1 回の用法・用量（50 IU/kg）の FVIII 活性をシミュレートすることにより評価した（2.7.2.3 項）。

成人及び青年について、242HA101 試験、242HA102 試験及び EFC16293 試験の基準体重の 5 パーセンタイル、中央値、95 パーセンタイル（それぞれ、50.9 kg、78.3 kg 及び 116.3 kg）についてシミュレーションを実施した。小児患者については、EFC16295 試験の患者のベースライン体重の 5 パーセンタイル値及び中央値（それぞれ、13.4 kg 及び 22.1 kg）でシミュレーションを実施した。EFC16295 試験の患者の 95 パーセンタイルのベースラインの体重（56.1 kg）は、FVIII 活性プロファイルが 50.9 kg のベースライン体重の代表的な成人及び青年患者と同様であると推定されたため、シミュレーションに含めなかった。成人、青年及び小児患者における体重 13.4 ～116.3 kg の定常状態での C_{trough}、C_{maxss} 及び FVIII 活性が 40 IU/Dl を超える時間の分布を示す（図 19）。

図 19 - Distribution of steady state C_{trough}, C_{maxss} and time to 40 IU/dL FVIII activity across the baseline body weight range for for adult, adolescent and pediatric population (POH0731)



Source: 5.3.3.5 POH0731 Figure 20

シミュレーションの結果、体重の範囲にかかわらず、定常状態 C_{trough} の平均は、成人及び青年集団で 11.2 IU/dL 以上、小児集団（12 歳未満）で 5.38 IU/dL 以上であり、C_{maxss} の平均は成人及び青年集団で 156 IU/dL 以下、小児集団（12 歳未満）で 129 IU/dL 以下であることが確認された。定常状態の FVIII

活性が 40 IU/dL を超える時間の平均は、成人及び青年集団で 79.5 時間以上、小児集団（12 歳未満）で 49.4 時間以上であった。

体重の影響は、全ての年齢層で 50 IU/kg を週 1 回投与する体重に基づく用法・用量に取り入れられた。この結果、成人患者と小児患者の曝露量を完全に一致させることはできないが、12 歳未満の小児の大部分は 2～3 日間、正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を維持し、週 1 回投与の 50 IU/kg の用法・用量の投与間隔終了時には軽度血友病範囲（5 IU/dL 超）を維持していた。これは、FVIII 活性を投与間隔の間に 1 IU/dL 超を維持する標準治療よりはるかに優れている。

3.2.2 人種

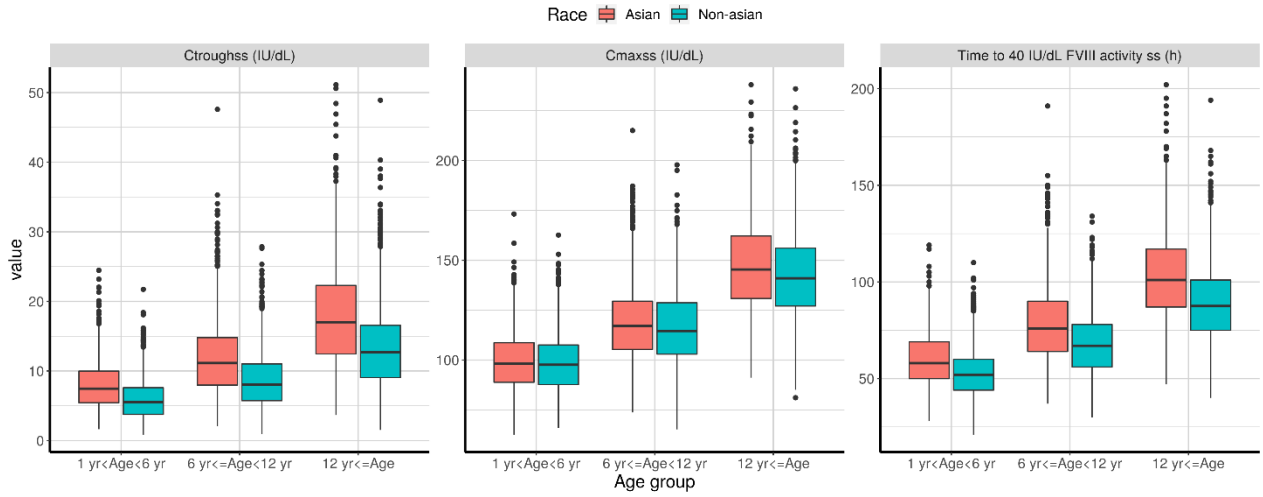
PK 解析の対象は、白人 177 名、アフリカ系アメリカ人 5 名、アジア人 40 名、その他の人種 8 名、人種不明 30 名であった。

母集団 PK 解析の結果、アジア人は CL に統計学的に有意な影響を及ぼす共変量として同定され、アジア人患者の CL は同じ体重の非アジア人患者の CL より 10.4%低値だった（POH0731）。

定常状態の C_{trough}、FVIII 活性が 40 IU/dL を超える時間、C_{maxss} に対するアジア人種の影響（各年齢層）を図 20 に示す。

これらのシミュレーションにより、アジア人は非アジア人と比較して FVIII 活性が高く、統計学的に有意な PK 共変量であったが、第 3 相 EFC16293 試験において、アジア人被験者に報告された有害事象には固有のパターンや傾向は確認されなかった（有害事象の部分集団解析に関する追加の詳細については、Module 5.3.5.1 EFC16293[Section 5.2.2]に記載）。したがって、人種による用量調整の必要性はない。

図 20 - Distribution of steady state Ctrough, Cmaxss and time to 40 IU/dL FVIII activity across non-Asians and Asians and all age groups (POH0731)



Source: 5.3.3.5 POH0731 Figure 22

3.2.2.1　日本人被験者における PK

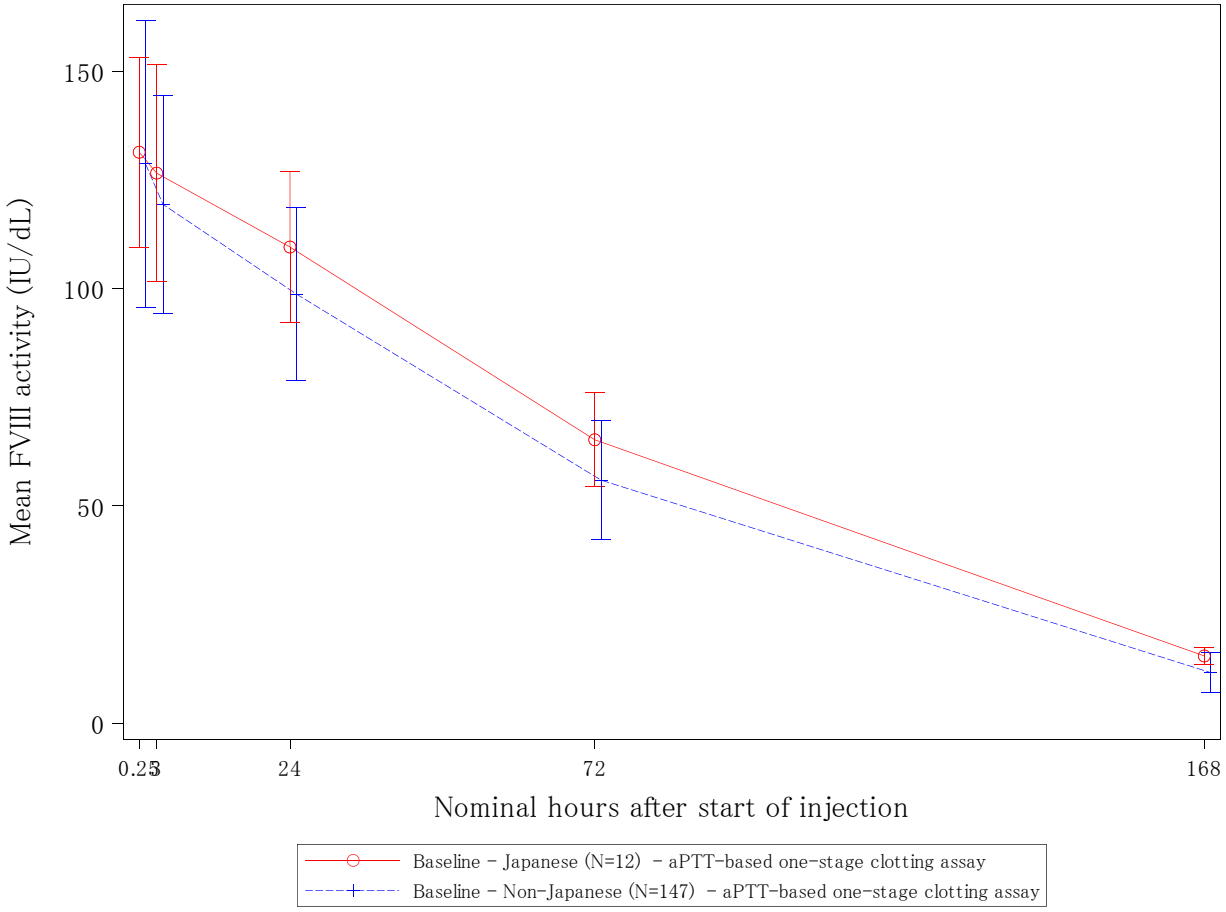
完了した第 1/2a 相 242HA101 試験に日本人 2 名が登録され、それぞれ低用量コホート（25 IU/kg）及び高用量コホート（65 IU/kg）に割り付けられた。データセットが限られていたため（n=2）、日本人及び非日本人集団の PK パラメータの統計学的比較は行わなかった。しかし、aPTT に基づく OCS 法では、これら 2 名の日本人参加者の CL は僅かに低く、V_{ss} は同程度であった。また、AUC はやや高く、IR は日本人被験者で同程度であった（Module 5.3.3.2 242HA101 Appendix 15-4-pk-data [Table 3]）。

第 3 相 EFC16293 試験では、日本人 12 名と外国人 147 名を対象に、BIVV001（50 IU/kg、週 1 回投与）の PK を、OSC 法（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 36]）及び CS 法（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.5.4.1.1 [Table 14]）による FVIII 活性の NCA で評価した。全ての日本人被験者は成人（18 歳以上）であり、定期補充療法（Arm A）に登録された。

OSC 及び CS 法に基づく日本人被験者の Day 1 及び Day 183 における BIVV001 の個々の PK パラメータは、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.5.4.1.1 Table 1 及び Table 2（OSC 法、Day 1）、Table 4（OSC 法、Day 183）並びに Table 5 及び Table 6（CS 法、Day 1）及び Table 8（CS、Day 183））に示す。FVIII 活性プロットは Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.5.4.2.13 ～Appendix 16.2.5.4.2.24 に、日本人と非日本人被験者の一覧は Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.5.4.2.11 に示す。

本試験における日本人被験者の FVIII 活性は、非日本人被験者と比較して僅かに高かった（図 21）。

図 21 - Plot of mean (+/-SD) baseline-corrected FVIII activity at linear scale over time: aPTT-based one-stage clotting assay - (Japanese vs Non Japanese) -EFC16293



Note: 1: For aPTT-based one-stage clotting assay, values below 1 IU/dL (i.e., LLOQ) are imputed as zero.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/fviii_ovr_time_mean_16293_pka_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_mean_16293_pka_f_i.rtf (20MAY2022 2:53)

日本人被験者の曝露量の平均値（10900 h•IU/dL）は、非日本人被験者（9500 h•IU/dL）より僅かに高かった（14.7%）。この差は、日本人ではより低い CL（16.5%）に起因して、半減期が長くなったことによるものである。V_{ss}、C_{max} 及び IR については、日本人被験者と非日本人被験者との間で同程度であった（表 37）。

表 37 - EFC16293: Summary of PK parameters for baseline-corrected FVIII activity for Japanese and non-Japanese based on OSC assay on Day 1 - PK analysis set

Participants		C_{max} (IU/dL)	IR (kg•IU/dL/IU)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT (h)
Japanese	n	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	134	2.65	10900	0.429	30.5	52.2	70.3
	SD	23.3	0.458	1680	0.0771	8.42	5.29	6.52
Non-Japanese	n	147	147	141[a]	141[a]	141[a]	147	141
	Mean	131	2.59	9500	0.514	31.8	47.2	62.6
	SD	33.7	0.663	2010	0.125	7.38	9.00	9.70

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, CL = clearance, C_{max} = maximum activity, $DN_AUC_{0\text{-}tau}$ = dose-normalized area under the activity-time curve over the dosing interval, IR = incremental recovery, MRT = mean residence time, OSC = one-stage clotting; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation, $t_{1/2z}$ = terminal half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state 'Overall' corresponds to abbreviated and sequential PK subgroups combined

a Six participants were excluded from descriptive statistics as their AUC extrapolation exceeded 30%

Source = PKS Study : EFC16293_GC_01; Scenario: NCA analysis_8.2-GSC Final Japanese, Version 7;
Object = EFC16293_GC_01 _ NCA analysis_8_2_GSC Final Japanese (7).Workflow.Workflow.6
Clin_Serial_V3_20201119.7_USER_Tables_Graphs.C_USER Custom TnG.x_Param DS sort OS Overall D1
Source = PKS Study : EFC16293_GC_01; Scenario: NCA analysis_8.2-GSC Final ROW, Version 3;
Object = EFC16293_GC_01 _ NCA analysis_8_2_GSC Final ROW (3).Workflow.Workflow.6
Clin_Serial_V3_20201119.7_USER_Tables_Graphs.C_USER Custom TnG.x_Param DS sort OS Overall D1

母集団 PK 解析に基づくポストホック予測値においても、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（C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$）は、日本人被験者が非日本人被験者と比較して僅かに高いことが確認された（表 38）。

表 38 - EFC16293: Summary of steady state PK parameters for baseline-corrected FVIII activity for Japanese and non-Japanese based on OSC assay

Participants		C_{max} (IU/dL)	C_{trough} (IU/dL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (h•IU/dL)
Japanese	n	12	12	12
	Mean	152	18.5	10600
	SD	16.4	3.47	1180
Non-Japanese	n	137	137	137
	Mean	147	15.0	9610
	SD	22.6	6.29	1950

$AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the activity-time curve over the dosing interval, C_{max} = maximum activity, SD = standard deviation, OSC = one-stage clotting, PK = pharmacokinetic

Source: 5.3.3.5 POH0731 Appendix 12 and Appendix 9

BIVV001 の週 1 回 50 IU/kg の用法・用量は、日本人被験者の FVIII 曝露量（AUC）が非日本人被験者と比較して僅かに高かった（14.7%）。この観察結果に関連する treatment-emergent adverse event（TEAE）のパターンは認められず、臨床的な意味はなく、日本人に対する用量調節は必要ないことが裏付けられた。

3.2.3 VWF

VWF は、母集団 PK 解析において統計学的に有意な共変量として特定されなかった（POH0731）。これは、BIVV001 の分子内に VWF の FVIII 結合性 D′D3 が存在することで、CL が VWF に依存しないようにデザインされているため、メカニズムに基づき妥当な結果であると考えられる(5)。

3.2.4 ADA

第 3 相 EFC16293 試験において、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者では、ADA の PK への影響は認められなかった。詳細については、4 項に記載する。

3.2.5 その他の内因性要因

母集団 PK 解析において、ヘマトクリット、血液型（A、B 及び O）、C 型肝炎感染状況、HIV 感染状況は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（POH0731）。

3.3 PD

特別な PD 試験は実施されていないが、第 3 相 EFC16293 試験で出血エピソードのデータが得られ、FVIII 活性（PK）との相関性が認められた。

3.4 PK／PD

血友病 A では、出血表現型の重症度は FVIII 欠損の重症度と関連しており、FVIII 活性が 1IU/dL 未満は重症血友病、FVIII 活性が 1～5 IU/dL は中等症血友病、FVIII 活性が 5 IU/dL 超は軽症血友病と定義される(1)。軽症血友病患者は重症血友病患者に比べ出血リスクが低く、5 IU/dL を超える FVIII 活性を維持することの有益性が示されている(21)。現在、予防のための標準治療として推奨されているのは、FVIII 活性が常に 1 IU/dL を超えるように維持することである(3)。しかし、この目標 FVIII 値では不十分であり、それでも時折臨床的、潜在的な出血を引き起こし、それによって生涯にわたって関節疾患を徐々に進行させるということが次第に認識されるようになった(22)(23)。

FVIII 製剤の予防効果を評価するための確立された臨床アウトカムの 1 つが ABR である。SHL 及び EHL rFVIII 製剤による定期補充療法は、出血時補充療法と比較して ABR の減少を示し、臨床試験環境における ABR の平均は通常 2～5 であった(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)。血友病の臨床試験では、全体的に低い ABR が観察されているが、出血は血友病患者にとって、特に関節の健康に関連する重大な合併症の誘発につながり、1 回の出血が血友病性関節症の原因となる可能性がある。そのため、FVIII

製剤による定期補充療法の治療を受けている重症血友病患者においては、FVIII 活性とその後の出血リスクとの関係を更に理解し、検証する必要がある。FVIII C_{max} 及び AUC と出血イベントとの関連付けは、回帰モデリング(31)や出血イベントまでの時間分析(6)を用いて試みられている。そこで、長期間にわたる経時的データに基づく頑健な PK／PD モデル解析及び臨床試験シミュレーションを実施し、FVIII 活性と出血リスクとの関係を更に検討した。

本申請では、BIVV001 の EFC16293 試験を主解析とし、Eloctate の臨床データを補足解析とする 2 つの RTTE 解析を実施した。

3.4.1 PK／PD 解析の概要

BIVV001 の様々な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により、1 年以内に最初の出血が起こるリスクは FVIII 活性の上昇とともに減少することが明らかになった（POH0989）。Eloctate でも同様の傾向（POH0886）であったが、BIVV001 のリスクより高い状態が続いており、より高い FVIII 活性が有益であることを裏付ける結果になった。

BIVV001 及び Eloctate の代表的な患者シミュレーションの概要を表 39 及び図 22 に示す。

代表的な患者を対象として RTTE モデルによるシミュレーションの結果は以下のとおりであった。

- BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量で 1 年間出血がない確率は 71% （95% CI: 50%～83%）と予測され、BIVV001 の出血リスクは低いことが示された。
- FVIII 活性を 10.8 IU/dL に安定的に維持する 10 IU/kg 持続点滴療法を仮定した場合、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量では 1 年以内に最初の出血が起こる確率が 35%低く、これは FVIII 活性が有効性に関連する正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）に達することの意義を示唆している。
- BIVV001 の 50 IU/kg 週 1 回投与は、Eloctate の推奨用法・用量（標準治療、50 IU/kg を 4 日ごとに投与）に比べて 1 年以内に最初の出血が起こる確率が 35%低かった（表 39）。これは、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量による高い FVIII の曝露量がもたらしたものである。
- Eloctate 50 IU/kg を 2 日ごとに投与する仮想強化用法・用量では 1 年以内に最初の出血が起こる確率は 36%であり、BIVV001 の 50 IU/kg を週に 1 回投与する用法・用量では 29%であった（表 39）。

全体として、Eloctate RTTE モデルによって補足された BIVV001 RTTE モデルの結果は、週 1 回の投与間隔期間全体にわたって FVIII 活性を高く持続的に維持することの有益性を明らかにした（図 22）。

表 39 - Comparison of typical patient probability of bleed and FVIII activity metrics for BIVV001 and Eloctate

RTTE model	Regimen	Steady state FVIII Ctrough (IU/dL)	Time >10 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Time >40 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Probability (%) of first bleed in 1 year (95% CI)
BIVV001[a]	50 IU/kg once weekly	12.8	100	52.6	29.0 (17.0-50.0)
	10 IU/kg continuous[c]	10.8	97.9	0.00	64.0 (44.0-84.0)
	12 IU/kg continuous[c]	12.9	98.8	0.00	58.0 (40.0-80.0)
	15 IU/kg continuous[c]	16.1	99.2	0.00	52.0 (35.0-74.0)
Eloctate[b]	50 IU/kg once every 4 days[d]	1.79	52.9	19.2	64.0 (52.0-74.0)
	50 IU/kg once every 2 days[e]	13.0	100	44.0	36.0 (26.0-47.0)

FVIII = coagulation factor VIII; CI = confidence interval; RTTE = repeated time to event.

a Typical patient for BIVV001 is a patient with a body weight of 78.3 kg

b Typical patient for Eloctate is a patient with a body weight of 73.0 kg, VWF of 118 IU/dL and hematocrit of 45%

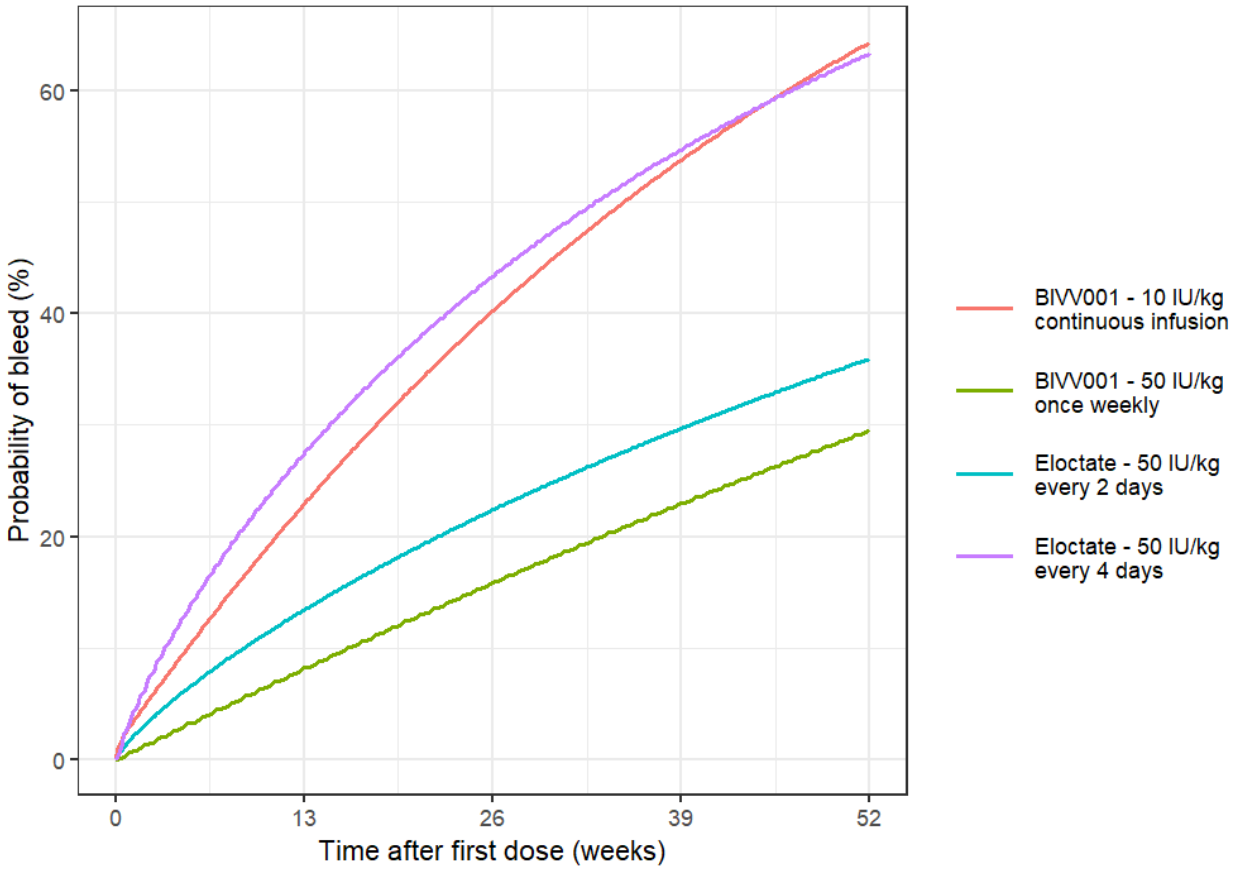
c Hypothetical continuous infusion, where the dose is infused over 1 week, eg, for 10 IU/kg continuous infusion, for 78.3 kg patient, 783 IU are infused over 1 week and continued for 52 weeks. For continuous infusion regimens, the steady state FVIII C_{trough} is stable FVIII activity at steady state.

d Label-recommended dosing regimen in the US.

e Hypothetical dosing regimen.

Source:**表 31**, 5.3.3.5 POH0886 Amendment NO. 2 Table 9 and Section 9.4 Annex 4.

図 22 - Probability of first bleed (%) with time over 52 weeks for various dosing regimens



Source: Adapted from 5.3.3.5 POH0989 Figure 11 and 5.3.3.5 POH0886, Amendment NO. 2 Figure 7.

3.5　母集団 PK 及び PK／PD シミュレーションによる用法・用量の妥当性

定期補充療法の用法・用量

2 つの第 1/2a 試験（POH0727）のデータを用いた母集団 PK 解析に基づき、成人、青年及び小児患者を対象とした第 3 相試験では、FVIII 活性の平均値を 3～4 日間正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）で維持し、C_{trough} の平均値を 8～11 IU/dL に保つ 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量を選択した。シミュレーションの結果、50 IU/kg 週 1 回の用法・用量では、投与期間終了時に FVIII 活性が軽症血友病の範囲（5 IU/dL 超）に維持され、母集団の大部分で生理的上限の 150 IU/dL 未満になることが示された。

Module 2.7.3 で詳述されているように、第 3 相試験では母集団 PK モデルによる予測どおり、投与間隔にわたって FVIII 活性が高く維持され、50 IU/kg 週 1 回投与で顕著な臨床的有益性が確認された。RTTE 法を用いた補足的な PK／PD 解析では、BIVV001 の 50 IU/kg 週 1 回の用法・用量での出血リスクは、Eloctate 50 IU/kg を 4 日に 1 回投与する標準治療と比較して 35%低いことが示された。このよう

に、BIVV001 50 IU/kg 週 1 回の定期補充療法は、出血リスクが低く、FVIII 活性が高く維持され、大きな臨床的有益性が期待できる。

周術期管理の用法・用量

小手術の場合、母集団 PK 解析（POH0731）により、50 IU/kg の単回術前投与で、95%超の患者で術前の FVIII C_{max} が 50 IU/dL 超となり、望ましい FVIII 活性(3)を達成することが確認された。したがって、主要な第 3 相 EFC16293 試験のプロトコルで推奨されている 50 IU/kg の単回投与は、小手術の投与に適していると考えられる。

大手術の場合、母集団 PK 解析（POH0731）により、50 IU/kg を術前投与、その後 3 日おきに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg 投与で、95%を超える被験者（6 歳超）で望ましい FVIII 閾値が得られることが確認された。その他の用法・用量（例えば、術前 50 IU/kg、術後 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2 日又は 3 日ごとに投与）は、Module 2.7.3 [4.3 項]に記載のとおり、臨床試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）で実施されているように、大手術の管理として個々に検討可能と考えられる。

出血時補充療法の用法・用量

軽度又は中等度の出血イベントに対しては、母集団 PK モデル（POH0731）を用いたシミュレーションにより、50 IU/kg の単回投与で、95%を超える被験者の FVIII 活性が 40 IU/dL 超になり、望ましい FVIII 活性を満たすことが確認された(3)。したがって、主要な第 3 相 EFC16293 試験のプロトコルで推奨されている 50 IU/kg の単回投与は、軽度又は中等度の出血時補充療法に適切な BIVV001 の用法・用量であると考えられる。

大出血の場合、母集団 PK モデル（POH0731）を用いたシミュレーションにより、出血当日に 50 IU/kg の単回投与、3 日後に 50 IU/kg 又は 30 IU/kg の追加投与で、95%を超える患者（6 歳超）で望ましい FVIII 活性を示すことが確認された(3)。その他の用法・用量（例えば、大出血の日に 50 IU/kg、その後 2 日又は 3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与）は、Module 2.7.3 [4.2 項]に記載のとおり、臨床試験（EFC16293 試験、 EFC16295 試験及び LTS16294 試験）で実施されているように、大出血イベントの管理として個々に検討可能と考えられる。

4 特別な試験

本項では、BIVV001 の免疫原性の結果を要約した。免疫原性の統合的評価は、Module 5.3.5.3 [ISI] に記載する。

4.1 免疫原性評価法

BIVV001 の試験では、2 種類の免疫原性測定法を使用した：

- FVIII インヒビター（中和抗体）測定法：FVIII に対するインヒビター力価を測定するための Bethesda 法の Nijmegen 変法
- ADA 測定法：ヒト血漿中の ADA を検出するブリッジング酵素結合免疫吸着測定法で、スクリーニング及び確認試験並びに抗体価測定を含む。ADA が陽性であった検体は、FVIII、Fc、XTEN 及び D′D3 に対する特異性を確認した。

4.2 臨床試験被験者における FVIII インヒビター及び ADA 産生

242HA101 試験では、25 IU/kg 又は 65IU/kg の BIVV001 単回投与後、FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はなく、評価可能な 15 名のうち、ADA が陽性となった被験者はいなかった。

242HA102 試験では、BIVV001 を週 1 回、50 IU/kg 又は 65 IU/kg で 4 週間投与後、FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。評価可能な 23 名のうち、22 名（95.7%）は試験中の全ての評価で ADA 陰性であった。65 IU/kg コホートの 1 名では、Day 50（試験終了時）の来院時が ADA 陽性であった。この ADA は、BIVV001 の構成成分である Fc に対する抗体であった。

PKM17085 試験では、BIVV001 を 50 IU/kg で単回投与後に、13 名のいずれ被験者にも FVIII に対するインヒビターは認められなかった。BIVV001 投与後 Day 16 に、1 名に治験薬投与下で発現した ADA（治験薬投与下で誘発した低抗体価の ADA）が認められたが、当該 ADA 反応は一過性のものであった。

EFC16293 試験では、成人及び青年の被験者 159 名を対象に、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 52 週間投与（Arm A）、又は BIVV001 50 IU/kg を 26 週間の出血時補充療法後に 26 週間の週 1 回定期補充療法（Arm B）が行われたが、FVIII に対するインヒビターが認められた被験者はいなかった。評価可能な 159 名のうち、Arm B に参加した 4 名（2.5%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。これら 4 名のうち 3 名には、治験薬下で誘発した ADA が認められ、他の 1 名は治験薬投与下で増強した ADA が認められた。4 名全員において、ADA 反応は一過性であった。ドメイン解析の結果、ADA は主に BIVV001 の構成成分である FVIII に対する抗体であったが、抗 Fc 抗体、抗 XTEN 抗体、抗 D′D3 抗体も検出された。

EFC16295 試験では、データカットオフ日時点で、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与後に、FVIII に対するインヒビターは認められず、評価可能な 23 名の小児被験者（12 歳未満）に治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった。

4.3 BIVV001 の PK／PD 及び安全性に及ぼす ADA の影響

EFC16293 試験において治験薬投与下で発現した ADA を有する 4 名の FVIII 活性プロファイルは、ADA 陰性被験者の範囲内であり、その PK パラメータは ADA 陰性被験者の平均値と同程度であった。BIVV001 投与後の出血エピソード及び PD は、ADA 陰性被験者と比較して、治験薬投与下で発現した ADA を有する 4 名では、明らかな差は認められず、BIVV001 の PD に対する ADA の影響はないと考えられた（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.5]）。

BIVV001 のいずれの試験においても、治験薬投与下で誘発した又は治験薬投与下で増強した ADA を有する被験者では、ADA 陽性との関連の可能性を示唆する TEAE のパターンは報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.6]）。

4.4 免疫原性の結論

全体として、BIVV001 は治療歴のある血友病 A 患者において低い免疫原性を示した。FVIII に対するインヒビターは認められず、治験薬投与下での ADA 発現率は低かった（EFC16293 試験：159 名中 4 名、242HA102 試験：24 名中 1 名、PKM17085 試験：13 名中 1 名）。利用可能なデータに基づくと、FVIII 活性－時間プロファイル及び PK 曝露パラメータ、出血エピソード又は安全性に対する ADA の影響は見られなかった。

5　全体的な結論

BIVV001 は、治療歴のある血友病 A 患者の全ての年齢層において、一貫して FVIII 活性を高く維持し、長い半減期を示した。

成人及び青年を対象とした主要な第 3 相試験において、半減期は 47.6 時間であった。したがって、BIVV001 は、FVIII と VWF の相互作用による半減期の上限に影響されず、また、既存の FVIII 製剤に比べて、Advate（SHL 製剤）の約 4 倍、Adynovi（EHL 製剤）の約 3 倍と長い半減期を示した。半減期の延長に一致して、成人及び青年においては、BIVV001 50 IU/kg 投与により、FVIII 活性が正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を 3～4 日間維持され、また、週 1 回の投与間隔終了時には 10 IU/dL 超となった。

体重が凝固因子の PK に及ぼすことが知られている(32)(33)(25)のと同様に、12 歳未満の小児では成人と比較して CL が高いことから、BIV001 の半減期が短かった。6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の各年齢層では、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、12 歳未満の両年齢層において、BIVV001 は FVIII 活性が正常からほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）を 2～3 日間、10 IU/dL 超を約 6～7 日間維持し、また、週 1 回投与間隔終了時では軽症血友病の範囲（5 IU/dL 超）を維持した。

体重のほか、アジア人種は BIVV001 の PK に影響を及ぼす唯一の共変量であり、アジア人は非アジア人に比べて、C_{maxss} 及び C_{trough} が高く、FVIII 活性が 40 IU/dL を超える時間が長かったが、臨床的には意味があるとはみなされなかった。検討したその他の共変量（VWF、ヘマトクリット、血液型及び HCV／HIV 感染状況）は、BIVV001 の PK に影響を及ぼさなかった。

検討した全ての集団において、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与では、蓄積はほとんど認められなかった。

全体として、BIVV001 は治療歴のある血友病 A 患者において低い免疫原性を示した。FVIII に対するインヒビターは認められず、治験薬投与下の ADA 発現率は低かった（EFC16293 試験：159 名中 4 名、242HA102 試験：24 名中 1 名、PKM17085 試験：13 名中 1 名）。利用可能なデータに基づくと、FVIII の活性－時間プロファイル及び PK 曝露パラメータ、出血エピソード又は安全性に対する ADA による影響は認められなかった。

aPTT に基づく OSC 法は BIVV001 の主要な力価測定法であることから、必要に応じて、出血の治療や周術期管理における投与量調整のために、FVIII 活性を測定する主要な測定法として推奨される。FVIII 活性は、WHO 国際標準血漿を用いた CS 法により測定した場合、同様の標準血漿を用いた aPTT に基づく OSC 法と比較して、約 2.5 倍高値を示すことが確認された。

母集団 PK 解析及びシミュレーションの結果は、成人及び青年並びに小児被験者における、50 IU/kg 週 1 回の定期補充療法の用法・用量の裏付けとなった。さらに、軽症又は中等症の出血、並びに小手術の場合、50 IU/kg 単回投与は、WFH ガイドラインで定義されている FVIII C_{max} を達成するのに十分

であった。大出血や大手術の場合、臨床的な必要性に基づいて、2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与することができる。

BIVV001 RTTE モデルに Eloctate モデルを加えた PK／PD 解析により、高い持続性 FVIII 活性を維持することの有益性が示された。RTTE モデリングにより、50 IU/kg の週 1 回投与は、標準治療（Eloctate 50 IU/kg を 4 日に 1 回投与）と比較して、1 年以内に最初の出血が起こる確率を 35%減少させると予測された。これらの結果は、成人及び青年の重症血友病 A 患者における臨床効果データとともに、BIVV001 が既存の FVIII 製剤と比較して優れた臨床効果プロファイルを有す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（PK）が、包括的に特徴づけられた。FVIII 活性と出血エピソードの予防及び治療における臨床効果（ABR）の関係はよく知られており、BIVV001 の PK 特性は観察された有効性の結果と一致している。特に、定期補充療法において被験者の ABR が低いこと（Module 2.7.3）は、BIVV001 が FVIII 活性を確実に高く維持していることを反映している。これは、RTTE 解析により予測された BIVV001 の 1 年間投与において出血の可能性が低いことにより裏付けられる。以上を併せ考えると、これらの臨床薬理データ及び有効性データから、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与は、成人、青年及び小児の重症血友病 A 患者における定期補充療法、出血時補充療法、出血エピソードのコントロール、並びに周術期管理のための推奨用法・用量であることが裏付けられた。

6 参考文献

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van den Berg HM, Srivastava A. Subcommittee on factor VIII, factor IX, and rare coagulation disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.
2. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. BMJ. 2012;344:e2707:1-5.
3. 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.
4. Schellenberger V, Wang CW, Geething NC, Spink BJ, Campbell A, To W, et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat Biotechnol. 2009;27(12):1186-90.
5. 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.
6. Abrantes JA, Solms A, Garmann D, Nielsen EI, Jönsson S, Karlsson MO. Relationship between factor VIII activity, bleeds and individual characteristics in severe hemophilia A patients. Haematologica. 2020;105(5):1443-53.
7. Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood. 2012 Jan 12;119(2):612-8.
8. Carlsson M, Björkman S, Berntorp E. Multidose pharmacokinetics of factor IX: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 1998;4(2):83-8.
9. Björkman S, Carlsson M, Berntorp E. Pharmacokinetics of factor IX in patients with haemophilia B. Methodological aspects and physiological interpretation. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(4):325-32.
10. Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 2001;7(2):133-9.
11. Björkman S, Ahlén V. Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX in adult patients with haemophilia B: implications for dosing in prophylaxis. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(6):969-77.
12. Afstyla antihemophilic factor (recombinant), single chain-antihemophilic factor, human recombinant, United States Prescribing Information (USPI). CSL Behring Lengnau AG [Internet]. Revised 2021 Jun (cited 2022 Mar 21). Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=51f19873-a63f-4229-9477-5da4ecf31cde

13. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. Brit J Haematology. 2012;157(6):653-63.
14. Ling J, Zhou H, Jiao Q, Davis HM. Interspecies scaling of therapeutic monoclonal antibodies: initial look. J Clin Pharmacol. 2009;49(12):1382-402.
15. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017 - March 2020 Pre-Pandemic [Internet]. (cited 2022 Jun 7); Available from: https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?cycle=2017-2020
16. Harling K, Ueckert S, Hooker AC, Jonsson EN and Karlsson MO. Xpose and Perl speaks NONMEM (PsN) [Internet]. 2011. Available from: https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=1842
17. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose-an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. Comput Methods Programs Biomed. 1999;58(1):51-64.
18. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)--a Perl module for NONMEM related programming. Comput Methods Programs Biomed. 2004;75(2):85-94.
19. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit-A collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. Comput Methods Programs Biomed. 2005;79:241-57.
20. 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.
21. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):184-92.
22. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
23. 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.
24. Xyntha Solofuse (antihemophilic factor- recombinant kit) United States Prescribing Information (USPI). Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC [Internet]. 2021 Mar (accessed on 2022 Mar 21); Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=25ea1c3c-14a2-ef11-302e-012bd683924f
25. Kogenate Prescribing Information (USPI). [Internet]. Bayer HealthCare LLC. 2019 Dec [cited 2021 Jul 29]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01c6292d-b670-415b-9d8e-7df92c0adc0f
26. Nuwiq United States Prescribing Information (USPI). Octapharma USA Inc. [Internet]. 2021 Jun (cited 2022 Mar 21); Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6cb51f8-3acd-412c-93ec-41a8017dff3e

27. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou‐Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. 2015;13(3):360-9.
28. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015;126(9):1078-85.
29. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.
30. Mahlangu J, Kuliczkowski K, Abdul Karim F, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-7.
31. 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.
32. Advate United States Prescribing Information (USPI). Baxalta US INC [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jul 29]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=80fa03d2-cd4c-4155-9b57-1396c4fa42da
33. Advate 250 IU powder and solvent for solution for injection, Summary of Product Characteristics (SmPC). [Internet]. Takeda Manufacturing Austria AG [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2021 Jul 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_en.pdf

7　付録

7.1　ベースライン補正 FVIII 活性

Advate、Adynovi 及び BIVV001 の Day 1 各時点の FVIII 活性値は、残存減衰関数を用いてベースライン補正を行った。PK パラメータは、ベースライン補正した FVIII 活性値を用いて算出した。

初回投与前の治療において観測された最終相の半減期から、前回の治療による FVIII 活性の消失推移を推定した（Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.5, Section 16.2.5.4.1.2 [Section 3]）。OSC 法及び CS 法で測定された実測 FVIII 活性（FVIII:Cobs）を、被験者ごとに、また、Advate、Adynovi 及び BIVV001 の投与ごとに、以下の式を用いて前治療による活性の残存減衰を補正し、補正 FVIII 活性（FVIII:Ccorr）とした。

FVIII:Ccorr = FVIII:Cobs – Residual decay

Where the Residual decay = Pre-dose • $e^{-\lambda z \cdot time}$

上記の残存減衰式の λz 値は初回投与前に投与された FVIII 製剤の半減期に基づき算出した。

$\lambda z = 0.693/half\text{-}life$

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

Total number of pages: 115

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　背景及び概観 11

1.1　　緒言 11
1.1.1　　血友病 A 及び現行の治療法の概要 11
1.1.2　　血友病 A のアンメットメディカルニーズ 11
1.1.3　　Efanesoctocog alfa (BIVV001) 13
1.1.4　　臨床開発プログラム 14

1.2　　試験の方法 18
1.2.1　　試験の目的 18
1.2.2　　試験のデザイン 18
1.2.2.1　　デザインの特徴 18
1.2.2.2　　主要な選択／除外基準 19
1.2.2.3　　用法・用量 19

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 20
1.2.3.1　　評価期間の定義 20
1.2.3.2　　有効性の主要及び副次評価項目の定義 21
1.2.3.3　　探索的評価項目の定義 28
1.2.3.4　　症例数の考察 29

1.2.4　　データ解析の考察 30
1.2.4.1　　解析対象集団 30
1.2.4.2　　解析手法 31

2　　個々の試験結果の要約 37

2.1 第 1 相及び第 1/2A 相試験 37
2.1.1 242HA101 試験 37
2.1.2 242HA102 試験 37
2.1.3 PKM17085 試験 37
2.2 12 歳以上の成人及び青年を対象とした第 3 相試験（EFC16293 試験） 38
2.2.1 治験デザインの概要 38
2.2.2 治験対象集団 39
2.2.2.1 被験者の内訳 39
2.2.2.2 人口統計学的特性 40
2.2.2.3 ベースライン時の疾患特性 42
2.2.2.4 病歴及び前治療／併用療法 43
2.2.2.5 曝露状況及び治験治療の遵守 43
2.2.3 有効性の要約 44
2.2.4 有効性主要評価項目 48
2.2.4.1 感度分析 49
2.2.4.2 サブグループ解析 50
2.2.5 有効性副次評価項目 51
2.2.5.1 定期補充療法の有効性 51
2.2.5.2 出血エピソードの治療の有効性 58
2.2.5.3 周術期管理の有効性 60
2.2.6 探索的評価項目 60
2.2.6.1 治験終了時インタビュー 60
2.2.7 補助的な解析 62
2.2.7.1 FVIII 活性及び有効性評価項目の関連性 62
2.3 12 歳未満の小児を対象とした第 3 相試験（EFC16295 試験［進行中］） 65
2.3.1 治験デザインの概要 65
2.3.2 治験対象集団 66
2.3.2.1 被験者の内訳 66
2.3.2.2 人口統計学的特性 67
2.3.2.3 ベースライン時の疾患特性 68
2.3.2.4 既往歴及び前治療／併用療法 68
2.3.2.5 曝露状況及び治験治療の遵守 69
2.3.3 有効性副次評価項目 70
2.3.3.1 定期補充療法の有効性 70

2.3.3.2 出血エピソード治療の有効性 71
2.3.3.3 周術期管理の有効性 73

2.4 第 3 相延長試験（LTS16294 試験［進行中］） 73

3 全試験を通しての結果の比較と解析 74

3.1 試験対象集団 74

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 74
3.2.1 有効性主要評価項目 74
3.2.2 有効性副次評価項目 74
3.2.2.1 周術期管理の有効性 74

3.3 部分集団における結果の比較 81
3.3.1 人口統計学及びベースライン特性 81
3.3.2 前治療及び併用薬／併用療法 81
3.3.3 日本人被験者の有効性 81

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 89

4.1 定期補充療法 89

4.2 出血エピソードの治療及び出血時補充療法 90

4.3 周術期管理 91

5 効果の持続、耐薬性 93

5.1 効果の持続 93

5.2 免疫原性 93
5.2.1 FVIII インヒビターの発生 93
5.2.2 抗 BIVV001 抗体 93

6 全体的な有効性の結論 94

6.1 定期補充療法 94

6.2 出血の治療 96

6.3 周術期管理 97

7 参 考 文 献 98

8 補足情報 102

9 付録 103

表 目 次

表 1 - Summary of studies in the BIVV001 clinical development program 15
表 2 - 第 3 相臨床開発における BIVV001 用法・用量 20
表 3 - EFC16293 試験の有効性評価項目 22
表 4 -急性出血治療の ISTH 評価 26
表 5 - 医師による全体的評価 27
表 6 - 臨床的有効性の概要に示す解析対象集団 31
表 7 - 定期補充療法の評価に用いた解析手法の要約 - EFC16293 試験 32
表 8 - 出血エピソードの治療の有効性を評価するための解析手法の要約–EFC16293 試験 35
表 9 - 周術期管理の評価に用いた解析手法の要約 35
表 10 - Participant disposition – All-Enrolled Analysis Set 39
表 11 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set 41
表 12 - Results of the primary and secondary efficacy endpoints analyzed as part of the hierarchical testing procedure demonstrating efficacy of BIVV001 44
表 13 - Overview of other efficacy endpoints supporting the efficacy of BIVV001 46
表 14 - Summary of annualized bleeding rates – Full Analysis Set 49
表 15 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 versus historical prophylaxis – Per Protocol Set 51
表 16 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 prophylaxis versus on-demand in Arm B – Full Analysis Set 54
表 17 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode – Full Analysis Set 58
表 18 - Comparison of typical patient probability of first bleed in 1 year and FVIII activity metrics for BIVV001 and Eloctate 63
表 19 - Participant disposition – All-Enrolled Analysis Set 66
表 20 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set 67
表 21 - Summary of annualized bleeding rates, sensitivity analysis, participants with an efficacy period of at least 26 weeks - Full Analysis Set 70
表 22 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set 71

表 23 - Summary of Investigators'/Surgeons' assessment of participant's hemostatic response to BIVV001 treatment during surgery and postoperatively: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294 - Full Analysis Set 75

表 24 - Listing of major surgery information - surgeon's assessment of hemostatic response to BIVV001 treatment, and BIVV001 injections and consumption (IU/kg) per major surgery: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294 - Surgery subgroup 78

表 25 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293 81

表 26 - Summary of treated bleeding episodes - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293 ... 83

表 27 - Summary of annualized bleeding rates - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293.... 85

表 28 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 vs historical prophylaxis - Per Protocol Set (Japanese participants) - EFC16293 86

表 29 - Summary of Haem-A-QoL total score and subscale scores and change from baseline by visit (>=17 years old) - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293 105

表 30 - Mean change in PROMIS Pain Intensity 3a past 7 days intensity of pain at its worst score (PAINQU6) from baseline to Week 52 (>=12 years old) - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293 111

表 31 - Mean change in Hemophilia Joint Health Score (HJHS) total score from Baseline to Week 52 - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293 112

表 32 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set(Japanese participants) - EFC16293 113

表 33 - Summary of dose (IU/kg) of BIVV001 required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293..... 114

図 目 次

図 1 - Graphical study design of EFC16293 38

図 2 - Forest plot of annualized bleeding rates and 95% CI by subgroup analysis - Full Analysis Set 50

図 3 - Probability of first bleed (%) with time over 52 weeks for various dosing regimens 64

図 4 - Graphical study design of EFC16295 65

図 5 - Scatter plot of FVIII activity level during major surgery and post-operative follow-up for major surgery: aPTT-based one-stage clotting assay: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294 92

図 6 - Cumulative distribution function of change from baseline HJHS total score at Week 52 - Full Analysis Set 103

図 7 - Cumulative distribution function of change from baseline in Haem-A-QoL physical health score at Week 52 - Full Analysis Set 104

図 8 - Cumulative distribution function of change from baseline in Pain at its worst score at Week 52 - Full Analysis Set 105

略号と用語の定義

ABR:	annualized bleeding rate／年間出血率
ADA:	anti-BIVV001 antibody／抗 BIVV001 抗体
AJBR:	annualized joint bleeding rate／年間関節出血率
AsBR:	annualized spontaneous bleeding rate／年間自然出血率
AtBR:	annualized traumatic bleeding rate／年間外傷性出血率
AUC:	area under the activity-time curve／活性－時間曲線下面積
CDF:	cumulative distribution function／累積分布関数
CI:	confidence interval／信頼区間
C_{max}:	maximum activity／最高活性値
C_{maxss}:	maximum activity at steady state／定常状態での最高活性値
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EHL:	extended half-life／半減期延長型
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 domain of IgG1／結晶化可能フラグメント
FcRn:	neonatal Fc receptor／胎児型 Fc 受容体
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
HBV:	hepatitis B virus／B 型肝炎ウイルス
HCV:	hepatitis C virus／C 型肝炎ウイルス
HEAD-US:	Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound
HIV:	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
HJHS:	Hemophilia Joint Health Score／血友病関節健康スコア
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
ISTH:	International Society on Thrombosis and Haemostasis／国際血栓止血学会
IV:	intravenous／静脈内
MMRM:	mixed-effects model repeated measures
PGA:	Physician's Global Assessment／医師による全体的評価
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
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
PROMIS:	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PTP:	previously treated patient／治療歴のある患者
Q1:	first quartile／第 1 四分位数
Q3:	third quartile／第 3 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
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
XTEN:	unstructured hydrophilic polypeptide(s), composed of repeats 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　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1　血友病 A 及び現行の治療法の概要

血友病 A は主に男性に発症する X 染色体連鎖性出血疾患であり、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、血液凝固第 VIII 因子（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、及び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)。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(6)(7)。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(6)(7)。現在、米国の血友病男性患者の数は 30,000～33,000 人と推定されている(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)(7)(9)。

重症血友病 A 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生活の質（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)。

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によると、全ての重症血友病患者に対する標準治療は、出血予防のための FVIII 製剤又は非因子製剤による定期補充療法であり、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)。

1.1.2　血友病 A のアンメットメディカルニーズ

FVIII 製剤による定期補充療法により、長期的な転帰の明らかな改善がもたらされているが、頻回に静脈内（IV）投与が必要なことから、負担の大きい治療方法となっている(15)。現在市販されている全ての半減期標準型（SHL）及び半減期延長型（EHL）の FVIII 補充療法製剤は、内因性フォンヴィレブランド因子（VWF）との結合により半減期上限は約 15～19 時間に制限されている。SHL FVIII 製剤は、成人における半減期が 10～12 時間であることから、最高活性値（C_{max}）の 1%以上の

FVIII トラフ活性を達成するために、2〜3 日ごとに投与されていた(16)(17)(18)(19)。Eloctate/Elocta（遺伝子組換え B ドメイン除去 FVIII 及び IgG1 の結晶化可能フラグメント［Fc］で構成される融合タンパク質、以下、Eloctate という）などの EHL FVIII 製剤は、成人における半減期が約 19 時間であることから、FVIII 活性の目標値を達成するための投与間隔をより長い 3〜5 日ごとにすることができる。glyco-PEGylated FVIII（Esperoct）、Cys variant-PEGylated FVIII（Jivi）及び amino group-PEGylated FVIII（Adynovi/Adynovate、以下、Adynovi という）を含む他の EHL FVIII 製剤も同様に、成人における半減期は 14〜19 時間である(20)(21)(22)。

重症血友病 A 治療に対する FVIII 定期補充療法の導入と実施による臨床転帰の改善にもかかわらず、投与期間を通じて FVIII 活性を高く維持することを達成し、治療の負担を軽減するというアンメットニーズが残っている。既存の FVIII 定期補充療法にもかかわらず、特に関節で破綻出血が継続して発現した結果、関節障害が徐々に進行する(15)(23)。関節出血の臨床的なエビデンスがない場合でも、この関節障害の進行は持続する。定期補充療法にもかかわらず関節障害の進行が持続することを示す多くのエビデンスがあり、現在の FVIII 補充療法は頻回な IV 投与を必要としているが、全ての出血を予防し、その結果として関節障害を予防するには不十分であることが示唆されている(24)(25)。FVIII 活性を高く維持し、より頻度の少ない投与で出血エピソードを長期間にわたって予防しコントロールする新しいクラスの EHL FVIII 製剤は、出血と関節障害の予防を改善し、負担の大きい定期補充療法の遵守という課題を軽減して、血友病 A 患者の QoL を改善する可能性がある。

出血性疾患に関する「the Voice of the Patients」レポートによると、患者と介護者は現在使用可能な EHL 製剤による投与回数の減少を高く評価しているが、なおも「安全、有効、高力価、安価で、長時間作用し、投与が容易な製剤」を求めている(26)。関節症状の転帰に関する意識が高まりつつあり、血友病治療が進展している状況下で、FVIII 活性を高く維持することは、WFH による最近の推奨事項からも支持されている(14)。

要約すると、複数の FVIII 補充療法製剤が血友病 A の治療に承認されているが、これらは内因性 VWF に結合するため、その半減期が約 15〜19 時間に制限されている。この制限により、現在承認されている FVIII 製剤では、週 1 回の投与で FVIII 活性を高く維持することが不可能である。週 1 回の投与で FVIII 活性を高く維持する、VWF と相互作用しない FVIII 補充療法は、既知のアンメットメディカルニーズに対応し、既存の療法に比べて大きな利益をもたらすことができる(27)。

1.1.3 Efanesoctocog alfa (BIVV001)

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 は内因性 VWF の影響を受けないようにデザインされており、VWF に起因する FVIII の半減期の上限に影響されず、週 1 回の投与間隔の期間を通して高い FVIII 活性をもたらすものである。Efanesoctocog alfa は成人及び小児の血友病 A（先天性 FVIII 欠乏症）の治療のために開発されている。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（CSR）では efanesoctocog alfa を BIVV001 と表記する。

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 Fc ドメイン、ヒト 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。BIVV001 の各構成成分は、血漿中の FVIII 分子の半減期を延長するようにデザインされている(27)。

- 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 ドメインを遺伝子組換え第 VIII 因子（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 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半減期が延長する(28)。
- BIVV001 の XTEN は、分子の流体力学的半径を変化させることによって融合タンパク質のクリアランスが低下し、半減期を延長させる。

BIVV001 は、FVIII-VWF 相互作用による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 rFVIII タンパク質である。 現在開発及び市販されているその他全ての EHL FVIII 製剤は VWF と相互作用し、血漿中半減期はいずれも同程度であり、各 EHL FVIII の半減期の上限（約 15～18 時間）は内因性 VWF の半減期と一致する(29)。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 FVIII 製剤に比べて、最大 3 倍延長されることが示され、週 1 回の投与により正常～ほぼ正常の範囲で FVIII 活性を高く維持する可能性をもたらす。

1.1.4 臨床開発プログラム

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。

BIVV001 の臨床開発プログラムは、臨床試験 7 試験で構成され、それらは重症血友病 A を有する治療歴のある患者（PTP）を対象とした 6 試験、並びにフォンヴィレブランド病の患者を対象とした 1 試験である。3 つの初期段階の試験が実施されており、BIVV001 の安全性及び薬物動態（PK）を評価するための単回投与試験（242HA101 [TDU16220]）及び反復投与試験（242HA102 [TDR16219]）、並びに BIVV001、SHL rFVIII（Advate）及び EHL FVIII（Adynovi）の PK プロファイルの特性を示す試験（PKM17085）であった。242HA101 試験及び 242HA102 試験で得られた PK データを使用し、第 3 相試験の用法・用量を選択するための母集団 PK モデルを作成した。第 3 相の有効性及び安全性試験では、段階的アプローチとして、最初に成人及び青年を対象に BIVV001 を投与し（成人 PTP 及び 12 歳以上の青年 PTP を対象とした主要な試験である EFC16293 試験）、次いで低年齢の小児に BIVV001 を投与した（12 歳未満の PTP を対象とした EFC16295 試験）。EFC16293 試験又は EFC16295 試験を完了し、BIVV001 による治療継続を希望する被験者は、長期の安全性及び有効性を検討する LTS16294 試験に参加することができた。なお、LTS16294 試験には BIVV001 定期補充療法を新たに開始した PTP の 2 コホート（中国人被験者及び大手術を受ける予定がある各国／地域の被験者）も含まれ、これらは、BIVV001 の臨床データを補足するものである。

成人及び青年の PTP における第 3 相試験、並びに 3 つの第 1 相試験及び第 1/2 相試験は完了している。本申請のためのデータカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）時点で、12 歳未満の男性 PTP を対象とした小児第 3 相試験、全年齢を対象とした長期安全性延長試験、及びフォンヴィレブランド病 2N 型又は 3 型の成人患者を対象とした第 1 相試験は進行中である。

本申請に用いた 7 試験の要約を表 1 に示す。なお、本表には、重症血友病 A を有し、市販の FVIII 補充療法を受けている PTP を対象とした観察研究である 242HA201/OBS16221 試験（以下、OBS16221 試験）の要約も含まれている。OBS16221 試験を完了した適格な被験者は、EFC16293 試験に移行することができた。観察研究では BIVV001 は投与されなかった。EFC16293 試験に移行した被験者については、観察研究のデータを使用し、BIVV001 による週 1 回の定期補充療法と市販 FVIII 製剤による試験前の定期補充療法との間で年間出血率（ABR）の被験者内比較を行った。

表 1 - Summary of studies in the BIVV001 clinical development program

Study Code Phase	Study Title	Study Description	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
EFC16293 Phase 3 Pivotal	A Phase 3, Open-label Interventional Study of an Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, BIVV001, in Patients with Severe Hemophilia A (XTEND-1).	Open-label study to assess the safety, efficacy, and PK of BIVV001 in PTPs with severe hemophilia A, ≥12 years of age.	159 (133 in Arm A; 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 Phase 3 Pediatric	A Phase 3 open-label, multicenter study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of intravenous recombinant coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN fusion protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in previously treated pediatric patients <12 years of age with severe hemophilia A (XTEND-Kids).	Open-label study to assess the safety, efficacy, and PK of BIVV001 in pediatric PTPs with severe hemophilia A, <12 years of age.	Planned: 65 Enrolled as of cut-off date: 67 (31 in <6 years of age cohort; 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

Study Code Phase	Study Title	Study Description	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
LTS16294 Phase 3 Long-term study	A Phase 3 open-label, multicenter study of the long-term safety and efficacy of intravenous recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients with severe hemophilia A (XTEND-ed).	Open-label study to assess the long-term safety and efficacy of BIVV001 in PTPs with severe hemophilia A. In addition, 2 separate open-label arms with patients newly initiated on BIVV001 in China; and patients who are planned to undergo major surgery.	Planned: 262 (215 who roll over from Ph3; 37 Chinese participants in Arm B; up to 10 major surgery participants in Arm C). Enrolled as of cut-off date: 159 (123 in Arm A; 32 in Arm B; 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
242HA101 (TDU16220) Phase 1/2a	A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) Study of a Single Intravenous (IV) Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII (FVIII) Fc - von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A (EXTEN-A).	Open-label, dose escalation, safety, tolerability, and PK of a single IV dose of BIVV001.	16 (7 in the low dose cohort; 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	A Phase 1, Open-Label, Single-Site, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Repeat Doses of BIVV001.	Open-label, safety, tolerability, and PK repeat-dose study of BIVV001.	24 (10 in Cohort 1; 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

Study Code Phase	Study Title	Study Description	Number of Participants	BIVV001 Dosing Regimen and Treatment Duration	Population	Status
PKM17085 Phase 1	A Phase 1, Single-Site, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetics of efanesoctocog alfa (BIVV001), Standard Half-Life and Extended Half-Life FVIII after each Single Intravenous Injection in a Fixed Sequence, in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A	Open-label, Phase 1, 3-period fixed sequence study to assess PK profiles of BIVV001, SHL and EHL rFVIII after a single IV injection in males	13	50 IU/kg Single dose	Adult PTPs with severe hemophilia A (18 to 65 years of age)	Completed
PKM16978 Phase 1	A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Adults with type 2N and 3 von Willebrand disease (VWD)	Open-label, Phase 1, multicenter, single-arm study to characterize the PK of BIVV001 after a single IV injection and to assess safety, and tolerability of BIVV001 in adult participants	Planned: 9 Enrolled as of cut-off date: 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
242HA201[a] (OBS16221) Prospective study	A Prospective Study in Subjects with Severe Hemophilia A Who are Currently Receiving a Marketed FVIII Therapy.	To prospectively collect data regarding bleeding episodes and treatment information (no BIVV001 administered).	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: EHL = extended half-life; IV = intravenous; PTP= previously treated patient; SHL = standard half-life

a 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　試験の方法

本モジュールでは、重症血友病 A を有する成人及び青年の PTP における BIVV001 の有効性、安全性及び PK を評価し、完了した非盲検第 3 相試験（EFC16293 試験）の有効性の結果に重点を置く。さらに、12 歳未満の PTP を対象とした進行中の第 3 相試験（EFC16295 試験）の一部の有効性評価項目（26 週間以上の定期補充療法を受けた被験者の ABR を含む）も本モジュールに示す。

周術期管理における BIVV001 の有効性を評価するために、EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験において、大手術を受けた全ての被験者のデータカットオフ日時点のデータについて併合解析を行った。これらの結果については、3 項に示す。

1.2.1　試験の目的

BIVV001 の第 3 相臨床試験の有効性の目的は、血友病 A を有する PTP を対象に以下の目的で使用した BIVV001 の有効性を評価することであった。

- 定期補充療法として使用した際の出血エピソードの予防
- 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
- 周術期管理で使用される際の止血維持

さらに、第 3 相試験では、出血の予防及び治療のほかに、定期補充療法中の 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。身体的健康／身体的機能、QoL 及び疼痛、並びに臨床関節スコアを含め、臨床的に意味のある患者関連アウトカム及び関節健康の測定項目に対する BIVV001 定期補充療法の効果を評価した。出血エピソードの予防及び治療に要する BIVV001 の年間投与量も評価した。追加の探索的評価項目としては、関節構造の状態（超音波画像検査）、身体的活動（ActiGraph 活動モニター）、その他の患者報告アウトカム（PRO）及び治験終了時インタビューから BIVV001 定期補充療法の効果を評価した。

詳細な試験目的は、個々の治験実施計画書に示す。

1.2.2　試験のデザイン

BIVV001 第 3 相試験の共通したデザイン上の特徴を以下の項に示す。個々の試験デザインは 2 項に図で示す。

1.2.2.1　デザインの特徴

全ての BIVV001 試験は、疾患の重症度、有効な治療法の存在、並びに急性出血エピソード発現時のプラセボ投与による生命を脅かす結果を考慮し、倫理的な配慮から非盲検の非ランダム化試験とした。

EFC16293 試験では、被験者は本試験前の治療に基づき 2 つの試験 Arm のうち 1 つに割り当てられた。本試験では、治療目標が試験前の治療と一致する、又はより良いと予測される試験 Arm に被験

者を割り当てるようにデザインされた。定期補充療法は重症血友病患者に推奨される治療選択肢であり、現在安定した定期補充療法を受けている被験者を出血時補充療法 Arm にランダム化することは非倫理的であると考えられる。試験前に定期補充療法を受けている被験者は、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 52 週間投与する定期補充療法を行う Arm A に登録され、試験前に出血時補充療法を受けている被験者は、出血時に BIVV001 50 IU/kg を投与する 26 週間の出血時補充療法、その後、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 26 週間投与する定期補充療法に切り替える Arm B に登録された。Arm A に登録された被験者の多くは、以前に OBS16221 試験（市販の FVIII 補充療法を最長 12 か月間受けた被験者の観察研究）を完了し、試験前の用法・用量で安定していたとみなされた。

試験 Arm への割り当てはランダム化されなかったが、同程度の疾患重症度基準及び出血表現型を有する被験者を重症血友病患者集団の典型として選択した（1.2.2.2 項）。

EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験で大手術を受けた被験者では、手術における出血コントロール及び予防について BIVV001 を評価するために、手術サブグループとしてデータを併合した。さらに、止血反応を評価するために小手術のデータを併合した。

BIVV001 の第 3 相臨床開発は、世界中で実施されており、当該 3 試験は全て国際共同、多施設試験で、南米、北米、欧州及びアジアで実施されている。

1.2.2.2 主要な選択／除外基準

重症血友病 A を有する患者集団は、一般に FVIII に対するインヒビターの発生のリスクが低いと考えられている(30)ことから、新規 FVIII 製剤の臨床試験に関する規制ガイドラインの推奨事項に従い、第 3 相の有効性試験及び安全性試験の対象患者は重症血友病 A を有する PTP とした。

血友病 A の治療歴（定期補充療法又は出血時補充療法）は、遺伝子組換え型又は血漿由来の FVIII 又はクリオプレシピテートについて、6 歳以上の患者では 150 曝露日数（ED）以上、及び 6 歳未満の患者では 50 ED 以上を適格とした。

重症血友病の診断は、FVIII 活性（内因性 FVIII 活性 1 IU/dL 未満［1%未満］と定義）又は遺伝子型が記録により確認される必要があった。さらに、試験前に出血時補充療法を受けていた被験者は、過去 12 か月以内に 12 回以上の出血エピソードの既往、又は試験登録前 6 か月以内に 6 回以上の出血エピソードの既往のある患者とし、これにより EFC16293 試験登録前の重度の出血表現型が再確認された。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が判明している被験者は、CD4 リンパ球数 200 個/mm^3 超及びウイルス負荷 400 コピー/mL 未満の免疫能を有する必要があった。

インヒビター検査結果陽性の既往がある又はスクリーニング時のインヒビター検査結果陽性である患者は試験から除外された。

1.2.2.3 用法・用量

第 3 相臨床試験全体で、全ての被験者に BIVV001 を投与した。EFC16293 試験では、BIVV001 は 52 週間の定期補充療法（Arm A）として、又は 26 週間の出血時（エピソード）補充療法、その後に

26 週間の定期補充療法（Arm B）として投与された。EFC16295 試験及び LTS16294 試験では、全ての被験者が BIVV001 の定期補充療法を受けた。

定期補充療法として、成人、青年及び小児に対して BIVV001 を 50 IU/kg で週 1 回投与した。BIVV001 の 50 IU/kg IV の週 1 回定期補充療法の目的は、投与間隔期間を通じて、FVIII 活性を正常（40 IU/dL 超）から軽度血友病の範囲（5 IU/dL 超）で高く維持すること、並びに週 1 回の IV 投与により治療負担を軽減することである。2 つの第 1/2 相試験の 242HA101 試験及び 242HA102 試験のデータに基づいて用量を選択し確認した。得られた PK データを使用し、第 3 相試験の用法・用量を選択するための母集団 PK モデルを作成した。出血エピソード（定期補充療法又は出血時補充療法中）は、最初に BIVV001 の 50 IU/kg を 1 回投与し治療することとした。フォローアップ治療としての BIVV001 の追加用量の投与は、被験者の臨床状態に基づいて治験責任医師及び被験者が判断した。出血が改善されない場合、30 IU/kg 又は 50 IU/kg の 2～3 日おきの追加投与を検討することとした。小手術又は大手術を受ける全ての被験者に 50 IU/kg の術前負荷投与を行うこととした。

第 3 相試験で使用された BIVV001 の用法・用量の要約を表 2 に示す。

表 2 - 第 3 相臨床開発における BIVV001 用法・用量

適応症	用量	投与頻度
定期補充療法	50 IU/kg	週 1 回
出血エピソード[a]	50 IU/kg	出血エピソードに対する単回投与。以下の場合、治験責任医師との相談後にのみ投与量の追加及び調整が可能：出血が改善されない場合、さらに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2～3 日おきに投与することを検討した。最近の定期補充療法から 2～3 日以内の軽度／中等度の出血エピソードについては初期用量として 30 IU/kg を投与してもよいこととした。
小手術	50 IU/kg	手術前に単回投与
大手術は（6ED 後に実施可能）	50 IU/kg	さらに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を 2～3 日おきに投与してもよいこととした。

a 軽度、中等度、及び大出血エピソードの定義は Module5.3.5.1 EFC16293 Section 10.10 を参照。

用量の選択は母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより裏付けられた（Module 2.7.2 [2.7 項]）。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間の定義

3 つの評価期間が定義され、BIVV001 第 3 相試験の様々な有効性解析に適用された（有効性評価期間、治療期間及び手術／リハビリテーション期間）。

BIVV001 の第 3 相試験では 3 つの評価期間が設けられ、有効性の解析に用いられた

- 有効性評価期間：出血に関連する解析及び要約、並びに投与量と関連する解析及び要約の全てに用いた。なお、PK サンプリング期間、手術／リハビリテーション（大手術及び小手術）期間、及び 28 日間を超える長い投与間隔の間に収集されたデータは解析に含めなかった。
- 治療期間：上述以外の全ての有効性解析に用いた。なお、治療効果の交絡を避けるために、大手術／リハビリテーション期間中のデータは除外した。来院に基づく有効性評価項目の解析に、手術／リハビリテーション期間と重なる来院は含めなかった。
- 手術／リハビリテーション期間：外科的評価に用いた。

治療期間、有効性評価期間及び手術／リハビリテーション期間の定義は、Module5.3.5.1 EFC16293 [Section 3.7.1] 及び [Section 5.1.4.14] 並びに Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 3.7.1]に示す。

1.2.3.2　有効性の主要及び副次評価項目の定義

表 3 に示す重症血友病 A を有する成人及び青年の PTP を対象とした EFC16293 試験の有効性評価項目により、BIVV001 による定期補充療法、出血コントロール及び予防並びに周術期管理の状況下で止血を維持する能力を評価した。これらの評価項目には、血友病の臨床試験で止血を評価するために一般的に使用される評価が含まれる。

出血の予防（ABR の有効性主要評価項目）のほかに、FVIII 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、既存の治療法に対する改善を示すために、重要な副次評価項目及び一部の副次評価項目を階層的な検定手順の一部として解析した（1.2.4 項）。

表 3 - EFC16293 試験の有効性評価項目

有効性評価項目	定期補充療法	出血の治療	周術期管理
主要評価項目	• Arm A における ABR		
重要な副次評価項目	• BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR とヒストリカルデータでの定期補充療法期間中の ABR との Arm A における被験者内比較（観察研究である 242HA201/OBS16221 試験に参加した被験者）		
副次評価項目	• 試験 Arm 別の定期補充療法の種類及び部位別の ABR • 試験 Arm 別の定期補充療法の全ての出血エピソード（治療を要しなかったの出血エピソードを含む）の ABR • 週 1 回の定期補充療法期間中の ABR と出血時補充療法期間中の ABR との Arm B における被験者内比較 • 週 1 回の定期補充療法の投与間隔期間終了時点（定常状態）で FVIII 活性が 1%、5%、10%、15%及び 20%を超えている Arm A の被験者の割合 **関節の健康の転帰** • Arm A における HJHS により評価した、合計スコア及びドメインスコア（腫脹、強度等）のベースラインから Week 52 までの変化量 • 試験 Arm 及び用法・用量別の AJBR • Arm A における ISTH 基準に基づく Week 52 の標的関節の消失 **出血エピソードの予防及び治療のための BIVV001 投与量** • 試験 Arm 及び用法・用量別の被験者 1 人あたりの BIVV001 の年間総投与量 **QoL** • Arm A における Haem-A-QoL（17 歳以上の被験者）の合計スコア及び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 • Arm A における PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問のベースラインから Week 52 までの変化量	• 試験 Arm 及び用法・用量別の出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び用量 • 試験 Arm 及び用法・用量別の BIVV001 単回投与により治療された出血エピソードの割合 • 試験 Arm 及び用法・用量別の ISTH の 4 点反応尺度に基づく個々の出血エピソードに対する BIVV001 治療の反応についての評価 • 試験 Arm 及び用法・用量別の 4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与の被験者の反応についての PGA	• 外科的手技に関する ISTH の 4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価 • 大手術の周術期の止血維持に要した投与回数及び用量 • 大手術の周術期の総 BIVV001 投与量 • 大手術の周術期に要した血液成分輸血の回数及び種類 • 大手術の周術期の推定失血量

有効性評価項目	定期補充療法	出血の治療	周術期管理
	• Arm A における PROMIS-SF Physical Function（18 歳以上の被験者）のスコアのベースラインから Week 52 までの変化量		

略語：ABR＝年間出血率、AJBR＝年間関節出血率、 Haem-A-QoL＝Haemophilia Quality of Life Questionnaire、HJHS＝血友病関節健康スコア、ISTH＝国際血栓止血学会、PGA＝医師による全体的評価、PROMIS＝Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

1.2.3.2.1 定期補充療法

定期補充療法には、出血エピソードの発現を予防し、血友病性関節症及び筋骨格系障害の発症を減少させるための FVIII の定期的な投与が含まれる。

EFC16293 試験の有効性主要評価項目は、定期補充療法における ABR であった。ABR は、伝統的に、臨床試験の現場において FVIII 製剤の有効性を評価するために用いられており、現行の欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン及び実証されている先例に合致する客観的かつ測定可能な評価項目とみなされている。

週 1 回の投与間隔期間を通じて FVIII 活性を高く維持することにより、出血エピソードをさらに減少させ、関節の健康及び QoL に影響を与える可能性がある。出血の減少及び予防以外の BIVV001 の臨床的ベネフィットを評価するために、臨床試験には、身体的健康／身体的機能、QoL 及び疼痛並びに関節の健康に関して、被験者及び医師が報告する有効性の測定項目が多く含まれていた。

1.2.3.2.1.1 年間出血率

BIVV001 の第 3 相試験を通して、国際血栓止血学会（ISTH）基準に基づき標準化された出血エピソードの定義を使用した(31)。最初の出血の徴候から当該出血に対する最後の治療の 72 時間後までに発現した出血を、「1 回の出血エピソード」として定義した。同じ部位に、前回の治療から 72 時間以内に発現した出血は、「前回と同一の出血エピソード」とみなした。複数の部位で発現した出血に対して 1 回の治療を行った場合は、「1 回の出血エピソード」とみなした。前回の治療から 72 時間を経過した後に行った治療は、同じ部位に発現した新たな出血エピソードに対する最初の治療とみなした。出血に対する最後の治療からの経過時間にかかわらず、異なる部位に続発する出血に対する治療は、別の出血エピソードに対する治療とみなした。出血エピソードのデータは個々の電子患者日誌（ePD）を介して収集された。また、治験実施医療機関で発現又は治療された出血の場合は、出血のタイプ及び場所、並びに治療日の情報を含む電子症例報告書（eCRF）を介して収集された。

ABR は有効性評価期間中に評価された。この評価には、自然及び外傷性の両方の出血エピソード並びに不明と分類された出血エピソードが含まれた。自然出血エピソード又は外傷性出血エピソードの定義は、治験実施計画書で規定している（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 8.1 参照）。

各被験者で観察された ABR は、被験者に生じた出血エピソードの総数を、各用法・用量のそれぞれの有効性評価期間の総日数で除し、365.25 を乗じて算出する。

週 1 回の定期補充療法 Arm（Arm A）の ABR の推定値（主要評価項目）に加えて、EFC16293 試験では、観察研究である OBS16221 試験に参加した Arm A の被験者の被験者内比較を使用して、週 1 回の定期補充療法の ABR とヒストリカルデータでの定期補充療法の ABR とを比較した（重要な副次評価項目）。

ABR は出血の種類（自然、外傷性）及び部位（関節、筋肉、内出血、皮膚／粘膜）別に要約し、全ての出血（治療を要した及び治療を要しなかった）についても要約した。

Arm B における週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との ABR の被験者内比較も実施された。

1.2.3.2.1.2 FVIII 活性の維持

PK データは新規 FVIII 製剤の有効性の重要な代替評価項目であるため、週 1 回の定期補充療法の投与間隔期間の終了時に、定常状態での FVIII トラフ活性が 1%、5%、10%、15%及び 20%を超えた被験者の数及び割合を要約した（EFC16293 試験の Arm A のみ）。

1.2.3.2.1.3 BIVV001 の年間投与量

出血エピソードの予防及び治療のための BIVV001 の年間総投与量（IU/kg）は、BIVV001 の総投与量 IU/kg を有効性評価期間の総日数で除し、365.25 を乗じて、被験者ごとに算出した。

1.2.3.2.1.4 関節の健康の転帰

<u>血友病関節健康スコア</u>

経験を積んだ医療専門家が行う関節の理学的検査による関節機能評価は、血友病性関節症の主要転帰として用いられることが多い。血友病関節健康スコア（HJHS）は、足首、膝及び肘を用いて、屈曲、伸展、動きの範囲、筋力、腫脹、腫脹期間、捻髪音、歩行、疼痛及び筋萎縮を評価する関節健康の確立された機能的指標である(32)。6 つの関節（左足首、右足首、左肘、右肘、左膝、右膝）を対象に、腫脹、腫脹期間、筋萎縮、動作時の捻髪音、屈曲喪失、伸展喪失、関節痛及び筋力について 0～20 の尺度で評価した。歩行は、正常範囲内ではない動作の数に基づき、0～4 の尺度で評価した。合計スコアは、6 つの関節全てのスコアと歩行スコアの合計とした（0～124 の範囲、正常が 0、最も重症な疾患が 124）。HJHS 評価の信頼性及び妥当性（再テスト信頼性及び評価者間信頼性、構造的妥当性及び構成概念妥当性など）は、成人及び小児の患者集団で広く研究されている(33)(34)。

合計関節スコア（8 ドメインについての 6 つの関節全てのスコアの合計）及び個々のドメインスコア（各ドメインについての 6 つの関節全てのスコアの合計）を算出した。

合計関節スコア、歩行スコア、合計スコア、並びにベースラインから Week 52 までの変化量を来院別及び試験 Arm 別に要約した。さらに、個々のドメインスコア及びベースラインからの変化量を来院別及び試験 Arm 別に要約した。

年間関節出血率

関節出血は、重症血友病患者の慢性疼痛及び障害の主な原因である。年間関節出血率（AJBR）を要約した。

さらに、EFC16293 試験の Arm B における週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との AJBR の被験者内比較を実施した。

標的関節の消失

治験責任医師は、ISTH 基準(31)に従い、スクリーニング時に被験者の標的関節を評価した。標的関節は、3 回以上の自然出血エピソードが連続 6 か月の期間に発生した大関節（例：股、肘、手首、肩、膝、又は足関節）と定義される。 連続 12 か月間の治験薬曝露中に、その関節に発現した出血エピソードが 2 回以下の場合は、標的関節が消失したものとする。

1 つ以上の標的関節が消失した被験者の割合、及び 52 週間で消失した全標的関節の割合を要約した。

1.2.3.2.1.5 生活の質

Haem-A-QoL / Haemo-QoL

Haemophilia quality of life questionnaire（17 歳以上の被験者用の Haem-A-QoL 及び 17 歳未満の被験者用の Haemo-QoL）は、血友病患者に関連する特定の問題の測定を可能にする血友病に特化した調査票であり、多くの環境下で有用性が実証されている(35)(36)(37)(38)。第 3 相試験で適用された Haem-A-QoL 及び Haemo-QoL のバージョンの詳細は、治験実施計画書に記載する（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 10.14）。

PROMIS-調査票

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）は、被験者が報告する健康状態の信頼できる正確な評価システムである。PROMIS は、身体的、精神的及び社会的健康を網羅し、多くの慢性疾患に使用できる(39)。EFC16293 試験では、5 つの PROMIS 調査票を使用し、身体的機能、小児の身体的機能、疼痛強度、疼痛による障害及び小児の疼痛による障害を網羅した。これらの調査票では 5 ポイントの Likert 尺度を使用し、身体的機能を評価する調査票を除き、過去 7 日間の想起期間を使用する。各調査票の詳細は、治験実施計画書に記載する（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 10.14）。

1.2.3.2.2 出血エピソードの治療

1.2.3.2.2.1 出血エピソードを治療するための投与回数及び投与量

出血の治療が不要になった場合に、出血エピソードは回復したとみなした。 第 3 相試験では、出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び総投与量（IU/kg）は、出血エピソードごと及び被験者ごとに要約した。

1.2.3.2.2.2 出血エピソードの BIVV001 治療に対する反応

急性出血治療の ISTH の 4 点評価尺度は、出血エピソードの BIVV001 治療に対する被験者の反応を評価するために使用された（表 4）。出血エピソードの最初の治療後約 72 時間で評価を行った。

表 4 -急性出血治療の ISTH 評価

Excellent	初回投与後 8 時間以内の完全な疼痛の軽減及び／又は出血徴候の完全な回復。72 時間以内に同じ関節の持続する症状及び徴候の軽減のため、それ以上の補充療法が必要ない。
Good	単回投与後約 8 時間以内の有意な疼痛軽減及び／又は出血徴候の改善。ただし、完全に回復させるため、72 時間以内に複数回の補充療法が必要。
Moderate	単回投与後約 8 時間以内の中等度の疼痛軽減及び／又は出血徴候の改善。72 時間以内に複数回の補充療法が必要であるが、完全に回復はしない。
None	初回投与後約 8 時間以内に改善がないか、最小限である、又は状態が悪化する。

反応の評価は、最初に投与ごとに要約し、次に出血エピソードごとに要約した。

1.2.3.2.2.3 医師による全体的評価（PGA）

ベースライン後の各予定来院時に、4 点反応尺度を用いた BIVV001 治療に対する被験者の反応について医師による全体的評価（PGA）が行われた（表 5）。

表 5 - 医師による全体的評価

Excellent	• FVIII の通常の投与回数以下、又は通常の投与量以下で出血エピソードに奏効。 **又は** • 定期補充投与中の破綻出血率が、通常以下であった。
Effective	• ほとんどの出血エピソードは同じ注射回数及び用量に反応したが、一部は投与回数を多く、用量を多くする必要があった。 **又は** • 破綻出血率に軽微な上昇があった。
Partially effective	• 出血エピソードでは、予想よりも多い投与回数及び／又は高用量が必要となることが多かった。 **又は** • 定期補充投与中に十分な破綻出血の予防を行うため、より多い投与回数及び／又は高用量が必要であった。
Ineffective	• 止血又は止血コントロールの定期的失敗のため、追加薬剤が必要となった。

1.2.3.2.3 周術期管理

待機手術又は緊急手術は、治験実施計画書に規定した以下のガイダンスに従って、治験責任医師により大手術又は小手術に分類された。

大手術とは以下のいずれかを要する侵襲的手技と定義された。

- 主要な体腔（腹部、胸部、頭蓋骨など）の切開
- 関節の手術
- 臓器の摘出
- 大臼歯、又は大臼歯以外の 3 本以上の歯の抜歯
- 手術による通常の生体構造の変更
- 間葉系細胞壁（胸膜、腹膜、硬膜など）の横切開

大手術又は小手術の定義は治験実施計画書に規定されている（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 10.7）。

手術サブグループの被験者、すなわち、治験薬の初回投与後に大手術を受けた被験者を対象に、周術期管理における BIVV001 の有効性解析を実施した。術中及び術後、入院中又はリハビリテーション中の出血及び治療の情報は eCRF に記録された。さらに、大手術及び小手術の両方に関する上記データは、試験ごとに一覧表に示した。

大手術について、以下の評価項目を評価した。

- ISTH の 4 点反応尺度に基づき術後 24 時間に収集された、BIVV001 投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価
- 止血維持に要した投与回数及び投与量
- BIVV001 投与量
- 血液成分輸血の回数及び種類
- 推定失血量

さらに、大手術の叙述では、BIVV001 の投与量、並びに術前投与期から週 1 回の BIVV001 投与再開までの中央検査施設による FVIII 活性の経過を時系列で記述している。

1.2.3.3 探索的評価項目の定義

超音波画像を用いた構造的関節健康アウトカムに対する BIVV001 定期補充療法の効果を評価し、身体活動、追加の PRO 評価及び治験終了時インタビューにおける BIVV001 用法・用量の影響を評価するために探索的評価項目を選択した。

探索的評価項目の定義は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 3 に詳述する。

1.2.3.3.1 超音波測定

構造的関節健康に対する BIVV001 定期補充療法の有効性を、Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound（HEAD-US）を使用して特定の治験実施医療機関で評価した。測定はベースライン及び Week 52 に実施した。

HEAD-US scoring system は 6 つの関節（左右の膝、肘及び足首）の 3 つのパラメータ、すなわち、滑膜炎（スコア 0～2）、軟骨（スコア 0～4）及び軟骨下骨（スコア 0～2）に基づいており、関節ごとに最大 8 点となり、スコアが高いほど転帰が悪いことを示す。さらに、注目すべき組織領域を 0～3 にスコア化（高いスコアが強いパワードプラを意味する）してパワードプラ信号を半定量的に評価し、滑膜の充血を評価した。

1.2.3.3.2 身体活動モニター（ActiGraph）

身体活動の評価（ステップ数、非座位時間、軽度の身体活動の時間、中程度から高い強度の身体活動の時間及びタスクの推定代謝当量など）は、試験期間を通して定められた間隔で、8 日間連続して ActiGraph 活動モニターを着用し実施した。

1.2.3.3.3 治験終了時インタビュー

本試験終了後 6 か月以内、又は非盲検延長試験に移行後に、一部の国／地域の成人被験者を対象として、定性的半構造化インタビューを実施した。

1.2.3.4 症例数の考察

重症血友病 A は希少な疾患であり、第 3 相試験に参加できる被験者の数は限られている。

主要な EFC16293 試験の症例数は、臨床的及び統計学的考察に基づいて決定された。症例数は、許容できないほどの高い免疫原性リスクが起きないよう算出された。脱落率を約 15%と仮定すると、定期補充療法 Arm の症例数 124 名で、50 ED 以上の評価可能な被験者は 104 名になると予想された。評価可能な被験者 104 名中最大 2 名でインヒビターが認められた場合、正確な 95%信頼区間（CI）の上限は、2003 年開催の米国食品医薬品局（FDA）の FVIII インヒビターワークショップで決定された閾値である 6.8%を下回ることとなる。

EFC16293 試験の有効性の主要目的は、Arm A の ABR の平均値及び片側 97.5% CI で推定される、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法の有効性を評価することであった。現在市販されている FVIII 製剤によると、臨床試験中の ABR の平均値は、通常は年間出血回数が約 2～5 回であるが、年間出血回数は 6 回に上る可能性もある(22)(40)(41)(42)(43)(44)(45)。 Eloctate の第 3 相試験では、個々の定期補充療法 Arm の ABR の平均値は 2.9 であり(44)、分散要素は 2.3 と推定された（社内資料）。ABR の平均値を 2.9、分散要素 2.3 とした負の二項回帰モデルによる 2000 回のシミュレーションによると、脱落率 15%と仮定した症例数 124 名では、 CI の上限が ABR 6 超を除外する検出力は 90%以上となる。

EFC16293 試験の Arm A の症例数の算出では、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR と試験前の定期補充療法期間中の ABR との被験者内比較を行う重要な有効性副次評価項目の非劣性解析も考慮した。非劣性試験は、本試験に 6 か月以上参加しており、かつ観察研究である OBS16221 試験の 6 か月以上の定期補充療法のヒストリカルデータのある Arm A の被験者を対象として実施した。非劣性マージンは、出血時補充療法と定期補充療法との間の既知の治療効果により推定した。出血時補充療法 Arm 及び定期補充療法 Arm の両方を含む遺伝子組換え FVIII 製剤の承認申請用の第 3 相試験のメタアナリシスにより、出血時補充療法と定期補充療法との間に平均 31 回の年間出血回数の減少が推定された（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 5.6 に詳述）。この治療効果の下限は、年間出血回数 27 回であった。治療効果の大部分（85%）を保持するため固定マージン法を用いると、非劣性マージンは 4 となる。対立仮説（ABR の中央値の差が非劣性マージン未満）に対する帰無仮説（ABR の中央値の差が非劣性マージン以上）の非劣性検定では、対応のある差の実際の平均が 0 で非劣性マージンが 4 のとき、対応のある Wilcoxon の符号順位検定（片側）を用いて有意水準 0.025 で非劣性を検出する場合、症例数 63 名であれば検出力が 90%を達成する。対応のある差の標準偏差が不明なため、保守的な推定値 10 を仮定した。脱落及び治験実施計画書に適合した解析対象集団の使用を考慮し、観察研究である OBS16221 試験で 6 か月間以上の参加を完了した被験者 75 名以上を Arm A に登録した。

12 歳未満の小児を対象とした第 3 相試験（EFC16925 試験）では、EMA ガイドラインが考慮されている(30)。試験終了時に 50 ED 以上の被験者を 50 名以上得るために、被験者約 65 名を登録する予定であった。

試験終了時に試験を完了又は継続している全ての適格な被験者は、計画されている延長試験（LTS16294 試験）に参加することができた。

1.2.4 データ解析の考察

EFC16293 試験において、正式な統計学的検定を主要評価項目、重要な副次評価項目及び血友病治療において臨床的に重要であると考えられる一部の副次評価項目で実施した。それにより被験者の身体的健康、疼痛の強度及び関節の健康に対する治療効果を示すことが可能であった。多重性の問題に対処するために、副次評価項目の第 I 種の過誤を、階層的な検定構造を用いて制御した。有意水準 α は 0.05 とした。階層に含まれる評価項目は、Arm A において次の順序で評価した。

1. 主要評価項目：BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR
2. 重要な副次評価項目：BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR とヒストリカルデータ（試験前）での定期補充療法期間中の ABR との被験者内比較（非劣性解析）
3. 重要な副次評価項目：BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR とヒストリカルデータ（試験前）での定期補充療法期間中の ABR との被験者内比較（優越性解析）
4. 一部の副次評価項目：Haem-A-QoL 身体的健康ドメインのベースラインから Week 52 までの変化量
5. 一部の副次評価項目：PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）の過去 7 日間で最も強い疼痛のスコアーベースラインから Week 52 までの変化量
6. 一部の副次評価項目：HJHS 合計スコアのベースラインから Week 52 までの変化量

階層的な検定モデルを含む一部の PRO の信頼性、妥当性及び変化量の検出力を確認するために、Haem-A-QoL 身体的健康ドメイン及び PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問について、依頼者は心理測定分析を実施した。

周術期管理における BIVV001 の有効性は、親試験（EFC16293 試験及び EFC16295 試験）及び延長試験（LTS16294 試験）からの手術データ（データカットオフ日まで）を併合し、要約した（2.4 項参照）。

特に規定がない限り、全ての解析は、データベースロック前に治験依頼者により承認された各試験の統計解析計画で事前に規定された（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 及び Module 5.3.5.2 EFC16295 Appendix 16.1.9）。

併合した手術データの有効性解析は、Module 5.3.5.3 SCS-SCE-SCP-SAP Section 3 に記載し、1.2.4.2.3 項に要約する。

1.2.4.1 解析対象集団

解析用に次の解析対象集団を定義した。

表 6 - 臨床的有効性の概要に示す解析対象集団

解析対象集団	説明
登録された全被験者の解析対象集団	治験薬を投与したかを問わず、本治験に登録された被験者全員。 被験者が同意書に署名し、治験責任医師が、治験実施計画書の基準に従って被験者が適格であることを確認した時点で、その被験者が登録されたとみなす。被験者の内訳及び登録の要約は、登録された全被験者の解析対象集団に基づくものとした。
最大の解析対象集団（FAS）	少なくとも 1 回治験薬を投与した被験者全員。 特に規定がない限り、被験者背景、ベースライン特性及び有効性の解析は全て FAS に基づくものとした。
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	有効性に影響すると考えられる重要な治験実施計画書の逸脱がない被験者を含む、FAS の部分集団。 PPS は、重要な有効性副次評価項目の解析及び主要評価項目の感度分析に用いた。
手術サブグループ	治験薬の初回投与後に大手術を受けた全被験者。

略語: FAS＝最大の解析対象集団、PPS＝治験実施計画書に適合した解析対象集団

1.2.4.2 解析手法

1.2.4.2.1 定期補充療法の評価に用いた解析手法

定期補充療法の評価項目の解析手法の要約を表 7 に示した。

表 7 - 定期補充療法の評価に用いた解析手法の要約 - EFC16293 試験

有効性評価項目	提示したデータ	使用した解析手法
主要評価項目		
Arm A における ABR（**階層的な検定**）	試験 Arm、用法・用量及び以下のサブグループについて要約 • 年齢（12～17 歳、18～64 歳、65 歳以上）。 • ベースラインでの出血表現型 (直近 12 か月における推定出血回数、0 回、0 超～5 回、5 超～10 回、10 回超)。 • 標的関節数（無、中央値以下、中央値超）。 • 投与遵守及び投与間隔遵守（80%未満、80%以上）	Arm A における ABR を推定するために負の二項回帰モデルを用いた。片側 97.5% CI の上限が 6 以下の場合、週 1 回の定期補充療法は十分な出血コントロールをもたらすと判断した。 PPS 及び有効性評価期間が 26 週間以上の被験者を含む FAS を用いて感度分析を実施した。
重要な副次評価項目		
観察研究である OBS16221 試験に参加した、Arm A における BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR とヒストリカルデータでの定期補充療法期間中の ABR との被験者内比較（**階層的な検定**）	BIVV001 の週 1 回の定期補充療法とヒストリカルデータでの定期補充療法との ABR の比較	1. 非劣性解析： PPS を用いた EFC16293 試験と OBS16221 試験との間で対応のある ABR の被験者内差を推定するために負の二項回帰モデルを用いた。ABR の差の片側 97.5% CI の上限が 4 未満の場合、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法はヒストリカルデータでの定期補充療法に対して非劣性であると判断した。 補助的な解析として、PPS を用いた非劣性解析のために、対応のある中央値差の Wilcoxon の符号順位検定及び Hodges-Lehmann 推定を実施した。 2. 非劣性が確認された場合の優越性解析： FAS を用いた EFC16293 試験と OBS16221 試験との間で対応のある ABR の被験者内比を推定するために負の二項回帰モデルを用いた。ABR の比の片側 97.5% CI の上限が 1 未満の場合、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法はヒストリカルデータでの定期補充療法に対して優越性があると判断した。 補助的な解析として、FAS に基づく対応のある ABR の差を推定するために負の二項回帰モデルを使用した。
副次評価項目		
試験 Arm 別の定期補充療法の種類及び部位別の ABR	試験 Arm、用法・用量ごとに要約	記述統計
試験 Arm 別の定期補充療法の全ての出血エピソード（治療を要しなかった出血エピソードを含む）の ABR	試験 Arm、用法・用量ごとに要約	主要評価項目解析と同様に、ABR を推定するために負の二項回帰モデルを使用した。

有効性評価項目	提示したデータ	使用した解析手法
週 1 回の定期補充療法期間中の ABR と出血時補充療法期間中の ABR との Arm B における被験者内比較	週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との ABR の比較	FAS を用いた週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との間で対応のある ABR の被験者内比を推定するために負の二項回帰モデルを用いた。
Arm A において、FVIII 活性を 1%、5%、10%、15%及び 20%超に維持された被験者の割合	Arm A についてのみ要約	記述統計
試験 Arm 及び用法・用量ごとの被験者 1 人あたりの BIVV001 の年間総投与量	試験 Arm、用法・用量ごとに要約	記述統計
Arm A における HJHS により評価した、合計スコア及びドメインスコアのベースラインから Week 52 までの変化量（**HJHS 合計スコアについて階層的な検定**）	Arm A についてのみ要約	記述統計 Arm A における HJHS 合計スコアの ベースラインから Week 52 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。平均減少スコアの両側 95% CI が 0 を含まない（p <0.05）場合、HJHS 合計スコアは、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法により、ベースラインから Week 52 まで統計学的に有意な改善を示すと判断した。 感度分析として、OBS16221 試験から移行した Arm A の被験者の HSHJ におけるベースラインから Week52 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。
試験 Arm 及び用法・用量ごとの AJBR	試験 Arm、用法・用量ごとに要約	記述統計 FAS を用いた Arm B における週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との間で対応のある被験者内 AJBR 比を推定するために負の二項回帰モデルを用いた。
Arm A における ISTH 基準に基づく Week 52 の標的関節の消失	Arm A についてのみ要約	記述統計
Arm A で測定された Haem-A-QoL（17 歳以上の被験者）の合計スコア及び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（**身体的健康スコアについて階層的な検定**）	Arm A についてのみ要約	記述統計 Arm A 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 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。平均減少スコアの両側 95% CI が 0 を含まない（p <0.05）場合、身体的健康スコアは、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法により、ベースラインから Week 52 まで統計学的に有意な改善を示すと判断した。 感度分析として、OBS16221 試験から移行した Arm A の被験者の Haem-A-QoL 身体的健康スコアにおけるベースラインから Week52 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。

有効性評価項目	提示したデータ	使用した解析手法
Arm A における PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問のベースラインから Week 52 までの変化量（**PROMIS Pain intensity 3a の最初の質問［PAINQU6］について階層的な検定**）	Arm A についてのみ要約	記述統計 Arm A における PROMIS Pain intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）の過去 7 日間で最も強い疼痛のスコアのベースラインから Week 52 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。平均減少スコアの両側 95% CI が 0 を含まない（p <0.05）場合、身体的健康スコアは、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法により、ベースラインから Week 52 まで統計学的に有意な改善を示すと判断した。 感度分析として、OBS16221 試験から移行した Arm A の被験者の PROMIS Pain intensity 3a の最初の質問（PAINQU6）におけるベースラインから Week52 までの変化量を推定するために MMRM モデルを使用した。
Arm A における PROMIS-SF Physical Function（18 歳以上の被験者）のスコアのベースラインから Week 52 までの変化量	試験 Arm ごとに要約	記述統計

略語：ABR＝年間出血率、AJBR＝年間関節出血率、FAS＝最大の解析対象集団、Haem-A-QoL＝Haemophilia Quality of Life Questionnaire、HJHS＝血友病関節健康スコア、ISTH＝国際血栓止血学会、MMRM＝反復測定混合効果モデル、PGA＝医師による全体的評価、PPS＝治験実施計画書に適合した解析対象集団、PROMIS＝Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

1.2.4.2.1.1 多重性の問題

副次評価項目の第 I 種の過誤を、階層的な検定構造を用いて制御した。有意水準 α は 0.05 とした。主要評価項目（Arm A の ABR）に対する推定アプローチの後に続けて、1.2.4 項で規定し、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 4.7 に記載されている重要な副次評価項目及び一部の副次評価項目を階層に含めた。

1.2.4.2.2 出血エピソードの治療の評価に用いた解析手法

出血エピソードの治療に関連する評価項目を評価するための解析手法は、前向きに定義し、表 8 に記載する。

表 8 - 出血エピソードの治療の有効性を評価するための解析手法の要約–EFC16293 試験

評価項目 有効性副次評価項目	提示したデータ	使用した解析手法
試験 Arm 及び用法・用量ごとの出血エピソード治療の BIVV001 の投与回数及び用量	試験 Arm、用法・用量ごとに要約	記述統計
試験 Arm 及び用法・用量ごとの単回投与により治療された出血エピソードの割合		
ISTH の 4 点反応尺度に基づく、試験 Arm 及び用法・用量ごとの個々の出血エピソードに対する BIVV001 治療の反応についての評価		
4 点反応尺度に基づく、試験 Arm 及び用法・用量ごとの BIVV001 治療に対する被験者の反応についての医師による全体的評価（PGA）		

略語：ISTH＝国際血栓止血学会、PGA＝医師による全体的評価

1.2.4.2.3 周術期管理の評価に用いた解析手法－併合解析

併合した手術データの有効性解析には、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 試験で手術を受けた FAS の全ての被験者を含めた。FAS は、BIVV001 を 1 回以上投与された全ての被験者として定義する。

周術期管理の評価項目の解析手法の要約を表 9 に示した。

全ての手術の一覧は、EFC16293 試験及び EFC16395 試験は各試験の CSR appendix 16.2.6 に、LTS16294 試験は ISE appendix 2 に示されている。

表 9 - 周術期管理の評価に用いた解析手法の要約

有効性評価項目 有効性副次評価項目	提示したデータ	使用した解析手法
外科的手技に関する ISTH の 4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価	手術サブグループの大手術について要約	記述統計
大手術の周術期の止血維持に要した投与回数及び用量		
大手術の周術期の総 BIVV001 投与量		
大手術での推定失血量		
大手術での血液成分輸血の回数及び種類		

略語：ISTH＝国際血栓止血学会

1.2.4.2.4 EFC16295 試験の中間解析

進行中の小児対象の EFC16295 試験については、以下の有効性副次評価項目を年齢コホート別及び全体について要約し本モジュールに記載する。

<u>定期補充療法</u>

- 種類別及び部位別の ABR（治療を要した、治療を要しなかった及び全ての出血エピソード）（26 週間以上の有効性評価期間）
- 週 1 回の定期補充療法の投与間隔期間終了時点（定常状態）で FVIII 活性が 1%、3%、5%、10%、15%及び 20%を超えている被験者の割合

<u>出血の治療</u>

- 出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び投与量
- ISTH 4 点反応尺度に基づく個々の出血エピソードに対する BIVV001 治療の反応についての評価
- 4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与の被験者の反応についての医師による全体的評価（PGA）

これらの評価項目は、試験の完了前に小児患者集団の臨床的ベネフィットを裏付ける臨床的に意味のある曝露量のある 12 歳未満の小児において、定期補充療法及び出血治療としての BIVV001 の有効性を評価するために選択した。ABR の有効性評価項目は、有効性評価期間が 26 週間以上の被験者を含む FAS を用いて解析した。ABR の平均値及び 95% CI を負の二項回帰モデルを用いて推定した。モデルには、有効性評価期間中に治療を要した出血エピソードの回数を応答変数として含め、被験者によって期間が異なることに対応するため、対数変換した有効性評価期の期間をオフセット変数として含めた。

1.2.4.2.5 事後解析

Arm A の被験者におけるベースラインから Week 52 までの変化量の累積分布関数（CDF）曲線を、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問、Haem-A-QoL 身体的健康サブスケールスコア及び HJHS 合計スコアについて事後で作成した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　第 1 相及び第 1/2A 相試験

BIVV001 の臨床開発プログラムでは、1 つの第 1 相試験（PKM17085 試験）及び 2 つの第 1/2a 相試験（242HA101 試験及び 242HA102 試験）が実施された。これら初期段階の 3 試験では、BIVV001 の正式な有効性又は薬力学的評価は実施しなかった。しかし、EMA 及び FDA のガイドラインでは、PK データが新規 FVIII 補充療法製剤における有効性の最も重要な代替マーカーとみなされている。そのため、ヒトにおける BIVV001 の有効性の初期の理解は、これら初期段階の 3 試験における PK の評価により得られた（EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.2）(46)。

2.1.1　242HA101 試験

242HA101 試験は、血友病 A を有する PTP を対象として BIVV001 の単回 IV 投与の安全性、忍容性及び PK を評価する first-in-human の第 1/2a 相試験であった。評価した BIVV001 の 2 用量（25 IU/kg 及び 65 IU/kg）には、治療用量範囲が含まれた。

242HA101 試験では、BIVV001 の半減期が対照薬とした SHL FVIII 製剤（Advate）と比較して約 3～4 倍延長されることが示された。活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく凝固一段法による FVIII 活性の半減期は、BIVV001 25 IU/kg で 37.61 時間、65 IU/kg で 42.54 時間であった。また、半減期の延長に加えて、BIVV001 65 IU/kg 単回投与後に FVIII 活性が 40 IU/dL 超及び 10 IU/dL 超を維持する時間も Advate と比較して約 5.8 倍及び 4.9 倍延長し、それぞれ 4.7 日及び 8.4 日であった。

2.1.2　242HA102 試験

242HA102 試験では、BIVV001 50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、合計 4 回 IV 投与したときの PK プロファイルを評価した。

本試験では、BIVV001 の半減期が 37～44 時間と長く、50 IU/kg 又は 65 IU/kg の週 1 回の投与での蓄積がごく僅かであることも示された。週 1 回の BIVV001 投与後 3 日、5 日及び 7 日に凝固一段法で測定した定常状態の FVIII 活性の平均値は、50 IU/kg ではそれぞれ 46 IU/dL、22 IU/dL 及び 10 IU/dL、65 IU/kg ではそれぞれ 69 IU/dL、27 IU/dL 及び 12 IU/dL であった。FVIII 活性が 10 IU/dL 超に維持された時間は、50 IU/kg では 163 時間、65 IU/kg では 173 時間であった。BIVV001 投与後に報告された全ての出血エピソードは、最終投与から 1 週間以上経過後に発生した。

2.1.3　PKM17085 試験

PKM17085 試験は、重症血友病 A を有する PTP を対象とした第 1 相、非盲検、単施設、3 期間固定投与順序クロスオーバー試験であり、SHL rFVIII（Advate）、EHL FVIII（Adynovi）及び BIVV001 を固定投与順序で 50 IU/kg 単回 IV 投与後の PK を評価した。

BIVV001 は、50 IU/kg 単回 IV 投与後の FVIII 活性を、正常～ほぼ正常の高い範囲で最大 4 日間維持し、投与後 7 日目の FVIII 活性は軽度血友病の範囲である 10 IU/dL を維持していた。凝固一段法で測定された FVIII 活性の消失相の半減期の平均値は、BIVV001 では 44.4 時間であり、Advate（11.7 時間）及び Adynovi（16.3 時間）と比較して、それぞれ約 4 倍及び約 3 倍延長した。FVIII 活性の平均値が 40 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 で投与後最大 4 日であったのに対し、Advate 及び Adynovi は投与後最大 1 日であった。また、FVIII 活性の平均値が 10 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 で投与後最大 7 日であったのに対し、Advate 及び Adynovi はそれぞれ投与後最大 1 日及び 2 日であった。

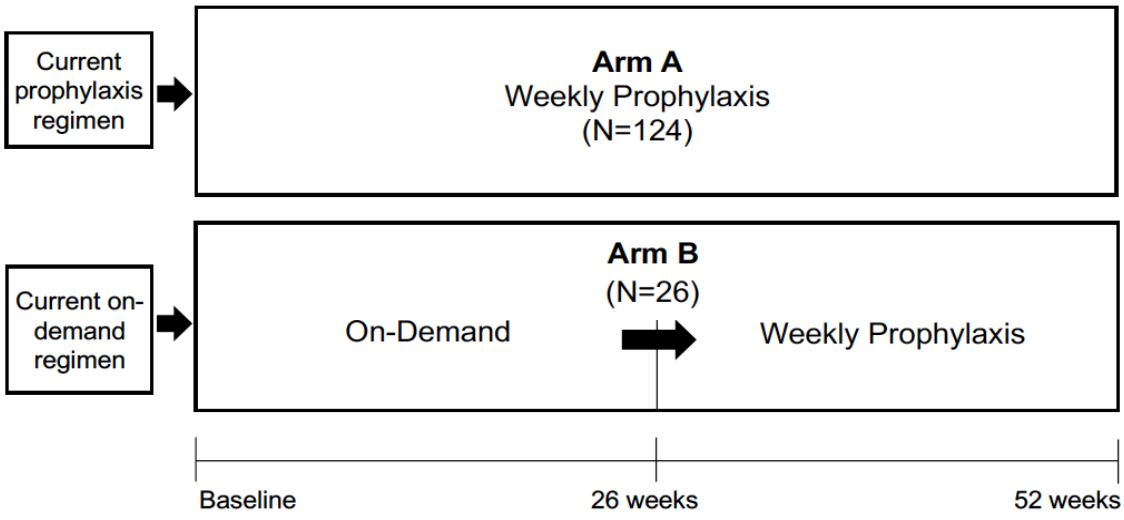
2.2　12 歳以上の成人及び青年を対象とした第 3 相試験（EFC16293 試験）

2.2.1　治験デザインの概要

重症血友病 A を有する 12 歳以上の PTP を対象とした第 3 相 EFC16293 試験は、BIVV001 の安全性、有効性及び PK を評価するためにデザインされた非盲検多施設国際共同試験であり、BIVV001 は現在の臨床診療、及び規制ガイダンスと一致する方法で、週 1 回の定期補充療法又は出血時補充療法として 50 IU/kg を IV 投与された。

本試験は 2 つの Arm で構成された。Arm A では、本試験の前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた被験者 133 名（観察研究である OBS16221 試験から移行した被験者 82 名を含む）に BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 IV 投与した。Arm B では、本試験の前に出血エピソードに対する出血時補充療法を受けていた被験者 26 名に、最初の 26 週間は出血時補充療法として BIVV001 50 IU/kg を IV 投与し、その後さらに定期補充療法として BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、26 週間 IV 投与した。試験デザインを図 1 に示す。

図 1 - Graphical study design of EFC16293



2.2.2 治験対象集団

2.2.2.1 被験者の内訳

本試験でスクリーニングされた 170 名中 159 名（Arm A 133 名、Arm B 26 名）が登録された。全ての被験者が BIVV001 を 1 回以上投与された。合計 149 名（93.7%）が試験を完了し、10 名（6.3%）が早期に中止した。最も多く報告された試験中止の理由は、併用禁止薬の使用及び同意撤回（各 3 名［1.9%］）であった（表 10）。

表 10 - Participant disposition – All-Enrolled Analysis Set

	Arm A	Arm B		
n (%)	**Prophylaxis (N=133)**	**On-Demand (N=26)**	**Prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Number of participants in				
Full Analysis Set[a]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Participants with an efficacy period[b]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Safety Analysis Set[c]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Per-protocol Set[d]	129 (97.0)	25 (96.2)	25 (96.2)	154 (96.9)
PK Analysis Set[e]	133 (100)	26 (100)	26 (100)	159 (100)
Sequential PK subgroup[f]	17 (12.8)	0	0	17 (10.7)
Surgery subgroup[g, h]	10 (7.5)	0	1 (3.8)	13 (8.2)
Number of major surgeries	11	0	1	14
Participants with at least one minor surgery[h]	12 (9.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	15 (9.4)
Number of minor surgeries	15	2	1	19
COVID19 non-impacted population[i]	132 (99.2)	26 (100)	26 (100)	158 (99.4)
Completion status				
Completed	124 (93.2)	26 (100)	25 (96.2)	149 (93.7)
Discontinued	9 (6.8)	0	1 (3.8)	10 (6.3)
Adverse event	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Protocol violation	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
Death	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Consent withdrawn	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
Inability/Unwillingness to comply with protocol	0	0	0	0
Prohibited concomitant medications due to medical need as determined by investigator	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)

n (%)	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-Demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Investigator decision	0	0	0	0
Withdrawal Criteria	0	0	0	0
Other	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

Note: 1: Percentages are based on the number of participants in the All-Enrolled 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.

a All participants who received at least one dose of study drug.

b FAS population with at least 1 day of treatment for episodic regimen or at least 2 prophylactic injections for prophylactic regimen.

c All participants who received at least one dose of study drug.

d A subset of FAS including participants who do not have important protocol deviations potentially impacting efficacy.

e Participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist.

f Participants who have evaluable PK profiles for both the baseline and repeat PK profiles, as determined by the PK scientist.

g Participants who have undergone major surgery after the first dose of study drug.

h Surgery reported after the last BIVV001 injection is not counted in the specific treatment arm and regimen, but counted in the overall column.

i Participants are without any major deviation related to COVID19.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/disp_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/disp_t_i.rtf (05MAY2022 14:51)

2.2.2.2 人口統計学的特性

本試験は、全世界 19 か国／地域の治験実施医療機関 51 施設で実施された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 3.2]）。同意取得時の被験者の平均年齢（SD）は 35.4（15.1）歳（範囲：12～72 歳）であった。年齢層別では、12 歳から 17 歳が 25 名（15.7%）、18 歳から 64 歳が 129 名（81.1%）、65 歳以上が 5 名（3.1%）であった。12 歳から 17 歳の青年は全て Arm A であった。女性は 1 名のみであった（表 11）。

本試験では地域を欧州（81 名［50.9%］）、アジア／太平洋（33 名［20.8%］）、北米（26 名［16.4%］）及び南米（19 名［11.9%］）の 4 地域に分類した。人口統計学的特性は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.1]に詳述されている。

表 11 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set

	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery Subgroup (N=13)	Overall (N=159)
Age (years)[a]					
Number	133	26	26	13	159
Mean (SD)	33.9 (15.3)	42.8 (11.7)	42.8 (11.7)	44.3 (12.8)	35.4 (15.1)
Median	34.0	39.0	39.0	46.0	35.0
Min ; Max	12 ; 72	23 ; 68	23 ; 68	12 ; 64	12 ; 72
12 - 17	25 (18.8)	0	0	1 (7.7)	25 (15.7)
18 - 64	104 (78.2)	25 (96.2)	25 (96.2)	12 (92.3)	129 (81.1)
>=65	4 (3.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	5 (3.1)
Sex, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Male	132 (99.2)	26 (100)	26 (100)	13 (100)	158 (99.4)
Female	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)
Ethnicity, n (%)					
Number	132	26	26	13	158
Hispanic or Latino	12 (9.1)	13 (50.0)	13 (50.0)	1 (7.7)	25 (15.8)
Not Hispanic or Latino	112 (84.8)	13 (50.0)	13 (50.0)	9 (69.2)	125 (79.1)
Not reported due to confidentiality regulations	8 (6.1)	0	0	3 (23.1)	8 (5.1)
Race, n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Asian	29 (21.8)	0	0	3 (23.1)	29 (18.2)
Black or African American	3 (2.3)	0	0	0	3 (1.9)
White	71 (53.4)	26 (100)	26 (100)	7 (53.8)	97 (61.0)
Not reported due to confidentiality regulations	26 (19.5)	0	0	3 (23.1)	26 (16.4)
Other	4 (3.0)	0	0	0	4 (2.5)
Region[b], n (%)					
Number	133	26	26	13	159
Asia/Pacific	33 (24.8)	0	0	4 (30.8)	33 (20.8)
Europe	67 (50.4)	14 (53.8)	14 (53.8)	5 (38.5)	81 (50.9)
North America	26 (19.5)	0	0	3 (23.1)	26 (16.4)
South America	7 (5.3)	12 (46.2)	12 (46.2)	1 (7.7)	19 (11.9)
Weight (kg)					
Number	133	26	26	13	159
Mean (SD)	78.00 (19.29)	80.80 (18.04)	80.80 (18.04)	77.31 (9.66)	78.46 (19.06)
Median	78.00	77.90	77.90	78.00	78.00
Min ; Max	33.9 ; 132.8	50.0 ; 119.5	50.0 ; 119.5	63.0 ; 100.0	33.9 ; 132.8

	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery Subgroup (N=13)	Overall (N=159)
Body Mass Index(BMI) (kg/m2)					
Number	133	25	25	13	158
Mean (SD)	25.59 (5.00)	26.91 (5.56)	26.91 (5.56)	25.68 (1.50)	25.80 (5.10)
Median	25.51	26.35	26.35	25.47	25.74
Min ; Max	15.0 ; 39.8	16.7 ; 40.8	16.7 ; 40.8	22.6 ; 28.4	15.0 ; 40.8
< 25	57 (42.9)	9 (36.0)	9 (36.0)	3 (23.1)	66 (41.8)
>= 25 - < 30	52 (39.1)	9 (36.0)	9 (36.0)	10 (76.9)	61 (38.6)
>= 30	24 (18.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	0	31 (19.6)

Note: 1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.

2: Participants are included in each study arm and treatment regimen (including surgery subgroup) 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.

a Age = year of informed consent - year of birth.

b Asia/Pacific includes Australia, Japan, Korea and Taiwan. Europe includes Belgium, Bulgaria, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Netherlands, Spain and the United Kingdom. North America includes Canada, Mexico, and the United States. South America includes Argentina and Brazil.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/demog_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/demog_t_i.rtf (05MAY2022 14:53)

2.2.2.3 ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性は、重症血友病 A の成人及び青年の患者集団に典型的なものであった。試験登録時には全ての被験者で、1%未満の FVIII 活性又は重症血友病 A を生じることが知られている遺伝子型が確認された。また、全ての被験者は、試験登録前に FVIII 製剤による ED が 150 日以上の治療歴を有していた。

試験登録時、被験者の多く（125 名［78.6%］）には FVIII インヒビターの家族歴がなかった。FVIII 遺伝子型の分布は重症血友病 A の患者集団に典型的なものであり、被験者の約半数が、intron 22 逆位（57 名［36.1%］）及びナンセンス変異（15 名［9.5%］）などのインヒビター発生リスク増加に関連する遺伝子型を有していた。

出血時補充療法を使用している被験者は重症の出血表現型を有しており、試験前 12 か月間に報告された出血エピソードの平均回数（SD）は、Arm A（3.2［5.4］回）と比較して Arm B（35.7［22.2］回）で多かった。関節出血（自然関節出血及び外傷性関節出血の両方を含む）の平均回数（SD）は、Arm A で 2.3（4.5）回、Arm B で 27.4（18.6）回であった。

ベースライン時に 1 つ以上の標的関節を有する被験者は、Arm A で 26 名（19.5%）、Arm B で 23 名（88.5%）であった。HJHS 合計スコアの平均値（SD）は、Arm A で 18.1（18.4）及び Arm B で 26.3（13.2）であった。

ベースラインの疾患特性は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.2]に詳述されている。

2.2.2.4 病歴及び前治療／併用療法

病歴及び手術歴は、関節疾患及び以前の血液製剤曝露による血液感染に関連しており、重症血友病 A の患者集団に典型的なものであった。病歴又は手術歴で多く報告された器官別大分類（被験者の 20%超）は、「筋骨格系および結合組織障害」（107 名［67.3%］）、「感染症および寄生虫症」（72 名［45.3%］）、「外科および内科処置」（63 名［39.6%］）、「血管障害」（34 名［21.4%］）及び「胃腸障害」（33 名［20.8%］）であった。病歴又は手術歴に多く報告された基本語（被験者の 10%超）は、「血友病性関節症」（85 名［53.5%］）、「C 型肝炎」（41 名［25.8%］）、「高血圧」（33 名［20.8%］）、「HIV 感染」（21 名［13.2%］）及び「膝関節形成」（18 名［11.3%］）であった。試験登録時に HIV、HBV 及び HCV が陽性であった被験者は、それぞれ 20 名（12.6%）、19 名（11.9%）及び 57 名（35.8%）であった。

被験者はこれまでに様々な血友病治療歴を有しており、FVIII 製剤による治療歴については、血漿由来 FVIII が 107 名（69.9%）、rFVIII が 114 名（74.5%）及びクリオプレシピテートが 41 名（26.8%）であった。試験参加前に定期補充療法を受けていた被験者は 134 名（84.3%）、出血時補充療法を受けていた被験者は 25 名（15.7%）であった。ほとんどの被験者（129 名［81.6%］）は、試験参加前に 12 か月以上の安定した血友病治療を受けていた。血友病治療とは別に、試験前に多く使用された薬剤は、paracetamol（26 名［16.4%］）及び celecoxib（21 名［13.2%］）であった。

ほとんどの被験者（147 名［92.5%］）は、試験期間中に 1 つ以上の併用薬を投与された。多く使用された併用薬は、paracetamol（65 名［40.9%］）、tozinameran（57 名［35.8%］）及び celecoxib（25 名［15.7%］）であった。115 名（72.3%）が血友病関連の疼痛治療を受けた。

Arm A の 4 名が、併用禁止薬を使用した（BIVV001 以外の FVIII 製剤が 3 名、aspirin が 1 名）。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.3] 及び [Section 4.5]参照。

2.2.2.5 曝露状況及び治験治療の遵守

本試験に組み入れられた全被験者 159 名が、BIVV001 を 1 回以上投与された。BIVV001 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、及び Arm B の定期補充療法で 22.89（6.00）週間であった。

115 名（72.3%）の ED は 50 日以上であった。試験全体及び各 Arm の ED の平均値（SD）は、全体で 48.4（10.5）日、Arm A で 50.9（9.1）日、Arm B の出血時補充療法で 11.9（4.3）日、及び Arm B の定期補充療法で 23.8（6.1）日であった。試験全体及び各 Arm の被験者ごとの投与回数の平均値は、試験全体及び各 Arm のそれぞれの ED の平均値と類似していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 9]）。

全体として、BIVV001 定期補充療法を受けた被験者（Arm A 又は Arm B 定期補充療法）の投与間隔期間の平均日数（SD）は 7.01（0.26）日であり、1 週間の平均投与量（SD）は 51.28（2.13）IU/kg であった。投与間隔期間の平均日数と 1 週間の平均投与量のいずれも、Arm A と Arm B 定期補充療法期間とは類似していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 10]）。

投与及び投与間隔期間の遵守率はいずれも高く、Arm A ではそれぞれ 99.65%及び 97.42%、Arm B ではそれぞれ 99.86%及び 98.71%であった。投与及び投与間隔期間の両方を遵守した被験者は、試験全体では 96.9%、Arm A では 98.5%及び Arm B では 88.5%であった。

要約すると、本試験における遵守率は高く、被験者は ABR 及びインヒビターの発生リスクの評価を得るために適切な BIVV001 の投与を受けていた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.6]）。

2.2.3 有効性の要約

定期補充療法としての BIVV001 の有効性を評価し、既存の FVIII 定期補充療法に対する優越性を検証し、FVIII 活性を高く維持することによる出血予防以外の追加の臨床的ベネフィットを評価するために、有効性主要評価項目（ABR）、重要な有効性副次評価項目、及び一部の有効性副次評価項目を階層的な検定の手順の一部として解析した（1.2.4.2.1.1 項）。

有効性主要評価項目、重要な有効性副次評価項目、及び一部の有効性副次評価項目を達成したことで、試験前の FVIII 定期補充療法による標準治療と比較して優れた出血予防効果と、身体的機能、疼痛の強度及び関節の健康において統計学的に有意で、臨床的意義のある改善が示され、BIVV001 の定期補充療法の有効性が示された。階層的な検定の手順に従って提示された、多重性の調整を用いた主要評価項目と副次評価項目の結果を表 12 に要約した。

BIVV001 の有効性を裏付ける追加の結果を表 13 に要約した。特に記載がない限り、出血率は治療を要した出血を対象に算出した。より明らかにするために、出血の種類や部位別、又は治療の有無を問わない全ての出血などのカテゴリーでグループ化し、Arm A、Arm B の出血時補充療法及び Arm B の定期補充療法のそれぞれについて出血率の平均値及び中央値を算出し、提示した。

表 12 - 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 endpoints (hierarchical testing procedure)		**Arm A**	
Intra-participant comparison of ABR between BIVV001 prophylaxis and prestudy 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 prestudy FVIII prophylaxis: superiority analysis	Comparison groups	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=78)	BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=78)

based on FAS	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.

Source: 5.3.5.1 EFC16293 Table 11.

表 13 - Overview of other efficacy endpoints supporting the efficacy of BIVV001

Efficacy of BIVV001 as prophylaxis treatment			
Annualized Bleeding Rates	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand (N=26)**	**Arm B prophylaxis (N=26)**
Total participant years followed	121.2	12.5	11.4
Overall ABR			
Mean ABR, model based, (95% CI)	0.71 (0.52; 0.97)[a]	21.41 (18.81; 24.36)[b]	0.70 (0.33; 1.48)[b]
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00; 1.04)	21.13 (15.12; 27.13)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with ABR=0	86 (64.7)	0 (0)	20 (76.9)
Spontaneous bleeds			
Mean AsBR, model based[a] (95% CI)	0.27 (0.18; 0.41)	15.83 (12.27; 20.43)	0.44 (0.16; 1.20)
Median AsBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 0.00)	16.69 (8.64 ; 23.76)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AsBR=0	107 (80.5)	1 (3.8)	22 (84.6)
Joint bleeds			
Mean AJBR, model based[a] (95% CI)	0.51 (0.36; 0.72)	17.48 (14.88; 20.54)	0.62 (0.25; 1.52)
Median AJBR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.02)	18.42 (10.80 ; 23.90)	0.00 (0.00 ; 0.00)
Number (%) of participants with AJBR=0	96 (72.2)	0 (0)	21 (80.8)
All bleeds (treated and untreated)			
Mean ABR, model based[a] (95% CI)	1.11 (0.83; 1.48)	22.21 (19.41; 25.42)	0.88 (0.42; 1.84)
Median ABR (Q1; Q3)	0.00 (0.00 ; 1.15)	21.13 (16.80 ; 27.13)	0.00 (0.00 ; 1.93)
Number (%) of participants with ABR for all bleeds =0	75 (56.4)	0 (0)	19 (73.1)
Intra patient comparison prophylaxis versus on demand		**Arm B on-demand > prophylaxis (N=26)**	
Rate ratio (95% CI)		0.03 (0.02; 0.07)	
Number (%) of participants with trough FVIII activity levels above[c]:			**Arm A (N=133)**
Number of participants with all trough samples that are within 168 ±5 hours from previous dose			103
>1%			103 (100)
>5%			102 (99.0)
>10%			86 (83.5)
>15%			42 (40.8)
>20%			18 (17.5)

Efficacy of BIVV001 in the treatment of bleeds				
BIVV001 treatment of bleeds	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand (N=26)**	**Arm B prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Number of treated bleeds	86	268	8	362
Mean (SD) number of injections to treat a bleed	1.1 (0.3)	1.0 (0.2)	1.0 (0.0)	1.0 (0.2)
Number (%) of bleeds treated with a single injection of BIVV001	81 (94.2)	261 (97.4)	8 (100)	350 (96.7)
Mean (SD) total dose for resolution of a bleed (IU/kg)	49.95 (16.63)	51.74 (6.56)	45.74 (9.52)	51.18 (10.00)
Participant's assessment of response to BIVV001 treatment of bleeds	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand (N=26)**	**Arm B prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Number of injections with an evaluation	73	255	6	334
Number (%) of injections with response rated as excellent or good	60 (82.2)	251 (98.4)	6 (100)	317 (94.9)
Physician's global assessment of participants' response to BIVV001 treatment	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand (N=26)**	**Arm B prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Number of total responses across all visits	622	77	44	-
Number (%) of responses rated as excellent	595 (95.7)	74 (96.1)	41 (93.2)	-
Consumption of BIVV001				
Annualized BIVV001 consumption per participant (IU/kg)	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand (N=26)**		**Arm B prophylaxis (N=26)**
Mean (SD)	3131.75 (4113.19)	1135.32 (404.94)		2751.54 (88.26)
Median (Q1; Q3)	2756.99 (2705.66 ; 2805.81)	1212.27 (769.93 ; 1382.15)		2737.53 (2718.69 ; 2818.43)
Joint health				
HJHS total score		**Arm A (N=133)**		**Arm B on-demand>Prophylaxis (N=26)**
Mean (SD) change from B to Week 52		-1.5 (6.4)		-4.1 (8.7)
Target joint resolution			**Arm A (N=133)**	
Total number of target joints at baseline[d]			80	
Number of target joints in participants with ≥12 months exposure			45	
Number (%) of target joints resolved[e]			45 (100)	
Participants with target joints at baseline[d]			26	
Participants with ≥12 months exposure			14	
Participants (%) with ≥1 target joint resolved[e]			14 (100)	

Physical functioning and pain (QoL)		
Haem A QoL Total score (≥17 years old)	**Arm A (N=110)**	**Arm B on-demand>Prophylaxis (N=26)**
Mean (SD) change from B to Week 52	-4.56 (11.15)	-15.55 (14.78)
PROMIS SF Physical Function (≥18 years old)	**Arm A (N=108)**	**Arm B on-demand>Prophylaxis (N=26)**
Mean (SD) change from B to Week 52	0.62 (4.77)	4.08 (3.63)
PROMIS Pain Intensity 3a	**Arm A (N=133)**	**Arm B on-demand>Prophylaxis (N=26)**
Mean (SD) change from B to Week 52	-1.97 (7.86)	-6.76 (5.91)

AsBR: annualized spontaneous bleeding rate; AJBR: annualized joint bleeding rate; B: baseline.

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 repeated negative binomial model with treatment (BIVV001 prophylaxis vs historical prophylaxis) as covariate.

c Achieving trough FVIII activity levels above x% are based on average trough samples from each scheduled visit using the aPTT-based one-stage clotting assay. Participants with trough samples outside 168 +/-5 hours from previous dose are excluded from this analysis.

d A target joint at baseline is defined as a major joint with ≥3 spontaneous bleeds in a consecutive 6-month period prior to study entry.

e A target joint resolved is defined as ≤2 bleeds (regardless of type) into that joint during 12 months of continuous exposure. Percentage is calculated out of Participants with at least 12 months continuous exposure.

Source: 5.3.5.1 EFC16293 Table 12.

2.2.4 有効性主要評価項目

本試験の主要目的は、Arm A の ABR の平均値及び片側 97.5% CI で推定される BIVV001 の週 1 回の定期補充療法の有効性を評価することであった。現在市販されている FVIII 製剤に基づくと、臨床試験中の ABR の平均値は、通常は年間出血回数が約 2～5 回であるが、年間出血回数が 6 回に上る可能性もある(22)(43)(44)(46)。この臨床的出血表現型のばらつきを考慮し、ABR の推定平均の CI の上限が 6 以下の場合に、出血に対する適切な予防及び臨床的に意味のある治療効果であると主張された。

BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与した Arm A の定期補充療法では、ABR の推定平均値は 0.71（95% CI：0.52～0.97）であり、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。片側 97.5% CI の上限は、事前に規定した 6 を大幅に下回り、BIVV001 を週 1 回投与する定期補充療法により、出血に対する極めて高い出血予防効果と臨床的に意味のある治療効果が得られたことが示された（表 14）。Arm A では、131 名（98.5%）の ABR が 0～5 の範囲であり、86 名（64.7%）の ABR は 0 であった。

表 14 - Summary of annualized bleeding rates – Full Analysis Set

	Arm A	Arm B	
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)
Number of participants with an efficacy period	133	26	26
Total number of treated bleeding episodes	86	268	8
Total participant-years followed	121.2	12.5	11.4
Duration of efficacy period (weeks)			
Number	133	26	26
Mean (SD)	47.55 (8.77)	25.12 (1.07)	22.89 (6.00)
Median	50.09	25.00	25.08
Q1 ; Q3	48.06 ; 51.09	24.72 ; 25.02	22.07 ; 27.06
Min ; Max	0.1 ; 54.1	23.9 ; 29.3	1.1 ; 27.1
Annualized bleeding rate (ABR)			
Number	133	26	26
Mean (SD)	0.71 (1.43)	21.42 (7.41)	0.69 (1.35)
Median	0.00	21.13	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.04	15.12 ; 27.13	0.00 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 11.0	8.3 ; 33.4	0.0 ; 4.1
0	86 (64.7)	0	20 (76.9)
>0-5	45 (33.8)	0	6 (23.1)
>5-10	1 (0.8)	1 (3.8)	0
>10-20	1 (0.8)	10 (38.5)	0
>20	0	15 (57.7)	0
ABR, model based[a]			
Mean (95% CI)	0.71 (0.52; 0.97)		

Note: 1: Summaries are based on treated bleeds.

2: Percentages are based on the number of participants in each study arm and treatment regimen with an evaluable efficacy period.

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

4: 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.

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.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_abr_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_abr_t_i.rtf (05MAY2022 15:10)

2.2.4.1 感度分析

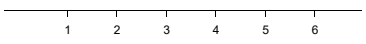
PPS、及び有効性評価期間が 26 週間以上の被験者を含む FAS を用いた主要評価項目の感度分析は、主要解析の結果と一致する結果を示した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.2.1]）。

2.2.4.2 サブグループ解析

主要評価項目で確認された、Arm A で観察された低い ABR は、年齢カテゴリー、ベースライン時の出血表現型、スクリーニング時の標的関節数又は投与及び投与間隔期間遵守率を含む事前に規定したサブグループの全てで一貫していた。Arm A 全体の ABR 及びサブグループごとの ABR を図 2 に示した。

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

Subgroup	n[a]	Arm A Prophylaxis (N=133) mean ABR (95% CI)[b]
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)

2.2.5 有効性副次評価項目

2.2.5.1 定期補充療法の有効性

2.2.5.1.1 年間出血率

BIVV001 の週 1 回の定期補充療法と試験前の定期補充療法との被験者内比較

本試験の重要な副次評価項目は、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法期間中の ABR と市販の FVIII 製剤による試験前の定期補充療法期間中の ABR との被験者内比較であった。この比較は、本試験の前に観察研究である OBS16221 試験に参加し、かつ EFC16293 試験及び OBS16221 試験のそれぞれで有効性評価期間が 26 週間以上であった Arm A の被験者 77 名を対象に実施した。

重要な有効性評価項目についてヒストリカルデータでの定期補充療法に対する BIVV001 の定期補充療法の非劣性を、事前に規定した階層的な step-down 検定手順の一部として検定した。ABR の平均値のヒストリカルデータでの定期補充療法に対する BIVV001 の定期補充療法の非劣性は、PPS において BIVV001 の定期補充療法とヒストリカルデータでの定期補充療法との差の片側 97.5% CI の上限として示され（推定平均差：-2.30［95% CI：-3.49～-1.11］）、事前に規定した非劣性マージンである年間出血回数 4 回より低かった（表 15）。試験前の定期補充療法と比較した BIVV001 の定期補充療法の優越性は、事前に規定した階層的な step-down 検定手順により、事前に規定した片側 97.5% CI の上限が 1（率比：0.23［95% CI：0.13～0.42］；$p < 0.0001$）より低かったことにより達成された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 15]）。

補足的解析の結果（非劣性について Wilcoxon の符号順位検定を使用し、次に優越性について同じ負の二項回帰モデルを使用）においても、ヒストリカルデータでの定期補充療法に対する BIVV001 定期補充療法の非劣性及び優越性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.3]）。

表 15 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 versus historical prophylaxis – Per Protocol Set

	Arm A	
	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=77)	**BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=77)**
Number of participants with an observation or efficacy period	77	77
Total number of treated bleeding episodes	212	51
Total participant-years followed	69.7	73.5
Duration of observation or efficacy period (weeks)		
Number	77	77
Mean (SD)	47.26 (6.72)	49.80 (2.47)
Median	50.15	50.09

	Arm A	
	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=77)	**BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=77)**
Q1 ; Q3	43.86 ; 52.10	49.07 ; 51.18
Min ; Max	27.4 ; 54.0	39.1 ; 54.1
Annualized bleeding rate (ABR)		
Number	77	77
Mean (SD)	2.98 (5.21)	0.69 (1.51)
Median	1.07	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 3.74	0.00 ; 1.04
Min ; Max	0.0 ; 35.6	0.0 ; 11.0
0	32 (41.6)	49 (63.6)
>0-5	28 (36.4)	27 (35.1)
>5-10	11 (14.3)	0
>10-20	5 (6.5)	1 (1.3)
>20	1 (1.3)	0
Negative Binomial regression model[a]		
Mean ABR (95% CI)	2.99 (2.03; 4.42)	0.69 (0.43; 1.12)
Mean difference (95% CI)		-2.30 (-3.49; -1.11)
Rate ratio (95% CI)		0.23 (0.13; 0.42)
p-value (superiority)[b]		<.0001
Wilcoxon Signed Rank test		
Median ABR (Q1, Q3)	1.07 (0.00; 3.74)	0.00 (0.00; 1.04)
Median of paired difference (95% CI)[c]		-1.36 (-2.41; -0.57)
p-value (non-inferiority)[d]		<.0001

Note: 1: Summaries are based on treated bleeds.

2: Percentages are based on the number of participants in the prophylaxis treatment regimen of each study with an evaluable observation or efficacy period.

3: The analysis is based on the Per Protocol Set and including participants in Arm A who have at least 6 months of efficacy period in the EFC16293 study and at least 6 months of observation period on prophylaxis collected in Study OBS16221.

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

a Estimated using a negative binomial regression model with treatment (BIVV001 prophylaxis vs historical prophylaxis) as covariate.

b P-value relates to the null hypothesis: rate ratio (BIVV001 prophylaxis/historical prophylaxis) =1.

c Estimated using the Hodges-Lehmann method.

d P-value relates to the null hypothesis: median of paired difference (BIVV001 prophylaxis - historical prophylaxis) =4 based on Wilcoxon Signed Rank test.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/intra_abr_eff_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/intra_abr_eff_t_i.rtf (05MAY2022 15:33)

種類及び部位別の ABR

全体で観察された ABR の減少は、出血エピソードの種類及び部位別に評価した場合でも一貫していた。

Arm A の定期補充療法の ABR は、いずれの種類の出血でも低く、年間自然出血率（AsBR）の推定平均値は 0.27（95% CI：0.18～0.41）、年間外傷性出血率（AtBR）の推定平均値は 0.37（95% CI：0.25～0.54）であった。Arm B では、被験者が定期補充療法に切り替えた後の AsBR 及び AtBR の推定平均値（AsBR：0.44［95% CI：0.16～1.20］、AtBR：0.17［95% CI：0.01～1.89］）が、出血時補充療法（AsBR：15.83［95% CI：12.27～20.43］、AtBR：4.85［95% CI：3.04～7.74］）と比較して減少した。注目すべきことに、Arm B の定期補充療法期間の AsBR 及び AtBR の推定平均値は、Arm A で観察された値に近似していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 16]）。

出血部位は、Arm A 及び Arm B のいずれでも関節が最も多かった。Arm A では、AJBR の推定平均値は 0.51（95% CI：0.36～0.72）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 17]）。Arm B では、AJBR の推定平均値は、出血時補充療法（17.48［95% CI：14.88～20.54］）と比較して、定期補充療法（0.62［95% CI：0.25～1.52］）で低かった。

さらに、Arm A における出血の種類及び部位別の ABR を各年齢層で要約すると、AsBR 及び AtBR の推定平均値は 18 歳以上（108 名）と比較して 12～17 歳（25 名）で僅かに低かった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.1]）。

全ての出血エピソードの ABR

全ての出血エピソード（治療を要した及び治療を要しなかった）に基づく ABR の推定平均値は、BIVV001 の定期補充療法では低く、治療を要した出血のみを用いた主要評価項目の結果と一貫していた。全ての出血エピソードに基づく ABR の推定平均値は、Arm A で 1.11（95% CI：0.83～1.48）、Arm B の出血時補充療法で 22.21（95% CI：19.41～25.42）、Arm B の定期補充療法で 0.88（95% CI：0.42～1.84）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.2]）。

週 1 回の定期補充療法と出血時補充療法との ABR の被験者内比較

Arm B の 26 名について、BIVV001 の定期補充療法と出血時補充療法の ABR を被験者内比較した。その結果、BIVV001 の出血時補充療法と比較して定期補充療法による ABR の臨床的に重要な減少が示され（定期補充療法対出血時補充療法の率比：0.03［95% CI：0.02～0.07］）、これは 97%（95% CI：93～98）の臨床的に重要な減少に相当する（表 16）。

被験者の多く（96.2%）では出血時補充療法で ABR が 10 を超えていたが、定期補充療法に切り替えた後、被験者の多く（76.9%）で出血が無かった。注目すべきことに、Arm B での BIVV001 定期補充療法中の ABR の平均値は、Arm A で観察された ABR に近似していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.3]）。

表 16 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 prophylaxis versus on-demand in Arm B – Full Analysis Set

	Arm B	
	On-demand (N=26)	**Prophylaxis (N=26)**
Number of participants with an efficacy period	26	26
Total number of treated bleeding episodes	268	8
Total participant-years followed	12.5	11.4
Duration of efficacy period (weeks)		
Number	26	26
Mean (SD)	25.12 (1.07)	22.89 (6.00)
Median	25.00	25.08
Q1 ; Q3	24.72 ; 25.02	22.07 ; 27.06
Min ; Max	23.9 ; 29.3	1.1 ; 27.1
Annualized bleeding rate (ABR)		
Number	26	26
Mean (SD)	21.42 (7.41)	0.69 (1.35)
Median	21.13	0.00
Q1 ; Q3	15.12 ; 27.13	0.00 ; 0.00
Min ; Max	8.3 ; 33.4	0.0 ; 4.1
0	0	20 (76.9)
>0-5	0	6 (23.1)
>5-10	1 (3.8)	0
>10-20	10 (38.5)	0
>20	15 (57.7)	0
Negative Binomial regression model[a]		
Mean ABR (95% CI)	21.41 (18.81; 24.36)	0.70 (0.33; 1.48)
Rate ratio (95% CI)		0.03 (0.02; 0.07)
p-value (superiority)[b]		<.0001

Note: 1: Summaries are based on treated bleeds.

2: Percentages are based on the number of participants in each treatment regimen of Arm B with an evaluable efficacy period .

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

a Estimated using a repeated negative binomial model with treatment (BIVV001 prophylaxis vs historical prophylaxis) as covariate.

b P-value relates to paired rate ratio (BIVV001 prophylaxis/on-demand) >=0.5.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/intra_abr_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/intra_abr_t_i.rtf (05MAY2022 15:42)

事前に規定した値を超える FVIII 活性を維持した被験者の割合

Arm A における BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法で、前回の投与から 168±5 時間以内のトラフ検体が得られた 103 名のうち、投与後 7 日で 5%超の FVIII 活性を維持した被験者は 102 名（99.0%）、10%超を維持した被験者は 86 名（83.5%）であった。15%及び 20%超を維持した被験者はそれぞれ 42 名（40.8%）及び 18 名（17.5%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.4]）。

2.2.5.1.2 関節健康アウトカム

BIVV001 の定期補充療法による関節健康の改善は、AJBR、HJHS 及び標的関節の消失を要約して評価した。

年間関節出血率

試験 Arm にかかわらず、AJBR の結果は ABR の結果と一致していた。

AJBR の推定平均値は、Arm A では 0.51（95% CI：0.36～0.72）（治療を要した関節出血の合計 61 回に基づく）、Arm B では出血時補充療法で 17.48（95% CI：14.88～20.54）（治療を要した関節出血の合計 219 回に基づく）であり、定期補充療法に切り替えた後では 0.62（95% CI：0.25～1.52）（治療を要した関節出血の合計 7 回に基づく）に減少した。さらに Arm B では、BIVV001 の出血時補充療法から定期補充療法に切り替えた被験者の AJBR で臨床的に重要な減少（率比：0.04［95% CI：0.01～0.08］）が認められ、AJBR における 96%（95% CI：92～99）の臨床的に重要な減少と一致した。

全体として、観察された AJBR の減少は、出血エピソードの種類別で評価した場合でも一貫していた。さらに、部位及び年齢別の ABR の要約では、AJBR の推定平均値は、18 歳以上の被験者と比較して 12～17 歳の青年で全般的に低かった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.9]）。

血友病関節健康スコア

Arm A の HJHS におけるベースラインから Week 52 までの変化量を、MMRM モデルを使用した階層的な検定手順の一部として解析した（表 12）。

試験前に FVIII 定期補充療法による標準治療を受けていた被験者（Arm A）に対する BIVV001 の定期補充療法は、ベースラインから Week 52 までの HJHS 合計スコアの変化量（変化量の調整平均：-1.54［95% CI：-2.70～-0.37］、p＝0.0101）によって示されるように、関節健康の機能的指標を統計学的に有意に改善した。OBS16221 試験から移行した被験者に対して行った感度分析でも、HJHS 合計スコアの改善が示された。この改善は、HJHS 合計スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の累積分布関数（CDF）を評価した事後分析でも裏付けられており、被験者の 80.4%に臨床関節スコアのベースラインからの維持または改善（減少）が認められた（図 6）。

Arm B では、HJHS 合計スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の平均値（SD）は-4.1（8.7）であり、関節健康の改善が示された。

ベースラインから Week 52 までの関節健康状態の改善は、強度（変化量の平均値［SD］：-1.2［2.4］）及び屈曲喪失（変化量の平均値［SD］：-0.7［3.1］）の改善によって裏付けられた。腫脹及び動作時の捻髪音など、HJHS の他のドメインでも改善が示された。

標的関節の消失

ベースラインで Arm A の 26 名が合計 80 個の標的関節を有していた。これらのうち、BIVV001 の定期補充療法を 12 か月以上受けた 14 名が合計 45 個の標的関節をベースラインで有していた。自然出血に基づく解析では、BIVV001 の定期補充療法を 12 か月以上受けた 14 名全員の 45 個の標的関節が全て、Week 52 時点で消失したことが示された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.10]）。

2.2.5.1.3 生活の質の評価

QoL データは、17 歳以上の成人の被験者では Haem-A-QoL 調査票で評価し、12～16 歳の青年の被験者では Haemo-QoL 調査票で評価した。PROMIS データは、疼痛強度については全ての被験者から収集され、疼痛による障害及び身体的健康については 18 歳以上と 18 歳未満の被験者に分けて収集された。スコアが低いほど QoL が良好であるため、ベースラインからの負の変化は、試験中の改善を示している。

Haem-A-QoL 身体的健康スコア

Arm A の 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、MMRM モデルを使用した階層的な検定手順の一部として解析した（表 12）。

Arm A の 17 歳以上の被験者では、Haem-A-QoL 身体的健康スコア（n＝98）のベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は-6.74（95% CI：-10.13～-3.36、p＝0.0001）であり、被験者が認識する身体的健康の統計学的に有意な改善を示した。OBS16221 試験（n＝66）から移行した被験者に対して行った感度分析でも、Haem-A-QoL の身体的健康スコアの改善が示された（ベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均：-4.04［95% CI：-8.06～-0.03］）（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.12]）。

Arm A の身体的健康スコアの改善量の平均値は-6.74 であり、本試験にて実施された心理測定分析に基づく meaningful within group change（MWGC）ポイントの推定値-6.8 と同程度であり、MWGC の -4.8～-6.8 の範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 Clinical Outcome Assessment dossier [Section 3.7.3]）。この重要な所見は、治験終了時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の改善が報告されていること、並びに治験終了時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（詳細は 2.2.6.1 項参照）。Haem-A-QoL の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 CDF 曲線を事後に作成し、患者内変化の全範囲におけるレスポンダー率を示した。この曲線によると、被験者の 71.4%に身体的健康スコアのベースラインからの維持又は改善が認められた（図 7）。

身体的健康スコアの改善は、Arm A 及び Arm B 両方における Haem-A-QoL 合計スコアの改善の一因であった。身体的健康スコアとは別に、Arm A では「自分に対する見方」及び「治療」、Arm B では「仕事及び学校」及び「感じ方」のドメインで最大の改善が観察された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.5.1]）。

PROMIS 疼痛強度及び身体的機能

Arm A では、PROMIS Pain Intensity 3a の過去 7 日間で最も強い疼痛のスコア（PAINQU6、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問と同義）のベースラインから Week 52 までの変化量を、MMRM モデルを使用した階層的な検定手順の一部として解析した（表 12）。

Arm A では、推定された PROMIS Pain Intensity 3a 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、被験者が感じた疼痛の統計学的に有意な改善を示した。Arm B では、ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値（SD）は-0.77（0.81）であり、これも疼痛の改善を示唆していた。結果は、OBS16221 試験から移行した Arm A の被験者で一貫しており、ベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は-0.12（95% CI：-0.38～0.13）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.13]）。

疼痛強度及び疼痛による障害の全体的な改善は、PROMIS Pain Intensity 3a の T スコア（推定されたベースラインからの変化量の調整平均［95% CI］：-1.94［-3.26～-0.63］）及び PROMIS-SF Pain Interference 6a の T スコア（ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値［SD］：-1.25［6.90］）の結果により裏付けられた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.5.2]）。

Arm A の PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問のスコアの減少量の平均値は-0.21 で、本試験の心理測定分析で決定した MWGC（-0.6～-0.2）の範囲内であり（Module 5.3.5.1 EFC16293 COA dossier [Section 4.7.3]）、意味のある改善を示した。これは、治験終了時インタビューを受けたほとんど全ての被験者において身体的健康の改善が報告されていること、並びに治験終了時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（詳細は 2.2.6.1 項参照）。最悪の疼痛強度におけるベースラインから Week 52 までの変化量の CDF 曲線を事後に作成し、患者内変化の全範囲におけるレスポンダー率を示した。この曲線によると、被験者の 81.5%にベースラインからの維持又は改善が認められた（図 8）。

PROMIS-SF Physical Function 6b の T スコアは、日常生活で活動する能力を反映する。Arm A では、18 歳以上の被験者の身体的機能の T スコアの平均値がベースラインから Week 52 まで僅かに増加し、改善の傾向を示唆している（ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値［SD］：0.62［4.77］）。同様に、18 歳未満の被験者の結果は、Physical Activity 8a の T スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の平均値が 0.88（10.66）であり、改善を示唆した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.13]）。

2.2.5.1.4 BIVV001 の年間投与量

BIVV001 の総投与量は、定期補充療法として投与された BIVV001 の投与量、並びに該当する場合は、出血エピソード治療のための BIVV001 の投与量の合計に相当する。有効性評価期間中の被験者 1 名当たりの年間 BIVV001 投与量の平均値（SD）は、Arm A では 3131.75（4113.19）IU/kg、Arm B では出血時補充療法で 1135.32（404.94）IU/kg であり、定期補充療法に切り替えた後では 2751.54（88.26）IU/kg であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.5]）。

2.2.5.2 出血エピソードの治療の有効性

出血コントロールにおける BIVV001 の有効性は、いずれの Arm でも、出血エピソードをコントロールするために必要な投与回数、並びに BIVV001 に対する被験者の反応を評価することで確認した。出血エピソードの多くは Arm B の出血時補充療法で認められたが、いずれの評価でも試験 Arm 間で臨床的に意味のある差はなかった。

出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び投与量

試験全体で合計 362 回の出血エピソードが BIVV001 で治療された。出血エピソードごとの解析では、全体で 1 件を除く全ての出血エピソード（99.7%）が 2 回以下の BIVV001 投与でコントロールされ、96.7%が 1 回の BIVV001 投与でコントロールされた（表 17）。4 回以上の BIVV001 投与を必要とした出血エピソードはなかった。1 回の出血エピソードの回復に必要な投与回数の平均値（SD）（初期投与及び追加投与を含む）は 1.0（0.2）回であった。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。出血エピソードを治療するための投与回数及び平均投与量に関して、Arm A と Arm B の出血時補充療法との間で全般的に結果は類似していた。

出血エピソードの回復のための投与回数及び 1 回用量の解析は、出血エピソードごと又は被験者ごとの評価で一貫した結果を示した（表 17）。

表 17 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode – Full Analysis Set

	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-Demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Number of participants with an efficacy period	133	26	26	159
Per bleeding episode				
Number[a]	86	268	8	362
Mean (SD)	1.1 (0.3)	1.0 (0.2)	1.0 (0.0)	1.0 (0.2)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 3	1 ; 2	1 ; 1	1 ; 3

	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-Demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
1	81 (94.2)	261 (97.4)	8 (100)	350 (96.7)
2	4 (4.7)	7 (2.6)	0	11 (3.0)
3	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
4	0	0	0	0
>4	0	0	0	0
1	81 (94.2)	261 (97.4)	8 (100)	350 (96.7)
>1	5 (5.8)	7 (2.6)	0	12 (3.3)
<=2	85 (98.8)	268 (100)	8 (100)	361 (99.7)
>2	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
Per subject[b]				
Number[c]	47	26	6	73
Mean (SD)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	1.0 (0.0)	1.0 (0.1)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 2	1 ; 1	1 ; 1	1 ; 2
1-<2	47 (100)	26 (100)	6 (100)	73 (100)
2-<3	0	0	0	0
3-<4	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0
1-<2	47 (100)	26 (100)	6 (100)	73 (100)
>=2	0	0	0	0

Note: 1: The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and injection intervals (>28 days).

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.

a Number = total number of treated bleeding episodes. Percentages are based on this number.

b The number of injections required to resolve each bleeding episode is averaged across all bleeding episodes per participant.

c Number = number of participants with at least 1 treated bleeding episode. Percentages are based on this number.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_inj_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_inj_t_i.rtf (05MAY2022 15:43)

出血エピソードの **BIVV001** 治療に対する被験者の反応の評価

被験者による BIVV001 に対する反応の評価により、出血のコントロールにおける BIVV001 の有効性を確認した。

全体として、試験全体で、有効性評価期間中に 362 回の出血エピソードを治療するために 375 回 BIVV001 が投与され、このうち 334 回の反応が評価された。BIVV001 投与の多く（94.9%）は、

excellent 又は good と評価された。治療に対する反応を報告しなかった 3 名のうち 2 名では追加投与を必要とせず、他の 1 名では 1 回の追加投与が必要であった。出血エピソード治療のための初回投与に基づく解析は、同様の結果を示した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.7]）。

出血エピソードの **BIVV001** 治療に対する被験者の反応に関する医師による全体的評価

BIVV001 の 1 回の投与でコントロールされた多くの出血エピソード及び BIVV001 による治療に対する被験者の反応の評価と一致して、Arm A での全来院のうち、BIVV001 治療に対する被験者の反応に対する医師の評価は 95.7%が excellent、4.3%が effective であった。いずれの来院でも、医師の評価が partially effective 又は ineffective である被験者の反応はなかった。

評価は試験期間を通して概ね一貫していた。被験者の 92.9%～97.6%に、試験中に医師により excellent と評価された BIVV001 治療に対する全体的な反応があった。

Arm B では、BIVV001 の出血時補充療法に対する被験者の反応に関する医師による全体的評価は、全来院で excellent が 96.1%及び effective が 3.9%であり、BIVV001 の定期補充療法に対する反応は、全来院で excellent が 93.2%及び effective が 6.8%であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.8]）。

2.2.5.3 周術期管理の有効性

EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験から併合した手術データの有効性解析は、3.2.2.1 項に記載する。

EFC16293 試験の手術サブグループからのデータは、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.14]に示す。

2.2.6 探索的評価項目

探索的評価項目の結果は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.5]に示す。概して、探索的解析は有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目の結果と一貫しており、BIVV001 による治療が被験者の身体的健康と身体的機能を改善し、疼痛による障害を改善することをさらに裏付けた。BIVV001 の週 1 回の定期補充療法により、良好なレベルの治療満足度が達成された。さらに、Week 52 に治療嗜好調査を完了した Arm A の 130 名及び Arm B の 25 名のうち、ほとんどの被験者は以前の血友病治療よりも BIVV001 による現在の治療を好んだ。

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。

超音波検査サブグループの被験者では、関節画像スコアは全体的に安定又は改善していた。ベースラインで滑膜肥大の兆候がある全ての関節で、滑膜肥大の改善が観察された。

2.2.6.1 治験終了時インタビュー

定性的半構造化インタビューは、本試験を終了してから 6 か月以内、かつ EOS が宣言されるまでに（最後の被験者の最終来院は 2022 年 2 月 3 日）、6 か国（アルゼンチン、フランス、イタリア、

韓国、英国及び米国）の 29 名（成人 27 名及び青年 2 名、Arm A 17 名）に対して実施された。実施国は、20[redacted]年[redacted]月の治験終了時インタビューの実施時に、時期及びまだ登録されている被験者の数に基づいて選択された。これらの治験実施医療機関の全ての被験者は、治験終了時インタビューに参加するにあたり適格であった。インタビューを受けた 29 名のうち、28 名は試験参加前に一定程度の血友病に関連する疼痛があったと報告した。

全体として、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。治験終了時インタビューを受けた被験者からの引用文を、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.2.6 [Exit interviews with patients]に記載しており、以下に例示されるように BIVV001 治療の肯定的な影響を強く反映している。

- "When I started with this treatment, I noticed not only that the pain intensity was reduced but also that the ankles were no longer swollen. I have them now as if they were normal ankles".
- "Thanks to this treatment I am able to walk and exercise (not sport, but gymnastics) much more frequently and safely."
- "I think from a hemophilia point of view, I think there has been a switch in my mind, of can do, rather than can't do. I used to shy away from doing stuff before, in case I had a problem, to a certain extent. Whereas now, I think you know, I'll…I feel like I can push myself that little bit more."
- "I would say very satisfied. I clearly saw the changes in my fatigue, whether muscular or joint fatigue. Before that, I would come back from work and I didn't necessarily feel like going out for a walk or anything but now I don't mind at all."
- "The difference it has allowed me in my activity level and what I can do without having any damage or injury is significant to say the least."

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 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 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。

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。これらに加えて被験者は、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。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。

2.2.7 補助的な解析

2.2.7.1 FVIII 活性及び有効性評価項目の関連性

軽度及び中等度の血友病における疫学研究により、内因性 FVIII 活性と出血リスクとの関連性が示されており、重症血友病において、より高い外因性 FVIII 活性を維持すると、出血リスクがより低下することが示唆されている(47)(48)。より高い FVIII トラフ活性と重症血友病における出血のリスクの低下の関連を支持する証拠が増えているため、WFH は最近、FVIII 定期補充療法の目標トラフを上げるよう推奨事項を修正した(14)。トラフのみならず、特定の FVIII 活性を超える時間の割合など、他の PK パラメータを含む、さまざまな目標 FVIII 活性への曝露と出血リスクとの間の薬物動態／薬力学的関連性は、まだ完全には解明されていない。しかし、1 IU/dL 以上の FVIII トラフ活性を目標とする FVIII 定期補充療法を受けている中等度及び重症血友病 A 患者において、C_{max} 及び AUC が高く、1 週あたりの FVIII 活性が 20 IU/dL を超えている時間が長ければ、出血予防効果が向上することが事後解析で示されている(49)。

BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法により投与間隔期間全体で高く維持される FVIII 活性と出血リスクの関係をより明確にするために、repeated time to event（RTTE）モデル（Module 2.7.2 [2.8.1 項]）を使用した。

全体として、Eloctate モデルで補足した BIVV001 RTTE モデルの結果により、1 週間の投与間隔期間全体にわたって FVIII 活性を高く維持し、大部分の時間を正常～ほぼ正常の範囲とすることのベネフィットが示された（表 18 、図 3）。

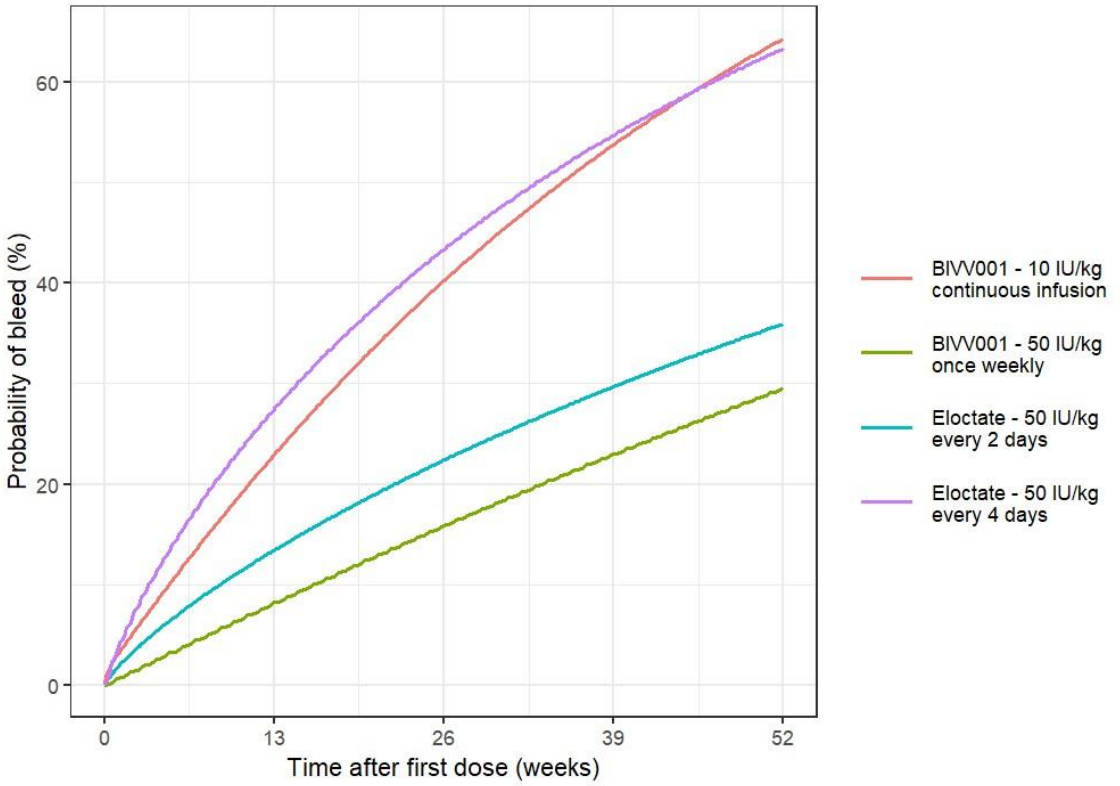
重要なことは、1 年間に初回出血を経験する確率が、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与では 29%（95% CI：17～50）と予測され、標準治療として推奨される Eloctate 50 IU/kg の 4 日に 1 回投与と比較して 35%減少したことである。さらに、10.8 IU/dL の安定した FVIII 活性を維持する仮想的な BIVV001 10 IU/kg 持続投与と比較して、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与では出血リスクが 35%減少すると予測され、正常～ほぼ正常の FVIII 活性（40 IU/dL）を得ることのベネフィットが裏付けられた（表 18 、図 3）。

表 18 - Comparison of typical patient probability of first bleed in 1 year and FVIII activity metrics for BIVV001 and Eloctate

RTTE model	Regimen	Steady state FVIII C_{trough} (IU/dL)	Time >10 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Time >40 IU/dL FVIII (% of dosing interval)	Probability (%) of first bleed in 1 year (95% CI)
BIVV001[a]	50 IU/kg once weekly	12.8	100	52.6	29.0 (17.0-50.0)
	10 IU/kg continuous[c]	10.8	97.9	0.00	64.0 (44.0-84.0)
Eloctate[b]	50 IU/kg once every 4 days[d]	1.79	52.9	19.2	64.0 (52.0-74.0)
	50 IU/kg once every 2 days[e]	13.0	100	44.0	36.0 (26.0-47.0)

a Typical patient for BIVV001 is a patient with a body weight of 78.3 kg
b Typical patient for Eloctate is a patient with a body weight of 73.0 kg, VWF of 118 IU/dL and hematocrit of 45%
c Hypothetical continuous infusion, where the dose is infused over 1 week, eg, for 10 IU/kg continuous infusion, for 78.3 kg patient, 783 IU are infused over 1 week and continued for 52 weeks. For continuous infusion regimens, the steady state FVIII C_{trough} is stable FVIII activity at steady state.
d 50 IU/kg once every 4 days is similar to label-recommended dosing regimen (50 IU/kg every 3 to 5 days) for Eloctate in the US, implemented in Eloctate RTTE model simulations
e Hypothetical dosing regimen
Source: adapted from 2.7.2 [Table 39]

図 3 - Probability of first bleed (%) with time over 52 weeks for various dosing regimens



Source: Adapted from 5.3.3.5 Population PK Study Reports POH0989 [Figure 11] and 5.3.3.5 POH0886, Amendment NO. 2 [Figure 7].

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定期補充療法の標準治療を受けていた被験者では、身体的健康、疼痛及び関節健康の患者報告アウトカム測定項目の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。ActiGraph の身体活動モニター、関節の超音波画像検査及び血友病関連疼痛治療薬の使用に基づく追加の解析でも、身体活動の維持又は改善、関節画像スコアの安定又は改善、及び血友病関連疼痛治療薬の使用の減少傾向が示された。以上より、探索的解析の結果は、主要及び副次評価項目解析の結果と一貫しており、全体的に肯定的な傾向を示した（詳細は Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.5]参照）。

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～ほぼ正常範囲の高い FVIII 活性が得られ、血友病の幅広い指標において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す。

2.3　12 歳未満の小児を対象とした第 3 相試験（EFC16295 試験［進行中］）

2.3.1　治験デザインの概要

小児を対象とした第 3 相試験（EFC16295 試験）は、重症血友病 A を有する 12 歳未満の PTP を対象として BIVV001 を投与した際の安全性、有効性及び PK を評価する非盲検多施設国際共同単群試験である。本試験の主要目的は、小児患者における BIVV001 の安全性を評価することであり、安全性の中間解析結果を Module 2.7.4 [7.1 項]に示す。本試験の副次目的は、出血エピソードの予防及び治療における PK 及び有効性の評価などであった。

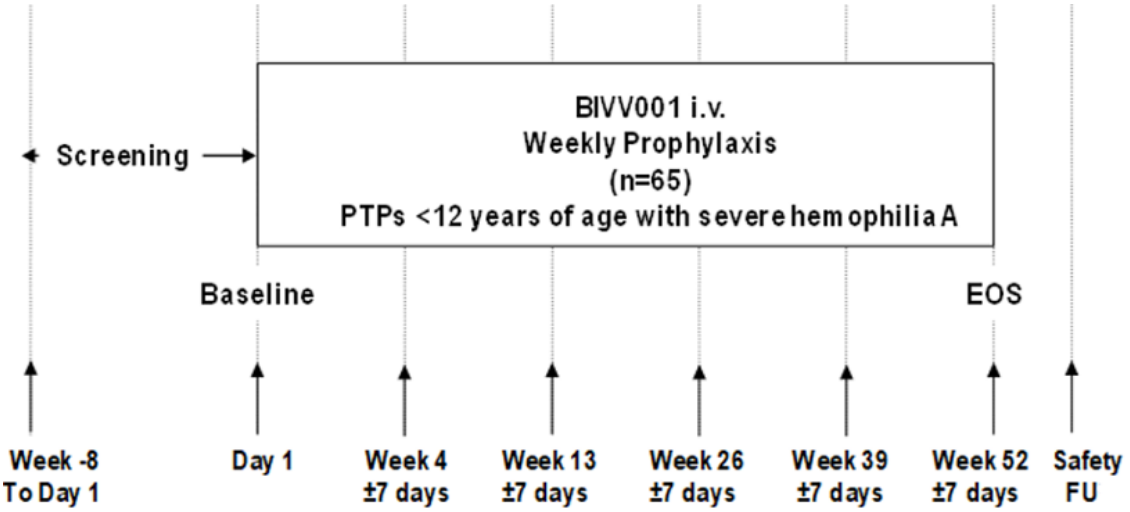
本試験は、小児の 2 つの年齢層（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）を対象とした単一治療群の試験であり、全ての被験者に BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間 IV 投与した。本試験は、12 歳以上の成人及び青年を対象とした第 3 相 EFC16293 試験で 20 名以上の PTP からのデータが利用可能となった時点で開始された。50 ED 以上を得るために、約 52 週間の治療を 50 名以上（6 歳未満の被験者 25 名、6 歳以上 12 歳未満の被験者 25 名）が完了するように、約 65 名を登録する予定であった。

さらに、治験実施計画書で定義した大手術を試験中に受けた被験者は、手術サブグループに含めた。

治験デザインを図 4 に示す。

規制当局への提出を目的とした中間解析は、BIVV001 の重要な安全性、PK 及び一部の有効性評価項目について実施され、データカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）は、成人及び青年を対象とした EFC16293 試験の完了までに決定された。

図 4 - Graphical study design of EFC16295



2.3.2 治験対象集団

2.3.2.1 被験者の内訳

本申請のデータカットオフ日までに、本試験でスクリーニングされた被験者 73 名のうち 67 名が EFC16295 試験に登録された。週 1 回 IV 投与による定期補充療法として BIVV001 を 1 回以上投与された被験者は全体で 67 名であり、その内訳は 6 歳未満で 31 名、6 歳以上 12 歳未満で 36 名であった（表 19）。

本試験を完了した被験者はおらず、66 名が進行中であり、1 名は 2 回の BIVV001 の定期補充療法を受けた後に試験を中止した。

安全性解析対象集団及び FAS は、BIVV001 の定期補充療法を 1 回以上受けた 67 名（100%）で構成された。有効性評価期間のある FAS には、2 回以上の定期補充療法を受けた 63 名（94.0%）が含まれ、その内訳は 6 歳未満で 27 名、6 歳以上 12 歳未満で 36 名であった。

表 19 - Participant disposition – All-Enrolled Analysis Set

	Age cohort		
n (%)	**<6 years (N=31)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=67)**
Number of participants			
Full Analysis Set[a]	31 (100)	36 (100)	67 (100)
Participants with an efficacy period[b]	27 (87.1)	36 (100)	63 (94.0)
Safety Analysis Set[c]	31 (100)	36 (100)	67 (100)
PK Analysis Set[d]	14 (45.2)	18 (50.0)	32 (47.8)
Surgery subgroup[e]	1 (3.2)	0	1 (1.5)
Number of major surgeries	1	0	1
Participants with at least one minor surgery	1 (3.2)	3 (8.3)	4 (6.0)
Number of minor surgeries	1	3	4
Completion status			
Ongoing	30 (96.8)	36 (100)	66 (98.5)
Completed	0	0	0
Discontinued	1 (3.2)	0	1 (1.5)
Adverse event	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Death	0	0	0
Consent withdrawn	0	0	0
Inability/Unwillingness to comply with protocol	0	0	0
Prohibited concomitant medications due to medical need as determined by investigator	0	0	0
Investigator decision	0	0	0

n (%)	Age cohort <6 years (N=31)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=67)
Withdrawal Criteria	0	0	0
Other	1 (3.2)	0	1 (1.5)

Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.

1: Percentages are based on the number of participants in the All-Enrolled Analysis Set.

a All participants who received at least one dose of study drug

b FAS participants with at least 2 prophylactic injections.

c All participants who received at least one dose of study drug.

d Participants who have completed adequate blood sample collection to assess key PK parameters, as determined by the PK scientist.

e Participants who have undergone major surgery after the first dose of study drug.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/disp_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/disp_t_i.rtf (10MAY2022 17:59)

2.3.2.2 人口統計学的特性

EFC16295 試験の被験者は、人口統計学的因子及びベースライン特性に関して、一般的な小児血友病 A 患者集団に典型的なものであった。人口統計学的特性及びベースライン特性を表 20 に要約した。

全体の平均年齢（SD）は 6.24（2.93）歳であり、6 歳未満では 3.72（1.27）歳（範囲：1.4～5.0 歳）、6 歳以上 12 歳未満では 8.42（2.08）歳（範囲：6.0～11.0 歳）であった。

本試験には、北米（25 名［37.3%］）、欧州（24 名［35.8%］）及びアジア／太平洋（18 名［26.9%］）の 3 地域が参加した。

表 20 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set

	Age cohort <6 years (N=31)	6 to <12 years (N=36)	Surgery subgroup (N=1)	Overall (N=67)
Age (years)*a*				
Number	31	36	1	67
Mean (SD)	3.72 (1.27)	8.42 (2.08)	4.00 (NC)	6.24 (2.93)
Median	4.00	8.00	4.00	6.00
Min ; Max	1.4 ; 5.0	6.0 ; 11.0	4.0 ; 4.0	1.4 ; 11.0
Sex, n (%)				
Male	31 (100)	36 (100)	1 (100)	67 (100)
Female	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (6.5)	1 (2.8)	0	3 (4.5)
Not Hispanic or Latino	29 (93.5)	33 (91.7)	1 (100)	62 (92.5)
Not Reported	0	2 (5.6)	0	2 (3.0)
Race, n (%)				
White	25 (80.6)	25 (69.4)	1 (100)	50 (74.6)

	Age cohort			
	<6 years (N=31)	6 to <12 years (N=36)	Surgery subgroup (N=1)	Overall (N=67)
Black or African American	0	2 (5.6)	0	2 (3.0)
Asian	4 (12.9)	4 (11.1)	0	8 (11.9)
Not Reported	0	4 (11.1)	0	4 (6.0)
Other	2 (6.5)	1 (2.8)	0	3 (4.5)
Region[b], n (%)				
Asia/Pacific	10 (32.3)	8 (22.2)	0	18 (26.9)
Europe	4 (12.9)	20 (55.6)	0	24 (35.8)
North America	17 (54.8)	8 (22.2)	1 (100)	25 (37.3)
Weight (kg)				
Number	31	36	1	67
Mean (SD)	17.59 (3.25)	35.79 (12.86)	19.70 (NC)	27.37 (13.27)
Median	18.00	32.85	19.70	22.10
Min ; Max	11.4 ; 23.5	17.2 ; 66.5	19.7 ; 19.7	11.4 ; 66.5

Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.

1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.

2: Participants who have undergone major surgeries are presented in the surgery subgroup column in addition to in the age cohort columns. Each participant is counted only once in the overall column.

a Age = Age at time of informed consent.

b Europe includes Belgium, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Spain, Sweden, Switzerland, Ireland, and the United Kingdom. North America includes Canada, and the United States. Asia/Pacific includes Australia, Turkey, and Taiwan.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/demog_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/demog_t_i.rtf (27APR2022 19:35)

2.3.2.3 ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性は、重症血友病 A の小児患者集団に典型的なものであった。

試験登録時、被験者の多く（77.6%）には FVIII インヒビターの家族歴が無かった。 遺伝子型の分布は、重症血友病 A の患者集団に典型的なものであり、31 名中 12 名（38.7%）に intron 22 逆位遺伝子型、4 名（12.9%）にミスセンス遺伝子型、4 名（12.9%）にフレームシフト遺伝子型及び 7 名（22.6%）にその他の変異があった。

試験前の 12 か月間において、定期補充療法における出血エピソード発現回数の平均値（SD）は、全体で 2.3（4.4）回であった。既知の関節出血エピソード発現回数の平均値（SD）は、全体で 1.2（4.2）回であった。 65 名（97.0%）には、ベースライン時に標的関節は報告されなかった。

ベースライン時の疾患特性は、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.4.2]に詳述されている。

2.3.2.4 既往歴及び前治療／併用療法

データカットオフ日時点で、67 名中 45 名（67.2%）が 1 つ以上の既往歴又は手術歴を有していた。報告された既往歴又は手術歴は、重症血友病 A の小児患者集団で予測されるものと一致していた。既往歴又は手術歴を有する被験者のうち、最も多い器官別大分類は「外科および内科処置」（主に中

心静脈カテーテルに関連した）で 19 名（28.4%）であり、その他 7 名（10.4%）以上で認められた器官別大分類は、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、並びに「代謝および栄養障害」であった。HIV、HBV 又は HCV が陽性の被験者はいなかった。

出血時補充療法を受けていた 6 歳以上 12 歳未満の 1 名を除き、全ての被験者は試験開始前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた。被験者の多く（44 名［65.7%］）は、試験前の定期補充療法の期間が 12 か月を超え、安定していた。投与頻度は主に週 2 回又は週 3 回（それぞれ 30 名［45.5%］及び 17 名［25.8%］）であった。

治験実施計画書に従って、全ての被験者は以前に重症血友病 A の治療を受けていた。試験前に最も多く使用された薬剤は、paracetamol（5 名、7.5%）であり、次いで aminocaproic acid、sodium chloride 及び ceftriaxone が各 3 名（4.5%）であった。

併用薬（FVIII 製剤を除く）又は処置は 39 名（58.2%）で報告された。最も多く使用された併用薬は、 paracetamol（24 名、35.8%）であり、次いで amoxicillin 及び tranexamic acid（各 6 名、9.0%）、tozinameran（covid-19 ワクチン）（5 名、7.5%）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.4.3] 及び [Section 4.5]）。

2.3.2.5　曝露状況及び治験治療の遵守

登録された全ての被験者 67 名が、BIVV001 を 1 回以上投与された。安全性解析対象集団全体での BIVV001 投与の平均期間（SD）は 19.13（14.42）週間（範囲：0.9～44.1 週間）であった。

データカットオフ日時点で、BIVV001 への総 ED の平均値（SD）は、全体で 19.3（14.9）日、6 歳未満で 16.3（15.1）日、6 歳以上 12 歳未満で 22.0（14.5）日であった。ED が 25 日以上の被験者は、全体で 23 名（34.3%）、6 歳未満で 11 名（35.5%）、6 歳以上 12 歳未満で 12 名（33.3%）であった。

治験実施計画書に従って、定期補充療法では、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回（7 日ごと）投与した。6 歳未満の年齢層では、投与間隔期間は治験責任医師の裁量で臨床的に正当な理由があり、study medical monitor と協議後に限り、1 日又は 2 日の短縮を許容した。投与間隔期間の平均値（SD）は、FAS の有効性評価期間中に投与された全ての投与間隔期間を平均すると、7.59（2.37）日であった。週 1 回の投与間隔期間の短縮を必要とした被験者はいなかった。1 週投与量の平均値（SD）は 52.33（11.52）IU/kg であった。2 つの年齢層で結果は類似していた（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Table 10]）。

投与及び投与間隔期間に対する遵守率の平均値（SD）は、それぞれ 97.80（8.46）%及び 93.02（22.07）%であった。

試験の継続及び治療の遵守は良好であり、本試験は FVIII に対するインヒビターの発生リスクの適切な評価を得るために十分な期間であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.6.1] 及び [Section 4.6.2]）。

2.3.3 有効性副次評価項目

2.3.3.1 定期補充療法の有効性

2.3.3.1.1 年間出血率（ABR）

ABR の解析は、26 週間以上の有効性評価期間がある被験者 23 名を含む FAS で実施した。

データカットオフ日時点で、負の二項回帰モデルから推定された全体の ABR の平均値は 0.54（95% CI：0.23～1.26）であった。ABR の中央値（Q1；Q3）は 0.00（0.00；1.27）であった。23 名中 17 名（73.9%）の ABR は 0、6 名（26.1%）の ABR は 0～5 であった。出血エピソードが 5 回を超える被験者はいなかった。有効性評価期間の平均期間（SD）は 36.46（4.18）週間であった（表 21）。

表 21 - Summary of annualized bleeding rates, sensitivity analysis, participants with an efficacy period of at least 26 weeks - Full Analysis Set

	Age cohort		
	<6 years (N=11)	**6 to <12 years (N=12)**	**Overall (N=23)**
Number of participants with an efficacy period	11	12	23
Total number of treated bleeding episodes	2	7	9
Total participant-years followed	7.1	8.9	16.1
Duration of efficacy period (weeks)			
Number	11	12	23
Mean (SD)	33.81 (3.30)	38.89 (3.41)	36.46 (4.18)
Median	32.94	39.52	37.58
Q1 ; Q3	31.08 ; 36.66	38.26 ; 40.50	32.08 ; 39.95
Min ; Max	28.5 ; 39.1	31.1 ; 43.1	28.5 ; 43.1
Annualized bleeding rate (ABR)			
Number	11	12	23
Mean (SD)	0.28 (0.63)	0.74 (1.43)	0.52 (1.12)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.00 ; 1.29	0.00 ; 1.27
Min ; Max	0.0 ; 1.6	0.0 ; 4.9	0.0 ; 4.9
0	9 (81.8)	8 (66.7)	17 (73.9)
>0-5	2 (18.2)	4 (33.3)	6 (26.1)
>5-10	0	0	0
>10-20	0	0	0
>20	0	0	0
ABR, model based[a]			
Mean (95% CI)	0.28 (0.07; 1.12)	0.76 (0.27; 2.16)	0.54 (0.23; 1.26)

Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.

1: Summaries are based on treated bleeds.

	Age cohort		
	<6 years (N=11)	6 to <12 years (N=12)	Overall (N=23)

2: Percentages are based on the number of participants with an evaluable efficacy period.

3. 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 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.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/bleed_abr_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_abr_sen_eff_t_i.rtf (27APR2022 19:30)

2.3.3.1.2 FVIII 活性を維持した被験者の割合

試験来院中に評価された、前回の投与から 168±5 時間以内のトラフ活性値が 1 つ以上得られた全ての被験者 38 名（100%）が、FVIII 活性を 3%超に維持し、被検者 34 名（89.5%）が、投与後 7 日の FVIII 活性を 5%超に維持した。6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満では、それぞれ 9 名（40.9%）及び 2 名（12.5%）が 10%を超える FVIII トラフ活性を維持した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.2]）。

2.3.3.2 出血エピソード治療の有効性

BIVV001 は、重症血友病 A の 12 歳未満の小児の出血の治療に有効であった。

出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び投与量

有効性評価期間中に FAS の 63 名中 11 名に合計 19 回の出血エピソードの治療（外傷性出血 13 回、自然出血 3 回、原因不明の出血 3 回）が報告され、3 名は 6 歳未満の小児であった。 全ての出血エピソードが、1 回又は 2 回の BIVV001 投与で治療された。出血エピソードのうち 16 回（84.2%）は、1 回の投与のみで治療された（表 22）。

出血エピソードの回復に必要だった 1 回用量の平均値（SD）は 49.78（9.06）IU/kg であった。

出血エピソードの回復のための投与回数又は 1 回用量の解析は、エピソードごと又は被験者ごとに基づき、両方の年齢層で一貫した結果を示した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.3]）。

表 22 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set

	Age cohort		
	<6 years (N=31)	6 to <12 years (N=36)	Overall (N=67)
Number of participants with an efficacy period	27	36	63
Per bleeding episode			
Number[a]	3	16	19
Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)
Median	1.0	1.0	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0

	Age cohort		
	<6 years (N=31)	**6 to <12 years (N=36)**	**Overall (N=67)**
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 2	1 ; 2
1	3 (100)	13 (81.3)	16 (84.2)
2	0	3 (18.8)	3 (15.8)
3	0	0	0
4	0	0	0
>4	0	0	0
1	3 (100)	13 (81.3)	16 (84.2)
>1	0	3 (18.8)	3 (15.8)
<=2	3 (100)	16 (100)	19 (100)
>2	0	0	0
Per participant[b]			
Number[c]	3	8	11
Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.1 (0.2)	1.0 (0.2)
Median	1.0	1.0	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 1	1 ; 2	1 ; 2
1-<2	3 (100)	8 (100)	11 (100)
2-<3	0	0	0
3-<4	0	0	0
>=4	0	0	0
1-<2	3 (100)	8 (100)	11 (100)
>=2	0	0	0

Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.

1: 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 = total number of treated bleeding episodes. Percentages are based on this number.

b The number of injections required to resolve each bleeding episode is averaged across all bleeding episodes per participant.

c Number = number of participants with at least 1 treated bleeding episode. Percentages are based on this number.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/bleed_inj_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_inj_t_i.rtf (27APR2022 19:32)

出血エピソードの **BIVV001** 治療に対する被験者の反応の評価

FAS において有効性評価期間中の出血エピソード治療のための初回投与合計 13 回の反応を評価した。これには、6 歳未満での自然出血 2 回及び外傷性出血 1 回、並びに 6 歳以上 12 歳未満での外傷性出血 10 回が含まれた。全ての被験者が、反応を excellent 又は good と評価した。治療を要した出血エピソード 19 回のうち 6 回（31.6%）については反応が得られなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.4]）。

出血エピソードの **BIVV001** 治療に対する被験者の反応に関する医師の評価

PGA はデータカットオフ日時点で Week 13 にのみ収集された。FAS の評価可能な全ての被験者 35 名で excellent と評価され、その内訳は 6 歳未満で 12 名、6 歳以上 12 歳未満で 23 名であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.5]）。

2.3.3.3 周術期管理の有効性

第 3 相試験から併合した手術データの有効性解析は、3.2.2.1 項に記載する。

EFC16295 試験の手術サブグループからのデータは、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.7]に示す。

2.4 第 3 相延長試験（LTS16294 試験［進行中］）

LTS16294 試験は、EFC16293 試験又は EFC16295 試験を完了した重症血友病 A を有する PTP における BIVV001 の長期の安全性及び有効性に関する第 3 相非盲検多施設国際共同試験である。これらの被験者は試験の Arm A に登録され、親試験及び LTS16294 試験から通算で 100 ED となるまで BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法を継続する。本試験には、BIVV001 を新たに投与する PTP の 2 コホート、すなわち、中国で登録された中国人被験者（Arm B）及び大手術を受ける予定の各国／地域の被験者（Arm C）が含まれる。Arm B 及び Arm C を完了した被験者は、長期の Arm A で継続することを提案される。全ての被験者は、それぞれの参加国で BIVV001 が市販で入手可能になる場合を除き、本治験で最長 4 年間継続する機会を得る。

合計で PTP 約 262 名が登録される予定である。

2022 年 1 月 24 日のデータカットオフ日時点で、進行中の本延長試験の 123 名から 8 つの大手術のデータが利用可能であり、親試験（EFC16293 試験及び EFC16295 試験）の手術データとともに 3.2.2.1 項に示す。

さらに、データカットオフ日までに利用可能となった LTS16294 試験の手術サブグループの手術情報の要約データ及び被験者一覧を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2]に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

血友病 A の治療に対する BIVV001 の有効性の特性は、成人及び青年を対象とした EFC16293 試験の結果（2.2 項）に基づいており、12 歳未満の小児を対象とした EFC16295 試験の中間解析結果（2.3 項）により裏付けられた。これら 2 試験の被験者集団間の年齢の違い及び小児試験の結果が一部しか得られていないことを考慮し、これら 2 試験の有効性の結果は個別に示した。正式な試験間比較の妥当性は、小児試験からの完全な有効性の結果が利用可能になった時点で評価される予定である。

周術期管理中の止血維持における BIVV001 の有効性は、EFC16293 試験（完了）、EFC16295 試験（進行中）及び LTS16294 試験（進行中）の有効性併合データ（申請資料のデータカットオフ日まで）に基づいて評価した。

3.1　試験対象集団

該当なし。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　有効性主要評価項目

EFC16293 試験の有効性主要評価項目は Arm A の ABR であった。BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法では、Arm A の ABR の推定平均値は 0.71（95% CI：0.52～0.97）であり、片側 97.5% CI の上限は事前に規定した値である 6 より非常に低く、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法の高い出血予防効果と臨床的に意味のある治療効果が示された。

12 歳未満の PTP を対象とした EFC16295 試験（進行中）の中間解析では、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法を 26 週間以上行った場合の ABR の推定平均値は、試験全体で 0.54（95% CI：0.23～1.26）であり、成人及び青年を対象とした EFC16293 試験の ABR の推定値と一貫していた。

3.2.2　有効性副次評価項目

3.2.2.1　周術期管理の有効性

周術期管理における BIVV001 の有効性は、BIVV001 投与時の止血反応の治験責任医師又は外科医による評価、止血維持に要した投与回数及び投与量、術中及び術後の失血量、血液成分輸血の必要性及び BIVV001 の総投与量など、大手術（1.2.3.2.3 項で定義）の周術期で収集した記述的データを、第 3 相臨床試験全体で併合した手術サブグループで評価した。これにより有効な治療を行わなければ重大な出血が予測される状況での有効性の評価が可能であった。

データカットオフ日時点で、3 つの第 3 相試験で 18 名（成人 15 名及び小児 3 名）の被験者に対して、周術期の出血予防に BIVV001 を使用した合計 21 件の大手術が実施された。その多くは整形外科手術及び歯科手術であった（表 23）。これらの大手術は、周術期に集中的な FVIII のモニタリング及び管理を必要とする、侵襲的な手術又は複雑な歯科手術であった。大手術の大部分は、米国、欧州、カナダ、オーストラリアの治験実施医療機関で実施された。

被験者 2 名における 2 件の大手術は、BIVV001 の最終投与後に実施され、本解析から除外された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.1.4.14]）。大手術 21 件のうち、被験者 1 名は EFC16293 試験中に 2 件の大手術（Day 37 に左股関節置換術及び Day 164 に右尺骨神経剥離術）を受け、被験者 2 名は 2 件の大手術をそれぞれ EFC16293 試験及び LTS16294 試験の試験中に受けた。手技の種類、治験責任医師／外科医による止血の評価、並びに手術中及び周術期に投与された BIVV001 の投与回数及び投与量を表 23 及び表 24 に示す。推定失血量及び血液成分輸血回数の詳細は、Module 5.3.5.3 ISE Appendix 1 [1.5]に示す。

BIVV001 の止血反応の治験責任医師／外科医による評価

BIVV001 治療の止血反応は、BIVV001 投与中に発生した、被験者 18 名の全ての大手術 21 件で評価可能であった。外科手術の止血反応は、ISTH の定義(31)に従って、全ての大手術 21 件について治験責任医師／外科医により excellent と評価され、術中及び術後の失血量は血友病のない患者で予測されるものと同程度であると考えられた（表 23）。

さらに、BIVV001 投与中に被験者 19 名（成人 12 名及び小児 7 名）で小手術 22 件が実施された。BIVV001 治療の止血反応は、小手術 22 件のうち 15 件で評価され、全てが excellent と評価された（表 23）。小手術における止血維持の BIVV001 の有効性は、大手術を受けた被験者での結果と一貫していた。小手術の BIVV001 投与回数及び投与量の一覧は各試験の CSR に示す(Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.6.5.9]及び Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.6.2.5])。

表 23 - Summary of Investigators'/Surgeons' assessment of participant's hemostatic response to BIVV001 treatment during surgery and postoperatively: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294 - Full Analysis Set

		Response						
	Number of procedures (Number of participants)	Excellent (=1)	Good (=2)	Fair (=3)	Poor/None (=4)	Mean (SD)	Median	Min; Max
Major surgery[a]	21 (18)							
Major surgery with hemostatic response	21 (18)	21	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Ankle Fusion	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1

		Response						
	Number of procedures (Number of participants)	Excellent (=1)	Good (=2)	Fair (=3)	Poor/None (=4)	Mean (SD)	Median	Min; Max
Cubital Tunnel Release And Nerve Transposition	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Laparoscopic Abdomen Hernia Repair	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Molar Tooth Extraction	6 (6)	6	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Neurolysis Of The Right Ulnar Nerve	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Rhinoplasty And Mentoplasty	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Unilateral Elbow Arthroplasty	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Unilateral Elbow Arthroplasty Revision	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Unilateral Hip Arthroplasty	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Unilateral Knee Arthroplasty	6 (5)	6	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Vascular Malformation Resection	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Minor surgery[b]	22 (19)							
Minor surgery with hemostatic response	15 (13)	15	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Basal Cell Carcinoma Excision	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Cataract Surgery	2 (1)	2	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Cecostomy Tube Change	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Colonoscopy	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Colonoscopy With Biopsy	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Dental Implant	2 (2)	2	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Gastroscopy	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Non Molar Tooth Extraction	2 (2)	2	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Port-A-Catheter Removal	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Revision Port-A-Catheter	1 (1)	1	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1
Root Canal Treatment	2 (2)	2	0	0	0	1.0 (0.0)	1.0	1 ; 1

Note 1: Data cutoff for studies EFC16295 and LTS16294 is 24 January 2022.

a Includes all the major surgeries during treatment period (from first BIVV001 dose to last BIVV001 dose).

		Response						
	Number of procedures (Number of participants)	Excellent (=1)	Good (=2)	Fair (=3)	Poor/None (=4)	Mean (SD)	Median	Min; Max

b Includes all the minor surgeries during treatment period (from first BIVV001 dose to last BIVV001 dose). Assessment of hemostatic response is not available for 7 minor surgeries.

PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/ISS_ISE_2022/REPORT/PGM/surg_assessment_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/surg_assessment_t_i.rtf (06MAY2022 17:11)

術中及び術後の失血量及び血液成分輸血の必要性

術中の失血量の推定平均値（SD）は 132.73（171.41）mL であり、術後（手術終了の翌日から退院日まで）の失血量は 68.00（120.01）mL であった。手術期間中、血液成分輸血を必要とした被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 1[1.5]）。

手術中及び周術期の止血維持に要した投与回数及び投与量

手術サブグループの全ての被験者に対して、大手術の術前に BIVV001 50 IU/kg を術前負荷投与する計画であった。必要に応じ、BIVV001 の用量は、WFH ガイドライン(14)に従って、術前の C_{max} が 80%～100%となるように調整された。

臼歯抜歯を受けた被験者 1 名は、術前負荷投与を受けず、週 1 回の BIVV001 定期補充療法の範囲内で外科的介入を受けた。他の全ての大手術では、手術中に止血を維持するために、BIVV001 の単回投与（術前負荷投与）が必要であった。手術中に止血を維持するための BIVV001 の投与ごとの平均投与量（SD）は、46.54（12.61）IU/kg（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 1 [1.2]）であった。

周術期の BIVV001 の総投与量

周術期全体（手術の前日［Day -1］から Day 14 まで）の BIVV001 総投与量の平均値（SD）は 166.47（58.88）IU/kg であった。BIVV001 投与回数の平均値（SD）は 3.6（1.3）回であった（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 1 [1.3]及び[1.4]）。

周術期の FVIII 活性のモニタリング

周術期の WFH 治療ガイドラインの対象となる FVIII 活性の維持及びモニタリングは、治験責任医師の裁量による外科的介入の種類に依存していた。手術翌日の FVIII 活性は、評価可能な全ての被験者で 70%を超えていた。

治療及び投与量に対する止血反応の一覧を表 24 に示す。

大手術を受けた被験者の叙述は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 8.2.2 Participant major surgery narratives]、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 8.2.2 Participant major surgery narratives]及び LTS16294 試験の Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 3]に示す。

表 24 - Listing of major surgery information - surgeon's assessment of hemostatic response to BIVV001 treatment, and BIVV001 injections and consumption (IU/kg) per major surgery: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294 - Surgery subgroup

Study ID	Participant ID	Unique participant ID	Country	Surgical procedure	Surgeon's hemostatic assessment[a]	BIVV001 consumption (IU/kg) (injections) at different referenced time intervals[b]			
						Day -1 to 0	Day 1 to 3	Day 4 to 14	Day -1 to 14
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	LEFT CUBITAL TUNNEL RELEASE AND ULNAR NERVE TRANSPOSITION	EXCELLENT	51.3 (1)		95.5 (2)	146.8 (3)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	LEFT TRIATHLON TOTAL KNEE REPLACEMENT	EXCELLENT	50.0 (1)	31.3 (1)	100.0 (2)	181.3 (4)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	EXODONTICS TOOTH 28 AND 38	EXCELLENT	45.4 (1)			45.4 (1)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TOOTH EXTRACTION (N)°36)	EXCELLENT			102.4 (2)	102.4 (2)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	LAPAROSCOPIC ABDOMEN HERNIA REPAIR	EXCELLENT	49.8 (1)		106.4 (2)	156.1 (3)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	REMOVAL OF OSTEOSYNTHESIS MATERIAL: INTRAMEDULLARY NAIL: TIBIA DISTAL RIGHT ARTHRODESIS LOWER ANKLE	EXCELLENT	12.7 (1)	31.8 (1)	126.0 (3)	170.5 (5)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	HIP REPLACEMENT LEFT	EXCELLENT	13.0 (1)	39.0 (1)	103.9 (2)	155.8 (4)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NEUROLYSIS OF THE RIGHT ULNAR NERVE	EXCELLENT	50.0 (1)	24.3 (1)	98.7 (2)	173.0 (4)

Study ID	Participant ID	Unique participant ID	Country	Surgical procedure	Surgeon's hemostatic assessment[a]	BIVV001 consumption (IU/kg) (injections) at different referenced time intervals[b]			
						Day -1 to 0	Day 1 to 3	Day 4 to 14	Day -1 to 14
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	EXTRACTION OF LOWER RIGHT THIRD MOLAR	EXCELLENT	51.7 (1)		102.9 (2)	154.5 (3)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	REMOVAL OF IMPLANTED DEVICES FROM BONE, LEFT ELBOW.	EXCELLENT	32.9 (1)	32.9 (1)	105.3 (2)	171.1 (4)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	REVISION INSERT TKP LEFT SIDE	EXCELLENT	49.9 (1)	30.0 (1)	103.2 (3)	183.1 (5)
EFC16293	[redacted]	[redacted]	[redacted]	LEFT OLECRANON ARTHROPLASTY	EXCELLENT	51.5 (1)	103.0 (2)	206.1 (4)	360.6 (7)
EFC16295	[redacted]	[redacted]	[redacted]	MOLAR EXTRACTION	EXCELLENT	61.9 (1)	37.1 (1)	123.8 (2)	222.8 (4)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RHINOPLASTY AND MENTOPLASTY	EXCELLENT	51.6 (1)	33.2 (1)	51.6 (1)	136.4 (3)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT	EXCELLENT	50.0 (1)		100.0 (2)	150.0 (3)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	EXTRACTION OF 18, 28, 38 AND 48 WISDOM TEETH	EXCELLENT	51.6 (1)	32.6 (1)	103.3 (2)	187.5 (4)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ONE MOLAR TOOTH EXTRACTION	EXCELLENT	50.6 (1)		101.3 (2)	151.9 (3)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	VASCULAR MALFORMATION RESECTION(BACK OF THE RIGHT HAND,PALM OF RIGHT HAND)	EXCELLENT	55.6 (1)		111.1 (2)	166.7 (3)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	RIGHT TOTAL KNEE PROSTHESIS	EXCELLENT	51.0 (1)	31.8 (1)	84.5 (2)	167.3 (4)

Study ID	Participant ID	Unique participant ID	Country	Surgical procedure	Surgeon's hemostatic assessment[a]	BIVV001 consumption (IU/kg) (injections) at different referenced time intervals[b]			
						Day -1 to 0	Day 1 to 3	Day 4 to 14	Day -1 to 14
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	IMPLANTATION KNEE TEP	EXCELLENT	50.4 (1)	30.7 (1)	131.6 (3)	212.7 (5)
LTS16294	[redacted]	[redacted]	[redacted]	KNEE REPLACEMENT RIGHT	EXCELLENT	50.0 (1)		50.0 (1)	100.0 (2)

Note: 1: Data cutoff for studies EFC16295 and LTS16294 is 24 January 2022.

a The first assessment of hemostasis by surgeon/investigator is accepted for efficacy to reflect the intra-operative and early post-operative assessment of hemostasis in accordance with surgical hemostatic response definitions (excellent, good, fair or poor/none).

b Total BIVV001 injection and consumption are summarized over all injections and consumption during the related referenced time intervals in the surgical/rehabilitation period. Day 0 is defined as the surgery day. Loading dose (i.e., the injection(s) prior to surgery and within the surgical period), might be taken one day (i.e., Day -1) prior to the surgery.

PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/ISS_ISE_2022/REPORT/PGM/surg_inj_dose_mj_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/surg_inj_dose_mj_1_i.rtf (06MAY2022 17:10)

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　人口統計学及びベースライン特性

該当なし

3.3.2　前治療及び併用薬／併用療法

該当なし

3.3.3　日本人被験者の有効性

OBS16221 試験において FVIII による定期補療法が行われた 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]）。

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表 25 に示す。

表 25 - Summary of demographic and baseline characteristics - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A
	Prophylaxis (N=12)
Age (years)[a]	
Number	12
Mean (SD)	46.1 (9.8)
Median	44.0
Min ; Max	31 ; 64
12 - 17	0
18 - 64	12 (100)
>=65	0
Sex, n (%)	
Number	12
Male	12 (100)
Female	0
Ethnicity, n (%)	
Number	12
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	12 (100)
Not reported due to confidentiality regulations	0

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Race, n (%)	
Number	12
Asian	12 (100)
Region[b], n (%)	
Number	12
Asia/Pacific	12 (100)
Weight (kg)	
Number	12
Mean (SD)	72.53 (16.97)
Median	72.45
Min ; Max	46.1 ; 113.8
Body Mass Index(BMI) (kg/m2)	
Number	12
Mean (SD)	25.25 (4.68)
Median	25.52
Min ; Max	17.3 ; 35.0
< 25	4 (33.3)
>= 25 - < 30	7 (58.3)
>= 30	1 (8.3)

Note: 1: Percentages are based on the number of participants with non-missing data in the Full Analysis Set.
2: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
[a] Age = year of informed consent - year of birth.
[b] Asia/Pacific includes Japan.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/demog_jp_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/demog_jp_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

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
- 選択された有効性副次評価項目
  - BIVV001 の週 1 回の定期補充療法の 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（過去 7 日間で最も強い疼痛）スコア

- HJHS

- 有効性副次評価項目
  - 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（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。

表 26 - Summary of treated bleeding episodes - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A
	Prophylaxis (N=12)
Number of participants with an efficacy period	12
Total participant-years followed	11.5
Total number of bleeding episodes per participant	
Number	12
Mean (SD)	0.5 (0.5)
Median	0.5
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 1
0	6 (50.0)
1	6 (50.0)
2	0
3	0
4	0
5	0
>5	0
Number of participants with a bleed by location of bleed[a]	
Joint	5 (41.7)
Muscle	0
Internal	0
Skin/Mucosa	1 (8.3)
Location unknown	0
Total spontaneous bleeds per participant	
Number	12
Mean (SD)	0.3 (0.5)
Median	0.0

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 1
0	8 (66.7)
1	4 (33.3)
2	0
3	0
4	0
5	0
>5	0
Number of participants with a spontaneous bleed by location of bleed[a]	
Joint	4 (33.3)
Muscle	0
Internal	0
Skin/Mucosa	0
Location unknown	0
Total traumatic bleeds per participant	
Number	12
Mean (SD)	0.2 (0.4)
Median	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 0.0
Min ; Max	0 ; 1
0	10 (83.3)
1	2 (16.7)
2	0
3	0
4	0
5	0
>5	0
Number of participants with a traumatic bleed by location of bleed[a]	
Joint	1 (8.3)
Muscle	0
Internal	0
Skin/Mucosa	1 (8.3)
Location unknown	0
Total bleeding episodes of unknown type per participant	
Number	12
Mean (SD)	0.0 (0.0)
Median	0.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 0.0

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Min ; Max	0 ; 0
0	12 (100)
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
>5	0

Note 1: Summaries are based on treated bleeds.
2: Percentages are based on the number of participants with an evaluable efficacy period.
3: The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).
4: A follow-up injection administered >72 hours after the most recent injection given to treat a bleed is considered a new bleed at the same location and is classified as type=Unknown.
5: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
[a]Participants with one or more bleeding episodes reported in multiple locations are included in each location.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_jpn_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

表 27 - Summary of annualized bleeding rates - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Number of participants with an efficacy period	12
Total number of treated bleeding episodes	6
Total participant-years followed	11.5
Duration of efficacy period (weeks)	
Number	12
Mean (SD)	49.86 (1.61)
Median	50.78
Q1 ; Q3	49.00 ; 51.07
Min ; Max	46.1 ; 51.1
Annualized bleeding rate (ABR)	
Number	12
Mean (SD)	0.51 (0.54)
Median	0.51
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.02
Min ; Max	0.0 ; 1.1

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
0	6 (50.0)
>0-5	6 (50.0)
>5-10	0
>10-20	0
>20	0

Note 1: Summaries are based on treated bleeds.
2: Percentages are based on the number of participants in each study arm and treatment regimen with an evaluable efficacy period.
3. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).
4: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_abr_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_abr_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

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 との被験者内比較

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（表 28）。

表 28 - Intra-participant comparison of annualized bleeding rates: BIVV001 vs historical prophylaxis - Per Protocol Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A	
	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=11)	BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=11)
Number of participants with an observation or efficacy period	11	11
Total number of treated bleeding episodes	12	6
Total participant-years followed	8.7	10.5
Duration of observation or efficacy period (weeks)		
Number	11	11
Mean (SD)	41.26 (8.61)	49.76 (1.64)
Median	42.42	50.51
Q1 ; Q3	29.87 ; 47.78	48.91 ; 51.07
Min ; Max	29.1 ; 53.6	46.1 ; 51.1

	Japanese Arm A	
	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=11)	**BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=11)**
Annualized bleeding rate (ABR)		
Number	11	11
Mean (SD)	1.36 (2.43)	0.56 (0.54)
Median	0.00	1.02
Q1 ; Q3	0.00 ; 1.79	0.00 ; 1.02
Min ; Max	0.0 ; 7.7	0.0 ; 1.1
0	7 (63.6)	5 (45.5)
>0-5	3 (27.3)	6 (54.5)
>5-10	1 (9.1)	0
>10-20	0	0
>20	0	0

Note 1: Summaries are based on treated bleeds.
2: Percentages are based on the number of participants in the prophylaxis treatment regimen of each study with an evaluable observation or efficacy period.
3: The analysis is based on the Per Protocol Set and including participants in Arm A who have at least 6 months of efficacy period in the EFC16293 study and at least 6 months of observation period on prophylaxis collected in Study OBS16221.
4. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and large injection intervals (>28 days).
5: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
Source: PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/intra_abr_eff_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/intra_abr_eff_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

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 の最初の質問スコアのベースラインから Week 52 までの変化量を表 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。

血友病関節健康スコア

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（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（表 33）。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

定期補充療法、出血時補充療法、出血エピソードのコントロール及び周術期管理のためのBIVV001の推奨用量は、第3相試験で収集された有効性データに基づいており、Module [2.7.2]に記載する活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく凝固一段法で測定された複数の試験にわたる広範なPK評価によって裏付けられた。

第3相試験のPKデータで更新された、最終の母集団PKモデルはBIVV001のPKを適切に示し、BIVV001の推奨用量を裏付けるために、治療上重要となるさまざまな臨床シナリオにてFVIII活性プロファイルのシミュレーションを実施するために使用される。母集団PK解析については、Module 5.3.3.5 [POH0727] 及び [POH0731]で詳述されている。

第3相試験で使用したBIVV001の用法・用量を表2に示す。

4.1　定期補充療法

数十年間、定期補充療法の目的は、FVIIIトラフ活性1%超を維持することにより出血エピソードの発生を予防することであった(6)。現在、定期補充療法中の目標FVIII活性は、多くのデータが示すように、多くの患者にとって、出血エピソードの頻度を減少させ、関節の健康を維持し、機能的治癒及び健康の平等のゴールに近づくために、FVIII活性を高く維持するよう見直されている(20)。

第3相試験で評価された成人、青年及び小児におけるBIVV001 50 IU/kgを週1回投与する定期補充療法の用量は、投与間隔期間の前半に正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL超）及び投与間隔期間の最後に軽度血友病の範囲（5 IU/dL超）で、FVIII活性を高く維持することにより、極めて有効な定期補充療法を提供するとともに、週1回の投与により治療の負担を軽減するために選択された。用量及び投与間隔期間の選択は、2つの第1/2a相試験で実施されたPK評価（単回投与又は4週間の週1回反復投与で25～65 IU/kgの用量範囲）及びBIVV001のFVIII活性に関する広範な母集団PKモデリングにより裏付けられた（Module 2.7.2 [2.7.1 項]）。

BIVV001 50 IU/kgを週1回投与する定期補充療法は、成人、青年及び小児の第3相臨床試験において、出血の予防に有効であることが示され、特性が十分に評価されているPKプロファイルで良好な忍容性が得られた。

BIVV001 50 IU/kgを週1回投与する定期補充療法の臨床的有効性は、EFC16293試験で確認され、成人及び青年のABRは低く、出血エピソードがない被験者の割合は高かった。ABRは、治療を要しなかった出血エピソード及び治療を要した出血エピソードを含め、出血の種類及び部位にかかわらず、BIVV001を週1回投与する定期補充療法で一貫して低く、12～17歳の被験者を含む全てのサブグループで同様であった。

成人及び青年の多く（83.5%）は、試験期間中、投与後7日間FVIII活性を10%超に維持した。

成人患者及び青年患者を対象にBIVV001 50 IU/kgを週1回投与する定期補充療法では、定常状態FVIII活性のシミュレーションで、FVIII活性が40 IU/dL超を維持する平均時間が89.3時間（3.72日）

及びトラフ活性の平均値が 13.5 IU/dL を示し、BIVV001 の定期補充療法により、週 1 回の投与間隔期間のほとんどの時間（約 4 日）で FVIII 活性の平均値が正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）、FVIII トラフ活性の平均値が 10 IU/dL 超となり、FVIII 活性の平均値が高く維持されることを確認した。

小児患者では、定常状態 FVIII 活性のシミュレーションで、6 歳以上 12 歳未満における FVIII 活性が 40 IU/dL 超を維持する平均時間が 68.2 時間（2.84 日）及びトラフ活性の平均値が 8.8 IU/dL を示した。6 歳未満では、これらの値はそれぞれ 53 時間（2.21 日）及び 6.01 IU/dL であった。したがって、12 歳未満の小児における BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法により、約 2～3 日間の正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL）の FVIII 活性の平均値及び 5 IU/dL を超える FVIII トラフ活性の平均値が得られる。

全体として、成人及び小児の定期補充療法の推奨用量は、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与である。

4.2　出血エピソードの治療及び出血時補充療法

公開された WFH ガイドラインは、さまざまな種類及び重症度の出血エピソードの治療に推奨される C_{max} に関する一般的な処置及び推奨事項を提供した(14)。WFH ガイドラインは、合併症のない関節出血などの軽度出血エピソードでは 40～60 IU/dL の範囲、大量の失血を伴う深部筋肉出血などの大出血エピソードでは 80～100 IU/dL の範囲の C_{max} を目標とすることが一般的な処置であることを示唆している。大出血エピソードの場合、初期投与後（Day 3～5）に 30～60 IU/dL の範囲の C_{max} を目標として出血治療を維持することが一般的な処置である。

第 3 相の治験実施計画書に従って、治療を必要とする出血エピソードは、最初に BIVV001 50 IU/kg を 1 回投与することで治療することとした。出血エピソードが改善しない場合は治験責任医師との相談後、2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与することができる。

50 IU/kg の単回投与による出血エピソードの治療の有効性は、成人及び青年の EFC16293 試験の出血エピソード 362 回及び 12 歳未満男性の EFC16295 試験の中間データの出血エピソード 19 回に基づいて評価した。

EFC16293 試験では、ほとんどの出血エピソード（96.7%）は、50 IU/kg の BIVV001 の 1 回の投与で回復した。出血治療のための総投与量の平均値（SD）は 51.18（10.0）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、出血の治療のための投与 334 回中 317 回（94.9%）で excellent 又は good と評価された。EFC16295 試験の 12 歳未満の被験者の出血エピソードの治療における有効性の中間解析は、EFC16293 試験の所見と一貫した結果を示している。

軽度出血の場合、BIVV001 のシミュレーションでは、50 IU/kg の単回投与により、年齢層にかかわらず患者の 95%以上で、少なくとも推奨される C_{max}（40 IU/dL 超）が得られると予測される。

大出血の場合、BIVV001 のシミュレーションにて、出血日（Day 1）に 50 IU/kg の初回投与を行い、その 3 日後に 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を投与する仮想の投与法を使用し、以下の結果を得た。

- 6 歳以上の患者の 95%超及び 1 歳以上 6 歳未満の患者の 80%超は、Day 1 に 80 IU/dL 以上の、単回又は初回投与後の C_{max} を達成すると予測される。

- 患者の 95%超は、30 IU/kg の追加投与後（3 日後）に、FVIII の定常状態での最高活性値（C_{maxss}）が 60 IU/dL を超えると予測される。
- 患者の 95%超は、50 IU/kg の追加投与後（3 日後）に C_{maxss} が 90 IU/dL を超えると予測される。

全体として、これらのシミュレーションは、WFH ガイドライン(14)と一致する、出血エピソード治療として提案される 50 IU/kg の単回投与、及び出血エピソードが改善しない又は治療の維持が必要となる場合の 2〜3 日ごとの 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与の使用を裏付けた。

- 大出血の治療には、50 IU/kg の BIVV001 用量が推奨される。必要に応じて、臨床的適応の必要性に基づいて、2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与することができる。
- 軽度及び中等度の出血には、50 IU/kg の単回投与で十分である。最近の定期補充療法の投与後 2〜3 日以内に発生する軽度及び中等度の出血エピソードには、30 IU/kg の初回投与が使用できる。
- 出血治療後の定期補充療法の再開（該当する場合）では、出血治療の最後の 50 IU/kg 投与と定期補充療法の再開投与との間に、72 時間以上の間隔を空けることが推奨される。その後、定期補充療法は患者の通常の投与スケジュールで継続することができる。

4.3 周術期管理

公開された WFH ガイドラインは、小手術及び大手術の周術期管理に推奨される C_{max} に関する一般的な処置及び推奨事項を提供した(14)。

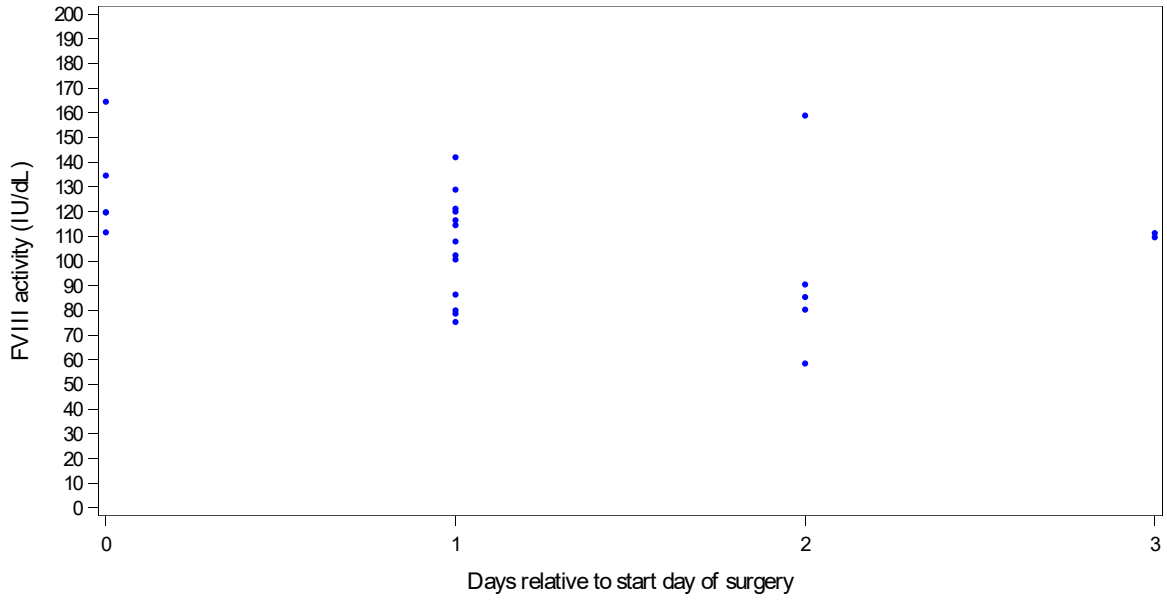
第 3 相の治験実施計画書に従って、手術前に 50 IU/kg（負荷投与）を単回投与し小手術を実施した。大手術では、2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与することができた。

周術期管理における BIVV001 の用量は、被験者 18 名に行われた大手術 21 件及び被験者 19 名に行われた小手術 22 件で構成される、併合した第 3 相手術データに基づいて評価した。周術期に投与された BIVV001 の臨床的有効性は、止血反応、術中及び術後の失血量、血液成分輸血及び周術期管理中の BIVV001 の投与量の評価によって裏付けられた（3.2.2.1 項）。

BIVV001 は周術期管理に有効であり、全ての大手術及び小手術で、止血反応は治験責任医師／外科医により excellent と評価された。50 IU/kg の術前負荷投与は、定期補充療法中に手術の前日又は当日の術前負荷投与を受けなかった 1 名を除き、大手術中に全ての被験者の止血を維持するために十分であった。

大手術の術前投与量の中央値は 50.22 IU/kg（Module 5.3.5.3 ISE Appendix 1 [1.3]）であり、手術翌日の FVIII 活性は正常範囲であった（図 5）。

図 5 - Scatter plot of FVIII activity level during major surgery and post-operative follow-up for major surgery: aPTT-based one-stage clotting assay: Studies EFC16293, EFC16295, and LTS16294



Note 1: Data cutoff for Studies EFC16295 and LTS16294 was 24 January 2022.
2: Only central laboratory FVIII activity level results in surgical/rehabilitation period are taken into account.
3: If there is overlap of multiple surgeries, the last surgery is taken into account.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/ISS_ISE_2022/REPORT/PGM/fviii_ovr_time_surg_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/fviii_ovr_time_surg_f_x.rtf (26APR2022 17:57)

最終的な母集団 PK モデルは、さまざまな投与シナリオでの FVIII 活性プロファイルのシミュレーション及びそれらの WFH ガイドラインとの一致により、周術期管理で提案される投与をさらに裏付けるために使用された。第 3 相試験中に大手術を受けた被験者で観察された FVIII 活性は、母集団 PK 予測レベルと一致し、さまざまな周術期投与シナリオの PK モデリングを可能にした（Module 2.7.2 [2.7.2.4.2 項]）。

小手術では、BIVV001 を使用したシミュレーションにより、50 IU/kg の単回投与で、年齢層にかかわらず 95%を超える患者が、推奨術前 C_{max} 以上（50 IU/dL 超）を得られると予測されることが示される。

全体として、治験実施計画書で提案されている大手術の推奨用量は適切であり、WFH(14)及び強固な止血により定義される FVIII 活性が得られた。

- 大手術の場合、術前の単回投与量は 50 IU/kg で十分である。周術期の出血コントロールとして臨床的に必要な場合は、2〜3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加用量を投与することができる。
- 小手術の場合、術前の単回投与量は 50 IU/kg で十分である。必要に応じて追加用量を投与することができる。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　効果の持続

Sequential PK サブグループの被験者では、より広範な多数時採血を Week1 に加えて Week 26 でも実施した。その結果、FVIII 活性－時間プロファイルは Week 1 と Week 26 で類似していた。有効性の重要な代替評価項目であるこれらの PK データは、BIVV001 の効果の持続を裏付けた。

EFC16293 試験の定期補充療法（Arm A）では、BIVV001 投与期間の平均値（SD）は 49.76（8.74）週間と長期間にわたり BIVV001 に曝露されていた。154 名（96.9%）が 26 週間以上の投与を受け、98 名（61.6%）は 52 週間以上の投与を受けた。

PK データ及び曝露データと一致して、Arm A の被験者の出血率は試験期間を通じて低かった。

BIVV001 の長期有効性は、進行中の LTS16294 試験で継続して評価されている。被験者の多く（159 名中 123 名）は、第 3 相試験の完了時に LTS16294 試験に移行し、BIVV001 の定期補充療法を継続することに同意した。

5.2　免疫原性

5.2.1　FVIII インヒビターの発生

BIVV001 の臨床試験では、FVIII インヒビター（0.6 BU/ mL 以上）は認められなかった。

5.2.2　抗 BIVV001 抗体

BIVV001 の第 3 相臨床試験のうち、EFC16293 試験の 11 名（成人 10 名及び青年 1 名）及び EFC16295 試験の小児 3 名*が、ベースラインの BIVV001 曝露前に、抗 BIVV001 抗体（ADA）検査で陽性を示した。EFC16293 試験 Arm B の 4 名（2.5%）は、治験薬投与下で発現した ADA 反応を示した（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）。4 名の ADA は全て一過性であった。小児対象の EFC16295 試験のデータカットオフ日時点で、治療薬投与下で発現した ADA 反応を示した被験者はいなかった。ADA の存在による、FVIII 活性－時間プロファイル、PK 曝露パラメータ及び出血エピソードへの影響は観察されなかった。詳細は、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity (ISI) [Section 5]に示す。

* 1 名の分析担当者の標準作業手順からの逸脱（文書の不備）により、中間 CSR 確定後に EFC16295 試験の 20 検体（全検体の約 16.0%）を再測定し、その結果を Bioanalytical repot 改訂版に記載した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Amended interim BA report]）。なお、再測定の結果、個々のデータに軽微な変更はあるものの、試験全体の結論に対する変更や影響はなかった。

6　全体的な有効性の結論

VWF によって制限される半減期の上限を克服するためにデザインされた、新しいクラスの遺伝子組換え FVIII 補充療法を代表する BIVV001 は、成人及び小児の血友病 A を治療することを目的としている。大幅に延長された半減期により、BIVV001 は、週 1 回の投与間隔期間を通じて FVIII 活性を高く維持して出血の予防を改善し、また、これにより関節障害に対するより大きな保護が得られ、定期補充療法の治療負担を軽減することができる。

BIVV001 の第 3 相臨床試験は、延長された BIVV001 の半減期を確認し、定期補充療法、出血エピソードの治療及び周術期の止血維持に使用した場合の出血予防の有効性及び安全性を示すためにデザインされた。さらに、出血エピソードの予防以外に、BIVV001 定期補充療法中に FVIII 活性を高く維持することの臨床的ベネフィットを評価するために、関節の健康及び患者報告アウトカムの一部の測定項目を正式な統計学的検定に含めた。これらの追加評価項目は、血友病コミュニティ及び規制当局によって、血友病治療において臨床的に意味があると認識されている。有効性主要評価項目（ABR）及び重要な副次評価項目（ABR の被験者内比較）の解析に続き、Haem-A-QoL 身体的健康、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問及び HJHS 合計スコアのベースラインからの変化量を、階層的な検定の手順の一部として解析した。

定期補充療法、出血の治療及び周術期管理を含む血友病 A の様々な治療シナリオで用いられる BIVV001 の有効性は、重症血友病 A を有する 12 歳以上の成人及び青年を対象とした第 3 相試験で示された。本試験では、主要評価項目、重要な副次評価項目及び階層的な検定手順の一部として事前に規定した全ての有効性副次評価項目が達成された。BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与する定期補充療法により、出血に対する極めて効果的な保護が得られるとともに、被験者内比較における統計学的に有意な ABR の減少により、試験前の FVIII 定期補充療法に対して優れた出血の保護も示された。さらに、身体的健康／機能、疼痛強度及び関節の健康で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある変化が観察された。

進行中の小児試験の中間データは、成人及び青年の試験の結果と一貫しており、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、第 3 相試験全体の小手術及び大手術で示された。

全体として、第 3 相臨床試験の有効性の結果は、以下の重要な結論を裏付けている。

6.1　定期補充療法

第 3 相 EFC16293 試験では、欧州、米国及びアジア／太平洋の 19 か国／地域の重症血友病 A を有する成人及び青年の PTP 159 名を登録した。BIVV001 の ED は、115 名（72.3%）で 50 日以上であった。全ての被験者から広範な PK 検体採取を行い PK を評価した。

進行中の小児対象 EFC16295 試験の中間解析では、BIVV001 の ED は、登録された 67 名中 23 名（34.3%）で 25 日以上であり、1.4～5.0 歳の被験者 31 名を含む 12 歳未満の小児の PK 及び有効性データが得られた。

出血の予防

週 1 回 50 IU/kg での BIVV001 の定期補充療法は、出血の予防に有効性を示した。

- 成人及び青年の BIVV001 の ABR の推定平均値は 0.71（95% CI：0.52～0.97）、ABR の中央値（Q1；Q3）は 0.00（0.00；1.04）であった。12 歳未満で 26 週間以上の治療を受けた小児の中間解析結果は、ABR の推定平均値は 0.54（95% CI：0.23～1.26）及び ABR の中央値（Q1；Q3）は 0.00（0.00；1.27）であり、一貫した結果を示した。
- ABR の率比が 0.23（95% CI：0.13～0.42、p<0.0001）で、統計学的に有意な ABR の推定平均値の 77%の減少が示されており、BIVV001 は、被験者内比較にて標準治療である試験前の FVIII 定期補充療法と比較して出血予防に対する優越性が示された。
- BIVV001 により、出血の種類（自然又は外傷性）及び部位（関節、筋肉、内出血又は皮膚／粘膜）の全体、及び 12～17 歳の被験者サブグループを含む全てのサブグループで一貫して ABR は低かった。
- 最初に BIVV001 出血時補充療法を受けた後に BIVV001 定期補充療法に切り替えた Arm B に登録された被験者では、ABR の被験者内比較により、BIVV001 による出血時補充療法と比較して定期補充療法による ABR の臨床的に重要な 97%（95% CI：93～98）の減少が示された（定期補充療法と出血時補充療法との率比 0.03［95% CI：0.02～0.07］）。
- 成人／青年及び小児の試験の両方で、BIVV001 定期補充療法を受けた被験者の多く（成人／青年で 99.0%、12 歳未満の小児で 89.5%）が、週 1 回の投与間隔期間を通じて FVIII 活性 5%超を維持した。

関節の健康

週 1 回 50 IU/kg での BIVV001 の定期補充療法は、成人及び青年の関節の健康を改善した。

- 関節出血の予防において BIVV001 は極めて効果的であった。AJBR の推定平均値は BIVV001 定期補充療法期間中では低かった（0.51［95% CI：0.36～0.72］）。出血時補充療法期間中（Arm B）では AJBR の推定平均値は 17.48［95% CI：14.88～20.54］であった。BIVV001 定期補充療法に切り替えた後、AJBR は減少し、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 つ以上の標的関節があり、1 年以上の BIVV001 定期補充療法を受けた全ての被験者 14 名が標的関節（n＝45）の消失を達成した。

- BIVV001 定期補充療法は、試験前に標準治療の FVIII 定期補充療法を受けていた被験者の関節障害の臨床症状及び徴候を改善し、HJHS スコアは統計学的に有意に減少した（ベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均-1.54［95% CI：-2.70～-0.37］、p＝0.0101）。

<u>身体的機能及び疼痛</u>

BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法は、試験前の標準治療の FVIII 定期補充療法に対して、成人及び青年の日常生活活動及び不快感に肯定的な影響を与えた。

- BIVV001 は、身体的健康で臨床的に意味のある改善を示し、成人（17 歳以上）のベースラインから Week 52 までの Haem-A-QoL 身体的健康スコアで-6.74（95% CI：-10.13～-3.36、p＝0.0001）と統計学的に有意な変化を示した。
- BIVV001 は、疼痛に対して臨床的に意味のある肯定的な影響があり、5 ポイント Likert 尺度で測定した、ベースラインから Week 52 までの過去 7 日間で最も強い疼痛で-0.21（95% CI：-0.41～-0.02；p＝0.0276）と統計学的に有意な変化を示した。
- BIVV001 により、ベースラインと比較して、Week 52 の標準化 PROMIS 調査票の身体的機能で改善が得られた。

階層的な検定手順の一部である患者報告アウトカムの臨床的意味は、ほとんど全ての被験者のインタビューで身体機能及び疼痛の改善を確認し、これらの改善が全ての被験者にとって意味があると特定した、広範囲な心理測定分析及び治験終了時インタビューにより裏付けられた。

6.2 出血の治療

成人及び青年の試験では合計 362 回の出血エピソードが BIVV001 で治療され、小児試験では出血エピソード 19 回が治療された。BIVV001 は出血エピソードのコントロールに有効であった。

- 出血エピソードのほとんど（96.7%）は、BIVV001 の 1 回の投与によりコントロールされ、エピソードあたりの総投与量の平均値（SD）は 51.18（10.00）IU/kg であった。
- 出血の治療における止血効果は、評価可能な全ての初回投与の 94.9%で、被験者によって excellent 又は good と評価された。
- BIVV001 治療に反応した被験者の PGA は 95.7%で excellent と評価された。
- 12 歳未満の小児で、出血エピソードの治療における一貫した有効性の結果が示された。

6.3 周術期管理

周術期管理の有効性は、第 3 相臨床試験全体で被験者 18 名に行われた合計 21 件の大手術で評価され、これらの手術の多くは、整形外科手術又は複雑な歯科処置であった。大手術の多くは米国、欧州、カナダ及びオーストラリアの治験実施医療機関で実施された。BIVV001 は周術期管理に対して有効であった。

- 手術中の被験者の止血反応は、大手術 21 件の全てで治験責任医師／外科医により excellent と評価され、術中及び術後の失血が、血友病ではない患者で予測されるものと同等であることを示唆した。
- 第 3 相臨床試験中に生じた 1 件を除く全ての大手術で、手術中の止血を維持するために BIVV001 が術前負荷投与された。BIVV001 定期補充療法中の大手術 1 件では手術の前日又は当日の術前負荷投与を実施しなかった。周術期全体（手術の前日［Day -1］から Day 14 まで）で、BIVV001 総投与量の平均値（SD）は 166.47（58.88）IU/kg であった。BIVV001 投与回数の平均値（SD）は 3.6（1.3）回であった。

BIVV001 は、重症血友病 A を有する成人及び青年 PTP において、全ての臨床で使用される、定期補充療法、出血エピソードの治療及び周術期管理での有効性を示した。小児を対象とした試験の中間データは、成人及び青年を対象とした試験の結果と一貫しており、12 歳未満の小児に対する BIVV001 の有効性を裏付けている。

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. Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18(4):1-2.
7. 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
8. 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.
9. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. UKHCDO Annual Report 2020 and Bleeding Disorder Statistics for the Financial Year 2019/2020: a report from the UK National Haemophila Database. Manchester, UK: UKHCDO [Internet]. February 2021 [cited 2021 Aug 05]. Available from: http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2021/03/UKHCDO-Annual-Report-2020-2019-20-Data_FINAL.pdf
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, Michael Soucie J, 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, 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. 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.
16. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernández Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. J Thromb Haemost. 2008;6(8):1319-26.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
25. 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.

26. 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.
27. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, et al. BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. Blood. 2020;135(17):1484-96.
28. 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.
29. 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.
30. EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2. 2018:1-23.
31. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van den Berg HM, Srivastava A. Subcommittee on factor VIII, factor IX, and rare coagulation disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.
32. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. Haemophilia. 2006;12(5):518-25.
33. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(2):223-30.
34. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12690. Erratum in: Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(3):e12713.
35. 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.
36. 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.
37. von Mackensen S, Scalone L, Ravera S, Mantovani LG, Gringeri A. Assessment of health-related quality of life in patients with haemophilia with the newly developed haemophilia-specific instrument Haem-A-Qol. Value Health. 2005b;8(6):A127.
38. 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.

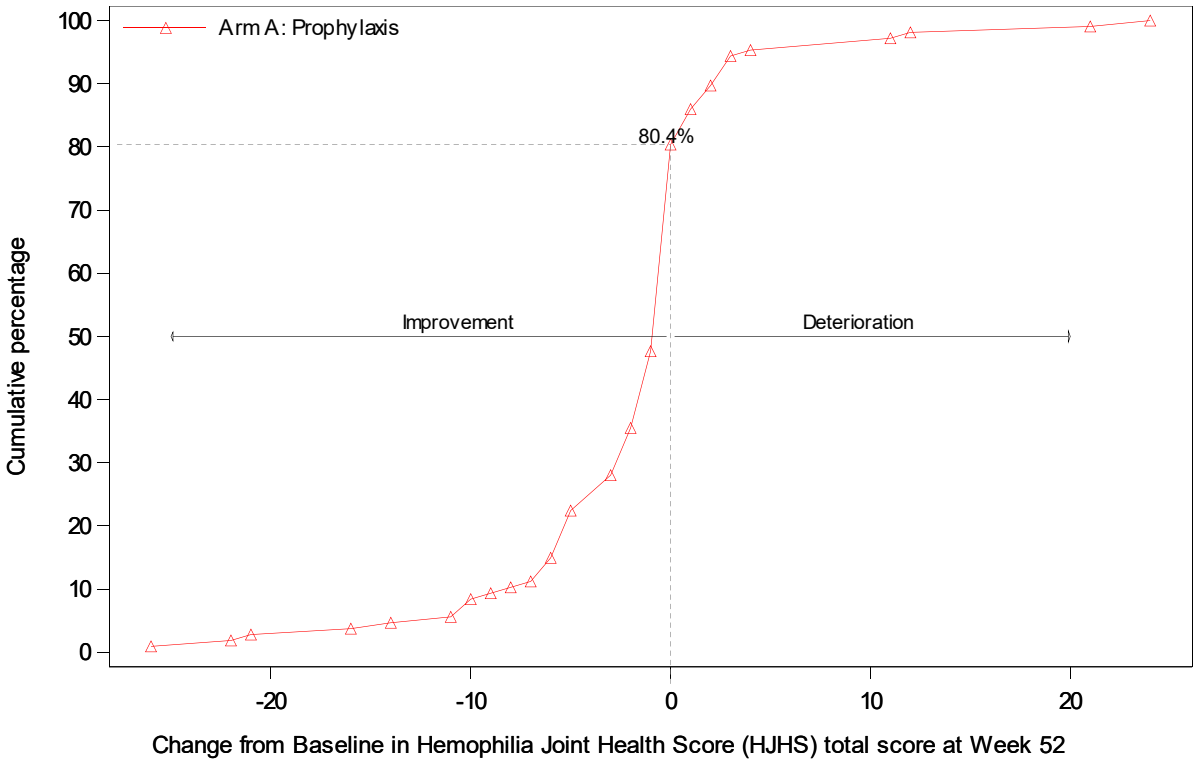
39. Cella D, Choi SW, Condon DM, Schalet B, Hays RD, Rothrock NE, et al. PROMIS® Adult Health Profiles: Efficient Short-Form Measures of Seven Health Domains. Value Health. 2019;22(5):537-44.
40. Xyntha Solofuse (antihemophilic factor- recombinant kit) United States Prescribing Information (USPI). Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC [Internet]. 2021 Mar (accessed on 2022 Mar 21); Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=25ea1c3c-14a2-ef11-302e-012bd683924f
41. Kogenate Prescribing Information (USPI). [Internet]. Bayer HealthCare LLC. 2019 Dec [cited 2021 Jul 29]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01c6292d-b670-415b-9d8e-7df92c0adc0f
42. Nuwiq United States Package insert. Octapharma Stockholm, Sweden [Internet]. Revised 2020 Sep. (cited 2022 Jun 2); Available from: https://www.nuwiqusa.com/wp-content/uploads/2021/01/NUWIQ-PI.pdf
43. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou‐Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. 2015;13(3):360-9.
44. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.
45. Mahlangu J, Kuliczkowski K, Abdul Karim F, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016;128(5):630-7.
46. FDA, CBER. Human Gene Therapy for Hemophilia.Guidance for Industry. January 2020; 17 p.
47. 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.
48. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia. 2011;17:849-53.
49. 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.

8　補足情報

該当なし

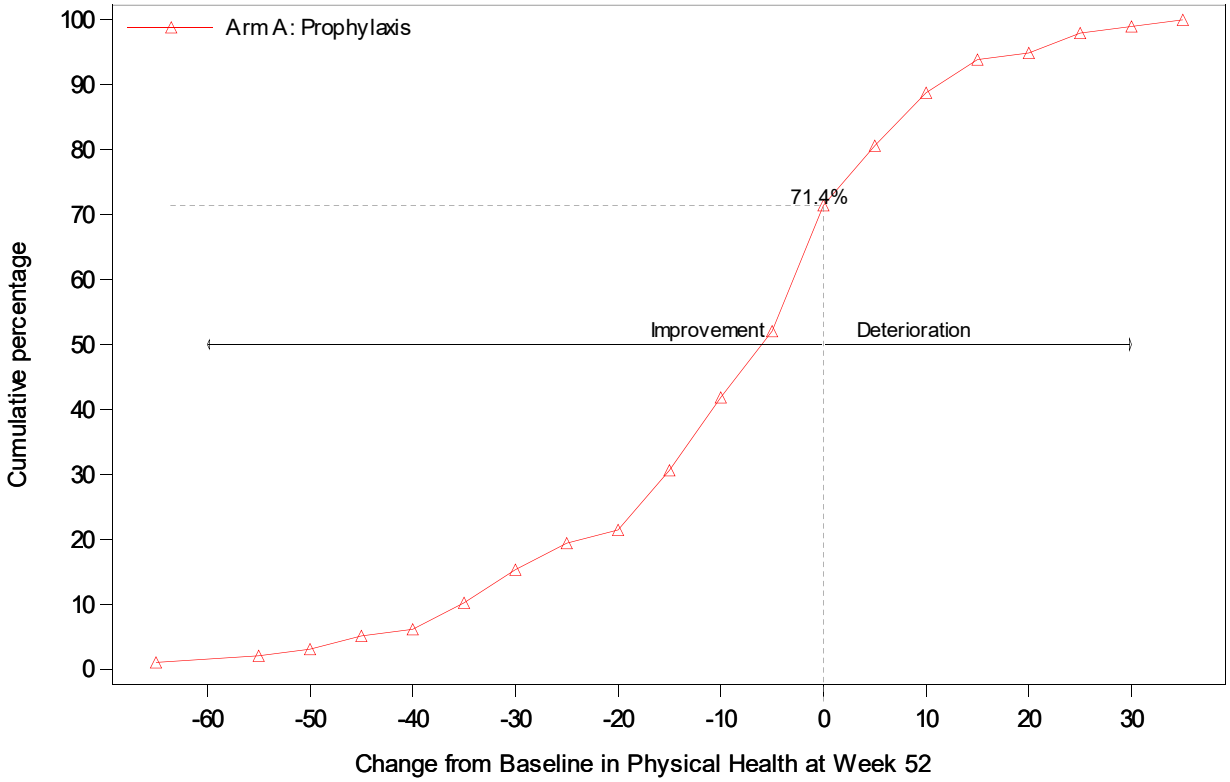
9 付録

図 6 - Cumulative distribution function of change from baseline HJHS total score at Week 52 - Full Analysis Set



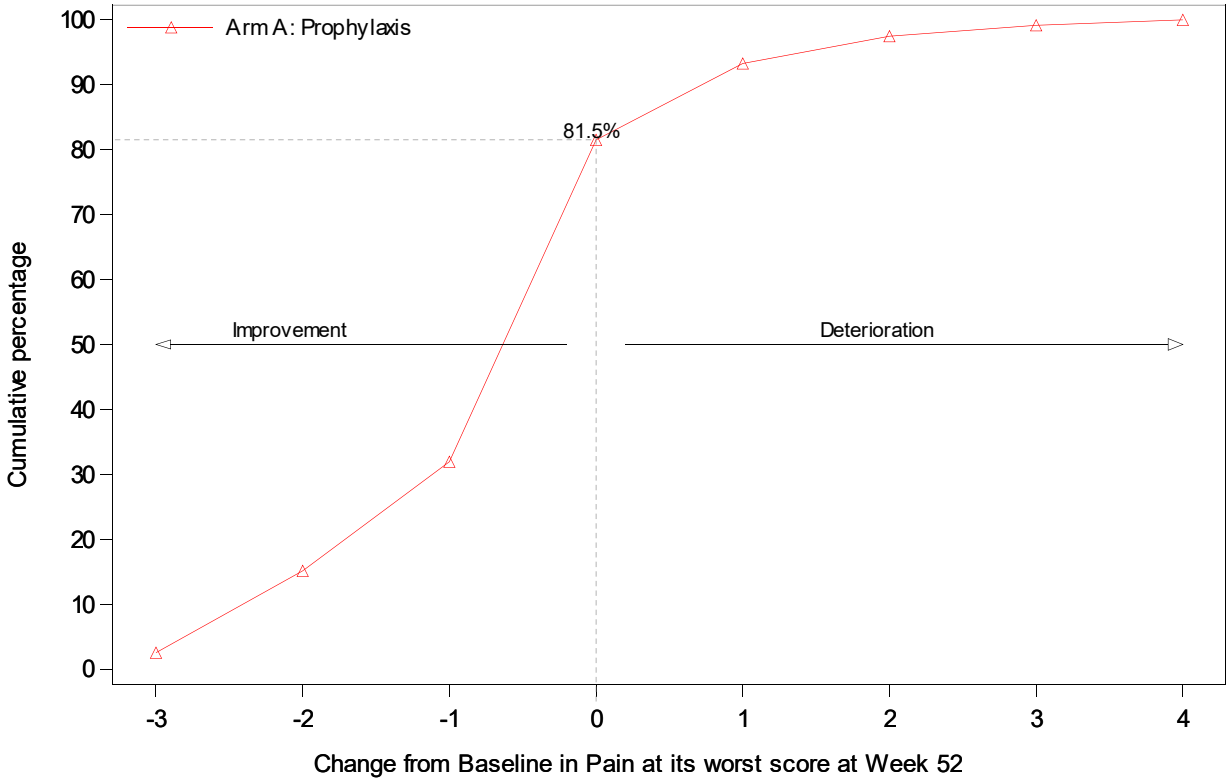
Assessments during major surgical/rehabilitation periods are excluded.
Higher HJHS scores denote worse joint health. The HJHS total score ranges from 0-124; total joint score ranges from 0-120; gait score ranges from 0-4.
The HJHS total score can be calculated if all 48 individual item scores (8 domains x 6 joints, total joint score) and the gait score were present. HJHS assessments within 2 weeks after a joint or muscle bleed are excluded. Joint scores post joint surgeries are replaced using the last observation carried forward (LOCF) method.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01_HEVA/REPORT/PGM/eff_cdfplot_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdf_hjhs_w52_i_f_i.rtf (16MAY2022 16:01)

図 7 - Cumulative distribution function of change from baseline in Haem-A-QoL physical health score at Week 52 - Full Analysis Set



Assessments during major surgical/rehabilitation periods are excluded.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01_HEVA/REPORT/PGM/eff_cdfplot_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdf_qolph_w52_i_f_i.rtf (16MAY2022 16:01)

図 8 - Cumulative distribution function of change from baseline in Pain at its worst score at Week 52 - Full Analysis Set



Assessments during major surgical/rehabilitation periods are excluded.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01_HEVA/REPORT/PGM/eff_cdfplot_i_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdf_pain3aw_w52_i_f_i.rtf (16MAY2022 16:01)

表 29 - Summary of Haem-A-QoL total score and subscale scores and change from baseline by visit (>=17 years old) - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

Domain		Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit		Actual result	Change from baseline
Total Score			
Baseline			
	Number	12	
	Mean (SD)	37.31 (19.58)	
	Median	38.62	
	Q1 ; Q3	23.52 ; 46.05	
	Min ; Max	8.1 ; 72.8	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	35.54 (19.87)	-1.77 (6.70)
Median	36.70	-0.74
Q1 ; Q3	20.67 ; 47.29	-4.63 ; 1.04
Min ; Max	6.0 ; 67.9	-14.2 ; 10.1
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	36.77 (18.87)	-0.54 (8.25)
Median	39.48	-0.49
Q1 ; Q3	20.51 ; 49.42	-5.00 ; 2.33
Min ; Max	7.8 ; 69.0	-14.9 ; 17.9
Physical Health		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	35.00 (22.76)	
Median	27.50	
Q1 ; Q3	22.50 ; 55.00	
Min ; Max	0.0 ; 75.0	
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	25.00 (19.89)	-10.00 (15.52)
Median	30.00	-7.50
Q1 ; Q3	5.00 ; 37.50	-22.50 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 65.0	-40.0 ; 15.0
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	25.83 (19.75)	-9.17 (20.21)
Median	22.50	-7.50
Q1 ; Q3	10.00 ; 42.50	-15.00 ; -2.50
Min ; Max	0.0 ; 60.0	-50.0 ; 35.0
Feeling		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	32.81 (29.93)	
Median	28.13	
Q1 ; Q3	6.25 ; 50.00	
Min ; Max	0.0 ; 100.0	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	27.60 (32.03)	-5.21 (12.73)
Median	15.63	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 46.88	-15.63 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-25.0 ; 12.5
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	28.13 (32.26)	-4.69 (17.30)
Median	21.88	-3.13
Q1 ; Q3	0.00 ; 43.75	-18.75 ; 3.13
Min ; Max	0.0 ; 93.8	-31.3 ; 31.3
View of Yourself		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	48.33 (30.25)	
Median	47.50	
Q1 ; Q3	30.00 ; 67.50	
Min ; Max	0.0 ; 95.0	
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	54.17 (28.99)	5.83 (10.62)
Median	57.50	0.00
Q1 ; Q3	35.00 ; 75.00	0.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 95.0	-5.0 ; 30.0
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	51.67 (23.68)	3.33 (13.71)
Median	50.00	5.00
Q1 ; Q3	40.00 ; 70.00	-2.50 ; 12.50
Min ; Max	5.0 ; 90.0	-25.0 ; 25.0
Work and School		
Baseline		
Number	9	
Mean (SD)	50.74 (33.29)	
Median	58.33	
Q1 ; Q3	30.00 ; 80.00	
Min ; Max	0.0 ; 90.0	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	6	6
Mean (SD)	53.13 (33.80)	2.85 (18.81)
Median	53.13	2.50
Q1 ; Q3	35.00 ; 87.50	-10.00 ; 16.67
Min ; Max	0.0 ; 90.0	-23.8 ; 29.2
Week 52		
Number	8	7
Mean (SD)	40.21 (36.63)	2.86 (23.03)
Median	49.17	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 66.67	-13.33 ; 33.33
Min ; Max	0.0 ; 90.0	-25.0 ; 35.0
Sports and Leisure		
Baseline		
Number	10	
Mean (SD)	17.92 (15.99)	
Median	18.75	
Q1 ; Q3	6.25 ; 18.75	
Min ; Max	0.0 ; 56.3	
Week 26		
Number	10	9
Mean (SD)	10.63 (8.36)	-7.41 (17.46)
Median	12.50	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 12.50	-16.67 ; 6.25
Min ; Max	0.0 ; 25.0	-43.8 ; 12.5
Week 52		
Number	10	9
Mean (SD)	6.25 (10.21)	-10.88 (10.56)
Median	0.00	-12.50
Q1 ; Q3	0.00 ; 12.50	-18.75 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 31.3	-25.0 ; 6.3
Dealing with Hemophilia		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	11.81 (10.93)	
Median	12.50	
Q1 ; Q3	0.00 ; 16.67	
Min ; Max	0.0 ; 33.3	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	26.39 (27.02)	14.58 (26.14)
Median	25.00	8.33
Q1 ; Q3	0.00 ; 50.00	0.00 ; 33.33
Min ; Max	0.0 ; 66.7	-25.0 ; 66.7
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	28.47 (34.17)	16.67 (32.18)
Median	16.67	12.50
Q1 ; Q3	0.00 ; 58.33	-4.17 ; 33.33
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-25.0 ; 91.7
Treatment		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	38.28 (16.43)	
Median	35.94	
Q1 ; Q3	28.13 ; 51.56	
Min ; Max	6.3 ; 65.6	
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	33.85 (21.15)	-4.43 (8.78)
Median	31.25	-3.13
Q1 ; Q3	25.00 ; 53.13	-7.81 ; 1.56
Min ; Max	0.0 ; 65.6	-25.0 ; 9.4
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	38.02 (17.26)	-0.26 (9.83)
Median	35.94	0.00
Q1 ; Q3	25.00 ; 46.88	-4.69 ; 7.81
Min ; Max	12.5 ; 75.0	-21.9 ; 12.5
Future		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	52.92 (27.84)	
Median	50.00	
Q1 ; Q3	40.00 ; 62.50	
Min ; Max	5.0 ; 100.0	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	54.58 (28.72)	1.67 (9.37)
Median	55.00	0.00
Q1 ; Q3	45.00 ; 65.00	-2.50 ; 7.50
Min ; Max	5.0 ; 100.0	-15.0 ; 20.0
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	62.08 (32.08)	9.17 (20.32)
Median	62.50	2.50
Q1 ; Q3	50.00 ; 87.50	-2.50 ; 15.00
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-10.0 ; 65.0
Family Planning		
Baseline		
Number	6	
Mean (SD)	48.96 (46.84)	
Median	46.88	
Q1 ; Q3	0.00 ; 100.00	
Min ; Max	0.0 ; 100.0	
Week 26		
Number	7	6
Mean (SD)	53.57 (46.61)	5.21 (12.76)
Median	50.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 100.00	0.00 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 100.0	0.0 ; 31.3
Week 52		
Number	7	5
Mean (SD)	50.89 (50.06)	-2.50 (5.59)
Median	56.25	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 100.00	0.00 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-12.5 ; 0.0
Partnership and Sexuality		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	24.31 (36.66)	
Median	0.00	
Q1 ; Q3	0.00 ; 37.50	
Min ; Max	0.0 ; 100.0	

Domain	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	28.47 (40.74)	4.17 (34.17)
Median	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 58.33	-12.50 ; 4.17
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-33.3 ; 100.0
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	20.83 (35.80)	-3.47 (7.50)
Median	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 33.33	-4.17 ; 0.00
Min ; Max	0.0 ; 100.0	-25.0 ; 0.0

Note: 1: The total and subscale scores are presented as the Transformed Scale Score (TSS) ranging from 0-100, with lower scores indicating a better quality of life. A score can be calculated when at least 50% of questions are answered (non-missing and not N/A).
2: Assessments during major surgical/rehabilitation periods are excluded.
3: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/eff_qol_tscore_ge17yr_jpn_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qol_tscore_ge17yr_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:01)

表 30 - Mean change in PROMIS Pain Intensity 3a past 7 days intensity of pain at its worst score (PAINQU6) from baseline to Week 52 (>=12 years old) - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	2.17 (1.03)	
Median	2.00	
Q1 ; Q3	1.50 ; 2.50	
Min ; Max	1.0 ; 4.0	
Week 26		
Number	12	12
Mean (SD)	2.17 (1.27)	0.00 (1.21)
Median	2.00	0.00

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Q1 ; Q3	1.00 ; 2.50	-0.50 ; 0.00
Min ; Max	1.0 ; 5.0	-2.0 ; 3.0
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	2.00 (1.04)	-0.17 (0.58)
Median	2.00	0.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 3.00	-0.50 ; 0.00
Min ; Max	1.0 ; 4.0	-1.0 ; 1.0

Note: 1:The past 7 days intensity of pain at its worst score (PAINQU6) is the first item from PROMIS Pain Intensity 3a. The analysis is based on the raw score, ranging from 1 to 5. Lower score means a better outcome.
2: Assessments during major surgical/rehabilitation periods are excluded.
3: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/promis_3a_ge12age_jpn_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/promis_3a_ge12age_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:01)

表 31 - Mean change in Hemophilia Joint Health Score (HJHS) total score from Baseline to Week 52 - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

Score	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	**Actual result**	**Change from baseline**
Total Score		
Baseline		
Number	12	
Mean (SD)	24.8 (14.4)	
Median	22.0	
Q1 ; Q3	12.0 ; 38.0	
Min ; Max	6 ; 48	
Week 26		
Number	11	11
Mean (SD)	23.8 (14.7)	-0.7 (4.4)
Median	20.0	-1.0
Q1 ; Q3	12.0 ; 41.0	-2.0 ; 1.0
Min ; Max	4 ; 47	-7 ; 9
Week 52		
Number	12	12
Mean (SD)	20.8 (11.9)	-4.1 (7.6)

Score	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)	
Visit	Actual result	Change from baseline
Median	18.5	-1.5
Q1 ; Q3	12.0 ; 29.5	-4.0 ; -0.5
Min ; Max	3 ; 41	-26 ; 2

Note 1: Higher HJHS scores denote worse joint health. The HJHS total score ranges from 0-124; total joint score ranges from 0-120; gait score ranges from 0-4.
2: The HJHS total score can be calculated if all 48 individual item scores (8 domains x 6 joints, total joint score) and the gait score were present. HJHS assessments within 2 weeks after a joint or muscle bleed are excluded. Joint scores post joint surgeries are replaced using the last observation carried forward (LOCF) method. Assessments during other major surgical periods are excluded.
3: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/hjhs_chg_byvisit_intra_jpn_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/hjhs_chg_byvisit_intra_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

表 32 - Summary of number of BIVV001 injections required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set(Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Number of participants with an efficacy period	12
Per bleeding episode	
Number [a]	6
Mean (SD)	1.0 (0.0)
Median	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 1
1	6 (100)
2	0
3	0
4	0
>4	0
1	6 (100)
>1	0
<=2	6 (100)
>2	0

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Per subject [b]	
Number [c]	6
Mean (SD)	1.0 (0.0)
Median	1.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 1.0
Min ; Max	1 ; 1
1-<2	6 (100)
2-<3	0
3-<4	0
>=4	0
1-<2	6 (100)
>=2	0

Note: 1: The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and injection intervals (>28 days).
2: All injections given from the initial sign of a bleed, until the last date/time within the bleed window are counted.
3:All Japanese participants were enrolled in Arm A.
[a]Number = total number of treated bleeding episodes. Percentages are based on this number.
[b] The number of injections required to resolve each bleeding episode is averaged across all bleeding episodes per participant.
[c]Number = number of participants with at least 1 treated bleeding episode. Percentages are based on this number.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_inj_jpn_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_inj_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

表 33 - Summary of dose (IU/kg) of BIVV001 required for resolution of a bleeding episode - Full Analysis Set (Japanese participants) - EFC16293

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Number of participants with an efficacy period	12
Per bleeding episode	
Average dose per injection (IU/kg)	
Number [a]	6
Mean (SD)	49.41 (8.24)
Median	52.02
Q1 ; Q3	51.85 ; 53.26
Min ; Max	32.7 ; 54.6
Total dose (IU/kg)	
Number [a]	6
Mean (SD)	49.41 (8.24)

	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Median	52.02
Q1 ; Q3	51.85 ; 53.26
Min ; Max	32.7 ; 54.6
Per participant per bleeding episode	
Average dose per injection (IU/kg) [b]	
Number [c]	6
Mean (SD)	49.41 (8.24)
Median	52.02
Q1 ; Q3	51.85 ; 53.26
Min ; Max	32.7 ; 54.6
Total dose (IU/kg) [d]	
Number [c]	6
Mean (SD)	49.41 (8.24)
Median	52.02
Q1 ; Q3	51.85 ; 53.26
Min ; Max	32.7 ; 54.6

Note: 1: The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which participants are treated with BIVV001 according to the study arms and treatment regimens excluding periods of PK evaluations, surgery/rehabilitation (minor and major), and injection intervals (>28 days).
2: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
[a]Number = total number of treated bleeding episodes.
[b]The average dose per injection (IU/kg) used to resolve each bleeding episode is averaged across all bleeding episodes per participant.
[c] Number = number of participants with at least 1 treated bleeding episode.
[d]The total dose (IU/kg) used to resolve each bleeding episode is averaged across all bleeding episodes per participant.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/bleed_inj_dose_jpn_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/bleed_inj_dose_jpn_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)