サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 138

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表　目　次 10

図　目　次 11

略号と用語の定義 12

1　　背景及び概観 14

1.1　　緒言 14

1.2　　類薬の安全性情報 16

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 17

2　　医薬品への曝露 19

2.1　　安全性評価に使用した試験 19

2.2　　安全性データの構成 23

2.3　　市販後データ 24

2.4　　解析方法 24

2.4.1　　安全性評価項目 24

2.4.2　　データ解析の考察 24

2.4.2.1　解析対象集団 24

2.4.2.2　定義 25

2.4.2.3　FVIII に対するインヒビター発生の解析 25

2.5　　試験ごとの要約 25

2.5.1　　EFC16293 試験（第 3 相試験、完了） 25

2.5.1.1　試験の目的及びデザイン 25

2.5.1.2　安全性の評価 27

2.5.1.3　安全性の評価項目 28

2.5.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中） 34
2.5.2.1 試験の目的及びデザイン 34
2.5.2.2 安全性の評価 36
2.5.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中） 39
2.5.3.1 試験の目的及びデザイン 39
2.5.3.2 安全性の評価 40
2.5.4 242HA101 試験（第 1/2a 相試験、完了） 42
2.5.4.1 試験の目的及びデザイン 42
2.5.5 242HA102 試験（第 1/2a 相試験、完了） 44
2.5.5.1 試験の目的及びデザイン 44
2.5.6 PKM17085 試験（第 1 相試験、完了） 46
2.5.6.1 試験の目的及びデザイン 46
2.5.7 PKM16978 試験（第 1 相試験、進行中） 47
2.5.7.1 試験の目的及びデザイン 47
2.6 全般的な曝露状況 48
2.6.1 被験者の内訳 50
2.6.1.1 第 3 相 EFC16293 試験における被験者の内訳 50
2.6.2 EFC16293 試験の曝露状況 51
2.6.2.1 BIVV001 の投与期間 51
2.6.2.2 BIVV001 の投与回数及び曝露日数 52
2.6.2.3 定期補充療法における投与量及び投与間隔 52
2.6.2.4 BIVV001 定期補充療法の遵守状況 52
2.7 第 3 相 EFC16293 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性 53
2.7.1 人口統計学的特性 53
2.7.2 ベースラインの疾患特性 54
2.7.3 既往歴及び合併症 55
2.7.4 前治療及び併用薬／併用治療 55
2.7.4.1 前治療 55
2.7.4.2 併用薬／併用治療 56
3 第 3 相 EFC16293 試験で認められた有害事象 58
3.1 有害事象の解析 58
3.1.1 比較的よく見られる有害事象 59
3.1.1.1 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現割合 59

3.1.1.2 重症度別の有害事象 60
3.1.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象 60
3.1.1.4 大手術／リハビリテーション期間中に発現した有害事象 61
3.1.1.5 COVID-19 に関連した可能性のある有害事象 61
3.1.1.6 Efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象 61
3.1.2 死亡 63
3.1.3 重篤な有害事象 63
3.1.4 他の重要な有害事象 65
3.1.4.1 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象 65
3.1.5 特に注目すべき有害事象 65
3.1.5.1 妊娠 65
3.1.5.2 症候性の過量投与 65
3.1.5.3 特に注目すべき特有の有害事象 66
3.2 個々の有害事象の叙述 67
4 第 3 相 EFC16293 試験における臨床検査値の評価 68
4.1 血液学的検査 68
4.1.1 検査値の推移 68
4.1.2 ベースラインからの変化 68
4.1.3 臨床的に重要と考えられる異常値 68
4.1.4 個々の臨床的に重要な異常 70
4.2 血液生化学検査 70
4.2.1 検査値の推移 70
4.2.2 ベースラインからの変化 70
4.2.3 臨床的に重要と考えられる異常値 71
4.2.4 個々の臨床的に重要な異常 73
4.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査 73
4.3.1 検査値の推移 73
4.3.2 ベースラインからの変化 73
4.3.3 臨床的に重要と考えられる異常値 74
4.3.4 個々の臨床的に重要な異常 74
4.4 免疫原性の評価結果 74

4.4.1 FVIII に対するインヒビター 74
4.4.2 抗 BIVV001 抗体 74

5 第 3 相 EFC16293 試験におけるその他の安全性評価 78

5.1 バイタルサイン 78
5.1.1 測定値の推移 78
5.1.2 臨床的に重要と考えられる異常値 78
5.1.3 個々の臨床的に重要な異常 79
5.2 理学的診察・検査所見 80
5.3 無症候性の過量投与 80
5.4 安全性の要約 80

6 特別な集団及び状況での安全性 81

6.1 EFC16293 試験における内因性要因 81
6.1.1 年齢 81
6.1.2 体格指数 81
6.1.3 人種 82
6.1.3.1 日本人被験者における安全性 82
6.1.4 HIV への感染状況 86
6.1.5 HCV への感染状況 87
6.2 EFC16293 試験における外因性要因 87
6.2.1 地域 87
6.3 薬物相互作用 88
6.4 妊娠中及び授乳中での使用 88
6.5 過量投与 88
6.6 薬物乱用 88
6.7 離脱症状及び反跳現象 90
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 90

7 その他の試験で得られた安全性データの要約 91

7.1 第 3 相小児対象 EFC16295 試験（進行中） 91
7.1.1 被験者の内訳 91
7.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 91
7.1.2.1 人口統計学的特性 91
7.1.2.2 ベースラインでの疾患特性 92
7.1.2.3 既往歴及び合併症 92
7.1.3 前治療薬及び併用薬／併用療法 93
7.1.3.1 前治療薬 93
7.1.3.2 併用薬／併用療法 93
7.1.4 曝露状況 93
7.1.4.1 BIVV001 の投与期間 93
7.1.4.2 BIVV001 定期補充療法の用量及び投与間隔期間 93
7.1.5 有害事象 94
7.1.5.1 概要 94
7.1.5.2 比較的よく見られる有害事象 95
7.1.6 臨床検査値 98
7.1.6.1 血液学的検査 98
7.1.6.2 血液生化学検査 99
7.1.6.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査 100
7.1.7 その他の安全性評価 101
7.1.7.1 バイタルサイン 101
7.1.7.2 理学的診察・検査所見 102
7.1.8 免疫原性 102
7.1.8.1 FVIII に対するインヒビターの発生 102
7.1.8.2 抗 BIVV001 抗体 103
7.1.9 安全性の要約 103
7.2 第 3 相 LTS16294 試験（進行中） 103
7.2.1 被験者の内訳 104
7.2.1.1 Arm A 104
7.2.1.2 Arm B 104
7.2.1.3 Arm C 104
7.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 105
7.2.2.1 Arm A 105
7.2.2.2 Arm B 105
7.2.2.3 Arm C 106

7.2.3 曝露期間 106
7.2.3.1 Arm A 106
7.2.3.2 Arm B 106
7.2.3.3 Arm C 106
7.2.4 有害事象 107
7.2.4.1 Arm A 107
7.2.4.2 Arm B 109
7.2.4.3 Arm C 111
7.2.5 臨床検査値 111
7.2.5.1 血液学的検査 111
7.2.5.2 血液生化学検査 113
7.2.5.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査 114
7.2.5.4 FVIII に対するインヒビターの発生 115
7.3 第 1/2a 相 242HA101 試験（完了） 115
7.3.1 曝露状況及び被験者の内訳 115
7.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 116
7.3.2.1 人口統計学的特性 116
7.3.2.2 既往歴及び手術歴 116
7.3.2.3 血友病の病歴 116
7.3.2.4 前治療薬及び併用薬 116
7.3.3 安全性の要約 117
7.3.3.1 日本人被験者における安全性 117
7.4 第 1/2a 相 242HA102 試験（完了） 118
7.4.1 曝露状況及び被験者の内訳 118
7.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 118
7.4.2.1 人口統計学的特性 118
7.4.2.2 既往歴及び手術歴 118
7.4.2.3 血友病の病歴 118
7.4.2.4 前治療薬及び併用薬 119
7.4.3 安全性の要約 119
7.5 第 1 相 PKM17085 試験（完了） 120
7.5.1 曝露状況及び被験者の内訳 120
7.5.1.1 人口統計学的特性 120
7.5.1.2 血友病の病歴 120

7.5.1.3 既往歴及び合併症 121
7.5.1.4 前治療薬及び併用薬 121
7.5.2 安全性の要約 121
7.6 第 1 相 PKM16978 試験（進行中） 122
7.6.1 曝露状況及び被験者の内訳 122
7.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 123
7.6.3 有害事象 123
7.6.4 その他の安全性 123
7.6.5 結論 123
8 全試験における免疫原性 124
8.1 免疫原性評価の生物分析方法 124
8.2 臨床試験のデザイン及び検体採取方法 124
8.3 臨床試験における免疫原性の結果 125
8.4 全般的結論 126
9 市販後データ 127
10 公表文献に基づく安全性データ 128
11 全般的な要約及び結論 129
11.1 要約 129
11.1.1 全試験における BIVV001 の全般的な曝露状況 129
11.1.2 第 3 相試験における BIVV001 の曝露状況 129
11.1.2.1 EFC16293 試験（完了） 129
11.1.2.2 EFC16295 試験（進行中） 129
11.1.2.3 LTS16294 試験（進行中） 129
11.1.3 第 3 相試験の安全性の結果 130
11.1.3.1 EFC16293 試験（完了） 130
11.1.3.2 EFC16295 試験（進行中） 130
11.1.3.3 LTS16294 試験（進行中） 131
11.2 結論 132
12 参考文献 133

13 補足情報 137

14 付録..... 138

表 目 次

表 1 - List of Studies Evaluated in the Summary of Clinical Safety and Study Status 20

表 2 - Schedule of Safety Assessments in Completed Phase 3 Study EFC16293 32

表 3 - Schedule of Safety Assessments in Ongoing Phase 3 Study EFC16295 37

表 4 - Disposition in Study EFC16293 – All-Enrolled Analysis Set 50

表 5 - Summary of Demographic and Baseline Characteristics in Study EFC16293 - Full Analysis Set 53

表 6 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study EFC16293 - Safety Analysis Set 58

表 7 - Adverse Drug Reactions in Study EFC16293 62

表 8 - Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in Study EFC16293 - Safety Analysis Set 64

表 9 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Study EFC16293: Hematology - Safety Analysis Set 69

表 10 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Study EFC16293: Clinical Chemistry - Safety Analysis Set 72

表 11 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Vital Signs in Study EFC16293 - Safety Analysis Set 79

表 12 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse events - Safety Analysis Set (Japanese Participants) - EFC16293 83

表 13 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Analysis Set (Japanese Participants) – Study EFC16293 83

表 14 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Relationship to Treatment - Safety Analysis Set (Japanese Participants) – Study EFC16293 85

表 15 - Overview summary of treatment-emergent adverse events in Study EFC16295 - Safety Analysis Set 94

表 16 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Arm A in Study LTS16294 - Safety Analysis Set 107

表 17 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Arm B in Study LTS16294 - Safety Analysis Set 109

表 18 - Cumulative participant exposure by age group in the Phase 3 studies 138

表 19 - Duration of exposure in person-years in Study EFC16293 138

図 目 次

図 1 - Study EFC16293 - Graphical study design 27
図 2 - Study EFC16295 - Graphical study design 35
図 3 - Study LTS16294 - Graphical study design 41
図 4 - Study 242HA101 - Graphical study design 43
図 5 - Study 242HA102 - Graphical study design 45
図 6 - Study PMK17085 - Graphical study design 47
図 7 - Study PKM16978 - Graphical study design 48

略号と用語の定義

ADA:	ant-BIVV001 antibody／抗 BIVV001 抗体
ADR:	adverse drug reaction／efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT:	activated partial thromboplastin time／活性化部分トロンボプラスチン時間
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC:	area under the activity - time curve／活性 - 時間曲線下面積
BMI:	body mass index／体格指数
BU:	Bethesda Unit／ベセスダ単位
BUN:	blood urea nitrogen／尿素窒素
CI:	confidence interval／信頼区間
CL:	clearance／クリアランス
C_{max}:	maximum activity／最高活性値
COVID-19:	coronavirus disease 2019／新型コロナウイルス感染症
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
ED:	exposure day／曝露日数
EHL:	extended half-life／半減期延長型
EMA:	Europian Medicines Agency／欧州医薬品庁
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
FVIII:	coagulation factor VIII／血液凝固第 VIII 因子
GGT:	gamma glutamyl transferase／γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP:	Good Laboratory Practice／医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HBV:	hepatitis B virus／B 型肝炎ウイルス
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
HLA:	human leukocyte antigen／ヒト白血球抗原
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG1:	immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
ISE:	integrated summary of efficacy
ISI:	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS:	integrated summary of safety
IV:	intravascular／静脈内
LLN:	lower limit of normal／基準範囲下限
MedDRA:	Medical Dictionary for Ragulatory Activities／ICH 国際医薬用語集

NIMP:	non-investigational medicinal product／治験薬以外の薬剤
NOAEL:	no observed adverse effect level／無毒性量
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PT:	Preferred Term／基本語
rFVIII:	recombinant FVIII／遺伝子組換え第 VIII 因子
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SHL:	standard half-life／半減期標準型
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	System Organ Class／器官別大分類
TEAE:	treatment-emergent adverse event
TEAESI:	treatment-emergent adverse event of special interest
TESAE:	treatment-emergent serious adverse event
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
V_{ss}:	volume of distribution at steady state／定常状態の分布容積
VWD:	von Willebrand disease／フォンヴィレブランド病
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 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化親水性ポリペプチド

1　背景及び概観

1.1　緒言

Efanesoctocog alfa（開発コード：BIVV001）は、遺伝子組換え凝固因子 VIII 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）の補充療法薬である。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。

BIVV001 は、単鎖 B ドメイン除去ヒト FVIII、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の結晶化可能フラグメント（Fc）ドメイン、ヒト 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液中にリサイクルさせることにより、リソソームによる免疫グロブリンの分解を遅らせ、これにより融合タンパク質の血漿中半減期が延長する。BIVV001 の XTEN は、分子の流体力学的半径を変化させることによって融合タンパク質のクリアランスが低下し、半減期を延長させる(1)。このように、BIVV001 の各構成部分は、血漿中の FVIII 分子の半減期 を延長させるようにデザインされている(2)。

BIVV001 は、FVIII-VWF の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遺伝子組換え第 VIII 因子（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半減期延長型（EHL）rFVIII 製剤は VWF と相互作用し、血漿中半減期は同程度であり、各 EHL FVIII の半減期の上限（15～18 時間）は内因性 VWF の半減期と一致する(3)。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半減期標準型（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。

血友病 A は主に男性に発症する X 染色体連鎖性の出血性疾患であり、外傷による生命を脅かす出血、並びに軟部組織及び関節の自然出血の再発をもたらす、FVIII の機能的欠損を特徴とする(4)。これは、*F8* 遺伝子のミスセンス変異又はナンセンス変異、遺伝子欠失、逆位、スプライス部位変異などにより生じる(5)(6)。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(7)、全世界の発症率は男子出生数約 5,000 人に 1 人である(8)。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(9)(10)。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、開発途上国の血友病患者の大半（75%超）は未診断のままである(9)(10)。

現在、米国の血友病男性患者数は 30,000～33,000 人と推定されている(8)(10)。本疾患の重症度は血漿中で測定される内因性 FVIII 活性によって特徴付けられる。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(7)(9)(11)。

重症血友病は生涯にわたって持続する疾患で、自然出血エピソードや外傷性出血エピソードを特徴とし、治癒する見込みがない。また、以下に記述するとおり、これらの出血エピソードは生命を脅かすおそれがあり、しばしば疼痛を伴い、機能不全を来す合併症に至ることもあり、患者の生活に重大な影響をもたらす。

重症血友病 A 患者では、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が頻回に発現する。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(12)(13)。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(14)(15)。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 患者の 30%（高所得国）～93%（低所得国）で平均余命に関する不利益が認められている(7)。

最新の WFH Guidelines for the Management of Hemophilia や国内外の多くの血友病団体の推奨事項によると、全ての重症血友病患者に対する標準的な治療は、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を予防するために、生後早期（3 歳前）に開始することが推奨されている(16)。

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(17)。Eloctate などの EHL FVIII 製剤が導入される以前は、1%以上の FVIII 活性を目標として、成人での半減期が 10～12 時間である SHL FVIII 製剤が、通常 2～3 日に 1 回投与されていた(18)(19)(20)(21)。半減期が延長された（成人で 19 時間）rFVIIIFc によって、この目標を達成するための投与間隔が 3～5 日に 1 回となった。glyco-PEGylated FVIII（Esperoct）、Cys variant-PEGylated FVIII（Jivi）及び amino group-PEGylated FVIII（Adynovate）など、その他の EHL FVIII 製剤は、VWF との相互作用によって、成人で 14～19 時間という同様の半減期を有している(22)(23)(24)。

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、投与間隔を通じて 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 製剤による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(17)(25)。関節内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が進行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(26)(27)。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 患者の生活の質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 EHL 製剤による投与回数の減少については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(28)。特に、週 1 回の投与が可能な FVIII 製剤は、既知のアンメットニーズに合致し、血友病 A 患者での投与の負担軽減と治療コンプライアンスの改善によって、既存の治療法を上回る顕著な有益性をもたらすものである。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(16)。

要約すると、複数の FVIII 補充製剤が血友病 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 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。重症血友病 A 患者にとって重要なこのアンメットニーズは、VWF に左右されない FVIII 補充療法により対処可能であり、より少ない投与頻度で FVIII 活性を高く維持させて出血と関節障害からの保護を改善し、治療の負担を軽減することが可能となる(2)。

市販予定製剤（BIVV001-B-00X）は無菌、凍結乾燥製剤で、溶解後 IV 投与に用いる。本製剤は、250～4000 IU/vial の力価の使い捨てバイアルで供給される。凍結乾燥前の製剤添加物の組成は、全ての力価について同様であり、BIVV001 の力価のみ異なる。製剤はプレフィルドシリンジで提供される 3 mL の滅菌注射用水に溶解する。

本モジュールでは、臨床試験 7 試験（成人及び小児の重症血友病患者を対象とした 6 試験、並びに成人の 2N 型又は 3 型フォンヴィレブランド病［VWD］患者を対象とした 1 試験）から得られた BIVV001 の安全性データの評価結果について記述する。

1.2　類薬の安全性情報

血友病 A の治療における rFVIII 製剤の使用については長い歴史があり、その安全性プロファイルは十分に明らかとなっている。他の rFVIII 製剤で治療された患者では、過敏症、アナフィラキシー及び FVIII に対するインヒビター発生などの副作用が報告されている。また、FVIII 補充療法を受けている血友病 A 患者では、血管血栓症のリスク因子とされている血栓性事象が報告されている(29)(30)。

FVIII に対するインヒビターの発生は、血友病 A 患者における投与に関連した最も重要な合併症である(31)。FVIII に対するインヒビターは、FVIII 補充療法の凝固促進活性を中和する抗体である。その結果、投与された FVIII の濃度が不十分となり、出血事象の発現頻度及び重症度、又はその一方が増すおそれがある。臨床的関連性が認められているにもかかわらず、血友病 A 患者における FVIII に対するインヒビター発生の免疫学的な機序は十分に解明されていない。

治療歴のない重症血友病 A 患者の約 1/3 に、FVIII 含有製剤の投与（出血時補充療法又は定期補充療法のいずれか）と関連したインヒビターの発生が認められ、FVIII 製剤の最初の 20～30 曝露日数（ED）

の間にインヒビター発生リスクが最大になると考えられている(32)。対照的に、治療歴のある患者ではインヒビター発生のリスクは低いと考えられ、その発生率は1000人年あたり3件（95%信頼区間［CI］: 1～4件）と推定されている(33)。FVIIIに対するインヒビター発生のリスク因子は、高FVIII活性での投与期間、手術、インヒビター発生の家族歴、並びにlarge deletion、ナンセンス変異及びintron 22の逆位などのFVIII遺伝子変異などである(34)(35)(36)。

FVIIIに対するインヒビターに対して現在行われている治療は免疫寛容導入療法であり、通常、免疫系の寛容化とFVIIIに対するインヒビターの除去を目標としてFVIII濃縮製剤を頻回（連日）投与する必要がある。FVIIIに対するインヒビターを有する患者には、活性型プロトロンビン複合体製剤や遺伝子組換え活性化第VII因子製剤などのバイパス製剤による定期補充療法又は出血時補充療法が行われることもある。

FVIII療法のもう1つの潜在的な合併症は過敏性反応であり、孤立性の蕁麻疹からアナフィラキシーまで広範囲に及ぶ可能性がある。FVIII製剤によるアレルギー反応はまれであり、血友病A患者の1%未満に発現することが報告されている(37)(38)(39)(40)。クリオプレシピテートや低純度の血漿由来のFVIII濃縮製剤によるFVIII補充療法では、アレルギー反応がより高頻度に発現する(38)。一般的に、薬物に対して最もよく見られるアレルギー反応は免疫グロブリンE（IgE）が関与するI型過敏症（又は即時型過敏症）であるが、血友病Aでの FVIII療法に関しては、このような報告例は少数である(37)(38)(39)(40)。

また、FVIII補充療法を受けている血友病A患者では、血管血栓症のリスク因子とされている血栓性事象が報告されている(29)(30)。血栓症のリスク因子がある血友病A患者がFVIII補充療法によって凝固能が正常化されていた場合、血栓性事象が発現するリスクは、血友病でない患者でのリスクと同様であると考えられる。

1.3　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に準拠した反復投与毒性試験では、ラットにBIVV001 75、250及び750 IU/kg/doseを3日ごとに1回、4週間投与、並びにカニクイザルにBIVV001 25、75、250及び750 IU/kg/doseを4日ごとに1回、4週間投与して評価した。全体として、4週間反復投与毒性試験では、BIVV001の薬理活性／所期の作用機序に直接的に起因する有害な所見はなかった。両方の試験動物ともに、反復IV投与後のBIVV001の忍容性は良好であった。予想されたとおり、用量依存的かつ時間依存的に抗BIVV001抗体（ADA）が認められた。非臨床試験での動物種における、外来種ではあるが類似の遺伝子組換えヒトFVIIIタンパク質に対する抗体反応は、ヒトでの免疫応答を予測するものではなかった(41)。ラット及びカニクイザルともに、3～4日ごとに4週間投与したときの無毒性量（NOAEL）は、評価した最高用量（750 IU/kg/dose）と判断され、これは第3相試験で選択された用量である50 IU/kgの15倍であった。

GLPに準拠していない安全性薬理試験は実施しなかったが、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の評価はラット及びカニクイザルでのGLP準拠の4週間反復投与毒性試験で評価した。サルでの4週間

投与試験では、心電図評価に基づく心血管系の有害な所見はなく、またラット及びサルでの 4 週間投与試験では、評価した最高用量である 750 IU/kg の 3～4 日ごとの投与まで、症状観察に基づく神経学的及び呼吸器系の有害な作用は認められなかった。

これらの非臨床試験の詳細は Module 2.4 及び Module 2.6.6 に記載した。

2　医薬品への曝露

本項では、安全性評価に用いた BIVV001 試験、及びその臨床データの解析方法について記載する。

2.1　安全性評価に使用した試験

本モジュールに示す BIVV001 の安全性データは、合計 7 試験の臨床試験から得られたものである。これらの試験の要約を表 1 に示す。

7 試験のうち、6 試験では治療歴のある重症血友病 A 患者が組み入れられ、1 試験では 2N 型及び 3 型 VWD 患者が組み入れられた。成人及び青年の患者を対象とした第 3 相試験 1 試験、並びに成人患者を対象とした第 1 相試験及び第 1/2a 相試験の 3 試験は試験を完了している。

治療歴のある小児患者を対象とした第 3 相有効性及び安全性試験の 1 試験、全年齢の被験者を対象とした第 3 相長期安全性延長試験の 1 試験、並びに成人の 2N 型及び 3 型 VWD 患者を対象とした第 1 相試験の 1 試験は進行中である。進行中の試験でのデータカットオフ日は 2022 年 1 月 24 日である。

なお、242HA201 試験（OBS16221 試験、以下、「OBS16221 試験」という）は、市販の FVIII 製剤による治療を受けた重症血友病 A 患者を対象とした観察研究である。OBS16221 試験において適格な被験者は、EFC16293 試験に移行することができた。当該観察研究では BIVV001 は投与されていないため、本モジュールには OBS16221 試験の安全性データは含まれていない。

表 1 - List of Studies Evaluated in the Summary of Clinical Safety and Study Status

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 multicenter 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: N=65 Enrolled as of the cut-off date: N= 67 (31 in the <6 years of age cohort and 36 in the 6 to <12 years of age cohort).	50 IU/kg once weekly for 52 weeks	Pediatric PTPs with severe hemophilia A, <12 years of age.	Ongoing
LTS16294 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 PTPs newly initiated on BIVV001 in China; and PTPs who are planned to undergo major surgery.	Planned: N=262 (215 in Arm A who roll over from Ph3; 37 Chinese participants in Arm B; up to 10 major surgery participants in Arm C). Enrolled as of the cut-off date: N= 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 rolling over from previous Phase 3 studies as well as newly initiated on BIVV001, all ages.	Ongoing

2.7.4 臨床的安全性
efanesoctocog alfa

Study Code Phase	Study Title	Study Description	Number of Participants	BIVV001 Dosing regimen and treatment duration	Population	Status
242HA101 (TDU16220) Phase 1/2a	A Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A.	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 (low dose cohort) 65 IU/kg (high dose cohort) 4 once weekly doses	Adult PTPs with severe hemophilia A (18 to 65 years of age)	Completed
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 of BIVV001 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 the cut-off date: 5	25 IU/kg Single dose	Adult male and/or female patients between 18 and 65 years of age with type 2N or 3 VWD	Ongoing

Study Code Phase	Study Title	Study Description	Number of Participants	BIVV001 Dosing regimen and treatment duration	Population	Status
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 for treatment with BIVV001) Real world use of prescribed marketed FVIII therapy.	Severe hemophilia A patients currently receiving a marketed FVIII therapy and remaining on their prescribed marketed FVIII therapy.	Completed

CSR = clinical study report; EHL = extended half-life; IND = Investigational New Drug; IV = intravenous; PTP = previously treated patient; SAP = Statistical Analysis Plan; SHL = standard half-life.

a 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. Thus, safety data from this study are not included in the Summary of Clinical Safety.

2.2 安全性データの構成

本モジュールには、BIVV001 の臨床開発プログラムにおいて完了した、及び進行中の以下の試験から得られた安全性データが示されている：第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）、第 1/2a 相試験（242HA101 試験及び 242HA102 試験）、第 1 相試験（PKM17085 試験及び PKM16978 試験）

第 3 相試験の EFC16293 試験（12 歳以上）及び EFC16295 試験（12 歳未満）の対象被験者の年齢に臨床的に意味のある違いがあるため、全 7 試験の結果は併合せずに個別に示すこととした。各試験から得られたデータを個別に示すことにより、成人及び小児における BIVV001 の安全性プロファイルをより確実に特徴付けることが可能となる。また、EFC16295 試験及び LTS16294 試験は本申請の時点で進行中であり、進行中の試験のデータカットオフ日は 2022 年 1 月 24 日である。

本申請では、4 試験（EFC16293 試験、242HA101 試験、242HA102 試験及び PKM17085 試験）の最終の CSR、並びに進行中の EFC16295 試験の中間 CSR を Module 5 に示す。また、本申請では、進行中の第 3 相 LTS16294 長期延長試験及び第 1 相 PKM16978 試験の中間 CSR は添付していないが、これら 2 試験の安全性の主要な結果をそれぞれ 7.2 項及び 7.6 項に記載し、集計表及び一覧表をそれぞれ Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1～6 及び Appendix 7～10 に添付する。

本モジュールでは、完了した第 3 相 EFC16293 試験における成人及び青年（12 歳以上）の被験者から得られた安全性データを中心に記載する。本試験では、159 名に BIVV001 を 1 回以上投与し、115 名（72.3%）は 50 ED 以上であった。試験終了の基準は 2.5.1.1 項に示す。

EFC16293 試験の情報が記載されている箇所は、以下のとおりである。

- 被験者の内訳：2.6.1.1 項
- 曝露状況：2.6.2.1 項～2.6.2.3 項
- 人口統計学的特性、ベースラインでの疾患特性、病歴、前治療薬及び併用薬：2.7.1 項～2.7.4 項
- 有害事象：3 項
- 免疫原性（FVIII に対するインヒビターの発生及び ADA の発現）を含む臨床検査値の評価：4 項
- その他の安全性評価（バイタルサイン及び理学的診察・検査）：5 項
- 年齢、体格指数（BMI）、人種、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染状況、及び C 型肝炎ウイルス（HCV）感染状況別の有害事象の部分集団解析：6.1.1 項～6.1.5 項
- 地域別の有害事象の部分集団解析：6.2.1 項
- 安全性の要約：11.1.3.1 項

他の 6 試験の安全性データは、7 項及びそのサブセクション（7.1 項［EFC16295 試験］～7.6 項［PKM16978 試験］）に示す。

全ての BIVV001 臨床試験において、FVIII に対するインヒビターの発生及び ADA の発現を含む免疫原性を評価した。FVIII に対するインヒビターについては 7 試験の結果を評価した。ADA については、EFC16293 試験、 EFC16295 試験、 242HA101 試験、242HA102 試験及び PKM17085 試験の結果を評価したが、進行中の LTS16294 試験及び PKM16978 試験での ADA の結果は得られていないため、評価しなかった。詳細は、Module 5.3.5.3Integrated Summary of Immunogenicity に示す。なお、免疫原性のデータは本モジュールにも記載する。

7 試験の目的、試験デザイン及び安全性評価項目の要約を 2.5.1 項～2.5.7 項に示す。

2.3 市販後データ

BIVV001 はいずれの国／地域でも承認されていないため、該当しない。

2.4 解析方法

本モジュールの統計解析計画書（SAP）を Module 5.3.5.3 SCS-SCE-SCP SAP Section 2 に示す。

個々の試験での安全性評価指標の解析は、基本的に記述統計とし、各試験の SAP に従って実施した。各試験で収集された安全性評価指標は、7 試験を通して概ね一致していた。

2.4.1 安全性評価項目

BIVV001 の臨床試験では、有害事象、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）（FVIII に対するインヒビター［Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII の中和抗体など］の発現、Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー、及び血栓塞栓事象など）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び VWF パネル検査［VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原の評価］）、バイタルサイン、理学的診察・検査所見及び免疫原性（FVIII に対するインヒビターの発生及び ADA の発現）に基づいて安全性を評価した。

2.4.2 データ解析の考察

2.4.2.1 解析対象集団

以下に示す解析対象集団は、EFC16293 試験の SAP（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 3）に記載されている。

- **全組入れ被験者集団：**治験薬投与の有無にかかわらず、試験に組み入れられた全ての被験者。被験者の内訳及び組入れに関する要約は、全組入れ被験者集団に基づいて行った。
- **最大の解析対象集団：**治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
- **安全性解析対象集団：**最大の解析対象集団と同一で、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

- **薬物動態（PK）解析対象集団：**重要な PK パラメータの評価のための適切な血液検体採取が完了した全ての被験者
- **手術サブグループ：**治験薬初回投与後に大手術を受けた全ての被験者

大手術は、以下のいずれかを必要とする侵襲的な手術と定義した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 3]）：主要な体腔（腹部、胸部、頭部）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、及び間葉系細胞壁（胸膜、腹膜、硬膜）の横切開

2.4.2.2　定義

以下の定義は、EFC16293 試験の SAP（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 4.1 及び Section 4.8.1.1）からの引用である。

- **ベースライン：**治験薬初回投与前の実測値とし、手術／リハビリテーション期間中の測定値は除いた。
- **Study day：**治験薬初回投与日を基準とした日数。治験薬初回投与を Day 1 とした。
- **ED：**治験薬を 1 回以上投与された被験者での 24 時間単位での期間とし、治験薬の初回投与時を ED の開始とした。

用法・用量別の BIVV001 の投与期間（週）は、その用法・用量の開始日時から終了日時までで算出した。

2.4.2.3　FVIII に対するインヒビター発生の解析

FVIII に対するインヒビターの発生は、インヒビター検査結果が 0.6 ベセスダ単位（BU）/mL 以上と定義し、初回の検体採取日から 2～4 週後に採取した別の検体による 2 回目の検査結果が 0.6 BU/mL 以上で確認した。両検査ともに中央検査機関で Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて実施した（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 4.8.3）。

2.5　試験ごとの要約

本項では、7 試験の目的、試験デザイン及び安全性評価項目について要約する。

2.5.1　EFC16293 試験（第 3 相試験、完了）

2.5.1.1　試験の目的及びデザイン

EFC16293 試験は、治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者（内因性 FVIII が 1 IU/dL 未満［1%未満］、又は重症血友病 A を引き起こすことが知られている遺伝子型の診断を有すると定義）を対象

に、BIVV001 の IV 投与時の安全性、有効性及び PK を検討する非盲検多施設共同第 3 相試験である。合計で約 150 名を組み入れ、BIVV001 を投与することとした（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 3.1]）。

EFC16293 試験の主要目的は、Arm A において、年間出血率、並びに片側 97.5% CI によって推定される BIVV001 の週 1 回定期補充療法の有効性を評価することである。試験目的と評価項目の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Table 1]に示す。

本試験は 2 つの試験 Arm（Arm A 及び Arm B）で構成された。試験デザインを図 1 に示す。

- **Arm A** は、本試験への組入れ前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた被験者を対象とした。Arm A の被験者には、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間 IV 投与し、定期補充療法を行った。ベースライン以前に、OBS16221 試験に 6 か月以上参加していた 75 名以上を含む約 124 名を Arm A に組み入れることとした。
- **Arm B** は、本試験への組入れ前に出血時補充療法を受けていた被験者を対象とした。約 26 名を Arm B に組み入れることとした。
  - **出血時補充療法：**Arm B の被験者には、出血時に BIVV001 50 IU/kg を投与する 26 週間の出血時補充療法を行った。
  - **定期補充療法：**出血時補充療法の後、Arm B の被験者には BIVV001 50 IU/kg を週 1 回 26 週間投与する定期補充療法を行った。

PK 評価

PK の評価方法及び結果の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.3]に示す。

手術サブグループ

本試験中に、いずれかの試験 Arm で大手術を受けた被験者を手術サブグループに含めた。手術時の BIVV001 の使用中における出血のコントロール及び予防を評価するために、5 名以上で 10 件以上の大手術を対象とした。BIVV001 の ED が 6 日以上の被験者を大手術に適格な被験者とした。大手術の定義は 2.4.2.1 項の「手術サブグループ」に示す。

手術に先立ち、手術サブグループの全被験者に BIVV001 50 IU/kg の負荷投与を行った。WFH のガイドラインに従い、手術中の FVIII 活性を 100%以上に維持するため、必要に応じて BIVV001 の用量を調整することとした。同様に、術後の FVIII 活性も、WFH のガイドラインで推奨される活性値と期間を維持することとした。維持すべき FVIII 活性と手術内容に応じて、2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg の追加投与も可能とした。

被験者ごとの試験期間

本試験は以下の期間で構成されている。

- 最長 8 週間のスクリーニング期間

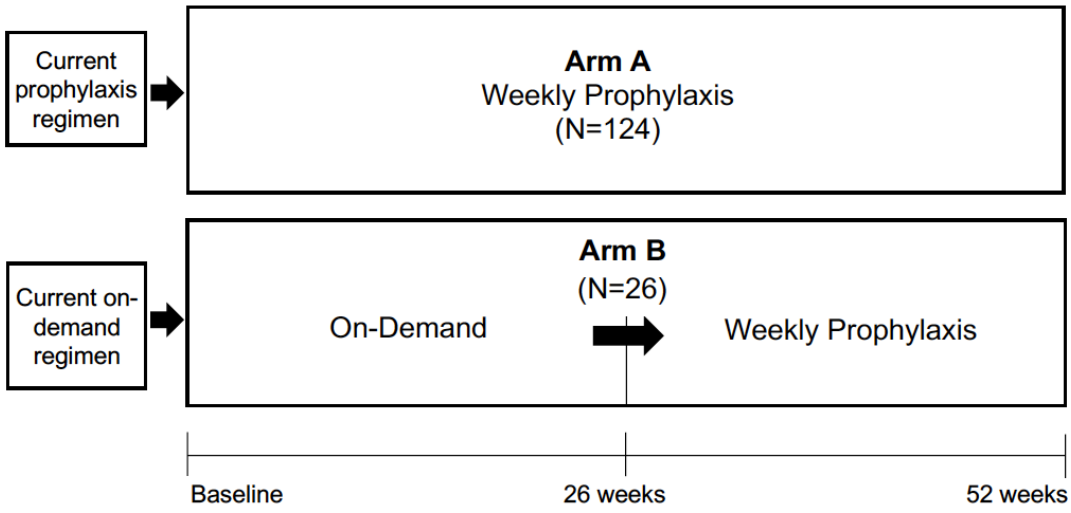
- 最長 52 週間の非盲検投与期間
- 2～3 週間の安全性追跡調査期間（非盲検長期延長試験に移行しなかった被験者のみ）

各被験者の試験期間は約 63 週間以内とした。

試験の終了（以下の全ての基準に該当した場合）

- 104 名が 50 ED に達し、以降のインヒビター検査を完了した。
- Arm A の 63 名以上が本試験に 6 か月間以上参加し、ベースライン以前に、OBS16221 試験に 6 か月間以上参加していた。
- Sequential PK サブグループの 13 名が、Day 1 から 14 日間の BIVV001 PK の評価を完了し、Week 26 でも 14 日間の PK の評価を行い、最終相の半減期が推定できた。

図 1 - Study EFC16293 - Graphical study design



スクリーニングから電話又は来院による安全性追跡調査までの全体のスケジュールを Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 [Section 1.3]に示す。

2.5.1.2　安全性の評価

EFC16293 試験における安全性に関する全ての解析は、被験者の治験薬投与開始から試験終了時までと定義した安全性評価期間に基づいて実施した。なお、本試験後に非盲検延長試験（LTS16294 試験）に移行した被験者の試験の終了、並びに LTS16294 試験に移行しない被験者の試験の終了の定義は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 [Section 4.1.1.4]に示す。

安全性評価のスケジュールを表 2 に示す。

2.5.1.3　安全性の評価項目

BIVV001 の安全性及び忍容性を評価するための安全性の評価項目を以下に示す。

2.5.1.3.1　FVIII に対するインヒビターの発生

FVIII に対するインヒビターの発生は、2.4.2.3 項及び Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 [Section 4.8.3]に規定した。

2.5.1.3.2　有害事象及び重篤な有害事象の発現

2.5.1.3.2.1 有害事象

有害事象とは、治験薬の使用と時間的に関連のある、患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものである。

ベースラインから悪化し、治験責任医師が医学的及び科学的判断において臨床的に重要とみなした（すなわち、基礎疾患の進行とは関連しない）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）又は他の安全性評価項目（例えば、バイタルサイン）を有害事象とみなした。有害事象の定義に合致するその他の事例については、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 [Section 10.3]に示す。

出血エピソードは有害事象としなかったが、重篤の基準に該当した出血エピソードについては、SAE として報告された（基準は 2.5.1.3.2.4 項に示す）。

2.5.1.3.2.2 重症度の評価

治験責任医師は、試験中に報告された有害事象及び SAE の重症度をそれぞれ評価し、以下のカテゴリーのいずれか 1 つに分類した。

- 軽度：被験者は容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活動作に支障を来さない程度の事象
- 中等度：不快感のため日常生活動作に支障を来す程度の事象
- 重度：通常の日常生活が営めない程度の事象。重度と評価された有害事象が必ずしも SAE とされるわけではない。重症度は事象の強さを評価するための分類であり、有害事象も SAE もいずれも重度と評価されることがある。

SAE の定義（2.5.1.3.2.4 項）に記載されているように、発現した事象が事前に規定した転帰の 1 つ以上に合致した場合に「重篤」と評価され、「重度」と評価された事象が必ずしも「重篤」と評価されるわけではない。

Grade 3 以上のアレルギー反応（有害事象共通用語規準［CTCAE］による）は、2.5.1.3.2.6 項に示す。

2.5.1.3.2.3 因果関係の評価

有害事象及び SAE の治験薬との因果関係を評価する際には、以下の定義を用いた。

- **因果関係なし：**治験薬によって引き起こされた合理的な可能性がない有害事象は、治験薬の使用と「因果関係なし」と判断した。このように判断した要素には、治験薬投与と有害事象との間の合理的な時間的関係の欠如（有害事象が治験薬投与前に発現した場合など）、より可能性の高い別の原因の存在などが含まれるが、これらに限定されなかった。
- **因果関係が否定できない：**治験薬によって引き起こされた合理的な可能性がある有害事象は、治験薬の使用と「因果関係が否定できない」と判断した。このように判断した要素には、再投与によって再発すること、治験薬投与と有害事象との間に合理的な時間的関係があること、治験薬の既知の反応パターンに沿っていること、投与中止又は減量によって改善すること、治験薬と有害事象との間に生物学的に合理的な関係があること、より可能性の高い別の原因がないことなどが含まれるが、これらに限定されなかった。

2.5.1.3.2.4 重篤な有害事象

SAE とは、投与量にかかわらず、以下の基準の少なくとも 1 つに合致する、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義された。

a) 死に至るもの

b) 生命を脅かすもの

c) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

d) 永続的又は顕著な身体障害・機能不全に陥るもの

- 合併症を伴わない頭痛、悪心、嘔吐、下痢、インフルエンザ、怪我（例えば足首の捻挫）等の医学的には比較的重要ではない事象は含まれなかった。これらの事象は日常生活機能に支障を来すかもしれないが、生活機能を著しく損なうものではない。

e) 先天異常・出生異常を来すもの

f) その他の医学的に重要な状態
その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的又は外科的治療を必要とするような重大な医学的事象の場合は、SAE としての報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。通常、それらも重篤とみなすべきである。

- この例としては、浸潤性又は悪性の癌、救急室又は自宅で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液の悪液質又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用が挙げられる。

SAE に関する詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 10.3 に示す。

2.5.1.3.2.5 特に注目すべき有害事象

本試験では、以下の有害事象を AESI とした。

- 治験に参加した女性被験者の妊娠、並びに男性被験者の女性パートナーの妊娠
- 治験薬／治験薬以外の薬剤（NIMP）の症候性の過量投与（重篤又は非重篤）
  - 治験薬／NIMP の過量投与（偶発的又は故意）は治験責任医師による、又は被験者が自発的に気付く事象であり、治験実施計画書で被験者に割り当てられる用量を超えて被験者に投与された、又は服用された全ての投与とされた（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 8.3.1）。

2.5.1.3.2.6 特に注目すべき特有の有害事象

治験責任医師は電子症例報告書（eCRF）で AESI を特定した。

以下の事象を特に注目すべき特有の有害事象（以下、特有の AESI）とした（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 8.3.1.1）。

- FVIII に対するインヒビターの発生（2.4.2.3 項）
- BIVV001 の投与と関連する Grade 3（CTCAE version 5.0）以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー
  - Grade 3 のアレルギー反応：気管支痙攣又は続発症により入院を要するもの、あるいは静脈内投与による治療を要するもの
  - Grade 4 のアレルギー反応：生命を脅かす続発症又は緊急処置を要するもの
  - Grade 5 のアレルギー反応：死亡に至るもの
- 注射部位の血栓性静脈炎を除く、塞栓又は血栓の発現

2.5.1.3.3 理学的診察・検査、バイタルサイン及び臨床検査における臨床的に重要な変化

完全な理学的診察・検査として、少なくとも心血管系、呼吸器系、消化器系、神経系、皮膚及び筋骨格系の評価を行った。身長と体重を測定し記録した。中心静脈又は末梢静脈留置カテーテルを使用している被験者では、理学的診察・検査に装置の評価を含めた。全ての新規所見及び既にある所見が悪化した場合は有害事象として報告した。

脈拍数、呼吸数及び血圧について評価した。事前に規定した来院時には、脈拍数を 1 回、血圧を 3 回連続で測定した。3 回測定した血圧の平均値を eCRF に記録した。

臨床的に重要な臨床検査異常値とは、基礎疾患に関連がないものであるが、被験者の状態が予測可能な範囲を超えて重度であると治験責任医師が判断した場合は基礎疾患に関連した異常も含めた。

2.5.1.3.4 塞栓及び血栓の発現

塞栓及び血栓の発現の解析では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の「塞栓および血栓（Embolic and Thrombotic Events）」を用いた treatment-emergent adverse event（TEAE）データの検索を行った（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.9 Section 4.8.2）。また、以下の定義に従って検索結果の医学的判定を行った。

- 塞栓及び血栓は動脈又は静脈血栓症と定義し、画像検査により確認した。
- 冠動脈血栓症／閉塞を事象に含めると医学的に判断するには、冠動脈造影による確認を行った上でなければならない。
- 脳血管系が関与する血栓症を事象に含めると医学的に判断するには、磁気共鳴静脈造影、コンピュータ断層撮影静脈造影、磁気共鳴血管造影、又はコンピュータ断層撮影血管造影などの画像法により確認しなければならない。
- 留置中心静脈アクセス装置は血栓症の確立されたリスク因子であり(42)、そのような装置と関連する血栓事象は医学的判定では事象に含めない。中心静脈アクセス装置の閉塞又は異常も医学的判定では事象に含めない（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 9.4.2）。
- 静脈内投与血栓性静脈炎は静脈投与の合併症と認識され(43)、医学的判定では事象に含めない（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 Section 9.4.2）。

表 2 - Schedule of Safety Assessments in Completed Phase 3 Study EFC16293

Tests and assessments	Screening[a] (Week -8 to Day 1)	Baseline[b] BIVV001 Day 1	Week 4[c] ±7 days	Week 13[c] ±7 days	Week 26[c,d] ±7 days	Week 39[c] ±7 days	Week 52/ EOS/ET[c] ±7 days	Unscheduled visit[e]	Safety follow-up call or visit[f]
Safety									
Physical exam	X	X	X		X		X	X	
Vital signs[g]	X	X	X		X		X	X	
Pregnancy testing[h]	X	X		X	X	X	X		
HIV, HBV, and HCV status[i]	X								
CD4 count, viral load[j]	X								
Hematology[k]	X	X	X	X	X	X	X		
Coagulation parameters[l]		X			X		X		
Clinical chemistry[m]	X	X	X	X	X	X	X		
von Willebrand Comprehensive Panel[n]	X	X	X	X	X	X	X		
Nijmegen-modified Bethesda assay (inhibitor assay) [o]	X	X	X	X	X	X	X		
Anti-rFVIIIFc-VWF-XTEN Antibody (ADA) [o]	X	X	X	X	X	X	X		
Adverse event/serious adverse event recording[p]	<<ongoing; monitor and record at all visits>>								
Prior and concomitant medications and concomitant therapies and procedures[q]	<<ongoing; monitor and record at all visits>>								
Monthly telephone call[r]	<<ongoing; once per month starting at Week 4>>								

BIVV001 = rFVIIIFc-VWF-XTEN (recombinant coagulation factor VIII Fc - von Willebrand factor - XTEN fusion protein), BU = Bethesda units, ePD = electronic patient diary; FVIII = Factor VIII.

a Screening may be accomplished over the course of more than 1 study visit if needed. The Screening Period is up to 8 weeks before Baseline. Washout prior to the Screening inhibitor test is at least 48 hours to obtain interpretable test results.

b Washout prior to BIVV001 Day 1 dose administration is at least 96 hours (4 days) if the participant is receiving a conventional FVIII product and at least 120 hours (5 days) if current treatment is with an EHL FVIII product. The washout period before the Baseline Visit for participants in abbreviated PK sampling may be modified at the discretion of the Investigator based on individual PK data and clinical phenotype in consultation with medical monitor.

c Participants should schedule their study visits to be 7 ±1 day after the previous prophylactic dose of BIVV001.

d At this visit, participants in Arm B (on-demand treatment) switch to prophylaxis. Participants in the Sequential PK arm should schedule their Week 26 study visit to be 7 (+2) days after the previous prophylactic dose of BIVV001.

e Unscheduled visits may be necessary during the study to repeat any blood sampling if required, or at the discretion of the Investigator. If a participant has an unscheduled visit, the Investigator will record data as appropriate based on the purpose of the visit.

f This call or visit will occur 14 (+7) days after the last dose of BIVV001, unless the participant enrolls in the open-label extension study.

g Vital signs include blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and temperature (°C). Vital signs should be taken after the participant has been resting supine for 5 minutes. Vital signs will be measured pre-injection and 30 (±15 minutes) from the start of injection at clinic visits. Vital signs should also be taken at any unscheduled visit.

h Applicable to female participants only. A serum pregnancy test should be performed at screening. For all other time points, the choice of the pregnancy test (urine or serum) is at the discretion of the Investigator. If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the participant must be excluded from further participation if the serum pregnancy result is positive.

i For participants who have been historically negative, viral testing will be performed at a central laboratory. Human immunodeficiency virus (HIV) tests will include HIV-1 antibodies, HIV-2 antibodies and HIV-1 p24 antigen. Hepatitis B virus (HBV) tests will include HBV surface antigen, anti-HBV surface antibody and anti-HBV core antibody. Hepatitis C virus (HCV) tests will include anti-HCV antibodies.

j For participants known to be HIV antibody positive, CD4 count and viral load tests must be performed at the central laboratory if results are not available from within 26 weeks prior to screening.

k Hematology parameters include red blood cell (RBC) count, white blood cell (WBC) count and differential, platelet count, hemoglobin (Hgb), and hematocrit (Hct). Blood samples for hematology analysis will be collected prior to BIVV001 dosing.

l Coagulation parameters include activated partial thromboplastin time (aPTT).

m Clinical chemistry parameters include alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glucose, total protein, sodium, potassium, and chloride. Blood samples for clinical chemistry analysis will be collected prior to BIVV001 dosing.

n The von Willebrand comprehensive panel (includes assessments of von Willebrand Factor [VWF] ristocetin cofactor activity and VWF antigen). Blood samples for analysis of von Willebrand comprehensive panel will be collected prior to any BIVV001 dosing.

o Washout prior to the Screening inhibitor test is at least 48 hours to obtain interpretable test results. Washout prior to BIVV001 Day 1 dose administration is at least 96 hours (4 days) if the participant is receiving a conventional FVIII product and at least 120 hours (5 days) if current treatment is with an EHL FVIII product. The washout period prior to BIVV001 Day 1 dose administration for participants in abbreviated PK sampling may be modified at the discretion of the Investigator based on individual PK data and clinical phenotype in consultation with medical monitor. Washout prior to all other scheduled inhibitor tests must be at least 7±1 days. Inhibitor and ADA samples will be collected prior to BIVV001 dosing. Separate samples for anti-rFVIIIFc-VWF-XTEN antibody (ADA) testing will be collected at the same timepoint when any samples are collected for inhibitor testing (including samples for suspected inhibitor and confirmatory inhibitor tests). All inhibitor assays, including the assay for the Screening Visit and any confirmatory assays, will be performed by the central laboratory using the Nijmegen-modified Bethesda assay. If a Nijmegen-modified Bethesda assay result returns as ≥0.6 BU/mL, a separate sample must be collected and tested for confirmation of inhibitor development within 2 to 4 weeks of the original sample. Testing for potential ADA formation will be performed at a central laboratory using a validated rFVIIIFc-VWF-XTEN-specific ADA assay. Confirmed positive samples will be further characterized for antibodies specific to FVIII, Fc, D′D3, or XTEN.

p Adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) occurring after signing of the informed consent form (ICF) through the Safety Follow-Up Call or Visit will be recorded on the case report form (CRF).

q Prior and concomitant medications from up to 30 days prior to Screening and concomitant therapies and procedures from signing of ICF through the Safety Follow-Up Call or Visit will be recorded on the CRF. Pain medication related to Hemophilia and administered within 2 weeks prior to the visit will be recorded on the CRF.

r In addition to scheduled clinic visits, telephone calls are planned approximately once a month for the site staff to check on each participant's status. During the monthly telephone call, the participant's parent/caregiver will also be reminded about the requirement for timely ePD data entry, and assessments of "spontaneous" and "traumatic" bleeding episodes will be noted.

2.5.2 EFC16295 試験（第 3 相小児対象試験、進行中）

2.5.2.1 試験の目的及びデザイン

EFC16295 試験は、12 歳未満の治療歴のある重症血友病 A（内因性 FVIII が 1 IU/dL 未満［1%未満］又は重症血友病 A の原因となる既知の遺伝子型と定義）の患者を対象として、IV 投与した BIVV001 の安全性、有効性及び PK を評価する第 3 相、非盲検単群、多施設共同試験である。

本試験は、年齢による小児の 2 コホート（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）で構成され、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間 IV 投与した（図 2）。

50 名（6 歳未満の 25 名、及び 6 歳以上 12 歳未満の 25 名）以上が 52 週間の投与を完了して 50 ED 以上が得られるよう約 65 名を組み入れることとした。試験終了後、被験者を非盲検延長試験（LTS16294 試験）に移行可能とした。

ベースライン（Day 1）での PK 評価は、年齢に応じた 3～4 日以上のウォッシュアウト期間の後に実施した。各年齢コホートの 12 名以上を PK サブグループとし、ベースライン（Day 1）での BIVV001 の初回投与後最長 7 日間（168 時間）にわたって PK 用の検体採取を行った。PK サブグループの被験者は、試験前の各被験者での FVIII 製剤に関する PK 情報（半減期及び回収率）を得ることとした。また、試験期間中にピーク時及びトラフでの FVIII の検体採取を全被験者で実施した（Module 5.3.5.1 EFC16295 [Section 3.1]）。

EFC16295 試験の主要目的は、治療歴のある血友病 A の小児患者を対象として BIV001 の安全性を評価することである。主要評価項目は、FVIII に対するインヒビター（Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII の中和抗体）の発生とした。データカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）時点での FVIII に対するインヒビターの発生に関する結果は、7.1.5.2.9.1 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 BIVV001 の有効性を評価し、BIVV001 の延長された半減期 を確認することである。試験の目的及び評価項目の詳細は、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Table 1]に示す。

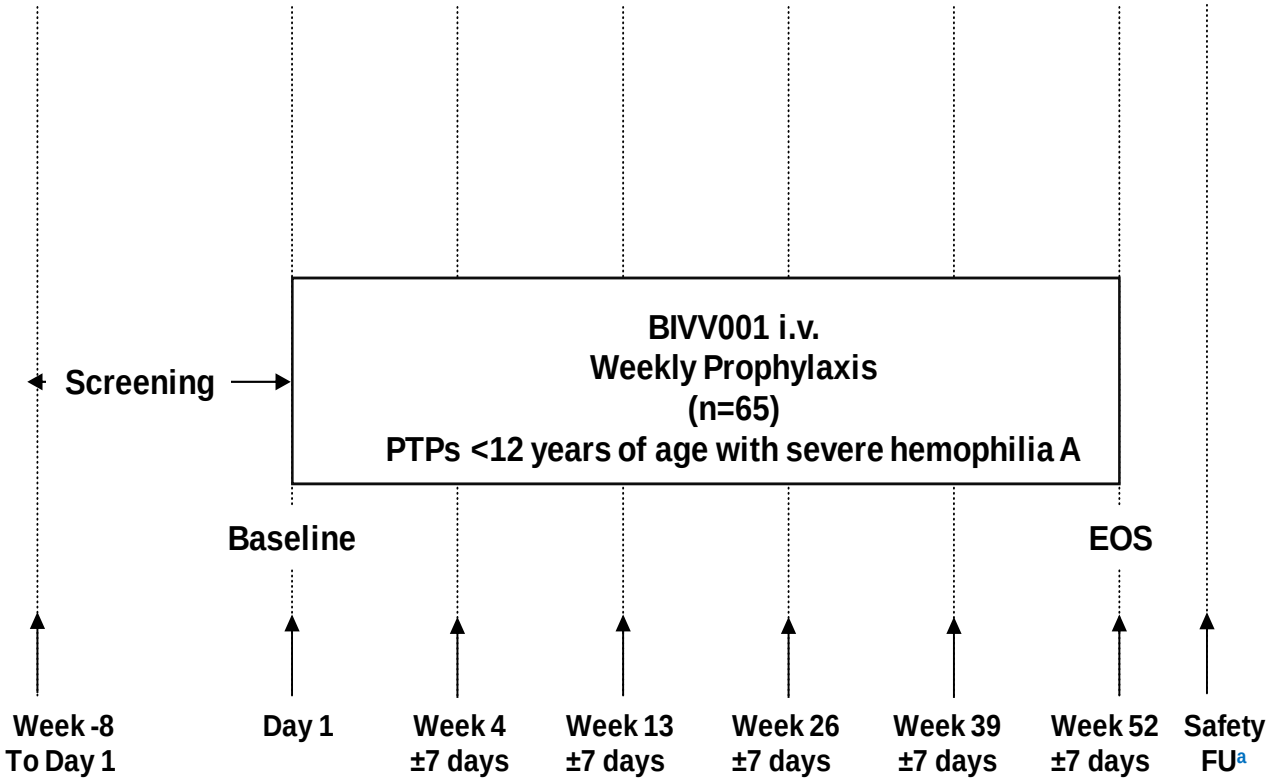
投与期間、有効性評価期間、手術／リハビリテーション期間及び安全性評価期間の定義は、Module 5.3.5.1 EFC16295 Appendix 16.1.9 Section 4.1.1 に示す。

データカットオフ（2022 年 1 月 24 日）時点で、本試験は進行中である。以下の基準の全てに合致した時点で試験終了となる。

- PK サブグループの 24 名（6 歳未満の 12 名、及び 6 歳以上 12 歳未満の 12 名）で適切な最終相の半減期の推定値とともに BIVV001 の PK プロファイルが得られ、
- 50 名（6 歳未満の 25 名、及び 6 歳以上 12 歳未満の 25 名）が 50 ED に達し、以降の適切なインヒビター検査を終了した。

試験デザインの詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16295 [Section 3.1]に示す。

図 2 - Study EFC16295 - Graphical study design



Abbreviations: EOS = end of study; FU = follow-up; IV = intravenous; PTP = previously treated patient.
a The safety follow-up call or visit will occur 2 to 3 weeks after the last dose of BIVV001, unless the participant enrolls in the open-label extension study.

2.5.2.2 安全性の評価

2.5.2.1 項で記述したとおり、EFC16295 試験の主要評価項目は FVIII に対するインヒビター（Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII の中和抗体）の発生とした。FVIII に対するインヒビターが認められた被験者の特定は、EFC16293 試験と同様の基準を用いて行った（2.5.1.3.1 項及び 2.4.2.3 項）。

第 3 相 EFC16295 試験の安全性の評価方法及び評価項目は、第 3 相 EFC16293 試験と同様である（2.5.1.2 項及び 2.5.1.3 項）。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16295 Appendix 16.1.1 Section 10.3 に示す。

安全性評価のスケジュールを表 3 に示す。

表 3 - Schedule of Safety Assessments in Ongoing Phase 3 Study EFC16295

Tests and assessments	**Screening[a, b] (Week -8 to Day 1)**	**Baseline[b] BIVV001 Day 1**	**Week 4[c] ±7 days**	**Week 13[c] ±7 days**	**Week 26[c] ±7 days**	**Week 39[c] ±7days**	**Week 52 ±7 days EOS/ET[c]**	**Unscheduled visit[d]**	**Safety follow-up call or visit[e]**
Physical exam	X	X	X		X		X	X	
Vital signs[f]	X	X	X		X		X	X	
HIV, HBV, and HCV status[g]	X								
CD4 count, viral load[h]	X								
Hematology[i]	X	X	X	X	X	X	X		
Coagulation parameters[j]		X			X		X		
Clinical chemistry[k]	X	X	X	X	X	X	X		
von Willebrand Comprehensive Panel[l]		X	X	X	X	X	X		
Nijmegen-modified Bethesda assay (inhibitor assay)[m]	X	X	X	X	X	X	X		
Anti-rFVIIIFc-VWF-XTEN Antibody (ADA)[m]	X	X	X	X	X	X	X		
Adverse event/serious adverse event recording[n]	<<ongoing; monitor and record at all visits>>								
Prior and concomitant medications and concomitant therapies and procedures[o]	<<ongoing; monitor and record at all visits>>								
Monthly telephone call[p]	<<ongoing; once per month, after Week 4>>								

Abbreviations: AE = Adverse event; ADA = anti-drug antibody; BIVV001 = rFVIIIFc-VWF-XTEN (recombinant coagulation Factor VIII Fc - von Willebrand factor - XTEN fusion protein); EOS = End of study; ePD = electronic patient diary; ET = early termination; FVIII = Factor VIII; PK = pharmacokinetics; VWF = von Willebrand.

a Washout prior to the Screening inhibitor test is at least 48 hours to obtain interpretable test results. Screening may be accomplished over the course of more than 1 study visit if needed. The Screening Period is up to 8 weeks before Baseline. Individuals who do not meet the criteria for participation in this study (screen failure) may be rescreened twice maximum. Individuals who rescreen will sign the informed consent form (ICF) again and repeat all screening assessments.

b Washout prior to BIVV001 Day 1 dose administration is at least 96 hours (4 days) for 6 to <12 years participants and at least 72 hours (3 days) for <6 years participants. The washout period prior to Day 1 BIV001 dose administration may be modified at the discretion of the Investigator based on individual PK data and clinical phenotype in consultation with the medical monitor. Separate samples for anti-rFVIIIFc-VWF-XTEN antibody testing will be collected at the same timepoint when any samples are collected for inhibitor testing (including samples for suspected inhibitor and confirmatory inhibitor tests).

c Participants should schedule their study visits to be 7 ±1 day after the previous prophylactic dose of BIVV001.

d Unscheduled visits may be necessary during the study to repeat any blood sampling if required, or at the discretion of the Investigator. If a participant has an unscheduled visit, the Investigator will record data as appropriate based on the purpose of the visit. Vital signs should be taken after the participant has been resting supine for 5 minutes. If BIVV001 is being administered at an unscheduled visit, vital signs will be measured pre-injection and 30 (+/-15) minutes from the start of injection. If an unscheduled visit occurs only for purposes of prophylactic administration of BIVV001, collection of physical exam and vital sign data is not required.

e This call or visit will occur 2 to 3 weeks after the last dose of BIVV001, unless the participant enrolls in the open-label extension study.

f Vital signs include blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and oral, tympanic, axillary or temporal temperature (°C). Vital signs should be taken after the participant has been resting supine for 5 minutes. Vital signs will be measured pre-injection and 30 (±15) minutes from the start of injection at clinic visits.

g For participants who have been historically negative, viral testing will be performed at a central laboratory. Human immunodeficiency virus (HIV) tests will include HIV-1 antibodies, HIV-2 antibodies and HIV-1 p24 antigen. Hepatitis B virus (HBV) tests will include HBV surface antigen, anti-HBV surface antibody and anti-HBV core antibody. Hepatitis C virus (HCV) tests will include anti-HCV antibodies.

h For participants known to be HIV antibody positive, CD4 count and viral load tests must be performed at the central laboratory if results are not available from within 26 weeks prior to screening.

i Hematology parameters include red blood cell (RBC) count, white blood cell (WBC) count and differential, platelet count, hemoglobin (Hgb), and hematocrit (Hct). Blood samples for hematology analysis will be collected prior to BIVV001 dosing.

j Coagulation parameters include activated partial thromboplastin time (aPTT).

k Clinical chemistry parameters include alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, nonfasting glucose, total protein, sodium, potassium, and chloride. Blood samples for clinical chemistry analysis will be collected prior to BIVV001 dosing.

l The VWF comprehensive panel includes assessments of von Willebrand Factor ristocetin cofactor activity and VWF antigen. Blood samples for analysis of VWF comprehensive panel will be collected prior to any BIVV001 dosing.

m Washout prior to scheduled visits other than screening and baseline should be at least 7 ±1 days. Inhibitor and anti-drug antibody (ADA) samples will be collected prior to BIVV001 dosing. Separate samples for ADA testing will be collected at the same time point when any samples are collected for inhibitor testing (including samples for suspected inhibitor and confirmatory inhibitor tests). All inhibitor assays, including the assay for the Screening Visit and any confirmatory assays, will be performed by the central laboratory using the Nijmegen-modified Bethesda assay. If a Nijmegen-modified Bethesda assay result returns as ≥0.6 Bethesda units (BU)/mL, a separate sample must be collected and tested for confirmation of inhibitor development within 2 to 4 weeks. Testing for potential ADA formation will be performed at a central laboratory using a validated rFVIIIFc-VWF-XTEN- specific ADA assay. Confirmed positive samples will be further characterized for antibodies specific to FVIII, Fc, D′D3, or XTEN.

n *A*dverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) occurring after signing of the informed consent form (ICF) through the Safety Follow-Up Call or Visit will be recorded on the eCRF.

o Prior medications from up to 30 days prior to Screening and concomitant therapies and procedures from signing of ICF through the Safety Follow-Up Call or Visit will be recorded on the eCRF. Pain medication related to Hemophilia and administered within 2 weeks prior to the visit will be recorded on the eCRF.

p In addition to scheduled clinic visits, telephone calls are planned approximately once a month, after Week 4, for the site staff to check on each participant's status. During the monthly telephone call, the participant's parent/caregiver will also be reminded about the requirement for timely ePD data entry, and assessments of "spontaneous" and "traumatic" bleeding episodes will be noted

2.5.3 LTS16294 試験（第 3 相長期延長試験、進行中）

2.5.3.1 試験の目的及びデザイン

LTS16294 試験（XTEND-ed）は、第 3 相非盲検多施設共同試験で、本モジュール作成時点で進行中である。LTS16294 試験は、成人及び青年の患者を対象とした BIVV001 の第 3 相試験（EFC16293 試験）、及び小児患者を対象とした試験（EFC16295 試験）を終了し、BIVV001 による治療継続を希望する治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、定期補充療法として週 1 回投与した BIVV001 の長期安全性及び有効性を検討するために実施されている。本試験は、新たに BIVV001 の投与を開始した治療歴のある患者の 2 つのコホート（中国人被験者［中国で実施した Arm B］、及び大手術を受ける予定の世界各国の被験者［Arm C］）を含めることにより、BIVV001 の臨床データを補完することも目的とした。

本試験は 3 つの試験 Arm で構成されている。

- **Arm A**：EFC16293 試験、EFC16295 試験、及び他の BIVV001 の試験を終了した被験者、並びに本試験（LTS16294 試験）の Arm B 又は Arm C を終了した被験者。Arm A の被験者は、親試験及び本試験からの通算で 100 ED となるまで引き続き 50 IU/kg 週 1 回の BIVV001 の定期補充療法を継続する。被験者には、BIVV001 が試験に参加している国／地域で市販されない限り、最長で 4 年間、本試験に継続して参加する機会が与えられる。
- **Arm B**：50 IU/kg の用量で週 1 回、52 週間の BIVV001 定期補充療法を新たに開始する年齢不問の治療歴のある中国人被験者。Arm B での 52 週間投与の後、Arm A への移行を可能とする。この試験 Arm に組み入れられた成人及び青年の被験者での十分な曝露の後に、12 歳未満の小児の組入れを開始した。
- **Arm C**：50 IU/kg の用量で週 1 回、52 週間の BIVV001 の定期補充療法を新たに開始し、Day 1 から 26 週間以内で BIVV001 の初回投与からの ED が 6 日以降に大手術を予定している年齢不問の治療歴のある被験者。Arm C での 52 週間投与の後、Arm A への移行を可能とする。
  Arm C での組入れは、親試験である EFC16293 試験（成人及び青年の被験者）及び EFC16295 試験（小児の被験者）での組入れが終了した後に開始した。

本試験では、約 262 名を組み入れる予定である。

- EFC16293 試験及び EFC16295 試験から移行するそれぞれ 150 名及び 65 名
- LTS16294 試験の Arm B で新たに BIVV001 の投与を開始した中国人被験者 37 名、うち最大で 5 名が 12 歳未満
- LTS16294 試験の Arm C で新たに BIVV001 の投与を開始し、大手術を受ける予定の 10 名

以下の全ての基準に合致した場合に本試験の終了とする。

- 12 歳未満で BIVV001 の初回投与を受けた被験者を含む 200 名以上が 100 ED に達し、以降に適切なインヒビター検査を完了
- Arm B 及び Arm C が完了（以下の終了基準に基づく）

以下の基準に合致した場合に Arm B の完了とする。

- 12 歳以上の 30 名以上と 12 歳未満で BIVV001 の初回投与を受けた 3 名以上が 50 ED に達し、以降に適切なインヒビター検査を完了
- Arm B の sequential PK サブグループで 12 歳以上の 12 名以上で Day 1 での PK の評価が終了し、26 週以降での 14 日間反復投与時の BIVV001 の PK の評価が終了して最終相の半減期の推定値が得られた

以下の基準に合致した場合に Arm C の完了とする。

- BIVV001 の全ての臨床試験を通して 5 名以上が 10 件以上の大手術を受けた

本試験の終了が宣言された時点で試験継続中の被験者がいる場合は、治験実施医療機関を受診して試験 Arm の終了時／試験終了時評価を受けて試験への参加を終了する（Module 5.3.5.2 LTS16294 Appendix 16.1.1 Amended Protocol 01 [Section 4.4]）。

LTS16294 試験の主要目的は、治療歴のある血友病 A 患者での BIVV001 の長期安全性を評価することである。主要評価項目は、Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII の中和抗体）の発生とした。これは EFC16295 試験と同様の主要評価項目である（2.5.2.1 項）。副次目的は、BIVV001 投与の安全性及び忍容性の評価とした。

Arm A、Arm B 及び Arm C での試験デザインを図 3 に示す。

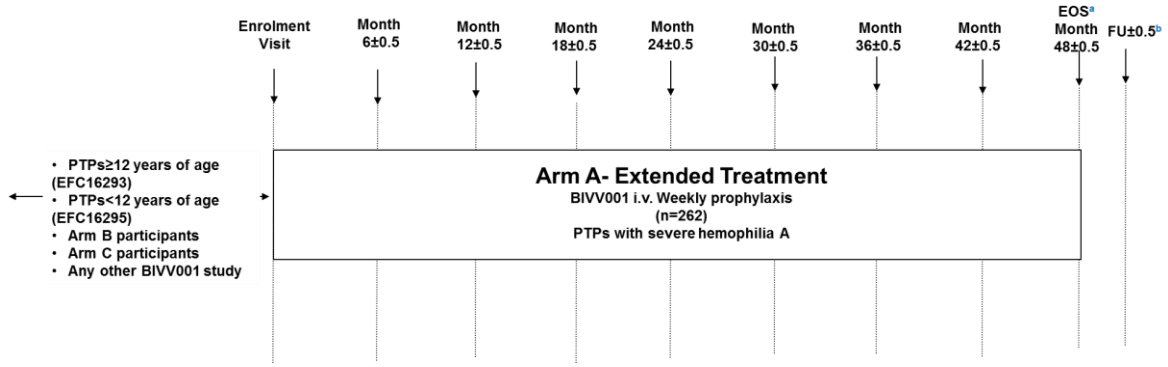
Arm A、Arm B 及び Arm C での全ての試験実施スケジュールは Module 5.3.5.2 LTS16294 Appendix 16.1.1 Amended Protocol 01 [Section 1.3]に示す。

2.5.3.2　安全性の評価

2.5.3.1 項で記述したとおり、LTS16294 試験の主要評価項目は、Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII の中和抗体）の発生とした。FVIII に対するインヒビターが認められた被験者の特定は、EFC16293 試験と同様の基準を用いて行った（2.5.1.3.1 項）。

第 3 相 LTS16294 試験での安全性の評価方法及び評価項目は、第 3 相 EFC16293 試験と同様である（2.5.1.2 項及び 2.5.1.3 項）。詳細は Module 5.3.5.2 LTS16294 Appendix 16.1.1 Amended Protocol 01 [Section 10.3]に示す。

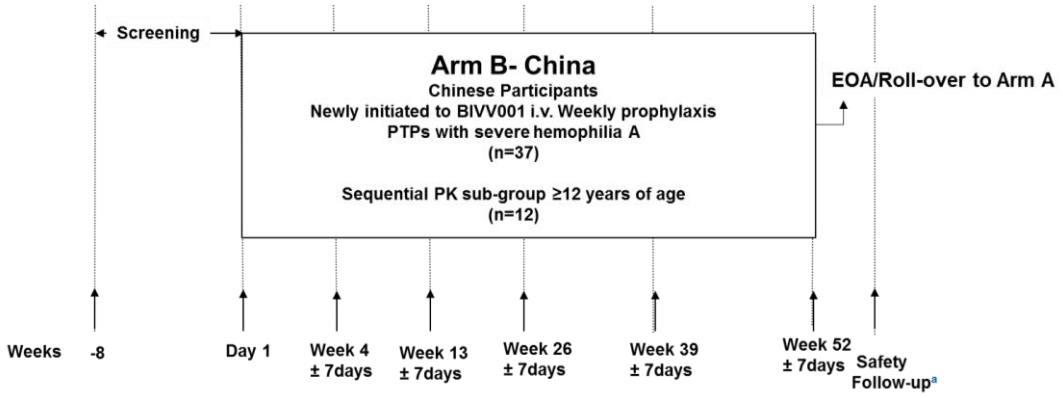
図 3 - Study LTS16294 - Graphical study design



Abbreviations: EOS = end of study; FU = follow-up; IV = intravenous; PTP = previously treated patient.

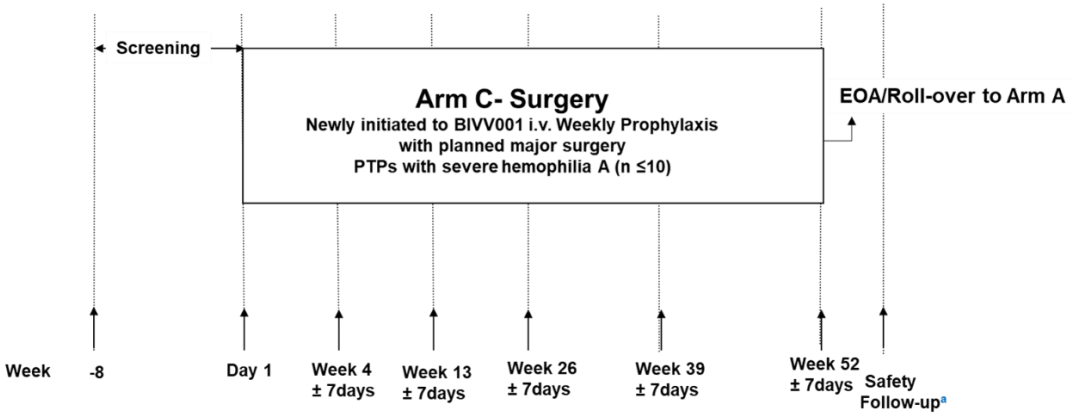
a Duration of individual participant participation may vary according to the EOS criteria.

b The Safety Follow-up Call or Visit will occur 2 to 3 weeks after the last dose of BIVV001.



Abbreviations: EOA = end of arm; IV = intravenous; PTP = previously treated patient; PK = pharmacokinetic(s).

a If the participant chooses not to roll into Arm A, participant will receive a telephone call follow-up 2 to 3 weeks after their last dose of BIVV001.



Abbreviations: EOA = end of arm; IV = intravenous; PTP = previously treated patient.

a If the participant chooses not to roll into Arm A, participant will receive a telephone call follow-up 2 to 3 weeks after their last dose of BIVV001.

2.5.4　242HA101 試験（第 1/2a 相試験、完了）

2.5.4.1　試験の目的及びデザイン

242HA101 試験は、FVIII 製剤への ED が 150 日以上の治療歴のある重症血友病 A の成人患者を対象に、BIVV001 の単回 IV 投与の安全性、忍容性及び PK を評価するよう計画された第 1/2a 相非盲検用量漸増多施設共同試験である。

本試験の主要目的は、治療歴のある重症血友病 A の成人患者を対象に、BIVV001 を単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。評価項目は以下のとおりとした。

- 有害事象の発現
- Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII の中和抗体）の発生を含む臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

安全性の評価指標の詳細は Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 8.5.2] に示す。

副次目的は、単回 IV 投与後の FVIII 活性を凝固一段法（Actin FSL を活性化剤として用いた活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］を測定）により測定した BIVV001 の PK を Advate の PK と比較することである。

試験デザインは、18 歳以上 65 歳以下の治療歴のある男性約 18 名（低用量コホート［Advate 25 IU/kg、及び BIVV001 25 IU/kg］に約 8 名、高用量コホート［Advate 65 IU/kg、及び BIVV 65 IU/kg］に約 10 名）を組み入れることとした。初回のウォッシュアウト後に、各被験者に Advate を投与し、PK 検体採取及び短期間のウォッシュアウトの後に BIVV001 を投与し、PK 検体採取を行った。FVIII に対するインヒビター発生の評価のための投与 14 日後及び 28 日後の検体採取を含めた BIVV001 の投与後 28 日間にわたり、安全性について被験者を観察した。Advate と BIV001 の両方の投与後に PK 及びインヒビター評価用の適切な検体が得られた被験者を評価可能な被験者とした。

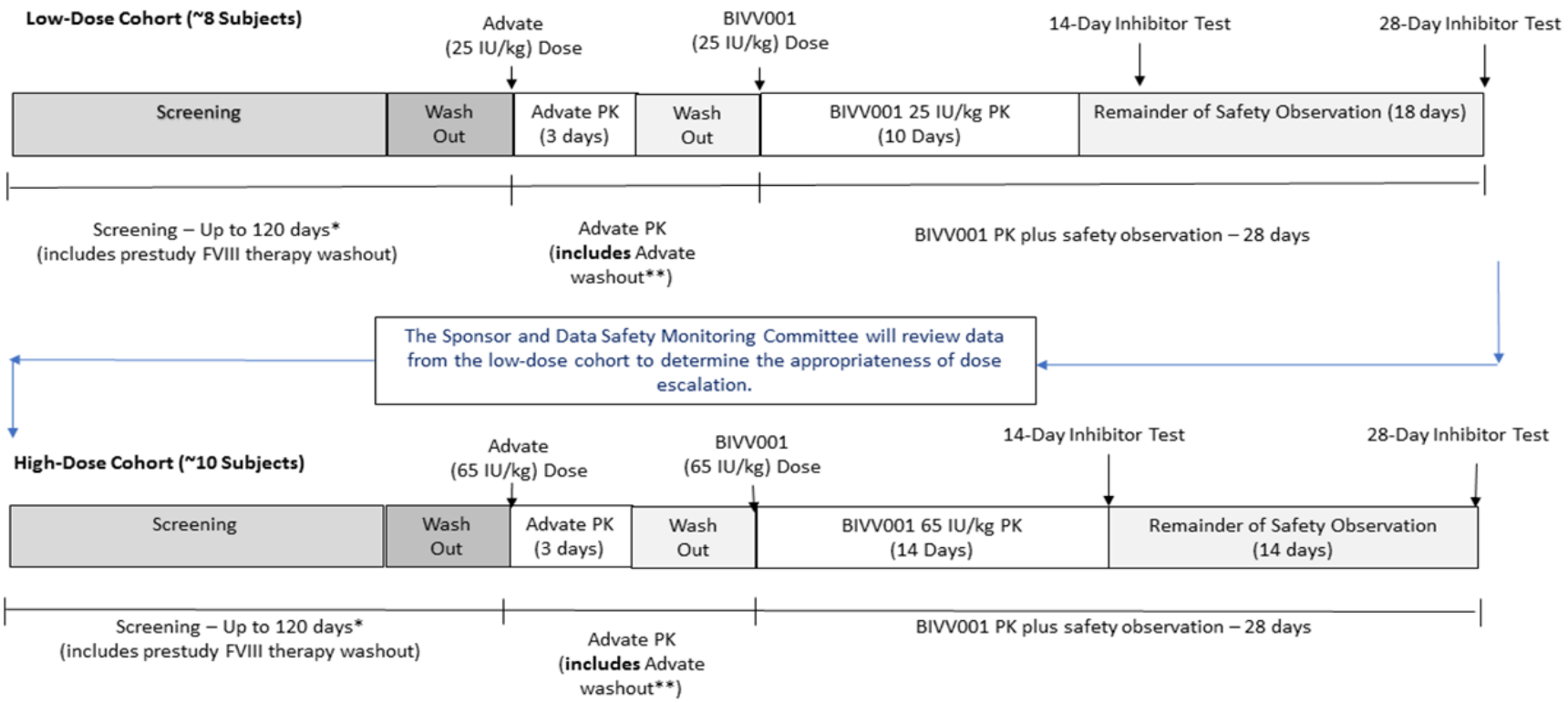
各被験者の試験参加期間は、スクリーニング期間と組み入れられるコホートによって異なり、約 60～156 日と考えられた。

本試験は、28 日間のスクリーニング期間（120 日間まで延長可能）、Advate 投与及び PK 検体採取期間（PK 検体と一部重複するウォッシュアウト期間を含む）、BIVV001 投与及び PK 検体採取期間、及び 28 日間の安全性評価期間（この期間の最初の 10～14 日間は PK 検体採取と安全性観察が重複）の 4 つの期間で構成された。試験デザインを図 4 に示す。

スクリーニング、Advate 投与及び PK 検体採取、並びに BIVV001 投与及び PK 検体採取のスケジュールを Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 8.5.3.2]に示す。

242HA101 試験の安全性データの要約を 7.3 項に示す。

図 4 - Study 242HA101 - Graphical study design



* Screening may be extended up to 120 days with prior Sponsor approval. If the Screening Period extends beyond 56 days, screening assessments must be repeated as specified in Table 1 prior to dosing with Advate. Washout duration at least 96 hours (4 days) from the most recent FVIII dose (prestudy FVIII) for a conventional product, 120 hours (5 days) for an extended half-life FVIII product.

** Washout duration at least 72 hours (3 days) from the Advate dose for the BIVV001 low-dose cohort, and at least 96 hours (4 days) for the BIVV001 high-dose cohort.

2.5.5　242HA102 試験（第 1/2a 相試験、完了）

2.5.5.1　試験の目的及びデザイン

242HA102 試験は、FVIII 製剤への ED が 150 日以上の治療歴がある 18 歳以上 65 歳以下の成人の重症血友病 A 患者を対象として、BIVV001 を 50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、合計 4 回投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価した単一施設での第 1/2a 相非盲検試験である。

最大で合計 25 名を組み入れることとした。約 10 名の治療歴のある成人男性をコホート 1（50 IU/kg）に組み入れ、最大で 15 名の治療歴のある成人男性をコホート 2（65 IU/kg）に組み入れることとした。コホート 2 の組入れは、コホート 1 で 10 名が組み入れられた時点で開始することとした。

主要目的は、治療歴がある 18 歳以上 65 歳以下の成人の重症血友病 A 患者での BIVV001 50 IU/kg 又は 65 IU/kg の週 1 回、合計 4 回投与での安全性及び忍容性を評価することである。

この目的に関する主要評価項目は、以下のとおりとした。

- 有害事象の発現
- Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII の中和抗体）の発生を含む臨床検査での臨床的に重要な異常の発現

安全性の評価指標の詳細は Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 8.5.2] に示す。

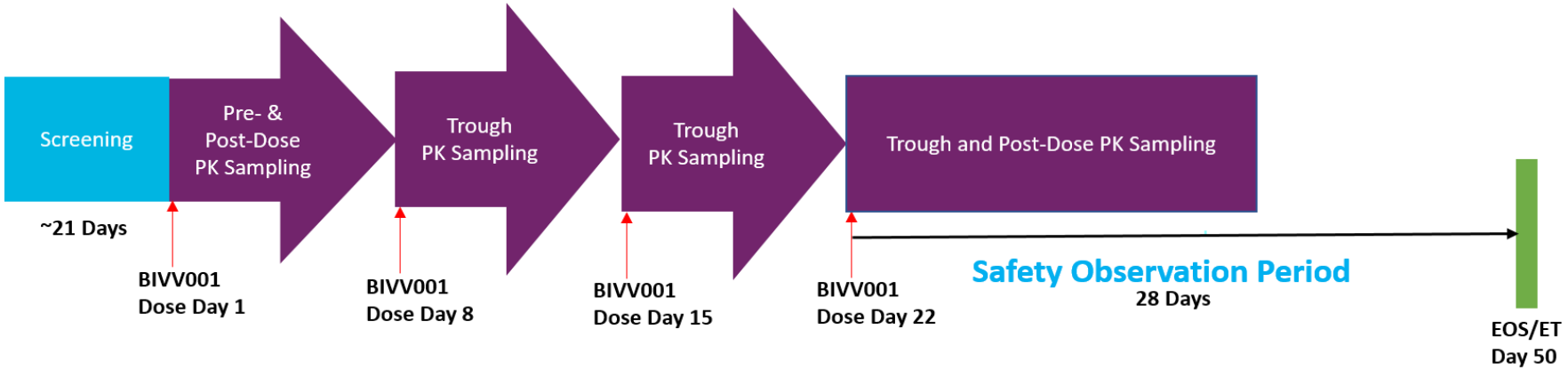
図 5 に示すとおり、本試験のデザインはスクリーニング期間（約 21 日間）、投与期間（22 日間）及び安全性評価期間（28 日間）で構成された。

試験デザインの詳細は Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 8.1] に示す。

本試験の両コホートでの Day 15 までのスクリーニング、投与及び PK 評価のスケジュール、並びに Day 15（Visit 8）以降試験終了時／中止時までの評価は、それぞれ Module 5.3.2.2 242HA102 [Table 1] 及び[Table 2]に示す。

242HA101 試験の安全性データの要約は 7.4 項に示す。

図 5 - Study 242HA102 - Graphical study design



BIVV001=rFVIIIFc-VWF-XTEN (recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein); EOS=End of Study; ET=Early Termination; PK=pharmacokinetics

2.5.6 PKM17085 試験（第 1 相試験、完了）

2.5.6.1 試験の目的及びデザイン

PKM17085 試験は、BIVV001、SHL 製剤（Advate）及び rFVIII である EHL PEGylated 製剤（Adynovi）などの複数の FVIII 分子の PK を明らかにするために、単一施設で実施した第 1 相 3 期固定投与順序試験である。被験者（13 名）は、治療歴のある 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A（内因性 FVIII が 1 IU/dL 未満［1%未満］と定義）の男性患者であった。各被験者に Advate、Adynovi 及び BIVV001 50 IU/kg を単回 IV 投与した。試験は、ブルガリアの 1 施設で行われた。試験デザインを図 6 に示す。詳細は Module 5.3.5.2 PKM17085 [Section 3.1]に示す。

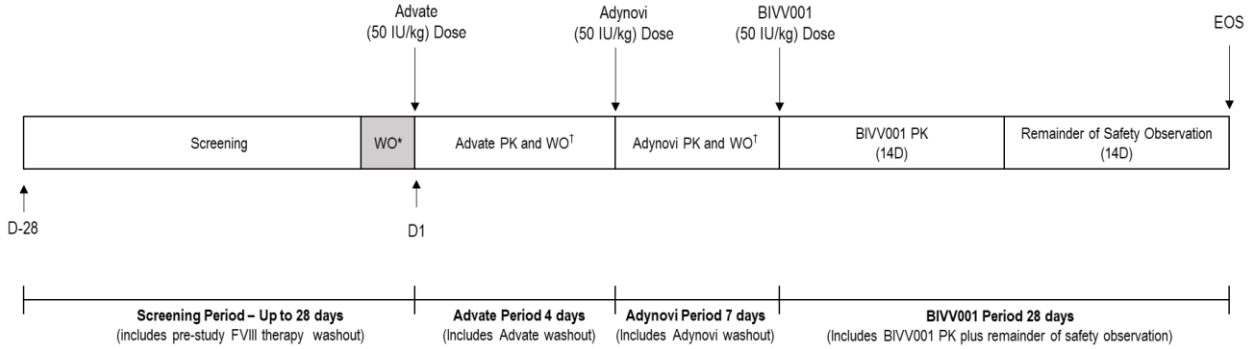
本試験の主要目的は、単回 IV 投与後の BIVV001、Advate 及び Adynovi の半減期を評価することであり、aPTT を用いた凝固一段法で測定した FVIII 活性で評価した。副次目的は、単回 IV 投与後の BIVV001、Advate 及び Adynovi のその他の PK パラメータ（最高活性値［C_{max}］、クリアランス［CL］、定常状態の分布容積［V_{ss}］、活性 - 時間曲線下面積［AUC］など）を評価すること、及び BIVV001 の安全性と忍容性を評価することである。安全性の評価指標は、有害事象、SAE、及び Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII の中和抗体）の発生を含む臨床検査での臨床的に重要な異常値の発現とした。安全性評価の詳細は、Module 5.3.3.2 PKM17085 Appendix 16.1.1 Section 8.2 及び Section 8.3 に示す。

スクリーニング期間は最長 28 日間とし、同意説明文書に署名した時点から開始した。本試験への組入れは、被験者が試験治療の初回投与を受けた時点で行った。試験治療の直前の FVIII 療法に応じて、最短で 4～5 日間のウォッシュアウトを行った。その後、異なる rFVIII 製剤の単回投与を 3 回行った。それぞれの投与の後に PK 検体採取を行い、必要に応じてウォッシュアウト期間を設けた。3 つの試験治療は、初回：rFVIII（Advate［SHL］）、2 回目：PEG-rFVIII（Adynovi［EHL］）、最終：BIVV001 の順序で行った。Advate の投与及び PK 検体採取の期間（ウォッシュアウトを含む）は約 4 日間、Adynovi の投与及び PK 検体採取の期間（ウォッシュアウトを含む）は約 7 日間で、BIVV001 の投与及び PK 検体採取の期間は約 14 日間であった。また、BIVV001 投与後 28 日間（BIVV001 投与及び PK 検体採取の 14 日間、及びその後の安全性評価の 14 日間）を含む安全性観察を行った。合計の試験期間は、最長で約 67 日間とした。

被験者の内訳、人口統計及び安全性の結果は、7.5 項に示す。

PK の結果は Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.2]に示す。

図 6 - Study PMK17085 - Graphical study design



Abbreviations: IU = international unit; WO = washout; PK = pharmacokinetics; BIVV001 = rFVIIIFc-VWF-XTEN (recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein, efanesoctocog alfa); FVIII = Factor VIII; EOS = end of study; EHL = extended half-life; SHL = standard half-life.
* Washout (WO) duration before the administration of Advate could have varied but was at least 4 days (96 hours) for participants whose most recent FVIII replacement was SHL, and at least 5 days (120 hours) for participants whose most recent FVIII replacement was EHL.
† After administration of study drug Advate, PK sampling (72 hours from Advate dose) and washout (at least 96 hours from Advate dose) occurred in parallel (this washout duration overlaps with the Advate PK sampling period of 72 hours). This was followed by the administration of the study drug Adynovi with PK sampling (120 hours from Adynovi® dose) and washout (at least 168 hours from Adynovi dose). Subsequently, after BIVV001 dosing, PK sampling took place for a period of 14 days.

2.5.7 PKM16978 試験（第 1 相試験、進行中）

2.5.7.1 試験の目的及びデザイン

PKM16978 試験は、成人男女（18～65 歳）の 2N 型及び 3 型 VWD 患者を対象とした第 1 相、非盲検非、無作為化、単群多施設共同試験である。各被験者に BIVV001 25 IU/kg を単回 IV 投与した。試験デザインを図 7 に示す。

本試験には合計 9 名を組み入れることとした。データカットオフ日時点で 5 名が組み入れられて試験を終了した（7.6 項）。

主な選択基準は以下のとおりとした。

- 過去の診療記録で遺伝性の 3 型 VWD（VWF 抗原が 3 IU/dL 未満）若しくは 2N 型 VWD（FVIII:C／VWF 抗原が 0.6 未満で VWF:FVIIIB が著しく低下）と診断された、又は 3 型 VWD 又は 2N 型 VWD を発症することが知られている遺伝子型が明らかであること。
- 3 型 VWD 患者は、VWF を含有する凝固因子濃縮製剤を 25 日間以上投与された病歴を有する場合に対象とする。

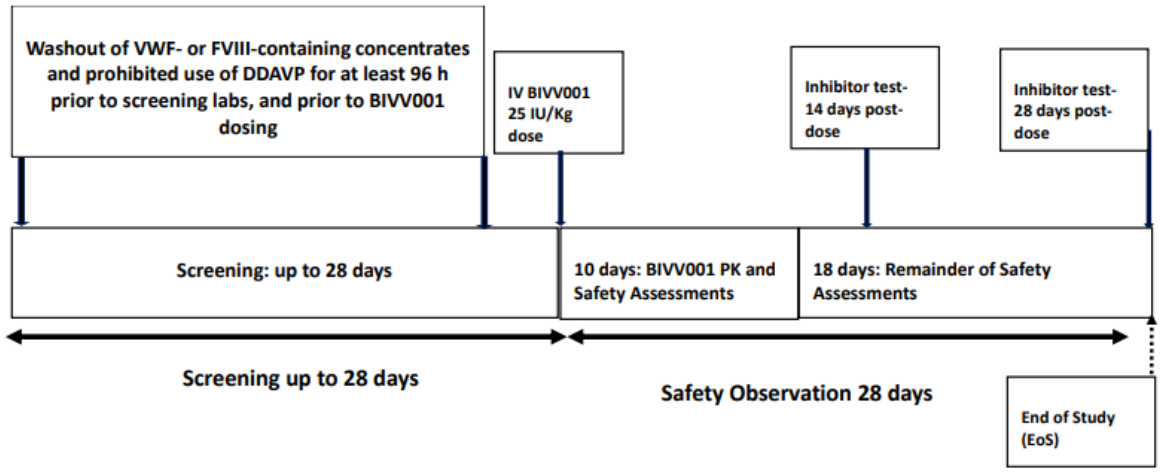
本試験の主要目的は、aPTT を用いた凝固一段法で測定した FVIII 活性の評価とともに、BIVV001 を検出する FVIII 活性の Coatest 発色合成基質法での評価によって単回 IV 投与後の BIVV001 の PK を明らかにすることである。

副次目的は、BIVV001 の安全性及び忍容性を評価することである。
被験者ごとの試験参加期間は、以下のとおりとした。

- スクリーニング：最長 28 日間
- Day 1 での BIVV001 の単回 IV 投与
- 安全性観察期間（投与後最長 10 日間の PK 検体採取、Day 15 での来院、及び Day 29 での試験終了を含む）：28 日間
- 合計試験期間：最長 57 日間

本試験は現在進行中であるため、主要な安全性データを 7.6 項に示す。

図 7 - Study PKM16978 - Graphical study design



Abbreviations: DDAVP: Desmopressin acetate (1-deamino-8-D-arginine vasopressin); IU = international unit; WO = washout; PK = pharmacokinetics; BIVV001 = rFVIIIFc-VWF-XTEN (recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein, efanesoctocog alfa); FVIII = Factor VIII; EOS = end of study.

2.6 全般的な曝露状況

BIVV001 の臨床開発プログラムから得られた安全性データは、BIVV001 の安全性を包括的に評価するのに十分なものであった。データカットオフ日（2022 年 1 月 24 日）時点で、3 つの第 3 相試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）全体で、合計 262 名が BIVV001 を 1 回以上投与された。262 名のうち、年齢区分ごとの被験者数は、6 歳未満が 31 名、6 歳以上 12 歳未満が 36 名、12 歳以上 17 歳以下が 37 名、18 歳以上 64 歳以下が 152 名、65 歳以上が 6 名であった（表 18）。

7 試験それぞれの BIVV001 曝露状況は、以下のとおりである。

完了した第 3 相試験：

- EFC16293 試験では、組み入れられた 159 名（18 歳以上 : 134 名、12 歳以上 17 歳以下 : 25 名）全員が BIVV001 を 1 回以上投与され、そのうち、115 名（72.3%）は 50 ED 以上であった。全体として、BIVV001 の投与期間の平均値（標準偏差［SD］）は 49.64（8.34）週間で、総 ED の平均値（SD）は 48.4（10.5）日であった（2.6.2.1 項及び 2.6.2.2 項）。

進行中の第 3 相試験（データカットオフ日の 2022 年 1 月 24 日時点）

- EFC16295 試験では、組み入れられた 67 名の小児被験者（6 歳未満 : 31 名、6 歳以上 12 歳未満 : 36 名）全員が BIVV001 を 1 回以上投与された。67 名のうち、23 名（34.3%）は 25 ED 以上であった。BIVV001 投与期間の平均値（SD）は全体で 19.13（14.42）週間（範囲：0.9～44.1 週間）で、BIVV001 の ED の平均値（SD）は 19.3（14.9）日であった（7.1.4.1 項）。
- LTS16294 試験：Arm A、Arm B 及び Arm C
  - Arm A： EFC16293 を終了した 114 名（18 歳上が 94 名、12 歳以上 17 歳以下が 20 名）が Arm A に組み入れられ、BIVV001 を 1 回以上投与された。114 名のうち中 24 名（21.1%）は 25 ED 以上であった。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 14.77（9.07）週間で、総 ED の平均値（SD）は 15.3（9.2）日であった（7.2.3.1 項）。
  - Arm B：新たに BIVV001 の定期補充療法を開始した 32 名の中国人被験者（18 歳以上：20 名、12 歳以上 17 歳以下：12 名）が LTS16294 試験に組み入れられ、BIVV001 を 1 回以上投与された。32 名のうち、20 名（62.5%）は 25 ED 以上であった。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 25.71（5.16）週間で、総 ED の平均値（SD）は 25.8（4.6）日であった（7.2.3.2 項）。
  - Arm C：Arm C に組み入れられた 4 名の成人男性被験者（18 歳以上）の BIVV001 の投与期間は 6.51～17.78 週間であった。また、総 ED は 7～19 日であった（7.2.3.3 項）。

完了した第 1/2a 相の 2 試験：

- 242HA101 試験 : 15 名の成人被験者が BIVV001 を単回 IV 投与された（25 IU/kg : 6 名、65 IU/kg : 9 名）（7.3.1 項）。
  242HA102 試験 : 24 名の成人被験者が組み入れられた（BIVV001 低用量［50 IU/kg］コホート：10 名、BIVV001 高用量［65 IU/kg］コホート：14 名）。全 24 名に予定された 4 回の BIVV001 週 1 回投与が行われた（7.4.1 項）。

完了した第 1 相試験：

- PKM17085 試験：13 名の成人被験者が BIVV001 50 IU/kg を単回 IV 投与された（2.5.6.1 項及び 7.5 項）。

進行中の第 1 相試験：

- PKM16978 試験：5 名の被験者が BIVV001 25 IU/kg を単回 IV 投与された（2.5.7.1 項及び 7.6 項）。

2.6.1 被験者の内訳

2.6.1.1 第 3 相 EFC16293 試験における被験者の内訳

合計 159 名が組み入れられた（Arm A：133 名、Arm B：26 名）。全ての被験者は BIV001 を 1 回以上投与された。Arm A の 133 名のうち、17 名は sequential PK サブグループに組み入れられた。13 名（Arm A の 12 名、及び Arm B の 1 名）は手術サブグループに含まれたが、Arm A の 2 名は BIVV001 の最終投与後に大手術を受けたため、大手術の評価対象とはしなかった。有効性に影響を与える可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱があった 5 名（Arm A の 4 名及び Arm B の 1 名）は、Per Protocol Set に含めなかった。なお、Arm A の 1 名については、試験実施が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による影響を受け（Week 39 の来院を完了しなかった）、治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.1]及び[Section 4.2]）。

合計 149 名（93.7%）は治験薬投与期間を完了し、10 名（6.3%）は早期に試験を中止した（表 4）。最も高頻度であった中止理由は、治験責任医師によって医療上必要と判断された併用禁止薬の使用、及び同意の撤回（それぞれ 3 名［1.9%］）であった。Arm A の 1 名は、CD4 リンパ球減少の有害事象により中止した（3.1.4.1 項）。試験中止理由のうち、「その他」は 1 名で、被験者の個人的な事情（海外転居）によるものであった。Treatment-emergent serious adverse event（TESAE）（遠隔転移を伴う膵癌）の 1 件が死に至った（3.1.2 項）。

被験者の内訳の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 4.1 及び[Figure 2]に示す。

表 4 - Disposition in Study EFC16293 – 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)

n (%)	Arm A	Arm B		
	Prophylaxis (N=133)	On-Demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
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)
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)

2.6.2 EFC16293 試験の曝露状況

本試験では、治療歴のある重症血友病 A 患者において、インヒビターの発生を含む BIVV001 の安全性を評価するための適切な曝露量が得られた。

2.6.2.1 BIVV001 の投与期間

本試験に組み入れられた 159 名全員が、BIVV001 を 1 回以上投与された。

全体として、154 名（96.9%）は 26 週間以上投与され、152 名（95.6%）は 39 週間以上投与され、98 名（61.6%）は 52 週間以上投与された。

BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は、全体で 49.64（8.34）週間、Arm A で 49.76（8.74）週間、Arm B の出血時補充療法で 26.13（1.21）週間で、Arm B の定期補充療法では 22.89（6.00）週間であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.6.1]及び[Appendix 16.2.5.1.1]）。

有害事象は、合計 151.5 人年にわたり調査された（表 19 ）。

2.6.2.2 BIVV001 の投与回数及び曝露日数

BIVV001 を 1 回以上投与された 159 名のうち、152 名（95.6%）は 25 ED 以上で、115 名（72.3%）は 50 ED 以上であった。

総 ED の平均値（SD）は、全体で 48.4（10.5）日、Arm A では 50.9（9.1）日、Arm B の出血時補充療法では 11.9（4.3）日で、Arm B の定期補充療法では 23.8（6.1）日であった。全体の総 ED の中央値は、53.0 日（範囲：2～63 日）であった。

定義上、1 ED には複数の投与が含まれる（1 ED は 1 回以上の BIVV001 投与が行われた 24 時間の期間と定義された）が、被験者ごとの総投与回数の平均値及び中央値は、各 Arm 及び全体の ED のそれぞれと同程度であった。被験者ごとの合計投与回数の平均値（SD）は、全体で 48.6（10.6）回、Arm A で 51.1（9.2）回、Arm B の出血時補充療法で 12.0（4.2）回で、Arm B の定期補充療法では 23.9（6.0）回であった。全体の被験者ごとの合計投与回数の中央値は 53.0 回（範囲：2～63 回）であった。（Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 4.6.1 及び[Table 9]）。

2.6.2.3 定期補充療法における投与量及び投与間隔

平均投与間隔（有効性評価期間中での全ての投与間隔の平均）の平均値（SD）は、BIVV001 定期補充療法を受けた被験者（Arm A 又は Arm B の定期補充療法）で 7.01（0.26）日であった。投与間隔の平均値は、Arm A と Arm B の定期補充療法パートで同程度であった。

BIVV001 の平均週間投与量の平均値（SD）は、BIVV001 定期補充療法（Arm A 又は Arm B の定期補充療法）を受けた被験者で 51.28（2.13）IU/kg であった。平均投与量についても、Arm A と Arm B の定期補充療法パートで同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 4.6.1 及び[Table 10]）。

2.6.2.4 BIVV001 定期補充療法の遵守状況

BIVV001 定期補充療法を受けた被験者では、平均投与遵守率（実投与回数に占める投与量［50 IU/kg］の 80%～125%であった投与回数の割合と定義）は、Arm A で 99.65%、Arm B で 99.86%であった。全体として、Arm A の全被験者、及び Arm B の全被験者での有効性評価期間中の投与遵守率は 80%以上で、投与遵守状況は良好と判断された。

平均投与間隔遵守率（総投与間隔回数に占める規定の投与間隔［7 日間］の 36 時間以内に行われた定期補充療法の投与回数と定義）は、Arm A で 97.42%、Arm B で 98.71%であった。全体として、Arm A の被験者の 99.2%、及び Arm B の被験者の 100.0%での有効性評価期間中の投与間隔遵守率は 80%以上で、投与間隔を遵守していたと判断された。

全体として、被験者の 96.9%（Arm A：98.5%、Arm B：88.5%）が投与及び投与間隔の両方を遵守していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.6.2]）。

2.7 第 3 相 EFC16293 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.1 人口統計学的特性

人口統計学的及びベースライン特性の要約を表 5 に示す。完全性のために、Arm B のデータは出血時補充療法期間と定期補充療法期間に分けて示すが、同一の被験者が出血時補充療法で治療を開始した後に、定期補充療法に切り替えたため、予想通りにこの 2 つの治療期間の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。

評価された 159 名のうち、134 名（84.3%）は成人（18 歳以上）で、25 名（15.7%）が青年であった。その内訳は、12～17 歳が 25 名（15.7%）、18～64 歳が 129 名（81.1%）、65 歳以上が 5 名（3.1%）であった。

全体として、159 名の年齢の平均値（SD）は 35.4（15.1）歳（範囲：12～72 歳）であった。女性が 1 名組み入れられた他は、全て男性の被験者であった。

本試験には欧州（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 つの地域が参加しており、被験者の半数は欧州で組み入れられた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.1]）。

表 5 - Summary of Demographic and Baseline Characteristics in Study EFC16293 - 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)

	Arm A	Arm B			
	Prophylaxis (N=133)	On-demand (N=26)	Prophylaxis (N=26)	Surgery Subgroup (N=13)	Overall (N=159)
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
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)

2.7.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は、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。

試験への参加時点で、全被験者で FVIII 活性が 1%未満、又は重症血友病を発症することが知られている遺伝子型であった。過去の最低 FVIII 活性が 1%以上であった 3 名では、スクリーニング時に重症血友病 A と合致する FVIII 活性と遺伝子型が確認された。

Arm A の被験者では、最初の定期補充療法を開始した年齢の中央値及び平均値（SD）は、1.0 歳及び 3.6（6.0）歳であった。試験参加前の出血時補充療法の ED が 150 日以上であった Arm B の 26 名のうち、25 名では最初の定期補充療法を開始した年齢が報告され（中央値が 3.0 歳、平均値［SD］が 10.8［15.1］歳）、これらの被験者が生後の早期に定期補充療法を受けていたことが示された。全ての被験者で試験前での FVIII 製剤への ED が 150 日以上であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.2]）。

被験者の大半（125 名［78.6%］）で FVIII に対するインヒビターの家族歴がなかった。FVIII の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、約半数の被験者が intron 22 の逆位（57 名［36.1%］）及びナンセンス突然変異（15 名［9.5%］）など、インヒビター発生の高リスクをもたらす遺伝子型を有していた。なお、同意の得られた被験者については、ヒト白血球抗原（HLA）の遺伝子型判定に関する情報を収集して、被験者の HLA 遺伝子型と FVIII に対するインヒビター（FVIII の中和抗体など）の発現との関連性について検討することとした。本試験では FVIII に対するインヒビターは認められず、HLA 遺伝子型判定に関する情報については、CSR の一部としては解析を行わなかった。

ベースラインの疾患特性に関する詳細（出血エピソードの回数など）、並びにデータの原表は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 4.4.2 に示す。

2.7.3　既往歴及び合併症

既往歴及び手術歴は、重症血友病 A の患者集団に典型的なものであり、関節の疾患と過去の血液製剤への曝露による血液感染症に関連したものであった。被験者に認められた既往歴又は手術歴のうち、よく見られた（被験者の 20%以上）器官別大分類（SOC）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。

既往歴又は手術歴でよく見られた（被験者の 10%以上）基本語（PT）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。

試験への参加時点で、20 名（12.6%）、19 名（11.9%）及び 57 名（35.8%）が、それぞれ HIV 陽性、B 型肝炎ウイルス（HBV）陽性及び HCV 陽性であった。

既往歴の詳細、及びデータの原表は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.4.3]に示す。

2.7.4　前治療及び併用薬／併用治療

2.7.4.1　前治療

被験者は、その生涯を通して種々の血友病治療薬に曝露されている。FVIII 製剤には血漿由来の FVIII、rFVIII 及びクリオプレシピテートがあり、それぞれ 107 名（69.9%）、114 名（74.5%）及び 41 名（26.8%）が使用していた。

本試験に組み入れられた 159 名のうち、134 名（84.3%）が試験参加以前に定期補充療法による治療を受けており、25 名（15.7%）は出血時補充療法により治療中であった。なお、Arm B の 1 名は試験前の定期補充療法を受けていたが、出血時補充療法 Arm に組み入れられ、治験実施計画書からの重要な逸脱として報告された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.2.1]）。本試験への参加以前に定期補充療法により治療中であった被験者のうち、128 名（95.5%）では 1 週間に 2 回以上の注射を受けていた。

ほとんどの被験者（129 名［81.6%］）は、試験参加前に 12 か月を超える安定した用法・用量での血友病治療を受けていた。

血友病治療以外で高頻度に使用されていた前治療薬は、paracetamol（26 名［16.4%］）及び celecoxib（21 名［13.2%］）であった。

前治療の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.5.1]に示す。

2.7.4.2　併用薬／併用治療

ほとんどの被験者（147 名［92.5%］）が本試験中に 1 剤以上の併用薬を投与された。高頻度に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。

合計で Arm A の 4 名が併用禁止薬（3 名が BIVV001 以外の FVIII 製剤、1 名が acetylsalicylic acid）を使用し、治験実施計画書からの逸脱として報告された。なお、BIVV001 以外の FVIII 製剤の使用は禁止され、生命を脅かす緊急時又は偶発的な使用であり、治験依頼者がその被験者の試験継続について承認した場合を除き、試験中止の対象とした。

1 名は、保管していた BIVV001 のバイアルに疑念があったため、医師の許可を得ずに BIVV001 の代わりに前治療の FVIII 療法（turoctocog alfa）を使用した。1 名は、外国の医療機関で重複骨折後の右脛骨接合術の前に負荷用量の octocog alfa の投与を受けた。1 名は、BIVV001 の投与期間が 34.6 週間で、Week 52／試験終了時の前に efmoroctocog alfa を使用した（理由は報告されていない）。

1 名が狭心症の悪化で併用禁止薬（acetylsalicylic acid［Aspirin］）を使用し、治験実施計画書からの重要な逸脱と判断されて試験を中止した。なお、被験者は試験中止後に efmoroctocog alfa と simoctocog alfa を使用し、いずれも併用薬として報告された。

別の 1 名が Week 52／試験終了時の 1 週間後に octocog alfa の使用を開始し、併用薬の使用として報告された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 4.5.2]）。

血友病関連疼痛に対する治療薬

115 名（72.3%）に血友病関連疼痛に対する治療薬が使用された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.4.12]）。

試験来院前 14 日間に血友病関連疼痛に対する治療薬を使用しなかった被験者の割合は、ベースライン（117 名［73.6%］）から Week 52（127 名［81.9%］）の間で増加した。また、試験来院前 14 日間のうち 8 日以上で血友病関連疼痛に対する治療薬を使用した被験者の割合は、ベースライン（20 名［12.6%］）から Week 52（14 名［9.0%］）の間で減少した。

血友病関連疼痛に対する治療薬を使用した日数の来院時ごとの要約は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.4.13]に示す。

3　第 3 相 EFC16293 試験で認められた有害事象

BIVV001 の忍容性は良好であり、認められた TEAE は、重症血友病 A の成人及び青年の患者集団で想定されているものと同様であった。FVIII に対するインヒビターは認められず、また重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー及び血管血栓性事象に関する報告もなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.1]）。

以降の 3.1 項及びサブセクションでは、第 3 相 EFC16293 試験で BIVV001 に曝露した重症血友病 A の被験者に発現した TEAE について記述する。投与 Arm は 2.5.1.1 項に記載した。

部分集団（年齢、BMI、人種、HIV への感染状況、及び HCV への感染状況）ごとの TEAE は 6.1 項に示し、地域別の TEAE は 6.2 項に示す。

3.1　有害事象の解析

安全性解析対象集団の 159 名のうち、123 名（77.4%）に合計 394 件の TEAE が発現した。Arm A、Arm B の出血時補充療法、及び Arm B の定期補充療法では、それぞれ 108 名（81.2%）に 358 件、12 名（46.2%）に 22 件、及び 8 名（30.8%）に 11 件の TEAE が発現した。手術サブグループでは、1 名（7.7%）に 3 件の TEAE が発現した。全体では 15 名（9.4%）に少なくとも 1 件の TESAE が発現した。1 名（0.6%）に死亡に至った TEAE（遠隔転移を伴う膵癌）が発現し（3.1.2 項）、2 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（表 6）。

表 6 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse Events in Study EFC16293 - Safety Analysis Set

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

n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Surgery subgroup[a] (N=13)	Overall (N=159)

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

3.1.1 比較的よく見られる有害事象

3.1.1.1 器官別大分類及び基本語別の有害事象の発現割合

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

- 「筋骨格系および結合組織障害」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、関節痛（26 名［16.4%］）、背部痛（9 名［5.7%］）、血友病性関節症（6 名［3.8%］）、四肢痛（5 名［3.1%］）、頚部痛及び筋肉痛（各 4 名［2.5%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 2 名以下に発現した。
- 「神経系障害」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、頭痛（32 名［20.1%］）であった。浮動性めまいは 3 名（1.9%）に発現した。その他の全ての事象は、それぞれ 1 名に発現した。
- 「傷害、中毒および処置合併症」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、転倒（10 名［6.3%］）、挫傷（6 名［3.8%］）、関節損傷（5 名［3.1%］）、四肢損傷（4 名［2.5%］）及び靭帯捻挫（3 名［1.9%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 2 名以下に発現した。
- 「感染症および寄生虫症」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、COVID-19（7 名［4.4%］）、上咽頭炎（6 名［3.8%］）及び上気道感染（3 名［1.9%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 2 名以下に発現した。
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、疲労（7 名［4.4%］）、インフルエンザ様疾患（4 名［2.5%］）及びワクチン接種部位疼痛（3 名［1.9%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 2 名以下に発現した。

- 「胃腸障害」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、歯痛（5 名［3.1%］）、胃食道逆流性疾患（4 名［2.5%］）及び腹痛（3 名［1.9%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 2 名以下に発現した。
- 「臨床検査」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、凝固第 VIII 因子量増加（3 名［1.9%］）、血中ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 2 名［1.3%］）であった。その他の全ての事象は、それぞれ 1 名に発現した。

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

3.1.1.2　重症度別の有害事象

ほとんどの TEAE は、治験責任医師によって重症度が軽度と評価された。安全性解析対象集団の 159 名のうち、77 名（48.4%）には最も重い重症度が中等度及び重度の TEAE がなく、1 件以上の軽度の TEAE が発現し、39 名（24.5%）には重度の TEAE がなく、1 件以上の中等度の TEAE が発現した。また、7 名（4.4%）は 1 件以上の重度の TEAE が発現した。重度と判断された TEAE は各 1 名（0.6%）に発現し、その内訳は狭心症、CD4 リンパ球減少、遠隔転移を伴う膵癌、運動性低下、片頭痛、てんかん重積状態及び医療機器破損であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]及び[Appendix 16.2.7.12](AE)）。

重症度が重度と評価された 8 件の TEAE のうち、6 件（CD4 リンパ球減少、狭心症、運動性低下、遠隔転移を伴う膵癌、てんかん重積状態及び医療機器破損）は、治験責任医師によって SAE としても報告された。SAE の詳細は 3.1.3 項に示し、全ての SAE の叙述は Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.3] に示す。重症度が重度と評価された 8 件の TEAE のうちの 1 件（CD4 リンパ球減少）は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断され、BIVV001 の投与を中止した。

TEAE を安全性解析対象集団の全体及び試験 Arm ごとに SOC、PT 及び重症度別に要約し、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.12] (AE) に示す。

3.1.1.3　治験薬との因果関係別の有害事象

TEAE の大半は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定された。8 名（5.0%）に発現した合計 18 件は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された。因果関係が否定できないと判断された TEAE（PT）は、凝固第 VIII 因子量増加（3 名［1.9%］）、頭痛（2 名［1.3%］）、CD4 リンパ球減少、尿中蛋白陽性、注射部位皮膚炎、倦怠感及び不快気分（各 1 名［0.6%］）であった。因果関係が否定できないと判断された TEAE のうち、CD4 リンパ球減少の 1 件は、治験責任医師によって重篤と評価され、BIVV001 の投与を中止した（3.1.4.1 項）。

因果関係が否定できないと判断された凝固第 VIII 因子量増加が発現した 3 名のうち、2 名では報告された事象名で発色合成基質法について言及されていた。なお、BIVV001 の力価測定の主要な測定法は凝固一段法であり、発色合成基質法では凝固一段法に比べて FVIII 活性が約 2.5 倍高くなると予想される。

CD4 リンパ球減少は、[redacted]歴がある 6[redacted] 歳の男性に発現し、治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された。尿中蛋白陽性、倦怠感及び不快気分が、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された根拠は、それぞれ「the complications are getting worse」、「started after trial」及び「the event occurred during the patient's infusion」であった。

TEAE について、安全性解析対象集団の全体及び試験 Arm ごとに SOC、PT 及び治験薬投与との因果関係別に要約し、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.11](AE)に示す。

3.1.1.4 大手術／リハビリテーション期間中に発現した有害事象

手術／リハビリテーション期間は、手術のために投与した BIVV001 の初回投与（術前の負荷投与）から術後治療／リハビリテーションの最終日以降に投与された最初の定期補充療法の 1 分前までと定義した。

大手術／リハビリテーション期間中に 1 名に 3 件の TEAE が発現し、その内訳は注入部位発疹（報告された事象名：「skin rash after infusion-needle removal」）、歯牙破折及び滑膜障害であった。いずれも治験責任医師によって非重篤、軽度と評価され、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなく、いずれの事象も回復と報告された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]）。

全体として、大手術／リハビリテーション期間中に安全性に関する特有の所見はなかった。

大手術又は小手術／リハビリテーション期間中に認められた TEAE の一覧を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.23](AE)に示す。

3.1.1.5 COVID-19 に関連した可能性のある有害事象

COVID-19 に関連した可能性のある TEAE について、MedDRA SMQ の「COVID-19」（狭域）を用いた TEAE データの検索で特定した。全体として、12 名（7.5%）に COVID-19 に関連した 12 件の TEAE が特定され、その内訳は COVID-19（7 名［4.4%］）、無症候性 COVID-19 及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 2 名［1.3%］）及び COVID-19 肺炎（1 名［0.6%］）であった。COVID-19 肺炎は、治験責任医師によって重篤、中等度と評価され、BIVV001 との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 5.2.2 及び[Appendix 16.2.7.20] (AE)）。

3.1.1.6 Efanesoctocog alfa と関連性のある有害事象

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

被験者全体で発現割合が 3%を超えた PT は 12 事象であった。特有の TEAESI は認められなかった。その後の因果関係の評価により、頭痛、関節痛及び背部痛の 3 事象が ADR として特定された（表 7）。

EFC16293 試験では、合計 57 名（35.8%）に 1 件以上の ADR が発現した。全ての ADR は治験責任医師によって非重篤と評価され、BIVV001 の投与中止に至った ADR は認められなかった。

表 7 - Adverse Drug Reactions in Study EFC16293

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

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

その他の 9 事象については、BIVV001 との因果関係を裏付ける十分なデータが得られなかった。

- 転倒：10 名に 11 件報告された。これら 10 名のうち、9 名では再投与後の再発は認められなかった（再投与後に再発が認められた 1 名は、自転車の転倒によるものであった）。また、9 名では別の潜在的な原因（筋骨格疾患の病歴など）が特定された。なお、以前の薬物乱用に関する評価により、BIVV001 に薬物乱用の傾向は認められていない。
- COVID-19 : 7 名に 7 件報告された。7 名ともに再投与後の再発は認められなかった。COVID-19 の原因は SARS-Cov-2 ウイルスである(44)。これら 7 名並びに BIVV001 の完了した臨床試験及び進行中の臨床試験では、感染症に対する感受性の増加を示唆するような有害事象の発現パターンは認められなかった。
- 疲労：7 名に 8 件報告された。これら 7 名のうち、5 名が事象発現前に COVID-19 ワクチン接種を受けていた。6 名で再投与後の再発は認められなかった（再投与後に事象が発現した 1 名は、最初の事象発現の 1 日前に COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受け、2 回目の事象発現の同日に 2 回目の接種を受けた）。

- 挫傷：6名に7件報告された。6名ともに再投与後の再発は認められなかった。得られているデータからBIVV001の有効性が裏付けられているとおり、重症血友病Aが潜在的な原因となり得る（Module 2.7.3 [6項]）。
- 血友病性関節症：6名に6件報告された。6名ともに再投与後の再発は認められなかった。得られているデータからBIVV001の有効性が裏付けられているとおり、基礎疾患としての血友病性関節症及び重症血友病、又はその一方が潜在的な原因となり得る（Module 2.7.3 [6項]）。
- 上咽頭炎：6名に7件報告された。これら6名のうち、5名では再投与後の再発は認められなかった。5名について報告された事象名は「cold」又は「common cold」で、感染症が原因であることが裏付けられた。これら6名並びにBIVV001の完了した臨床試験、及び進行中の臨床試験では、感染症に対する感受性の増加を示唆するようなTEAEの発現パターンは認められなかった。
- 関節損傷：5名に5件報告された。5名ともに再投与後の再発は認められなかった。2名について報告された事象名は、いずれも外傷に関するもので一貫性があり、「knee trauma」及び「right knee bumped on doorframe」であった。
- 四肢痛：5名に7件報告された。これら5名のうち、4名では再投与後の再発は認められなかった。全体として、報告された事象名に一貫性はなく、「arm pain」、「right heel pain」、「pain left hand」、「left lateral thigh pain」及び「right hand pain」であった。
- 歯痛：5名に5件報告された。5名ともに再投与後の再発は認められなかった。1名には、この事象が認められた時点で持続していた歯の感染症に伴って治験薬投与前の有害事象である歯痛も発現していた。

3.1.2 死亡

死亡はArm Bの1名で報告された。被験者（[redacted]）には[redacted]の病歴があり、Day 173にTESAEとして報告された遠隔転移を伴う膵癌により、Day 217に死亡した。治験責任医師により、BIVV001との因果関係は否定された（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.1]）。

この死亡についての叙述をModule 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.2]に示す。

3.1.3 重篤な有害事象

安全性解析対象の159名のうち、15名（9.4%）に合計18件のTESAEが発現した（表8）。Arm A及びArm Bでは、それぞれ13名（9.8%）に16件、及び2名（7.7%）に2件のTESAEが認められた。血友病性関節症が2名（1.3%）に発現し、その他のTESAEは、全て各1名（0.6%）に発現した。ほとんどのTESAEは、治験責任医師によって軽度又は中等度と評価され、BIVV001との因果関係は否定された。[redacted]の病歴のある被験者に発現したTESAEのCD4リンパ球減少は、治験責任医師によってBIVV001との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の投与を中止した（3.1.4.1項）。別の

TESAE である脛骨・腓骨複合骨折では、当該事象の処置のために他の FVIII 製剤（併用禁止薬）が併用され、治験薬の投与を中止した。TESAE である 1 件の遠隔転移を伴う膵癌の転帰は死亡であった（3.1.2 項）。

TESAE が発現した被験者の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.3]に示し、TESAE が発現した被験者の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.24] (AE)に示す。

表 8 - Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in Study EFC16293 - Safety Analysis Set

	Arm A	Arm B		
System organ class Preferred Term, n (%)	**Prophylaxis (N=133)**	**On-demand (N=26)**	**Prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Total number of TESAEs	16	2	0	18
Participants with at least one TESAE	13 (9.8)	2 (7.7)	0	15 (9.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	1 (3.8)	0	2 (1.3)
基底細胞癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
遠隔転移を伴う膵癌	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
神経系障害	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
肘部管症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
てんかん重積状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
尺骨神経管症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
心臓障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
狭心症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	0	0	4 (2.5)
関節障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血友病性関節症	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
運動性低下	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
脛骨・腓骨複合骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外傷性出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外科および内科処置	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
中心静脈カテーテル除去	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
製品の問題	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
医療機器破損	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)

3: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
4: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
5: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the overall group.
6: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; SAE = serious adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD 2022 JPN/REPORT/PGM/m274 ae bysocpt teae sae 16293 t j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_bysocpt_teae_sae_16293_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

3.1.4 他の重要な有害事象

3.1.4.1 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、2 名（1.3%）に 2 件認められた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.3]）。

[redacted]の病歴を有する 1 名（被験者[redacted]）では、Day 92 に TESAE である CD4 リンパ球減少が発現した。治験責任医師により、重症度は重度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定できないと判断された。処置は行われず、治験薬の投与中止後も回復しなかった（3.1.3 項）。

他の 1 名（被験者[redacted]）では、Day 14 に TESAE である脛骨・腓骨複合骨折が発現した。治験責任医師により、重症度は中等度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。本事象は Day 18 に回復した。当該事象の処置のために他の FVIII 製剤（併用禁止薬）が併用され、治験薬の投与を中止した（3.1.3 項）。

治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.4] に示す。

3.1.5 特に注目すべき有害事象

3.1.5.1 妊娠

本試験期間中、各試験 Arm で 1 名の男性被験者の女性パートナーに合計 2 件の妊娠が認められた。Arm A に組み入れられた 1 名（被験者[redacted]）の女性パートナーの妊娠が Day 77 に報告された。Day 341 に女性パートナーが健康な新生児を満期分娩した。分娩中の合併症はなく、先天異常及び先天性欠損症もなかった。Arm B に組み入れられた 1 名（被験者[redacted]）の女性パートナーの妊娠が Day 208 に報告され、報告時点で妊娠中であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.4.1]）。

男性被験者の女性パートナーの妊娠の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.5]に示す。

3.1.5.2 症候性の過量投与

試験期間中に症候性の過量投与は認められなかった。なお、無症候性の過量投与は 5.3 項に示す。

3.1.5.3 特に注目すべき特有の有害事象

血友病 A 又はその治療に関連するもの、及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（医学的に重要な有害事象）に従って特有の AESI について、予め治験実施計画書に規定した。これらの特有の AESI は、FVIII に対するインヒビターの発生、Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー（CTCAE Version 5.0 に基づく）、並びに塞栓性及び血栓性事象（注射部位の血栓性静脈炎を除く）とした（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.5]）。

3.1.5.3.1 FVIII に対するインヒビターの発生

FVIII に対するインヒビターの発生は 2.4.2.3 項で定義した。

本試験期間中に FVIII に対するインヒビターは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.5.1]及び[Appendix 16.2.7.1] (Other safety)）。

Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いたインヒビター検査結果の詳細は、4.4.1 項に示す。

3.1.5.3.2 アレルギー反応又はアナフィラキシー

本試験期間中に BIVV001 の投与に関連した Grade 3 以上のアレルギー反応及びアナフィラキシーは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.5.2]及び[Appendix 16.2.7.17] (AE)）。

報告された AESI に加えて、全ての TEAE について再検討し、アレルギー反応に相当する可能性のある事象を特定した。6 名の被験者で特定された 9 件の TEAE を以下に示す。

- 被験者 [redacted]：発疹（報告された事象名：「skin rash due to morphine intravenous」）及び注射部位発疹（報告された事象名：「skin rash after infusion-needle removal」）
- 被験者 [redacted]：注射部位皮膚炎（報告された事象名：「contact dermatitis at injection site」、2 件）及び丘疹状蕁麻疹（報告された事象名：「papular urticaria bilateral lower extremities」）
- 被験者 [redacted]：医療機器使用部位発疹（報告された事象名：「skin disorder [rash] related to the procedure wearing actigraph」）
- 被験者 [redacted]：アレルギー性皮膚炎（報告された事象名：「allergic skin reaction with no more info」）
- 被験者 [redacted]：発疹（報告された事象名：「wrist rash」）
- 被験者 [redacted]：血管浮腫（報告された事象名：「allergic reaction resulting in upper lip angioedema」）

9 件の TEAE のうち、4 件は治験薬以外の原因（アクティグラフ機器、モルヒネ及び接触性皮膚炎［2 件］）が特定された。他の 5 件は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係は否定され、BIVV001 についての処置なく回復した。これら 5 件のうち、4 件については再発が認められなかったが、被験者 [redacted] に認められたアレルギー性皮膚炎については、その消失後に湿疹が発現した。

有害事象の一覧表を Module 5.3.5.2 EFC16293 [Appendix 16.2.7.22] (AE)に示す。

3.1.5.3.3 塞栓性及び血栓性事象

本試験期間中に塞栓性及び血栓性事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.5.3]及び[Appendix 16.2.7.19] (AE)）。

治験責任医師による AESI の区分にかかわらず、予め規定した MedDRA SMQ を用いた有害事象データの検索に基づく塞栓性及び血栓性事象は 3.1.5.3.4 項に示す。

3.1.5.3.4 塞栓性及び血栓性事象（SMQ の検索により特定された事象）

治験責任医師によって AESI として報告された事象（3.1.5.3.3 項）に加え、「塞栓および血栓」の SMQ を用いた有害事象データの検索によって塞栓性及び血栓性事象を評価した。2.5.1.3.4 項で規定したとおり、検索結果を確認した（2.5.1.3.4 項）。

この検索によって特定された塞栓性及び血栓性事象はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2.6]及び Appendix 16.2.7.19 (AE)）。

3.2 個々の有害事象の叙述

死亡、TESAE、治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE、及び AESI が発現した被験者の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3]の各項に、叙述が作成された被験者の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.1]に示す。

4　第 3 相 EFC16293 試験における臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は、血液学的検査（白血球数、赤血球及び血小板関連の項目）、血液生化学検査（肝機能、腎機能、電解質及びその他の項目）及び VWF パネル検査（VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原）について行った。

血液学的検査の結果を 4.1 項に、血液生化学検査の結果を 4.2 項に、VWF パネル検査の結果を 4.3 項に示す。また、VWF に対する中和抗体は 4.4.1 項に、ADA は 4.4.2 項に示す。

臨床検査値の基準範囲の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.1]に示す。

4.1　血液学的検査

4.1.1　検査値の推移

血液学的検査のいずれの検査項目においても、実測値の平均値、及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.1.1]及び[Appendix 16.2.8.2]）。

4.1.2　ベースラインからの変化

全体として、血液学的検査のデータのベースラインからのシフトには、臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

全体として、少数の被験者では、ベースライン後に基準範囲下限（LLN）より低値、又は基準範囲上限（ULN）より高値へのシフトが認められた。好塩基球及び好酸球は高値へのシフトのみが認められた（好塩基球：全体で 5 名［3.2%］、好酸球：全体で 2 名［1.3%］）が、それ以外の全ての血液学的検査項目では、低値へのシフトの方が高値へのシフトよりも高頻度に見られた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.1.2]及び[Appendix 16.2.8.4]）。

よく見られた（データが得られた被験者の 10%超）低値へのシフトは、好中球（24 名［15.7%］）、赤血球（21 名［14.4%］）、白血球数（21 名［14.1%］）及びヘマトクリット（21 名［13.9%］）であった。その他の全項目で、低値へのシフトが認められた被験者は 9 名以下であった。

血液学的検査項目について、ベースライン後の最小値及び最大値を低値、基準範囲内及び高値のカテゴリーに分け、ベースラインからのシフトを Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.3]に示す。

4.1.3　臨床的に重要と考えられる異常値

全般的に、血液学的検査項目における potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、単発（単一の測定値で認められた）及び一過性（Week 52 の試験終了時／中止時より前に基準範囲内に回復）、又はその一方であった。試験期間中に同じ検査項目で繰り返して PCSA が認められた被験者では、同様の PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められていた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.1.3]）。

18 歳以上の成人に最もよく見られた（データが得られた被験者の 10%超）PCSA は、好塩基球（0.1 × 10^9/L 超、20 名［14.9%］）であった（表 9）。この PCSA が認められた 20 名のうち、6 名に BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で同様の異常値が見られ、6 名では単発の異常値で、3 名では複数の異常値が見られたが一過性で、Week 52 の試験終了時／中止時より前に基準範囲内に復した。他の 5 名では、PCSA は試験終了時／中止時にも見られた。その他の PCSA が認められた被験者は、12 名以下であった。

12～17 歳の青年の被験者に最もよく見られた（データが得られた被験者の 10%超）PCSA は、白血球数（4.5 × 10^9/L 未満、11 名［44.0%］）であった。この PCSA が認められた 11 名のうち、9 名に BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で同様の PCSA が見られ、1 名には Week 13 での単発の PCSA が見られたが、Week 39 には基準範囲内に復した。1 名では Week 26 に PCSA がみられ、Week 52 の試験終了時／中止時まで持続していた。その他の PCSA が認められた被験者は、3 名以下であった。

血液学的検査での PCSA の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.6]に示す。

表 9 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Study EFC16293: Hematology - Safety Analysis Set

			Arm A	**Arm B**	
			Prophylaxis (N=133)	**On-demand ->Prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Lab parameter	**Age (yrs)**	**PCSA criteria**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**
White Blood Cells	≥18	≥16 x 10^9/L	0/108	0/26	0/134
		<3.0 x 10^9/L (non-African American); <2.0 x 10^9/L (African American)	1/108 (0.9)	0/26	1/134 (0.7)
	12-17	>13.5 x 10^9/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		<4.5 x 10^9/L	11/25 (44.0)	0/0 (NC)	11/25 (44.0)
Neutrophils	≥18	<1.5 x 10^9/L (non-African American); <1.0 x 10^9/L (African American)	2/108 (1.9)	0/26	2/134 (1.5)
	12-17	>1 ULN	0/25	0/0 (NC)	0/25
		<1.2 x 10^9/L	2/25 (8.0)	0/0 (NC)	2/25 (8.0)
Lymphocytes	≥18	>4.0 x 10^9/L	0/108	0/26	0/134
	12-17	>6.0 x 10^9/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		<0.6 x 10^9/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
Monocytes	≥18	>0.7 x 10^9/L	10/108 (9.3)	2/26 (7.7)	12/134 (9.0)
Eosinophils	≥12	>0.5 x 10^9/L or >ULN (if ULN ≥0.5 x 10^9/L)	7/133 (5.3)	1/26 (3.8)	8/159 (5.0)
Basophils	≥18	>0.1 x 10^9/L	17/108 (15.7)	3/26 (11.5)	20/134 (14.9)
Hemoglobin (Hgb)	≥18	≥185 g/L (male) or ≥165 g/L (female)	0/108	0/26	0/134
		≤115 g/L (male) or ≤95 g/L (female)	0/108	4/26 (15.4)	4/134 (3.0)
		Decrease from baseline ≥20 g/L	3/108 (2.8)	4/26 (15.4)	7/134 (5.2)
	12-17	<100 g/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		Decrease from baseline ≥20 g/L	0/25	0/0 (NC)	0/25

Lab parameter	Age (yrs)	PCSA criteria	Arm A Prophylaxis (N=133) n/m eval (%)	Arm B On-demand ->Prophylaxis (N=26) n/m eval (%)	Overall (N=159) n/m eval (%)
Hematocrit (HCT)	≥18	≥0.55 v/v (male) or ≥0.50 v/v (female)	0/108	1/26 (3.8)	1/134 (0.7)
		≤0.37 v/v (male) or ≤0.32 v/v (female)	7/108 (6.5)	2/26 (7.7)	9/134 (6.7)
	12-17	>0.47 v/v	2/25 (8.0)	0/0 (NC)	2/25 (8.0)
		<0.32 v/v	0/25	0/0 (NC)	0/25
Platelet count	≥18	≥700 x 10^9/L	0/107	0/25	0/132
		<100 x 10^9/L	1/107 (0.9)	1/25 (4.0)	2/132 (1.5)
	12-17	≥700 x 10^9/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		<100 x 10^9/L	0/25	0/0 (NC)	0/25

Note: 1: Percentages are based on the number of participants with at least one post-baseline value. Numerators are the number of participants meeting the PCSA criteria at post baseline regardless of the values at baseline.
2: Values from unscheduled visits are included in this table.
3: Participants whose post-baseline value meets PCSA but have no baseline value are included in the numerator
4: Laboratory parameters evaluated during a major surgical/rehabilitation period are excluded.
5: All local and central measurements are taken into account. Only central laboratory assessments are taken into account for baseline values.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/lb_pcsa_hema_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lb_pcsa_hema_t_i.rtf (05MAY2022 23:02)

4.1.4 個々の臨床的に重要な異常

[redacted]の病歴を有するArm Aの1名（被験者[redacted]）にTESAEであるCD4リンパ球減少が発現し、BIVV001の投与を中止した（3.1.3項）。この被験者の血液学的検査項目ではPCSAは見られず、血液学的検査項目の異常値に関連したその他のTESAEは認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.1.4]）。

4.2 血液生化学検査

4.2.1 検査値の推移

血液生化学検査のいずれの検査項目においても、実測値の平均値、及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.2.1]及び[Appendix 16.2.8.7]）。

4.2.2 ベースラインからの変化

全体として、血液生化学検査のデータのベースラインからのシフトには臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

よく見られた（データが得られた被験者の5%超）シフトは、グルコース（60名［49.6%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（14名［9.1%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（13名［9.0%］）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）（12名［8.1%］）での高値へのシフトであった。なお、本試験ではグルコースの測定前の絶食は必須ではなかった。また、

安全性解析対象の 159 名のうち、57 名がベースラインで HCV 感染症の病歴を有していた。その他の高値又は低値へのシフトが認められた被験者は、7 名以下であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.2.2]）。

血液生化学検査項目について、ベースライン後の最小値及び最大値を低値、基準範囲内及び高値のカテゴリーに分け、ベースラインからのシフトを Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.8]に示す。

4.2.3 臨床的に重要と考えられる異常値

よく見られた（データが得られた被験者の 5%超）PCSA は、尿素窒素（BUN）（6.4 mmol/L 以上、12～17 歳の 8 名［32.0%］）、グルコース（7 mmol/L 以上［空腹時］又は 11.1 mmol/L 以上［食後］、12～17 歳の 4 名［16%］）、グルコース（7 mmol/L 以上［空腹時］又は 11.1 mmol/L 以上［食後］、18 歳以上の 20 名［14.9%］）、ビリルビン（ULN の 1.3 倍超、12～17 歳の 2 名［8.0%］）及びグルコース（3.9 mmol/L 以下、18 歳以上の 8 名［6.0%］）であった。その他の PCSA が認められた被験者は、2 名以下であった（表 10）。

BUN の PCSA（6.4 mmol/L 以上）が認められた 8 名（12～17 歳）のうち、クレアチニンが異常値であった被験者はいなかった。2 名には BIVV001 投与前のスクリーニング又はベースラインで PCSA が認められ、4 名に認められた PCSA は単発の測定値であった。他の 2 名では、PCSA は Week 52／試験終了時まで持続していた。

グルコース増加の PCSA が認められた 24 名のうち、20 名には BIVV001 投与前に異常値（増加及び PCSA の基準、又はその一方に合致）が認められ、他の 4 名に認められた PCSA は、単発又は一過性の測定値であった。なお、本試験ではグルコースの測定前の絶食を必要としなかったが、保守的な方法として、全てのグルコースの測定値に空腹時での PCSA の基準を適用した。

ビリルビンの PCSA（ULN の 1.3 倍超）が認められた 2 名（12～17 歳）は、いずれも BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で PCSA の基準に合致した異常値が認められ、ALT、AST 及び GGT には PCSA の基準に合致した異常値はなかった。

2 名（1.3%）に ALT の PCSA（ULN の 3 倍超）が認められ、1 名に AST の PCSA（ULN の 3 倍超）が認められた。ALT の PCSA が認められた 2 名はいずれも HCV 感染の病歴があり、1 名は脂肪肝も有していた。AST の PCSA（228 IU/L）が認められた 1 名では、Week 4 の測定値のみが高値であり、ALT の増加（61 IU/L）及び総ビリルビンの増加（22.23 µmol/L）も認められた。Week 13 では基準範囲内に復し、本試験のその後の期間中は基準範囲内を維持していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.2.3]）。

血液生化学検査での PCSA の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.11]に示す。

表 10 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Study EFC16293: Clinical Chemistry - Safety Analysis Set

			Arm A	Arm B	
			Prophylaxis (N=133)	On-demand-> Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Lab parameter	**Age (yrs)**	**PCSA criteria**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**
Alanine aminotransferase (ALT)	≥12	>3 x ULN	1/133 (0.8)	1/26 (3.8)	2/159 (1.3)
Aspartate aminotransferase (AST)	≥12	>3 x ULN	1/133 (0.8)	0/26	1/159 (0.6)
Alkaline phosphatase (ALP)	≥12	>1.5 x ULN	1/133 (0.8)	1/26 (3.8)	2/159 (1.3)
Bilirubin	≥18	>1.5 x ULN	2/108 (1.9)	0/26	2/134 (1.5)
	12-17	>1.3 x ULN	2/25 (8.0)	0/0 (NC)	2/25 (8.0)
Blood urea nitrogen (BUN)	≥18	≥17 mmol/L	0/108	0/26	0/134
	12-17	≥6.4 mmol/L	8/25 (32.0)	0/0 (NC)	8/25 (32.0)
Creatinine	≥18	≥150 umol/L	0/108	0/26	0/134
		≥30% change from baseline	2/108 (1.9)	0/26	2/134 (1.5)
	12-17	≥132 umol/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
Glucose	≥18	≥7 mmol/L (fasted) or ≥11.1 mmol/L (unfasted)	18/108 (16.7)	2/26 (7.7)	20/134 (14.9)
		≤3.9 mmol/L and <LLN	7/108 (6.5)	1/26 (3.8)	8/134 (6.0)
	12-17	≥7 mmol/L (fasted) or ≥10.0 mmol/L (unfasted)	4/25 (16.0)	0/0 (NC)	4/25 (16.0)
		<2.7 mmol/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
Potassium	≥18	≥5.5 mmol/L	0/108	0/26	0/134
		<3.0 mmol/L	0/108	0/26	0/134
	12-17	≥5.5 mmol/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		≤3.5 mmol/L	1/25 (4.0)	0/0 (NC)	1/25 (4.0)
Sodium	≥18	≥160 mmol/L	0/108	0/26	0/134
		≤129 mmol/L	0/108	0/26	0/134
	12-17	≥150 mmol/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
		≤129 mmol/L	0/25	0/0 (NC)	0/25
Chloride	≥12	>115 mmol/L	0/133	0/26	0/159
		<80 mmol/L	0/133	0/26	0/159
Alanine aminotransferase (ALT) and Bilirubin[a]	≥12	ALT>3 x ULN and Bilirubin>2 x ULN	0/133	0/26	0/159

Note: 1: Percentages are based on the number of participants with at least one post-baseline value. Numerators are the number of participants meeting the PCSA criteria at post baseline regardless of the values at baseline.
2: Values from unscheduled visits are included in this table.
3: Participants whose post-baseline value meets PCSA but have no baseline value are included in the numerator
4: Laboratory parameters evaluated during a major surgical/rehabilitation period are excluded.
5: All local and central measurements are taken into account. Only central laboratory assessments are taken into account for baseline values.
[a]The values that meets the PCSA criteria of alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin from the same participants are counted within safety period, whatever the interval between measurement.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/lb_pcsa_chem.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lb_pcsa_chem_t_i.rtf (05MAY2022 23:02)

4.2.4 個々の臨床的に重要な異常

Arm A の 1[redacted]歳の男性被験者（[redacted]）に単一遺伝子性糖尿病（報告された事象名：「new onset maturity onset of diabetes mellitus of young type 7」）及び血中ブドウ糖増加（報告された事象名：「hospitalization [elevated glucose due to new onset diabetes mellitus]」）の TEAE が発現した。単一遺伝子性糖尿病の TEAE は、Day 1 に報告された。TESAE である血中ブドウ糖増加により、Day 5 に入院となり、インスリン投与を開始した。この被験者には既往歴はなかった。グルコースの高値はスクリーニング（22.0 mmol/L）とベースライン（27.6 mmol/L）に認められ、その後はベースラインから Week 52（8.4 mmol/L）の間で減少したが、PCSA の基準に合致した。これら 2 件の TEAE は、治験責任医師により BIVV001 との因果関係が否定され、同じ用量で BIVV001 の投与が継続された。これら 2 件の事象の転帰は、未回復であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.2.4]）。この被験者についての叙述は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 8.3.3.3]に示す。

TESAE として報告されたその他の血液生化学検査項目はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.24] (AE)）。

4.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査

4.3.1 検査値の推移

VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原のいずれにおいても、実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.3.1]及び[Appendix 16.2.8.12]）。

4.3.2 ベースラインからの変化

VWF リストセチンコファクター活性では、ベースライン（正常、高値、不明）からベースライン後に基準範囲と比較した低値へのシフトが 27 名（17.9%）に認められ、VWF 抗原では 4 名（2.6%）に認められた。VWF リストセチンコファクター活性がベースラインから低値にシフトした 27 名のうち、5 名ではベースラインが低値であった。他の 22 名のうち、12 名では単発及び一過性の低値へのシフト、又はその一方で、5 名では Week 52／試験終了時の 1 回の値のみで他にデータが得られず、またほとんどの被験者では 40%超（LLN：50%）の低値で、ベースラインに比べて比較的小さな変化（ベースライン値が 50%～70%に対して 41%～50%）であった。VWF 抗原がベースラインから低値にシフトした 4 名ともに、単発及び一過性の低値であり、Week 52／試験終了時には基準範囲内に復していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.3.2]及び[Appendix 16.2.8.14]）。

凝固系検査項目について、ベースライン後の最小値及び最大値を低値、基準範囲内及び高値のカテゴリーに分け、ベースラインからのシフトを Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.13]に示す。

4.3.3 臨床的に重要と考えられる異常値

全体として、VWF リストセチンコファクター活性の PCSA は 35 名（22.0%）に認められ、VWF 抗原では 6 名（3.8%）に認められた。VWF リストセチンコファクター活性の PCSA が認められた 35 名のうち、13 名では BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で PCSA が認められ、他の 22 名のうち、12 名では単発及び一過性、又はその一方の PCSA で、5 名では Week 52／試験終了時の 1 回の値のみで他にデータが得られず、また、ほとんどの被験者では 40%超（LLN：50%）の低値で、ベースラインに比べて比較的小さな変化（ベースライン値が 50%～70%に対して 41%～50%）であった。VWF 抗原での PCSA が認められた 6 名のうち、2 名では BIVV001 投与前のベースラインで PCSA が認められた。他の 4 名ともに単発及び一過性、又はその一方の低値で、Week 52／試験終了時には基準範囲内に復していた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.3.3]及び[Appendix 16.2.8.15]）。

3 名では VWF 活性が試験期間中を通して 20%未満（対応する VWF 抗原量は 1 名が 5%超で、他の 2 名は 30%～40%）であった。3 名ともに低値は単発及び一過性で、次の試験来院時には基準範囲内に復していた。3 名のうち、2 名では TEAE は報告されず、1 名では頭痛及び転倒の TEAE が認められ、その発現日は臨床検査実施日とは別の日であった。いずれの被験者でも、20%未満の VWF 活性と認められた出血エピソードとの関連性はなかった。全体として、これらの検査所見に関連した後遺症は特定されなかった。

凝固系検査での PCSA の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.16]に示す。

4.3.4 個々の臨床的に重要な異常

本試験期間中に TESAE として報告された VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原の異常値はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.3.4]）。

4.4 免疫原性の評価結果

本項では、EFC16293 試験での FVIII に対するインヒビター及び ADA の評価結果について記述する。

4.4.1 FVIII に対するインヒビター

BIVV001 を 1 回以上投与された 159 名では、FVIII に対するインヒビターは認められなかった。

BIVV001 の ED が 50 日以上の被験者では、FVIII に対するインヒビターの発生率は 0.0%（95% CI：0.0～ 3.3%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.3.4]）。

FVIII に対するインヒビターに関する検査結果の一覧表は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.1.2] (Other safety)に示す。

4.4.2 抗 BIVV001 抗体

ADA について、スクリーニング、ベースライン及び治験薬投与期間中の各来院時に評価した。

安全性解析対象の全 159 名で ADA の解析が可能（ベースライン後の ADA の結果が 1 件以上ある被験者と定義）であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.4.1]）。

BIVV001 の投与前（スクリーニング及びベースライン、又はその一方）に ADA 陽性であった被験者の割合は低く、6.9%（11 名）であった。これら 11 名での ADA の抗体価は 20 未満（分析可能な最低抗体価）～320 であった。これら 11 名での ADA 評価の特性解析により、3 名が FVIII 部分に結合する ADA 陽性、2 名が XTEN 部分に結合する ADA 陽性、1 名が Fc 部分に結合する ADA 陽性であり、D′D3 部分に結合する ADA 陽性であった被験者はいなかった。

治験薬投与下で発現した ADA（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）の発現割合は低く、2.5%（4 名、全て Arm B の被験者）であった。これら 4 名の ADA 反応は一過性（ADA 反応の期間が 16 週間未満で、本試験での最終の検体では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 ではない）であった。

- 治験薬投与下で増強した ADA は、Arm B の 1 名（0.6%）に認められた。
- 治験薬投与下で誘発した ADA は 3 名に認められ、全て Arm B の被験者であった。ADA のピーク抗体価の中央値（Q1；Q3）は 20（20；640）であった。

これら 4 名での詳細な ADA 評価の特性解析の結果、2 名が FVIII 部分に結合する ADA 陽性、XTEN 部分に結合する ADA 陽性、Fc 部分に結合する ADA 陽性、及び D′D3 部分に結合する ADA 陽性が各 1 名であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.2.2] (Other safety)）。

治験薬投与下で発現した ADA が認められた 4 名についての詳細は、以下のとおりである。

治験薬投与下で増強した ADA が認められた被験者：

- Arm B の被験者 [redacted]：被験者はスクリーニング及びベースライン（Day 1）での ADA が陽性（抗体価：20）で、Week 4 では陰性であった。Week 13（Day 93）の BIVV001 の出血時補充療法を受けている際に ADA 陽性となり、抗体価は 160 に増加した*。その後の来院時でも ADA 陽性で抗体価は 20～40 であり、Week 52（Day 323）の試験終了時には陰性であった。ADA 評価の特性解析により、Week 13 のみで FVIII 部分に結合する ADA 陽性、Week 13 と Week 26 の間では XTEN 部分に結合する ADA 陽性で、Fc 部分に結合する ADA 及び D′D3 部分に結合する ADA は陰性であった。この被験者での FVIII に対するインヒビターは認められなかった。出血時補充療法期間中の Day 10～Day 176 に合計 15 回の出血があり、全て BIVV001（1 回当たりの平均用量：51 IU/kg）の単回投与で治療され、効果は全ての出血について著効と評価された。被験者は Day 166 に歯髄根管治療の大手術を受け、外科医により著効と評価された。報告された TEAE（PT）は、関節痛、赤血球数増加、アレルギー性鼻炎及び COVID-19 肺炎（治験責任医師により重篤と評価された）で、これらの TEAE は、ADA 陽性の結果が得られた試験期間中を通して認められた。この被験者でのベースラインで調整した FVIII 活性のピーク値及びトラフ値は、ADA 陰性の被験者に認められた値の範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Figure 9]及び[Figure 10]）。

*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、CSR確定後にEFC16293試験の6検体（全検体の約0.5%）を再測定し、その結果をBioanalytical repot改訂版に記載した（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Amended 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。

治験薬投与下で誘発したADAが認められた被験者：

- Arm Bの被験者[redacted]：被験者は、出血時補充療法を受けていたWeek 13（Day 93、抗体価20）とWeek 26（Day 183）にADA陽性（抗体価：20未満）となった。Week 52の試験終了時には陰性であった。ADA評価の特性解析により、Week 13とWeek 26でFc部分に結合するADA陽性であり、FVIII部分に結合するADA、XTEN部分に結合するADA及びD'D3部分に結合するADAは陰性であった。この被験者でのFVIIIに対するインヒビターは認められなかった。Day 57～Day 176に合計4回の出血があり、全てBIVV001（1回当たりの平均用量：52.2 IU/kg）の単回投与で治療され、効果は著効（3回）及び有効（1回）と評価された。報告されたTEAE（PT）は頚部痛、頭痛、腹痛（3件）及び筋肉痛で、いずれの事象もWeek 13以前又はWeek 26以降に発現した（ADA陽性と同時の発現ではない）。なお、この被験者には投与前の有害事象である腹痛が発現した。この被験者でのベースラインで調整したFVIII活性のピーク値及びトラフ値は、ADA陰性の被験者に認められた値の範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Figure 9]及び[Figure 10]）。
- Arm Bの被験者[redacted]：被験者は、BIVV001の出血時補充療法を受けていたWeek 13（Day 92）にADA陽性（抗体価：640）となった。その他の全ての来院時では陰性であった。ADA評価の特性解析により、Week 13でFVIII部分に結合するADA、及びD'D3部分に結合するADA陽性であり、XTEN部分に結合するADA、及びFc部分に結合するADA陰性であった。この被験者でのFVIIIに対するインヒビターは認められなかった。出血時補充療法中のDay 44～Day 146に合計6回の出血があり、全てBIVV001（1回当たりの平均用量：51.8 IU/kg）の単回投与で治療され、効果は全ての出血について著効と評価された。報告されたTEAE（PT）は、耳垢分泌過多及びCOVID-19で、両事象ともにWeek 13以降に発現した（ADA陽性と同時の発現ではない）。この被験者でのベースラインで調整したFVIII活性のピーク値及びトラフ値は、ADA陰性の被験者に認められた値の範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 Figure 9及びFigure 10）。
- Arm Bの被験者[redacted]：被験者は、出血時補充療法を受けていたWeek 4（Day 29）にADA陽性（抗体価：20未満）となった。その他の全ての来院時には陰性であった。ADA評価の特性解析により、Week 4でFVIII部分に結合するADA陽性であり、Fc部分に結合するADA、XTEN部分に結合するADA、及びD'D3部分に結合するADA陰性であった。この被験者でのFVIIIに対するインヒビターは認められなかった。Day 17～Day 175に合計13回の出血があり、全てBIVV001（1回当たりの平均用量：51 IU/kg）の単回投与で治療され、効果は著

効が 6 回、有効が 6 回、やや有効が 1 回と評価された。本試験中に有害事象は認められなかった。この被験者でのベースラインで調整した FVIII 活性のピーク値及びトラフ値は、ADA 陰性の被験者に認められた値の範囲内であった（Module 5.3.5.1 EFC16293 Figure 9 及び Figure 10）。

ADA の評価結果の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.2.2] (Other safety)に示す。

5　第 3 相 EFC16293 試験におけるその他の安全性評価

5.1　バイタルサイン

5.1.1　測定値の推移

バイタルサインのいずれの項目においても、実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.3.1] (Other safety)）。

5.1.2　臨床的に重要と考えられる異常値

全体として、バイタルサインの項目で PCSA が認められた被験者は少数であった（表 11）。よく見られた（データが得られた被験者の 5%超）PCSA は、呼吸数（20 回／分超、12～17 歳の 9 名［36.0%］）、拡張期血圧（54 mmHg 以下でベースラインから 10 mmHg 以上低下、12～17 歳の 4 名［16.0%］）、拡張期血圧（78 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上上昇、12～17 歳の 3 名［12.0%］）及び呼吸数（12 回／分未満、12～17 歳の 2 名［8.0%］）であった。

呼吸数で 20 回／分超の PCSA が認められた 9 名（12～17 歳）のうち、5 名では BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方に PCSA が認められた。他の 4 名のうち、3 名では BIV001 投与前の時点で PCSA が認められ、投与後には改善又は安定した値となり、1 名では単発で一過性の異常値であった。また、呼吸数で認められた PCSA について、バイタルサインの他の項目での PCSA との関連性はなかった。

拡張期血圧で 54 mmHg 以下、かつベースラインから 10 mmHg 以上低下の PCSA が認められた 4 名（12～17 歳）のうち、3 名では単発で一過性の PCSA であり、1 名では Week 52／試験終了時のみの PCSA で、追加のデータは得られなかった。拡張期血圧でのこれらの PCSA について、バイタルサインの他の項目での PCSA との関連性はなかった。

拡張期血圧で 78 mmHg 以上、かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇の PCSA が認められた 3 名（12～17 歳）のうち、1 名では BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方に PCSA が認められ、2 名では Week 52／試験終了時のみの PCSA で、追加のデータは得られなかった。拡張期血圧でのこれらの PCSA について、バイタルサインの他の項目での PCSA との関連性はなかった。

呼吸数で 12 回／分未満の PCSA が認められた 2 名（12～17 歳）のうち、1 名では BIVV001 投与前のベースラインに PCSA が認められ、1 名では一過性の PCSA であり、Week 52／試験終了時には回復していた。呼吸数でのこれらの PCSA について、バイタルサインの他の項目での PCSA との関連性はなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.4.1.2]）。

バイタルサインでの PCSA の一覧表を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.3.3] (Other safety)に示す。

表 11 - Summary of Potentially Clinically Significant Abnormalities in Vital Signs in Study EFC16293 - Safety Analysis Set

			Arm A	Arm B	
			Prophylaxis (N=133)	On-demand-> Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
Vital Sign	**Age(yrs)**	**PCSA criteria**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**	**n/m eval (%)**
Systolic blood pressure(mmHg)	≥18	≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	3/108 (2.8)	1/26 (3.8)	4/134 (3.0)
		≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	0/108	0/26	0/134
	12-17	≥119 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	1/25 (4.0)	0/0 (NC)	1/25 (4.0)
		≤90 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	1/25 (4.0)	0/0 (NC)	1/25 (4.0)
Diastolic blood pressure (mmHg)	≥18	≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	2/108 (1.9)	1/26 (3.8)	3/134 (2.2)
		≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	1/108 (0.9)	0/26	1/134 (0.7)
	12-17	≥78 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	3/25 (12.0)	0/0 (NC)	3/25 (12.0)
		≤54 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	4/25 (16.0)	0/0 (NC)	4/25 (16.0)
Pulse Rate (beats/min)	All	≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	0/133	0/26	0/159
		≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	3/133 (2.3)	0/26	3/159 (1.9)
Temperature (C)	12-17	Oral: ≥99.5F/37.5C	0/25	0/0 (NC)	0/25
Respiration Rate (breaths/min)	12-17	>20 per minute	9/25 (36.0)	0/0 (NC)	9/25 (36.0)
		<12 per minute	2/25 (8.0)	0/0 (NC)	2/25 (8.0)

Note:
1: Percentages are based on the number of participants with at least one post-baseline value.
Numerators are the number of participants meeting the PCSA criteria at post baseline regardless of the values at baseline.
2: Values from unscheduled visits are included in this table.
3: Participants whose post-baseline value meets PCSA but have no baseline value are included in the numerator.
4: Vital signs evaluated during a major surgical/rehabilitation period are excluded.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/vs_pcsa_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/vs_pcsa_t_i.rtf (05MAY2022 15:24)

5.1.3 個々の臨床的に重要な異常

本試験期間中に TESAE として報告されたバイタルサインの異常値が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.24] (AE)）。

5.2 理学的診察・検査所見

理学的診察･検査所見は､重症血友病Aの成人及び青年の患者集団で予想される所見と同様であり、各評価時点での理学的診察・検査での異常所見のほとんどが四肢／関節及び筋骨格系に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.4.1] (Other safety)）。

5.3 無症候性の過量投与

過量投与とは、治験実施計画書に従い割り当てられた用量を超えて被験者に投与された、又は被験者が摂取した全ての治験薬の投与と定義された。

Arm A の 2 名に 3 件の BIVV001 の無症候性の過量投与が報告された。1 名（被験者[redacted]）には、BIVV001 が 140.2 IU/kg 投与され、その翌週には 93.5 IU/kg での投与が報告された。最初の過量投与の前週及び 2 回目の過量投与の翌週の週 1 回定期補充療法の投与量は 50.6 IU/kg で､当該被験者の週 1 回定期補充療法の際の投与量は 53.701 IU/kg､投与間隔の平均値は 7.001 日であった。他の 1 名（被験者[redacted]）では、BIVV001 が 86.8 IU/kg 投与され、過量投与の前週及び翌週の BIVV001 の投与量は 52.1 IU/kg であった。当該被験者の週 1 回定期補充療法の際の投与量は 50.031 IU/kg、投与間隔の平均値は 6.985 日であった。いずれの過量投与も治験責任医師によって重篤とは評価されず、また、BIVV001 の投与量の変更もなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.4.3]）。

無症候性の過量投与の一覧を Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.7.5.1] (Other safety)に示す。

5.4 安全性の要約

EFC16293 試験に関する安全性の要約を 11.1.3.1 項に示す。

6　特別な集団及び状況での安全性

6.1　EFC16293 試験における内因性要因

事前に規定した内因性要因による TEAE の部分集団解析の結果は、試験集団全体での TEAE と同様であった。

検討した部分集団（年齢、BMI、人種、HIV への感染状況、及び HCV への感染状況）のいずれにおいても、特有のパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]）。

6.1.1　年齢

12～17 歳は 25 名、18～64 歳は 129 名で、65 歳以上は 5 名であった。12～17 歳、18～64 歳及び 65 歳以上の各年齢層で、それぞれ 19 名（76.0%）71 件、100 名（77.5%）309 件、及び 4 名（80.0%）11 件の TEAE が認められた。

年齢別でよく見られた（被験者の 5%以上）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- 12～17 歳：頭痛及び関節痛（各 6 名［24.0%］）、COVID-19、歯痛、関節損傷及び四肢損傷（各 2 名［8.0%］）
- 18～64 歳：頭痛（25 名［19.4%］）、関節痛（19 名［14.7%］）、転倒（8 名［6.2%］）、背部痛及び疲労（各 7 名［5.4%］）
- 65 歳以上：頭痛、関節痛、骨減少症、白内障、背部痛、四肢痛、CD4 リンパ球減少、血圧上昇、転倒及び挫傷（各 1 名［20.0%］）

年齢別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 5.2.2 及び[Appendix 16.2.7.3] (AE)に示す。

6.1.2　体格指数

BMI が 30 kg/m^2 未満は 127 名、30 kg/m^2 以上は 31 名であった。30 kg/m^2 未満、及び 30 kg/m^2 以上では、それぞれ 99 名（78.0%）317 件、及び 24 名（77.4%）74 件の TEAE が認められた。

BMI 別でよく見られた（被験者の 5%以上）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- 30 kg/m^2 未満：頭痛（24 名［18.9%］）、関節痛（19 名［15.0%］）、転倒（9 名［7.1%］）及び背部痛（8 名［6.3%］）
- 30 kg/m^2 以上：頭痛（8 名［25.8%］）、関節痛（7 名［22.6%］）、インフルエンザ様疾患（3 名［9.7%］）、SARS-CoV-2 検査陽性、疲労、四肢痛、浮動性めまい、2 型糖尿病及び COVID-19（各 2 名［6.5%］）

BMI 別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]及び[Appendix 16.2.7.4] (AE)に示す。

6.1.3 人種

人種は、アジア人が 29 名、黒人が 3 名、白人が 97 名で、その他が 4 名であった。26 名は人種が不明であった。アジア人、黒人、白人及びその他の部分集団では、それぞれ 21 名（72.4%）21 件、3 名（100%）8 件、71 名（73.2%）209 件、及び 4 名（100.0%）11 件の TEAE が認められた。

人種別によく見られた（被験者の 5%超）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- 白人：頭痛（20 名［20.6%］）、関節痛（12 名［12.4%］）、疲労（7 名［7.2%］）、血友病性関節症、背部痛及び COVID-19（各 5 名［5.2%］）
- アジア人：関節痛（4 名［13.8%］）、頭痛及び挫傷（各 3 名［10.3%］）、高血圧、湿疹、背部痛及び転倒（各 2 名［6.9%］）
- 黒人：単一遺伝子性糖尿病、頭痛、歯痛、筋骨格硬直、末梢性浮腫、血中ブドウ糖増加及び転倒（各 1 名［33.3%］）
- その他：関節痛（3 名［75.0%］）及び COVID-19（2 名［50.0%］）で、その他の TEAE は全て各 1 名（25.0%）に認められた。

人種別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 Section 5.2.2 及び[Appendix 16.2.7.5] (AE)に示す。

6.1.3.1 日本人被験者における安全性

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

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

TESAE、TEAESI、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は認められなかった（表 12）。

表 12 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse events - Safety Analysis Set (Japanese Participants) - EFC16293

n (%)	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Total number of TEAEs	26
Participants with at least one TEAE	9 (75.0)
Participants with at least one related TEAE	2 (16.7)
Total number of TESAEs	0
Participants with at least one TESAE	0
Participants with at least one related TESAE	0
Total number of TEAESIs	0
Participants with at least one TEAESI	0
Participants with at least one related TEAESI	0
TEAEs leading to death	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	0

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE, TESAE, or TEAESI.
3: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAESI = treatment emergent adverse events of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_jp_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_jp_t_i.rtf (06MAY2022 15:02)

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

表 13 - Overview Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Analysis Set (Japanese Participants) – Study EFC16293

System organ class Preferred term, n (%)	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
Total number of TEAEs	26
Participants with at least one TEAE	9 (75.0)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)
皮膚細菌感染	1 (8.3)

System organ class Preferred term, n (%)	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)
代謝および栄養障害	1 (8.3)
高脂血症	1 (8.3)
高尿酸血症	1 (8.3)
２型糖尿病	1 (8.3)
精神障害	1 (8.3)
不眠症	1 (8.3)
神経系障害	2 (16.7)
自律神経失調	1 (8.3)
異常感覚	1 (8.3)
血管障害	1 (8.3)
高血圧	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)
血管運動性鼻炎	1 (8.3)
胃腸障害	1 (8.3)
裂肛	1 (8.3)
便秘	1 (8.3)
消化不良	1 (8.3)
痔核	1 (8.3)
直腸脱	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)
背部痛	1 (8.3)
骨粗鬆症	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)
倦怠感	1 (8.3)
医療機器使用部位発疹	1 (8.3)
臨床検査	4 (33.3)
ヘモグロビン減少	1 (8.3)
尿中蛋白陽性	1 (8.3)
体重増加	1 (8.3)
白血球数増加	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0)
挫傷	2 (16.7)
転倒	1 (8.3)

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
3: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
4: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT.
5: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
6: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

System organ class Preferred term, n (%)	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12)

PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_bysocpt_teae_16293_jp_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_bysocpt_teae_16293_jp_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

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

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

表 14 - Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Relationship to Treatment - Safety Analysis Set (Japanese Participants) – Study EFC16293

System organ class Preferred Term, n (%)	Japanese Arm A Prophylaxis (N=12) Unrelated	Related
Total number of TEAEs	24	2
Number of participants by highest relationship	7 (58.3)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0
皮膚細菌感染	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0
高脂血症	1 (8.3)	0
高尿酸血症	1 (8.3)	0
２型糖尿病	1 (8.3)	0
精神障害	1 (8.3)	0
不眠症	1 (8.3)	0
神経系障害	2 (16.7)	0
自律神経失調	1 (8.3)	0
異常感覚	1 (8.3)	0
血管障害	1 (8.3)	0
高血圧	1 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	0
血管運動性鼻炎	1 (8.3)	0

	Japanese Arm A	
	Prophylaxis (N=12)	
System organ class Preferred Term, n (%)	**Unrelated**	**Related**
胃腸障害	1 (8.3)	0
裂肛	1 (8.3)	0
便秘	1 (8.3)	0
消化不良	1 (8.3)	0
痔核	1 (8.3)	0
直腸脱	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	0
背部痛	1 (8.3)	0
骨粗鬆症	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)
倦怠感	0	1 (8.3)
医療機器使用部位発疹	1 (8.3)	0
臨床検査	3 (25.0)	1 (8.3)
ヘモグロビン減少	1 (8.3)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (8.3)
体重増加	1 (8.3)	0
白血球数増加	1 (8.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (25.0)	0
挫傷	2 (16.7)	0
転倒	1 (8.3)	0

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
3: Participants are counted once if they reported multiple events based on the highest relationship.
4: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term based on the highest relationship within that SOC and PT, respectively.
5: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT by alphabetic order.
6: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
7: AEs with missing causality assessment are counted as "Related". 8: All Japanese participants were enrolled in Arm A.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_bysocpt_teae_rel_16293_jp_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_bysocpt_teae_rel_16293_jp_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

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

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

6.1.4 HIV への感染状況

ベースラインでは、20 名が HIV 陽性、139 名が HIV 陰性であった。HIV 陽性の 19 名（95.0%）に合計 58 件の TEAE が認められ、HIV 陰性の 104 名（78.4%）には 333 件の TEAE が認められた。

HIV への感染状況別でよく見られた（被験者の 5%以上）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- HIV 陽性 : 頭痛、背部痛及び転倒（各 3 名［15.0%］）で、その他の TEAE は全て各 1 名（5.0%）に認められた。
- HIV 陰性 : 頭痛（29 名［20.9%］）、関節痛（25 名［18.0%］）、COVID-19、疲労及び転倒（各 7 名［5.0%］）

HIV への感染状況別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2] 及び[Appendix 16.2.7.6] (AE)に示す。

6.1.5 HCV への感染状況

ベースラインでは、55 名が HCV 陽性、104 名が HCV 陰性であった。HCV 陽性の 41 名（74.5%）に合計 120 件の TEAE が認められ、HCV 陰性の 82 名（78.8%）には 271 件の TEAE が認められた。

HCV への感染状況別でよく見られた（被験者の 5%以上）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- HCV 陽性 : 頭痛（8 名［14.5%］）、関節痛（7 名［12.7%］）、挫傷（4 名［7.3%］）、転倒及び背部痛（各 3 名［5.5%］）
- HCV 陰性 : 頭痛（24 名［23.1%］）、関節痛（19 名［18.3%］）、転倒（7 名［6.7%］）、COVID-19 及び背部痛（各 6 名［5.8%］）

HCV への感染状況別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2] 及び[Appendix 16.2.7.7] (AE)に示す。

6.2 EFC16293 試験における外因性要因

全体として、発現した TEAE は各地域の被験者間で同様であり、検討した部分集団のいずれにおいても、新たなパターン及び傾向はみられなかった。

6.2.1 地域

33 名がアジア／太平洋に、81 名が欧州に 26 名が北米に、19 名が南米に在住していた。アジア／太平洋、欧州、北米及び南米で、それぞれ 25 名（75.8%）75 件、62 名（76.5%）213 件、21 名（80.8%）67 件及び 15 名（78.9%）36 件の TEAE が認められた。

地域別でよく見られた（被験者の 5%超）TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- アジア／太平洋 : 頭痛（4 名［12.1%］）、関節痛（3 名［9.1%］）、季節性アレルギー、裂肛、湿疹、背部痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、挫傷及び転倒（各 2 名［6.1%］）
- 欧州 : 頭痛（18 名［22.2%］）、関節痛（16 名［19.8%］）、疲労、転倒及び上咽頭炎（各 6 名［7.4%］）及び背部痛（5 名［6.2%］）

- 北米：関節痛（6 名［23.1%］）、頭痛（5 名［19.2%］）、COVID-19（3 名［11.5%］）、浮動性めまい、歯痛、背部痛、四肢痛、凝固第 VIII 因子量増加、挫傷及び転倒（各 2 名［7.7%］）
- 南米：頭痛（5 名［26.3%］）及び COVID-19（3 名［15.8%］）で、その他の TEAE は全て各 1 名（5.3%）に認められた。

地域別の TEAE（SOC 及び PT 別）の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Section 5.2.2]及び[Appendix 16.2.7.8] (AE)に示す。

6.3 薬物相互作用

一般に、バイオテクノロジー応用医薬品は、その代謝及び排泄機序に基づくと、正式な薬物相互作用試験を必要としない。したがって、BIVV001 では正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。

6.4 妊娠中及び授乳中での使用

BIVV001 の動物での生殖試験は実施していない。

女性での血友病 A の発症は稀であることから、妊娠中及び授乳中での BIVV001 の使用経験は該当しない。

BIVV001 の授乳試験は実施していない。BIVV001 のヒト乳汁中への排泄については不明である。

6.5 過量投与

EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験では、症候性の過量投与（重篤又は非重篤）を AESI とした。過量投与について、以下のとおり定義した。

- 治験薬の過量投与（偶発的又は故意）は、治験責任医師によって疑われた、又は被験者が自発的に気付く事象であり、治験実施計画書に従い割り当てられた用量を超えて被験者に投与された、又は被験者が摂取した全ての治験薬の投与と定義される（Module 5.3.5.1 EFC16293 Appendix 16.1.1 [Section 10.5]）。

EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験では、症候性の過量投与は認められなかった。

EFC16293 試験では、Arm A の 2 名に 3 件の無症候性の過量投与が報告された。これらの過量投与に伴う有害事象はなく、治験責任医師によって重篤と評価された事象はなく、用量を変更した事象もなかった（5.3 項）。

6.6 薬物乱用

「Assessment of Abuse Potential of Drugs」（米国食品医薬品局、2017 年）に従い、申請者は BIVV001 の進行中（2022 年 1 月 24 日時点）、及び完了した全ての臨床試験から得られた有害事象データについて、以下の基準を用いて検索を行った。

EFC16293 試験、EFC16295 試験、LTS16294 試験、PKM17085 試験及び PKM16978 試験では MedDRA 24.1 版を使用し、242HA101 試験及び 242HA102 試験では MedDRA 21.0 版を使用した。

- **多幸症に関連した用語**
  - PT：多幸気分、異常感、酩酊感、ゆったり感、浮動性めまい、思考異常、幻覚、不相応な情動
- **注意力障害、認知障害及び気分障害を示す用語**
  - PT：傾眠
  - 高位グループ語：気分障害
- **解離性／精神病性に関する用語**
  - PT：精神病性障害、攻撃性
  - 高位語：錯乱および失見当識
- **他のいずれにも該当しない関連した用語**
  - PT：薬物耐性、薬物離脱症候群
  - 高位語：物質関連障害および嗜癖性障害

結果：

進行中の第 3 相 EFC16295 試験及び LTS16294 試験、進行中の第 1 相 PKM16978 試験、完了した第 1 相 PKM17085 試験、並びに完了した第 1/2a 相 242HA101 試験及び 242HA102 試験では、薬物乱用評価に関連した TEAE は特定されなかった。完了した第 3 相 EFC16293 試験の結果を以下に示す。

EFC16293 試験において BIVV001 が 1 回以上投与された 159 名のうち、4 名（2.5%）に 5 件の TEAE が認められ、その内訳は浮動性めまい（3 名［1.9%］）及び不快気分（1 名［0.6%］）であった。いずれの TEAE も治験責任医師により非重篤に分類され、重症度は軽度と評価された。

1 名に発現した浮動性めまい（報告された事象名：同日に発現した「dizziness related to migraine」及び「lightheadedness related to migraine」）の 2 件は、治験責任医師によって片頭痛に起因するものとされた。他の 2 名では浮動性めまいの原因は不明と報告され、このうち 1 名には回転性めまいの TEAE も発現した。全ての浮動性めまいは、治験責任医師により BIVV001 との因果関係が否定された。また、全ての浮動性めまいに対する BIVV001 の処置は「用量の変更なし」と報告され、転帰は回復であった。いずれの被験者にも浮動性めまいの再発は認められなかった。

不快気分の TEAE は、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断され、その根拠として「The event occurred during patient’s infusion and is therefore related to investigational product/procedure.」とされた。BIVV001 の処置は「Dose not changed」と報告され、転帰は回復であった。不快気分の再発は認められなかった。

結論：

結論として、2022 年 1 月 24 日時点で得られている臨床データから、BIVV001 に乱用の可能性はなく、臨床データのより詳細な検討は不要と考える。

6.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象への影響は、血漿由来又は遺伝子組み換え凝固因子製剤とは関連付けられていない。第 3 相 EFC16293 試験は、BIVV001 が離脱症状及び反跳現象への影響をもたらす可能性を評価するよう特別にデザインされたものではない。血友病における治療されていない出血は致死的であるため、試験を中止した被験者には、別の FVIII 製剤による治療が再開されると考えられる。そのため、治療中止後の出血事象に関するデータは収集されなかった。しかし、血友病 A の病理が FVIII の欠乏であること及び BIVV001 の作用機序から、BIVV001 が離脱症状及び反跳現象への影響を有するとは考えられない。

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床的安全性のデータベースを対象に、強調運動障害（傾眠状態など）又は知的能力障害（意識障害など）の可能性を示す有害事象について総合的な再検討を行った。この再検討の結果、得られたデータからは自動車運転及び機械操作に対する BIVV001 の影響は示唆されなかった。

7　その他の試験で得られた安全性データの要約

7.1　第 3 相小児対象 EFC16295 試験（進行中）

本試験の目的及び試験デザインは 2.5.2.1 項に示す。

以下に示すデータは、全て 2022 年 1 月 24 日のデータカットオフ日に基づいている。

7.1.1　被験者の内訳

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）が非盲検単群の本試験に組み入れられ、BIVV001 が 1 回以上投与された（安全性解析対象集団）（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.1]及び[Table 7]）。

データカットオフ日までに 1 名が大手術を受け、合計 4 件の小手術が行われた（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.1.3.7]）。

データカットオフ日時点で、試験を終了した被験者はおらず、66 名（98.5%）が継続中で、1 名が試験を中止した。

試験を中止した 1 名は、6 歳未満のコホートで、スクリーニングでは FVIII に対するインヒビター陰性、ベースラインでは低抗体価の FVIII に対するインヒビター陽性で、いずれも BIVV001 投与前であった。ベースラインの結果は、BIVV001 の定期補充療法開始後に陽性であることが判明したため、適格性の基準に合致しないと判断され、2 回投与後に試験を中止した。最初の検体採取後 2～4 週に採取された 2 回目の検査結果では陰性であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.2.2]）。

7.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン特性について、EFC16295 試験の被験者は小児の血友病 A 患者集団に典型的なものであった。

7.1.2.1　人口統計学的特性

67 名は全て男性であった。試験登録時の年齢の平均値（SD）は、全体で 6.24（2.93）歳で、6 歳未満で、3.72（1.27）歳（範囲：1.4～5.0 歳）、6 歳以上 12 歳未満で 8.42（2.08）歳（範囲：6.0～11.0 歳）であった。

体重の平均値（SD）は、6 歳未満で 17.59（3.25）kg（範囲：11.4～23.5 kg）で、6 歳以上 12 歳未満で 35.79（12.86）kg（範囲：17.2～66.5 kg）であった。

本試験では、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 地域が含まれた。

人口統計学的特性の詳細は、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.4.1]に示す。

7.1.2.2 ベースラインでの疾患特性

試験登録時点で、67 名のうち、64 名（95.5%）で FVIII 活性が 1%未満であり、3 名のみが重症血友病 A を発症する既知の遺伝子型を有していた。診断時の年齢の平均値（SD）は 0.52（0.82）歳（範囲：0～4 歳）であった。

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った。被験者の多くが FVIII に対するインヒビターの発生をもたらす遺伝子型を有し、31 名のうち、12 名（38.7%）が intron 22 の逆位、4 名（12.9%）がミスセンス変異、4 名（12.9%）がフレームシフト変異で、7 名（22.6%）がその他の変異であった。ほとんどの被験者（77.6%）で FVIII に対するインヒビター発生の家族歴がなかった。HIV 陽性、HBV 陽性、HCV 陽性の被験者はいなかった。

全体として、初回の定期補充療法開始時の年齢の平均値（SD）は 1.0（1.1）歳（範囲：0～5 歳）で、53 名（79.1%）は過去に rFVIII 製剤の投与を受けており、14 名（20.9%）は血漿由来の FVIII 製剤の投与を受けていた。スクリーニング時点で高頻度に使用されていた FVIII 製剤は、efmoroctocog alfa（32 名［47.8%］）及び rurioctocog alfa pegol（12 名［17.9%］）であった。治験実施計画書に従い、治療歴のある集団での曝露日数は、6 歳未満のコホートで 50 ED 以上、6 歳以上 12 歳未満のコホートで 150 ED 以上であった。

試験前に出血時補充療法を受けていた 6 歳以上 12 歳未満のコホートの 1 名を除く 66 名が、試験前に FVIII 定期補充療法を受けていた。試験前に定期補充療法を受けていた期間は、被験者の大半（44 名［65.7%］）で 12 か月を超えていた。定期補充療法での投与頻度は、主に週 2 回又は週 3 回投与（それぞれ 30 名［45.5%］及び 17 名［25.8%］）であり、週 1 回投与は 3 名（4.5%）であった。

ベースラインでの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.4.2]に示す。

7.1.2.3 既往歴及び合併症

67 名のうち、45 名（67.2%）が 1 つ以上の既往歴又は手術歴を有していた（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.4.2]）。

既往歴及び手術歴は、重症血友病 A の小児患者集団に典型的なものであった。最もよく見られた既往歴又は手術歴（SOC）は、「外科および内科処置」（主に中心静脈カテーテルの使用に関連）が 19 名（28.4%）で、次いで 7 名（10.4%）以上に認められたその他の SOC 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」及び「代謝および栄養障害」であった。

「筋骨格系および結合組織障害」の SOC では、関節障害が 3 名（4.5%）、関節不安定が 2 名（3.0%）、血友病性関節症、滑膜炎、関節痛、筋肉内血腫及び成長遅延が各 1 名（1.5%）に認められた（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.4.3]）。

7.1.3 前治療薬及び併用薬／併用療法

7.1.3.1 前治療薬

合計で 23 名（34.3%）が BIVV001 の初回投与までのスクリーニング来院前の 30 日以内に血友病治療以外の薬物又は処置を受けていた（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.5.1]）。

試験前に最も多く使用された薬剤は、paracetamol で 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。また、lidocaine procaine 及び lidocaine prilocaine は各 2 名（3.0%）で使用された（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.4.6]及び[Appendix 16.2.4.7]）。

治験実施計画書に従い、全ての被験者が重症血友病 A に対する前治療を受けていた。血友病の治療法の詳細は 7.1.2.2 項に示す。

7.1.3.2 併用薬／併用療法

併用薬又は併用治療は、安全性解析対象集団の 39 名（58.2%）で報告された（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.5.2]）。

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 [Appendix 16.2.4.8]及び[Appendix 16.2.4.9]）。

7.1.4 曝露状況

7.1.4.1 BIVV001 の投与期間

組み入れられた全 67 名に BIVV001 が 1 回以上投与された。データカットオフ日時点で、安全性解析対象集団での BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は、全体で 19.13（14.42）週間（範囲：0.9～44.1 週間）であった。

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、67 名のうち、23 名（34.3%）（6 歳未満：11 名、6 歳以上 12 歳未満：12 名）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.6.1.1]及び[Table 9]）。

7.1.4.2 BIVV001 定期補充療法の用量及び投与間隔期間

治験実施計画書に従い、定期補充療法の用法・用量は、BIVV001 50 IU/kg の週 1 回投与（7 日ごと）であった。治験責任医師が臨床的に妥当と判断し、治験依頼者と協議した後であれば、6 歳未満では 1～2 日の投与間隔期間の短縮を可能とした。50 IU/kg の週 1 回投与の用法・用量の目的は、7 日間の投与間隔期間を通して FVIII 活性を高く維持し、最新の定期補充療法に比べて治療上の患者の負担を軽減することであった。

有効性評価期間中の投与間隔期間の中央値は 7.00 日であった。週 1 回の投与間隔期間の短縮を必要とした被験者はいなかった。BIVV001 の 1 週投与量の平均値（SD）は、52.33（11.52）IU/kg であった。これらの結果は、2 つの年齢層で同様であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.6.1.2]）。

BIVV001 定期補充療法の遵守状況は、用量について 63 名、投与間隔について 61 名で評価可能であった。

遵守率は、投与量に関する遵守率を「定期補充療法の総投与回数のうち、試験用量（50 IU/kg）の 80%～125%の投与回数」とし、投与間隔期間に関する遵守率を「投与間隔期間の合計回数のうち、規定した投与間隔（7 日間）から 36 時間以内であった回数」とした。

データカットオフ日時点で、投与量に関する遵守率の平均値（SD）は 97.80（8.46）%、投与間隔期間に関する遵守率の平均値（SD）は 93.02（22.07）%であった。

全体として、評価可能であった被験者の 87.3%（6 歳未満で 77.8%、6 歳以上 12 歳未満で 94.4%）が投与量及び投与間隔期間の両方を遵守したと判断された。6 歳未満での低い遵守率（77.8%）は、6 歳未満の 4 名について、介護者によって電子患者日記に入力された用量データに関するクエリーが、データカットオフ日時点で未解決であったことに起因した。

詳細は Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 4.6.2]に示す。

7.1.5 有害事象

7.1.5.1 概要

データカットオフ日時点で、安全性解析対象集団の 67 名のうち、36 名（53.7%）に合計 75 件の TEAE が発現し、6 歳未満では 20 名（64.5%）40 件、6 歳以上 12 歳未満では 16 名（44.4%）34 件であった。手術サブグループでは、1 名（100%）に 1 件の TEAE が発現した。TESAE は認められず、死亡に至った TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE も認められなかった（表 15）。

被験者ごとの TEAE の一覧表を Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.7.11] (AE)に示す。

表 15 - Overview summary of treatment-emergent adverse events in Study EFC16295 - Safety Analysis Set

	Age cohort			
n (%)	**<6 years (N=31)**	**6 to <12 years (N=36)**	**Surgical/rehab. period – Surgery subgroup*a* (N=1)**	**Overall (N=67)**
Total number of TEAEs	40	34	1	75
Participants with at least one TEAE	20 (64.5)	16 (44.4)	1 (100)	36 (53.7)
Participants with at least one related TEAE	0	0	0	0
Total number of TESAEs	0	0	0	0
Participants with at least one TESAE	0	0	0	0
Participants with at least one related TESAE	0	0	0	0

n (%)	Age cohort			
	<6 years (N=31)	6 to <12 years (N=36)	Surgical/rehab. period – Surgery subgroup*a* (N=1)	Overall (N=67)
Total number of TEAESIs	0	0	0	0
Participants with at least one TEAESI	0	0	0	0
Participants with at least one related TEAESI	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	0	0	0	0

Note: Based upon a data cutoff date of 24 January 2022.
1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE, related TESAE or related TEAESI.
a Includes AEs emergent during the major surgical/rehabilitation period; these AEs are excluded from each age cohort column but are included in the overall column. Each participant is counted only once in the overall column.
Abbreviations: TEAESI = treatment-emergent adverse event with special interest; TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16295/CIR_IA_01/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t_i.rtf (27APR2022 19:29)

7.1.5.2 比較的よく見られる有害事象

よく見られた（被験者全体の 5%超）TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（20 名［20.9%］）、「胃腸障害」（8 名［11.9%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6 名［9.0%］）、「一般、全身障害および投与部位の状態」（5 名［7.5%］）及び「臨床検査」（4 名［6.0%］）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.7.2] (AE)）。

- 「感染症および寄生虫症」の SOC でよく見られた TEAE（PT）は、上気道感染（6 名［9.0%］）、上咽頭炎（4 名［6.0%］）、無症候性 COVID-19（3 名［4.5%］）、COVID-19 及び耳感染（各 2 名［3.0%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（1.5%）に認められた。
- 「胃腸障害」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、便秘（3 名［4.5%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（1.5%）に認められた。
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、咳嗽（5 名［7.5%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（1.5%）に認められた。
- 「一般、全身障害および投与部位の状態」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、発熱（4 名［6.0%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（1.5%）に認められた。
- 「臨床検査」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、SARS-CoV-2 検査陽性（3 名［4.5%］）であり、その他は血中クレアチニン増加が 1 名（1.5%）のみであった。

よく見られた（被験者全体の 3%超）TEAE（PT）は、上気道感染（6 名［9.0%］）、咳嗽（5 名［7.5%］）、上咽頭炎及び発熱（各 4 名［6.0%］）、無症候性 COVID-19、便秘及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 3

名［4.5%］）、COVID-19、耳感染及び湿疹（各 2 名［3.0%］）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3] 及び [Appendix 16.2.7.3] (AE)）。

報告された TEAE について、2 つの年齢コホートの間に臨床的に意味のある差はなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]）。

7.1.5.2.1 重症度別の有害事象

ほとんどの TEAE は、治験責任医師によって重症度が軽度と評価された。

安全性解析対象集団の 67 名のうち、33 名（49.3%）には最も重い重症度が中等度及び重度の TEAE がなく、1 件以上の軽度の TEAE が発現し、3 名（4.5%）には重度の TEAE がなく、1 件以上の中等度の TEAE が発現した。また、重症度が重度の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]及び[Appendix 16.2.7.6] (AE)）。

7.1.5.2.2 治験薬との因果関係別の有害事象

全ての TEAE について、治験責任医師により BIVV001 との因果関係は否定された（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]及び[Appendix 16.2.7.5] (AE)）。

7.1.5.2.3 大手術／リハビリテーション期間中に発現した有害事象

6 歳未満の 1 名で、大臼歯の抜歯のための大手術／リハビリテーション期間中に 1 件の口唇炎が報告された。治験責任医師により、この事象は非重篤、軽度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなく、転帰は回復であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]）。

7.1.5.2.4 COVID-19 との関連した可能性がある有害事象

COVID-19 に関連した可能性のある TEAE について、MedDRA SMQ の「COVID-19」（狭義）を用いた TEAE データの検索で特定した。全体で 8 名（11.9%）に COVID-19 に関連した 8 件の TEAE が特定され、その内訳は無症候性 COVID-19 及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 3 名［4.5%］）、並びに COVID-19（2 名［3.0%］）であった。治験責任医師により、全ての事象が非重篤、軽度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。これらの TEAE で治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3]）。

7.1.5.2.5 死亡

本試験では死亡は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.1]）。

7.1.5.2.6 重篤な有害事象

本試験では TESAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.2]）。

7.1.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.3]）。

7.1.5.2.8 特に注目すべき有害事象

本試験では TEAESI（症候性の過量投与）は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.4.1]）。

7.1.5.2.9 特に注目すべき特有の有害事象

血友病 A 又はその治療に関連するもの、及び EMA のガイドライン（医学的に重要と考えられる有害事象）に従って特有の AESI について、予め治験実施計画書に規定した。これらの特有の AESI は、FVIII に対するインヒビターの発生、Grade 3 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー（CTCAE Version 5.0 による）、並びに塞栓性及び血栓性事象（注射部位の血栓性静脈炎を除く）とした。

7.1.5.2.9.1 FVIII に対するインヒビターの発生

FVIII に対するインヒビターの発生は、インヒビター検査結果が 0.6 BU/mL 以上と定義し、初回の検体採取日から 2～4 週後に採取した別の検体による 2 回目の検査結果が 0.6 BU/mL 以上で確認した。両検査ともに中央検査機関で Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて実施した（2.4.2.3 項）。

データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターは認められていない（7.1.8.1 項）。

7.1.5.2.9.2 アレルギー反応（Grade 3 以上）又はアナフィラキシー

データカットオフ日時点で、BIVV001 の投与に関連した Grade 3 以上のアレルギー反応及びアナフィラキシーは認められていない（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.3.5]）。

データカットオフ日以降に、アレルギー歴のない[redacted]歳の被験者に、チョコレート摂取後の「hives around eyes, mouth, face, and chest」が報告された。epinephrine の筋肉内注射 2 回（救急隊による）、dexamethasone 経口剤及び cetirizine 経口剤（救急科での処置）による治療を受け、この事象は回復した。この事象は、BIVV001（週 1 回の定期補充療法）の初回投与から約 3 か月後、最終投与から 3 日後に発現した。この事象の原因は不明と報告された。この事象は治験責任医師によって非重篤と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなく、BIVV001 の投与継続中に本事象の再発は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16295 Section 5.2.3.5）。

7.1.5.2.9.3 塞栓性及び血栓性事象

データカットオフ日時点で、塞栓性及び血栓性事象は認められていない（Module 5.3.5.2 EFC16295 Section 5.2.3.5）。

7.1.6　臨床検査値

臨床検査値の評価は、血液学的検査（白血球数、赤血球及び血小板に関する項目）、血液生化学検査（肝機能、腎機能、電解質及びその他の項目）及び VWF パネル検査（VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原）とした。VWF に対する中和抗体は 7.1.8.1 項に、また ADA は 7.1.8.2 項に示す。

臨床検査の基準範囲の一覧表を Module 5.3.5.2 EFC16295 [Appendix 16.2.8.13]に示す。

7.1.6.1　血液学的検査

検査値の推移

血液学的検査の全ての検査項目について、いずれの年齢コホートでも実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量の推移に臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.1.1]）。

ベースラインからの変化

全体として、血液学的検査のデータのベースランからのシフトには、臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

全般的に、少数の被験者では、ベースラインからベースライン後に基準範囲と比較した低値又は高値へのシフトが認められたが、高値へのシフトのみが認められた好酸球（全体で 8 名［25.0%］）と血小板数（低値：2 名［3.8%］、高値：4 名［7.7%］）を除く全項目で、低値へのシフトの方が高値へのシフトよりも高頻度であった。血小板数に加えて、白血球数（低値：5 名［10.9%］、高値：2 名［3.7%］）、好中球（低値：3 名［5.9%］、高値：1 名［1.9%］）及び単球（低値：11 名［37.9%］、高値：1 名［1.9%］）でもベースライン後の低値及び高値へのシフトが認められた。2 つの年齢コホートの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

よく見られた（データが得られた被験者全体の 10%超）低値へのシフトは、単球（11 名［37.9%］）、ヘマトクリット（7 名［15.6%］及び白血球数（5 名［10.9%］）であった。その他の全項目で、低値へのシフトが認められた被験者は 4 名以下であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.1.2]）。

個々の被験者での変化

血液学的検査項目での PCSA は、概ね単発（単一の測定値として認められた）及び一過性（データカットオフ日以前に基準範囲内に回復）、又はその一方であった。試験期間中に同じ検査項目で繰り返して PCSA が認められた被験者では、同様の PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方でも認められた。

よく見られた（年齢区分ごとにデータの得られた被験者の 5%超）PCSA は、白血球数（5×10^9/L 未満、6 歳以上 12 歳未満の 14 名［42.4%］）、好酸球（0.5×10^9/L 超又は ULN 超［ULN が 0.5×10^9/L 超の場合］、12 歳未満の 11 名［20.4%］）、リンパ球（1.0×10^9/L 未満、6 歳以上 12 歳未満の 2 名［6.1%］）及びヘマトクリット（0.32 V/V 未満、2 歳以上 12 歳未満の 3 名［5.8%］）であった。その他の PCSA

は、好中球（2 歳以上 12 歳未満に 1.2 × 10^9/L 未満が 1 名、ULN 超が 1 名）であった。BIVV001 投与後の 2 つの年齢コホートの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

白血球数の PCSA（5 × 10^9/L 未満）が認められた 6 歳以上 12 歳未満の 14 名のうち、8 名ではこの項目での PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められた。他の 6 名のうち、2 名では PCSA は単発及び一過性、又はその一方で、データカットオフ日以前に基準範囲内に復した。4 名は試験継続中で、更なる評価のための追加データが必要である。

好酸球で PCSA（0.5 × 10^9/L 超又は ULN 超［ULN が 0.5 × 10^9/L 超の場合］）が認められた 12 歳未満の 11 名のうち、8 名では PCSA を含む異常値が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められた。他の 3 名のうち、1 名では単発の PCSA でデータカットオフ日以前に基準範囲内に復し、2 名は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。

リンパ球の PCSA（1.0 × 10^9/L 未満）が認められた 6 歳以上 12 歳未満の 2 名のうち、1 名では手術当日の単発の PCSA でデータカットオフ日以前に基準範囲内に復し、1 名は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。

ヘマトクリットの PCSA（0.32 V/V 未満）が認められた 2 歳以上 12 歳未満の 3 名のうち、1 名ではこの項目での PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースラインで認められた。他の 2 名は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である（Module 5.3.5.1 EFC16295 [Section 5.2.4.1.3]）。

個々の臨床的に重要な異常値

血液学的検査項目での異常値に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.1.4]）。

7.1.6.2 血液生化学検査

検査値の推移

血液生化学検査の全ての検査項目について、いずれの年齢コホートでも実測値の平均値、及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.2.1]）。

ベースラインからの変化

全体として、血液生化学検査のデータのベースランからのシフトには、臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

血液生化学検査の大半の項目について、ベースラインからベースライン後に基準範囲と比較した低値又は高値へのシフトは認められなかった。

最もよく見られたシフトは、データが得られた被験者でのグルコースでの高値であった（被験者全体で 15 名［31.3%｝）。なお、本試験ではグルコース測定前の絶食は必須ではなかった。その他のシフトは全て 3 名以下に認められ、その内訳は総蛋白（3 名［5.6%］）及びグルコース（1 名［1.8%］）の低値へのシフト、並びに総蛋白（1 名［1.8%］）、ビリルビン（1 名［1.8%］）、クレアチニン（（1

名［1.9%］）、Na（1 名［1.8%］）及び K（1 名［1.8%］）の高値へのシフトであった。2 つの年齢コホートの間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.2.2]）。

個々の被験者での変化

全体として、最もよく見られた PCSA は、BUN（6.4 mmol/L 超、生後 1 か月以上 12 歳未満の 11 名［20.0%］）であった。異常値が認められた 11 名のうち、7 名ではこの項目での PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められた。他の 4 名のうち、2 名では単発の PCSA で、2 名は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。

その他の PCSA は、グルコース（7 mmol/L 超［空腹時］又は 10.0 mmol/L 超［非空腹時］、12 歳未満の 2 名［被験者全体の 3.6%］）、クレアチニン（53 µmol/L 超、6 歳未満の 1 名［被験者全体の 1.8%］）及び Na（150 mmol/L 超、12 歳未満の 1 名［被験者全体の 1.8%］）であった。これらの PCSA は単発で、いずれの被験者でもデータカットオフ日以前に基準範囲内に復した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.2.3]）。

個々の臨床的に重要な異常値

TESAE として報告された血液生化学検査の異常値はなかった。

1 名で Week 13 に血中クレアチニン増加の TEAE が発現し、治験責任医師によって重症度は軽度と判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなく、転帰は回復であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.2.4]）。

7.1.6.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査

検査値の推移

VWF パネル検査（VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原）について、いずれの年齢コホートでも実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.3.1]）。

ベースラインからの変化

VWF リストセチンコファクター活性について、ベースラインからベースライン後に基準範囲と比較した低値へのシフトがデータの得られた被験者全体のうちの 9 名（17.0%）に認められた。VWF 抗原では低値へのシフトは認められず、2 つの年齢コホートの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

VWF リストセチンコファクター活性の低値へのシフトが認められた 9 名のうち、4 名では低値へのシフトは単発及び一過性、又はその一方で、データカットオフ日以前に回復した。他の 5 名はいずれも試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。低値へのシフトが認められた全ての被験者での測定値は 40%以上（LLN：50%）で、ベースラインに比べて比較的小さな変化（50%～60%のベースライン値に対して 40%～50%）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.3.2]）。

個々の被験者での変化

VWF リストセチンコファクター活性について、ULN を下回る値がデータの得られた被験者全体のうちの 12 名（21.1%）に認められた。これら 12 名のうち、3 名では BIVV001 投与前のベースラインで ULN を下回る値が認められた。他の 9 名については、前の段落で記述した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.3.3]）。

個々の臨床的に重要な異常値

VWF パネル検査（VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原）での異常値に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.4.3.4]）。

7.1.7 その他の安全性評価

本試験では、バイタルサインの測定値、理学的診察・検査、及び安全性に関するその他の観察結果に臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。また、観察評価結果は 2 つの年齢コホートで同様であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.5]）。

7.1.7.1 バイタルサイン

バイタルサインはベースライン、Week 4、Week 26 及び Week 52 に評価し、項目は体温、脈拍数、呼吸数及び血圧とした。バイタルサインの評価結果は、安全性解析対象集団について要約した（Module 5.3.5.2 EFC16295 Section 5.2.5）。

測定値の推移

バイタルサインについて、いずれの年齢コホートでも実測値の平均値、及びベースラインからの平均変化量の推移には臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.5.1.1]）。

個々の被験者での変化

よく見られた（データが得られた被験者全体の 10%超）PCSA は、以下のとおりであった。

- 拡張期血圧（54 mmHg 超でベースラインから 10 mmHg 以上の増加、生後 28 日～23 か月の 2 名［100%］）
- 呼吸数（24 回／分未満、生後 28 日～23 か月の 2 名［100%］）
- 呼吸数（22 回／分未満、2 歳以上 6 歳未満の 19 名［65.52%］）
- 呼吸数（18 回／分未満、6 歳以上 12 歳未満の 19 名［52.78%］）
- 収縮期血圧（98 mmHg 超でベースラインから 20 mmHg 以上の増加、生後 28 日～23 か月の 1 名［50.0%］）

- 拡張期血圧（59 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上の増加、2 歳以上 6 歳未満の 3 名［10.34%］）

なお、PCSA が認められた拡張期血圧（59 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上の増加、生後 28 日～23 か月）、呼吸数（24 回／分未満、生後 28 日～23 か月）及び収縮期血圧（98 mmHg 超でベースラインから 20 mmHg 以上の増加、生後 28 日～23 か月）は、データが得られた被験者はごく少数であった。

呼吸数で 22 回／分未満の PCSA が認められた 19 名（2 歳以上 6 歳未満）のうち、18 名では PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められた。呼吸数で 18 回／分未満の PCSA が認められた 19 名（6 歳以上 12 歳未満）のうち、14 名では PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められ、3 名では PCSA の基準に合致した単発の測定値であった。

拡張期血圧が 59 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上増加の PCSA が認められた 3 名（2 歳以上 6 歳未満）のうち、2 名では PCSA が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で認められ、1 名では PCSA の基準に合致した単発の測定値であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.5.1.2]）。

個々の臨床的に重要な異常値

本試験では、TEAE として報告されたバイタルサインの PCSA はなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.5.1.3]）。

7.1.7.2　理学的診察・検査所見

理学的診察・検査所見は、重症血友病 A の患者集団で予想されるものと概ね一致していた。理学的診察・検査での異常所見は 13 名に認められ、そのうち 6 歳以上 12 歳未満の 9 名では異常所見のほとんどが BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で筋骨格系に認められたものであった。

本試験では、TEAE として報告された理学的診察・検査の異常所見はなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.5.2]）。

7.1.8　免疫原性

7.1.8.1　FVIII に対するインヒビターの発生

データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターの発生は認められなかった。BIVV001 を投与された全 67 名での FVIII に対するインヒビターの発生率は 0%（95% CI：0.0～ 5.4%）であった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.2.1]）。

追加情報

6 歳未満のコホートの 1 名では、スクリーニングで FVIII に対するインヒビター陰性、ベースラインで低抗体価の FVIII に対するインヒビター陽性で、いずれも BIVV001 の投与前であった。ベースラインでの陽性は BIVV001 の定期補充療法開始後に再度認められ、この被験者は適格性の基準に合致しないと判断されて 2 回投与後に試験を中止した。1 回目の検体採取から 2～4 週後に採取された 2 回目の検査結果では陰性に復した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.2.2.2]）。

7.1.8.2 抗 BIVV001 抗体

ADA について、スクリーニング、ベースライン及び治験薬投与期間中の各来院時に評価した（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.4]）。

データカットオフ日時点で、全体で 23 名が ADA の解析が可能（ベースライン後の ADA の結果が 1 件以上ある被験者と定義）であった。

合計 3 名（13.0%）が BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で ADA 陽性であり、その内訳は 6 歳未満で 1 名（9.1%）、6 歳以上 12 歳未満で 2 名（16.7%）であった*。

これら 3 名での ADA 評価の特性解析により、Fc 部分に結合する ADA 陽性、XTEN 部分に結合する ADA 陽性、及び FVIII 部分に結合する ADA 陽性が各 1 名であった。D´D3 部分に結合する ADA 陽性の被験者はいなかった。これら 3 名（データカットオフ日時点でそれぞれ Week 4、Week 13 及び Week 26）に治験薬投与下で増強した ADA は認められていない。

全体として、治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった（Module 5.3.5.2 EFC16295 [Section 5.4.1]）。

* 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。

7.1.9 安全性の要約

進行中の EFC16295 試験での安全性の要約を 11.1.3.2 項に示す。

7.2 第 3 相 LTS16294 試験（進行中）

2.5.3.1 項で記述したとおり、LTS16294 試験は以下の 3 つの試験 Arm で構成されている。

- Arm A：EFC16293 試験、EFC16295 試験及び他の BIVV001 の試験を終了した被験者、並びに本試験（LTS16294 試験）の Arm B 又は Arm C を終了して Arm A に移行した被験者。
- Arm B：BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間の定期補充療法を新たに開始する年齢不問の治療歴のある中国人被験者。Arm B での 52 週間投与の後、Arm A への移行を可能とする。

- Arm C：LTS16294 試験で BIVV001 の定期補充療法を新たに開始し、BIVV001 の初回投与からの ED が 6 日以降に大手術を予定している年齢不問の治療歴のある被験者。Arm C での 52 週間投与の後、Arm A への移行を可能とする。

7.2.1 被験者の内訳

7.2.1.1 Arm A

データカットオフ日時点で、EFC16293 試験を終了した合計 123 名（全て 12 歳以上）が LTS16294 試験の Arm A に組み入れられた。123 名のうち、121 名（98.4%）が試験継続中である。2 名（1.6%）が試験中止となり、このうち 1 名は TESAE（大腿骨骨折及び深部静脈血栓症［7.2.4.1 項］）により、別の 1 名は治療方法変更のための同意撤回により中止した。

合計で123名のうち5名(4.1%)がArm Aでの治験薬初回投与後に1件以上の大手術を受けた(Module 5.3.5.3 Integrated summary of safety [ISS] [Appendix 1.1.3])。手術手技は鼻形成術、膝関節置換術及び知歯抜歯術であった。手術に関する詳細は、Module 5.3.5.3 Integrated summary of efficacy [ISE] [Appendix 2.1.6]に示す。

Arm A での国／地域及び実施医療機関別の組入れ状況の要約、及び被験者の内訳の一覧表をそれぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.6]及び[Appendix 1.7.1]に示す。

7.2.1.2 Arm B

データカットオフ日時点で、合計 32 名（全て 12 歳以上）が Arm B に組み入れられた。32 名のうち、31 名（96.9%）が試験継続中である。1 名（3.1%）が FVIII インヒビター検査で陽性歴があり、除外基準に該当して治験実施計画書から逸脱したため、試験を中止した。

合計で32名のうち2名(6.3%)がArm Bでの治験薬初回投与後に1件以上の大手術を受けた(Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.10])。手術手技は臼歯抜歯及び血管奇形切除（右手の甲、右掌）であった。手術に関する詳細は Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2.1.6 に示す。

Arm B での中国国内の実施医療機関別の組入れ状況の要約、及び被験者の内訳の一覧表を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.11]及び[Appendix 1.12.1]に示す。

7.2.1.3 Arm C

新たに BIVV001 の投与を開始し、大手術を受ける予定の 4 名が Arm C に組み入れられた。4 名ともに試験継続中である。

Arm C での被験者の内訳の一覧表を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.13.1]に示す。

データカットオフ日時点で、1 名（被験者[redacted]）が Day 39（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に大手術（右人口膝関節全置換術）を受け、 Day 50* にリハビリテーション期間が終了した。この被験者での手術に関する詳細は Module 5.3.5.3 ISE Appendix 2.1.6 及び[Appendix 2.1.7]に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

7.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

7.2.2.1　Arm A

人口統計学的特性

Arm A の全ての年齢層を含む全体集団（114 名）での被験者の年齢の平均値（SD）は 36.8（15.3）歳（範囲：13～74 歳）で、12～17 歳が 20 名（17.5%）、18～64 歳が 91 名（79.8%）、65 歳以上が 3 名（2.6%）であった。114 名のうち、113 名（99.1%）が男性で、1 名（0.9%）が女性であった。人種別では、白人が 79 名（69.3%）、アジア人が 23 名（20.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 名（1.8%）であり、10 名（8.8%）では人種の報告がなかった。体重の平均値（SD）は 90.80（20.4）kg（範囲：63.7～114.0 kg）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.1.1]）。

ベースラインでの疾患特性

Arm A の 114 名のうち、38 名でデータカットオフ日時点での血友病の病歴に関するデータが得られた。38 名の血友病診断時年齢の平均値（SD）は 3.42（8.82）歳で、FVIII に対するインヒビター発生の家族歴のない被験者は 31 名（81.6%）であった。39 名では過去の FVIII 活性の最低値に関するデータが得られ、全被験者（100%）で FVIII 活性が 1%未満であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.1.2]）。

7.2.2.2　Arm B

人口統計学的特性

Arm B の全体集団（32 名）での被験者の年齢の平均値（SD）は 26.8（14.2）歳（範囲：12～67 歳）で、12 歳～17 歳が 12 名（37.5%）、18～64 歳が 19 名（59.4%）、65 歳以上が 1 名（3.1%）であった。全 32 名が男性であった。人種の報告がなかった 1 名を除く全被験者がアジア人で、アジア／太平洋地域で組み入れられた。体重の平均値（SD）は 63.28（15.07）kg（範囲：33.0～88.0 kg）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.1.3]）。

ベースラインでの疾患特性

重症血友病診断時の年齢の平均値（SD）は 5.57（7.98）歳で、FVIII に対するインヒビター発生の家族歴のない被験者は 25 名（78.1%）であった。1 名を除く全被験者で FVIII 活性が 1%未満であった。

HIV 陽性の被験者はおらず、1 名（3.1%）が HBV 陽性で、7 名（21.9%）が HCV 陽性であった。14 名（43.8%）は血液型が不明であった。血液型が判明している被験者では、O 型が 7 名（21.9%）、B 型が 6 名（18.8%）、A 型が 4 名（12.5%）で、AB 型が 1 名（3.1%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.1.4]）。

7.2.2.3 Arm C

人口統計学、及びベースラインでの疾患特性

Arm C に組み入れられた白人男性被験者 4 名の年齢は 25～40 歳であった。重症血友病診断時の年齢は 0～2 歳であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.1.5]及び[Appendix 2.1.6]）。

4 名ともに FVIII に対するインヒビター発生の家族歴がなく、FVIII 活性が 1%未満であった。HIV 陽性、HBV 陽性、HCV 陽性の被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2.1.6）。

7.2.3 曝露期間

7.2.3.1 Arm A

全体集団（114 名）での BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 14.77（9.07）週間で、99 名（86.8%）が 4 週間以上、68 名（59.6%）が 13 週間、18 名（15.8%）が 26 週間以上の曝露期間であった（Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.1]）。

全体集団での総 ED の平均値（SD）は 15.3（9.2）日であった。114 名のうち、17 名（14.9%）が 5 ED 未満、16 名（14.0%）が 5 ED 以上 10 ED 未満、57 名（50.0%）が 10 ED 以上 25 ED 未満で、24 名（21.1%）が 25 ED 以上 50 ED 未満であった。全体集団での被験者ごとの BIVV001 の投与回数の平均値（SD）は 15.3（9.2）回で、中央値は 15.0 回（範囲：1～35 回）であった（Module 5.3.5.2 ISS Appendix 3 [1.2]）。

Arm A（12 歳以上のコホート）での曝露期間、投与期間及び遵守状況の一覧を Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.3.1]に示す。

7.2.3.2 Arm B

全体集団（32 名）での BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 25.71（5.16）週間で、32 名（100%）が 13 週間以上、16 名（50.0%）が 26 週間以上の曝露期間であった（Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.4]）。

総 ED の平均値（SD）は 25.8（4.6）日であった。32 名のうち、12 名（37.5%）が 10 ED 以上 25 ED 未満で、20 名（62.5%）が 25 ED 以上 50 ED 未満であった。全体集団での被験者ごとの BIVV001 の投与回数の平均値（SD）は 26.0（4.7）回で、中央値は 26.5 回（範囲：18～36 回）であった（Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.5]）。

Arm B での曝露期間、投与期間及び遵守状況の一覧を Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.6.1]に示す。

7.2.3.3 Arm C

Arm C に組み入れられた男性被験者 4 名での BIVV001 の投与期間は 6.51～17.78 週間であった。ED は 7～19 日で、投与回数は 7～19 回であった。

Arm C での曝露期間、投与期間及び遵守状況の一覧を Module 5.3.5.2 ISS [Appendix 3.1.7.1]に示す。

7.2.4 有害事象

7.2.4.1 Arm A

表 16 に示すとおり、全体集団の 114 名のうち、46 名（40.4%）に合計 97 件の TEAE が発現し、5 名（4.4%）に合計 6 件の TESAE が発現した。大手術／リハビリテーション期間中に報告された TEAE はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE はなかった。

表 16 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Arm A in Study LTS16294 - Safety Analysis Set

n (%)	Age cohort					
	<12 years					
	<6 years (N=0)	6 to <12 years (N=0)	Overall (N=0)	≥12 years (N=114)	Surgical/rehab. period - Surgery subgroup[a] (N=5)	Overall (N=114)
Total number of TEAEs	0	0	0	97	0	97
Participants with at least one TEAE	0	0	0	46 (40.4)	0	46 (40.4)
Participants with at least one related TEAE	0	0	0	0	0	0
Total number of TESAEs	0	0	0	6	0	6
Participants with at least one TESAE	0	0	0	5 (4.4)	0	5 (4.4)
Participants with at least one related TESAE	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0

Note: Based upon a data transfer date of 24 January 2022.
1: Age cohort on the header refers to age at screening of parent study/arm.
2. Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
3. AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE or related TESAE.
[a]Includes AEs occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table. But AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included in the columns treatment arm and regimen, they will not be included in the column of surgery subgroup.
Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/LTS16294/CIR_IA_01/REPORT/PGM/ae_overview_arma_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_arma_t_x.rtf (22APR2022 21:34)

よく見られた（被験者全体の 10%超）TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（21 名［18.4%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（17 名［14.9%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.2]）。

- 「感染症および寄生虫症」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、COVID-19 及び上咽頭炎（各 7 名［6.1%］）であった。その他の事象は、全て 3 名以下に認められた。
- 「筋骨格系および結合組織障害」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、関節痛及び滑液包炎（各 3 名［2.6%］）であった。その他の事象は、全て 2 名以下に認められた。

よく見られた（全体で3名以上）TEAE（PT）は、COVID-19及び上咽頭炎（各7名［6.1%］）、頭痛（5名［4.4%］）、関節痛、滑液包炎及び胃腸炎（各3名［2.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.3]）。

治験責任医師によってBIVV001との因果関係が否定できないと判断されたTEAEはなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.5]）。

Arm Aに組み入れられた被験者に認められたTEAEの多くは、治験責任医師によって重症度が軽度と評価された。全体集団の114名のうち、29名（25.4%）には中等度又は重度のTEAEはなく、1件以上の軽度のTEAEが発現し、14名（12.3%）には重度のTEAEはなく、1件以上の中等度のTEAEが発現した。また、3名（2.6%）には重度のTEAEが発現し、その内訳は関節障害、滑膜炎及び皮膚擦過傷であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.6]）。Arm Aで認められた被験者ごとのTEAEの一覧表をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.9.1]に示す。

重症度が重度と判断された3件のTEAEのうちの2件（関節障害及び滑膜炎）は治験責任医師によって重篤と判断された。両事象ともに治験薬との因果関係が否定され、BIVV001についての処置はなく、データカットオフ日時点での転帰は未回復であった。

TESAEは5名（4.4%）に合計6件認められ、その内訳は深部静脈血栓症、大腿骨骨折、関節障害、変形性関節症、滑膜炎及び膝関節形成であった（同一被験者に発現した深部静脈血栓症及び大腿骨骨折の簡潔な叙述は下記を参照）。TESAEの大半が治験責任医師によって中等度と評価され、全てのTESAEについて治験薬との因果関係が否定された。BIVV001についての処置は、同一の被験者に発現した深部静脈血栓症及び大腿骨骨折に対しては投与中断又は延期で、他のTESAEではBIVV001に関する処置はなかった。データカットオフ日時点で、6件のTESAEのうち2件（膝関節形成及び変形性関節症）が回復と報告され、2件（深部静脈血栓症及び大腿骨骨折）は回復中、2件（関節障害及び滑膜炎）は未回復と報告された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.7]）。

1名（被験者[redacted]）に発現したTESAEの深部静脈血栓症は、AESIとしても区分された。この事象に関する簡潔な叙述を以下に示す。

- 深部静脈血栓症：Arm Aに組み入れられた[redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）と[redacted]の病歴のある3[redacted]歳男性被験者に発現した。事象発現前のDay 309*にBIVV001の最終投与を受けた。Day 314*のスキー中の転倒後に左遠位大腿骨を骨折した。BIVV001は使用できず、50 IU/kgの用量での12時間ごとのNovoeight投与による治療を受けた。Day 315*に左遠位大腿骨骨折の外科的整復を受け、重大な合併症は認められなかった。Day 317*に下肢超音波検査を実施し、左下肢に閉塞性深部静脈血栓症（治験責任医師により重篤と判断された）が認められ、Lovenox 40 mgの1日2回投与が開始された。Day 321*に退院した。治験責任医師により、深部静脈血栓症のTEAEについて、BIVV001との関連はなく、回復中と評価された。BIVV001に関する処置について、投与中断又は延期と報告された。その後、被験者は禁止薬剤（Novoeight及びLovenox）の使用により試験を中止した。

手術／リハビリテーション期間

大手術を受けた 5 名では、手術／リハビリテーション期間中に TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.1]）。

Arm A の被験者ごとの TEAE の一覧表を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.9.1]に示す。

7.2.4.2 Arm B

全体集団の 32 名のうち、14 名（43.8%）に合計 26 件の TEAE が発現し、2 名に合計 5 件の TESAE が発現した。手術／リハビリテーション期間中には TEAE は認められなかった（表 17）。また、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

表 17 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Arm B in Study LTS16294 - Safety Analysis Set

n (%)	Age cohort		Surgical/rehab. period - Surgery subgroup[a] (N=2)	Overall (N=32)
	<12 years (N=0)	≥12 years (N=32)		
Total number of TEAEs	0	26	0	26
Participants with at least one TEAE	0	14 (43.8)	0	14 (43.8)
Participants with at least one related TEAE	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)
Total number of TESAEs	0	5	0	5
Participants with at least one TESAE	0	2 (6.3)	0	2 (6.3)
Participants with at least one related TESAE	0	1 (3.1)	0	1 (3.1)
TEAEs leading to death	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation	0	0	0	0

Note: Based upon a data transfer date of 24 January 2022.
1. Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2. AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE or related TESAE.
[a]Includes AEs occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table. But AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included in the columns treatment arm and regimen, they will not be included in the column of surgery subgroup.
Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/LTS16294/CIR_IA_01/REPORT/PGM/ae_overview_armb_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_armb_t_x.rtf (22APR2022 21:34)

よく見られた（被験者全体の 10%超）TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（8 名［25.0%］）及び「胃腸障害」（4 名［12.5%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.14]）。

- 「感染症および寄生虫症」の SOC で最もよく見られた TEAE（PT）は、上咽頭炎（3 名［9.4%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（3.1%）に認められた。
- 「胃腸障害」の SOC では、全ての TEAE（PT）が各 1 名（3.1%）に認められ、その内訳は腹部膨満、便秘、直腸ポリープ及び歯痛であった。

全体として最もよく見られた TEAE は、上咽頭炎（3 名［9.4%］）であった。その他の TEAE は、全て各 1 名（3.1%）に認められた。全ての PT を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.15]に示す。

1 名（3.1%）に 2 件の血栓症（1 件は重篤、1 件は非重篤）が発現し、治験責任医師によって治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された。これらの事象は、AESI と判断された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.16]及び[Appendix 4.1.21.1]）。

血栓症の TEAE について、以下に記述した。

- 血栓症：Arm B に組み入れられた[redacted]（20[redacted]年発症）及び[redacted]の病歴を有する 1[redacted]歳の男性被験者（被験者[redacted]）に発現した。 Day 1* に BIVV001 の初回投与を受け、投与後の FVIII 活性は基準範囲内（C_{max}：115%）で、その後、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法を継続した。 Day 4* 、「one week ago, a 1 cm x 0.5 cm mass appeared at about 0.5 cm below the metacarpophalangeal joint of the ring finger of the palm, which was movable and tender.」のため、試験実施医療機関の整形外科を受診した。超音波検査によって「hemangioma of the right hand with partial thrombosis on the back of the hand」が認められた（当初は治験責任医師により軽度で非重篤と評価された）。CT 検査により「soft tissue of the right hand was thickened, with tortuous vessels and uneven filling density.」が示された。 Day 19* 、治験責任医師により、血栓症の重症度が中等度に変更され、これまでに認められている腫瘤が移動性で圧痛を伴い、日常生活に影響しているため、重篤に変更された。

  Day 32* 、「venous malformation, with enlargement and pain for half a year」により、他院を受診した。理学的診察・検査により、「4 x 3 and 3 x 2 mass on the back of the right hand and right palm, respectively」が認められた。 Day 38* 、右手の甲及び手掌の血管異形成の切除を受けた。術後の経過に特筆すべきものはないと報告され、被験者は Day 42* に退院した。

  Day 113* 、術後の病理検査結果が治験責任医師に提供された。報告書では、右手掌から切除した腫瘤は「consistent with vascular malformation, accompanied by red thrombus, thrombus local reorganization」と記載され、右手の甲から切除された腫瘤については「consistent with vascular malformation, accompanied by red thrombus, thrombus localized by opportunistic recanalization」と記載されていた。

  被験者は Day 148* に試験実施医療機関への受診を再開した。「ultrasound review on Day 144* in the other hospital」により、「that patient had no echo area on the right hand back, low echo area on the palm surface (conserving hemangioma), and old thrombosis in part of the back of hand. It can be concluded that the thrombosis persists mildly」が示された。被験者は血管外科での薬物治療を受けるよう指導を受けた。治験責任医師により、血栓症の有害事象と BIVV001 との因果関係は否定できず、転帰は回復と評価された。BIVV001 に関する処置はなかった。その後、被験者は LTS16294 試験への組入れ以前に FVIII に対するインヒビターの陽性歴が認められ、除外基準に該当したため試験を中止した。

Arm B に組み入れられた被験者に認められた TEAE の大半は、治験責任医師により重症度が軽度と評価された。全体集団の 32 名のうち、9 名（28.1%）には中等度又は重度の TEAE はなく、1 件以上の軽度の TEAE が発現し、4 名（12.5%）には重度の TEAE はなく、1 件以上の中等度の TEAE が発現した。また、1 名（3.1%）に重度の TEAE が発現した。重度の TEAE は同一の被験者に発現した皮膚感染及び熱傷で、両事象ともに TESAE としても報告され、治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象についても BIVV001 に関する処置はなく、転帰は回復と報告された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.18]及び[Appendix 4.1.21.1]）。

2 名（6.3%）に合計 5 件の TESAE が報告され、その内訳は、同一の被験者（[redacted]）に発現した皮膚感染及び熱傷と別の被験者（[redacted]）に発現した血栓症（上述）及び 2 件の血管腫であった。TESAE のうちの 1 件（血栓症）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれの TESAE についても BIVV001 に関する処置はなく、5 件ともに転帰は回復と報告された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.22.1]）。

手術／リハビリテーション期間

大手術を受けた2名について、手術／リハビリテーション期間中にTEAEは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.13]）。

試験全体で大手術を受けた 5 名について、大手術の手技の一覧を Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.1.8] に示す。

7.2.4.3 Arm C

データカットオフ日時点で、Arm C に組み入れられた 4 名に合計 10 件の TEAE が認められ、その内訳は、頭痛（同一の被験者に 3 件）、上咽頭炎（2 名 2 件）、背部痛、椎間板突出、季節性アレルギー、関節痛及び頚部痛であった。これらの TEAE のうち、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断された事象、及び重症度が重度と評価された事象はなかった。また、TESAE 及び AESI は認められなかった。

Arm C での被験者ごとの TEAE の一覧表を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.25.1]に示す。

7.2.5 臨床検査値

LTS16294 試験での臨床検査値の基準範囲は EFC16293 試験で使用したものと同一であり、Module 5.3.5.1 EFC16293 [Appendix 16.2.8.1]に示す。

7.2.5.1 血液学的検査

7.2.5.1.1 Arm A

全体として、2 名（18 歳以上）に血液学的検査での PCSA が認められた。その内訳は、1 名が Day 29（手術前の評価時）の好酸球（0.65 × 10^9/L）の PCSA（高値）で、手術当日（Day 44）には基準範囲

内（0.35 × 10^9/L）となった。他の 1 名が Month 6 の好塩基球（0.14 × 10^9/L）の PCSA（高値）で、Month 6 以降の検査値は得られていない。データカットオフ日時点で、両被験者ともに試験継続中である。

Arm A での血液学的検査項目で認められた PCSA の要約及び一覧表を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.1]及び[Appendix 6.1.2.1]に示す。

血液学的検査での異常値に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.2]及び[Appendix 4.1.3]）。

7.2.5.1.2 Arm B

Arm B で PCSA が認められた血液学的検査項目は、白血球数、好中球及びヘマトクリットであった。ベースライン後の PCSA は、以下の血液学的検査項目で認められた。

- 白血球数の低値：7 名（12～17 歳の 5 名［41.7%］、及び 18 歳以上の 2 名［20.0%］）に認められた。7 名のうち、6 名は BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で白血球数の PCSA（低値）又は白血球数の低値が認められた。他の 1 名は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。
- 好中球の低値：18 歳以上の 2 名（10.0%）に認められた。両被験者ともに BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で好中球の PCSA 又は好中球の低値が認められた。
- ヘマトクリットの高値：7 名（18 歳以上の 3 名［15.0%］、及び 2～17 歳の 4 名［33.3%］に認められた。7 名のうち、2 名では BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方でヘマトクリットの PCSA（高値）が認められた。他の 5 名では単発の PCSA で、次の試験来院時には基準範囲内に復した。

1 名にヘマトクリット増加とヘモグロビン増加の TEAE が Day 29 に発現し（測定値はそれぞれ 0.56 v/v［PCSA］及び 182 g/L［高値］）、Day 36 に基準範囲内に復した（測定値はそれぞれ 0.51 v/v 及び 162 g/L）。ヘマトクリット及びヘモグロビンのベースライン値は基準範囲内（それぞれ 0.52 v/v 及び 172 g/L）であった。治験責任医師により、両事象ともに重症度が軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなく、転帰は回復と報告された。

他の 1 名に小球性貧血の TEAE が Day 1 に発現し、持続中である。スクリーニング及びベースラインでのヘモグロビン値は低値（それぞれ 188 g/L 及び 122 g/L）で、その後の各来院時で低値が継続した。治験責任医師により、本事象は軽度で治験薬との因果関係は否定された。BIVV001 に関する処置はなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.21.1]及び[Appendix 6.1.8.1]）。

Arm B での血液学的検査項目で認められた PCSA の要約及び一覧表を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.7]及び Appendix 6.1.8.1 に示す。

7.2.5.1.3 Arm C

4 名の被験者に血液学的検査での PCSA は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.13]）。

報告された 10 件の TEAE のうち、血液学的検査項目に関連した事象はなかった（7.2.4.3 項）。

7.2.5.2 血液生化学検査

7.2.5.2.1 Arm A

全体として、2 名に ALP、総ビリルビン及び BUN の PCSA が認められた。

ALP の PCSA（ULN の 1.5 倍超）は、ALP のデータが得られた 23 名のうち 1 名（16 歳）で認められた。

総ビリルビンの PCSA（ULN の 1.3 倍超）は、総ビリルビンのデータが得られた 4 名のうち 1 名（14 歳）に認められ、この被験者には BUN の PCSA（6.4 mmol/L 以上）も認められた。

これら 2 名の PCSA は全て Month 6 の来院時で認められており、データカットオフ日時点で試験継続中であったため Month 6 以降のデータは得られていない。

Arm A での血液生化学査項目で認められた PCSA の要約及び一覧表を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.3]及び[Appendix 6.1.4.1]に示す。

血液生化学検査での異常値に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.2] 及び[Appendix 4.1.3]）。

7.2.5.2.2 Arm B

よく見られた（被験者全体の 5%以上）PCSA は、グルコースの高値（18 歳以上の 2 名［10%］）、BUN の高値（生後 1 か月以上 18 歳未満の 1 名［8.3%］）、グルコースの低値（18 歳以上の 1 名［5.0%］）及び総ビリルビンの高値（18 歳以上の 1 名［5.0%］）であった。

- グルコースの高値：1 名で Week 4 に 7.0 mmol/L の PCSA が認められ、1 名で Week 26 に 8.3 mmol/L の PCSA の高値が認められた。2 名ともにベースラインのグルコースが高値又は PCSA の基準に該当した。なお、本試験ではグルコース測定前の絶食は必須としなかった。
- グルコースの低値：1 名で Week 26 に 3.8 mmol/L の PCSA が認められた。この被験者は試験継続中で更なる評価のための追加データが必要である。
- 総ビリルビンの高値：1 名で Week 13 に 33 µmol/L の PCSA が認められた。この被験者ではスクリーニングとベースラインで、それぞれ 30 µmol/L 及び 27 µmol/L の同様のビリルビンの高値が認められた。
- BUN の高値：1 名で Week 4 及び Week 13 に、それぞれ 6.6 µmol/L 及び 8.2 µmol/L の PCSA が認められた。この被験者ではベースラインの BIVV001 投与前にも PCSA の高値が認められた。

Arm B での血液生化学査項目で認められた PCSA の要約及び一覧表を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.9]及び[Appendix 6.1.10.1]に示す。

血液生化学検査での異常値に関連した TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.1.14]及び[Appendix 4.1.15]）。

7.2.5.2.3 Arm C

1 名で Week 4 にグルコースの PCSA（高値）（8.8 mmol/L）が認められた。スクリーニング及びベースラインでのグルコースも高値であった（それぞれ 6.0 mmol/L 及び 5.7 mmol/L）。Week 13 のグルコースは基準範囲内であった（5.5 mmol/L）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.14.1]）。

報告された 10 件の TEAE のうち、血液生化学検査の項目に関連した事象はなかった（7.2.4.3 項）。

7.2.5.3 フォンヴィレブランド因子パネル検査

7.2.5.3.1 Arm A

VWF パネル検査では、少数の被験者でベースライン後の VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原の PCSA（低値）が認められた。データが得られた 22 名のうち、1 名で Month 6 に VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原の PCSA（LLN 未満）が認められ、測定値はそれぞれ 40%及び 44%であった。他の 1 名は Month 6 の VWF リストセチンコファクター活性が 47%の PCSA（低値）で、VWF 抗原は正常であった（70%）。これら 2 名の被験者はデータカットオフ日時点で試験継続中であり、Month 6 以降のデータは得られていない。

Arm A での VWF パネル検査で認められた PCSA の要約及び一覧表（LLN であった値を含む）を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.5]及び[Appendix 6.1.6.1]に示す。

7.2.5.3.2 Arm B

VWF パネル検査では、ベースライン後の VWF リストセチンコファクター活性及び VWF 抗原量に PCSA（低値）が認められた。

データが得られた 32 名のうち、6 名（18.8%）でベースライン後の VWF リストセチンコファクター活性に PCSA（低値）（範囲：30%～49%）が認められた。これら 6 名のうち、3 名では BIVV001 投与前のスクリーニング及びベースライン、又はその一方で PCSA が認められた。他の 3 名のうち 1 名では単発の PCSA であった。3 名ともに異常値が 37%以上（LLN：50%）であり、ベースラインに比べてやや小さい変化量であった（約 50%～70%のベースライン値から低値 37%～47%への変化）。

データが得られた 32 名のうち、2 名（6.3%）でベースライン後の VWF 抗原量に PCSA（低値）が認められた。これら 2 名では、ベースライン後の VWF リストセチンコファクター活性にも PCSA が認められた。これら 2 名のうち、1 名では単発の PCSA であった。2 名ともに異常値が 44%以上（LLN：50%）であり、ベースラインに比べてやや小さい変化量であった（65%～68%のベースライン値から低値 44%～46%への変化）。

Arm B での VWF パネル検査で認められた PCSA の要約及び一覧表（LLN であった値を含む）を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.11]及び[Appendix 6.1.12.1]に示す。

7.2.5.3.3 Arm C

VWF パネル検査では、1 名でベースライン後の Week 4 に VWF リストセチンコファクター活性に PCSA（低値、45%）が認められたが、スクリーニング及びベースラインでも低値であった（それぞれ 39%及び 44%）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.15.1]）。

報告された 10 件の TEAE のうち、VWF パネル検査に関連した事象はなかった（7.2.4.3 項）。

7.2.5.4 FVIII に対するインヒビターの発生

本試験での主要評価項目は FVIII に対するインヒビターの発生とした（2.4.2.3 項で定義）。

7.2.5.4.1 Arm A

データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターは認められなかった。インヒビター検査を受けた全23名での FVIII に対するインヒビターの発生率は、0.0%（95% CI：0.0～ 14.8%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.1]）。

Arm A でのインヒビター検査結果の一覧表を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.2.1]に示す。

7.2.5.4.2 Arm B

データカットオフ日時点で、FVIII に対するインヒビターは認められなかった。インヒビター検査を受けた全32名での FVIII に対するインヒビターの発生率は、0.0%（95% CI：0.0～10.9%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.3]）。

Arm B でのインヒビター検査結果の一覧表を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.4.1]に示す。

7.2.5.4.3 Arm C

Arm C の 4 名に FVIII に対するインヒビターは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.5.1]）。

7.3 第 1/2a 相 242HA101 試験（完了）

本試験の目的及び試験デザインは 2.5.4.1 項に示す。

7.3.1 曝露状況及び被験者の内訳

被験者は、Advate の単回投与の後に BIVV001（低用量［25 IU/kg］又は高用量［65 IU/kg］）を単回投与された。組み入れられた全 16 名が Advate を単回投与され（25 IU/kg：7 名、65 IU/kg：9 名）、15 名が BIVV001 を単回投与された（25 IU/kg：6 名、65 IU/kg：9 名）。1 名は Advate のみを投与され、自動車事故による合併症のため BIVV001 の投与前に試験を中止した。安全性解析対象集団の 16 名のうち、15 名が本試験を終了した。詳細は Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 9.1]及び[Section 11.1]に示す。

7.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

7.3.2.1　人口統計学的特性

16 名のうち、14 名が米国で、2 名が日本で組み入れられた。被験者全員が男性であった。年齢の中央値は 36 歳（範囲：19～63 歳）で、被験者の大半（81.3%）が白人であった。体重の中央値は 79.0 kg（範囲：59.9～100.7 kg）で、BMI の中央値は 25.9 kg/m^2（範囲：21.0～34.2 kg/m^2）であった。詳細は Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 9.4.1]及び[Table 15]に示す。

7.3.2.2　既往歴及び手術歴

全般的に最もよく見られた体組織別の既往歴及び手術歴は、筋骨格系（13 名、81.3%）で、次いで肝（9 名、56.3%）、感染症及び心血管系（各 7 名［43.8%］）であった。既往歴及び手術歴の要約を Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 9.4.2]に示す。

7.3.2.3　血友病の病歴

全体としての血友病の病歴では、診断時からの時間の中央値が 35.5 年（範囲：19～63 年）で、病歴に基づく FVIII 活性は 13 名で 1%（1 IU/dL）未満であった。また、全 16 名についてスクリーニングで FVIII 活性が 1%未満であることが確認された。

過去 3 か月間での出血エピソードの回数の中央値は 1.0 回で、全体での範囲は 0～3 回（14 名）であった。FVIII に対するインヒビター発生の家族歴は 3 名（18.8%）に認められ、8 名（50.0%）は家族歴がなく、残りの 5 名（31.3%）は家族歴が不明であった。全体として、4 名（25.0%）が前年にワクチン接種を受けていた。

血友病の病歴の詳細は Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 9.4.3]及び[Table 17]に示す。

7.3.2.4　前治療薬及び併用薬

7.3.2.4.1　前治療薬

ほとんどの被験者（15 名［93.8%］）が 242HA101 試験への参加前に 1 剤以上の薬剤を投与されていた。最も多い前治療薬は、efmoroctocog alfa（4 名［25.0%］）であった。

詳細は Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 9.4.4]に示す。

7.3.2.4.2　併用薬

最も多く使用された併用薬は、Advate 投与期間中は licinopril（3 名［18.8%］）で、BIVV001 投与期間中は efmoroctocog alfa（10 名［62.5%］）であった。詳細は、それぞれ Module 5.3.3.2 242HA101 Appendix 15.1 Demographic data [Table 5]及び[Table 6]に示す。

7.3.3 安全性の要約

BIVV001 の単回投与の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項はなかった。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤な過敏症及びアナフィラキシーも認められなかった。

Advate 投与期間中、3 名に 8 件の TEAE が認められた。事象には自動車事故の状況で発現した 4 件の TESAE が含まれ、被験者はその後に試験を中止した。Advate 投与期間中に最もよく見られた TEAE は、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加（2 名、各コホート 1 名）であった。2 名に発現した 3 件の TEAE について、治験責任医師により治験薬投与との因果関係が否定できないと判断され、その内訳はトロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加（2 名）及びフィブリン D ダイマー増加（1 名）であった。いずれの被験者でも関連した TEAE は認められなかった。

BIVV001 投与期間中、9 名に 18 件の TEAE が認められた。事象には TESAE である小腸閉塞の 1 件が含まれ、治験責任医師により、この小腸閉塞は過去の虫垂切除術による合併症であると判断され、BIVV001 との因果関係は否定された。BIVV001 投与期間中に最もよく見られた TEAE は、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加及び頭痛（各 2 名、各コホート 1 名）であった。治験責任医師によって治験薬投与との因果関係が否定できないと判断された 3 件の TEAE は、Advate 投与期間中に同じ TEAE が発現した 2 名の被験者に認められた。これらの事象は Advate 投与期間中と同様で、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加（2 名）及びフィブリン D ダイマー増加（1 名）であった。いずれの被験者でも関連した TEAE は認められなかった。臨床検査値には臨床的に意味のある異常値のパターンは認められなかった。

Advate 投与期間中に比べて BIVV001 投与期間中に認められた TEAE の件数が多かったことは、BIVV001 投与期間が長かった（Advate の約 3～4 日間に対して約 28 日間）ことに起因すると考えられた。BIVV001 投与期間中に認められた TEAE は、低用量コホートと高用量コホートの間で同様であった。TEAE の大半は、治験責任医師により治験薬投与との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、Advate 投与期間及び BIVV001 投与期間に認められた凝固パラメータの増加で、これらに続発した事象は認められなかった。全体として、BIVV001 の単回投与の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は特定されなかった（Module 5.3.3.2 242HA101 [Section 11.6]）。

7.3.3.1 日本人被験者における安全性

完了した第 1/2a 相 242HA101 試験では 2 名の日本人被験者が組み入れられ、Advate（25 IU/kg 投与：1 名、65 IU/kg 投与：1 名）及び BIVV001（25 IU/kg 投与：1 名、65 IU/kg：1 名）がそれぞれ単回投与された。

Advate 投与期間中、2 名に 4 件の TEAE が認められた。2 名に発現した 3 件の TEAE（トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加［2 名］及びフィブリン D ダイマー増加［1 名］）は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。これらの TEAE に関連する追加の TEAE はいずれの被験者にも認められなかった（Module 5.3.3.2 242HA101 [Appendix 16.2.7.1]）。

BIVV001 投与期間中にも、2 名に 4 件の TEAE が認められた。Advate 投与期間中と同様に、これらの被験者には 3 件の TEAE（トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加［2 名］及びフィブリン D

ダイマー増加［1 名］）が認められ、いずれも治験責任医師により、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。これらの TEAE に関連する追加の TEAE は、いずれの被験者にも認められなかった（Module 5.3.3.2 242HA101 [Appendix 16.2.7.2]）。

7.4　第 1/2a 相 242HA102 試験（完了）

本試験の目的及び試験デザインは 2.5.5.1 項に示す。

安全性の評価項目の詳細は Module 5.3.3.2 Study [242HA102]に示す。

7.4.1　曝露状況及び被験者の内訳

合計 24 名が 242HA102 試験に組み入れられた。組み入れられた全 24 名（50 IU/kg : 10 名、65 IU/kg : 14 名）が BIVV001 を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。全 24 名が BIVV001 を週 1 回で 4 回投与された。

50 IU/kg コホートの 1 名は、初回の BIVV001 投与時に不十分な用量である 29.9 IU/kg を投与されたが、その後の 3 回は規定の 50 IU/kg で BIVV001 を完全に投与された。

早期中止はなく、全 24 名（100.0%）が試験を終了した（Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 9.1]及び[Section 11.1]）。

7.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

7.4.2.1　人口統計学的特性

全被験者が白人男性で、ブルガリアの単一施設で組み入れられた。安全性解析対象集団全体（24 名）での年齢の中央値は 37.5 歳（範囲：24～58 歳）で、BMI の中央値は 28.01 kg/m^2（範囲：16.4～40.9 kg/m^2）であった（Module 5.3.3.2 242HA102 [Table 9]）。

7.4.2.2　既往歴及び手術歴

既往歴及び手術歴は、重症血友病 A の成人患者と同様であった。全体として、被験者の大半が肝及び筋骨格系、又はその一方に既往歴や手術歴を有していた（各 20 名［83.3%］）。詳細は Module 5.3.3.2 242HA102 [Table 10]に示す。

7.4.2.3　血友病の病歴

全体として、重症血友病 A の診断時からの時間の中央値は 35.5 年（範囲：20～54 年）であった。組み入れられた 24 名のうち、16 名（66.7%）で過去の FVIII 活性の最低値が 1 IU/dL 未満であったが、本試験の選択基準に従い、全被験者についてスクリーニングでの FVIII 活性が 1 IU/dL 未満であることが確認された。FVIII に対するインヒビター発生の家族歴がある被験者はいなかった。過去 12 か月間での出血回数の中央値は 48.0 回（範囲：1～96 回）であった。血友病の病歴の詳細は、Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 9.5.3]及び[Table 11]に示す。

7.4.2.4 前治療薬及び併用薬

7.4.2.4.1 前治療薬

安全性解析対象集団全体で、23 名（95.8%）が試験参加前に 1 剤以上の薬剤を投与されていた。最も多く使用された前治療薬は、FVIII 製剤（21 名［87.5%］）であった（Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 9.5.4]）。

7.4.2.4.2 併用薬

全体として、21 名（87.5%）が本試験中に 1 剤以上の併用薬を投与された。最も多く使用された併用薬は FVIII 製剤（16 名［66.7%］）で、治験実施計画書の規定により、本試験中の出血エピソードに対しては試験前に使用していた FVIII 製剤による治療が認められていたことによるものであった。詳細は Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 9.5.4]に示す。

7.4.3 安全性の要約

安全性の解析結果に基づく結論は以下のとおりである。

- BIVV001 の反復投与の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は特定されなかった。
- FVIII に対するインヒビターは認められず、過敏症、アナフィラキシー及び血管血栓性事象は認められなかった。
- 安全性解析対象集団の 24 名のうち、12 名（50.0%）に合計 25 件の TEAE が発現した。
- 本試験中に治験薬との因果関係が否定できない TEAE、試験中止に至った TEAE、TESAE 及び死亡は認められなかった。
- よく見られた（全体で 2 名以上）TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（5 名［20.8%］）、「筋骨格系および結合組織障害」（3 名［12.5%］）、「胃腸障害」（2 名［8.3%］）、「神経系障害」（2 名［8.3%］）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（2 名［8.3%］）であった。
- よく見られた（全体で 2 名以上）TEAE（PT）は、鼻炎（4 名［16.7%］）、関節痛（2 名［8.3%］）、上気道感染（2 名［8.3%］）及び頭痛（2 名［8.3%］）であった。その他の事象は、全て各 1 名（4.2%）に認められた。認められた TEAE は、重症血友病 A の成人患者集団で予測されるものと同様であった。
- 全体で認められた 25 件の TEAE の大半（23 件）が軽度、2 件が中等度と評価され、重度と評価された事象はなかった。
- 血液学的検査、血液生化学検査及び凝固パラメータのいずれについても、臨床的に意味のあるベースラインからの変化、パターン及び傾向はみられなかった。臨床検査での PCSA を再検討した結果、BIVV001 の投与による副作用は認められなかった。

- 安全性解析対象集団の全 24 名が適切な FVIII インヒビター検査を受け、陽性であった被験者はいなかった。FVIII に対するインヒビターの発生率の推定値は 0%（95% CI：0.00～14.25%）であった。
- ADA の評価が可能と判断された 23 名のうち、22 名（95.7%）が試験期間中の全評価時点で ADA 陰性を維持していた。1 名（4.3%）が Day 50（試験終了時）に ADA 陽性となった。詳細な検査の結果、FVIII、D´D3 及び XTEN に特異的な ADA は陰性であった。
- バイタルサインのいずれの項目についても臨床的に意味のあるベースラインからの変化、パターン及び傾向はみられなかった。バイタルサインの PCSA を再検討した結果、BIVV001 の投与による副作用は認められなかった（Module 5.3.3.2 242HA102 [Section 11.6]）。

7.5 第 1 相 PKM17085 試験（完了）

本試験の目的及び試験デザインは 2.5.6.1 項に示す。

治療歴のある重症血友病 A の成人患者を対象として、BIVV001、SHL FVIII 製剤及び EHL FVIII 製剤を固定投与順序でそれぞれ単回 IV 投与したときの PK を評価した単一施設での第 1 相非盲検試験である（表 1）。

安全性の全評価項目の詳細は Module 5.3.3.2 [PKM17085]に示す。

7.5.1 曝露状況及び被験者の内訳

本試験に組み入れられた全 13 名が全ての治験薬を投与されて試験を終了した。治験薬の投与を中止した被験者、及び試験を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.1]及び[Table 3]）。

7.5.1.1 人口統計学的特性

被験者の年齢の平均値（SD）は 36.8（6.5）歳であった。全ての被験者が白人男性で、体重の平均値（SD）は 87.77（18.91）kg であった。4 名（30.8%）が基準範囲内の BMI（18.5 以上 25 kg/m^2 未満）であったが、BMI が 25 以上 30 kg/m^2 未満の被験者の割合が最も高かった（6 名［46.2%］）（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.4.1]及び[Table 5]）。

7.5.1.2 血友病の病歴

重症血友病 A 診断時の年齢の平均値（SD）は、1.5（1.3）歳であった。

FVIII に対するインヒビター発生の家族歴のある被験者はいなかった。いずれの被験者からも FVIII の遺伝子型に関する情報は得られなかった。

10 名（76.9%）が出血時補充療法で治療中であり、他の 3 名（23.1%）は定期補充療法で治療中であった。これら 3 名が定期補充療法を開始した年齢の中央値は 21.0 年（範囲：20～30 年）であった全て

の被験者でFVIII製剤へのEDが150日を超えていた（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.4.2]及び[Table 6]）。

7.5.1.3 既往歴及び合併症

本試験の選択基準に従って、全ての被験者でFVIII不全の既往歴が認められた。よく見られた既往歴（PT別）は、血友病性関節症（13名［100.0%］）、慢性C型肝炎（10名［76.9%］）及び高血圧（3名［23.1%］）であった。その他の既往歴（PT別）は、2名（15.4%）以下であった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.4.3]及び[Appendix 16.2.4.1.1]）。

7.5.1.4 前治療薬及び併用薬

7.5.1.4.1 前治療薬

出血に対する前治療薬の使用は全13名で認められた（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.5]及び[Appendix 16.2.4.2.1]）。

出血に対する治療薬以外の薬剤の使用は、1名（7.7%）のみに認められた（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.5]及び[Appendix 16.2.4.2.2]）。

7.5.1.4.2 併用薬

出血に対する治療薬以外の併用薬を使用した被験者は、各投与期間で2名（15.4%）以下であった。各投与期間で使用された併用薬は、いずれも1名のみで使用された（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Table 7]）。

出血に対する併用薬を使用した被験者は、Adynovi投与期間中（2名、15.4%）及びBIVV001投与期間中（9名、69.2%）に報告され、最も多く報告された出血に対する併用薬は、FVIII製剤であった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Table 8]）。Adynovi投与期間中ではウォッシュアウトが行われ、BIVV001投与期間では最終のPK検体採取後に併用薬が投与されたため、これらの併用薬はAdynovi及びBIVV001のPKに影響を及ぼさなかった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 4.5]）。

7.5.2 安全性の要約

BIVV001の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は特定されなかった。FVIIIに対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー及び血管血栓性事象の報告はなかった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.1.1]及び[Section 5.1.3.4]）。

安全性解析対象集団の13名のうち、1名（7.7%）でBIVV001投与期間中に3件のTEAEが発現した。Advate投与期間中及びAdynovi投与期間中にTEAEは認められなかった。重篤又は重度のTEAEは認められず、治験薬の投与中止に至ったTEAE、及び試験中止に至ったTEAEもなかった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Table 9]）。

認められたTEAEは、頭痛、咳嗽及びSARS-CoV-2検査陽性であった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Table 10]）。全てのTEAEは治験責任医師により、非重篤で、重症度は軽度又は中等度と判断され、BIVV001との因果関係は否定された。また、3件ともに転帰は回復と報告された。

試験期間を通して臨床検査及びバイタルサインの項目に臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。重症血友病Aの成人患者集団で予想されるものと同様に、理学的診察・検査の異常所見は、全て筋骨格系に関するものであった。臨床検査、及びその他の安全性評価の詳細は、Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.1.3]及び[Section 5.1.4]に示す。

Advate投与期間中及びAdynovi投与期間中に、臨床検査やバイタルサインの項目にPCSAは認められなかった。BIVV001投与期間中に、1名で単球（0.7×10^9/L超）及び好酸球（0.5×10^9/L超又はULN超［ULNが0.5×10^9/L超の場合］）のPCSAが認められた。これらのPCSAはBIVV001の投与後14日に認められ、BIVV001の投与後28日の試験終了時には基準範囲内に復した（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.1.3.1]）。

ほとんどの被験者（11名）がベースラインでのADA検査陰性で、2名は試験前からADAを有していた。これら2名では、全ての評価時点で抗体価は20であった。1名は検討したADAの全てのサブタイプ（VWF D´D3、FVIII、IgG1 Fc及びXTEN）について陰性であったが、他の1名はAdynovi投与期間のDay 1を除くほとんどの評価時にFVIII部分に結合するADA陽性であった。2名ともに治験薬投与下で増強したADAと考えられる測定結果はなかった。ベースラインでADA陰性であった全ての被験者では、スクリーニングでADA陰性であった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.3.2]及び[Table 15]）。

ベースラインでADA陰性であった1名に、試験中に治験薬投与下で誘発したADAが認められた。この被験者はBIVV001投与期間のDay 1までは陰性で、その後Day 16に陽性（抗体価：20未満）となった。ADA陽性検体は、検討したADAのサブタイプ（VWF D´D3、FVIII、IgG1 Fc及びXTEN）について陰性であった。この被験者は、試験終了時にADA陰性となった。この被験者にTEAEは認められなかった（Module 5.3.3.2 PKM17085 [Section 5.3.2]及び[Table 10]）。

7.6 第1相PKM16978試験（進行中）

本試験の目的及び試験デザインは2.5.7.1項に示す。本試験の治験実施計画書はModule 5.3.3.3 [PKM16978]に示す。

2N型及び3型VWDの成人患者を対象として、BIVV001の単回IV投与時のPK、安全性及び忍容性を評価する第1相非盲検試験である（表1）。

7.6.1 曝露状況及び被験者の内訳

2022年1月24日のデータカットオフ日時点で、計画した9名のうち合計5名が組み入れられ、BIVV001 25 IU/kgを単回IV投与された。組み入れられた5名は、全て試験を終了した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 7.7.2]）。

7.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

5名の年齢の平均値（SD）は46.4（7.4）歳（範囲：38～55歳）であった。4名（80.0%）が女性で、1名（20.0%）が男性であった。個人情報保護のため5名全員の人種は不明で、民族は2名（40.0%）がヒスパニック又はラテン系、その他の3名（60.0%）は非ヒスパニック又はラテン系であった。体重の平均値（SD）は93.62（18.56）kg（範囲：73.0～117.3 kg）であった。4名のBMIの平均値は30 kg/m^{2}超で、1名は30 kg/m^{2}未満であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 8.8.1]）。

VWD診断時の年齢の平均値（SD）は15.2（15.8）歳（範囲：2～41歳）であった。5名のうち、2名（40.0%）が2N型VWDで、3名（60.0%）が3型VWDであった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 8.8.2]）。

7.6.3 有害事象

5名のうち、2名（40.0%）に2件のTEAEが発現した。治験薬の投与中止に至ったTEAEはなく、TESAE、AESI及び死亡は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 9.9.1]）。

1名（女性、5[redacted]歳）でDay 2に頭痛が発現し、事象の持続期間は1日未満であった。治験責任医師によって、頭痛の重症度は軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。転帰は回復であった。

1名（男性、4[redacted]歳）でDay 14に節足動物咬傷が認められ、事象の持続期間は9日間であった。治験責任医師によって、事象の重症度は軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定された。転帰は回復であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 9.9.3]）。

7.6.4 その他の安全性

5名のいずれにもFVIIIに対するインヒビターは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 10.1.1]）。

7.6.5 結論

2N型及び3型のVWDの成人患者でのBIVV001 25 IU/kgの単回IV投与の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は特定されなかった。FVIIIに対するインヒビターは認められず、過敏症、アナフィラキシー及び血管血栓性事象は認められなかった。

8　全試験における免疫原性

以下に示す情報は、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）の資料に基づいている。詳細は Module 5.3.5.3 [ISI]に示す。

8.1　免疫原性評価の生物分析方法

BIVV001 の臨床開発計画での安全性評価項目として、また、ADA に関する段階的な方法とは別に、免疫原性用の全ての検体について、Bethesda 法の Nijmegen 変法による VWF に対する中和抗体（インヒビター）の発生を評価した。インヒビターの発生は、インヒビター検査結果が 0.6 BU/mL 以上と定義し、初回の検体採取日から 2～4 週後に採取した別の検体による 2 回目の検査結果が 0.6 BU/mL 以上で確認した。インヒビター発現については、臨床開発の段階を通して注意深く監視した。

ADA の評価には段階的な方法を採用した。

- 段階 1：統計学的に決定した 95%予測区間でのカットポイントに基づいて推定陽性検体を選別する。
- 段階 2：段階 1 での偽陽性について、過剰な BIVV001 との免疫競合法による確認分析で除外する。
- 段階 3：陽性が確認された検体について、連続希釈法を用いて準定量し、抗体価を決定する。

陽性が確認された ADA 検体について、ドメイン特異性（ヒト Fc、FVIII、XTEN、VWF-D´D3）を免疫競合法（抗 Fc 抗体及び抗第 VIII 因子抗体）又は専用の直接的な免疫分析法（抗 XTEN 抗体及び抗 VWF-D´D3 抗体）を用いて詳細に検討した（Module 5.3.5.3 ISI [Section 3]）。

FVIII に対するインヒビター及び ADA の評価に用いた生体試料分析法は、Module 5.3.5.3 ISI [Section 3.1]に示す。

8.2　臨床試験のデザイン及び検体採取方法

FVIII に対するインヒビターの発生及び ADA の発現を含む免疫原性について、BIVV001 の全ての臨床試験で評価した。本モジュールでは、本申請に含めた全 7 試験での FVIII に対するインヒビターの結果を含めた。EFC16293 試験、EFC16295 試験、242HA101 試験、242HA102 試験及び PKM17085 試験で ADA に関する結果が得られているが、現時点では、進行中の LTS16294 試験及び PKM16978 試験での ADA に関する結果は得られていない。

なお、PKM16978 試験（2N 型及び 3 型 VWD の被験者）の免疫原性データは、血友病 A 患者を対象とした 6 試験とは異なる集団であるため、今回の ISI には含まれていない。

FVIII に対するインヒビター及び ADA の評価のための検体採取時点を Module 5.3.5.3 ISI [Table 8]に示し、詳細は Module 5.3.5.3 ISI [Section 4]に示す。

EFC16293 試験及び EFC16295 試験での免疫原性評価用血液検体は、全被験者でスクリーニング、Day 1 の治験薬投与前、Week 4、13、26、39 及び 52 に採取し、手術の 4 週間前及び手術当日にも採取した。

LTS16294 長期延長試験での免疫原性評価用血液検体は、Arm A では組入れ時（親試験の終了時、又は Arm B 若しくは Arm C の終了時）、Month 6、12、18、24、32、36、42、48 の治験薬投与前、及び試験終了時に採取し、Arm B 及び Arm C ではスクリーニング、Day 1 の治験薬投与前、Week 4、13、26、39 及び Week 52 の治験薬投与前に採取し、全被験者で手術の 4 週間前及び手術当日にも採取した。

242HA101 試験（単回投与）での免疫原性評価用血液検体は、スクリーニング、Visit 2（Advate の投与前）、Visit 6（BIVV001 の投与前）、Visit 14（BIVV001 の投与後 14 日）及び試験終了時／中止時（BIVV001 の投与後 28 日）に採取した。

242HA102 試験（反復投与）での免疫原性評価用血液検体は、スクリーニング、Day 1、8、15 及び Day 22 の投与前、Day 36（最終投与後 14 日）及び Day 50（試験終了時、BIVV001 の最終投与後 28 日）に採取した。

PKM17085 試験（単回投与）での免疫原性評価用血液検体は、スクリーニング、Advate の投与前、Adynovate/Adynovi（以降、Adynovi）の投与前、BIVV001 の投与前、BIVV001 投与後 14 日及び 28 日に採取した。

8.3 臨床試験における免疫原性の結果

免疫原性の評価は、EFC16293 試験、EFC16295 試験、LTS16294 試験、242HA101 試験、242HA102 試験及び PKM17085 試験のデータを対象として実施した。免疫原性（FVIII に対するインヒビター及び ADA）の結果は、本モジュールの各試験の項に示す。

- EFC16293 試験：4.4 項
- EFC16295 試験：7.1.8 項
- LTS16294 試験：7.2.5.4 項
- 242HA101 試験：7.3.3 項
- 242HA102 試験：7.4.3 項
- PKM17085 試験：7.5.2 項
- PKM16978 試験：7.6.4 項

上記の試験での免疫原性（FVIII に対するインヒビター及び ADA）は、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.4] にも示す。

有害事象に対する ADA の影響

全体として、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 が認められた被験者に発現した TEAE には、ADA の陽性に関連したことを示唆するパターンは認められなかった。詳細は Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.6]に示す。

8.4 全般的結論

全体として、治療歴のある血友病 A 患者における BIVV001 の免疫原性が低いことが示された。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 の発現割合は低かった（EFC16293 試験：159 名中 4 名、242HA102 試験：24 名中 1 名、PKM17085 試験：13 名中 1 名）。得られたデータから、FVIII 活性ー時間プロファイル、PK パラメータ、出血エピソード及び安全性に対する ADA の影響は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 8]）。

9　市販後データ

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

10　公表文献に基づく安全性データ

2017 年 6 月 9 日（BIVV001 の国際誕生日）から 2022 年 1 月 24 日（進行中の臨床試験のデータカットオフ日）に Embase 及び Madline のデータベースで以下の検索用語を用いて広範囲の文献検索を実施した。

“Efanesoctocog alfa”, “BIVV001”, “rFVIIIFc-VWF-XTEN”, “recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand factor-XTEN fusion protein”, “BIIB073”, AND “tolerance”, “safety”, “adverse drug reactions”, “adverse events”, “adverse effects”, “toxicity”, “drug interactions”, “embryotoxicity”, “fetotoxicity”, “reprotoxicity”, “genotoxicity”, and “use in pregnancy and lactation”

得られた結果について、以下の基準を用いて統合のための検討を行った。

- 製品に関する非ケーススタディでの安全性情報について記述した公表文献
- 投与過誤、誤使用、乱用又は過量投与（急性的又は慢性的）について記述した公表文献
- 有効性の欠如について記述した公表文献
- 薬物相互作用について記述した公表文献
- 妊娠又は母親を介した薬物への曝露事象（転帰にかかわらず）について記述した公表文献
- 特殊な集団での医学的に重要な安全性情報について記述した公表文献
- 薬物動態試験など、安全性に関する臨床データを含む公表文献

公表文献の検討によって、BIVV001 に関する新たな所見や安全性に関する重要な所見は認められなかった（文献検索による論文の検討後も確認する）。

11　全般的な要約及び結論

11.1　要約

11.1.1 全試験における BIVV001 の全般的な曝露状況

BIVV001 の臨床開発計画から得られた安全性データは、BIVV001 の安全性の総合的な評価を可能とするのに十分なものであった。2022 年 1 月 24 日のデータカットオフ日時点で、第 3 相の 3 試験（EFC16293 試験、EFC16295 試験及び LTS16294 試験）で合計 262 名の新規被験者が BIVV001 を 1 回以上投与された。262 名のうち、年齢別の被験者数は、6 歳未満が 31 名、6 歳以上 12 歳未満が 36 名、12 歳以上 17 歳以下が 37 名、18 歳以上 64 歳以下が 152 名、65 歳以上が 6 名であった。

11.1.2 第 3 相試験における BIVV001 の曝露状況

11.1.2.1 EFC16293 試験（完了）

本試験の被験者全 159 名が BIVV001 を 1 回以上投与された。39 週間以上の投与が 152 名（95.6%）、52 週間以上の投与が 98 名（61.6%）であった。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は、全体で 49.64（8.34）週間、Arm A で 49.76（8.74）週間、Arm B の出血時補充療法で 26.13（1.21）週間で、Arm B の定期補充療法では 22.89（6.00）週間であった。被験者ごとの総 ED の平均値は 48.4 日で、115 名（72.3%）が 50 ED 以上であった（2.6.2.1 項及び 2.6.2.2 項）。

11.1.2.2 EFC16295 試験（進行中）

データカットオフ日時点で、全体集団の被験者全 67 名が BIVV001 を 1 回以上投与された。BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 19.13（14.42）週間で、被験者ごとの ED の平均値は 19.3 日であった。67 名のうち、23 名（34.3%）が 25 ED 以上であった（7.1.4.1 項）。

11.1.2.3 LTS16294 試験（進行中）

データカットオフ日時点で、Arm A の被験者は、BIVV001 の前の試験を終了して LTS16294 試験で BIVV001 を 1 回以上投与された 114 名であった。Arm A 全体（114 名）での BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 14.77（9.07）週間で、4 週間以上の投与が 99 名（86.8%）、13 週間以上の投与が 68 名（59.6%）であり、26 週間以上の投与は 18 名（15.8%）であった。総 ED の平均値（SD）は、15.3（9.2）日であった（7.2.3.1 項）。

Arm B 全体（32 名）での BIVV001 の投与期間の平均値（SD）は 25.71（5.16）週間で、13 週間以上の投与が 32 名（100.0%）であり、26 週間以上の投与が 16 名（50.0%）であった。全体での総 ED の平均値（SD）は、25.8（4.6）日であった（7.2.3.2 項）。

Arm C では、組み入れられた男性被験者 4 名での BIVV001 の投与期間は 6.51～17.78 週間であった。ED は 7～19 日、投与回数は 7～19 回であった（7.2.3.3 項）。

11.1.3 第 3 相試験の安全性の結果

11.1.3.1 EFC16293 試験（完了）

本試験に組み入れられた全159名がBIVV001を1回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

- BIVV001 の忍容性は良好であり、認められた TEAE は、成人及び青年の重症血友病 A 患者集団で予想されるものと同様であった。
- BIVV001 を 1 回以上投与された 159 名のうち、123 名（77.4%）に合計 394 件の TEAE が認められた。
- よく見られた（被験者全体の 3%超）TEAE（PT）は、頭痛（32 名［20.1%］）、関節痛（26 名［16.4%］）、転倒（10 名［6.3%］）、背部痛（9 名［5.7%］）、COVID-19 及び疲労（各 7 名［4.4%］）、挫傷、血友病性関節症及び上咽頭炎（各 6 名［3.8%］）、関節損傷、四肢痛及び歯痛（各 5 名［3.1%］）であった。
- ADR として特定された TEAE は、頭痛、関節痛及び背部痛であった。これらの事象は治験責任医師によって非重篤と評価され、BIVV001 の投与中止に至った事象はなかった。
- TEAE の大半が治験責任医師によって軽度と評価され、BIVV001 との因果関係は否定された。事前に規定された内因性及び外因性要因による TEAE の部分集団解析の結果は、全体の集団での結果と一貫していた。いずれの部分集団でも特有のパターン及び傾向はみられなかった。
- 大手術／リハビリテーション期間中に安全性に関する特有の所見は認められなかった。
- 15 名（9.4%）に合計 18 件の TESAE が発現した。血友病性関節症が 2 名（1.3%）に認められ、その他の TESAE は、いずれも各 1 名（0.6%）に認められた。
- FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー及び血管血栓性事象は認められなかった。
- 臨床検査及びバイタルサインに臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

11.1.3.2 EFC16295 試験（進行中）

データカットオフ日時点で、本試験に組み入れられた全 67 名が BIVV001 を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。BIVV001 の忍容性は良好であり、認められた TEAE は、小児の重症血友病 A 患者集団で予想されるものと一貫していた。

- BIVV001 を 1 回以上投与された 67 名のうち、36 名（53.7%）に合計 75 件の TEAE が認められた。よく見られた（被験者全体の 3%超）TEAE（PT）は、上気道感染（6 名［9.0%］）、咳嗽

（5名［7.5%］）、上咽頭炎及び発熱（各4名［6.0%］）、無症候性COVID-19、便秘及びSARS-CoV-2検査陽性（各3名［4.5%］）、COVID-19、耳感染及び湿疹（各2名［3.0%］）であった。TESAEは認められなかった。

- FVIIIに対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー及び血管血栓性事象は認められなかった。
- 臨床検査項目及びバイタルサインに臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

11.1.3.3 LTS16294 試験（進行中）

Arm A全体の114名のうち、46名（40.4%）に合計97件のTEAEが発現し、5名（4.4%）に合計6件のTESAEが発現した。治験薬の投与中止に至ったTEAE、及び死亡に至ったTEAEは認められなかった（7.2.4.1項）。

- よく見られた（被験者全体の3%以上）TEAE（PT）は、COVID-19及び上咽頭炎（各7名［6.1%］）、頭痛（5名［4.4%］）、関節痛、滑液包炎及び胃腸炎（各3名［2.6%］）であった。
- TEAEの大半が治験責任医師によって軽度と評価され、全てのTEAEについてBIVV001との因果関係は否定された。大手術／リハビリテーション期間中に安全性に関する新たな所見は認められなかった。
- FVIIIに対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーも認められなかった。1名に大腿骨骨折の外科的修復後のBIVV001以外のFVIII製剤投与中に深部静脈血栓症が発現した。
- いずれの臨床検査項目でも臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

Arm B全体の32名のうち、14名（43.8%）に合計26件のTEAEが発現し、2名（6.3%）に合計5件のTESAEが発現した。治験薬の投与中止に至ったTEAE、及び死亡に至ったTEAEは認められなかった（7.2.4.2項）。

- 全体で最もよく見られたTEAE（PT）は、上咽頭炎（3名［9.4%］）であった。その他のTEAEは、いずれも各1名（3.1%）に認められた。
- TEAEの大半が治験責任医師によって軽度と評価され、全てのTEAEについてBIVV001との因果関係は否定された。
- 大手術／リハビリテーション期間中に安全性に関する新たな所見は認められなかった。
- FVIIIに対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーも認められなかった。[redacted]の病歴がある1名に、血管腫に関連した血栓症2件（1件は重篤、1件は非重篤）がBIVV001の初回投与後3日に発現した。

- いずれの臨床検査項目でも臨床的に意味のあるパターン及び傾向はみられなかった。

Arm C では、登録された 4 名に合計 10 件の TEAE が発現し、その内訳は頭痛（同一被験者に 3 件）、上咽頭炎（2 名 2 件）、背部痛、椎間板突出、季節性アレルギー、関節痛及び頚部痛であった。これらの事象のうち、治験責任医師によって BIVV001 との因果関係が否定できないと判断されたものはなく、重症度が重度と評価された事象もなかった。TESAE 及び AESI は認められなかった。

11.2 結論

臨床開発プログラムでの BIVV001 の全般的な曝露状況は、治療歴を有する血友病 A 患者での BIVV001 の安全性プロファイルの確固たる評価を可能にするのに十分なものであった。小児患者（12 歳未満）での BIVV001 の安全性プロファイルは、成人及び青年の患者（12 歳以上）に認められたものと一貫していた。

認められた TEAE は、成人、青年及び小児の重症血友病 A の患者集団で予想されるものと同様であった。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーの報告はなかった。LTS16294 試験で 2 名に血管血栓症の TEAE が発現したが、どちらの被験者も潜在的なリスク因子を有していた。

EFC16293試験では、合計57名（35.8%）に1件以上のADRが発現し、その内訳は頭痛（33名［20.8%］）、関節痛（26 名［16.4%］）及び背部痛（9 名［5.7%］）であった。認められた全ての ADR は治験責任医師によって非重篤と評価され、BIVV001 の投与中止に至った事象はなかった。

要約すると、小児、青年及び成人の血友病 A 患者での BIVV001 の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルを有している。

12 参考文献

1. Schellenberger V, Wang CW, Geething NC, Spink BJ, Campbell A, To W, et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat Biotechnol. 2009;27(12):1186-90.
2. Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, 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;135:1484-96
3. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. Blood. 2016;128:2007-16.
4. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-from royal genes to gene therapy. N Engl J Med. 2001;344(23):1773-9.
5. Furie B, Furie BC. Molecular basis of hemophilia. Semin Hematol. 1990;27(3):270-85.
6. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, Schneppenheim R, Spannagl M, Schwaab R. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genetic. 2005;6(6):448-501.
7. 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 metaanalytic approach using national registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-6.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 306700: Date last edited: 03/31/2022. World Wide Web URL: https://www.omim.org/entry/306700
9. 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
10. Skinner MW. WFH: Closing the global gap - achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18(Suppl 4):1-12.
11. 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. [Online]. February 2021 [cited 2021 Aug 05]; Available from: URL:http://www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2021/03/UKHCDO-Annual-Report-2020-2019-20-Data_FINAL.pdf
12. 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;15:1115-22.

13. 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;152:211-6.
14. Mazza G, O'Hara J, Carroll L, Camp C, Stentoft Hoxer C, Wilkinson L. The impact of haemophilia complications on health-related quality of life for adults with severe haemophilia. Value in Health. 2016;19:A593.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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;6:1319-26.
19. 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.
20. 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;10:428-37.
21. White GC, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED and The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. Thromb Haemost. 1997;77(4):660-7.
22. 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;11:670-8.
23. 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;12:488-96.
24. 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.

25. 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.
26. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.
27. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. Eur J Haematol. 2012;88:329-35.
28. 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.
29. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklido Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia. 2016;22:706-12.
30. Lejniece S, Martin-Salces M, Matytsina I, Korsholm L, Santagostino E. Safety of turoctocog alfa for prevention and treatment of bleeds in patients with severe haemophilia A: final results from the guardian 2 trial [abstract]. Haemophilia. 2017;23(2):P163(1p).
31. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: an illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:752-60.
32. Peyvandi F, Ettingshausen C. E, Goudemand J, Jimenez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. Haemophilia. 2017;23(1):4-13.
33. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost. 2013;11:1655-62.
34. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. Blood. 2012;119(12):2922-34.
35. Chambost H. Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. Haemophilia. 2010;16(2):10-5.
36. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, Menius D, Pavlova A, Oldenburg J, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. Blood. 2013;121(8):1446-54.
37. Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, Buckwalter C, Yang L, Bray G, et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. Transfusion. 1996;36(4):358-61.
38. Montalvao SAL, Tucunduva AC, Siqueira LH, Sambo ALA, Medina SS, Ozelo MC. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. Haemophilia. 2015;21:e281-5.

39. Kadar JG, Schuster J, Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. Haemophilia. 2007;13:104-5.
40. Helmer RE, Alperin JB, Yunginger JW, Grant JA. Anaphylactic reactions following infusion of factor VIII in a patient with classic hemophilia. Am J Med. 1980;69:953-7.
41. Dumont JA, Loveday KS, Light DR, Pierce GF, Jiang H. Evaluation of the toxicology and pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion proteins in animals. Thromb Res. 2015;136:1266-72.
42. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with longterm indwelling central venous catheters. Lancet. 2009;374:159-69.
43. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M, Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. Am J Med. 2002;113:146-51.
44. Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2022;386(3):264-72. Epub 2022 Jan 7.

13　補足情報

各試験における死亡の一覧及び TESAE の一覧を Module 5.3.5.4 [2.7.4 Appendix]に示す。

14 付録

表 18 - Cumulative participant exposure by age group in the Phase 3 studies

	Completed	Ongoing		
	EFC16293 (N=159)	EFC16295 (N=67)	LTS16294 (N=150)	Total (N=262)
Number of participants exposed to BIVV001	159 (100)	67 (100)	150 (100)	262 (100)
Age group (yrs), n(%)				
<6	0	31 (46.3)	0	31 (11.8)
6-11	0	36 (53.7)	0	36 (13.7)
12-17	25 (15.7)	0	32 (21.3)	37 (14.1)
18-64	129 (81.1)	0	114 (76.0)	152 (58.0)
≥65	5 (3.1)	0	4 (2.7)	6 (2.3)

NOTE: Percentages are based on the number of participants with nonmissing data in each study.
Participants in more than 1 study are counted in both study columns. Each participant is counted only once in the total column.
For extension study LTS16294, the age used in classifying the rollover participants into different age categories was the age at entry to the parent study (i.e., EFC16293, EFC16295).
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/BRAC_2022/REPORT/PGM/exp_participant_byage_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/exp_participant_byage_t_x.rtf (12MAY2022 18:46)

表 19 - Duration of exposure in person-years in Study EFC16293

Cumulative exposure (person-year)	EFC16293	
Duration of exposure (weeks)	Participants	Person-year
At least 4 weeks	157	151.4
At least 12 weeks	156	151.1
At least 26 weeks	154	150.6
At least 39 weeks	152	149.4
At least 52 weeks	101	101.9
Total person year	159	151.5

Extracted from PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/BRAC_2022/REPORT/PGM/dur_exp_ph3_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dur_exp_ph3_t_x.rtf (12MAY2022 18:46)

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

efanesoctocog alfa

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 60

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 4

図 目 次 4

1　　臨床試験報告書一覧表 5

2　　個々の試験の概要 6

2.1　242HA101：治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象とした rFVIIIFc-VWF-XTEN（BIVV001）単回静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検用量漸増第 1/2a 相試験（最終報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料） 6

2.1.1　概要 6

2.1.2　有害事象 12

2.1.3　個別症例の詳細 15

2.2　242HA102：BIVV001 の反復投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検単施設第 1 相試験（最終報告書、海外試験／評価資料） 16

2.2.1　概要 16

2.2.2　有害事象 21

2.2.3　個別症例の詳細 22

2.3　PKM17085：治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象に、efanesoctocog alfa（BIVV001）、半減期標準型血液凝固第 VIII 因子、及び半減期延長型血液凝固第 VIII 因子を固定投与順序で単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する第 1 相、単施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料） 23

2.3.1　概要 23

2.3.2 個別症例の詳細 30

2.4 EFC16293：治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーフォンヴィレブランド因子ーXTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設共同第 3 相試験（最終報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料） 31

2.4.1 概要 31

2.4.1 有害事象 41

2.4.2 個別症例の詳細 52

2.5 EFC16295：治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーフォンヴィレブランド因子ーXTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設国際共同第 3 相試験（中間報告書、国際共同試験／評価資料） 53

2.5.1 概要 53

2.5.2 有害事象 58

2.5.3 個別症例の詳細 60

表 目 次

表 1 - Summary of treatment emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during Advate treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620) 12

表 2 - Summary of treatment emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620) 13

表 3 - Summary of related treatment-emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during Advate treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620) 14

表 4 - Summary of related treatment-emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620) 14

表 5 - Summary of treatment emergent adverse events (TEAEs) by system organ class and preferred term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA102 (TDU16219) 21

表 6 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set - EFC16293 41

表 7 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term by relationship to treatment - Safety Analysis Set - EFC16293 47

表 8 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set - EFC16295 59

図 目 次

該当なし

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 242HA101：治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象とした rFVIIIFc-VWF-XTEN（BIVV001）単回静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検用量漸増第 1/2a 相試験（最終報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.3.2-1]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：242HA101

治験の標題：

A Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults with Severe Hemophilia A

治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象とした rFVIIIFc-VWF-XTEN（BIVV001）単回静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検用量漸増第 1/2a 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD, [redacted], [redacted]

治験実施医療機関：本試験は米国及び日本の 7 施設で実施した。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 8 月 28 日

最後の被験者の完了日：2018 年 11 月 12 日

開発のフェーズ：第 1/2a 相

目的：

本試験の主要目的は、治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象に、BIVV001 を単回静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

主要評価項目は、以下のとおりである。

- 有害事象（AE）の発現
- Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（血液凝固第 VIII 因子［FVIII］に対する中和抗体）の発生を含む、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現

副次目的は、単回 IV 投与後の BIVV001 の薬物動態（PK）を Advate の PK と比較することである。PK は、Actin FSL を活性化剤として用いた活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法で測定した FVIII 活性で評価した。

副次評価項目は以下の PK パラメータとした（ただし、これらに限定されない）：最高活性値（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、定常状態の分布容積（V_{ss}）、0 時間から無限大時間まで外挿した活性ー時間曲線下面積（AUC_{∞}）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）及び

治験実施計画書の識別コード：242HA101

FVIII 活性がベースライン値を 1%上回っている時間。

探索的目的は、発色合成基質法で測定した FVIII 活性で評価した単回 IV 投与後の BIVV001 の PK を、Advate の PK と比較することである。

探索的評価項目は、以下の PK パラメータとした（ただし、これらに限定されない）：C_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_{ss}、AUC_{∞}、MRT、IR 及び FVIII 活性がベースライン値を 1%上回っている時間。

治験方法：

本試験は、治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした BIVV001 の単回 IV 投与の安全性、忍容性及び PK を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 1/2a 相試験であった。

ウォッシュアウト期間後（該当する場合）、被験者は Advate を単回 IV 投与され、PK 検体採取期間に移行した。さらに、ウォッシュアウト期間後、被験者は BIVV001 を単回 IV 投与され、PK 検体採取期間に移行した。被験者は、BIVV001 の投与後に 28 日間にわたる安全性の観察を受けた。これには、BIVV001 投与 14 日後及び 28 日後のインヒビター検査が含まれた。本試験では、BIVV001 を 2 つの用量で評価した：25 IU/kg 単回投与（低用量コホート）及び 65 IU/kg 単回投与（高用量コホート）。段階的用量漸増法を用いた。

被験者数：

予定：18 名

組入れ：16 名

Advate 投与：16 名

BIVV001 投与：15 名

評価：

有効性／薬力学：該当なし

安全性：16 名

薬物動態：16 名

診断及び選択基準：

FVIII 製剤の曝露日数が 150 日以上である重症血友病 A（内因性 FVIII 活性が 1 IU/dL 未満［1%未満］と定義）の成人男性患者（18～65 歳）

治験治療

治験薬：BIVV001

剤形：BIVV001 は、バイアルに入った凍結乾燥粉末として供給され、投与時に注射用水で再調整した。

投与経路：IV

用量・用量：25 又は 65 IU/kg 単回投与

治験薬以外の薬剤：Advate

剤形：Advate は、バイアルに入った凍結乾燥粉末として供給され、投与時に注射用水で再調整した。

治験実施計画書の識別コード：242HA101

投与経路：IV

用法・用量：25 又は 65 IU/kg 単回投与

投与期間：

各被験者の試験への総参加期間は約 60～156 日間の範囲であり、総参加期間は、スクリーニング期間の長さ及び被験者が割り当てられたコホートに依存した。試験は 3 つの期間から構成された。28 日間のスクリーニング期間（最長 120 日間）、Advate 投与及び PK 検体採取期間（PK 検体採取期間と重なる Advate のウォッシュアウト期間を含む）、BIVV001 投与及び PK 検体採取期間並びに 28 日間の安全性観察期間（安全性観察期間での最初の 10～14 日間は、PK 検体採取と安全性観察が重なる）であった。

観察期間：

本試験の最終評価は治験終了時又は治験中止時に行った。BIVV001 の投与前に本試験を中止した被験者（同意の撤回以外の理由）は、Advate 投与後の電話による安全性追跡調査への参加を求められた。BIVV001 を投与され、28 日間の安全性観察期間を終了又は安全性観察期間の終了前に本試験を中止した被験者（同意の撤回以外の理由）は、Visit 15（治験終了時）の手順の実施を求められた。

評価基準：

有効性／薬力学：該当なし

安全性：

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として実施し、この解析対象集団には Advate 又は BIVV001 を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。

treatment-emergent adverse event（TEAE）は、Advate 又は BIVV001 の投与時又は投与後、並びに BIVV001 投与後 28 日以内に発現した全ての AE と定義した。発現日が不明な AE は、AE の消失日が投与日以前でない限り、TEAE とみなした。概して、AE は Advate 投与期間と BIVV001 投与期間に分けて、用量ごと及び全体の被験者の発現割合を用いて要約した。Advate の単回投与時又は投与後から BIVV001 の単回投与前までに認められた AE は、Advate 投与期間中の AE として集計した。BIVV001 の単回投与時又は投与後から治験終了までに認められた AE は、BIVV001 投与期間中の AE として集計した。

免疫原性評価：

全ての被験者で、スクリーニング時、Advate 投与来院時、BIVV001 投与来院時、Visit 14 及び治験終了時（Visit 15）にインヒビター発生及び抗 rFVIIIFc-VWF-XTEN 抗体を評価した。インヒビターの測定は、Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて中央検査機関で実施した。測定値が 0.6 BU/mL 以上の場合、2～4 週間以内に別の検体を採取し、インヒビター発生を確認した。抗 BIVV001 抗体は、中央検査機関でバリデーション済みの rFVIIIFc-VWF-XTEN 特異的抗 BIVV001 抗体（ADA）測定法を用いて実施した。陽性が確認された検体は、Fc、FVIII、D'D3 又は XTEN に特異的な抗体であるか、特性を更に明らかにした。

インヒビターが陽性の被験者の数及び割合並びに ADA 陽性の被験者の数及び割合は、安全性解析対象集団を対象として用量ごとに要約した。

薬物動態：

全ての PK 解析は、PK 解析対象集団を対象として実施し、この解析対象集団には主要な PK パラメータを評価するために、Advate 又は BIVV001 投与後に血液検体が適切に採取された全ての被験者が含まれた。

治験実施計画書の識別コード：242HA101

凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性を治験薬、用量及び来院日ごとに要約した。両測定法による FVIII 活性について、FVIII 活性の経時的プロファイルを、治験薬ごとに線形及び片対数スケールでプロットした。

個々の PK パラメータの推定値を被験者ごとに一覧にし、両測定法による FVIII 活性について治験薬及び用量ごとに記述統計量により要約した。BIVV001 と Advate の比較には、治験薬及び被験者を因子とする分散分析を用いた。解析は、用量ごとに実施した。これらの解析のために PK パラメータを対数変換し、対数スケールにて平均値、平均値の差、及び信頼区間（CI）の推定値を算出し、それらを逆対数変換して元のスケールにて幾何平均値、幾何平均比、及び CI の推定値を得た。

全ての PK パラメータの算出では、Advate 又は BIVV001 投与開始時間に対する実時間を用いた。
個々の PK パラメータの推定値を被験者ごとに一覧にし、両測定法による FVIII 活性について治験薬及び用量ごとに記述統計量により要約した。記述統計量には、被験者数、算術平均値、幾何平均値、標準偏差、変動係数、最小値及び最大値を含めた。

投与前の検体で測定した FVIII 活性を、治験薬投与後のベースラインで補正した FVIII 活性の算出に用いた。Advate 又は BIVV001 投与後のベースラインで補正した FVIII 活性を FVIII 活性とした。
FVIII 活性の単位は IU/dL 又は%である。

治験薬投与後の FVIII 活性を治験薬、用量、来院日及び測定法（凝固一段法及び発色合成基質法）ごとに要約した。記述統計量には、被験者数、算術平均値、幾何平均値、標準偏差、変動係数、最小値及び最大値を含めた。

PK 検体採取時点：

Advate の FVIII 活性（凝固一段法及び発色合成基質法）は、Advate（25 又は 65 IU/kg）投与前及び投与後 0.5、1、6、24、48 及び 72 時間で評価した。

BIVV001 の FVIII 活性（凝固一段法及び発色合成基質法）は、BIVV001 の 25 IU/kg を投与された被験者では、投与前及び投与後 0.17、0.5、1、3、6、9、24、48、72、96、120、168、240 時間（10 日）並びに治験終了時来院又は早期中止来院時に評価し、BIVV001 の 65 IU/kg を投与された被験者では、投与前及び投与後 0.17、0.5、1、3、6、9、24、48、72、96、120、168、240、288、336 時間（14 日）並びに治験終了時来院又は早期中止来院時に評価した。

統計手法：

統計学的仮説の検証は実施しなかった。

概して、安全性及び PK データは、連続及びカテゴリカルデータについて標準的な記述統計量を用いて要約した。データは薬剤及び用量ごとに要約した。連続変数は、被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を用いて要約した。PK パラメータは、幾何平均値及び変動係数（%）も用いて要約した。カテゴリカル変数は、度数及び割合を用いて要約した。

要約：

集団の特性：

本試験には 16 名の被験者が組み入れられた。低用量コホート（25 IU/kg）に組み入れられた 7 名のうち、6 名は Advate 及び BIVV001 を投与され、本試験を終了した。1 名は、BIVV001 の投与前に交通事故による合併症のため治験を中止した。また、高用量コホート（65 IU/kg）に組み入れられた 9 名は、全被験者が Advate 及び BIVV001 を投与され、本試験を終了した。

16 名のうち 14 名は米国で、2 名は日本で組み入れられた。全ての被験者は、男性であった。年齢の中央値は 36.0 歳（範囲：19～63 歳）であり、大多数の被験者（81.3%）は白人であった。体重の中央値は 79.00 kg（範囲：59.9～100.7 kg）であり、体格指数の中央値は 25.85 kg/m^2（範囲：21.0～

治験実施計画書の識別コード：242HA101

34.2 kg/m^2）であった。

有効性／薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

- BIVV001 の単回投与の忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤な過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかった。
- Advate 投与期間中、8 件の TEAE が 3 名の被験者で認められた。8 件の TEAE には、交通事故により生じた 4 件の treatment-emergent serious adverse event（TESAE）が含まれた。交通事故の後、当該被験者は治験を中止した。Advate 投与期間中、最も多く認められた TEAE は、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加（各コホート 1 名、合計 2 名）であった。2 名の被験者で認められた 3 件の TEAE（トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加［2 名］及びフィブリン D ダイマー増加［1 名］）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象に関連する AE は、いずれの被験者でも認められなかった。
- BIVV001 投与期間中、18 件の TEAE が 9 名の被験者で認められた。18 件の TEAE には、1 件の TESAE である小腸閉塞が含まれた。治験責任医師は、小腸閉塞が過去の虫垂切除術の合併症であると判断し、BIVV001 投与との因果関係は否定された。BIVV001 投与期間中、最も多く認められた TEAE は、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加及び頭痛（それぞれ 2 名、各コホートから 1 名ずつ）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された 3 件の TEAE は、Advate 投与期間中に治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した 2 名と同じ被験者で認められた。Advate 投与期間中と同様に、これらの TEAE はトロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加（2 名）及びフィブリン D ダイマー増加（1 名）であった。本事象に関連する AE は、いずれの被験者でも認められなかった。臨床的に意味のある臨床検査値異常の傾向はみられなかった。
- Advate 投与期間と比較して BIVV001 投与期間の TEAE が多く認められたのは、BIVV001 投与期間の方が長かったためと考えられた（BIVV001 投与期間：約 28 日間、Advate 投与期間：約 3～4 日間）。BIVV001 投与期間中の TEAE の発現割合は、低用量コホート及び高用量コホートで概して同程度であった。大多数の TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。Advate 投与期間及び BIVV001 投与期間のいずれでも、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として凝固パラメータの上昇が報告されているが、関連する臨床的続発症はなかった。全体として、BIVV001 の単回投与は忍容性が良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

薬物動態の結果：

- Advate と BIVV001 を 25 IU/kg 及び 65 IU/kg 投与後の PK の比較は、パラメータの幾何平均値及び Advate に対する BIVV001 の幾何平均比（倍数）を用いて実施した。
- Advate 投与後の凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性は、それぞれ Day 3（72 時間）では 25 IU/kg で 0.66%及び 0.76%、65 IU/kg で 2.33%及び 3.02%であった。BIVV001 を 25 IU/kg 投与後の凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性は、それぞれ Day 3 では 26.20%及び 14.95%、Day 5（120 時間）では 12.23%及び 6.93%、Day 7（168 時間）では 5.32%及び 3.26%であった。BIVV001 を 65 IU/kg 投与後の凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性は、それぞれ Day 3 では 78.21%及び 43.75%、Day 5 では 37.79%及び 20.95%、Day 7 では 17.04%及び 10.29%であった。両測定法によるデータから、BIVV001 65 IU/kg 週 1 回投与時の Day 7 での C_{trough} は 10%～17%の範囲であると考えられた。
- FVIII 活性に基づく AUC_{∞} は、凝固一段法及び発色合成基質法のいずれでも Advate より BIVV001 で高く（$p<0.001$）、25 IU/kg ではそれぞれ 7.00 倍及び 3.49 倍、65 IU/kg ではそれぞれ 6.54 倍及び 3.99 倍であった。
- FVIII 活性は、凝固一段法及び発色合成基質法のいずれでも BIVV001 投与後ゆるやかに減少し、

治験実施計画書の識別コード：242HA101

$t_{1/2}$ は 25 IU/kg ではそれぞれ 37.61 時間及び 39.84 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 42.54 時間及び 45.82 時間であった。Advate と比較して、BIVV001 の $t_{1/2}$ は長く、25 IU/kg ではそれぞれ 4.13 倍及び 3.19 倍、65 IU/kg ではそれぞれ 3.24 倍及び 3.20 倍であった。

- 半減期の延長と一致して、凝固一段法及び発色合成基質法のいずれでも、BIVV001 投与後 FVIII 活性が 10%及び 40%超を維持した時間も延長した。
- Advate 投与後の FVIII 活性が 10%超を維持した時間は、凝固一段法及び発色合成基質法で 25 IU/kg ではそれぞれ 23.59 時間及び 25.16 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 41.27 時間及び 40.21 時間であった。また、FVIII 活性が 40%超を維持した時間は、25 IU/kg ではそれぞれ 1.66 時間及び 4.75 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 19.18 時間及び 15.95 時間であった。
- BIVV001 投与後の FVIII 活性が 10%及び 40%超を維持した時間は、Advate に比べて長かった。
  - 凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性が 10%超を維持した時間は、25 IU/kg ではそれぞれ 126.10 時間及び 92.79 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 201.58 時間及び 168.21 時間であった。
  - 凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性が 40%超を維持した時間は、25 IU/kg ではそれぞれ 24.89 時間及び 16.12 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 111.61 時間及び 77.77 時間であった。

結論：

BIVV001 の 25 IU/kg 及び 65 IU/kg 単回投与は忍容性が良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

低用量コホート（25 IU/kg）の被験者では、FVIII 活性の平均値は BIVV001 投与後 Day 7 では 3.26%～5.32%であった。高用量コホート（65 IU/kg）の被験者では、FVIII 活性の平均値は BIVV001 投与後 Day 5 では 20.95%～37.79%、Day 7 では 10.29%～17.04%であった。

凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性の最終相の消失半減期は、低用量コホート（25 IU/kg）では 37.61 時間及び 39.84 時間、高用量コホート（65 IU/kg）では 42.54 時間及び 45.82 時間であり、Advate に比べて 3.19～4.13 倍長かった。

凝固一段法及び発色合成基質法による C_{max} は、65 IU/kg では 161 IU/dL 及び 141 IU/dL であり、Advate の 0.736～1.17 倍であった。BIVV001 の凝固一段法及び発色合成基質法による IR は、25 IU/kg 及び 65 IU/kg の両用量で 1 IU/kg 当たり 2.17～2.72 IU/dL であり、用量間で一貫していた。

凝固一段法及び発色合成基質法による AUC_{∞} は、65 IU/kg ではそれぞれ 12800 hr･IU/dL 及び 8520 hr･IU/dL であり、Advate の 3.99～6.54 倍であった。凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性が 10%超を維持した時間は、65 IU/kg ではそれぞれ 201.58 及び 168.21 時間であり、Advate に比べて 4.18～4.88 倍長かった。凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性が 40%超を維持した時間は、65 IU/kg ではそれぞれ 111.61 及び 77.77 時間であり、Advate に比べて 4.87～5.82 倍長かった。

242HA101 試験から得られた臨床データは、血友病 A 患者のための BIVV001 の臨床開発の継続を支持している。

報告書の日付：2019 年 6 月 18 日

2.1.2 有害事象

全ての TEAE を表 1 及び表 2、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 3 及び表 4 に示す。

表 1 - Summary of treatment emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during Advate treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620)

System Organ Class **Preferred Term**	**Advate** **25 IU/kg** **(N=7)**	**Advate** **65 IU/kg** **(N=9)**	**Advate** **Total** **(N=16)**
Total number of TEAEs	6	2	8
Subjects with at least one TEAE	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (18.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	0	1 (6.3)
挫傷	1 (14.3)	0	1 (6.3)
交通事故	1 (14.3)	0	1 (6.3)
臨床検査	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (12.5)
凝固検査異常	1 (14.3)	0	1 (6.3)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (11.1)	1 (6.3)
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0	1 (6.3)
出血性関節症	1 (14.3)	0	1 (6.3)
腱炎	1 (14.3)	0	1 (6.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of Advate.
Note 1: The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects overall as displayed in the (N=xx) shown in each column. Adverse events are coded using the MedDRA-J dictionary, version 21.0.
2: Adverse events reported during any major surgical period are not included.
3: Adverse events starting on or after the single dose of Advate but before the single dose of BIVV001 are counted in the Advate treatment period. AEs starting on or after the single dose of BIVV001 and up to the end of study are counted in the BIVV001 treatment period.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_teae_ha101_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_teae_ha101_advate_s_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

表 2 - Summary of treatment emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620)

System Organ Class Preferred Term	BIVV001 25 IU/kg (N=6)	BIVV001 65 IU/kg (N=9)	BIVV001 Total (N=15)
Total number of TEAEs	6	12	18
Subjects with at least one TEAE	3 (50.0)	6 (66.7)	9 (60.0)
心臓障害	0	1 (11.1)	1 (6.7)
動悸	0	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	2 (33.3)	0	2 (13.3)
下痢	1 (16.7)	0	1 (6.7)
歯肉痛	1 (16.7)	0	1 (6.7)
小腸閉塞	1 (16.7)	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	2 (22.2)	2 (13.3)
上咽頭炎	0	1 (11.1)	1 (6.7)
ウイルス性上気道感染	0	1 (11.1)	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (11.1)	1 (6.7)
関節損傷	0	1 (11.1)	1 (6.7)
四肢損傷	0	1 (11.1)	1 (6.7)
臨床検査	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (11.1)	1 (6.7)
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
関節痛	0	1 (11.1)	1 (6.7)
顎痛	1 (16.7)	0	1 (6.7)
神経系障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
頭痛	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of BIVV001.
Note 1: The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects. Events starting prior to dosing with BIVV001 are summarized separately. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects overall as displayed in the (N=xx) shown in each column. Adverse events are coded using the MedDRA-J dictionary, version 21.0.
2: Adverse events reported during any major surgical period are not included.
3: Adverse events starting on or after the single dose of Advate but before the single dose of BIVV001 are counted in the Advate treatment period. AEs starting on or after the single dose of BIVV001 and up to the end of study are counted in the BIVV001 treatment period.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_teae_ha101_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_teae_ha101_bivv001_s_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

表 3 - Summary of related treatment-emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during Advate treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620)

System Organ Class Preferred Term	Advate 25 IU/kg (N=7)	Advate 65 IU/kg (N=9)	Advate Total (N=16)
Total number of related TEAEs	1	2	3
Subjects with at least one related TEAE	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (12.5)
臨床検査	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (12.5)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (11.1)	1 (6.3)
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (12.5)

N = Number of subjects who received at least one dose of Advate.
Note 1: The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects overall as displayed in the (N=xx) shown in each column. Adverse events are coded using the MedDRA-J dictionary, version 21.0.
2: Adverse events reported during any major surgical period are not included.
3: Adverse events starting on or after the single dose of Advate but before the single dose of BIVV001 are counted in the Advate treatment period. AEs starting on or after the single dose of BIVV001 and up to the end of study are counted in the BIVV001 treatment period.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_teae_ha101_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_teae_rel_ha101_advate_s_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

表 4 - Summary of related treatment-emergent adverse events by System Organ Class and Preferred Term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA101 (TDU16620)

System Organ Class Preferred Term	BIVV001 25 IU/kg (N=6)	BIVV001 65 IU/kg (N=9)	Total (N=15)
Total number of related TEAEs	1	2	3
Subjects with at least one related TEAE	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
臨床検査	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (11.1)	1 (6.7)
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)

N = Number of subjects who received at least one dose of BIVV001.
Note 1: The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects. Events starting prior to dosing with BIVV001 are summarized separately. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. Numbers in parentheses are percentages based on the number of subjects overall as displayed in the (N=xx) shown in each column. Adverse events are coded using the MedDRA-J dictionary, version 21.0.
2: Adverse events reported during any major surgical period are not included.
3: Adverse events starting on or after the single dose of Advate but before the single dose of BIVV001 are counted in the Advate treatment period. AEs starting on or after the single dose of BIVV001 and up to the end of study are counted in the BIVV001 treatment period.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_teae_ha101_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_teae_rel_ha101_bivv001_s_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

2.1.3 個別症例の詳細

本試験において、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-1 [Section 15.3.3.2]に示す。

2.2 242HA102：BIVV001 の反復投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検単施設第 1 相試験（最終報告書、海外試験／評価資料）

Module [5.3.3.2-2]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：242HA102

治験の標題：

A Phase 1, Open-Label, Single-Site, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Repeat Doses of BIVV001

BIVV001 の反復投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検単施設第 1 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：

Toshko Lissitchkov, MD

Department of Chemotherapy, Hemotherapy and Hereditary Blood Diseases at Clinical Hematology Clinic Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases

6 Plovdivsko Pole Street, Sofia 1756, Bulgaria

治験実施医療機関：本試験はブルガリアの 1 施設で実施した。

公表文献：Safety, tolerability, and pharmacokinetics of repeat dosing with BIVV001 in patients with severe hemophilia A: results of an interim analysis from a Phase 1 study. Lissitchkov T, Rudin D, Fruebis J, Rice K, Poloskey S, Frohlich L, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)-27th Congress. 2019

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 10 月 10 日

最後の被験者の完了日：2019 年 4 月 12 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

本試験の主要目的は、18～65 歳の成人男性で治療歴のある重症血友病 A 患者を対象に、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 回静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

副次目的は、各コホートで週 1 回、合計 4 回 IV 投与したときの血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性を凝固一段法（活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］）で測定することにより、BIVV001 の薬物動態（PK）を明らかにすることである。

探索的目的は、各コホートで週 1 回、合計 4 回 IV 投与したときの FVIII 活性を発色合成基質法で測定することにより、BIVV001 の PK を明らかにすることである。

治験方法：

本試験は、以前の FVIII 製剤による治療の曝露日数が 150 日以上である、18～65 歳の成人男性の重症血友病 A 患者を対象に、BIVV001 50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、合計 4 回投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相、非盲検、単施設試験であった。

治験実施計画書の識別コード：242HA102

本試験は、以下のように、スクリーニング期間、投与期間及び安全性観察期間から構成された。

- スクリーニング期間（56 日間を超えない約 21 日間）：被験者は、適格性の確認をするためのスクリーニング検査を受けた。被験者には、FVIII 活性及びインヒビター検査によるスクリーニング評価に先立ち、ウォッシュアウト期間が設けられた。
- 投与期間（22 日間）：被験者は、Day 1、8、15 及び 22 に、BIVV001 を週 1 回、合計 4 回投与された。投与期間中、被験者の安全性及び PK を評価した。投与前の PK 検体を Day 1 に採取した。さらに、投与後の PK 検体を Day1 及び Day 22 に複数回採取し、トラフ検体（投与後 168 時間）を Day 8、Day 15 及び Day 22 の投与前に採取した。
- 安全性観察期間（28 日間）：安全性観察期間は、BIVV001 の最終投与日（Day 22）から始まり、最終投与日の PK 検体採取期間と重複していた。被験者は、14 日間のインヒビター検査を含む Visit 16（Day 36）を完了した後、28 日間の安全性観察期間中に試験前の FVIII 製剤による治療を再開することができた。BIVV001 の週 1 回、合計 4 回の投与を全て完了した被験者については、安全性観察期間は Day 50 の治験終了時来院で終了とした。早期に治験薬投与を中止した被験者については、安全性観察期間は BIVV001 の最終投与から 28 日後の早期終了時来院で終了とした。

被験者数：

予定：最大 25 名（50 IU/kg コホート：10 名、65 IU/kg コホート：最大 15 名）

組入れ：24 名（50 IU/kg コホート：10 名、65 IU/kg コホート：14 名）

投与：24 名（50 IU/kg コホート：10 名、65 IU/kg コホート：14 名）

評価：

有効性／薬力学：該当なし

安全性：24 名（50 IU/kg コホート：10 名、65 IU/kg コホート：14 名）

薬物動態：23 名（50 IU/kg コホート：9 名、65 IU/kg コホート：14 名）

診断及び選択基準：以前の FVIII 製剤による治療の曝露日数が 150 日以上である、18～65 歳の成人男性の重症血友病 A 患者

治験治療

治験薬：BIVV001

剤形：滅菌バイアルに入った凍結乾燥粉末で、投与時に注射用水（希釈液）で再調整した。各薬剤バイアルには、1000 IU の BIVV001 とともに、添加剤として L-ヒスチジン、L-アルギニン塩酸塩、スクロース、塩化カルシウム二水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び塩酸が含まれた。

投与経路：IV

用量・用量：50 IU/kg 又は 65 IU/kg を週 1 回、合計 4 回投与

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：

投与期間は 22 日間で、被験者は BIVV001 を週 1 回、合計 4 回（Day 1、Day 8、Day 15 及び Day 22）投与された。

観察期間：

各被験者の試験参加期間は、約 71 日間であった。約 21 日間のスクリーニング期間、22 日間の投与

治験実施計画書の識別コード：242HA102

期間及び BIVV001 の最終投与後の 28 日間の安全性観察期間が含まれた。実際の試験参加期間は、スクリーニング期間（56 日間を超えない）に依存した。

評価基準：

有効性／薬力学：該当なし

安全性：

BIVV001 の反復投与時の安全性及び忍容性は、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現、並びに Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII に対する中和抗体）発生を含む、臨床的に意義のある臨床検査値異常をモニタリングすることにより評価された。

薬物動態：

副次目的については、BIVV001 の反復投与後の FVIII 活性を凝固一段法（aPTT に基づく）を用いて評価した。算出した PK パラメータは以下のとおり（ただし、これらに限定されない）：最大活性値（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態での総クリアランス（CL_{ss}）、累積係数（AI）、0 時間から投与間隔の活性ー時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）、定常状態の分布容積（V_{ss}）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）、次投与前の最低（トラフ）活性値（C_{trough}）及び FVIII 活性がベースライン値を 1%上回っている時間。

探索的目的については、FVIII 活性は発色合成基質法を用いて評価した。算出した PK パラメータは以下のとおり（ただし、これらに限定されない）：C_{max}、$t_{1/2}$、CL_{ss}、V_{ss}、$AUC_{0\text{-}tau}$、MRT、IR、AI、C_{trough} 及び FVIII 活性がベースライン値を 1%上回っている時間。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

FVIII 活性は、凝固一段法（aPTT に基づく）及び発色合成基質法を用いて評価した。

PK 検体採取スケジュールは以下のとおり：

- Day 1：投与前及び投与後の次の時点で採取した：30（±3）分、3 時間（±15 分）、24 時間（±1 時間）、48 時間（±2 時間）、72 時間（±2 時間）及び 120 時間（±2 時間）。
- Day 8：投与前及び Day 1 の投与後 168 時間の時点に採取した。
- Day 15：投与前及び Day 8 の投与後 168 時間の時点に採取した。
- Day 22：投与前及び投与後の次の時点で採取した：30（±3）分、3 時間（±15 分）、24 時間（±1 時間）、48 時間（±2 時間）、72 時間（±2 時間）、120 時間（±2 時間）、168 時間（±5 時間）、240 時間（±5 時間）及び 336 時間（±5 時間）。

統計手法：

正式な統計学的仮説の検証は実施せず、以下のアプローチを安全性及び PK の評価項目の要約に用いた。

安全性及び PK データは、連続及びカテゴリカルデータについて標準的な記述統計量を用いて要約した。連続変数は、被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を用いて要約した。指定された場合は、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルも記載した。PK パラメータは、幾何平均値と 95%信頼区間、変動係数（%）を用いて要約した。カテゴリカル変数は、度数及び割合で要約した。

コホート 1 の 8 名以上の被験者での PK 評価が終了した後に中間解析を 1 回実施した。中間解析のカットオフ日である 2019 年 2 月 7 日時点で、15 名の被験者が登録され、15 名中 13 名に BIVV001 が 1 回以上投与（50 IU/kg コホート 10 名、65 IU/kg コホート 3 名）された。解析は、ベースラインでの人口統計学的特性、PK データ及び AE に焦点を当て、記述的に実施した。正式な仮説検証は実施

治験実施計画書の識別コード：242HA102

しなかった。

要約：

有効性／薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

- BIVV001 の反復投与での忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。
- FVIII に対するインヒビターは認められず、過敏症、アナフィラキシー及び血管血栓性事象の発現も認められなかった。
- 安全性解析対象集団の 24 名のうち、12 名（50.0%）に合計 25 件の treatment-emergent adverse event（TEAE）が認められた。
- 試験期間中、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、treatment-emergent serious adverse event（TESAE）及び死亡は認められなかった。
- 器官別大分類において全体の 2 名以上に報告された TEAE は、感染症および寄生虫症（5 名［20.8%］）、筋骨格系および結合組織障害（3 名［12.5%］）、胃腸障害、神経系障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 2 名［8.3%］）であった。基本語において全体の 2 名以上に報告された TEAE は、鼻炎（4 名［16.7%］）、関節痛、上気道感染及び頭痛（各 2 名［8.3%］）であった。その他の TEAE はそれぞれ 1 名（4.2%）に報告された。報告された TEAE は、成人の重症血友病 A 患者に発現が予想される事象と概ね一致していた。
- 全体で報告された 25 件の TEAE のうち、大多数（23 件）は軽度と評価され、2 件は中等度と評価された。重度と評価された TEAE はなかった。
- 血液学、生化学又は血液凝固パラメータにおいて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化、パターン又は傾向はみられなかった。臨床的に意義のある可能性がある臨床検査値異常を検討した結果、BIVV001 投与による影響はみられなかった。
- 安全性解析対象集団の被験者 24 名全員が適切なインヒビター検査を受け、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。全体の推定インヒビター発生率は 0%（95%信頼区間：0.00%、14.25%）であった。
- 抗 BIVV001 抗体（ADA）の評価が可能と考えられた 23 名のうち、22 名（95.7%）は全ての試験期間中の評価が陰性であった。1 名（4.3%）は、Day 50（治験終了日）で ADA 陽性であった。FVIII、D'D3、XTEN に特異的な抗体は陰性であった。
- バイタルサインのパラメータにおいて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化、パターン又は傾向はみられなかった。臨床的に意義のある可能性があるバイタルサイン測定値を全て確認した結果、BIVV001 投与による影響はみられなかった。

薬物動態の結果：

- BIVV001 の週 1 回投与後 Day 22 における FVIII 活性の平均値のプロファイルは、50 IU/kg 及び 65 IU/kg ともに Day 1 と同程度であり、蓄積はごく僅かであった。
- BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与後 Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性の平均値は、72 時間でそれぞれ 46.28%及び 30.46%、120 時間でそれぞれ 22.30%及び 14.48%、168 時間でそれぞれ 9.83%及び 6.74%であった。
- BIVV001 65 IU/kg を週 1 回投与後 Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性の平均値は、72 時間でそれぞれ 69.31%及び 37.63%、120 時間でそれぞれ 27.21%及び 16.51%、168 時間でそれぞれ 11.81%及び 7.64%であった。
- 凝固一段法及び発色合成基質法により測定した $t_{1/2}$ の幾何平均値は、50 IU/kg でそれぞれ 41.25 時間及び 43.87 時間、65 IU/kg でそれぞれ 37.31 時間及び 42.51 時間であった。

治験実施計画書の識別コード：242HA102

- BIVV001 50 IU/kg を週 1 回投与後 Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により得られた C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 131 IU/dL 及び 115 IU/dL、IR の幾何平均値はそれぞれ 2.43（IU/dL）/（IU/kg）及び 2.15（IU/dL）/（IU/kg）、$AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 8290 hr･IU/dL 及び 5860 hr･IU/dL であった。
- BIVV001 65 IU/kg を週 1 回投与後 Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により得られた C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 171 IU/dL 及び 172 IU/dL、IR の幾何平均値はそれぞれ 2.45（IU/dL）/（IU/kg）及び 2.52（IU/dL）/（IU/kg）、$AUC_{0\text{-}tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 11200 hr･IU/dL 及び 7870 hr･IU/dL であった。
- 凝固一段法及び発色合成基質法により得られた C_{max} 及び IR は、Day 1 及び 22 で同程度であり、投与量内（50 IU/kg 及び 65 IU/kg、週 1 回投与）で一貫していた。
- 定常状態における凝固一段法及び発色合成基質法により得られた AI はほぼ一致した。定常状態における凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性の AI は、50 IU/kg でそれぞれ 1.07 及び 1.08、65 IU/kg でそれぞれ 1.05 及び 1.07 であった。
- 50 IU/kg 投与及び 65 IU/kg 投与を通して、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性の用量補正した $AUC_{0\text{-}tau}$ は同程度であり、週 1 回の投与の $AUC_{0\text{-}tau}$ に用量比例性が確認された。
- 定常状態における平均 FVIII 活性の幾何平均値は、50 IU/kg の週 1 回投与では>35 IU/dL、65 IU/kg の週 1 回投与では>47 IU/dL であった。
- 定常状態における凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性の C_{trough} の幾何平均値は、50 IU/kg 週 1 回投与ではそれぞれ 9.16%及び 6.51%、65 IU/kg 週 1 回投与ではそれぞれ 10.8%及び 7.37%であった。
- Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性が 40%超に維持された時間の幾何平均値は、50 IU/kg ではそれぞれ 76.18 時間及び 55.84 時間、65IU/kg ではそれぞれ 91.87 時間及び 68.92 時間であった。
- Day 22 において、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性が 10%超に維持された時間の幾何平均値は、50 IU/kg ではそれぞれ 162.75 時間及び 141.16 時間、65IU/kg ではそれぞれ 172.53 時間及び 146.70 時間であった。

結論：

BIVV001 の反復投与での忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。FVIII に対するインヒビターは認められず、過敏症、アナフィラキシー又は血管血栓性事象の発現も認められなかった。

50 IU/kg の週 1 回投与では、治験薬投与後 3、5 及び 7 日の定常状態における FVIII 活性の平均値は、それぞれ 46.28%、22.30%及び 9.83%であった（凝固一段法）。65 IU/kg の週 1 回投与では、治験薬投与後 3、5 及び 7 日の定常状態における FVIII 活性の平均値は、それぞれ 69.31%、27.21%及び 11.81%であった（凝固一段法）

凝固一段法及び発色合成基質法により得られた C_{max} 及び IR は、Day 1 及び Day 22 で同程度であり、投与量内（50 IU/kg 及び 65 IU/kg、週 1 回投与）で一貫していた。週 1 回投与の Day 22 では、凝固一段法及び発色合成基質法により測定した FVIII 活性は、50 IU/kg ではそれぞれ 162.75 時間及び 141.16 時間、65 IU/kg ではそれぞれ 172.53 時間及び 146.70 時間にわたり 10%超に維持された。本試験の結果により、BIVV001 の $t_{1/2}$ は 37～44 時間に延長され、50 IU/kg 及び 65 IU/kg の週 1 回投与における蓄積はごく僅かであることが確認された。

242HA102 試験から得られた臨床データは、血友病 A 患者の治療における BIVV001 の臨床開発の継続を支持している。

治験実施計画書の識別コード：242HA102

報告書の日付：2019 年 9 月 16 日

2.2.2 有害事象

全ての TEAE を表 5 に示す。なお、治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。

表 5 - Summary of treatment emergent adverse events (TEAEs) by system organ class and preferred term during BIVV001 treatment period (Safety Analysis Set) - 242HA102 (TDU16219)

System Organ Class Preferred Term	BIVV001 50 IU/kg (N=10)	BIVV001 65 IU/kg (N=14)	BIVV001 Total (N=24)
Total number of TEAEs	19	6	25
Subjects with at least one TEAE	8 (80.0)	4 (28.6)	12 (50.0)
心臓障害	1 (10.0)	0	1 (4.2)
動悸	1 (10.0)	0	1 (4.2)
胃腸障害	1 (10.0)	1 (7.1)	2 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (7.1)	1 (4.2)
歯痛	1 (10.0)	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0	1 (4.2)
発熱	1 (10.0)	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	3 (30.0)	2 (14.3)	5 (20.8)
鼻炎	2 (20.0)	2 (14.3)	4 (16.7)
上気道感染	2 (20.0)	0	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.1)	1 (4.2)
頭部損傷	0	1 (7.1)	1 (4.2)
交通事故	0	1 (7.1)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0)	0	3 (12.5)
関節痛	2 (20.0)	0	2 (8.3)
関節腫脹	1 (10.0)	0	1 (4.2)
筋肉痛	1 (10.0)	0	1 (4.2)
四肢痛	1 (10.0)	0	1 (4.2)
神経系障害	1 (10.0)	1 (7.1)	2 (8.3)
頭痛	1 (10.0)	1 (7.1)	2 (8.3)
精神障害	1 (10.0)	0	1 (4.2)
不安	1 (10.0)	0	1 (4.2)

System Organ Class Preferred Term	BIVV001 50 IU/kg (N=10)	BIVV001 65 IU/kg (N=14)	BIVV001 Total (N=24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	0	2 (8.3)
咳嗽	1 (10.0)	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (10.0)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	0	1 (4.2)
紅斑	1 (10.0)	0	1 (4.2)
血管障害	1 (10.0)	0	1 (4.2)
高血圧	1 (10.0)	0	1 (4.2)

NOTE 1: The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. Percentages based on the number of subjects who received at least one dose of BIVV001 in each cohort and overall.
2: Adverse events are coded using the MedDRA-J dictionary, version 21.0.
3: Adverse events reported during any major surgical period are not included in table summaries and are listed separately.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_teae_ha102_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_teae_ha102_s_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

2.2.3 個別症例の詳細

本試験において、死亡及び SAE は認められなかった。

2.3 PKM17085：治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象に、efanesoctocog alfa（BIVV001）、半減期標準型血液凝固第 VIII 因子、及び半減期延長型血液凝固第 VIII 因子を固定投与順序で単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する第 1 相、単施設、非盲検試験（最終報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.3.2-3]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

治験の標題：

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

治療歴のある重症血友病 A 成人患者を対象に、efanesoctocog alfa（BIVV001）、半減期標準型血液凝固第 VIII 因子、半減期延長型血液凝固型第 VIII 因子を固定投与順序で単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する第 1 相、単施設、非盲検試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：本試験はブルガリアの 1 施設で実施した。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2021 年 8 月 11 日

最後の被験者の完了日：2021 年 11 月 24 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的

- 単回静脈内（IV）投与後の BIVV001、半減期標準型（SHL）遺伝子組換え第 VIII 因子（rFVIII）及び半減期延長型（EHL）rFVIII の半減期を評価する。

副次目的

- 単回 IV 投与後の BIVV001、SHL rFVIII 及び EHL rFVIII のその他の薬物動態（PK）パラメータを評価する。
- BIVV001 単回 IV 投与後の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした BIVV001、SHL 及び EHL rFVIII の単回 IV 投与後の PK プロファイルを評価する第 1 相、単施設、単群、非ランダム化、非盲検、3 期、固定投与順序、PK 比較試験であった。

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

被験者数（計画時及び解析時）：

PK 評価のために、本試験を完了した 10～12 名以上の重症血友病 A 被験者を確保できるよう、約 12 名の被験者を組み入れることとした。合計 14 名がスクリーニングされ、うち 13 名は治験薬投与のために組み入れられた。

- 13 名に治験薬が 1 回以上投与された。
- 13 名を安全性解析対象集団とした。
- 13 名を PK 解析対象集団とした。
- 13 名を抗 BIVV001 抗体（ADA）解析対象集団とした。

診断及び選択基準：

遺伝子組換え及び／又は血小板由来 FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートによる治療が 150ED 以上で、スクリーニング時の血小板数が 100,000/μL 以上である重症血友病 A（内因性 FVIII 活性が 1 IU/dL 未満［1%未満］と定義）の成人男性患者（18～65 歳）

治験治療

治験薬：

- 遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 FCーフォンヴィレブランド因子ーXTEN（rFVIIIFc-VWF-XTEN）融合タンパク質（BIVV001、efanesoctocog alfa）
- 全長型遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（Advate）
- ペグ化遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（Adynovi）

剤形：

- BIVV001：滅菌バイアルに入った凍結乾燥粉末（1000 IU）で、注射用水（希釈液）で再調整した。
- Advate：滅菌バイアルに入った凍結乾燥粉末（1000 IU）で、（市販製剤のキット内の）注射用水（希釈液）2 mL で再調整した。
- Adynovi：滅菌バイアルに入った凍結乾燥粉末（1000 IU）で、（市販製剤のキット内の）注射用水（希釈液）2 mL で再調整した。

投与経路：IV

用法・用量：各治験薬を、50 IU/kg 単回投与

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：

本試験の被験者には 3 種類の rFVIII 製剤が投与されるよう計画された（Advate、Adynovi 及び BIVV001。Advate 及び Adynovi は市販されており、BIVV001 は開発段階の薬剤であった）。各被験者は、3 つの rFVIII 製剤を固定投与順序（Advate、Adynovi、続いて BIVV001）で単回投与された。Advate 投与と Adynovi 投与は、以前の FVIII 製剤による治療が従来の製剤では 4 日（96 時間）以上又は EHL 製剤では 5 日（120 時間）以上のウォッシュアウト期間を設けることにより分けられた。Adynovi 投与と BIVV001 投与は、7 日（168 時間）以上のウォッシュアウト期間を設けることにより分けられた。

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

評価基準：

PK：

- 凝固一段法（活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］）を用いて測定する、FVIII 活性として評価される BIVV001、SHL rFVIII 及び EHL rFVIII の半減期
- 追加 PK パラメータ（ただし、これらに限定されない）：凝固一段法（aPTT）で測定された FVIII 活性として評価される最高活性値（C_{max}）、クリアランス（CL）、定常状態での分布容積（V_{ss}）、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∞）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）

安全性：

- 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合
- Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII に対する中和抗体）発生を含む、臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現割合

有効性／薬力学：該当なし

統計手法：

PK：

PK パラメータは、ベースラインで補正した FVIII 活性を用いて算出及び解析した。

PK パラメータは、記述統計量を用いて試験介入群（治験薬投与群）ごとに要約した。

消失半減期（$t_{1/2z}$）、C_{max}、AUC 及び CL を対数変換し、Statistical Analysis Software（SAS）の Proc Mixed procedure を用いて、治験薬を固定効果及び被験者をランダム効果とした線形モデルにより解析した。$t_{1/2z}$、C_{max}、AUC 及び CL について、各治験薬投与群の幾何平均値の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。探索的解析として、治験薬投与群間（BIVV001 対 Advate［SHL］、BIVV001 対 Adynovi［EHL］）の幾何平均比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

安全性：

安全性は、個々のデータの評価及び記述統計量に基づいて解析した。

安全性の解析は、treatment-emergent（TE）期間に着目した。TE 期間は、各薬剤投与期間の初回投与から次の薬剤の投与まで（次の薬剤の投与期間を含まない）、又は最後の薬剤の投与期間では、最後の薬剤の投与から治験終了時来院までと定義された。

全ての有害事象は、ICH 国際医薬品用語集（version 24.1）を用いてコーディングした。Treatment-emergent adverse event（TEAE）が発現した被験者数（%）を要約した。

臨床検査又はバイタルサインでの potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、フラグを立て、頻度表を用いて要約した。FVIII に対するインヒビター発生は、頻度表で要約した。

要約：

集団の特性：

13 名全員が白人男性であった。年齢の平均値（標準偏差［SD］）は、36.8（6.5）歳、体重の平均値（SD）は 87.77（18.91）kg であった。体格指数は様々で、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が最も多かった（6 名、46.2%）。

重症血友病 A 診断時の年齢の平均値（SD）は 1.5（1.3）歳であった。スクリーニング前 12 か月に、平均（SD）で 38.0（25.8）件の出血イベントが報告された。FVIII に対するインヒビターの家族歴を有する被験者は認められなかった。FVIII 遺伝子型情報の利用が可能な被験者は認められなかった。大多数の被験者（76.9%）は出血時補充療法を受けており、その他の被験者（23.1%）は定期補

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

充療法を受けていた。全ての被験者での FVIII 製剤の曝露日数は 150 日以上であった。

曝露状況：

全ての被験者は、治験実施計画書に規定されたとおり、適切なウォッシュアウト期間後に、Advate（SHL FVIII）、Adynovi（EHL FVIII）、BIVV001 の順で、それぞれ 50 IU/kg を単回 IV 投与された。

安全性の結果：

BIVV001 の忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー又は血管血栓性事象は報告されなかった。

安全性解析対象集団に組み入れられた 13 名の被験者のうち、1 名（7.7%）には BIVV001 投与期間中に 3 件の TEAE が認められた。Advate 及び Adynovi 投与期間中に TEAE は認められなかった。Treatment-emergent serious adverse event（TESAE）又は重症度が重度の TEAE は認められず、また、治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE も認められなかった。

報告された TEAE は、頭痛、咳嗽及び SARS-CoV-2 検査陽性であった。全ての TEAE は、治験責任医師により非重篤で、重症度は軽度又は中等度と判断され、BIVV001 投与との因果関係は否定された。なお、全て（3 件）の TEAE の転帰は回復であった。

試験期間を通して、臨床検査値又はバイタルサインにおいて臨床的に意味のあるパターン又は傾向はみられなかった。身体所見に見られた異常は、全て筋骨格系に関連していたものであり、成人の重症血友病 A 患者で予想されるものと一致していた。

Advate 又は Adynovi 投与期間中において、臨床検査値又はバイタルサインの PCSA は認められなかった。BIVV001 投与期間中において、1 名に、白血球の単球（$0.7x10^9$/L 超）及び好酸球（$0.5x10^9$/L 超又は ULN 超［ULN が $0.5x10^9$/L 超の場合］）に PCSA が認められた。両方の PCSA は、BIVV001 投与後 14 日目に認められ、BIVV001 投与後 28 日目である治験終了時来院では回復していた。BIVV001 投与期間中、臨床検査値又はバイタルサインにその他の PCSA は認められなかった。

薬物動態の結果：

Figure 1 に示すとおり、FVIII 活性の平均値が 40 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 では投与後 96 時間（4 日間）であったが、Advate 及び Adynovi ではそれぞれ 6 時間（1 日未満）及び 24 時間（1 日）であった。

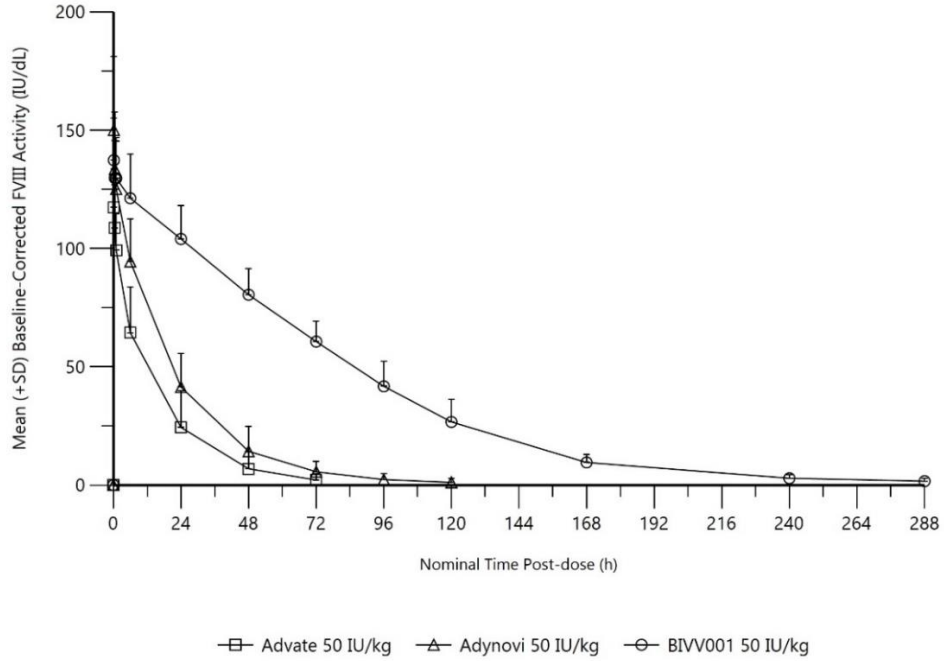
FVIII 活性の平均値が 10 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 では投与後約 168 時間（7 日間）であったが、Advate 及び Adynovi ではそれぞれ 24 時間（1 日）及び 48 時間（2 日間）であった。

FVIII 活性の平均値が 1 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 では投与後 288 時間（12 日間）であったが、Advate 及び Adynovi ではそれぞれ 72 時間（3 日間）及び 120 時間（5 日間）であった。

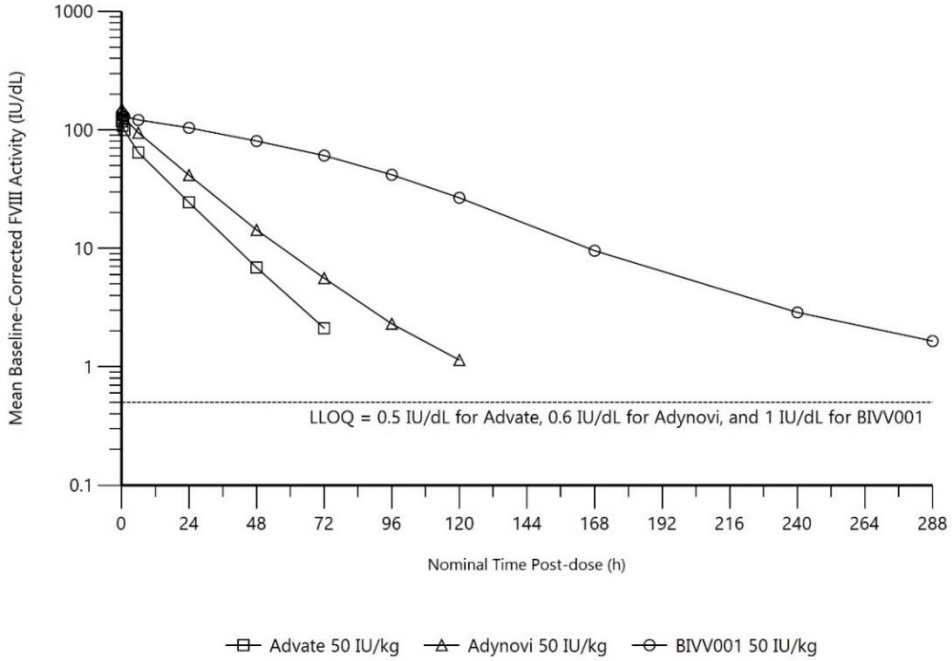
治験実施計画書の識別コード：PKM17085

Figure 1 - Mean (+SD) baseline-corrected factor VIII activity-time profiles following single dose administration of Advate, Adynovi, and BIVV001 in participants with severe hemophilia A (linear and semi-logarithmic scales)

Linear Scale



Semi-Logarithmic Scale



Notes: Mean baseline-corrected FVIII activity for BIVV001 was below LLOQ by 336 hours (14 days) post dose. LLOQ for Advate was 0.5 IU/dL, Adynovi was 0.6 IU/dL, and BIVV001 was 1 IU/dL.

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

Advate、Adynovi 及び BIVV001 の 50 IU/kg 単回 IV 投与後のベースラインで補正した FVIII 活性の最高血漿中活性到達時間は、全ての被験者及び投与群で、概して最初に採取された検体（投与後 0.17 時間）から認められた（範囲：0.17～1.00 時間）（Table 1）。C_{max} 及び IR 値は、3 種類の FVIII 製剤で一貫していた。

Table 1 - Mean ±SD (geometric mean) [CV%] pharmacokinetic parameters for baseline-corrected factor VIII activity following a single dose of Advate, Adynovi, and BIVV001 in participants with severe hemophilia A

PK Parameters	Advate	Adynovi	BIVV001
N	13	13	13
IR ((IU/dL)/(IU/kg))	2.37 ± 0.295 (2.36) [12]	3.02 ± 0.605 (2.96) [20]	2.80 ± 0.338 (2.78) [12]
C_{max} (IU/dL)	119 ± 14.7 (118) [12]	151 ± 30.3 (148) [20]	140 ± 16.9 (139) [12]
t_{max}[a] (h)	0.17 (0.17, 0.50)	0.17 (0.17, 1.00)	0.17 (0.17, 1.00)
AUC (IU·h/dL)	1820 ± 748 (1670) [41]	2950 ± 905 (2820) [31]	10200 ± 1560 (10100) [15]
$t_{1/2z}$ (h)	11.7 ± 4.55 (11.0) [39]	16.3 ± 5.63 (15.4) [35]	44.4 ± 10.4 (43.3) [24]
CL (mL/(h·kg))	3.26 ± 1.48 (2.99) [45]	1.86 ± 0.618 (1.77) [33]	0.503 ± 0.0974 (0.496) [19]
V_{ss} (mL/kg)	40.1 ± 6.82 (39.5) [17]	34.5 ± 6.60 (33.9) [19]	31.3 ± 3.44 (31.1) [11]
MRT (h)	14.6 ± 6.76 (13.2) [46]	20.4 ± 7.73 (19.2) [38]	63.4 ± 9.41 (62.7) [15]

a Median (Min, Max), CV – coefficient of variation

BIVV001 の 50 IU/kg 単回投与は、Advate 及び Adynovi と比較して CL が低下し（それぞれ 0.17 倍及び 0.28 倍）、その結果として消失半減期の延長（それぞれ 3.94 倍及び 2.82 倍）及び AUC に基づく高い曝露（それぞれ 6.03 倍及び 3.57 倍）が認められた（Table 2）。

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

Table 2 - Comparison of Advate, Adynovi, and BIVV001 pharmacokinetic parameters for baseline-corrected factor VIII activity based on one-stage activated partial thromboplastin time clotting assay

Parameter	Comparison	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)

CI: confidence interval
Source:
PGM = pk_te_k_t.sas OUT = pk_te_k_t_i.rtf (01FEB2022 12:21)

その他の結果：

大多数の被験者（11 名）はベースラインの ADA が陰性であり、2 名はベースラインの ADA が陽性であった。この 2 名は全ての評価で抗体価が 20 であった。これらのうち 1 名は、全ての ADA サブタイプ（VWF D'D3、FVIII、IgG1 Fc 及び XTEN）が陰性であり、別の 1 名は、Adynovi 投与期間中の Day 1 を除く全ての評価で FVIII に対する ADA が陽性であった。2 名の ADA は、治験薬投与下で増強しなかった。ベースラインで ADA が陰性であった全ての被験者は、スクリーニング来院時も ADA が陰性であった。

ベースラインで ADA が陰性であった 1 名には、試験期間中に治験薬投与下で誘発／発現した ADA が認められた。この被験者は、BIVV001 投与期間中の Day 1 までは ADA が陰性であったが、Day 16 の評価で ADA が陽性（抗体価<20［1/dil］）であった。ADA 陽性検体の ADA サブタイプ評価（VWF D'D3、FVIII、IgG1 Fc 及び XTEN）は、いずれも陰性であった。この被験者の治験終了時来院の ADA は、陰性であった。この被験者に TEAE は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：PKM17085

結論：

- 50 IU/kgIV 単回投与後、凝固一段法（aPTT）により測定された FVIII 活性に基づく BIVV001 の消失半減期の平均値（44.4 時間）は、Adynovi（16.3 時間）及び Advate（11.7 時間）と比較して、2.82～3.94 倍長かった。
- FVIII 活性の平均値が 40 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 では投与後 4 日間であったが、Advate 及び Adynovi ではそれぞれ 1 日未満及び 1 日であった。FVIII 活性の平均値が 10 IU/dL 超を維持した時間は、BIVV001 では投与後約 7 日間であったが、Advate 及び Adynovi ではそれぞれ 1 日及び 2 日間であった。
- BIVV001 の単回投与での忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

報告書の日付：2022 年 3 月 29 日

2.3.2 個別症例の詳細

本試験において、死亡及び SAE は認められなかった。

2.4 EFC16293：治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーフォンヴィレブランド因子ーXTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設共同第 3 相試験（最終報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1]

2.4.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

治験の標題：A Phase 3 Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Patients ≥12 Years of Age With Severe Hemophilia A

治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fcーフォンヴィレブランド因子ーXTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設共同第 3 相試験（最終報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料）

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：本試験はアルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、韓国、スペイン、台湾、英国及び米国において被験者をスクリーニングした 51 施設で実施した。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2019 年 11 月 19 日

最後の被験者の完了日：2022 年 2 月 3 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

本試験の目的は以下のとおりである。有効性の主要評価項目の解析後、多重性の調整のため、階層的検定手順を用いて重要な有効性の副次評価項目及び一部の有効性の副次評価項目を解析する。

有効性の主要目的

- 定期補充療法としての BIVV001 の有効性を Arm A の年間出血率（ABR）に基づき評価する。

有効性の副次目的

- 定期補充療法としての BIVV001 の有効性を主要評価項目以外の ABR、及び Arm A における FVIII 活性に基づき評価する。
- 出血エピソードの治療に対する BIVV001 の有効性を評価する。
- 出血エピソードの予防及び治療のための BIVV001 の投与量を評価する。
- 関節の健康に対する BIVV001 定期補充療法の効果を評価する。
- 生活の質（QoL）に対する BIVV001 定期補充療法の効果を評価する。

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

- 周術期管理に対する BIVV001 の有効性を評価する。

安全性の目的

- BIVV001 投与の安全性及び忍容性を評価する。

薬物動態の目的

- 凝固一段法及び発色合成基質法で測定した血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性に基づいて BIVV001 の薬物動態（PK）を評価する。

治験方法：

本試験は第 3 相、非盲検試験であり、Arm A 及び Arm B の 2 つの Arm で構成された。本試験への組入れ前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた被験者は Arm A に組み入れ、BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、最大 52 週間 IV 投与した。Arm A に組み入れられた大多数の被験者は、ベースライン以前に OBS16221 試験（市販されている FVIII 補充療法を最大 12 か月間受ける観察研究）を完了していた。本試験への組入れ前に出血時補充療法を受けていた被験者を Arm B に組み入れ、出血エピソードに対する出血時補充療法として BIVV001 50 IU/kg を 26 週間 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。

Day 1 の PK 評価は、以前投与されていた FVIII 製剤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における Arm A の被験者のうち少なくとも 16 名を sequential PK サブグループに組み入れ、初回（ベースライン）及び Week 26 に BIVV001 投与後 2 週間（336 時間）にわたって PK 検体を採取した（PK 検体採取のため、Week 2 及び Week 27 は BIVV001 を投与しなかった）。その他の全ての被験者は abbreviated PK サブグループとして、投与前（ベースライン）及び投与後 7 日間（168 時間）まで PK 検体を採取した。また、試験期間を通して全被験者における FVIII 活性のピーク及びトラフを測定した。

PK の評価項目の主要評価である FVIII 活性は、世界保健機関国際標準品により較正した標準血漿を用いて凝固一段法により測定した。凝固一段法の定量下限は 1 IU/dL であった。

BIVV001 の初回投与後に大手術を受けた被験者は、Arm にかかわらず手術サブグループに組み入れた。手術下での BIVV001 使用中における出血コントロール及び予防を評価するために、少なくとも 5 名の被験者で 10 件以上の大手術を評価することを目的とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時の被験者数：約 150 名

- Arm A： 104 名以上が評価可能な 50 曝露日数（ED）を達成できるよう、約 124 名を組み入れることとした。
  - ベースライン以前に OBS16221 試験（市販されている FVIII 補充療法を最大 12 か月間受ける観察試験）に 6 か月以上参加していた 75 名以上
  - Sequential PK サブグループに組み入れることとした 16 名以上
- Arm B：約 26 名

解析時の被験者数：

OBS16221 試験から Arm A に移行した 82 名及び OBS16221 試験から Arm B に移行した 10 名

- 有効性（最大の解析対象集団［FAS］） Arm A：133 名、Arm B 出血時補充療法：26 名、Arm B 定期補充療法：26 名
- 安全性（安全性解析対象集団） Arm A：133 名、Arm B 出血時補充療法：26 名、Arm B 定期補充療法：26 名

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

- PK
  - PK 解析対象集団　Arm A：133 名、Arm B 出血時補充療法：26 名、Arm B 定期補充療法：26 名
  - Sequential PK サブグループ　Arm A：17 名
- 手術サブグループ　全体：13 名

診断及び選択基準：

本試験には治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者（内因性 FVIII 活性が 1 IU/dL 未満［1%未満］）又は重症血友病 A を引き起こすことが知られている遺伝子型の診断を有すると定義）が組み入れられた。また、Arm B（出血時補充療法）には過去 12 か月以内に 12 回以上の出血エピソードを有する又は本試験への組入れ前の過去 6 か月以内に 6 回以上の出血エピソードを有する被験者が組み入れられた。重症血友病 A の治療歴（定期補充療法又は出血時補充療法）は、「全ての遺伝子組換え及び／又は血漿由来 FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートによる 150ED 以上の治療」と定義された。過去又はスクリーニング時のインヒビター検査が陽性の被験者は除外された。

治験治療

治験薬：

遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc－フォンヴィレブランド因子－XTEN 融合タンパク質

投与経路：IV

用量・用量：

- Arm A：定期補充療法として BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間投与した。
- Arm B：出血時補充療法として BIVV001 50 IU/kg を 26 週間投与し、その後 BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、26 週間投与した。

全ての出血エピソード（定期補充療法期間中又は出血時補充療法期間中）は BIVV001 50 IU/kg 単回投与により治療することとした（臨床的に必要であれば、2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与してもよい）。小手術及び大手術を受ける全ての被験者は、50 IU/kg の術前負荷投与を受け、臨床的に必要であれば、2～3 日ごとに 30 IU/kg 又は 50 IU/kg を追加投与してもよいこととした。

投与期間：

Arm A の被験者は定期補充療法として BIVV001 を最大 52 週間投与された。Arm B の被験者は出血時補充療法として BIVV001 を 26 週間投与され、その後定期補充療法として BIVV001 を 26 週間投与された。

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

評価基準：

有効性主要評価項目

- Arm A の ABR

有効性副次評価項目

- 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（観察研究である OBS16221 試験［242HA201 試験］に参加した被験者）（**重要な副次評価項目**）
- 試験 Arm 別の定期補充療法における種類及び部位別の ABR
- 試験 Arm 別の定期補充療法における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
- Arm B における週 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 の被験者内比較
- Arm A における FVIII 活性が 1%、5%、10%、15%及び 20%超に維持された被験者の割合
- 試験 Arm 及び投与法別の出血エピソードを治療するための BIVV001 の投与回数及び投与量
- 試験 Arm 及び投与方法別の BIVV001 の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 及び投与方法別の International Society on Thrombosis and Haemostasis（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 投与の反応についての評価
- 試験 Arm 及び投与方法別の 4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与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）
- 試験 Arm 及び投与方法別の被験者 1 人あたりの BIVV001 の年間総投与量
- Arm A における血友病関節健康スコア（HJHS）により評価した総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 及び投与方法別の年間関節出血率（AJBR）
- Arm A での ISTH 基準に基づく Week 52 での標的関節の消失
- Arm A での 17 歳以上の血友病 A 患者向けの Haem-A-QoL 質問票（Haem-A-QoL）の総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 での Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）Pain intensity 3a のベースラインから Week 52 までの変化量
- Arm A での PROMIS-SF Physical Function（18 歳以上）のベースラインから Week 52 までの変化量
- 外科的手技に関する ISTH4 点反応尺度に基づく、BIVV001 投与に対する被験者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投与量
- 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

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

安全性の評価項目

- 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合
- 身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値における臨床的に意義のあるベースラインからの変化の発現割合
- Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター（FVIII に対する中和抗体）の発生
- 塞栓事象及び血栓事象の発現割合

PK の評価項目

- 以下の PK パラメータ（ただし、これらに限定されない）：最高活性値（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、定常状態での総クリアランス（CL_{ss}）、蓄積指数（AI）、活性ー時間曲線下面積（AUC）、定常状態の分布容積（V_{ss}）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）、トラフ活性値（C_{trough}）及び FVIII 活性が規定値よりも高い状態の持続時間。

統計手法：

主要有効性評価項目：Arm A の ABR。ABR の平均値及び信頼区間（CI）は、負の二項回帰モデルを用いて算出した。片側 97.5%CI の上限値が 6 以下の場合には、週 1 回の定期補充療法により十分な出血コントロールが得られると判断した。

階層的検定手順に含まれる副次有効性評価項目には、Haem-A-QoL（17 歳以上）の身体健康スコア、PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問（最も強い疼痛）及び HJHS 総スコアが含まれる。3 つの評価項目におけるベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均及び 95%CI を、mixed-effect model with repeated measures を用いて算出する。上記の順序による固定順序法によって、多重性は調整された。

安全性評価項目の解析：AE の発現割合、重篤度、重症度及び治験薬との因果関係について、試験 Arm ごと、投与方法ごと及び全体集団で要約した。インヒビターの発生割合は二項分布に基づく正確な 95%CI を用いて評価した。

PK 評価項目の解析：Day 1 の投与前の FVIII 活性を用いて、血漿中 FVIII 活性のベースライン補正を行った。ベースライン及び Week 26 の要約統計量を算出し、平均（+標準偏差［SD］）による、ベースラインで補正された FVIII 活性のレベルー時間プロファイルを示した。

要約：

下記に記載される予備的な結果は、一部の有効性評価項目、安全性評価項目及び PK 評価項目に限定される。

集団の特性：

女性の被験者は 1 名であり、他の被験者は全て男性であった。被験者の年齢の平均値（SD）は 35.4（15.1）歳であり、その内訳は、12～17 歳が 25 名（15.7%、全て Arm A）、18～64 歳が 129 名（81.1%）、65 歳以上が 5 名（3.1%）であった。

本試験を実施した主要な地域は、欧州（81 名［50.9%］）、アジア／太平洋（33 名［20.8%］）及び北米（26 名［16.4%］）であった。

ベースラインの疾患特性は、成人及び青年の重症血友病 A の患者集団に典型的なものであった。最初の定期補充療法を開始した年齢の中央値及び平均値（SD）は、Arm A では 1.0 歳及び 3.6（6.0）歳、Arm B では 3.0 歳及び 10.8（15.1）歳であった。本試験前 12 か月で報告された出血エピソード数の平均値（SD）は Arm A（定期補充療法の試験前）では 3.2（5.4）回、Arm B（出血時補充療法の試験前）では 35.7（22.2）回であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

曝露：

BIVV001 を 1 回以上投与された 159 名の被験者のうち、115 名（72.3%）の ED は 50 日以上であった。ED の平均値（SD）は全体で 48.4（10.5）日、Arm A では 50.9（9.1）日、Arm B の出血時補充療法期間中では 11.9（4.3）日及び Arm B の定期補充療法期間中では 23.8（6.1）日であった。

有効性の結果：

主要評価項目、重要な副次評価項目及び階層的検定手順の一部として事前に規定した全ての副次評価項目に該当する結果を以下の表に示した。

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

ABR			
Primary endpoint		**Arm A (N=133)**	
ABR	Total number of treated bleeding episodes	86	
	Total participant-years followed	121.2	
	Mean ABR (SD)	0.71 (1.43)	
	Mean ABR, model based [a] (95% CI)	0.71 (0.52; 0.97)	
Key secondary endpoint (hierarchical testing procedure)		**Arm A**	
Intra-participant comparison of ABR between BIVV001 prophylaxis and pre-study FVIII prophylaxis: non-inferiority analysis based on PPS	Comparison groups	**Historical prophylaxis (OBS16221) (N=77)**	**BIVV001 prophylaxis (EFC16293) (N=77)**
	Mean ABR (95% CI) [b]	2.99 (2.03; 4.42)	0.69 (0.43; 1.12)
	Mean difference (95% CI) [b]		-2.30 (-3.49; -1.11)
Intra-participant comparison of ABR between BIVV001 prophylaxis and pre-study FVIII prophylaxis: superiority analysis based on FAS	Comparison groups	Historical Prophylaxis (OBS16221) (N=78)	BIVV001 Prophylaxis (EFC16293) (N=78)
	Mean ABR (95% CI) [b]	2.96 (2.00; 4.37)	0.69 (0.43; 1.11)
	Rate ratio (95% CI) [b]		0.23 (0.13; 0.42)
	p-value (superiority) [c]		<0.0001
Physical functioning and pain (QoL)			
Secondary endpoints analyzed as part of the hierarchical testing procedure		**Arm A (N=133)**	
Haem-A-QoL Physical Health	Baseline: mean (SD), number	37.02 (23.83), n=104	
	Week 52: mean (SD), number	29.66 (23.40), n=104	
	Change from B to Week 52:		
	Mean (SD), number	-6.79 (18.59), n=98	
	LS Mean (SE) [d]	-6.74 (1.71)	
	95% CI	(-10.13, -3.36)	
	p-value	0.0001	

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

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.

出血の予防：

- **本試験の結果は主要評価項目である Arm A の ABR を満たした**：ABR の推定平均値は 0.71（95%CI：0.52～0.97）であった。ABR の中央値（第 1 四分位数；第 3 四分位数）は 0.00（0.00；1.04）であった。片側 97.5%CI の上限値は、事前に規定した値である 6 未満であり、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法は出血に対する高い予防効果及び臨床的に意味のある治療効果を示した。
- **本試験の結果は重要な副次評価項目を満たした**：被験者内比較により、本試験前の定期補充療法と比較して BIVV001 の定期補充療法は、ABR の推定平均値の差（BIVV001 定期補充療法対本試験前の FVIII 定期補充療法）が−2.30（95%CI：−3.49～−1.11）であり、非劣性が示された。本試験前の定期補充療法の標準治療と比較して BIVV001 の定期補充療法の率比は 0.23（95%CI：0.13、0.42）及び p<0.0001 であり、ABR の推定平均値は 77%減少し、優越性が示された。
- BIVV001 の週 1 回の定期補充療法では、出血の種類及び部位、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）のサブグループ、並びに 12～17 歳の被験者を含む全てのサブグループにおいて、ABR は一貫して低かった。
- Arm B の ABR の被験者内比較では、BIVV001 の出血時補充療法と比較して、定期補充療法では ABR の臨床的に重要な減少（97%［95%CI：93～98%］）が示され、Arm A の週 1 回の定期補充療法おける ABR と同程度であった。
- BIVV001 50 IU/kg 単回投与は、FVIII 活性の平均値を 3～4 日間正常～ほぼ正常の範囲に維持し、99.0%の被験者は投与後 7 日から試験期間を通して FVIII 活性が 5%超を維持した。83.5%及び 40.8%の被験者は、FVIII 活性がそれぞれ 10%超及び 15%超を維持した。

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

出血の治療：

- 合計 362 件の出血エピソードを BIVV001 で治療した。大多数（96.7%）の出血エピソードは BIVV001 の 1 回の投与によりコントロールされた。出血エピソードの治療に要した 1 回の投与あたりの平均投与量は 49.56 IU/kg であり、出血エピソードの回復に要した平均投与回数は 1.0 回であった。
- 全ての評価可能な出血の治療について、被験者により止血反応の 94.9%が excellent 又は good と評価された。
- BIVV001 投与に対する被験者の反応の PGA は、Arm A の全ての来院時で 95.7%が excellent と評価された。

BIVV001 投与量：

- Arm A の有効性評価期間の被験者 1 人あたりの BIVV001 投与量の平均値（SD）は、3131.75（4113.19）IU/kg、Arm B の出血時補充療法では 1135.32（404.94）IU/kg 及び Arm B 定期補充療法では 2751.54（88.26）IU/kg であった。

関節健康アウトカム：

- BIVV001 の定期補充療法では **HJHS** スコアの低下（ベースラインから Week 52 の調整平均の減少：−1.54［95%CI：−2.70～−0.37］、p＝0.0101［**階層的検定手順**］）に示されるように、関節健康が統計学的に有意に改善した。
- BIVV001 の定期補充療法では AJBR は低く、BIVV001 の出血時補充療法から定期補充療法に移行した被験者では臨床的に重要な AJBR の低下（率比：0.04［95%CI：0.01～0.08］）があり、Arm A の週 1 回の定期補充療法での AJBR と同程度であった。
- 26 名でベースライン時に 1 つ以上の標的関節がみられた。26 名のうち、BIVV001 の定期補充療法を 1 年以上受けた 14 名全員が標的関節（n=45）の消失を示した。

身体機能及び疼痛：

- BIVV001 の定期補充療法では成人のベースラインから Week 52 の **Haem-A-QoL の身体健康スコア**の統計学的に有意な低下（−6.74［95%CI：−10.13～−3.36］、p＝0.0001［**階層的検定手順**］）に示されるように、臨床的に意味のある身体健康の改善が示された。
- BIVV001 の定期補充療法（Arm A）を受けた被験者の **PROMIS Pain Intensity 3a の最初の質問**（最も強い疼痛）のベースラインから Week 52 の変化量の調整平均は−0.21（95%CI：−0.41～−0.02、p＝0.0276［**階層的検定手順**］）であり、疼痛が統計学的に有意に改善した。疼痛の統計学的に有意な改善は、PROMIS Pain intensity 3a の低下（−1.94［95%CI：−3.26～−0.63］）によって評価されるベースラインから Week 52 の全体的な疼痛強度の改善により支持された。

周術期管理：周術期管理中の有効性は 11 名の 12 件の大手術で評価した。

- 止血反応は 12 件の手術全てにおいて、治験責任医師又は外科医により excellent と評価された。術中及び術後の失血は、治験責任医師又は外科医により血友病でない患者で予想されるものと同程度と推測された。
- BIVV001 の単回投与は術中の止血を維持するのに十分であった。1 回の投与あたりの平均投与量は 41.65 IU/kg（範囲：12.7～51.7 IU/kg）であった。
- 手術期間中、血液成分輸血が必要な被験者はいなかった。
- 推定失血量の平均値は、大手術で 143.33 mL、術後で 65.56 mL であった。

安全性の結果：

- 組み入れられた 159 名全員に BIVV001 が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に組み入れられた。被験者ごとの総 ED の平均値は 48.4（範囲：2～63）日であり、50ED 以上の被験者は 115（72.3%）名であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

Overview summary of treatment-emergent adverse events - Safety analysis set

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

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.

2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.

3: AEs with missing causality assessment are included in the related TEAE, TESAE, or TEAESI.

a Includes AEs occurring during a major surgical/rehabilitation period. But AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included in the columns treatment arm and regimen, they will not be included in the column of surgery subgroup.

Abbreviations: TESAE = treatment-emergent serious adverse event; TEAESI = treatment emergent adverse events of special interest; TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.

PGM=PRODOPS/BIVV001/EFC16293/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t_i.rtf (20APR2022 22:37)

- BIVV001 は忍容性が良好であり、報告された treatment-emergent adverse event（TEAE）は成人及び青年の重症血友病 A 患者に発現が予想される事象と概ね一致していた。
- BIVV001 を 1 回以上投与された 159 名のうち、123 名（77.4%）に合計 394 件の TEAE が報告された。
- 多く報告された TEAE（被験者全体の 3%超）は頭痛（32 名［20.1%］）、関節痛（26 名［16.4%］）、転倒（10 名［6.3%］）、背部痛（9 名［5.7%］）、COVID-19 及び疲労（各 7 名［4.4%］）、挫傷、血友病性関節症及び上咽頭炎（各 6 名［3.8%］）及び関節損傷、四肢痛及び歯痛（5 名［3.1%］）であった。
- 大多数の TEAE は、治験責任医師により重症度が軽度と評価され、BIVV001 との因果関係は否定された。事前に規定した内因性要因及び外因性要因に関する TEAE のサブグループ解析は、全体の TEAE と概ね一致していた。
- 大手術期間又はリハビリテーション期間中に、安全性に関する未知の所見はみられなかった。
- 15 名（9.4%）に合計 18 件の TESAE が認められた。血友病性関節症が 2 名の被験者に認められ、その他の全ての TESAE は各 1 名（0.6%）に認められた。

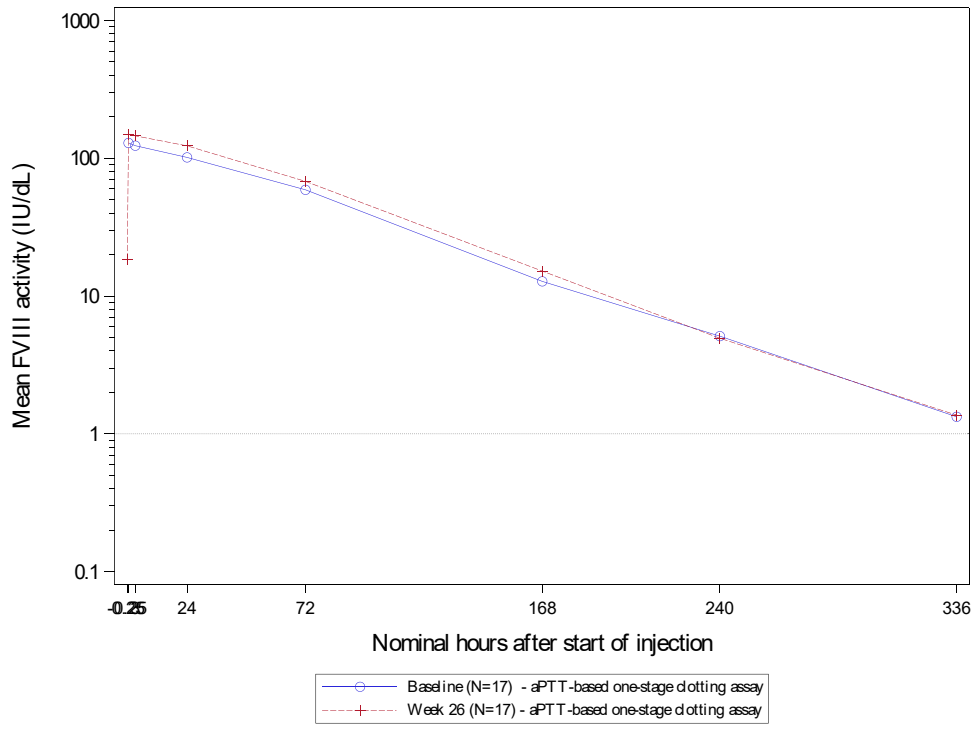
治験実施計画書の識別コード：EFC16293

- FVIII に対するインヒビターは認められず、重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー及び血管血栓性事象は報告されなかった。
- 臨床検査値又はバイタルサインにおいて臨床的に意味のあるパターン又は傾向はみられなかった。

薬物動態の結果：

- BIVV001 50 IU/kg 単回投与は、FVIII 活性の平均値を 3～4 日間正常～ほぼ正常の範囲（40 IU/dL 超）に維持し、7 日間の投与間隔の最終時点での FVIII 活性の平均値は 11.92 IU/dL であった。
- BIVV001 の 50 IU/kg 投与後、大多数の被験者の FVIII 活性のピーク（C_{max} の平均値：131 IU/dL）は生理学的上限値である 150 IU/dL 以下であった。
- BIVV001 の $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 47.6（8.86）時間であり、IR の平均値（SD）は 2.60（0.648）であった。
- 50 IU/kg の週 1 回投与の蓄積は最小限（蓄積指数の平均値：1.17）であった。
- 成人と比較して小児では、僅かに低い AUC 及び $t_{1/2}$ がみられ年齢の影響がみられた。
- 4 名では一過性の治験薬投与下で増強した抗 BIVV001 抗体が認められたが、FVIII 活性のピーク及びトラフに対する影響はなかった。

Semi-log plot of mean baseline-corrected FVIII activity over time based on OSC assay - Sequential PK subgroup (Arm A)- 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_i.rtf (05MAY2022 15:05)

治験実施計画書の識別コード：EFC16293

結論：

本試験では、治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者において、BIVV001 の週 1 回の定期補充療法の極めて高い出血予防効果が示された。また、被験者内比較に基づく統計学的に有意な ABR の減少により、以前の FVIII 定期補充療法に対する優越性が示された。さらに、BIVV001 の週 1 回投与後の大多数の週において、正常～ほぼ正常範囲の高値に FVIII 活性が維持された。BIVV001 の定期補充療法では、身体健康、疼痛強度及び関節健康の有意な改善が示された。FVIII に対するインヒビターはみられず、報告された TEAE は成人及び青年の重症血友病 A 患者に発現が予想される事象と概ね一致していた。

報告書の日付：2022 年 6 月 2 日

2.4.1 有害事象

全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 6 及び表 7 に示す。

表 6 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set - EFC16293

	Arm A	Arm B		
System organ class Preferred Term, n (%)	**Prophylaxis (N=133)**	**On-demand (N=26)**	**Prophylaxis (N=26)**	**Overall (N=159)**
Total number of TEAEs	358	22	11	391
Participants with at least one TEAE	108 (81.2)	12 (46.2)	8 (30.8)	123 (77.4)
感染症および寄生虫症	29 (21.8)	3 (11.5)	2 (7.7)	34 (21.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	7 (4.4)
上咽頭炎	6 (4.5)	0	0	6 (3.8)
上気道感染	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
胃腸炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
扁桃炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
結膜炎	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
憩室炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
眼感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外耳炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
咽頭炎	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
歯髄炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
鼻炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚細菌感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
歯感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.5)	1 (3.8)	0	3 (1.9)
基底細胞癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
遠隔転移を伴う膵癌	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
リンパ節症	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
免疫系障害	5 (3.8)	0	0	5 (3.1)
季節性アレルギー	4 (3.0)	0	0	4 (2.5)
移植片対宿主病	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	5 (3.8)	0	0	5 (3.1)
２型糖尿病	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
高フェリチン血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
高脂血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
低フェリチン血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
単一遺伝子性糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
精神障害	7 (5.3)	0	0	7 (4.4)
不眠症	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
不安	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
不安障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
不快気分	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
精神疲労	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ストレス	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
神経系障害	36 (27.1)	6 (23.1)	1 (3.8)	43 (27.0)
頭痛	26 (19.5)	5 (19.2)	1 (3.8)	32 (20.1)
浮動性めまい	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
自律神経失調	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
認知障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
肘部管症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
異常感覚	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
片頭痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
坐骨神経痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
てんかん重積状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
失神	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
尺骨神経管症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
眼障害	5 (3.8)	1 (3.8)	0	6 (3.8)
白内障	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
網脈絡膜症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
眼痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
眼部不快感	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
視力障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
硝子体浮遊物	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	3 (2.3)	1 (3.8)	0	4 (2.5)
耳痛	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
耳垢分泌過多	1 (0.8)	1 (3.8)	0	2 (1.3)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
狭心症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
冠動脈疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血管障害	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
高血圧	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8)	1 (3.8)	0	6 (3.8)
口腔咽頭痛	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	1 (3.8)	0	2 (1.3)
鼻閉	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血管運動性鼻炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	18 (13.5)	1 (3.8)	3 (11.5)	22 (13.8)
歯痛	4 (3.0)	0	1 (3.8)	5 (3.1)
胃食道逆流性疾患	4 (3.0)	0	0	4 (2.5)
腹痛	2 (1.5)	0	1 (3.8)	3 (1.9)
裂肛	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
便秘	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
痔核	1 (0.8)	0	1 (3.8)	2 (1.3)
悪心	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
嘔吐	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
慢性胃炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
齲歯	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
消化不良	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
食中毒	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
大腸ポリープ	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
直腸脱	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	13 (9.8)	0	0	13 (8.2)
接触皮膚炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
湿疹	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
発疹	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
円形脱毛症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血管浮腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
紅斑	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
陥入爪	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚病変	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	53 (39.8)	3 (11.5)	1 (3.8)	56 (35.2)
関節痛	25 (18.8)	1 (3.8)	0	26 (16.4)
背部痛	8 (6.0)	1 (3.8)	0	9 (5.7)
血友病性関節症	6 (4.5)	0	0	6 (3.8)
四肢痛	5 (3.8)	0	0	5 (3.1)
筋肉痛	3 (2.3)	0	1 (3.8)	4 (2.5)
頚部痛	3 (2.3)	1 (3.8)	0	4 (2.5)
関節障害	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
滑膜炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
骨侵食	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
滑液包炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外骨腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
関節雑音	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
関節硬直	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
関節腫脹	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
靱帯痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
運動性低下	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
筋硬化症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
骨減少症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
滑液嚢腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
腱障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
勃起不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (15.0)	0	0	20 (12.6)
疲労	7 (5.3)	0	0	7 (4.4)
インフルエンザ様疾患	4 (3.0)	0	0	4 (2.5)
ワクチン接種部位疼痛	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
非心臓性胸痛	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
末梢性浮腫	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
悪寒	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
高体温症	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
注入部位血腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
注射部位皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
倦怠感	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
医療機器使用部位発疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
疼痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
発熱	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ワクチン接種部位内出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	16 (12.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	18 (11.3)
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	3 (2.3)	0	0	3 (1.9)
血中ビリルビン増加	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.8)	0	1 (3.8)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
赤血球数増加	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
体重増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	28 (21.1)	2 (7.7)	0	30 (18.9)
転倒	10 (7.5)	0	0	10 (6.3)
挫傷	6 (4.5)	0	0	6 (3.8)

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133)	Arm B On-demand (N=26)	Arm B Prophylaxis (N=26)	Overall (N=159)
関節損傷	5 (3.8)	0	0	5 (3.1)
四肢損傷	4 (3.0)	0	0	4 (2.5)
靭帯捻挫	2 (1.5)	1 (3.8)	0	3 (1.9)
頭部損傷	2 (1.5)	0	0	2 (1.3)
歯牙破折	1 (0.8)	1 (3.8)	0	2 (1.3)
軟骨損傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
胸部損傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
脛骨・腓骨複合骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
足骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
半月板損傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
筋骨格内異物	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
交通事故	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚裂傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外傷性出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
上肢骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
外科および内科処置	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
中心静脈カテーテル除去	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
社会環境	1 (0.8)	0	1 (3.8)	2 (1.3)
パートナーの妊娠	1 (0.8)	0	1 (3.8)	2 (1.3)
製品の問題	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)
医療機器破損	1 (0.8)	0	0	1 (0.6)

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.
3: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
4: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
5: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the overall group.
6: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_bysocpt_teae_16293_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_bysocpt_teae_16293_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

表 7 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term by relationship to treatment - Safety Analysis Set - EFC16293

	Arm A		Arm B					
	Prophylaxis (N=133)		On-demand (N=26)		Prophylaxis (N=26)		Overall (N=159)	
System organ class Preferred Term, n (%)	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related
Total number of TEAEs	340	18	22	0	11	0	373	18
Participants by highest relationship over all TEAEs	100 (75.2)	8 (6.0)	12 (46.2)	0	8 (30.8)	0	115 (72.3)	8 (5.0)
感染症および寄生虫症	29 (21.8)	0	3 (11.5)	0	2 (7.7)	0	34 (21.4)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (3.8)	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	7 (4.4)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
蜂巣炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
結膜炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
憩室炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
眼感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
胃腸炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上咽頭炎	6 (4.5)	0	0	0	0	0	6 (3.8)	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
外耳炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
咽頭炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
歯髄炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚細菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
扁桃炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
歯感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上気道感染	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.5)	0	1 (3.8)	0	0	0	3 (1.9)	0
基底細胞癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
リンパ節症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0

	Arm A		Arm B					
	Prophylaxis (N=133)		On-demand (N=26)		Prophylaxis (N=26)		Overall (N=159)	
System organ class Preferred Term, n (%)	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related
免疫系障害	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.1)	0
移植片対宿主病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
季節性アレルギー	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (2.5)	0
代謝および栄養障害	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.1)	0
高フェリチン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
高脂血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
低フェリチン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
単一遺伝子性糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
２型糖尿病	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
精神障害	6 (4.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	6 (3.8)	1 (0.6)
不安	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
不安障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
不快気分	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
不眠症	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
精神疲労	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ストレス	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
神経系障害	34 (25.6)	2 (1.5)	6 (23.1)	0	1 (3.8)	0	41 (25.8)	2 (1.3)
自律神経失調	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
認知障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
肘部管症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
浮動性めまい	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
頭痛	24 (18.0)	2 (1.5)	5 (19.2)	0	1 (3.8)	0	30 (18.9)	2 (1.3)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
片頭痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
坐骨神経痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
てんかん重積状態	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
失神	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
尺骨神経管症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
眼障害	5 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	6 (3.8)	0
白内障	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
網脈絡膜症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
眼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
眼部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
視力障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0

	Arm A		Arm B					
	Prophylaxis (N=133)		On-demand (N=26)		Prophylaxis (N=26)		Overall (N=159)	
System organ class Preferred Term, n (%)	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related
耳および迷路障害	3 (2.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	4 (2.5)	0
耳痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
耳垢分泌過多	1 (0.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	2 (1.3)	0
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
心臓障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
狭心症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
冠動脈疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血管障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
高血圧	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	6 (3.8)	0
鼻閉	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
口腔咽頭痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	2 (1.3)	0
血管運動性鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
胃腸障害	18 (13.5)	0	1 (3.8)	0	3 (11.5)	0	22 (13.8)	0
腹痛	2 (1.5)	0	0	0	1 (3.8)	0	3 (1.9)	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
裂肛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
慢性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
便秘	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
齲歯	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
消化不良	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
食中毒	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
胃食道逆流性疾患	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (2.5)	0
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
痔核	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)	0
大腸ポリープ	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
悪心	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
直腸脱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
歯痛	4 (3.0)	0	0	0	1 (3.8)	0	5 (3.1)	0
嘔吐	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

	Arm A		Arm B					
	Prophylaxis (N=133)		On-demand (N=26)		Prophylaxis (N=26)		Overall (N=159)	
System organ class Preferred Term, n (%)	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related
皮膚および皮下組織障害	13 (9.8)	0	0	0	0	0	13 (8.2)	0
円形脱毛症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血管浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
接触皮膚炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
湿疹	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
陥入爪	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
発疹	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
皮膚病変	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
丘疹状蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	53 (39.8)	0	3 (11.5)	0	1 (3.8)	0	56 (35.2)	0
関節痛	25 (18.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	26 (16.4)	0
関節障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
背部痛	8 (6.0)	0	1 (3.8)	0	0	0	9 (5.7)	0
骨侵食	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
滑液包炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
外骨腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血友病性関節症	6 (4.5)	0	0	0	0	0	6 (3.8)	0
関節雑音	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
関節硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
靭帯痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
運動性低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋肉痛	3 (2.3)	0	0	0	1 (3.8)	0	4 (2.5)	0
筋硬化症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
頚部痛	3 (2.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	4 (2.5)	0
骨減少症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
四肢痛	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.1)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
滑液嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
滑膜炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
腱障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
勃起不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

	Arm A		Arm B					
	Prophylaxis (N=133)		On-demand (N=26)		Prophylaxis (N=26)		Overall (N=159)	
System organ class Preferred Term, n (%)	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related	Unrelated	Related
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (13.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	18 (11.3)	2 (1.3)
悪寒	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
疲労	7 (5.3)	0	0	0	0	0	7 (4.4)	0
高体温症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
インフルエンザ様疾患	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (2.5)	0
注入部位血腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
注射部位皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
倦怠感	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
医療機器使用部位発疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
非心臓性胸痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
末梢性浮腫	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
発熱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ワクチン接種部位内出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ワクチン接種部位疼痛	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
臨床検査	11 (8.3)	5 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	13 (8.2)	5 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	3 (1.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
赤血球数増加	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)	0
体重増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	28 (21.1)	0	2 (7.7)	0	0	0	30 (18.9)	0
軟骨損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
胸部損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
脛骨・腓骨複合骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
挫傷	6 (4.5)	0	0	0	0	0	6 (3.8)	0
転倒	10 (7.5)	0	0	0	0	0	10 (6.3)	0

System organ class Preferred Term, n (%)	Arm A Prophylaxis (N=133) Unrelated	 Related	Arm B On-demand (N=26) Unrelated	 Related	 Prophylaxis (N=26) Unrelated	 Related	Overall (N=159) Unrelated	 Related
足骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
頭部損傷	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0
関節損傷	5 (3.8)	0	0	0	0	0	5 (3.1)	0
靭帯捻挫	2 (1.5)	0	1 (3.8)	0	0	0	3 (1.9)	0
四肢損傷	4 (3.0)	0	0	0	0	0	4 (2.5)	0
半月板損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
筋骨格内異物	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
交通事故	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚裂傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
歯牙破折	1 (0.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	2 (1.3)	0
外傷性出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
上肢骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
外科および内科処置	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
中心静脈カテーテル除去	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
社会環境	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)	0
パートナーの妊娠	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)	0
製品の問題	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
医療機器破損	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

Note 1: Percentages are based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
2: Participants are included in each study arm and treatment regimen they participated in for the duration of time on that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. Each participant is counted only once in the overall column.
3: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
4: Participants are counted once if they reported multiple events based on the highest relationship.
5: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term based on the highest relationship within that SOC and PT, respectively.
6: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT by alphabetic order.
7: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
8: AEs with missing causality assessment are counted as "Related".
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_bysocpt_teae_rel_16293_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_bysocpt_teae_rel_16293_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

2.4.2 個別症例の詳細

本試験で認められた死亡及びその他の TESAE の個別症例の詳細を、それぞれ Module 5.3.5.1-1 [Section 8.3.3.2]及び[Section 8.3.3.3]に示す。

2.5 EFC16295：治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc－フォンヴィレブランド因子－XTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設国際共同第 3 相試験（中間報告書、国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.2-1]

2.5.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

治験の標題：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

治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc－フォンヴィレブランド因子－XTEN 融合タンパク質（rFVIIIFc-VWF-XTEN、BIVV001）を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検多施設国際共同第 3 相試験（中間報告書、国際共同試験／評価資料）

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：本試験は 15 の国又は地域（米国、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、トルコ、オーストラリア及び台湾）において被験者をスクリーニングし、組み入れた 38 施設で実施した。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2021 年 2 月 19 日

データカットオフ日：2022 年 1 月 24 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

本試験の全ての主要目的及び副次目的は以下のとおりである。本中間報告書で提示する重要な安全性、PK 及び選択された有効性評価項目を太字で示す。

主要目的

- **治療歴のある血友病 A 小児患者を対象として BIVV001 の安全性を評価する。**

副次目的

- **定期補充療法としての BIVV001 の有効性を評価する。**
- **出血エピソードの治療に対する BIVV001 の有効性を評価する。**
- **出血エピソードの予防及び治療のための BIVV001 の投与量を評価する。**
- 関節の健康の転帰における BIVV001 定期補充療法の効果を評価する。
- 生活の質（QoL）の転帰に対する BIVV001 定期補充療法の効果を評価する。
- **周術期管理に対する BIVV001 の有効性を評価する。**

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

- **BIVV001 投与の安全性及び忍容性を評価する。**
- **凝固一段法及び発色合成基質法で測定した血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性に基づいて BIVV001 の薬物動態（PK）を評価する。**

治験方法：

本試験は、治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者（内因性 FVIII 活性が 1 IU/dL 未満［1%未満］又は重症血友病 A を引き起こすとして知られている遺伝子型の診断を有すると定義）を対象に、BIVV001 を静脈内（IV）投与したときの安全性、有効性及び PK を評価する第 3 相、国際共同、多施設共同、単群、非盲検試験であった。本試験は、年齢による小児の 2 コホート（6 歳未満及び 6 歳以上 12 未満）により構成され、被験者は BIVV001 50 IU/kg を週 1 回、52 週間 IV 投与された。

ベースライン（Day 1）での PK 評価は、年齢に応じて少なくとも 3～4 日間のウォッシュアウト期間を経た後に実施した。各年齢コホートの少なくとも 12 名を PK サブグループに組み入れ、ベースライン（Day 1）での BIVV001 初回投与後最長 7 日間（168 時間）にわたって PK 検体を採取した。また、試験期間中にピーク及びトラフでの FVIII の検体を全被験者において採取した。

PK の評価項目の主要評価である FVIII 活性は、aPTT に基づく凝固一段法により測定した。

試験期間中に大手術を受けた被験者を手術サブグループに含めた。大手術の定義は治験実施計画書に定義した。

データモニタリング委員会は、BIVV001 の安全性及び忍容性を継続的に評価及びモニタリングする責任を有していた。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時の被験者数：50 名以上が 50 曝露日数（ED）以上を達成できるよう、約 65 名を組み入れることとした。

- 25 名（6 歳未満であり、12 名以上が PK サブグループ）
- 25 名（6 歳以上 12 歳未満であり、12 名以上が PK サブグループ）

データカットオフ日での解析時の被験者数：

- 有効性（最大の解析対象集団［FAS］）：67 名（6 歳未満：31 名、6 歳以上 12 歳未満：36 名）
  - 有効性評価期間での FAS：63 名（6 歳未満：27 名、6 歳以上 12 歳未満：36 名）
- 安全性解析対象集団：67 名（6 歳未満：31 名、6 歳以上 12 歳未満：36 名）
- PK 解析対象集団：32 名（6 歳未満：14 名、6 歳以上 12 歳未満：18 名）
- 手術サブグループ：1 名（6 歳未満：1 名、6 歳以上 12 歳未満：0 名）

有効性の解析は、本試験に組み入れられて BIVV001 を 1 回以上投与された全ての被験者と定義される FAS に基づいて実施した。有効性評価期間を基に、出血及び投与量に関する評価基準を評価した。被験者が試験期間中に評価可能な有効性評価期間を持つよう、被験者は 2 回以上の BIVV001 を投与されなければならなかった。有効性評価期間は PK 期間、手術／リハビリテーション期間（大手術及び小手術）又は長い投与間隔（28 日超）によって中断された治療期間と定義された。

安全性解析対象集団は FAS と同様であり、BIVV001 を 1 回以上投与された全ての被験者を含めた。PK 解析対象集団は、PK 担当者によって決定された主要な PK パラメータを評価するための適切な血液検体回収を完了した全ての被験者と定義された。

診断及び選択基準：

本試験には治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者（内因性 FVIII が 1 IU/dL 未満［1%未満］と定義）が組み入れられた。以前の重症血友病 A の治療は、全ての遺伝子組換え及び／又は血漿由来

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

の FVIII 製剤、又はクリオプレシピテートを 6～11 歳の被験者では 150ED 以上及び 6 歳未満の被験者では 50ED 以上と定義された。過去又はスクリーニング時のインヒビター検査で陽性の被験者は除外された。

治験治療

治験薬：BIVV001

剤形：遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子 Fc－フォンヴィレブランド因子－XTEN 融合タンパク質

投与経路：IV

用量・用量：週 1 回、50 IU/kg

投与期間：

被験者は最大 Week 52 まで BIVV001 の定期補充療法を受けることとした。

評価基準：

本試験の全ての評価項目は以下のとおりである。本中間報告書で提示する重要な安全性、PK 及び選択された有効性評価項目を太字で示す。

主要評価項目

- **インヒビター（Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII に対する中和抗体）の発生割合**

副次評価項目

- **年間出血率（ABR）（治療を要した出血エピソード）**
- 種類別及び部位別の ABR（治療を要した出血エピソード）
- 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）
- **Day 7 の FVIII 活性が 1%、3%、5%、10%、15%及び 20%超に維持された被験者の割合**
- **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**
- **BIVV001 の単回投与後の出血エピソードの割合**
- **International Society on Thrombosis and Haemostasis（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 投与の反応についての評価**
- **4 点反応尺度に基づく BIVV001 投与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**
- **1 人あたりの年間総 BIVV001 投与量**
- 年間関節出血率
- ISTH4 基準に基づく Week 52 での標的関節の消失
- 血友病関節健康スコアにより評価した、総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
- 小児向けの血友病患者用 QoL 質問票の総スコア及び身体的健康ドメインスコアのベースラインから Week 52（4 歳以上）までの変化量（4 歳以上は親が代理）
- 外科的手技に関する ISTH4 点反応尺度に基づく、BIVV001 投与に対する被験者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投与量
- 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

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

- 大手術の周術期の推定失血量
- 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合
- 身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値における臨床的に意義のあるベースラインからの変化の発現割合
- 塞栓事象及び血栓事象の発現割合
- 以下の PK パラメータ（ただし、これらに限定されない）：最高活性値（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、定常状態での総クリアランス（CL_{ss}）、定常状態の分布容積（V_{ss}）、活性－時間曲線下面積（AUC）、用量調整された 0 時間から投与間隔の活性－時間曲線下面積（DNAUC）、平均滞留時間（MRT）、回収率（IR）、トラフ活性値（C_{trough}）及び FVIII 活性が規定値よりも高い状態の持続時間。

統計手法：

主要な安全性、PK 及び一部の有効性評価項目の中間解析は、成人及び青年での主要な第 3 相 EFC16293 試験の完了時点で実施された。中間データのカットオフ日は、2022 年 1 月 24 日であった。

主要評価項目は、インヒビター（Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII に対する中和抗体）の発生割合であった。インヒビター発生は、初回の検体回収日から 2～4 週間後における、別々の検体を用いた 2 回のインヒビター検査結果によって測定値が 0.6 BU/mL 超と定義された。2 回のインヒビターの測定は、Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いて中央検査機関で実施した。

有効性評価項目の ABR は、26 週間以上の有効性評価期間をもつ被験者を含む FAS で解析した。ABR の平均値及び 95%信頼区間（CI）は、負の二項回帰モデルを用いて算出した。負の二項回帰モデルは有効性評価期間中の治療された出血エピソードを応答変数として含み、可変的な期間に対応するために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んだ。

安全性評価項目の解析：AE の発現割合、重篤度、重症度及び治験薬との因果関係について、年齢コホートごと（6 歳未又は 6 歳以上 12 歳未満）及び全体集団で要約した。

PK 評価項目の解析：Day 1 の投与前の FVIII 活性を用いて、血漿中 FVIII 活性のベースライン補正を行った。投与開始後の FVIII 活性は、被験者全員及び年齢コホートごとに記述統計量で要約した。

要約：

集団の特性：

被験者は全て男性であった。被験者の年齢の平均値（標準偏差［SD］）は 6.24（2.93）歳であった。各年齢コホートの年齢の平均値（SD）及び範囲は、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。

本試験を実施した主要な 3 地域は、北米（25 名［37.3%］）、欧州（24 名［35.8%］）及びアジア／太平洋（18 名［26.9%］）であった。

ベースラインの疾患特性は、治療歴のある重症血友病 A の患者集団に典型的なものであった。最初の定期補充療法開始時の年齢の平均値（SD）は 1.0（1.1）歳であった。本試験前 12 か月で報告された出血エピソード数の平均値（SD）は試験の全体集団で 2.3（4.4）件であった。19 名（30.6%）は過去 12 か月での出血がなかった。65 名（97.0%）はベースラインでの標的関節がなかった。

曝露：

全体で 23 名（34.3%）の ED は 25 日以上であり、その内訳は 6 歳未満で 11 名（35.5%）及び 6 歳以上 12 歳未満で 12 名（33.3%）であった。BIVV001 の総 ED の平均値（SD）は 19.3（14.9）日

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

（範囲：1～46 日）であった。被験者ごとの総投与回数の平均値（SD）は 19.4（15.1）回（範囲：1～48 回）であった。

有効性評価期間中の投与間隔の中央値は 7.00 日であった。投与間隔の短縮が必要となった被験者はいなかった。

有効性の結果：

本試験の主要評価項目であるインヒビター（Bethesda 法の Nijmegen 変法により測定される FVIII に対する中和抗体）の発生については、安全性の結果の項目に記載した。

出血の予防及び治療

- BIVV001 は 12 歳未満の重症血友病 A 患者における定期補充療法に有効であった。BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法により、有効性評価期間 26 週間以上の被験者において推定された ABR の平均値は 0.54（95%CI：0.23～1.26）であった。ABR の平均値（SD）は 0.52（1.12）であった。ABR は両コホートで低く、大部分の被験者において出血エピソードは認められなかった。
- BIVV001 50 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法は、FVIII 活性を 2～3 日間正常～ほぼ正常の範囲に維持し、投与間隔の最終時点での FVIII 活性は軽度の血友病の範囲であった。投与後 7 日目の来院時では全ての被験者は FVIII 活性が 3%超を維持しており、大多数（89.5%）は 5%超を維持していた。トラフ FVIII 活性が 10%超を維持した被験者は、6 歳以上 12 歳未満で 40.9%、6 歳未満で 12.5%であった。FVIII 活性が 15%超及び 20%超を維持した被験者は各 1 名であり、いずれも 6 歳未満であった。全ての被験者は週 1 回の定期補充療法を継続した。
- BIVV001 は 12 歳未満の小児における出血の治療に有効であった。合計 19 件の出血エピソードが 1 回又は 2 回の投与により治療された。大多数の出血エピソード（84.2%）は 1 回の投与で治療された。出血エピソードの治療に対する BIVV001 の反応は被験者によって excellent と評価された（1 人は good と評価）。
- 被験者の BIVV001 投与に対する反応の医師による全体的評価は、全ての被験者で excellent と評価された。

総 BIVV001 投与量

- 有効性評価期間中の年間 BIVV001 投与量の中央値は全体で 2877.16 IU/kg（四分位範囲：2752.68～3136.77）であり、両コホートで同程度であった。

周術期管理

- 6 歳未満の 1 名が臼歯抜歯のために大手術を受けた。手術日の FVIII 活性は 32.7 IU/dL であった。手術日の FVIII 活性測定に用いられた血液検体の採取後、この被験者は BIVV001 61.9 IU/kg の周術期（負荷）投与を受けた。BIVV001 投与に対する被験者の止血反応は治験責任医師又は外科医により excellent と評価された。手術期間中、血液成分輸血が必要な被験者はいなかった。

安全性の結果：

組み入れられた 67 名全員に BIVV001 が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に組み入れられた。23 名（34.3%）の ED は 25 日以上であった。被験者ごとの総 ED の中央値は 14.0（範囲：1～46）日であった。

FVIII に対するインヒビター発生

- FVIII に対するインヒビターは認められなかった。67 名全員の FVIII に対するインヒビターの発生割合は 0%（95%CI：0.0、5.4）であった。

安全性

- BIVV001 は忍容性が良好であり、報告された treatment-emergent adverse event（TEAE）は重症

治験実施計画書の識別コード：EFC16295

血友病 A 小児患者に発現が予想される事象と概ね一致していた。

- BIVV001 を 1 回以上投与された 67 名中 36 名（53.7%）に合計で 75 件の TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE（被験者全体の 3%超）は、上気道感染（6 名［9.0%］）、咳嗽（5 名［7.5%］）、上咽頭炎及び発熱（各 4 名［6.0%］）、無症候性 COVID-19、便秘及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 3 名［4.5%］）、並びに COVID-19、耳感染及び湿疹（各 2 名［3.0%］）であった。treatment-emergent serious adverse event（TESAE）は認められなかった。
- 重篤なアレルギー反応、アナフィラキシー又は血栓閉塞性事象は認められなかった。
- 臨床検査又はバイタルサインパラメータにおいて臨床的に意味のあるパターン又は傾向は認められなかった。

薬物動態の結果：

- BIVV001 50 IU/kg 単回投与は、FVIII 活性の平均値を 2～3 日間正常～ほぼ正常の範囲（40%超）に維持し、凝固一段法により測定した 7 日間の投与間隔の最終時点での平均（SD）FVIII 活性は、6 歳以上 12 歳未満で 6.93（1.76）IU/dL、6 歳未満で 5.84（1.73）IU/dL であった。
- C_{max}の平均値（SD）は 125（47.4）IU/dL であった。大多数の被験者の C_{max}は、投与期間を通して生理学的上限値である 150 IU/dL 以下であった。
- BIVV001 の最終相の消失半減期の平均値（SD）は、6 歳以上 12 未満で 42.4（3.70）時間、6 歳未満で 39.9（5.71）時間であった。
- 治験薬投与下で発生した抗 BIVV001 抗体（つまり、治験薬投与下で誘発又は増強した抗 BIVV001 抗体）は認められなかった。

結論：

本試験の中間解析の結果により、治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者における BIVV001 50 IU/kg の週 1 回、IV 投与は忍容性が良好であり、出血エピソードに対する予防のための定期補充療法として有効であることが示された。また、BIVV001 は出血エピソードの管理において有効であり、外科的手技での止血反応において有効性を示した。FVIII に対するインヒビターは認められなかった。BIVV001 の PK により、7 日間の投与間隔を通して高い FVIII 活性が維持されていることが示された。全体として、本試験から得られたデータは、血友病 A 小児患者における BIVV001 の使用を支持している。

報告書の日付：2022 年 5 月 18 日

2.5.2 有害事象

全ての TEAE を表 8 に示す。なお、治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。

表 8 - Summary of treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set - EFC16295

System organ class Preferred term, n (%)	Age cohort <6 years (N=31)	Age cohort 6 to <12 years (N=36)	Overall (N=67)
Total number of TEAEs	40	34	74
Participants with at least one TEAE	20 (64.5)	16 (44.4)	36 (53.7)
感染症および寄生虫症	10 (32.3)	10 (27.8)	20 (29.9)
上気道感染	5 (16.1)	1 (2.8)	6 (9.0)
上咽頭炎	2 (6.5)	2 (5.6)	4 (6.0)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.2)	2 (5.6)	3 (4.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.2)	1 (2.8)	2 (3.0)
耳感染	0	2 (5.6)	2 (3.0)
細菌性結膜炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
胃腸炎	1 (3.2)	0	1 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.2)	0	1 (1.5)
歯肉炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (3.2)	0	1 (1.5)
咽頭炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
鼻炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
副鼻腔炎	1 (3.2)	0	1 (1.5)
歯膿瘍	0	1 (2.8)	1 (1.5)
ウイルス性上気道感染	1 (3.2)	0	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	0	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (3.2)	0	1 (1.5)
免疫系障害	0	1 (2.8)	1 (1.5)
複合アレルギー	0	1 (2.8)	1 (1.5)
神経系障害	1 (3.2)	1 (2.8)	2 (3.0)
頭痛	1 (3.2)	0	1 (1.5)
失神寸前の状態	0	1 (2.8)	1 (1.5)
眼障害	0	1 (2.8)	1 (1.5)
アレルギー性結膜炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (16.1)	1 (2.8)	6 (9.0)
咳嗽	4 (12.9)	1 (2.8)	5 (7.5)
口腔咽頭痛	1 (3.2)	0	1 (1.5)
鼻漏	1 (3.2)	0	1 (1.5)
胃腸障害	5 (16.1)	3 (8.3)	8 (11.9)
便秘	1 (3.2)	2 (5.6)	3 (4.5)

System organ class Preferred term, n (%)	Age cohort <6 years (N=31)	 6 to <12 years (N=36)	 Overall (N=67)
上腹部痛	1 (3.2)	0	1 (1.5)
齲歯	1 (3.2)	0	1 (1.5)
血便排泄	1 (3.2)	0	1 (1.5)
歯の脱落	1 (3.2)	0	1 (1.5)
嘔吐	0	1 (2.8)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.5)	1 (2.8)	3 (4.5)
湿疹	2 (6.5)	0	2 (3.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.8)	1 (1.5)
皮膚刺激	0	1 (2.8)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (8.3)	3 (4.5)
関節不安定	0	1 (2.8)	1 (1.5)
筋肉痛	0	1 (2.8)	1 (1.5)
四肢痛	0	1 (2.8)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.7)	2 (5.6)	5 (7.5)
発熱	2 (6.5)	2 (5.6)	4 (6.0)
疲労	1 (3.2)	0	1 (1.5)
疼痛	0	1 (2.8)	1 (1.5)
臨床検査	4 (12.9)	0	4 (6.0)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3 (9.7)	0	3 (4.5)
血中クレアチニン増加	1 (3.2)	0	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (8.3)	3 (4.5)
頭部損傷	0	1 (2.8)	1 (1.5)
関節損傷	0	1 (2.8)	1 (1.5)
口唇損傷	0	1 (2.8)	1 (1.5)
引っかき傷	0	1 (2.8)	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 Safety Analysis Set.
2: Events are coded using MedDRA-J version 24.1.
3: Participants are counted once if they reported multiple events in the same system organ class or preferred term.
4: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the overall group.
5: AEs which occur during a major surgical/rehabilitation period are excluded from this table, but AEs which occur on the day of the major surgical/rehabilitation period starts will be included.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; AE = adverse event.
PGM=PRODOPS/BIVV001/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_bysocpt_teae_16295_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_bysocpt_teae_16295_t_j_i.rtf (01JUN2022 0:54)

2.5.3 個別症例の詳細

本試験において、死亡及び TESAE は認められなかった。