ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 4
略語及び定義一覧 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 目標適応症の背景及び開発の根拠 6
2.5.1.2 ノナコグ ベータ ペゴルの主な特徴 7
2.5.1.3 ノナコグ ベータ ペゴル臨床開発プログラム 8
2.5.1.4 規制当局との協議 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 製剤 16
2.5.2.2 FIX 活性測定 16
2.5.2.3 生物薬剤学試験 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 方法 18
2.5.3.2 薬物動態 19
2.5.3.2.1 成人及び青年患者の単回投与時及び定常状態での薬物動態 19
2.5.3.3 特別な患者集団における薬物動態 21
2.5.3.3.1 小児患者の単回投与時の薬物動態 21
2.5.3.3.2 人種別の単回投与時の薬物動態 22
2.5.3.3.3 日本人患者の薬物動態 22
2.5.3.3.4 BMI 別の薬物動態の比較 23
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 方法 24
2.5.4.1.1 試験デザイン 24
2.5.4.1.2 エンドポイント及び統計手法 24
2.5.4.2 有効性の結果 25
2.5.4.2.1 試験対象集団 25
2.5.4.2.2 出血治療 26
2.5.4.2.3 予防治療 27
2.5.4.2.4 定常状態での FIX 活性のトラフ値 30
2.5.4.2.5 手術における有効性 31

2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 方法 33
2.5.5.1.1 安全性解析対象集団及び併合データ 33
2.5.5.1.2 安全性の重要な検討 33
2.5.5.2 有害事象 34
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象 35
2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 36
2.5.5.2.2.1 死亡 36
2.5.5.2.2.2 その他の重篤な有害事象 36
2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象 37
2.5.5.2.3.1 FIX インヒビター 37
2.5.5.2.3.2 アレルギー性過敏反応 37
2.5.5.2.3.3 血栓塞栓性事象 38
2.5.5.2.3.4 投薬過誤 38
2.5.5.2.3.5 注射部位反応 38
2.5.5.2.3.6 中止に至った有害事象 38
2.5.5.2.3.7 治験薬による病原体感染の疑い 39
2.5.5.3 その他の安全性評価項目 39
2.5.5.4 安全性プロファイルの要約 40
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
参考文献 46

図目次

ページ

図 2.5.1-1　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ.....9
図 2.5.1-2　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験、3774 試験（主要期間）〕 10
図 2.5.3-1　ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）.....20
図 2.5.3-2　ノナコグ ベータ ペゴル及び「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）の単回投与時の薬物動態の平均プロファイル（投与量 50 IU/kg に標準化）（3639 試験）.....21

表目次

ページ

表 2.5.1-1　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概要 12
表 2.5.3-1　年齢グループ別の単回投与時（40 IU/kg）の薬物動態エンドポイントの要約（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）.....22
表 2.5.4-1　予防治療群における年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）.....28
表 2.5.4-2　予防治療群における年換算の出血率の中央値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）.....30
表 2.5.5-1　有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3939 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験） 35
表 2.5.5-2　治療歴のある患者における副作用 41

略語及び定義一覧

ABR	:	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
C_{30min}	:	FIX activity 30 min post dosing（投与後 30 分の血漿中 FIX 活性）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CYP450	:	cytochrome P450（チトクロム P450）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FIXa	:	activated coagulation factor IX（活性型血液凝固第 IX 因子）
FVIIIa	:	activated coagulation factor VIII（活性型血液凝固第 VIII 因子）
FX（a）	:	activated coagulation factor X〔（活性型）血液凝固第 X 因子〕
FXIII	:	coagulation factor XIII（血液凝固第 XIII 因子）
HCP	:	host cell protein（宿主細胞由来タンパク）
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウィルス）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis （国際血栓止血学会）
M	:	module〔例：3747 試験（M 5.3.3.5）〕
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
pdFIX	:	plasma-derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 IX 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PSS	:	product-specific standard（製剤固有の標準物質）
rFIX	:	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
V_{ss}	:	Volume of distribution at steady-state （定常状態での分布容積）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

臨床試験の表記：

本概括評価では、個々の臨床試験（NN7999-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7999-3747」の場合「3747 試験」と表記する）。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　目標適応症の背景及び開発の根拠

血友病 B は、血液凝固第 IX 因子（FIX）遺伝子の変異に起因する X 染色体連鎖劣性の先天性出血性障害であり、出生男児のおよそ 30,000 人に 1 人の割合で発生する[1]。遺伝子変異は、ヘテロ接合の母親（保因者）から受け継がれるか、新規の自然発生の突然変異に起因して発生する。血友病 B 患者の 50%以上で血友病 B の家族歴は認められず、これらは散発性又は孤発性の症例と呼ばれる[2,3,4,5,6]。

血友病 B における出血の重症度は、一般的に FIX 活性レベルと相関している。重症型血友病 B 患者（FIX 活性が 1%未満）では、特に関節内及び筋肉内に頻繁に原因不明の出血（自然出血）が発生する。出血が繰り返されると、滑膜炎、慢性関節症、筋萎縮及び変形が生じる。これに対し、軽症型血友病 B 患者（FIX 活性が 5%～40%）に自然出血が発生することは稀であり、出血は外傷又は手術が原因であることが多い。

血友病 B 患者の治療法には、出血を予防する治療（予防治療）ならびに出血エピソードが発生したときに治療を行う（出血時治療）の 2 種類がある。

予防治療は、予想される出血を予防するために、定期的に FIX 濃縮製剤を静脈内投与する治療法（FIX 補充療法）であり、血友病 B 患者の良好な長期予後のために重要である[7]。重度の関節障害を予防するために、自然出血の回数を最小限に抑えることが理想である。一度関節障害が起きると、その後当該関節に出血症状が発生しなくても、関節障害は生涯にわたって進行する[8]。予防治療は、血液凝固因子活性レベルが 1%超の血友病患者において自然出血が起きることは稀で、関節の機能もはるかに良好に保たれているという知見から考案された[9]。このことから、これまで血友病 B における予防治療の目標は、血液凝固因子活性を 1%超に維持することにより自然出血の発生を最小限に抑えることとされていた。しかし、最近開発された半減期の長い FIX 製剤により、FIX 活性レベルをさらに高値で維持できるようになったため、現在では関節出血の予防に要する FIX 活性レベルについて議論がされている。一部の専門家は、目標とするトラフ値を 15%～20%に設定することを推奨している[7,10]。より高値の因子活性レベルを保つことのベネフィットは、15%以上に維持することにより関節出血が発生しないと予測したモデリングに基づくオランダの研究によって支持されている[11]。一方、別の研究では、25～44 歳の典型的な血友病 B 患者において FIX のトラフ値を 15%に維持しても、年間 0.6 回の関節出血が発生すると予測されている[12]。これらの議論は未だ初期段階であるが、関節出血の予防に最適な FIX 活性レベルは、軽症型血友病 B の定義に相当する範囲内（FIX 活性が 5%～40%）であると考えるのが合理的である。

出血時治療は、臨床的に明らかな出血が認められたときに行われる治療法である。出血時治療の目標は、筋骨格系の長期的な障害を予防するために、できる限り速やかに止血することである。しかしながら、止血が達成されたとしても、出血がコントロールされる前に不可逆的な組織損傷が発生することがある。さらに、残存する血液が関節に対して長期的に有害な影響を及ぼす可能性がある。世界

血友病連盟（WFH）は、関節出血が発生した場合、FIX 活性を 1～2 日間 40%～60%に保つこと（効果が不十分な場合はさらに延長する）を推奨している [9]。

血友病 B 患者の手術は困難であり、過剰出血のリスクが高いため、適切な止血コントロールを長期間にわたって維持する必要がある。現在の手術期治療では、手術創が治癒するまでの期間十分な止血効果が得られる血漿中 FIX レベルを維持するため、ボーラス投与の頻回反復及び／又は持続輸注を行う必要がある [9]。現在市販されている FIX 製剤を使用する場合は、その薬物動態特性のために手術中及び手術後期間において FIX 活性レベルを頻回にモニタリングする必要がある[13,14,15]。

FIX に対する中和抗体（インヒビター）の発生は、FIX 補充療法における重大な合併症である。血友病 B 患者の約 1%～3%で FIX 製剤投与後にインヒビターの発生が認められている[16,17,18,19]。しかし、重症型血友病 B 患者ではこの発生率が 9%程度になる [19]。インヒビターは、ほとんどの場合、小児期の早期に FIX 曝露日数が比較的少ないうちに発生する。患者の FIX 補充療法の臨床効果が不十分になることによって、インヒビターの発生が明らかになる。FIX インヒビターの発生はアレルギー反応とある程度相関しており、FIX インヒビターが発生した患者は、FIX 製剤の投与によりアナフィラキシーを発現するリスクが高い[20]。

ノナコグ ベータ ペゴルは、他の FIX 製剤より半減期を長くし、全般的な薬物動態プロファイルを改善することにより治療の有用性を高め、治療の負担を軽減することを目的として開発された。ノナコグ ベータ ペゴルは半減期が長く、FIX 活性が高値で持続されるため、血友病 B 患者の予防治療の改善、出血治療の簡素化、及び手術期における止血コントロールの簡素化をもたらすことが期待される。

2.5.1.2 ノナコグ ベータ ペゴルの主な特徴

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株に発現させた遺伝子組換え FIX 分子であり、製造工程にヒト又はその他の動物由来成分を含まない。

部位特異的に糖鎖に PEG が結合すること（PEG 化）により、FIX 活性化ペプチドに 40 kDa の PEG 分子が共有結合している。PEG 化によって本タンパク質の半減期が延長する。血中循環時間の延長は、腎排泄、受容体を介する取り込み、タンパク質分解といった各種消失過程の効率低下によるものと考えられる [13]。血液凝固過程で FIX が活性化されると、PEG 分子が結合した活性化ペプチドが開裂し、天然型の活性型 FIX（FIXa）となる。FIXa は、その他の補因子〔活性型血液凝固第 VIII 因子（FVIIIa）など〕、リン脂質及びカルシウムイオンとともにテナーゼ複合体を形成し、血液凝固第 X 因子（FX）を活性化する。この結果、プロトロンビンがトロンビンに変換され、最終的にフィブリノゲンがフィブリンに変換される。フィブリンは線維状の強固な不溶性タンパク質であり、沈着し血小板と結合する。血液凝固第 XIII 因子（FXIII）がフィブリン架橋を完成させ、機械的強度がより高いフィブリン塊を生成する。架橋したフィブリンは、血小板血栓上でフィブリン網を形成し、血栓が完成する。

ノナコグ ベータ ペゴルの作用機序は、血友病 B 患者における欠乏又は欠損している FIX の補充である。FIX の補充により、血液凝固カスケードが途切れることなく進み、最終産物であるフィブリンの生成を経て、止血栓が形成される。

2.5.1.3 ノナコグ ベータ ペゴル臨床開発プログラム

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムは 2009 年 8 月に開始された。

2017 年 4 月 25 日時点で、ノナコグ ベータ ペゴルは欧州（EU）及び米国において審査中である。EU において目標とする適応は、血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）患者の出血治療及び予防治療である。また、米国において目標とする適応は、成人及び小児の血友病 B 患者における出血エピソードのコントロール及び抑制、手術期管理、ならびに定期補充療法である。

日本において目標とする適応（効能・効果）は、血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制である。

本臨床概要の完成時点で、治療歴のある青年及び成人患者を対象とした 4 試験が完了している。治療歴のある小児患者を対象とした 1 試験については、主要期間（main phase）が完了しており、延長期間（extension phase）が進行中である。さらに、治療歴のない患者を対象とした 1 試験が進行中である。試験の内訳は以下のとおりである。

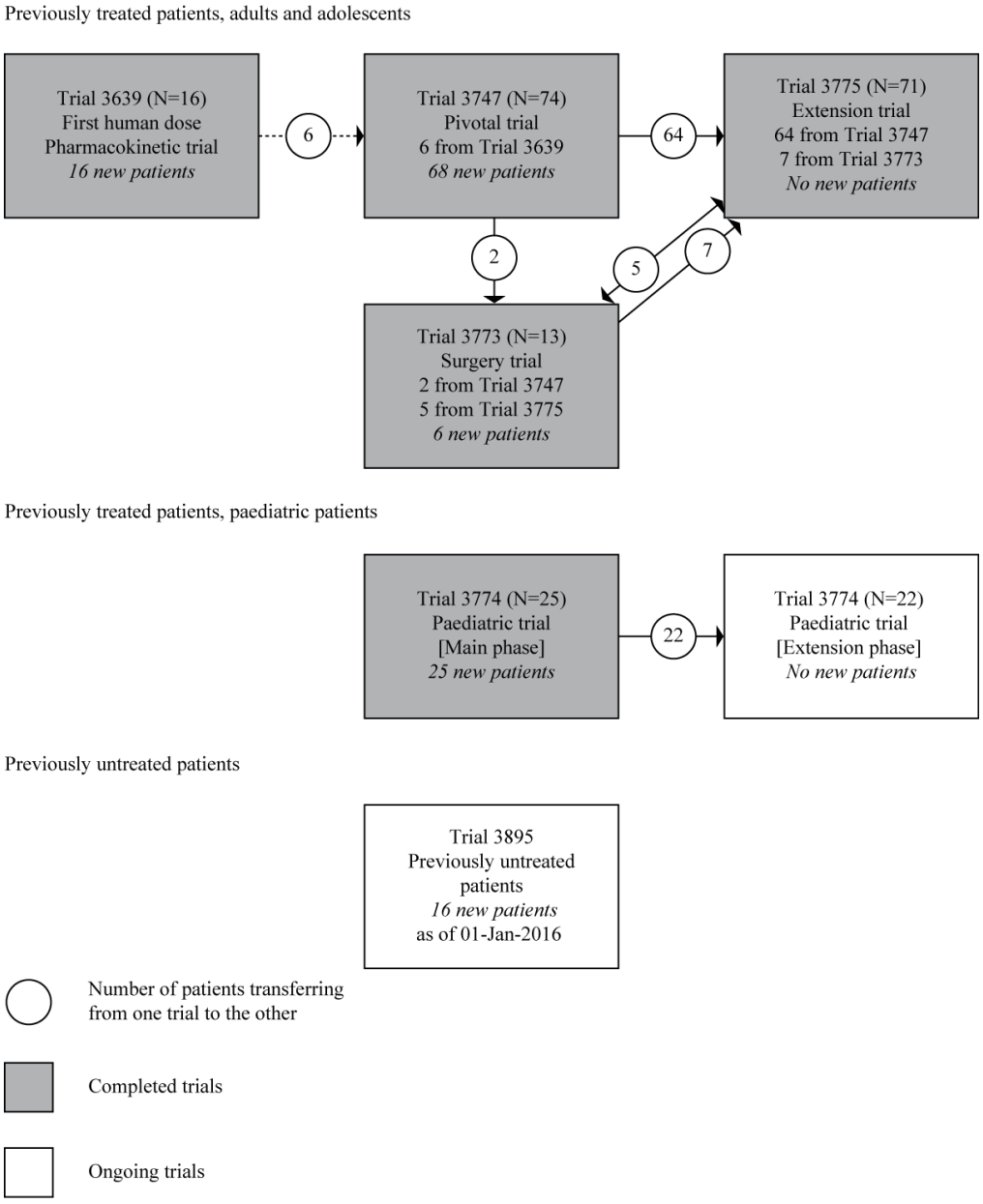
治療歴のある患者：

- 3639 試験 - 成人患者を対象とした第 1 相試験（ヒトへの初回与試験）
- 3747 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相主要試験
- 3773 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相手術試験
- 3775 試験 - 青年及び成人患者を対象とした第 3 相継続試験
- 3774 試験 - 小児患者を対象とした第 3 相試験。本試験の主要期間は完了しており、延長期間が進行中である。

治療歴のない患者：

- 3895 試験 - 治療歴のない患者（6 歳未満）を対象とした第 3 相試験。本試験は進行中である。

完了した臨床試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験、3774 試験（主要期間）〕では、計 115 例の治療歴のある患者（重複なし）がノナコグ ベータ ペゴルの投与を受け、曝露日数は計 8801 日であった（曝露日数は、ノナコグ ベータ ペゴルが 1 回以上の投与を受けた日数と定義した）。これは合計 170 人・年（Module 2.7.4、付録 I、表 2.7.4.8.1-4）に相当する。大多数の患者が複数の試験に参加したため、個々の試験の患者数を合計した数は、重複のない患者総数よりも多い。臨床開発プログラムにおける患者の流れを図 2.5.1-1 に示す。



In the completed trials (marked in grey), a total of 115 unique previously treated patients have been exposed to nonacog beta pegol. The majority of the patients participated in more than one trial which is why the sum of patients (N) in the individual trials is higher than the total number of unique patients. The figure shows the flow of patients through the trials, and the number of patients exposed to nonacog beta pegol for the first time in each trial is indicated as number of new patients in italics.

図 2.5.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ

完了した全試験におけるノナコグ ベータ ペゴルへの曝露期間を年齢グループ別に図 2.5.1-2 に示し、詳細を Module 2.7.4.1.2 に示す〔年齢グループは以下のとおりに分類された：年少児（0～6 歳）、年長

児（7～12 歳）、青年（13～17 歳）及び成人（18～70 歳）。年齢は、患者が臨床開発プログラムで最初に参加した試験の初回来院時の年齢と定義した〕。

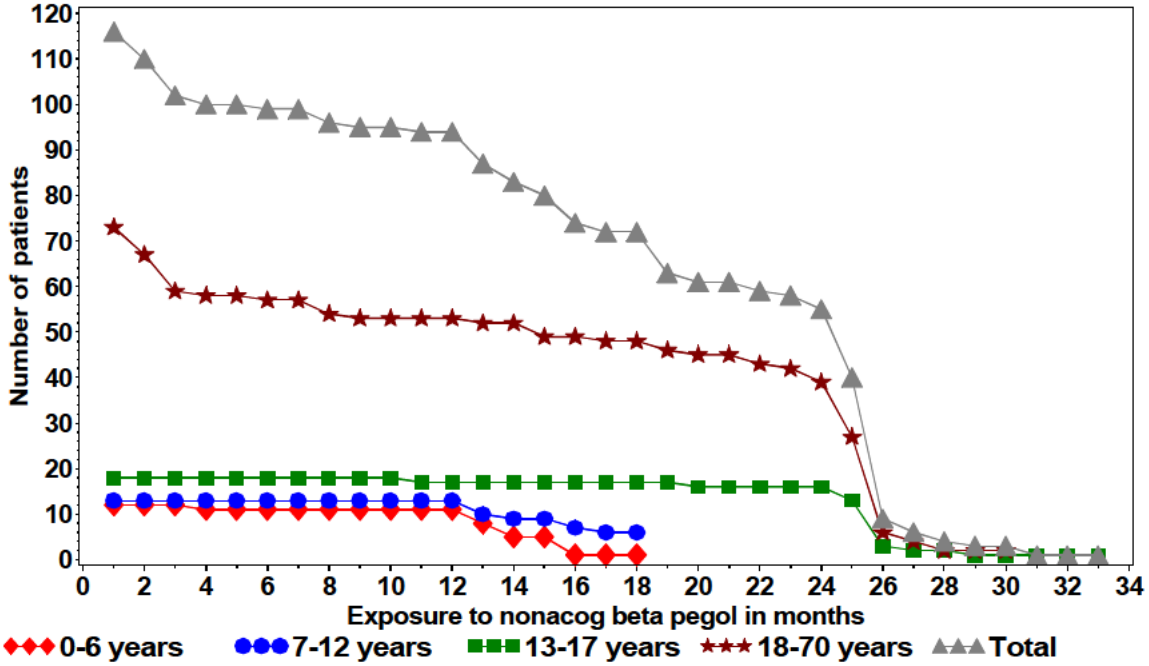


図 2.5.1-2　　年齢グループ別のノナコグ ベータ ペゴル曝露期間 - 安全性解析対象集団〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験、3774 試験（主要期間）〕

すべての試験において、FIX 活性レベルが 2%以下かつ FIX インヒビター発生の既往がない血友病 B 患者を対象とした。ヒトへの初回投与試験（3639 試験）では、治療歴のある成人患者（他の FIX 製剤に対する 150 曝露日以上の投与歴が記録されている 18～65 歳の患者）を選択基準とした。3747 試験、3773 試験及び 3775 試験では、治療歴のある青年及び成人患者（他の FIX 製剤に対する 150 曝露日以上の投与歴が記録されている 13～70 歳の患者）を、3774 試験では、治療歴のある小児患者（他の FIX 製剤に対する 50 曝露日以上の投与歴が記録されている 0～12 歳の患者）を選択基準とした。治療歴のない患者を対象とした進行中の試験（3895 試験）では、FIX 製剤に対する曝露日数が 3 日以下で 6 歳未満の患者を選択基準とした。

臨床開発プログラムには、世界の主要な地域から患者が組み入れられた（Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6-5）。ベースラインの患者背景に地域間の差はみられなかったため、本国際共同試験の対象集団で得られた結果は、各地域にも適用できると考えられる。ベースラインの患者背景を個々の治験総括報告書に示す〔3639 試験（M 5.3.3.2）Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.1、3747 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.3、3773 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.3、3774 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.3 及び 3775 試験（M 5.3.5.2）Appendix 16.2.4, Listing 16.2.4.3〕。

ヒトへの初回投与試験（3639 試験）の目的は、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性を検討すること、ならびにノナコグ ベータ ペゴルと患者がそれまでに使用していた FIX 製剤〔血漿由来血液凝固第 IX 因子（pdFIX）製剤又は非修飾型遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤〕（以下、「以前の FIX 製剤」とする）の薬物動態特性を比較することであった。3747 試験、3775 試験及び 3774 試験の主要目的はノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を検討すること、3773 試験の主要目的は手術中におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果を評価することであった。

完了した試験及び進行中の試験の概要を表 2.5.1-1 に示すとともに、詳細を Module 2.7.6（個々の試験のまとめ）に示す。治験総括報告書は Module 5 を参照のこと。本臨床概要では、治験総括報告書への参照を（例）「3747 試験（M 5.3.5.2）」と表記する。

表 2.5.1-1　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験の概要

試験 ID/ 相/ 試験の状況	試験のデザイン	治療 [a]	患者数 [b]/年齢層	プライマリーエンドポイント
治療歴のある患者				
3639/ 第 1 相/ 完了	*ヒトへの初回投与試験* ノナコグ ベータ ペゴルの 3 用量（25、50 又は 100 IU/kg）の単回投与時の安全性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、用量漸増試験	それまで使用していた FIX 製剤及びノナコグ ベータ ペゴル： それぞれ 25、50 又は 100 IU/kg（単回静脈内投与）	患者数：16 例の成人患者（21～55 歳） 薬物動態：15 例	安全性に関するパラメータ：有害事象、特に注目すべき医学的事象、抗体の産生及びインヒビターの発生、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び注射部位反応
3747/ 第 3 相/ 完了	*主要試験* 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検 [c]、非対照、無作為割り付け試験 3 つの治療群：10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与による 52 週間の予防治療（無作為割り付け）もしくは 28 週間の出血時治療	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：74 例の青年及び成人患者（13～65 歳） 予防治療群：59 例 出血時治療群：15 例 薬物動態（3 つの異なるロット）：16 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
3775/ 第 3 相/ 完了	*3747 試験及び 3773 試験の継続試験* 予防治療及び出血治療における長期安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験 4 つの治療群：10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与、80 IU/kg を隔週投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：71 例の青年及び成人患者（14～66 歳） 予防治療群：66 例 出血時治療群：5 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

試験 ID/ 相/ 試験の状況	**試験のデザイン**	**治療 [a]**	**患者数 [b]/年齢層**	**プライマリーエンドポイント**
治療歴のある患者				
3773/ 第 3 相/ 完了	*手術試験* 手術期における有効性及び安全性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験	*手術前投与*： 手術当日の 80 IU/kg *手術後投与*： 手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与が推奨された	患者数：13 例の青年及び成人患者（15～56 歳）	手術中における 4 段階の評価基準による止血効果
3774/ 第 3 相/ 主要期間（完了） 延長期間（進行中）	*小児試験* 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験。 試験は 52 週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。 1 つの治療群：40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療	*予防治療*： 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：25 例の小児患者（1～12 歳） 薬物動態：25 例 22 例が延長期間に移行した。	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
治療歴のない患者				
3895/ 第 3 相/ 進行中	*治療歴のない患者* 治療歴のない患者を対象として、予防治療及び破綻出血の治療における安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、1 群、非対照試験	*予防治療*： 40 IU/kg を週 1 回投与 出血に対する治療： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	計画された曝露患者数：50 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった

2.5.1.4 規制当局との協議

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発は、現行のガイドライン〔遺伝子組換え及び血漿由来血液凝固第 IX 因子製剤の臨床試験に関する欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン[21]及び国際血栓止血学会（ISTH）のガイドライン[22]など〕に基づいて行われた。また、ヘルシンキ宣言及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して各臨床試験を実施した。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムについては、各規制当局〔米国食品医薬品局（FDA、米国）、欧州医薬品庁（EMA、欧州）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA、日本）、カナダ保健省など〕と協議しており、すべての当局から第 3 相臨床開発プログラムに対して科学的助言を得た。PMDA との協議の詳細については、Module 1 に記載した。

申請資料に含めない報告書についての説明

以下に提示する報告書は、本申請において試験を実施しなかったことから本申請資料に含まれていない。試験を実施しなかった根拠を以下に概説する。

- バイオアベイラビリティ試験報告書：ノナコグ ベータ ペゴルは静脈内投与であるため、特別なバイオアベイラビリティ試験は不要と考えた。なお、バイオアベイラビリティは、FIX 活性の測定に基づき薬物動態を評価した薬物動態試験により示されている。
- 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書：ノナコグ ベータ ペゴルは静脈内投与であるため、比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は不要と考えた。なお、小児試験（3774 試験）の延長期間中に、患者の使用製剤を治験用製剤（臨床試験で使用されたもの）から市販用製剤に切り替えた（詳細は 2.5.2.1 を参照）。このことから 2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日の期間にノナコグ ベータ ペゴルに曝露された患者の安全性データを、治験用製剤と市販用製剤に分けて提示し、切り替え前後の安全性プロファイルを定性的に比較できるようにした。これらの安全性データには、有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗体〔FIX インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体及び抗 CHO 宿主細胞由来タンパク抗体（CHO HCP）〕が含まれる。また、市販用製剤の有効性データ（投与前の FIX 活性値、年換算の出血率の推定値及び止血効果など）も提示する。
- *In vitro–in vivo* の関連を検討した試験報告書及び血漿蛋白結合試験報告書：FIX 活性を有効性のサロゲートマーカーとしていること、また、ノナコグ ベータ ペゴルが血漿中タンパクであることから、これらの試験は実施しなかった。
- 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：FIX 製剤に特異的な薬物動態学的相互作用が認められておらず、また予測されていないこと、さらに、ノナコグ ベータ ペゴルが薬物代謝酵素 CYP450 による代謝を受けず、血漿タンパク質（アルブミン、α1 酸性糖タンパク質など）に結合しないことから、薬物相互作用試験は実施しなかった。

- 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：*in vitro* 及び *in vivo* において、ノナコグ ベータ ペゴルが内因性 FIX と同様の特性以外の生物学的特性を有することは示唆されていないため、他のヒト生体試料を用いた試験は実施しなかった。
- 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書：EMA ガイドライン[21]及び血友病の補充療法製剤における一般的な開発手順に従って、薬物動態の検討は血友病 B 患者のみを対象とした。よって健康被験者における薬物動態の検討は行っていない。
- 内因性／外因性要因を検討した薬物動態試験報告書：対象とした患者数が限られていたため、年齢、人種及び体重別の薬物動態特性のみを検討した。
- 患者及び健康被験者における薬力学的作用試験及び薬物動態／薬力学的作用試験報告書：ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態は、有効性のサロゲートマーカーである FIX 活性に基づいて評価した。FIX 活性はノナコグ ベータ ペゴルの生物学的作用を反映していることから、事実上薬力学的作用とみなすことができる。このため、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、その他の薬力学的作用エンドポイントの評価は実施していない。
- 申請する適応症に関する比較対照臨床試験報告書：血友病 B 患者を対象としてプラセボ対照試験を実施することは、重大な出血性合併症が発症するリスクがあるため、非倫理的であると考えられた。血友病 B は稀な疾患であり（出生男児 30,000 人に 1 人の割合で発症）患者数が限られることから、一般的に実薬対照群を設けることは困難であると考えられている。これらを考慮して、第 3 相臨床試験にはプラセボ群及び実薬対照群のいずれも設けてられていない。これは EMA ガイドライン[21]の概念に合致している。適切な薬物動態データは、新規 FIX 製剤の有効性に関する最も重要なサロゲートエンドポイントと考えられている。このため、3639 試験（ヒトへの初回投与試験）では、まず患者の「以前の FIX 製剤」の薬物動態を評価し、その後ノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を評価した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　　製剤

ノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（表示含有量：500、1000 又は 2000 IU/バイアル）は、単回使用バイアル入り凍結乾燥粉末であり、投与時に 10 mmol/L ヒスチジン溶液 4.2 mL で溶解して静注に用いる。臨床試験では 500 又は 2000 IU/バイアルを使用した。製剤溶解後の液体は無色澄明であり、目視で確認できるような異物は含まれない。

第 1 相試験で使用された製剤には、保存中の酸化を防止するため L-メチオニンが添加されたが、その後の研究でノナコグ ベータ ペゴルは酸化を受けにくいことが明らかになったため、第 3 相試験で使用した製剤からはメチオニンが除かれた。

3639 試験、3747 試験、3773 試験、3774 試験（主要期間）及び 3775 試験が完了した後、原薬及び製剤両方の製造工程を商業用施設に移管した。さらに、出発物質（シチジン-5'-モノホスホ-N-グリシルノイラミン酸－40 kDa PEG）の供給元を変更した。この変更については、同等性／同質性試験によって治験用製剤と市販用製剤は同等／同質であることが裏付けられている（Module 2.3.S.2.6 を参照）。市販用製剤は、小児試験（3774 試験）の延長期間において使用された（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-4）。当該試験でこれまでに得られているデータにおいて、治験用製剤と市販用製剤の間に臨床的に問題となる差は認められていない。有害事象の発現頻度及び種類について、治験用製剤と市販用製剤の間に差はみられず（Module 2.7.4.2.1.7）、インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体及び抗 CHO HCP 抗体が発生した患者もいなかった〔Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Appendix I, Tables 12-15〕。有効性データも限られてはいるものの得られており、年換算の出血率、止血効果及び投与量は、治験用製剤と市販用製剤の間で同様であった（Module 2.7.3.3.2.9）。さらに、投与前に測定した FIX 活性のトラフ値も、3774 試験の主要期間及び延長期間をとおして、治験用製剤と市販用製剤で同様の範囲内にあったと考えられた（Module 2.7.1、図 2.7.1.3-2）。

FIX 製剤に関する EMA ガイドライン[21]に従って、ノナコグ ベータ ペゴルの 3 つの異なるロットにおいて FIX 活性及び薬物動態特性を評価した（3747 試験）。結論として、用量の差を調整すると、ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態は 3 ロット間で同様であった（Module 2.7.1.3.3 を参照）。

2.5.2.2　　FIX 活性測定

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験では血漿中 FIX 活性レベルは以下を用いて測定し、凝固一段法を主要な測定法と位置付けた。

- 凝固一段法：ノナコグ ベータ ペゴル製剤固有の標準物質（PSS）を検量線試料とした、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）（中央検査機関にて測定）に基づく
- 発色性合成基質法：正常ヒト血漿（NHP）を検量線試料とした、発色基質の FXa 開裂による発色（デンマークのノボ ノルディスク社で測定）に基づく

主要試験（3747 試験）及び小児試験（3774 試験）において、PSS を検量線試料とした凝固一段法で得られた結果と NHP を検量線試料とした発色性合成基質法で得られた結果を比較したところ、2 つの測定法で得られた測定値の間に高い相関がみられ、系統的な違いは認められなかった（Module 2.7.1.3.1 を参照）。

また、NHP を検量線試料とした凝固一段法をバリデートした。NHP 及び PSS を検量線試料とした凝固一段法で測定された FIX 活性の相関は許容範囲内であることが示された。NHP を検量線試料とした凝固一段法は、治療歴のない患者を対象とした進行中の試験（3895 試験）で使用されている（Module 2.7.1.3.1）。

ノナコグ ベータ ペゴルの活性化ペプチド中の N-グリカンに結合した PEG 分子は、aPTT 試薬に干渉することがあるため、凝固時間の延長又は短縮を引き起こし、FIX 活性の過小評価又は過大評価につながることがある。ノナコグ ベータ ペゴルを添加した血友病 B 患者の血漿を用いて測定法の検討を行ったところ、臨床現場におけるノナコグ ベータ ペゴル投与後のモニタリングには、特定の aPTT 試薬及び発色性合成基質法が使用できることが示された。当該検討では、発色性合成基質法のキット ROX FACTOR IX 及び BIOPHEN Factor IX を、凝固一段法の aPTT 試薬として STA®-Cephascreen®を用いた。概して、STA®-Cephascreen®を aPTT 試薬として用いた凝固一段法、ROX FACTOR IX 及び BIOPHEN Factor IX を使用した発色性合成基質法が、ヒトクエン酸加血漿中のノナコグ ベータ ペゴルの測定に適すると結論づけられた。詳細は Module 2.7.1.4 に示す。臨床現場において FIX 活性が過小評価及び過大評価された場合の潜在的リスクについては、2.5.6 で考察する。

2.5.2.3 生物薬剤学試験

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　　方法

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態パラメータは、FIX 活性に基づいたものである。FIX 活性は FIX 製剤の臨床上の有効性と相関することが知られている[23,24,25]。したがって、FIX 活性はノナコグ ベータ ペゴルの生物学的作用を反映していることから、事実上薬力学的作用とみなすことができる。このため、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、その他の薬力学的作用エンドポイントの評価は実施していない。ノナコグ ベータ ペゴルの機能性を *in vitro* 試験（血漿及び全血を用いた）で評価したところ、ノナコグ ベータ ペゴルの主要な薬力学的作用特性は非 PEG 化 rFIX 製剤と同程度であることが示された。詳細は Module 2.4.2.2 を参照のこと。

3639 試験では、3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態プロファイルを検討し、「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）と比較した。この試験で得られた結果に基づいて、青年及び成人患者を対象とした第 3 相試験（3747 試験）に用いるノナコグ ベータ ペゴルの 2 用量（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の週 1 回投与）を選択した。この 2 用量の週 1 回投与により、他の FIX 製剤を用いた標準治療の活性レベルを一貫して上回る FIX 活性レベルが達成されると予測された[26]。ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 週 1 回投与は、非修飾型 FIX 製剤に関する文献[27,28,29,30,31,32,33,34,35]で勧められている FIX トラフ値（1～3%超）の効果を検討するために、また、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の週 1 回投与は、FIX 活性レベルを軽症型血友病患者の FIX 活性レベル範囲内に維持した場合の効果を検討するために選択した。体重で調整した血液凝固因子のクリアランスは青年及び成人と比較して小児で大きいため[36]、小児試験（3774 試験）では 40 IU/kg 週 1 回のみを選択した。

3747 試験の患者の一部（成人及び青年）を対象に、ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の単回投与時、及び週 1 回予防治療を 3 ヵ月間以上実施した後の定常状態において、薬物動態を評価した。3774 試験では、小児患者（0～12 歳）におけるノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の単回投与後に薬物動態を評価した。

3639 試験、3747 試験及び 3774 試験（主要期間）では、52 例〔小児患者（0～12 歳）25 例を含む〕においてノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時の薬物動態評価を実施した。さらに 3747 試験では、このうち 16 例（10 IU/kg 群 7 例及び 40 IU/kg 群 9 例）において、定常状態での薬物動態評価を実施した。ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態を評価した臨床試験の概要については、Module 2.7.2、表 2.7.2.1-1 を参照のこと。

分析法

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態は、FIX 活性に基づいて評価した。薬物動態の主要解析は、PSS（すなわちノナコグ ベータ ペゴル）を検量線試料とした、バリデートされた凝固一段法の結果に基づ

いて行った（Module 2.7.1.1.3.1.1 を参照）。さらに、3747 試験及び 3774 試験では、NHP を検量線試料とした発色性合成基質法を用いて探索的分析を実施した。2 種類の測定法で得られた結果は概ね同程度であった（Module 2.7.1.3.1 を参照）。

凝固一段法の aPTT 試薬は、3639 試験では TriniCLOT が使用され、その他のすべての試験では SynthAFax が使用された（Module 2.7.1.1.3.1.1 及び Module 2.7.1.3.4 を参照）。このため、第 1 相試験及び第 3 相試験で測定した FIX 活性レベルを直接比較することはできない。なお、半減期の推定値及び用量線形性の解析はこの試薬の変更による影響を受けなかった。

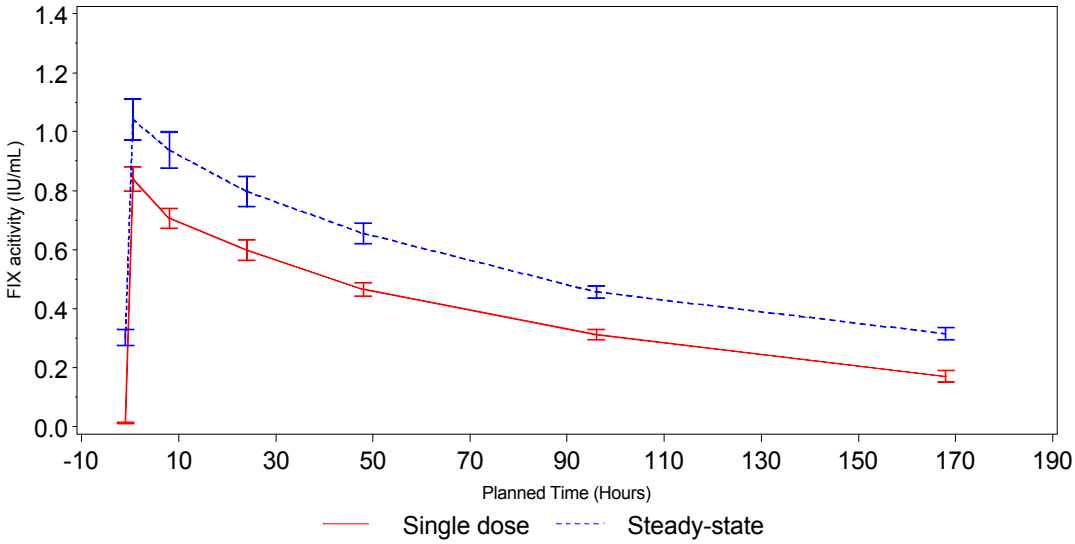
エンドポイント及び解析

ノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態エンドポイントはすべて、ノンコンパートメントモデルを用いて薬物動態プロファイルから算出した。すべての試験において、実際に投与した溶液量に基づいて実投与量を算出した。さらに、バイアルの実際の力価（各ロットの分析証明書に記載の力価）で投与量を調整した〔ただし、1 ロットのみ（同一の力価）を使用した 3639 試験を除く〕。3639 試験では、3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）の AUC 及び $C_{30\,min}$ に基づいて、ノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性を評価した。パラメータを対数変換した後、対数変換した用量を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。薬物動態エンドポイントの詳細及び概要は Module 2.7.2.1.4.5 を参照のこと。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 成人及び青年患者の単回投与時及び定常状態での薬物動態

主要試験（3747 試験）では、治療歴のある成人及び青年血友病 B 患者（FIX 活性レベル 2%以下）におけるノナコグ ベータ ペゴルの単回投与時及び定常状態での薬物動態を検討した（図 2.5.3-1 を参照）。



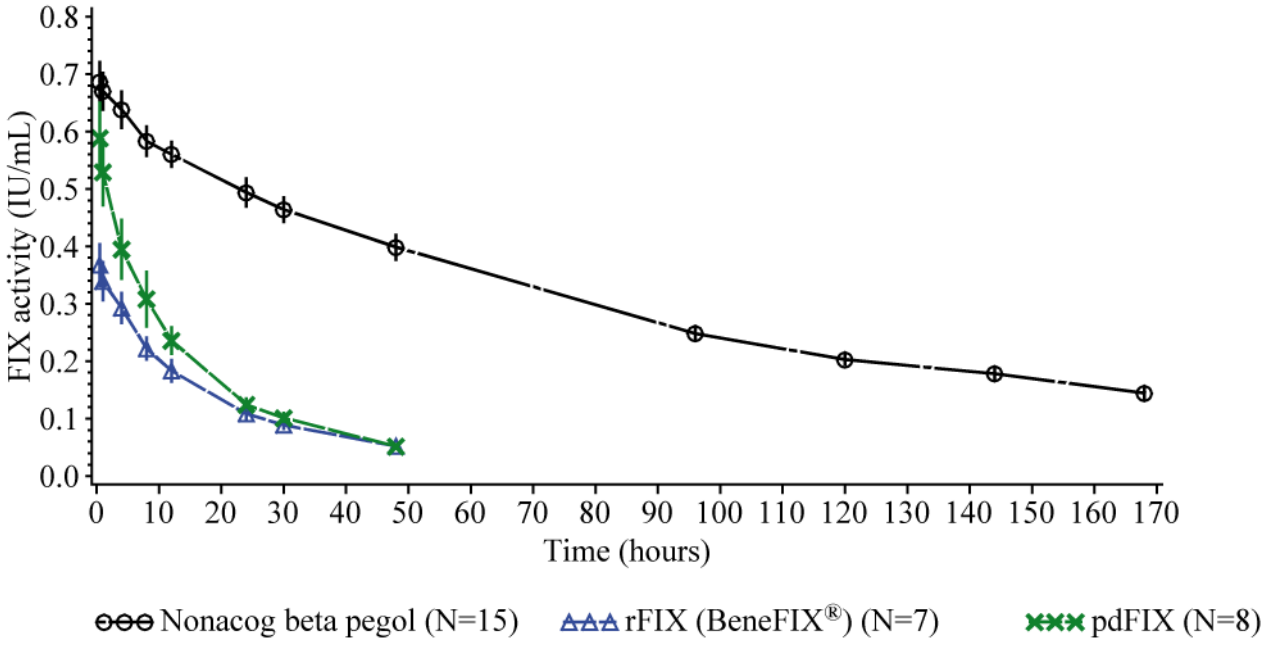
Mean +/- SEM
Clot PSS: One-stage clotting assay with product specific standard as calibrator.

図 2.5.3-1　　ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 単回投与時及び定常状態での FIX 活性（IU/mL）の平均プロファイル（凝固一段法）（3747 試験）

ノナコグ ベータ ペゴルの静脈内投与後の血漿中 FIX 活性は、単回投与時及び定常状態のいずれにおいても指数関数的な減少を示した。ノナコグ ベータ ペゴルの半減期が長いため、FIX 活性にある程度の累積が認められ、投与前の FIX 活性は単回投与時と比較して定常状態で高かった。このため、定常状態での FIX 活性は、単回投与時と比較して全時点で一定の割合で高かった。結果として、累積率は 40 IU/kg 群において 1.43 と算出された（Module 2.7.2.3.2 を参照）。単回投与後の薬物動態パラメータを表 2.5.3-1 に示す。

40 IU/kg 投与後に FIX 活性が 0.40 IU/mL（40%：すなわち非血友病状態の FIX 活性レベル）を上回る時間を、FIX 活性プロファイルのシミュレーションにより推定した。反復投与後の薬物動態パラメータ〔クリアランス（CL）及び分布容積（Vss）〕を組み込んだ一次消失速度過程を含む 1-コンパートメントモデルにデータがよく適合したため、同モデルを用いてシミュレーションを実施した。活性が 0.40 IU/mL を上回る時間は 130.4 時間と推定された。この結果により、40 IU/kg 週 1 回投与の場合、血友病 B 患者で定常状態に到達した後は平均で投与間隔時間の 77.6%において血漿中 FIX 活性レベルが 40%を上回ることが示唆された（Module 2.7.2.3.2 を参照）。血友病 B 患者に 40 IU/kg を週 1 回投与したとき、投与間隔時間の 77.6%において血漿中 FIX 活性レベルが非血友病状態となる FIX 活性レベルを上回るとの推定にもかかわらず、一部の患者で関節に自然出血が発生する理由は明らかになっていない。この点については 2.5.6 でさらに考察する。

3639 試験の 3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）の AUC 及び $C_{30\ min}$ に基づいてノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性を評価した。その結果、この用量範囲内で用量線形性が示された。（Module 2.7.2.3.3 を参照）。さらに 3639 試験では、患者の「以前の FIX 製剤」〔pdFIX 又は rFIX（ベネフィクス®）〕の薬物動態をノナコグ ベータ ペゴルと比較した。ノナコグ ベータ ペゴルの終末相半減期は平均 93 時間であり、患者の「以前の FIX 製剤」と比較して 5 倍長かった（図 2.5.3-2）（Module 2.7.2.3.4 を参照）。



Mean +/- SEM

図 2.5.3-2　　ノナコグ ベータ ペゴル及び「以前の FIX 製剤」（pdFIX 製剤又は rFIX 製剤）の単回投与時の薬物動態の平均プロファイル（投与量 50 IU/kg に標準化）（3639 試験）

2.5.3.3　　特別な患者集団における薬物動態

2.5.3.3.1　　小児患者の単回投与時の薬物動態

成人及び青年と比較して小児における血漿中 FIX 活性レベル及び回収率は低く、体重で調整したクリアランスは大きい傾向がみられた。年齢の増加とともに回収率が増加し、クリアランス（mL/h/kg）が低下する傾向が認められた（表 2.5.3-1 を参照のこと）。この傾向は、過去に他の FIX 製剤においても報告されている [15,23,36,37,38,39]。

表 2.5.3-1　　年齢グループ別の単回投与時（40 IU/kg）の薬物動態エンドポイントの要約（凝固一段法）（3747 試験及び 3774 試験）

Parameter	0−6 years	7−12 years	13−17 years	18−70 years
Incremental Recovery ([IU/mL]/[IU/kg])				
N	11[a]	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	0.015 (7.3)	0.016 (16.18)	0.020 (14.74)	0.023 (11.32)
Median	0.015	0.016	0.019	0.023
Min ; Max	0.013 ; 0.017	0.012 ; 0.023	0.018 ; 0.023	0.021 ; 0.029
Clearance (mL/h/kg)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	0.8 (13.0)	0.6 (21.9)	0.5 (30.4)	0.4 (14.7)
Median	0.8	0.7	0.4	0.4
Min ; Max	0.6 ; 1.0	0.4 ; 1.0	0.4 ; 0.7	0.3 ; 0.5
Terminal half-life, $t_{½}$ (h)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	69.6 (15.8)	76.3 (25.5)	89.4 (24.1)	83.0 (22.5)
Median	72.1	76.6	96.0	83.7
Min ; Max	45.1 ; 81.7	49.9 ; 150.2	68.6 ; 108.6	55.8 ; 107.0
FIX activity 168h post dosing (IU/mL)				
N	11[b]	12[b]	2[b]	6
Geometric Mean (CV%)	0.084 (16.28)	0.109 (18.89)	0.146 (59.64)	0.168 (30.61)
Median	0.086	0.106	0.158	0.174
Min ; Max	0.058 ; 0.107	0.076 ; 0.141	0.099 ; 0.216	0.114 ; 0.248
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU×h/mL)				
N	12	13	3	6
Geometric Mean (CV%)	46.2 (14.1)	56.2 (19.1)	79.9 (34.7)	90.6 (16.1)
Median	45.5	56.6	92.8	87.1
Min ; Max	36.6 ; 59.4	39.3 ; 72.5	54.3 ; 101.1	78.6 ; 118.4

CV%: coefficient of variation

a For one patient, the pre-dose and 30 min post dose samples were not collected; b For one patient, the 168h post dose sample was not available.

2.5.3.3.2　　人種別の単回投与時の薬物動態

人種間（白人、黒人、アジア系及びその他）で、薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.2.3.5.2 を参照）。

2.5.3.3.3　　日本人患者の薬物動態

3639 試験及び 3774 試験では、日本人患者計 6 例（5、7、9、40、54 及び 55 歳）におけるノナコグ ベータ ペゴルの薬物動態特性を評価した。概して、用量別及びサブグループ（年齢）別の FIX 活性及び薬物動態エンドポイントは、日本人患者と非日本人患者で同程度であった（Module 2.7.2.3.5.3 を参照）。

2.5.3.3.4 BMI 別の薬物動態の比較

主要試験（3747 試験）において薬物動態評価を実施した 16 例のうち、10 例がベースライン時の BMI が 25 以上、6 例が基準範囲内（BMI 18.5～24.9）であった。3747 試験では FIX 活性の薬物動態プロファイルについて、普通体重と過体重の患者の間には、明らかな差はみられなかった（Module 2.7.2.3.5.4 を参照）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　　方法

2.5.4.1.1　　試験デザイン

ノナコグ ベータ ペゴルの有効性は、4 試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）において評価した。これら 4 試験は、治療歴のある血友病 B 患者（医療記録に基づく FIX 活性が 2%以下）を対象として、予防治療、出血治療及び手術期管理におけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性及び有効性を検討する多施設共同、多国籍、非対照試験としてデザインされた（表 2.5.1-1）。

3747 試験の予防治療では、青年及び成人患者を 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群のいずれかに盲検下で無作為に割り付けた。同試験では、用量選択及び推奨用量の検討のための統計解析を事前に規定した。この解析では、初めに 40 IU/kg、次に 10 IU/kg の週 1 回予防治療における出血率がそれぞれ 4.8 回／人・年〔事前に規定された出血時治療における年換算の出血率（12 回／人・年）の 60%の減少に相当〕を有意に下回ったかどうかを検定することにより、ノナコグ ベータ ペゴルの予防効果を評価した。2 つの予防治療群の比較は、試験開始前の治療及びベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）で調整した場合と調整しない場合の両方で実施した。この解析の詳細は Module 2.7.3.1.3.8.5、試験デザインの詳細は Module 2.7.3.1.3 を参照のこと。

2.5.4.1.2　　エンドポイント及び統計手法

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験の主要目的は、ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性を検討することであった。3773 試験の主要目的は、手術中におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果を評価することであった。

予防治療及び出血治療における有効性に関するエンドポイントを以下に示す：

- 出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果：事前に定義された 4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、効果不十分）に従って評価した。
- 出血 1 回あたりに要したノナコグ ベータ ペゴルの投与回数
- ノナコグ ベータ ペゴルの投与量
- 予防治療における年換算の出血率の推定値：年換算の出血率は、年齢グループを固定効果として含み、過分散を考慮し、投与期間をオフセットとする Poisson 回帰モデルを用いて推定した。年換算の出血率の推定値は 95%信頼区間と併せて提示した。3747 試験では、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療群における年換算の出血率の推定値を比較する事後的な解析を行った。解析では、試験開始前の治療を考慮し、ベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）による調整を行った。

- 定常状態での FIX 活性のトラフ値：血漿中 FIX 活性を対数変換し、投与量を因子、患者を変量効果（患者 1 例につき最高 9 回までの測定値）とした混合モデルを用いた。平均 FIX トラフ値の推定値は元のスケールに逆変換し、95%信頼区間と併せて提示した。
- 患者報告アウトカム：患者のベースライン時の年齢により使用する質問票が異なったため、患者の年齢グループにより設定した解析集団を用いて解析した。

手術に関する主な有効性エンドポイントを以下に示す：

- 手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果：事前に定義された 4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、効果不十分）に従って評価した。
- ノナコグ ベータ ペゴルの投与量

3747 試験では、統計解析計画書で 2 つの有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイントを定義し、すべての検証的な検定を階層的に実施した。1 つ目の有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイントは、出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果（「成功」／「無効」として評価）とした。False significance を防ぐため、この検証的セカンダリーエンドポイントの検定は、プライマリーエンドポイント（インヒビターの発生率）に対する仮説が検証された場合にのみ実施することとした。2 つ目の有効性に関する検証的セカンダリーエンドポイントは、予防治療中の出血回数（年換算の出血率）とした。False significance を防ぐため、この検証的セカンダリーエンドポイントの検定は、プライマリーエンドポイント及び 1 つ目の検証的セカンダリーエンドポイントが検証された場合にのみ実施することとした。階層的な検定手順の詳細は Module 2.7.3.1.3.8.5 に示す。

その他の 3 試験（3773 試験、3774 試験及び 3775 試験）では、有効性エンドポイントの検証的な統計的検定は計画しなかった。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 試験対象集団

計 115 例の治療歴のある患者がノナコグ ベータ ペゴルの投与を受けた。このうち、105 例が有効性データについて検討した 4 つの第 3 相試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）のうち 1 つ以上に参加し、これらの患者が有効性の評価対象となる総患者集団を構成している。これら 4 試験は世界各国で行われ、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、マケドニア、マレーシア、オランダ、ルーマニア、ロシア、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ、英国及び米国の患者が組み入れられた。患者の大部分は白人（61.9%）で非ヒスパニック系／非ラテン系民族（95.2%）であった。詳細は Module2.7.3、表 2.7.3.3-2 を参照のこと。

105 例中 64 例（61%）が試験開始前に予防治療を、残りの 41 例（39%）が出血時治療を行っていた。試験開始前に予防治療を行っていた患者のうち、約 70%は rFIX 製剤、残りの患者は pdFIX 製剤を使用していた。試験開始前に出血時治療を受けていた患者のうち、約 44%は rFIX 製剤、残りの患者は pdFIX 製剤を使用していた。

ベースラインの患者特性に関する詳細は Module 2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

2.5.4.2.2 出血治療

出血治療では、用量調節なしの固定用量で 40 IU/kg（軽度又は中等度の出血）又は 80 IU/kg（重度の出血）を投与することが推奨された。

出血治療における止血効果

出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果は、事前に定義された 4 段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」、「効果不十分」）に従って評価した。「著効」及び「有効」の場合は「成功」、「やや有効」及び「効果不十分」の場合は「無効」とみなした。全試験の 105 例中 79 例（75%）で計 597 回の出血が発生し、このうち 591 回について止血効果が報告され、残り 6 回については止血効果が報告されなかった。この 591 回の出血における全体での成功率（実測値）は 93.2%であり、標準的な rFIX 製剤及びその他の半減期延長 rFIX 製剤で報告されている成功率と同程度又はそれ以上であった [15,39,40,41]。全試験の結果を併合して検討した結果、成功率は予防治療群（92.5%）と出血時治療群（94.4%）の間、及び年齢グループ間で同程度であった（詳細は Module 2.7.3、表 2.7.3.3-4 及び 2.7.3.3-5 を参照のこと）。3747 試験のみでみた場合、10 IU/kg 予防治療群と 40 IU/kg 予防治療群の間で、止血効果に差が認められた（詳細は Module 2.7.3.3.2.2.3 を参照）。同試験での成功率（推定値）は、10 IU/kg 予防治療群で 87.4%（出血 130 回）、40 IU/kg 予防治療群で 97.1%（出血 69 回）、出血時治療群で 94.3%（出血 142 回）であった。

出血治療に要した投与回数

全試験で報告された計 597 回の出血のうち、521 回（87.3%）はノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与、60 回（10.1%）は 2 回の投与、8 回（1.3%）は 3 回の投与、8 回（1.3%）は 4 回以上の投与でコントロールされた（詳細は Module 2.7.3.3.2.3 を参照）。

3747 試験では、10 IU/kg 予防治療群と 40 IU/kg 予防治療群の間で投与回数に明らかな差が認められた。10 IU/kg 群の出血 132 回のうち 84.1%が 1 回の投与でコントロールされた。一方、40 IU/kg 群では出血 70 回のうち 98.6%が 1 回の投与でコントロールされた（詳細は Module 2.7.3.3.2.3 を参照）。

出血治療に使用した投与量

試験中の全出血に対するノナコグ ベータ ペゴルの投与量の平均値は 52.3 IU/kg であった。一部の出血のコントロールに複数回の投与を要したため、この投与量の平均値は軽度又は中等度の出血に対する投与量として治験実施計画書に規定された 40 IU/kg よりも多くなった。出血治療に使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量について、年齢グループ間で明らかな差は認められなかった（詳細は Module 2.7.3.3.2.4 を参照）。

3747 試験では、出血治療に使用した投与量の平均値について、10 IU/kg 予防治療群と 40 IU/kg 予防治療群の間に差が認められた。その投与量の平均値は、10 IU/kg 群で 57.5 IU/kg、40 IU/kg 群で 46.2 IU/kg であった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Table 11-9〕。

2.5.4.2.3 予防治療

予防治療での投与方法は、用量調節なしの固定用量による週 1 回投与であった。

予防治療における年換算の出血率

3747 試験における予防治療では、青年及び成人患者を 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群のいずれかに無作為に割り付けた（表 2.5.4-1 を参照）。いずれの用量においても出血の予防効果が得られた。40 IU/kg 予防治療群で認められた年換算の出血率は、他の FIX 製剤で報告された値より低かった[39,41,42,43]。さらに、後ろ向きに収集したヒストリカルデータとの比較であることを考慮する必要があるものの、試験開始前に出血時治療を行っていた患者で、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療により試験期間中の出血率の著しい低下が認められた。試験開始前に予防治療を行っていた患者の試験期間中の出血率は、試験開始前と比較して、10 IU/kg 群で同程度、40 IU/kg 群で約半分であった。（Module 2.7.3.3.2.5.6 を参照）。これにより、ノナコグ ベータ ペゴルの 10 IU/kg 及び 40 IU/kg 週 1 回投与による予防効果が認められた。

10 IU/kg 週 1 回投与による予防効果は認められたものの、いくつかの解析により、40 IU/kg 週 1 回投与の方が大幅に高い予防効果を示すことが明らかとなった。3747 試験では、患者は 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群に 1：1 で無作為に割り付けられた。統計解析では、初めに 40 IU/kg 週 1 回投与、次に 10 IU/kg 週 1 回投与について、年換算の出血率の推定値が 4.8 回／人・年（出血時治療で予想される年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を有意に下回るかどうかを階層的に検定した。解析の結果から統計学的に有効性が示されたのは 40 IU/kg 週 1 回予防治療のみであり（p=0.013）、10 IU/kg 週 1 回予防治療では示されなかった（p=0.402）ことは重要な点である（表 2.5.4-1）。3747 試験の 2 つの予防治療群の直接比較の結果、40 IU/kg 群の年換算の出血率の推定値（2.51 回／人・年）は 10 IU/kg 群（4.56 回／人・年）と比較して 45%低いことが示されたが、この補足的な統計解析では 2 つの予防治療群の間に統計的に有意な差は認められなかった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.2.2〕。本臨床概要のために実施した事後的な解析で、試験開始前の治療を考慮し、

ベースライン時に報告された出血率（ヒストリカルデータ）で調整を行った結果、40 IU/kg 群の年換算の出血率の推定値は 10 IU/kg 群と比較して 49%低いことが示された（p<0.05）（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　予防治療群における年換算の出血率 - 最大の解析対象集団（3747 試験）

	Prophylaxis		
	10 IU/kg	40 IU/kg	Both
Number of patients	30	29	59
Number of patients with bleeds, N (%)	25 (83.3)	16 (55.2)	41 (69.5)
Number of bleeds	132	70	202
Bleeds per patient (min ; max)	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Mean treatment period (years)	0.97	0.96	0.96
Individual ABRs			
N	30	29	59
Median	2.93	1.04	2.04
Interquartile range	0.99 ; 6.02	0.00 ; 4.00	0.00 ; 5.00
Poisson estimate of ABR	4.56	2.51	3.55
95% CI	3.01 ; 6.90	1.42 ; 4.43	2.53 ; 4.98
P-value*	0.402	0.013	0.040
Estimated ABR reduction (adjusted)**			
40 IU/kg vs. 10 IU/kg	-	-	0.49
95% CI	-	-	0.05 ; 0.73
P-value***	-	-	0.033

Abbreviations: ABR = Annualised bleeding rate
ABR estimates based on a Poisson regression model with dose as a factor allowing for over-dispersion and using treatment duration as an offset.
*P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 4.8 evaluated at the 2.5% level.
**Reduction = 1 - ABR relative risk. Adjusted estimates are based on a model with covariate adjustment for prior treatment and historical ABR. The adjusted estimates exclude 2 patients on 10 IU/kg with missing historical ABR. Positive values indicate a decrease in bleeding rate and negative values indicate an increase.
***2-sided test of the null hypothesis that there is no difference between the two doses evaluated at the 5% level.

3747 試験で 10 IU/kg の投与を受けた 14 例は、継続試験（3775 試験）開始時又は 3775 試験期間中に 40 IU/kg の投与への切り替えを選択した。これらの患者では、10 IU/kg から 40 IU/kg へ予防治療の投与量を切り替えた後に出血率が 6.89 回／人・年（3747 試験）から 2.78 回／人・年（3775 試験）へと低下した。40 IU/kg へ投与量を切り替えた患者の 3747 試験における出血率は、両試験を通して 10 IU/kg 投与を受け続けた患者（3747 試験における年換算の出血率：1.26 回／人・年）と比較してかなり高かった（詳細は Module 2.7.3.3.2.5.5 を参照）。

さらに、40 IU/kg の週 1 回投与を予防治療の用量として推奨することについては、3747 試験で HAEM-A-QOL（血友病用の患者報告アウトカム評価ツール）総スコアのベースライン時から試験終了時までの変化量に有意な改善（p=0.017）がみられたことからも支持された。この総スコアの改善は 10 IU/kg 群と比較して 40 IU/kg 群で統計的に有意に大きかった（p=0.049）（Module 2.7.3.3.4 を参照）。

このように、ノナコグ ベータ ペゴルの 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療が健康関連 QOL（HRQoL）に好ましい影響を及ぼすことが示された。この改善傾向は、全年齢グループにおいて認められた（HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL に基づく）。

探索的な事後的解析により、40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療が 3747 試験期間にみられた標的関節に対して有効であることが示された。最新の ISTH の定義[44]によると、標的関節とは 6 ヵ月間に 3 回以上の自然出血エピソードがある関節と定義される。連続した 12 ヵ月間の出血エピソードが 2 回以内であった場合には、標的関節とはみなされなくなる。標的関節のうち、試験期間中の出血エピソードが 2 回以内であった標的関節の割合は、10 IU/kg 群で 19 関節中 11 関節（58%）、40 IU/kg 群で 20 関節中 18 関節（90%）であった。したがって、ISTH の定義に従うと、10 IU/kg 群及び 40 IU/kg 群の標的関節のうち、それぞれ 58%及び 90%が試験終了時には標的関節とみなされなくなったことになる。解析及び結果の詳細は、Module 2.7.3.1.3.8.6 及び Module 2.7.3.3.3.3 を参照のこと。

これらのデータに基づき、予防治療のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、40 IU/kg 週 1 回投与が推奨される。

40 IU/kg 週 1 回予防治療群における年換算の出血率の中央値を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2　　予防治療群における年換算の出血率の中央値（40 IU/kg） - 最大の解析対象集団（3747 試験及び 3774 試験）

	40 IU/kg once weekly
Number of patients	54
Patients with bleed N(%)	31 (57.4)
Number of bleeds	112
Bleeds per patient (Min; Max)	0; 17
Mean treatment period (years)	1.06
Overall ABR	
Patients with bleed N(%)	31 (57.4)
Number of bleeds	112
Median	1.03
Interquartile range	0.00; 2.89
Spontaneous ABR	
Patients with bleed N(%)	15 (27.8)
Number of bleeds	46
Median	0.00
Interquartile range	0.00; 0.80
Traumatic ABR	
Patients with bleed N(%)	24 (44.4)
Number of bleeds	62
Median	0.00
Interquartile range	0.00; 1.96
Joint bleeds ABR	
Patients with bleed N(%)	24 (44.4)
Number of bleeds	70
Median	0.00
Interquartile range	0.00; 1.97

ABR: Annualised bleeding rate

予防治療における年換算の出血率の推定値について、年齢の上昇とともに上昇が認められた（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-12）。3774 試験では、小児患者における出血の 35.7%が関節出血であった〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1〕。3747 試験では、青年及び成人患者における出血の 78.5%が関節出血であった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1〕。

人種別及び国籍別の出血率の推定値の一部は少ない患者数及び出血回数に基づいており、また各年齢グループにおける患者数の分布は不均一であった。これにより、各サブグループの推定値にわずかなばらつきが認められた（詳細は Module 2.7.3.3.2.5.3 及び Module 2.7.3.3.2.5.4 を参照）。

2.5.4.2.4　　定常状態での FIX 活性のトラフ値

40 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフの推定値は、3747 試験で 0.273 IU/mL（95%信頼区間［0.248; 0.300］）、3774 試験で 0.170 IU/mL（95%信頼区間［0.150; 0.197］）であった

（Module 2.7.3.3.2.7）。3747 試験の 10 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフの推定値は、0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）であった。

これらの結果から、ノナコグ ベータ ペゴルの 40 IU/kg 週 1 回予防治療群では試験期間をとおして FIX 活性レベルが高く、10 IU/kg 週 1 回予防治療群を大幅に上回ることが示された。10 IU/kg 予防治療群と比較して、40 IU/kg 予防治療群で年換算の出血率が低く、出血治療の成功率が高かったことは、40 IU/kg 予防治療群の FIX 活性レベルが全体的に高値であったためと考えられる。

2.5.4.2.5　　手術における有効性

3773 試験では、手術時におけるノナコグ ベータ ペゴルの有効性を検討した。当該試験では、13 例において計 13 件の大手術が行われた。手術の詳細は治験総括報告書に示す〔3773 試験（M 5.3.5.2）Table 11-2〕。プライマリーエンドポイントは、外科的処置のために使用した場合のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果である。これは事前に定義された 4 段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」、「効果不十分」）に従って、治験責任医師／外科医が評価した。治療アウトカムの評価は、「著効」又は「有効」は「成功」とみなし、「やや有効」又は「効果不十分」は「無効」とみなした。本試験中の 13 件の大手術において成功率が 100%であることにより、手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が確認された。全 13 例が手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与を受け、全例がその日に追加投与を必要としなかったことから、手術前投与は有効であると考えられた。手術後 1～6 日の投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、手術後 7～13 日の投与回数の中央値は 1.5 回（範囲：0～3 回）であった（Module 2.7.3.3.2.8 を参照）。

他の FIX 製剤の手術試験データにおいて、ノナコグ ベータ ペゴルと同様の有効性及び安全性が認められているが、その投与回数及び投与量はノナコグ ベータ ペゴルと比較してかなり多く、また反復投与せずに安定した血漿中 FIX レベルを維持させながら投与量を減らす目的で持続輸注が使用される場合もあった[40,45,46,47,48]。最近、他の半減期延長 FIX 製剤によって、良好に手術期管理をし、手術後の FIX 投与量を低減できることが示されているが[48]、手術当日から手術後 14 日までに要した半減期延長 FIX 製剤の投与回数は 5～27 回であり、標準的な rFIX 製剤で報告されている投与回数（7～31 回）と同様であった[49]。これに対し、3773 試験での全患者に対するノナコグ ベータ ペゴルのボーラス投与回数は手術当日の 80 IU/kg 単回投与の 1 回、及び手術後期間（1～13 日目）の 3 回（中央値）（範囲：0～6 回）であり、この投与回数で手術期の出血が十分にコントロールされた。

3773 試験の終了後、3775 試験で患者 2 例に 3 件の大手術が行われた。3 件の手術はすべて歯科処置であった。全体での成功率は 100%であり止血効果が確認された〔3775 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1〕。

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験では、小手術を実施できることとした。手術期の出血予防のため、小手術前にノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与が推奨された。計 36 件の小手術でノナコグ ベータ

ペゴルによる止血を実施し、止血効果の評価結果が得られたのは 18 件（小手術中の止血効果の報告を必須としなかったため）であったが、いずれも「成功」と評価された（Module 2.7.4、付録 I、表 2.7.4.8.1-76 を参照）。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　　方法

2.5.5.1.1　　安全性解析対象集団及び併合データ

安全性評価は、完了した臨床試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られたデータに基づいて実施し、cut-off date〔小児試験（3774 試験）において全例が主要期間を完了した日〕である 2014 年 4 月 7 日までに臨床試験でノナコグ ベータ ペゴルに曝露された全患者の安全性データが含まれた。進行中の試験〔3774 試験（延長期間）及び 3895 試験〕については、2016 年 1 月 1 日までの死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象が含まれた。

小児試験（3774 試験）の延長期間中に、患者の使用製剤をノナコグ ベータ ペゴルの治験用製剤（臨床試験で使用された製剤）から市販用製剤に切り替えた。このため、2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間にノナコグ ベータ ペゴルに曝露された患者の安全性データを、治験用製剤と市販用製剤に分けて提示し、切り替え前後の安全性プロファイルを定性的に比較できるようにした。これらの安全性データには、有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗体〔インヒビター、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体、抗 CHO HCP 抗体〕が含まれた（2.5.2.1 を参照）。

臨床試験ではノナコグ ベータ ペゴルの安全性プロファイルに年齢グループ及び用量による明らかな差は認められなかった。このため、治療歴のある患者を対象とした完了した全試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られた安全性データ（手術期における安全性データを含む）を併合した。曝露に関するデータ及び安全性データを併合することで、ノナコグ ベータ ペゴルの長期間の曝露における安全性をより包括的に評価できる。データの併合及び有害事象の定義に関する詳細は、Module 2.7.4.1.1.2 及び Module 2.7.4.2.1 を参照のこと。

2.5.5.1.2　　安全性の重要な検討

一般的な安全性薬理試験及び反復投与毒性試験で得られた非臨床データからは、ヒトに対する懸念は認められなかった。小児に使用される 40 kDa 以上の PEG 化製剤の評価法に関する EMA のポジションペーパー[50]に基づき、反復投与毒性試験では脳脈絡叢上皮細胞の検査を実施した。脈絡叢におけるノナコグ ベータ ペゴルの PEG 部分の分布が明らかにされているが、ノナコグ ベータ ペゴルによる脈絡叢上皮細胞の空胞形成は認められなかったため、安全性の懸念は生じていない。詳細は Module 2.4 を参照のこと。

ノナコグ ベータ ペゴルは FIX 補充療法に使用される血液凝固因子製剤である。FIX 補充療法に使用される製剤に特異的な薬理学的リスクには、FIX インヒビター、アレルギー性過敏反応、血栓塞栓性事象及び免疫寛容導入後のネフローゼ症候群が含まれる。

免疫原性

インヒビターの発生は FIX 補充療法における重大な合併症である。血友病 B 患者の約 1～3%において、FIX 製剤への曝露後にインヒビターの発生が認められている [16,17,18,19]。しかし、重症型血友病 B 患者ではこの発生率が 9%程度になる [19]。インヒビターは、ほとんどの場合、小児期の早期に曝露日数が比較的少ないうちに発生する。患者の FIX 補充療法の臨床効果が不十分になることによって FIX インヒビターの発生が明らかになる。血友病 B 患者では、ある特定の遺伝子変異とインヒビター発生率の上昇に関連が認められている。全試験において、試験実施国の規制で容認されていて、かつ患者が同意した場合に遺伝子変異を記録した。

全試験において、予定した来院日に患者の FIX インヒビターの発生を評価した。FIX インヒビターの検出にはベセスダ法を改良したナイメゲン変法を用いた[51]。インヒビター検査の結果 0.6 BU 以上が検出され、かつ（可能であれば 14 日以内に採取した）別検体による再検査でインヒビター陽性（0.6 BU 以上）が確認された場合に、インヒビター発生と定義した。詳細は、Module 2.7.4.1.1.4.3 及び Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 3.3 を参照のこと。

アレルギー性過敏反応

市販の FIX 製剤において、アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応が報告されている。初期の投与時（10～20 回）におけるリスクは、以降の投与時と比較して高いと予測されている [21]。FIX インヒビターの発生はアレルギー反応とある程度相関しており、FIX インヒビターが発生した患者は、以降の FIX 製剤の投与によりアナフィラキシーを起こすリスクが高い。

また、FIX 製剤による免疫寛容導入後にアナフィラキシー様反応及びネフローゼ症候群が報告されている [21]。

血栓形成

EMA のガイドライン [21] に基づくと、新規の rFIX 製剤については血栓形成の状況を注意深くモニタリングする必要がある。高純度の pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、血栓塞栓性の合併症を発現するリスクが極めて低いことが示されている [21]。したがって、血栓形成の潜在的リスクは存在するものの、最小限であると考えられる。

2.5.5.2 有害事象

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、全体的に予測されない安全性の問題は認められなかった。2014 年 4 月 7 日までに報告されたすべての有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　　有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（3939 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）

	Total N(%) E[R]
Number of patients	115
Total time in trial (years)	169.89
Total number of exposure days	8801
All adverse events	98(85.2) 647[3.8]
Serious adverse events	11(9.6) 12[<0.1]
Adverse events by severity	
Mild	93(80.9) 559[3.3]
Moderate	43(37.4) 74[0.4]
Severe	10(8.7) 14[<0.1]
Adverse events by relationship[a]	
Probably or possibly related	23(20.0) 37[0.2]
Unlikely related	97(84.3) 609[3.6]
Adverse events	
Leading to withdrawal	2(1.7) 2[<0.1]

a: The causality for one adverse event (overdose for patient number 440101 in Trial 3639) was captured in the safety database only and is therefore not included in this table which is based on data in the clinical database. The event was judged to be unlikely related by the investigator and possibly related by Novo Nordisk.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events
[R]: Number of adverse events per patient years of exposure (E/total patient years of exposure)
All adverse events in this table are treatment emergent. Adverse events reported as a symptom of another adverse event are not included.
All treatment arms are pooled.
An exposure day is a day where the patient received at least one dose of nonacog beta pegol.
For Trial 3774, data are included through the end of main phase for the last patient (7 April 2014).
Age is defined for each patient as age at baseline in the first trial.

2.5.5.2.1　　比較的よく見られる有害事象

完了した試験において最も高頻度で報告された有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、挫傷及び咳嗽であった（Module 2.7.4、付録 I、表 2.7.4.8.1-28 及び 29）。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、13 歳以上の青年及び成人と比較して 0～12 歳の小児で多かった。予想されたとおり、この差は主に一般的な小児期の疾患に関連した有害事象が高頻度に認められたことに起因するものであり、安全性の懸念は生じなかった。

完了した試験では、23 例で発現した計 37 件（0.2 件／人・年に相当）の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2–4）。さらに、ノボ ノルディスク社による評価の結果、ノナコグ ベータ ペゴル投与との因果関係が「可能性あり」と判定されたのは以下の事象であった。

- 過敏症（1 例）
- そう痒症（3 例：耳そう痒症及びそう痒症）
- 注射部位反応（4 例：注射部位腫脹、注射部位発疹、注射部位疼痛、注入部位疼痛及び注射部位紅斑）

その他の事象は、ノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴル投与との因果関係が「なし」と判定された。治験薬との因果関係の概括評価の詳細を Module 2.7.4.2.1.2 に示す。

2.5.5.2.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.2.2.1 死亡

42 歳の患者 1 例が、臨床開発プログラムに参加した 499 日後にステージ IV の遠隔転移を伴う肝細胞癌と診断され、570 日後に死亡した。臨床試験プログラム参加期間中における本患者のノナコグ ベータ ペゴルの曝露日数は 72 日であった（Module 2.7.4.2.1.3）。患者は B 型及び C 型肝炎ならびに肝硬変の既往を有しており、このため肝細胞癌の発症リスクが高かった。当該事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。結果として、完了した試験において、ノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が否定されない転帰「死亡」の有害事象は報告されなかった。2016 年 1 月 1 日までに、進行中の試験においてさらなる死亡は報告されていない。

2.5.5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

完了した試験において、11 例で 12 件の重篤な有害事象が報告された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2–5）。転帰は 1 件（肝細胞癌）が「死亡」（2.5.5.2.2.1）、1 件（皮膚潰瘍）が「未回復」であったが、残りの重篤な有害事象については「回復」であった。1 件の過敏症を除き（Module 2.7.4.2.1.5.2）、その他の重篤な有害事象はすべて、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。

2016 年 1 月 1 日までに、進行中の試験においてさらに 3 例 9 件の重篤な有害事象が報告された。

3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（[redacted] ヵ月齢）に重篤な有害事象が発現した（Module 2.7.4.2.1.4）。当該患者は、3895 試験に組み入れられる前に標準的な rFIX 製剤に 2 日間曝露されていた（これは治験実施計画書に規定されている治療歴がないことの定義に合致していた）。患者は 4 回目のノナコグ ベータ ペゴル投与後にアナフィラキシー反応を発現した。また当該患者において FIX インヒビターの発生が判明した。当該事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師により「あり」、ノボ ノルディスク社により「可能性あり」と判定された。また、約 3 週間後（ノナコグ ベータ ペゴル投与は既に中止していた）に口腔内出血が発現し、当該試験における重篤な有害事象（因果関係は「なし」と判定）として報告された。患者はノボセブン®による治療を受け、当該事象から回復した。

3895 試験において、治療歴のない患者 1 例（[redacted] ヵ月齢）が重篤な有害事象と判断された中耳炎により入院した。当該事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。また当該患者は約 3 ヵ月後に重篤な有害事象と判断された細菌感染を発現した。当該事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された（Module 2.7.4. 2.1.4）。

3774 試験（延長期間）において、治療歴のある患者 1 例（[redacted] 歳）に 3 件の重篤な有害事象（ウイルス性上気道感染、喘鳴及び中耳炎）が発現した。いずれの事象も同日に報告され、患者はいずれの事象からも回復した。いずれの事象も、治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された。患者は約 6 ヵ月後、重篤な有害事象である医療機器関連感染を発現した。当該事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係が「なし」と判定された（Module 2.7.4. 2.1.4）。

上述の事象以外に、2014 年 4 月 8 日から 2016 年 1 月 1 日までの期間に進行中の試験において重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.3.1 FIX インヒビター

治療歴のある患者において FIX インヒビター陽性例（0.6 BU 以上）は認められなかった。すなわち完了した試験においてインヒビターの発生は認められなかった。さらに、薬効の消失がインヒビターの発生を示唆している可能性があるため、インヒビターの評価に関連して「効果消失」例についても評価を実施した。「効果消失」に関連した有害事象は報告されなかった。

進行中の 3895 試験において、治療歴のない患者 1 例に FIX インヒビターが発生したことから、（2.5.5.2.2.2）、FIX インヒビターの発生はノナコグ ベータ ペゴルの特定されたリスクであり、副作用と考えられる（表 2.5.5-2 を参照）。本事象の詳細については Module 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

2.5.5.2.3.2 アレルギー性過敏反応

アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応は、市販の FIX 製剤と同様、ノナコグ ベータ ペゴルにおいても報告されている。4 例で報告された計 5 件が、治験責任医師によりノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係について「あり」又は「可能性あり」と判定された。これら 5 件は過敏症、そう痒症、好酸球増加症、注射部位発疹及び喘鳴であった。アレルギー性過敏反応の要約を Module 2.7.4、表 2.7.4.2-6 に示す。アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応は副作用と考えられる（表 2.5.5-2 を参照）。

2.5.5.2.3.3　　血栓塞栓性事象

血栓塞栓性事象は報告されなかった。3639 試験及び 3747 試験において、血液検体を用いて血栓形成のバイオマーカー〔D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）〕の分析を実施した（Module 2.7.4.3.2.3）。これらの分析の結果、潜在的な血栓形成の徴候はみられなかった。

2.5.5.2.3.4　　投薬過誤

14 件の投薬過誤が特定された。これらには過量投与（最高用量 169 IU/kg）を含む投与量の誤り、投与経路の誤り及びその他の投薬過誤に関するものが含まれた（Module 2.7.4.2.1.5.4）。有害事象を伴った投薬過誤はなかった。ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験で報告されたこれらの投薬過誤は、その他の血液凝固因子補充療法製剤に対して予測されるものと同様である。さらに、投与頻度が関与する投薬過誤は認められなかったため、他の FIX 製剤からノナコグ ベータ ペゴルへの切り替えによる安全性の懸念は生じないと考えられる。

2.5.5.2.3.5　　注射部位反応

FIX 製剤の注入により注射部位反応が起こることが知られている。ノナコグ ベータ ペゴル投与後に認められた注射部位反応に関連する事象を特定したところ、注射部位疼痛、注入部位疼痛、注射部位腫脹（ノナコグ ベータ ペゴルの皮下注射の結果として）、注射部位紅斑及び注射部位発疹として報告された事象が含まれた。すなわち、完了した試験において、4 例で計 5 件の注射部位反応が報告された（Module 2.7.4.2.1.5.5）。注射部位反応は副作用と考えられる（表 2.5.5-2 を参照のこと）。

2.5.5.2.3.6　　中止に至った有害事象

完了した試験において治療歴のある患者 2 例（1.7%）が有害事象により試験を中止した。このうち 1 件はノナコグ ベータ ペゴル投与後のアレルギー性過敏反応（Module 2.7.4.2.1.5.2）であり、他の 1 件は死亡に至った肝細胞癌（2.5.5.2.2.1 及び Module 2.7.4.2.1.3）であった。さらに、進行中の 3895 試験において、治療歴のない患者 1 例がノナコグ ベータ ペゴル投与後のアナフィラキシー反応により試験を中止した（2.5.5.2.2.2 ならびに Module 2.7.4.2.1.5.1 及び Module 2.7.4.2.1.5.2）。

「効果消失」に関連した有害事象により試験を中止した患者は認められなかった。「効果消失」に関連した有害事象は報告されなかったが、「効果消失」はインヒビター発生を伴わない限り、安全性の懸念とはならないと考えられた。

なお、2 例が「効果不十分」を理由として試験中止となったが、有害事象としては報告されなかったことに注意する必要がある（中止理由はそれ以上特定されなかった）。このうち 1 例は 3747 試験の出血時治療群の患者（曝露日数 36 日）であり、他の 1 例は 3775 試験の 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の患者

（曝露日数 82 日）であった。両者とも、インヒビター又はノナコグ ベータ ペゴル結合抗体は試験期間のいずれの時点においても検出されなかった（Module 2.7.3.3.1.1）。

2.5.5.2.3.7　　治験薬による病原体感染の疑い

治験薬が滅菌条件下で製造されていない等の理由で病原体感染を引き起こすような場合、当該治験薬の使用が安全ではないため、重大な事態を引き起こすこととなる。したがって、ノボ ノルディスク社が実施する試験では、病原体感染が生じた場合には重篤な有害事象として報告することが現在の標準的な手順となっている。3747 試験、3773 試験及び 3775 試験の治験実施計画書の作成時点では、病原体感染が生じた場合は特に注目すべき医学的事象として報告することとされていた。

「治験薬による病原体感染」は、治験薬が免疫系を変化させて易感染性となるような事象とは区別される。「治験薬による病原体感染の疑い」に関連する事象を特定するため、MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるすべての事象を評価した。

治験薬による病原体感染の疑いがある事象は、ノナコグ ベータ ペゴルのいずれの臨床試験においても認められなかった。

2.5.5.3　　その他の安全性評価項目

ノナコグ ベータ ペゴルのいずれの臨床試験においても、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固関連パラメータ及び尿検査の値において、治験薬曝露に関連した臨床的に問題となる変化は認められなかった（Module 2.7.4.3.2 を参照）。また、バイタルサイン、身体所見及び心電図からも、安全性の懸念は特定されなかった（Module 2.7.4.4.1 を参照）。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、計 5 例が抗 CHO HCP 抗体陽性となった。このうち 1 例は、ノナコグ ベータ ペゴル投与前から陽性を示していた。陽性例の抗 CHO HCP 抗体価は、いずれも低く、いずれも有害事象として報告されなかった〔Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 4.2.3.1〕。

ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体は 3 例で確認され、このうち 2 例はノナコグ ベータ ペゴル投与前から陽性を示していた〔Immunogenicity report（M 5.3.5.3）Section 4.2.3.2〕。これら 2 例のノナコグ ベータ ペゴル結合抗体はおそらく、以前から存在していた抗 PEG 抗体であったと考えられる。いずれの患者でも、ノナコグ ベータ ペゴル結合抗体による中和作用は認められず、一過性に陽性を示したのみであった。全体的にみて、抗体の検出は有害事象の発現又は FIX 活性トラフ値低下と関連していなかった。

全例が男性血友病 B 患者であったため、性別間での安全性の検討はできなかった。検討対象とした血友病 B 患者集団の大きさが限られていたため、ノナコグ ベータ ペゴルの安全性に及ぼす人種の影響

については詳細な検討が実施できなかった。さらに、いずれの試験も同時対照群を置かなかったことから、異なる内因性及び外因性要因（HIV 感染の有無、C 型肝炎の感染の有無、併用薬及び薬物相互作用など）を有する集団における有害事象の発現件数について意味のある比較及び解析を行うことはできなかった。

FIX 製剤において、特異的な薬物動態学的相互作用が認められておらず、また予測されていないこと、ならびにノナコグ ベータ ペゴルが薬物代謝酵素 CYP450 による代謝を受けず、血漿タンパク質（アルブミン、α1 酸性糖タンパク質など）に結合しないことから、薬物相互作用試験を実施しなかった。実際に、ノナコグ ベータ ペゴルと他の薬剤との薬物相互作用は報告されていない。

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していないが、ノナコグ ベータ ペゴルが自動車運転及び機械操作の能力を弱めたり、精神機能を低下させたりする可能性は示唆されていない。

ノナコグ ベータ ペゴルの市販後の使用経験はない。

2.5.5.4 安全性プロファイルの要約

以上を要約すると、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、予測されないような安全性の問題は認められなかった。ノボ ノルディスク社は、蓄積されたデータに基づきすべての有害事象とノナコグ ベータ ペゴルとの因果関係を評価した。この評価は、有害事象の発現頻度、薬理学的妥当性、時間的因果関係、及び当該有害事象が一般集団において認められるか否か等、多くの要因を含む医学的判断に基づき実施した。この評価に基づいて、治療歴のある患者へノナコグ ベータ ペゴルを投与した場合に予測される副作用を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2　　治療歴のある患者における副作用

System organ class	**Preferred term**	**Number of patients with reaction/ Percentage of patients with reaction[a]/ Frequency grouping**
免疫系障害	過敏症	1 0.9% Uncommon
皮膚および皮下組織障害	そう痒症 [b]	3 2.6% Common
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [c]	4 3.5% Common

a: Number of patients with reaction by total number of unique patients exposed in all clinical studies (115).
b: Pruritus includes pruritus and ear pruritus.
c: Injection site reactions include injection site pain, infusion site pain, injection site swelling, injection site erythema and injection site rash.

治療歴のない患者を対象とした進行中の試験において、ノナコグ ベータ ペゴルの投与後に FIX インヒビターの発生と時間的に関連のあるアナフィラキシー反応が発現した。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

ベネフィット

ノナコグ ベータ ペゴルの主要な特性の 1 つは、標準的な FIX 製剤と比較して FIX 活性が有意に長く維持されることである。この特性のため、血友病 B 患者の予防治療の改善、出血治療の簡素化だけでなく手術期の止血コントロールの簡素化をもたらすことが期待される。さらに、ノナコグ ベータ ペゴルは、重度の障害を来した関節内で繰り返される出血を予防できると考えられる。

ノナコグ ベータ ペゴルと、数十年間にわたり唯一の市販 rFIX 製剤であったベネフィクス®を直接比較したところ、ノナコグ ベータ ペゴルの半減期はベネフィクス®と比較して約 5 倍長かった[52]。最近発売された半減期延長 rFIX 製剤（オルプロリクス®）は、半減期がベネフィクス®と比較して約 2.5 倍長いことが報告されている[42]。ノナコグ ベータ ペゴルと半減期延長 rFIX 製剤との直接比較は実施していないが、データからは、ノナコグ ベータ ペゴルの半減期は半減期延長 rFIX 製剤と比較して 2 倍長いと予想される。特に血液凝固因子の臨床研究において薬物動態特性が有効性の最も重要な指標とみなされていることから、この結果は有望と考えられる。

ノナコグ ベータ ペゴル及び最近発売された標準的な rFIX 製剤（リクスビス®）の薬物動態モデリングにおいて、ノナコグ ベータ ペゴルを 40 IU/kg 週 1 回投与したときの定常状態での FIX 活性のトラフ値（シミュレーションに基づく）は、リクスビス®を 60 IU/kg 週 2 回投与したときの定常状態でのトラフ値（シミュレーションに基づく）と比較して大幅に高いことが示された（詳細は Module 2.7.2.3.2 を参照のこと）。ノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療で推奨する用量（40 IU/kg 週 1 回）で投与したときのトラフ値の平均は、関節出血及び微小出血を予防できる理論上の閾値である 15%を上回った[11]。

ノナコグ ベータ ペゴルの改善された薬物動態プロファイルにより、年換算の出血率は低値となった（2.5.4.2.3）。用量調節の必要がない簡潔な週 1 回投与により、良好な年換算の出血率が得られた。3747 試験及び 3774 試験では、約 1 年間の投与期間中、40 IU/kg 週 1 回予防治療群の 54 例中 39 例（72%）において自然出血が発生しなかったため、年換算の自然出血率の中央値は 0 であった。したがって、ノナコグ ベータ ペゴルは、血友病 B 患者に自立度が高く、より一般的な日常生活をもたらす、予防治療の新たな選択肢になると期待される。年齢及びその他の内因的要因にかかわらず投与方法が簡潔な固定用量の週 1 回投与であるため、治療にかかる負担が軽減されることが期待でき、また患者は最も都合の良いタイミングで予防治療の投与を行うことができる。これらにより、予防治療の成功を妨げる主な要因である、患者の治療へのアドヒアランス及びコンプライアンスが向上する可能性が高い。

3747 試験では、40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療のもう 1 つのベネフィットとして、標的関節の改善が認められた。標的関節のうち、試験期間中の出血回数が 2 回以下であった標的関節の割合は、10 IU/kg 群で 19 関節中 11 関節（58%）、40 IU/kg 群で 20 関節中 18 関節（90%）であった。したがって、ISTH による標的関節の定義[44]に従うと、10 IU/kg 群及び 40 IU/kg 群の標的関節のうち、それぞれ 58%及び 90%が試験終了時には標的関節とみなされなくなったことになる。これらが探索的な事後解

析の結果ということを考慮する必要があるものの、ノナコグ ベータ ペゴルの 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療により、重度の障害を来した関節において繰り返される出血を予防できることを示唆している。

さらに、ノナコグ ベータ ペゴルの 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療は、健康関連 QOL（HRQoL）に好ましい影響を与え、全年齢グループにおいて改善傾向が認められた（HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL により測定）。40 IU/kg 群の成人患者では、HAEM-A-QOL 調査票の総スコアについて有意な改善（p=0.017）が報告された。この結果は、HAEM-A-QOL の「気分（Feeling）」、「スポーツ（Sport）」及び「パートナーシップ（Partnership）」の各主要ドメインにおける有意な改善によるものであった。

なお、40 IU/kg 週 1 回予防治療群では、FIX 活性レベルが高値で維持されたにもかかわらず、一部の患者で自然出血が発生した。その理由は明らかになっていないものの、大多数の患者において 1 つ以上の関節に血友病性関節症が発生していたため、FIX 活性が目標値に達していても、自然出血が発生する可能性があったことが挙げられる。

いずれの試験においても、ノナコグ ベータ ペゴルは出血治療に有効であった。ノナコグ ベータ ペゴルによる出血治療の全体での成功率は 93.2%であり、標準的な rFIX 製剤及びその他の半減期延長 rFIX 製剤で報告されている治療の成功率と同程度かそれ以上であった [15,39,40,41]。用量調整を行わずに固定用量 40 IU/kg（軽度又は中等度の出血）又は 80 IU/kg（重度の出血）の投与により、出血治療において高い成功率を達成した。

3747 試験では、10 IU/kg 予防治療群と 40 IU/kg 予防治療群の間で止血効果に差が認められた。10 IU/kg 予防治療群及び 40 IU/kg 予防治療群における成功率（推定値）はそれぞれ 87.4%及び 97.1%であった。この結果は、10 IU/kg 群と比較して 40 IU/kg 群の FIX 活性レベルが一貫して高かったことに起因していると考えられた。さらに同試験では、ノナコグ ベータ ペゴルの 1 回の投与でコントロールされた出血の回数について、10 IU/kg 週 1 回予防治療群と 40 IU/kg 週 1 回予防治療群の間で差が認められた。1 回の投与でコントロールされた出血の割合は、10 IU/kg 群で 84.1%、40 IU/kg 群で 98.6%であった。この結果は、40 IU/kg の週 1 回投与によって得られるより高い FIX 活性が、10 IU/kg の週 1 回投与と比較して、年換算の出血率に対してのみならず破綻出血の治療にも有効であることを示している。

血友病 B 患者の手術は困難であり、過剰出血のリスクが高いため、十分な止血コントロールを長期間にわたって維持する必要がある。大手術におけるノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性及び手術後合併症に関する結果は、血友病 B 患者における他製剤を用いた大手術の結果と同程度であり、非血友病患者での大手術と大きく変わらなかった [46,47,48,53,54,55]。ノナコグ ベータ ペゴルと現在使用されている FIX 製剤との主な相違点は、ノナコグ ベータ ペゴルにおける手術期の FIX 投与量及び投与回数が大幅に少ないことであり、その点で頻回ボーラス投与及び持続輸注と比べて明確に優れている。さらに、

ノナコグ ベータ ペゴルにより高い FIX 活性レベルが持続されるため、大手術を受ける血友病 B 患者において FIX 活性レベルのモニタリング回数を低減でき、術後の入院期間を短縮できると考えられる。

リスク

ノナコグ ベータ ペゴルは FIX 補充療法に使用される血液凝固因子製剤である。FIX 補充療法に使用される製剤に特異的な薬理学的リスクには、FIX インヒビター、アレルギー性過敏反応、血栓塞栓性事象及び免疫寛容導入後のネフローゼ症候群が含まれる。

治療歴のある患者において、ノナコグ ベータ ペゴル投与による FIX インヒビターの発生はみられなかった。治療歴のない患者 1 例に FIX インヒビターが発生した（2.5.5.2.2.2）。ノナコグ ベータ ペゴル投与により、アナフィラキシーを含むアレルギー性過敏反応が報告されている。これらの結果及びこれまでに知られているクラス効果に基づくと、ノナコグ ベータ ペゴルによるインヒビター発生又はアレルギー性過敏反応のリスクが、他の FIX 製剤を上回るという徴候はみられなかった。

高純度の pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、血栓塞栓性の合併を発現するリスクが極めて低いことが示されている。予測されたとおり、ノナコグ ベータ ペゴル投与による血栓塞栓性事象は報告されなかった。インヒビターを保有する血友病 B 患者の 30%では、FIX による免疫寛容導入の合併症としてネフローゼ症候群が認められている[56]。ノナコグ ベータ ペゴルは免疫寛容導入を適応としておらず、免疫寛容導入療法における検討も実施していない。予測されたとおり、ネフローゼ症候群は 1 件も報告されなかった。

臨床開発プログラムでは、用量調節を目的とする FIX 活性レベルの定期的なモニタリングを必要としなかった。モニタリングが必要と判断される場合（すなわち大手術、複数の外傷、一部の重度出血、インヒビター発生の疑い、又は各国の規制ガイドラインで要求される場合）、すべての凝固一段法により信頼性の高い結果が得られるとは限らない。したがって、以下の選択肢の使用が考えられる。

- 発色性合成基質法（各国で使用が許可／承認されている場合）
- ノナコグ ベータ ペゴル投与後のモニタリングに適した aPTT 試薬を用いる凝固一段法。試薬の限定は、凝固一段法に使用される一部の aPTT 試薬に PEG 化製剤が干渉し、FIX 活性レベルの過小評価又は過大評価をもたらすことが知られているためである[57]。このような干渉を検討するため複数の試験を実施した結果、PEG が干渉しない aPTT 試薬が特定された。なお、多くのシリカ系試薬はノナコグ ベータ ペゴルの活性を大幅に過大評価する可能性があるため、使用すべきでない。
  また、FIX 活性の過小評価も認められている。しかし、約 50%に過小評価されるにすぎないため、投与量及び目標 FIX 活性レベルが 2 倍になるにすぎない。予防治療ならびに軽度又は中等度の出血治療に推奨される固定用量は 40 IU/kg、重度の出血治療及び手術前投与に推奨される固定用量は 80 IU/kg であるため、仮に投与量及び目標 FIX 活性レベルが 2 倍になっても安全性の懸念とはならないと考えられる。

- 受託検査機関の利用。ノボ ノルディスク社は、要請に応じて適切な測定法で検査を実施する検査機関の情報を提供する予定である。

これらの方法を用いずに凝固一段法で測定すると、FIX 活性の過大評価につながり、その結果低用量で投与することによって患者にリスクをもたらす可能性があることを認識する必要がある。

ノナコグ ベータ ペゴルはいずれの試験でも概ね良好な忍容性を示し、報告された有害事象又は重篤な有害事象に予測されない傾向はみられなかった。上述の潜在的リスク及び特定されたリスクはすべて、添付文書に適切に反映する予定である。

ベネフィットとリスクに関する結論

結論として、出血のコントロール及び抑制、手術期管理ならびに定期予防治療を目的とするノナコグ ベータ ペゴルの使用により得られるベネフィットはリスクを大きく上回ることから、本剤の承認は妥当と考える。

参考文献

1 Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:24.

2 Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. Nucleic Acids Res 1998; 26(1):265-268.

3 Green PM, Montandon AJ, Ljung R, Bentley DR, Nilsson IM, Kling S et al. Haemophilia B mutations in a complete Swedish population sample: a test of new strategy for the genetic counselling of diseases with high mutational heterogeneity. Br J Haematol 1991; 78(3):390-397.

4 Kling S, Ljung R, Sjorin E, Montandon J, Green P, Giannelli F et al. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia-B. Eur J Haematol 1992; 48(3):142-145.

5 Ljung RC, Sjorin E. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia A. Br J Haematol 1999; 106(4):870-874.

6 Montandon AJ, Green PM, Bentley DR, Ljung R, Kling S, Nilsson IM et al. Direct estimate of the haemophilia B (factor IX deficiency) mutation rate and of the ratio of the sex-specific mutation rates in Sweden. Hum Genet 1992; 89(3):319-322.

7 Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038-2044.

8 Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med 1994; 236(4):391-399.

9 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.

10 Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia 2012; 18 Suppl 4:1-12.

11 den Uijl IE, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia 2011; 17(1):41-44.

12 Soucie M. , Monahan PE,Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA and on behalf of U.S.Hemophilia Treatment Center Network. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH 2015; 13 (Suppl. 2): 157.

13 BeneFIX® [prescribing information]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; Revised March 2012. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85faa5bc-cee5-4ef1-8d80-bdbcb7eba1e4.

14 RIXUBIS [prescribing information]. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation; 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM358875.pdf.

15 Biogen Idec Inc. ALPROLIX™ [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf.

16 High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. Adv Exp Med Biol 1995; 386:79-86.

17 Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4(4):574-576.

18 Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 Suppl 1:S125-S128.

19 Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, 2005: 97-100.

20 Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia 2009; 15(5):1027-1031.

21 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

22 Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.

23 Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia 2005; 11(6):571-582.

24 Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia 2003; 9(SUPPL. 1):101-110.

25 Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10(5):593-628.

26 Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. J Thromb Haemost 2012; 10(11):2305-2312.

27 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. J Intern Med 1997; 241(5):395-400.

28 Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232(1):25-32.

29 Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia 2004; 10(6):689-697.

30 Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Acta Orthop Scand 1965;Suppl-132.

31 Berntorp E. Methods of hemophilia care delivery - regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995; 1(Suppl 1):3-7.

32 den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011; 17(6):849-853.

33 Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. Haemophilia 1998; 4(4):413-417.

34 Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophyactic treatment on children with severe haemophilia. Br J Haematol 1996; 92(4):973-978.

35 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2001; 7(1):99-102.

36 Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age? Haemophilia 2013; 19(6):882-886.

37 Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. Thromb Haemost 2002; 87(3):431-435.

38 Poon MC. Pharmacokinetics of factors IX, recombinant human activated factor VII and factor XIII. Haemophilia 2006; 12:61-69.

39 Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. Ther Adv Hematol 2014; 5(5):168-180.

40 Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. Blood 2001; 98(13):3600-3606.

41 Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015.

42 Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369(24):2313-2323.

43 Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2007; 13(3):233-243.

44 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935-1939.

45 Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. Haemophilia 2012; 18(1):46-49.

46 Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. Haemophilia 2002; 8(2):91-97.

47 Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia 2014; 20(5):651-658.

48 Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. Br J Haematol 2015; 168(1):124-134.

49 Apte SJ, Morfini M, Ramanan V. Use of IB1001, a new investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B undergoing major surgical procedures. Paper Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders; February 22-24, 2012; Rome, Italy.

50 EMA/CHMP. Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. 16 November 2012.

51 Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73(2):247-251.

52 Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 2011; 118(10):2695-2701.

53 Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. Int Orthop 2007; 31(1):39-44.

54 Walmsley PJ, Kelly MB, Hill RM, Brenkel I. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(10):1397-1401.

55 Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(4):272-278.

56 DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol 2007; 138(3):305-315.

57 Bowyer A, Hillarp A, Persson M, Ezban M, Persson P, Kitchen S. The laboratory measurement of a glycopegylated recombinant FIX, N9-GP: a two centre study. Abstracts of the 60th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis June 23-26, 2014. 32-33.