イスパロクト静注用 500/1000/1500/2000/3000
（ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え））に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ツロクトコグ アルファ 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 5
表目次 6
略語一覧 8
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 序文 9
2.5.1.2 目標適応症の背景、医療ニーズ及び開発の根拠 9
2.5.1.3 N8-GP の臨床的位置付け 12
2.5.1.4 N8-GP の主な特性 12
2.5.1.5 N8-GP の臨床開発プログラム 13
2.5.1.6 規制当局のガイダンス及び助言 22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.2.1 概要 24
2.5.2.2 製剤 24
2.5.2.3 原薬製造工程の開発 24
2.5.2.4 FVIII 活性測定法 25
2.5.2.5 生物薬剤学試験 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.3.1 概要 27
2.5.3.2 方法 27
2.5.3.3 評価対象の薬物動態データ 28
2.5.3.4 青年及び成人患者（12 歳以上）における N8-GP 単回投与後の薬物動態 29
2.5.3.5 特別な患者集団における薬物動態 31
2.5.3.5.1 小児患者における N8-GP 単回投与後の薬物動態 31
2.5.3.5.2 人種別の薬物動態の比較 31
2.5.3.5.3 日本人患者における薬物動態 31
2.5.3.5.4 BMI 別の薬物動態の比較 31
2.5.3.5.5 N8-GP の半減期と von Willebrand 因子レベルの関連 31
2.5.3.6 薬物動態予測 32
2.5.4 有効性の概括評価 33
2.5.4.1 概要 33
2.5.4.2 解析方法 33

2.5.4.2.1 エンドポイント 33
2.5.4.2.2 統計手法 34
2.5.4.3 有効性の結果 36
2.5.4.3.1 解析対象集団 36
2.5.4.3.2 N8-GP の予防治療の有効性 37
2.5.4.3.2.1 青年及び成人患者における年換算の出血率 37
2.5.4.3.2.2 小児患者における年換算の出血率 39
2.5.4.3.3 N8-GP の出血時治療の有効性 40
2.5.4.3.3.1 出血時治療の止血効果 40
2.5.4.3.3.2 出血時治療における N8-GP の投与回数及び使用量 41
2.5.4.3.4 定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値 41
2.5.4.3.5 周術期の止血管理における N8-GP の有効性 42
2.5.4.3.6 日本人患者における N8-GP の有効性 43
2.5.5 安全性の概括評価 44
2.5.5.1 概要 44
2.5.5.2 解析方法 44
2.5.5.2.1 安全性解析対象集団及びデータの併合 44
2.5.5.2.2 統計手法 45
2.5.5.3 有害事象 45
2.5.5.3.1 全体的な有害事象プロファイル 45
2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象 47
2.5.5.3.2.1 死亡 47
2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象 47
2.5.5.3.3 その他の重要な有害事象 48
2.5.5.3.3.1 治験中止に至った有害事象 48
2.5.5.3.3.2 FVIII インヒビター 48
2.5.5.3.3.3 アレルギー反応 49
2.5.5.3.3.4 血栓塞栓性事象 50
2.5.5.3.3.5 投薬過誤 51
2.5.5.3.3.6 治験薬による病原体感染の疑い 51
2.5.5.3.3.7 注射部位反応 51
2.5.5.3.3.8 薬剤性肝障害 51
2.5.5.3.3.9 腎障害 52
2.5.5.3.4 日本人患者における N8-GP の安全性 52

2.5.5.4 副作用 53
2.5.5.5 その他の安全性に関する所見 53
2.5.5.6 PEG に関する安全性評価 54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 59
2.5.6.1 治療法の背景 59
2.5.6.1.1 疾患又は症状 59
2.5.6.1.2 現行の治療 59
2.5.6.2 ベネフィット 59
2.5.6.3 リスク 60
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 61
参考文献 63

図目次

ページ

図 2.5.1-1　ベースラインの FVIII 活性に基づく 1 年あたりの関節出血の回数（オランダ）.....11
図 2.5.1-2　計画された統計解析のタイムフレーム（3859 試験）.....17
図 2.5.1-3　N8-GP の臨床開発プログラムにおける患者の流れ.....19
図 2.5.1-4　N8-GP の曝露期間 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 安全性解析対象集団.....22
図 2.5.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル – 年齢グループ別（標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法）（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....29

表目次

ページ

表 2.5.1-1　出血エピソード及び周術期の止血管理における N8-GP の用法及び用量のガイダンス 14
表 2.5.1-2　N8-GP の臨床試験の概要 15
表 2.5.1-3　N8-GP の曝露期間 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 安全性解析対象集団 21
表 2.5.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – 年齢グループ別（標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法）（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 30
表 2.5.3-2　定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測 32
表 2.5.4-1　青年及び成人患者に対する N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与又は 7 日毎投与）における ABR 及び AsBR（3859 試験） 38
表 2.5.4-2　小児患者に対する N8-GP の予防治療（週 2 回投与）における ABR 及び AsBR（3885 試験） 40
表 2.5.4-3　大手術における N8-GP の止血効果 – 最大の解析対象集団 42
表 2.5.5-1　有害事象の概要（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 46
表 2.5.5-2　治療歴のある患者における副作用 53
表 2.5.5-3　N8-GP 及び既承認の PEG 化生物学的製剤の 1 週間における推定 PEG 用量 58

表 2.5.1-1　出血エピソード及び周術期の止血管理における N8-GP の用法及び用量のガイダンス 14
表 2.5.1-2　N8-GP の臨床試験の概要 15
表 2.5.1-3　N8-GP の曝露期間 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 安全性解析対象集団 21
表 2.5.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – 年齢グループ別（標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法）（3776、3859、4033 及び 3885 試験） 30
表 2.5.3-2　定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測 32
表 2.5.4-1　青年及び成人患者に対する N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与又は 7 日毎投与）における ABR 及び AsBR（3859 試験） 38
表 2.5.4-2　小児患者に対する N8-GP の予防治療（週 2 回投与）における ABR 及び AsBR（3885 試験） 40
表 2.5.4-3　大手術における N8-GP の止血効果 – 最大の解析対象集団 42

表 2.5.5-1　有害事象の概要（3776、3859、4033 及び 3885 試験）.....46
表 2.5.5-2　治療歴のある患者における副作用.....53
表 2.5.5-3　N8-GP 及び既承認の PEG 化生物学的製剤の 1 週間における推定 PEG 用量.....58

略語一覧

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）
AsBR	:	annualised spontaneous bleeding rate（年換算の自然出血率）
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}	:	FVIII activity 30 min post-dosing（投与後 30 分の血漿中 FVIII 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）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
ED	:	exposure day（曝露日数）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
HCP	:	host cell protein（宿主細胞由来タンパク）
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）
kDa	:	kilodalton（キロダルトン）
N8	:	turoctocog alfa（ツロクトコグ アルファ）
N8-GP	:	turoctocog alfa pegol（ツロクトコグ アルファ ペゴル）
NHP	:	normal human plasma（正常ヒト血漿）
pdFVIII	:	plasma-derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 VIII 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
PSS	:	product-specific standard（製剤固有の標準物質）
rFVIII	:	recombinant coagulation factor VIII（遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子）
rFVIIa	:	recombinant activated coagulation factor VII（遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
WHO	:	World Health Organization（世界保健機関）

臨床試験の表記：

本臨床概括評価では、個々の臨床試験（NN7088-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN7088-3859」の場合、「3859 試験」と表記する）。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1 序文

本申請で示すデータは、ツロクトコグ アルファ ペゴル（N8-GP）の血友病 A〔先天性血液凝固第 VIII 因子（FVIII）欠乏症〕患者に対する使用を支持するものである。N8-GP は、既承認の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）製剤であるノボエイト®（ツロクトコグ アルファ）を基盤とした新規 rFVIII 製剤であり、ツロクトコグ アルファの B ドメイン上の *O* 型糖鎖に 40 kDa ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させることで半減期を延長させている[1,2]。N8-GP の作用機序は、血友病 A 患者において不足又は欠乏している FVIII を補充することである。

2018 年 2 月に米国及び欧州、同年 3 月にスイス、同年 7 月にカナダにおいて N8-GP の製造販売承認申請を行った。

2.5.1.2 目標適応症の背景、医療ニーズ及び開発の根拠

血友病 A は重篤かつ生命を脅かす可能性がある出血性疾患である。血友病 A の原因は、X 染色体長腕に位置する FVIII 遺伝子の変異である。遺伝形式は X 染色体連鎖劣性遺伝であるが、新たに診断される小児患者の約 30%は X 染色体における新規の変異が原因となっている。血友病 A は希少疾患であり、出生男児の約 5,000 人に 1 人の割合で発生する[3]。

血友病 A で最もよくみられる臨床症状は関節内出血である。標的関節と呼ばれる同一関節における繰り返しの出血は、治癒の妨げとなり、慢性炎症や筋骨格痛を引き起こす結果、可動域の低下や QOL 低下に繋がる可能性がある[4]。米国における調査では、重症型血友病 A 患者 7,687 例のうち、23.5%の患者は 1 つ以上の標的関節を有しており、36%の患者は杖、松葉杖、歩行器及び車椅子等の歩行補助器具に依存していた[5]。

一般的に、出血は幼児期に始まり、標的関節は青年期に発現して成人期を通じて進行する。長期に渡って関節内出血を繰り返すことで、関節症となる[6]。出血の予防又は抑制に失敗した場合、不可逆的な関節損傷、ならびに関節鏡手術及び関節置換術等の外科的介入に繋がる可能性がある[7,8]。血友病 A 患者における手術はいずれも困難を伴い、多量の出血のリスクがある。

血友病 A は、内因性の血漿中 FVIII 活性により「重症型」、「中等症型」又は「軽症型」に分類され、一般的に FVIII 活性と出血の重症度には相関がある[3]：

- 重症型（FVIII 活性 1%未満）：患者は明確な理由のない関節内又は筋肉内出血（自然出血）を頻繁に経験する。
- 中等症型（FVIII 活性 1%以上～5%未満）：患者は自然出血を時折経験し、軽度の外傷又は小手術に伴う出血が長引くことがある。
- 軽症型（FVIII 活性 5%以上～40%未満）：患者は重度の外傷又は大手術に伴う重度の出血を経験し、自然出血は稀である。

血友病治療における最も重大な合併症は、抗 FVIII 中和抗体（FVIII インヒビター）の発生である。FVIII インヒビターが発生した患者では、FVIII 補充療法に対する臨床反応が不十分となるため、症状が顕著になる。rFVIII 製剤で治療中の重症型血友病 A 患者におけるインヒビターの発生率は、24%～45%にのぼると推定されている[9,10,11,12,13]。一般的に、インヒビターの発生は投与開始から 100 曝露日数以内に認められる[14,15]。治療歴のある患者のうち、インヒビターを保有しておらず、かつその既往歴がない患者において FVIII 製剤投与後にインヒビターが発生するリスクは、約 2～3 件／1,000 人・年と予測されている[16,17]。

血友病 A に対する治療法には、予防治療及び出血時治療の 2 種類がある。さらに、血友病 A 患者の手術では、創傷治療が完了するまでの間、止血のための十分な血漿中 FVIII 活性を維持するために、FVIII 製剤の複数回投与及び／又は持続注入が必要となる[3]。

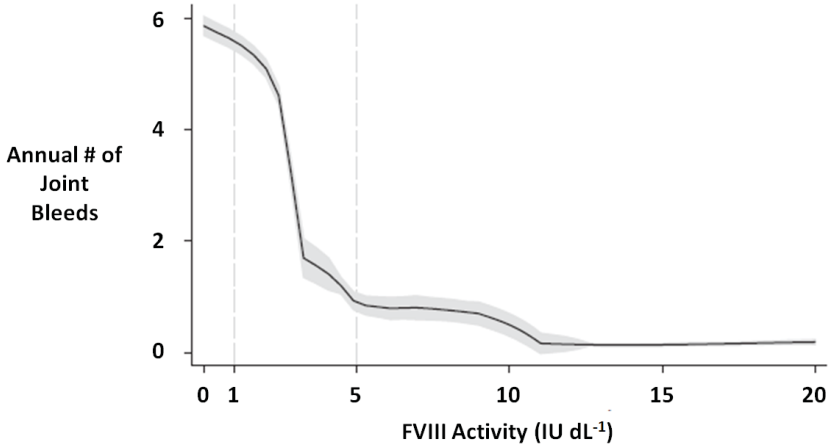
出血時治療は、臨床的に明らかな出血が発現した際に行う治療である。出血時治療の目的は、可能な限り早く出血を止めることで、長期間に渡る筋骨格系の損傷を防ぐことである。しかしながら、出血が止まったとしても、それまでに不可逆的な組織損傷が起きている場合がある。また、残留血液が関節に対して長期間に渡り有害な影響を及ぼす可能性もある。関節出血に対して、世界血友病連盟（WFH）は、1～2 日間は FVIII 活性を 40%～60%に維持し、症状が持続する場合はさらに長期間維持することを推奨している[3]。

予防治療は、予期される出血を防ぐために FVIII 製剤を定期的に静脈内注射する治療法（FVIII 補充療法）であり、血友病 A 患者において長期に渡り良好な治療結果を得るのに重要となる[18]。予防治療は早い年齢から開始するのが最適であり[19]、WFH は、根本的な治療が可能となるまでは、すべての血友病治療において予防治療を目標にすべきとしている[3]。予防治療は、1960 年代に、凝固因子活性が 1%超の血友病患者では自然出血の発現率が低く、関節の機能がより良好に保存されていたという臨床観察に基づき考案された[3]。そのため、歴史的に、血友病 A 患者における予防治療の目標は、自然出血を最小限に抑えるため FVIII 活性を 1%超に維持することとされてきた。

しかしながら、近年、血友病コミュニティにおいて凝固因子活性 1%では自然出血及び関節損傷を予防するのに十分でないと認識されている[20,21,22]。出血の起きやすさは患者による違いが非常に大きく、個々の患者の遺伝的要因、補充因子への反応性、身体活動量及び関節の健康状態等に応じて、より高い凝固因子活性が必要となることがある[23,24]。一度関節損傷が起こると、その後に症候性出血が発現しなかったとしても無症候性の微小出血が関節に影響を及ぼし、生涯に渡って関節損傷が進行する可能性がある[25,26,27,28]。

これまでに、関節損傷の効果的な予防に必要な凝固因子活性を特定するための前向き研究は実施されていないが、疫学調査からベースラインの凝固因子活性と出血リスクとの関連についての知見が得られている。計 377 例の血友病 A 患者（重症型 48%、中等症型 20%及び軽症型 32%）を対象としたオ

ランダにおける調査では、関節出血と FVIII 活性の相関がみられ、FVIII 活性 2%～5%の範囲で関節出血回数の急速な低下が認められた（図 2.5.1-1）[29]。



Modified from den Uijl et al., 2011[29]. Black lines are medians and shaded area is interquartile range.

図 2.5.1-1　ベースラインの FVIII 活性に基づく 1 年あたりの関節出血の回数（オランダ）

軽症型及び中等症型の血友病患者（血友病 A 患者 3,315 例、血友病 B 患者 1,456 例）を対象とした米国における調査では、モデル解析により、血友病 A 患者における FVIII 活性が 15%の場合、1 年あたりの関節出血回数は 1.4 回と予測された[22]。これらの調査には違いがあるにも関わらず、全体的な傾向は同様であった。凝固因子活性がより高い患者は、より低い患者と比べて関節出血回数が少なかった。そのため、理想的な予防治療として、重度の関節損傷の発症及び進展を防止するため、投与間隔におけるすべての期間を通じて高い FVIII 活性を維持することを目標とすべきである。

血友病治療においては、治療による負担を軽減することも目標とすべきである。予防治療では十分な凝固因子活性を維持するために頻回の静脈内注射が必要となるため、多くの患者が予防治療は大きな負担になると考えている[3,26,30,31,32]。予防治療では繰り返しの静脈内投与が必要であり、それは一部の患者にとって困難かつ外傷をもたらす[33,34]。例えば、肥満患者や血液量減少症又は静脈損傷を有する患者では静脈内投与が困難な場合があり、小児患者では頻回の穿刺が疼痛や不安の原因となる可能性がある。

また、予防治療は時間を要する。医療従事者が小児患者における静脈内投与の成功には、平均で 33 分間に渡る 2.2 回の穿刺が必要であったと報告されている[35]。また、小児血友病患者の在宅治療について、凝固因子製剤の準備及び注射に関する 36 以上の手順が必要とされている[36]。注射に要する時間及び静脈内投与の問題は、ともに予防治療の障壁となってきた[37,38]。

予防治療は血友病に対する標準治療であるが、患者は日々の生活の中に予防投与を組み込むことの難しさに度々直面する。そのため、より少ない投与頻度で済む投与方法は、予防治療における患者の全体的な負担を軽減することができる。

2.5.1.3 N8-GP の臨床的位置付け

FVIII 製剤による予防治療は、血友病 A 患者に対する標準治療である。最近の半減期延長型 rFVIII 製剤の開発によって、より少ない投与頻度でより高い FVIII 活性を維持することが可能となった。現在、本邦では 2 つの半減期延長型 rFVIII 製剤（イロクテイト®及びアディノベイト®）が承認されている。しかしながら、個々の患者によって薬物動態学的な反応やニーズは異なるため、より多くの治療選択肢が必要とされている。また、最近は補充療法以外の製剤の開発も進められているが、一定数の患者は現行の rFVIII 製剤による治療を継続すると考えられるため、rFVIII 製剤の需要は今後も存在するものと予測される。

N8-GP の予防治療の予定用法・用量は、「青年及び成人患者には 50 IU/kg を 4 日毎投与から開始し、その後、患者の状態及び医師の判断に基づき、50 IU/kg の週 2 回投与又は 75 IU/kg の週 1 回投与に適宜調節する。小児患者には 50～75 IU/kg を週 2 回投与する。患者の状態に応じて、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に調節することができる。」と設定している。このシンプルかつフレキシブルな用法・用量により、患者はそれぞれの生活様式や身体活動量の変化に応じて、最適な投与方法を選択することが可能となる。また、N8-GP の市販製剤には、ノボエイト®と同一のデバイスを用いる予定である。そのため、現在ノボエイト®を使用している患者は、従来と同じ操作で N8-GP を投与することができるという利点がある。

N8-GP の臨床開発プログラムでは、予防治療、出血時治療及び周術期の止血管理における N8-GP の有用性が示された。また、治療歴のない患者における N8-GP の有効性及び安全性についても現在検討中である。

以上のことから、N8-GP は血友病 A 患者の生活様式や身体活動量の幅を広げることができ、新たな治療選択肢になり得ると考えられた。

2.5.1.4 N8-GP の主な特性

N8-GP の一般名（INN）は、ツロクトコグ アルファ ペゴルである。N8-GP は rFVIII 製剤の 1 つであり、ツロクトコグ アルファの切断型 B ドメイン上の *O* 型糖鎖に 40 kDa PEG を共有結合させている [1,2]。中間体であるツロクトコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞内で産生される。原薬製造工程において動物及びヒト由来成分は使用しておらず、また宿主細胞由来タンパク質を除去するよう設計している。

N8-GP の作用機序は、血友病 A 患者において不足又は欠如している FVIII を補充することに基づく。rFVIII 製剤による補充により、凝固カスケードが途切れずに機能して、最終産物であるフィブリンが生成され、止血栓が形成される。PEG 化による N8-GP の機能に対する影響はない。PEG は B ドメインに結合させているため、N8-GP がトロンビンにより活性化され活性型 FVIII（FVIIIa）になる際に、これ

らの分子は分離する。動物モデル及び *in vitro* 試験により、N8-GP の補因子活性及び比活性は、ノボエイト®及びアドベイト®と同様であることが確認された。

PEG 化により半減期が延長し、さらに腎排泄、受容体依存性エンドサイトーシス及びタンパク質分解といった消失過程の効率低下により、循環時間が延長すると考えられている[39]。N8-GP 及び被験者の治験前の FVIII 製剤を比較した第 1 相試験のデータから、N8-GP の半減期は、市販の血漿由来 FVIII（pdFVIII）製剤及び非修飾型 rFVIII 製剤と比較して 1.6 倍延長していることが確認された[40]。

2.5.1.5 N8-GP の臨床開発プログラム

本臨床開発プログラムは、2010 年 9 月から 2017 年 8 月（本申請の cut-off date）の期間に実施された。ただし、一部の治験は現在も実施中である。本邦では、以下の効能又は効果の取得を目的としている。なお、N8-GP はすべての年齢グループで使用可能である。

予定される効能又は効果

- 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

予定される用法及び用量

FVIII 補充療法の用量及び期間は、FVIII 活性、出血の部位及び重症度、ならびに患者の状態に依存する。FVIII 製剤に関する現行の世界保健機関（WHO）の基準に従い、N8-GP の用量は国際単位（IU）で表す。血漿中 FVIII 活性は%（正常ヒト血漿の濃度に対する割合）又は IU/dL（血漿中 FVIII 活性の国際標準に対する割合）のいずれかで表記する。

1 IU は、正常ヒト血漿 1 mL あたりの FVIII 活性に相当する。

出血時治療

FVIII の必要量は、体重 1 kg あたり 1 IU の FVIII の投与により血漿 FVIII 活性が 2 IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出する（表 2.5.1-1）：

- 必要な単位（IU）= 体重（kg）× FVIII の目標上昇値（%又は IU/dL）× 0.5（IU/kg／IU/dL）

個々の患者において最適な臨床効果を得るため、N8-GP の用量及び投与回数は個別に調節すること。

予防治療

重症型血友病 A 患者のうち、青年及び成人患者（12 歳以上）に対する出血の予防又は抑制を目的とした予防治療における N8-GP の開始用量は、「50 IU/kg の 4 日毎投与」である。その後、患者の状態及び医師の判断に基づき、「50 IU/kg の週 2 回投与」又は「75 IU/kg の週 1 回投与」に適宜調節する。

小児患者（12 歳未満）に対する出血の予防又は抑制を目的とした予防治療における N8-GP の推奨用量は、「50～75 IU/kg の週 2 回投与」である。その後、患者の状態に応じて、投与頻度を週 2 回から 3 日毎に調節することができる。

周術期の止血管理

周術期の止血管理における N8-GP の用法及び用量のガイダンスを表 2.5.1-1 に示す。FVIII 活性を目標値又はそれ以上に維持することを考慮すべきである。

小児患者の大手術における N8-GP の使用経験はない。

表 2.5.1-1　出血エピソード及び周術期の止血管理における N8-GP の用法及び用量のガイダンス

出血の重症度／手術の種類	目標 FVIII 活性（%又は IU/dL）[a]	投与頻度（時間）／治療期間（日）
出血		
軽度（早期関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血）	20～40	出血症状が消失するまで、12～24 時間毎に反復投与する。
中等度（より広範囲の関節内出血、筋肉内出血又は血腫）	30～60	出血症状が消失するまで、12～24 時間毎に反復投与する。
重度（生命を脅かす出血）	60～100	危機的状況から脱するまで、8～24 時間毎に反復投与する。
手術		
小手術（抜歯を含む）	30～60（手術前及び手術後）	手術前 1 時間以内に投与する。その後は回復するまで、少なくとも 1 日間は単回投与又は 24 時間毎の反復投与を行う。
大手術	80～100（手術前及び手術後）	目標範囲以内の FVIII 活性に到達させるため、手術前 1 時間以内に投与する。創傷が治癒するまで、必要に応じて 8～24 時間毎に反復投与する。FVIII 活性を 30%～60%（IU/dL）に維持するため、少なくとも 7 日間は継続投与を考慮すること。

欧州医薬品庁の遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン[41]に基づく投与方法。

a：FVIII の必要量は、以下の式から算出する：必要な単位（IU）＝体重（kg）× FVIII の目標上昇値（%又は IU/dL）× 0.5（IU/kg／IU/dL）

N8-GP の臨床試験の概要

N8-GP の臨床試験の概要を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　　N8-GP の臨床試験の概要

試験 ID／状況（cut-off 時点）	試験デザイン	N8-GP の用量及び投与方法 [a]	被験者数 [b]／年齢の範囲
治療歴のある患者を対象とした試験			
3776 試験 完了	ヒトへの初回投与試験：非盲検、用量漸増	薬物動態：25、50 及び 75 IU/kg の単回投与	26 例 20～60 歳
3859 試験 主要パート（中間報告）：完了	主要試験：非盲検、非対照	予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：50 IU/kg	186 例 （薬物動態 24 例） 12～66 歳
延長期間パート 1（中間報告）：完了		予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	150 例 12～66 歳
延長期間パート 2（中間報告）：実施中		予防治療：50 IU/kg の 3～4 日毎投与又は 75 IU/kg の 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	139 例 12～66 歳
3860 試験 （中間報告）：実施中	手術試験：非盲検、非対照	手術前期間： FVIII 活性 80%～100%を目標とした投与 手術後期間： 手術後 1～6 日：FVIII 活性 50%超を目標とした投与（治験責任医師の判断による） 手術後 7～14 日：治験責任医師の判断による投与	34 例 （手術 45 件） 15～69 歳
3885 試験 主要期間（中間報告）：完了 延長期間（中間報告）：実施中	小児試験：非盲検、非対照	予防治療：約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与（必要に応じて 3 日毎投与に調節*） 出血時治療：20～75 IU/kg 薬物動態：50 IU/kg の単回投与	68 例 （薬物動態 27 例） 1～11 歳
4033 試験 完了	N8-GP（[redacted] 実生産工程）及び N8-GP（[redacted] 実生産工程）の薬物動態及び安全性：無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー試験	薬物動態：50 IU/kg の単回投与	21 例 25～71 歳
治療歴のない患者を対象とした試験			
3908 試験 実施中	治療歴のない患者を対象とした試験：非盲検、非対照	予防治療：50～75 IU/kg の 3 日毎、週 2 回又は 7 日毎投与 出血時治療：20～75 IU/kg	32 例（予定被験者数は、6 歳未満の小児患者 125 例）

3～4 日毎投与：4 日毎投与で開始したが、その後は週 2 回投与へ変更することができた。

*：投与方法は、個々の被験者の反応に応じて治験責任医師の判断により変更することができた。

a：出血は部位及び重症度に応じて治療された。治験責任医師の判断で追加投与を行うことができた。

b：すべての被験者は重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）であった。

臨床試験の目的

3776 試験（ヒトへの初回投与試験）における主要目的は、N8-GP 静脈内単回投与後の安全性を検討することであった。副次的目的は、被験者の治験前の FVIII 製剤と N8-GP の薬物動態を比較することであった。

3859（青年及び成人患者を対象とした第 3 相試験）及び 3885 試験（小児患者を対象とした第 3 相試験）における主要目的は、N8-GP の免疫原性を評価することであった。また、3859 試験の主要目的（co-primary objective）の 1 つ、ならびに 3885 試験での副次的目的として、N8-GP の予防治療の臨床的有効性を評価した。

3860 試験（手術試験）における主要目的は、手術中の N8-GP の止血効果を評価することであった。副次的目的として、手術後期間における N8-GP の止血効果を評価した。

本臨床開発プログラムの期間中に、N8-GP 原薬の製造を[redacted]し、原薬製造工程を最適化した。3859 及び 3885 試験の被験者は、治験薬の使用製剤を変更前の N8-GP〔以下、N8-GP（[redacted]実生産工程）〕から変更後の N8-GP〔以下、N8-GP（[redacted]実生産工程）〕へ切り替えた。第 1 相試験（4033 試験）では、主要目的及び副次的目的として、N8-GP（[redacted]実生産工程）と N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性をそれぞれ検討した。

その他の副次的目的は、個々の治験総括報告書を参照のこと。

試験デザイン

3776 試験は用量漸増及び逐次デザインであり、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP の薬物動態について検討した。各用量段階で 6 例以上の被験者を組み入れた。すべての被験者において、治験前の FVIII 製剤の薬物動態を評価した後に N8-GP の薬物動態を評価した（各薬物動態セッション前にウォッシュアウト期間を設定した）。

3859 試験は、主要期間（Main Phase）及び 2 つの延長期間（Extension Phase）で構成された。主要期間では、出血時治療群及び予防治療群を設定した。これらの治療方法（出血時治療及び予防治療）は無作為割り付けではなく、被験者及び治験責任医師が選択した。予防治療を選択した被験者は、N8-GP 50 IU/kg の 4 日毎投与から開始し、その後は治験責任医師により必要と判断された場合に週 2 回投与へ変更することが可能であった。主要期間で出血時治療群であった被験者は、延長期間でも出血時治療を継続した。主要期間では、28 週間の間隔を空けて 2 回の投与薬物動態セッションを行った（2.5.3.2）。

3859 試験の主要期間において予防治療を受け、かつ延長期間参加前の 6 ヵ月間で出血が 0〜2 回であった被験者に対して、N8-GP 75 IU/kg の 7 日毎投与又は 50 IU/kg の 4 日毎投与への無作為割り付け（割り付け比率は 2:1）への参加を提案した。主要期間の最後の 6 ヵ月間で出血が 3 回以上発現した被験者及び出血率は低いが無作為割り付けを望まなかった被験者は、4 日毎投与を継続した（非無作為割り付

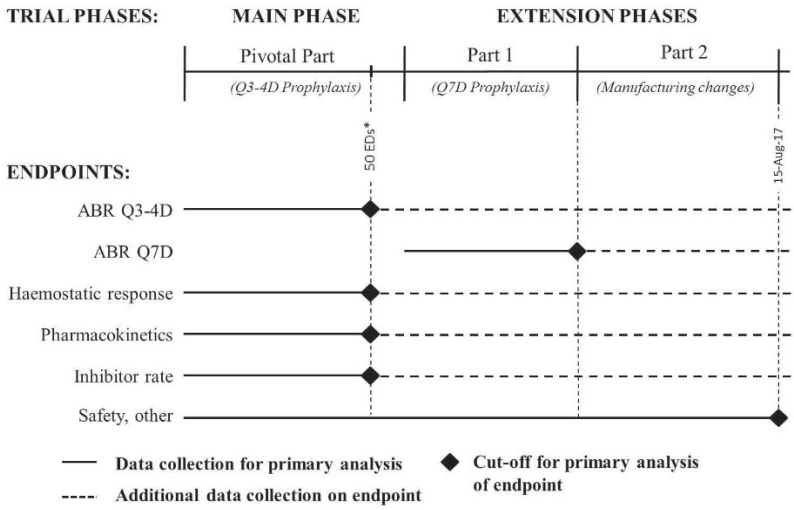
け群）。7 日毎投与に割り付けられた被験者が 8 週間の間に以下のいずれかの基準を満たした場合、4 日毎投与（非無作為割り付け群）へ戻ることとした。

- 自然出血が 2 回発現した場合
- 入院を必要とする重度の出血が 1 回発現した場合

被験者は、延長期間パート 1（6 ヵ月投与）を完了した後に、引き続き延長期間パート 2 に参加することができた。延長期間パート 1 での投与方法変更基準に従い、延長期間パート 2 では 4 日毎投与と 7 日毎投与の間で投与方法を変更することが可能であった。

4 日毎投与の計画された統計解析には、週 2 回投与へ変更した被験者も含めた。すなわち、週 2 回投与の被験者は、治験総括報告書及び本臨床概括評価における解析結果では「4 日毎投与」に分類されている。統計解析に含めた投与方法を正確に反映させるため、4 日毎投与及び週 2 回投与の両方を含む解析について、以降は「3～4 日毎投与」と記載する。

主要試験の安全性、有効性及び薬物動態に関するエンドポイントの主要解析及び結論のタイムフレームを図 2.5.1-2 に示す。



In trial 3859, it was pre-specified that the main conclusions on the co-primary endpoints (inhibitor rate and Q3−4D ABR) would be based on the pivotal part of the trial, ie., when the last patient reached 50 exposure days (*50 EDs) except for patients who entered the surgery trial. Data are included for extension phase part 2 up to the cut-off date of 15-August-2017. ABR: annualised bleed rate.

図 2.5.1-2　計画された統計解析のタイムフレーム（3859 試験）

3885 試験は、主要期間（Main Phase）及び 1 つの延長期間（Extension Phase）で構成された。主要期間及び延長期間では予防治療として、N8-GP（約 60 IU/kg：50～75 IU/kg）の 3～4 日毎投与（以下、週 2 回投与）を行った。治験期間を通じて、治験責任医師の判断により、投与回数を週 2 回投与から 3 日毎投与へ変更することが可能であった。主要期間では、N8-GP 及び被験者の治験前の FVIII 製剤について薬物動態を評価した（2.5.3.2）。

週 2 回投与の計画された統計解析には、3 日毎投与の被験者も含めた。すなわち、3 日毎投与の被験者は、治験総括報告書及び本臨床概括評価における解析結果では、「週 2 回投与」に分類されている。

3860 試験は 1 群試験であった。被験者は N8-GP の手術前投与を受け、評価を手術当日、手術後 1～6 日目は毎日、手術後 7～14 日目は 1 回、実施した。手術後期間の最終日が 14 日目を超えて延長された場合、週 1 回の来院を実施した。

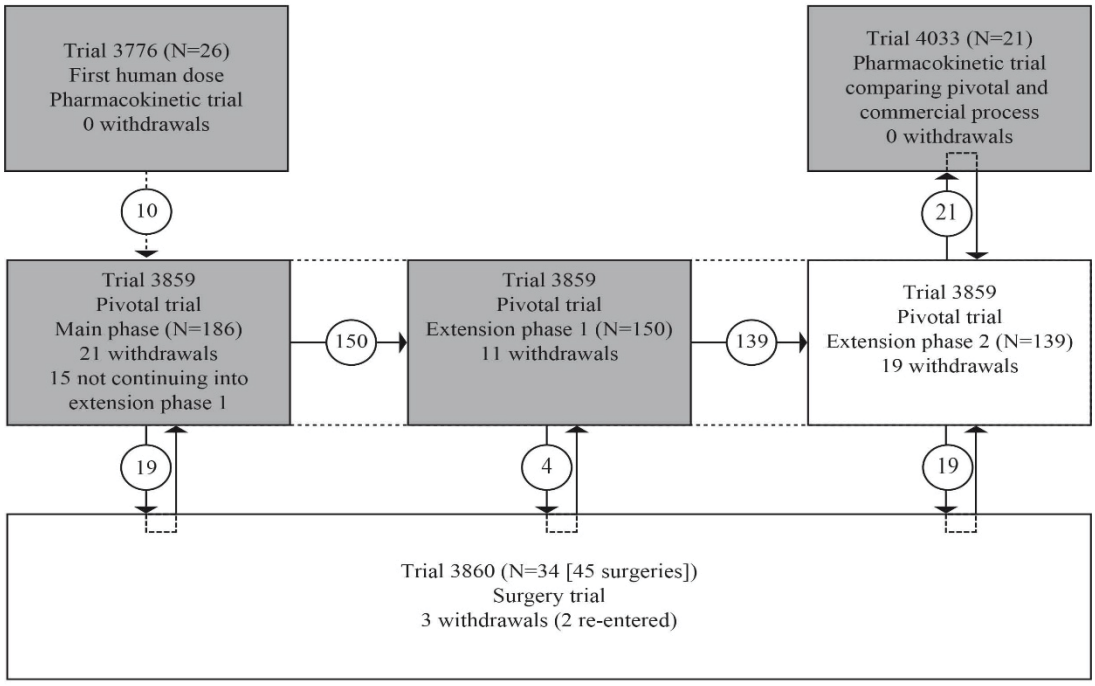
4033 試験は無作為割り付け、クロスオーバー試験であり、被験者は N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の投与を受けた（各薬物動態セッション前にウォッシュアウト期間を設定した）。また、安全性及び止血反応のデータも収集した。

3859、3885 及び 3860 試験のデザインの詳細は、Module 2.7.3.1.3.1 を参照のこと。3776 及び 4033 試験のデザインの詳細は、Module 2.7.2.1.3.1 を参照のこと。

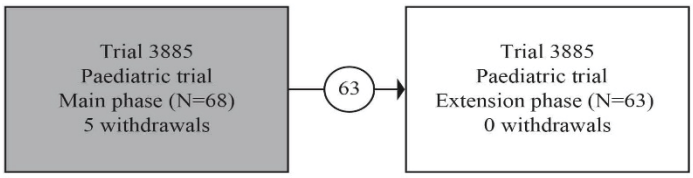
患者の流れ

3776（手術試験）、3859（主要試験）及び 3885 試験（小児試験）では、治療歴のある患者を組み入れた。3776 試験に参加した被験者は、3859 試験で N8-GP の予防治療又は出血時治療を継続することができた。ただし、3776 試験の結果に基づき用量設定を行う必要があったため、3776 試験から 3859 試験へ直接移行することはできなかった。3859 試験に参加した被験者のうち、大手術が必要となった被験者は、3860 試験（手術試験）への参加を提案され、手術完了後に 3859 試験へ復帰した。また、3859 試験の一部の被験者は 4033 試験（薬物動態試験）に参加し、4033 試験完了後に 3859 試験へ復帰した。多くの被験者が複数の試験に参加しており、各試験の被験者数の合計は、本臨床開発プログラム全体の被験者総数（重複排除）と比べて多くなっている（図 2.5.1-3）。

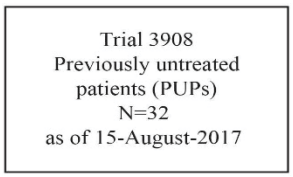
Previously treated patients (PTPs), adults and adolescents

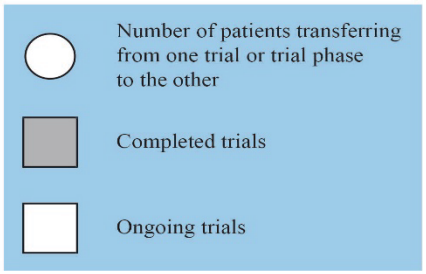


Previously treated patients, paediatric patients



Previously untreated patients





N: Number of exposed patients.

The figure shows the flow of patients through the trials. Prior to entering the extension phase(s) of the trials, patients had to re-consent to continue. Those who did not re-consent are denoted as 'not continuing' in the figure.

All the patients enrolled in trials 3860 and 4033 were recruited from trial 3859 and re-entered trial 3859 upon completion of trial 3860 or trial 4033. Three (3) patients withdrew from trial 3860 as they had their surgery postponed/cancelled of whom 2 patients re-entered trial 3860 to have surgery done at a later stage. Nine (9) patients entered trial 3860 more than once from different phases of trial 3859.

図 2.5.1-3　N8-GP の臨床開発プログラムにおける患者の流れ

本申請の cut-off date（2017 年 8 月）時点で、2 つの第 1 相試験（3776 及び 4033 試験）が完了していた。第 3 相試験については、3859 試験の主要期間及び 3885 試験の主要期間が完了していた。3859 試験は延長期間パート 1 も完了し、延長期間パート 2 を実施中であった。また、3885 試験は延長期間を実施中であった。3860 試験は既に予定被験者数及び手術数に達していたが、3859 試験の延長期間パート 2 の被験者が大手術を受ける場合の参加を可能にするために継続中であった。

現在、3859 及び 3885 試験は 1 つの第 3 相試験（4410 試験）に統合して実施中である。さらに、治療歴のない患者を対象とした第 3 相試験（3908 試験）も実施中である。

N8-GP の臨床開発プログラムに組み入れられた被験者

3908 試験（主要試験）を除くすべての臨床試験において、FVIII インヒビターの既往歴がなく、治療歴のある重症型血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）を対象とした。また、FVIII 製剤による治療歴は、150 曝露日数以上（6 歳未満の小児患者を対象とした 3885 試験では 50 曝露日数以上）とした。3776 試験（ヒトへの初回投与試験）では、成人患者（18～65 歳）を組み入れた。3859（主要試験）、3860 試験（手術試験）及び 4033 試験（薬物動態試験）では、青年及び成人患者（12 歳以上）を組み入れた。3885 試験（小児試験）では、小児患者（0～11 歳）を組み入れた。

治療歴のない患者〔凝固製剤を含む精製 FVIII 製剤による治療歴がない（血液製剤 5 曝露日数までは可）〕を対象とした 3908 試験では、小児患者（6 歳未満）を組み入れた。

本臨床開発プログラムでは、世界の主要地域から被験者を組み入れた（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-6）。人口統計学的特性及びベースライン特性は地域間で同様であったことから、国際共同治験の結果を各地域にも適用できると考えられた。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関する情報は、個々の治験総括報告書を参照のこと。

N8-GP の曝露量

本臨床データパッケージは包括的な開発プログラムに基づいたものであり、3776、3859、4033 及び 3885 試験で計 270 例の治療歴のある患者に対して N8-GP が投与された。すべての被験者の総曝露日数は 79,446 日（1 曝露日は、被験者が N8-GP の投与を少なくとも 1 回受けた日と定義）であり、これは 882 人・年に相当した（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-5）。手術試験（3860 試験）では、計 34 例（すべて 3859 試験に参加した被験者）が追加で N8-GP の投与を 979 日曝露日数（6.4 人・年に相当）受けた（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-14）。本臨床開発プログラム全体で、N8-GP の投与を 2 年以上受けた被験者は 201 例、3 年以上受けた被験者は 192 例、4 年以上受けた被験者は 139 例、5 年以上受けた被験者は 18 例であった（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3　　N8-GP の曝露期間 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 安全性解析対象集団

Duration interval	0-5 years N	6-11 years N	12-17 years N	>=18 years N	Total N
0 - <3months	4	-	1	23	28
3 - <6months	1	-	-	3	4
6 - <12months	-	-	4	6	10
12 - <18months	-	-	1	12	13
18 - <24months	-	-	3	11	14
24 - <30months	-	-	1	1	2
30 - <36months	-	-	1	6	7
36 - <42months	6	-	1	2	9
42 - <48months	16	26	-	2	44
48 - <54months	7	8	6	52	73
54 - <60months	-	-	6	42	48
60 - <66months	-	-	1	17	18

Duration intervals are based on patient years of exposure.
Patients are allocated to age groups according to the age at baseline from the first trial they entered.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:49:01 - t_exp_int.sas/t_274100150_exp_int_pye_agegr1.txt

3776、3859、4033 及び 3885 試験における年齢グループ別の N8-GP の総曝露日数を図 2.5.1-4 に、その詳細を Module 2.7.4.1.3 に示す。

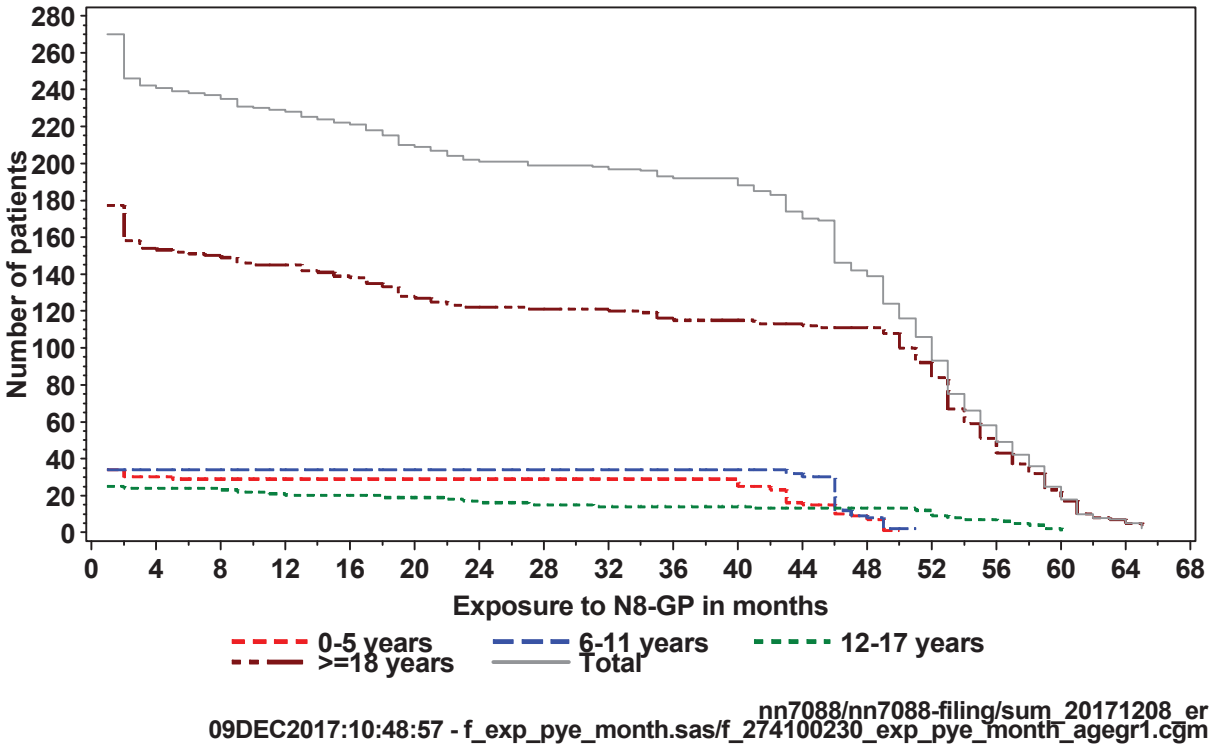


図 2.5.1-4　N8-GP の曝露期間 – 年齢グループ別（3776、3859、4033 及び 3885 試験）– 安全性解析対象集団

2.5.1.6　規制当局のガイダンス及び助言

N8-GP の臨床開発プログラムは、現行の関連ガイドライン〔欧州医薬品庁の遺伝子組換え及び血漿由来 FVIII 製剤の臨床試験に関するガイドライン（以下、EMA ガイドライン）[14]、ならびに国際血栓止血学会（ISTH）の血液凝固因子の薬物動態試験のデザイン及び解析に関するガイドライン[42]〕に準拠しており、各試験は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基準（GCP）を遵守して実施された。

本臨床開発プログラムについて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA：日本）、米国食品医薬品局（FDA：米国）及び欧州医薬品庁（EMA：欧州）を含む各国の規制当局との協議を行った。PMDA との協議の詳細は、Module 1.5.2.1 を参照のこと。

実施していない試験に関する説明

- バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：N8-GP は静脈内投与製剤であることから、特別な BA 試験は不要と考えられた。BA に関するエビデンスは、FVIII 活性分析法により薬物動態を評価した臨床薬理試験に基づく。

- 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：N8-GP は静脈内投与製剤であることから、比較 BA 試験及び BE 試験は不要と考えられた。第 3 相試験の主要試験（3859 試験）の延長期間及び小児試験（3885 試験）の延長期間において、治験薬の使用製剤を N8-GP（[redacted]実生産工程）から N8-GP（[redacted] 実生産工程）へ切り替えた（2.5.2.3）。青年及び成人患者を対象とした 4033 試験において、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted] 実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性を比較した。
- *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：FVIII 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、FVIII は血漿タンパク質であることから、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：FVIII 製剤に特異的な薬物動態相互作用は認められておらず、予測もされていない。また、N8-GP は CYP450 による代謝を受けず、アルブミン又は α1-酸性糖タンパク質等の血漿タンパク質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、N8-GP が内因性 FVIII とは異なる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臨床薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書：健康被験者における薬物動態試験は実施しなかった。EMA ガイドライン [14]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、薬物動態は血友病 A 患者においてのみ評価した。
- 内因性要因／外因性要因を検討した PK 試験報告書：被験者数が限られていたことから、薬物動態特性は年齢、人種及び体容量指数（BMI）別についてのみ検討した。
- 健康被験者／患者における臨床薬理学（PD）試験及び PK／PD 試験報告書：N8-GP の薬物動態は、有効性のサロゲートマーカーである FVIII 活性に基づいて評価した。FVIII 活性は N8-GP の生物学的作用を反映していることから、実質的に薬力学的作用とみなすことができる。そのため、本臨床開発プログラムにおいて、その他の薬力学的作用エンドポイントの評価は実施しなかった。
- 申請する適応症に関する比較対照試験報告書：重症型血友病 A 患者に対する予防治療は医療現場において広く浸透しており、プラセボ群を設定する（予防治療を実施しない）ことは、重大な出血性合併症のリスクを伴うため、非倫理的と考えられた。また、血友病 A は希少疾患（出生男児 5,000 人に 1 人の割合で発症）であり、患者数が限られていることから、一般的に実薬対照群を設定することは困難と考えられている。以上を考慮し、かつ EMA ガイドライン [14]に準じて、第 3 相試験ではプラセボ群及び実薬対照群を設定しなかった。適切な薬物動態データは、新規 FVIII 製剤の有効性に関する重要なサロゲートエンドポイントと考えられている。そのため、3776 試験では最初に被験者の治験前の FVIII 製剤の薬物動態を評価し、その後、N8-GP 単回投与後の薬物動態を評価した。さらに、3859 試験では予防治療群と比較するために出血時治療群を設定した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　概要

- N8-GP の 3 種類のバッチの薬物動態特性は同様であることが示された。
- N8-GP の力価の異なるバイアル（500、2000 及び 3000 IU/バイアル）の投与後に、それらの薬物動態についてバイアル間で系統的な違いはみられなかった。
- 本臨床開発プログラムの期間中に、N8-GP 原薬の製造を[redacted]し、原薬製造工程を最適化した。2 種類の原薬製造工程の N8-GP は、以下の点において同等であることが示された。
  - 物理的・化学的特性
  - 非臨床薬物動態／薬力学的特性及び免疫原性
  - 臨床薬物動態特性
  - 臨床的有効性及び安全性

2.5.2.2　製剤

N8-GP 製剤は滅菌済凍結乾燥粉末であり、静脈内注射時に溶解する。N8-GP は単回使用バイアルに入れ、溶解及び注射用の生理食塩液を予め充てんしたシリンジと併せて提供される。また。5 種類の力価のバイアル（500、1000、1500、2000 及び 3000 IU/バイアル）が供給される。本臨床開発プログラムでは、このうち 3 種類の力価のバイアル（500、2000 及び 3000 IU/バイアル）を用いた。N8-GP 製剤は、静脈内注射時に生理食塩液 4.3 mL で溶解する。溶解後の各バイアルの有効成分濃度は、それぞれ 125、250、375、500 及び 750 IU/mL である（バイアルから 4 mL を採取可能である）。溶解後は無色澄明な液であり、目視で認められる粒子は含まれない。N8-GP 製剤の組成は、本臨床開発プログラムを通じて維持された（Module 2.7.1、表 2.7.1.1-1）。

EMA ガイドライン[14]に従い、3859 試験において N8-GP の 3 種類のバッチの FVIII 活性及び薬物動態特性を検討した。その結果、3 種類のバッチの投与後の薬物動態は同様であった（Module 2.7.1.3.2）。N8-GP の低力価及び高力価のバイアル（500 及び 2000 IU/バイアル）の単回投与後の薬物動態プロファイルを検討した 3855 試験のデータからは、力価の異なるバイアル間で系統的な違いは認められなかった（Module 2.7.1.3.3.2）。本臨床開発プログラムの期間中に、3859 試験において 3000 IU/バイアルが導入されたが、2000 及び 3000 IU/バイアル投与後の回収率は同じ範囲内にあり、明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.1.3.3.3）。

2.5.2.3　原薬製造工程の開発

細胞培養（ツロクトコグ アルファの中間体製造工程）は、[redacted]（pivotal process）から、[redacted]（commercial process）へ変更した。また、原薬製造の下流工程を改善し、ツロクトコグ アルファの最初の精製工程でのツロクトコグ アルファ濃度

を高め、回収率を増加させた。その他のすべての手順は可能な限り pivotal process と同様に維持し、すべての下流工程の原則及び原材料は変更していない。原薬製造工程の詳細は、Module 3.2.S.2.2.1 を参照のこと。

原薬製造工程変更前後の N8-GP の物理的化学的比較（Module 3.2.S.2.6.1）、ならびに非臨床薬物動態、薬力学的特性及び免疫原性の比較（Module 2.4.4.8）を行った。

4033 試験において、N8-GP（[redacted]実生産工程）の臨床的曝露が行われた。21 例において N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態を比較検討した結果、これらの薬物動態プロファイルは同等であった（Module 2.7.1.2.2）。さらに、N8-GP（[redacted]実生産工程）は 3859 試験の延長期間及び 3885 試験の延長期間でも導入された。Cut-off date までに、254 例中 92 例が治験薬の使用製剤を N8-GP（[redacted]実生産工程）から N8-GP（[redacted]実生産工程）へ切り替え、54 人・年に相当する曝露を受けた（Module 2.7.4.1.3）。原薬製造工程変更前後の N8-GP 間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。有害事象の発現件数及び種類は原薬製造工程変更前後の N8-GP 間で同様であり、インヒビター、抗 N8-GP 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 CHO HCP 抗体の発生についても違いは認められなかった（Module 2.7.4.2.1.9 及び Module 5.3.5.3, Section 5.3）。年換算の出血率（ABR）及び止血効果について、原薬製造工程変更前後の N8-GP の有効性は同様であった（Module 2.7.3.3.6）。さらに、回収率〔incremental recovery：投与後 30 分における用量（1 IU/kg）あたりの血漿中 FVIII 活性（IU/dL）上昇値（[IU/dL]/[IU/kg]）〕は同じ範囲内にあり、原薬製造工程変更前後の N8-GP 間で明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.1.2.3）。

2.5.2.4 FVIII 活性測定法

本申請では、血漿中 FVIII 活性の単位に IU/dL を用い、以下 2 つの方法で測定した：

- 標準物質として N8-GP 内部標準物質（以下、PSS）を用いた発色性合成基質法（発色性ユニット）
- 標準物質として N8-GP PSS を用いた凝固一段法（発色性ユニット）

これら 2 つの測定法は、凝固一段法における PEG の潜在的な干渉という観点から、最も正確かつ頑健なデータセットに戻すという、最新の知見に基づいて選択した（Module 2.7.1.1.5.1）。

2 つの測定法で得られた結果は一貫していた。そのため、本臨床概括評価では標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法の結果を記載し、凝固一段法の結果は Module 2.7.1、付録 1 及び Module 2.7.2、付録 2 に提示する。

さらに、標準物質として正常ヒト血漿（以下、NHP）を用いた発色性合成基質法で得られた FVIII 活性は、標準物質として PSS を用いた結果と一致していた（両者の比はほぼ 1）。そのため、N8-GP は標準物質として NHP を用いた発色性合成基質法で測定できると結論付けられた（Module 2.7.1.3.1）。

N8-GP の力価は、欧州薬局方に従い、標準物質として WHO の第 8 次 FVIII 国際標準品を用いた[redacted]法により決定した。

投与後モニタリング

様々な FVIII 活性測定法及び検査施設で測定した FVIII 活性の一貫性を判定し、さらにいずれかの試薬又は標準品が他のものよりも FVIII 活性測定に適しているかを確認するための実地調査が行われた。本調査には、計 25 ヵ国、67 施設が参加した。全体的に、本調査の結果から、血漿中 N8-GP 濃度は PSS を用いることなく、従来の凝固一段法及び発色性合成基質法で確実に測定できることが示された。凝固一段法では、一部のシリカ系試薬は FVIII 活性を過小評価する原因となるため、使用を避けるべきである。詳細は、Module 2.7.1.4 を参照のこと。

2.5.2.5 生物薬剤学試験

本臨床開発プログラムにおいて、バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。薬物動態比較試験（4033 試験）において、N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の単回投与後の薬物動態及び安全性を検討した（2.5.2.3）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　概要

- 計 86 例〔小児患者（0～11 歳）24 例を含む〕で得られた 129 個の N8-GP 単回投与後の薬物動態プロファイルを評価した。
- 3776 試験（ヒトへの初回投与試験）において、N8-GP の半減期は被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）と比較して約 1.6 倍延長していることが示された。3885 試験（小児試験）でも同様に、N8-GP の半減期の延長が認められた。
- N8-GP の終末相半減期の平均の推定値は、小児患者で約 14 時間、青年患者で約 16 時間、成人患者で約 20 時間であった。
- 検討した N8-GP の用量範囲（25～75 IU/kg）において線形性が示された。
- 青年及び成人患者と比較して小児患者では回収率（用量あたりの血漿中 FVIII 活性上昇値）が低く、クリアランス（体重で調整）は大きかった。
- 薬物動態パラメータについて人種間で明らかな違いはみられなかった。また、N8-GP の薬物動態に対する BMI の明らかな影響も認められなかった。
- 青年及び成人患者では von Willebrand 因子レベルが高いほど N8-GP の半減期は延長する傾向がみられたが、この傾向は小児患者では小さかった。
- 薬物動態予測から、患者（すべての年齢グループ）が N8-GP の 3～4 日毎投与を受けた場合、投与間隔における大部分の期間で FVIII 活性は 5%を超えることが示された。

2.5.3.2　方法

N8-GP の薬物動態パラメータは、血漿中 FVIII 活性に基づいて算出した。本パラメータは、FVIII 製剤の臨床的有効性と相関することが知られている[43,44]。FVIII 活性は N8-GP の生物学的作用を反映することから、実質的に薬力学的特性と一致すると考えられる。そのため、本臨床開発プログラムでは、薬力学的エンドポイントの評価は実施しなかった。N8-GP の作用機序は *in vitro* 及び *in vivo* で評価し、その薬力学的特性は非 PEG 化 rFVIII 製剤と同様であることが示された（Module 2.4.2.1）。

3776 試験では、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の N8-GP 単回投与後の薬物動態を検討し、同一用量での被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の薬物動態と比較した。このデータに基づき、青年及び成人患者を対象とした 3859 試験の主要期間における N8-GP の予防治療の開始用量（50 IU/kg の 4 日毎投与）を選択した。本開始用量は、予防治療群の大部分の被験者が軽症型又は中等症型の血友病 A に相当する FVIII 活性のトラフ値を達成するよう選択された。体重で調整後の凝固因子のクリアランスは青年及び成人患者と比較して小児患者で大きいことから[45]、3885 試験（小児試験）における N8-GP の予防治療の開始用量は約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与とした。

3859 試験では、青年及び成人患者の一部の被験者において N8-GP の薬物動態を評価した。本評価は、N8-GP の初回投与後及び 28 週間の予防治療後に行った。3885 試験では、小児患者（0～11 歳）における N8-GP の薬物動態を検討し、被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の薬物動態と比較した。4033 試験では、原薬製造工程変更前後の N8-GP の薬物動態学特性を比較した。3859、3885 及び 4033 試験では、N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態を検討した。

すべての薬物動態セッション前にウォッシュアウト期間を設定した。N8-GP の初回投与後に実施したセッション〔3776、3885 及び 3859 試験（初回セッション）〕では、3～4 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。N8-GP の予防治療／出血時治療の開始後に実施したセッション〔4033 及び 3859 試験（28 週後セッション）〕では、7 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。3859、3885 及び 4033 試験では 96 時間（4 日）後までの薬物動態プロファイルを評価し、3776 試験では 168 時間（7 日）後までの薬物動態プロファイルを評価した。薬物動態セッションは被験者の非出血時に行った。N8-GP の薬物動態を検討した臨床試験の概要は、Module 2.7.2、表 2.7.2.1-1 を参照のこと。

解析方法

N8-GP の薬物動態評価は FVIII 活性に基づいて行った。薬物動態の主要解析は、標準物質として N8-GP PSS を用いた発色性合成基質法の結果（発色性ユニット）に基づく。凝固一段法でも一貫した結果が得られている（Module 2.7.2、付録 2）。

エンドポイント及び統計手法

すべての薬物動態エンドポイントは、ノンコンパートメント法を用いて薬物動態プロファイルから算出した。薬物動態プロファイルの解析では、実際の採血時間を用いた。また、薬物動態パラメータの算出前に、実際の用量及びバイアルの力価で用量を補正した。小児患者の一部では消失速度定数の推定に利用できるデータが限られていたため、母集団に基づく方法を用いた。3776 試験では、3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）の時間 0 から無限大までの FVIII 活性-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）及び投与後 30 分の FIX 活性（C_{30min}）に基づき、N8-GP の線形性を評価した（Module 2.7.2.1.3.6）。

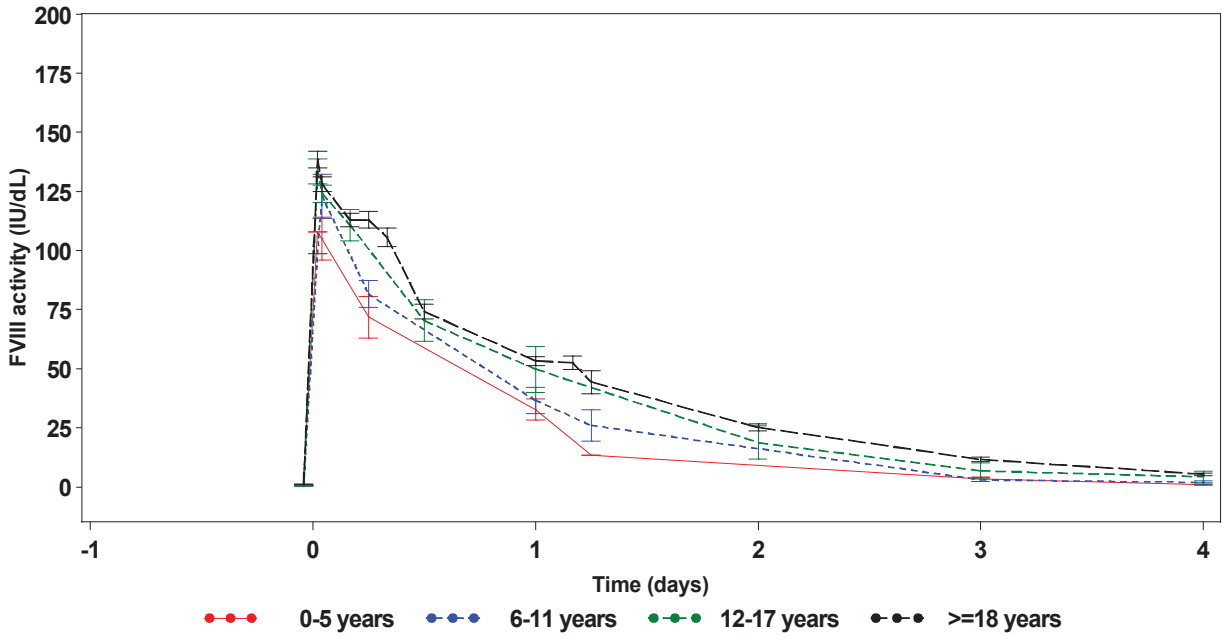
2.5.3.3 評価対象の薬物動態データ

データベースロック前にすべての薬物動態プロファイルをレビューし、一部の被験者及び／又は薬物動態プロファイルを解析から除外した（Module 2.7.2.1.3.6）。計 86 例〔小児患者（0～11 歳）24 例を含む〕において、129 個の評価可能な N8-GP 単回投与後の薬物動態プロファイルが得られた。薬物動態評価の対象となった被験者の年齢の範囲は、1～71 歳であった。

2.5.3.4　青年及び成人患者（12 歳以上）における N8-GP 単回投与後の薬物動態

年齢グループ別の N8-GP の薬物動態プロファイルを図 2.5.3-1 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.5.3-1 に示す。本項では青年及び成人患者（12 歳以上）における N8-GP の薬物動態について記載し、小児患者（0～11 歳）における結果は 2.5.3.5.1 に記載する。

N8-GP の単回投与後の FVIII 活性は、指数関数的な低下を示した（図 2.5.3-1）。



Mean +/- SEM
Data after day 4 from trial 3776 is not shown here.
Chrom PSS: Chromogenic assay with product specific standard as calibrator.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171212_er
20DEC2017:12:37:28 - f_mean_pk.sas/f_272100220_f_mean_pk_age_1.cgm

図 2.5.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の FVIII 活性（IU/dL）の平均プロファイル－年齢グループ別（標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法）（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

表 2.5.3-1　N8-GP（50 IU/kg）単回投与後の薬物動態パラメータの要約 – 年齢グループ別（標準物質として PSS を用いた発色性合成基質法）（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

Parameter	0–5 years	6–11 years	12–17 years	≥18 years
Incremental recovery 30 min post-dosing ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]				
N	-	-	5	79
Geometric Mean (CV%)	-	-	2.79 (12.19)	2.63 (22.09)
Median	-	-	2.93	2.68
Min ; Max	-	-	2.38 ; 3.22	1.50 ; 4.16
Incremental recovery 60 min post-dosing ([IU/dL]/[IU/kg])				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	1.80 (29.14)	1.99 (24.91)	2.59 (8.58)	2.43 (23.43)
Median	1.83	2.22	2.70	2.52
Min ; Max	1.01 ; 3.20	1.29 ; 2.64	2.34 ; 2.85	1.20 ; 3.71
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (IU×h/dL)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	2147 (47)	2503 (42)	3100 (44)	3686 (35)
Median	2246	2261	2358	3574
Min ; Max	988 ; 4932	1645 ; 6065	2232 ; 5243	1652 ; 7122
Terminal half-life, $t_{½}$ (h)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	13.6 (20.4)	14.2 (26.1)	15.8 (43.2)	19.9 (34.2)
Median	13.0	13.5	12.4	19.8
Min ; Max	10.6 ; 18.3	10.9 ; 24.0	11.2 ; 25.6	9.8 ; 52.3
Clearance (mL/h/kg)				
N	13	11	5	79
Geometric Mean (CV%)	2.6 (44.7)	2.4 (39.6)	1.5 (42.8)	1.4 (32.1)
Median	2.7	2.7	1.9	1.4
Min ; Max	1.2 ; 5.4	1.2 ; 3.8	0.9 ; 2.2	0.8 ; 3.2

N: Number of patients, CV: Coefficient of variation, PSS: product specific standard, $AUC_{(0\text{-}inf)}$: Area under the curve extrapolated to infinity.
[a)] The first sampling in children < 12 years of age was after 1 hour in accordance with the EMA guideline for FVIII products[14]

3776 試験では、N8-GP の終末相半減期（18.4 時間）は、被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の半減期と比較して 1.6 倍延長していた（Module 2.7.2.3.5）。

3859 試験において、N8-GP の初回投与後及び 28 週間の予防治療（3～4 日毎投与）後の薬物動態プロファイル及びそれに基づくパラメータは同様であり、インヒビターの発生は示唆されなかった。

3776 試験で検討した N8-GP 単回投与後の薬物動態プロファイルには線形性があると考えられ、線形性からの逸脱は認められなかった（Module 2.7.2.3.3）。

N8-GP の 3 種類のバッチの薬物動態、ならびに原薬製造工程変更前後の薬物動態に関する詳細は、それぞれ 2.5.2.2 及び 2.5.2.3 を参照のこと。

2.5.3.5 特別な患者集団における薬物動態

2.5.3.5.1 小児患者における N8-GP 単回投与後の薬物動態

N8-GP の薬物動態学特性は、0～5 歳の年齢グループ及び 6～11 歳の年齢グループで同様であった。薬物動態エンドポイントの詳細は表 2.5.3-1、薬物動態プロファイルは図 2.5.3-1 を参照のこと。

青年及び成人患者と比較して、小児患者では回収率が低く、クリアランス（体重で調整）は大きかった。年齢の増加とともに回収率は増加し、クリアランスは低下する傾向がみられた（表 2.5.3-1）。年齢と薬物動態エンドポイントの関連は他の FVIII 製剤での報告と同様であり [45]、体重 1 kg あたりの分布容積が成人患者と比較して小児患者で大きいことと一致していた。

成人患者でみられた N8-GP の半減期の延長〔被験者の治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）との比較〕（2.5.3.4）について、小児患者でも同様に半減期の延長が認められた（Module 2.7.2.3.5）。

2.5.3.5.2 人種別の薬物動態の比較

薬物動態パラメータについて、人種間（アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人及びその他）で明らかな違いはみられなかった（Module 2.7.2.3.4.2）。

2.5.3.5.3 日本人患者における薬物動態

3859 試験では、日本人患者（3 例）における N8-GP（50 IU/kg）投与後の薬物動態特性を評価した（2 つの薬物動態セッション）。3776 試験では、日本人患者（2 例）における N8-GP（それぞれ 25 及び 75 IU/kg）投与後の薬物動態特性を評価した。全体的に、各用量及び年齢グループにおける FVIII 活性及び薬物動態ポイントは、日本人と非日本人の間で同様であった（Module 2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.5.4 BMI 別の薬物動態の比較

3776、3859 及び 4033 試験で評価可能な薬物動態プロファイルが得られた 45 例のベースラインの BMI は、27 例が正常範囲内（18.5～24.9 kg/m^2）、12 例が 25～29.9 kg/m^2、6 例が 30 kg/m^2 以上であった。個々の被験者における薬物動態プロファイルのばらつき及び BMI の高い被験者数が限られていたことを考慮すると、N8-GP の薬物動態に対する BMI の明らかな影響はみられなかった（Module 2.7.2.3.4.4）。

2.5.3.5.5 N8-GP の半減期と von Willebrand 因子レベルの関連

青年及び成人患者では von Willebrand 因子レベルが高いほど N8-GP の半減期は延長する傾向がみられたが、この傾向は小児患者では小さかった。

小児患者における半減期と von Willebrand 因子レベルの関連について、N8-GP と治験前の FVIII 製剤（pdFVIII 又は rFVIII 製剤）の間で違いはみられなかった（Module 2.7.2.3.4.5）。

2.5.3.6 薬物動態予測

定常状態における FVIII 活性の予測値を年齢グループ及び投与方法別に算出した。FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の予測値は、予防治療中の FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の実測値と一致していた（Module 2.7.2.3.6）。これらの予測値から、全体的な FVIII 活性の範囲（FVIII 活性が 1%又は 5%を超える期間の割合）を評価した。

薬物動態予測から、患者（すべての年齢グループ）が N8-GP の 3～4 日毎投与を受けた場合、投与間隔における大部分の期間（72%～95%）で FVIII 活性は 5%を超えることが示唆された（表 2.5.3-2）。12 歳以上の患者が 7 日毎投与を受けた場合、投与間隔における半分以上（57%）の期間で FVIII 活性は 5%を超え、83%の期間で FVIII 活性は 1%を超えると予測された。その他の薬物動態パラメータの予測値を含む詳細は、Module 2.7.2.1.3.6 及び Module 2.7.2.3.6 を参照のこと。

より高い FVIII 活性を維持することで得られるベネフィットについては、2.5.1.2 を参照のこと。

表 2.5.3-2　定常状態における FVIII 活性の薬物動態予測

	Children (0–11 years)		**Adults & adolescents (≥ 12 years)**		
Dose and dose interval	**60 IU/kg 3 days**	**60 IU/kg 3+4 days[a]**	**50 IU/kg 3+4 days[a]**	**50 IU/kg 4 days**	**75 IU/kg 7 days**
Percentage of dose interval above 5% FVIII activity	85	72	95	90	57
Percentage of dose interval above 1% FVIII activity	100	98	100	100	83

[a] Prediction are based on alternating dosing intervals of 3 and 4 days.

3859 及び 3885 試験における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の実測値は、2.5.4.3.4 を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　概要

- 4 つの臨床試験において、計 254 例の治療歴のある小児、青年及び成人患者における N8-GP の有効性を評価した。
- 青年及び成人患者において、N8-GP 50 IU/kg の 3～4 日毎投与及び 75 IU/kg の 7 日毎投与の予防効果が認められた。年換算の出血率（ABR）の中央値は、3～4 日毎投与では 1.18 回／人・年、7 日毎投与では 0 回／人・年であった。
- 無作為割り付けされた被験者の比較において、N8-GP 50 IU/kg の 4 日毎投与と 75 IU/kg の 7 日毎投与の ABR は同様であり、出血頻度の低い患者では 7 日毎投与への変更が可能であることが示唆された。
- N8-GP の予防効果は小児患者における約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の週 2 回投与においても認められ、ABR の中央値は 1.95 回／人・年であった。
- 年換算の自然出血率（AsBR）の中央値は、予防治療のすべての投与方法及び年齢グループで 0 回／人・年であった。
- N8-GP は小児患者における標的関節出血予防に有効であり、ベースライン時に標的関節が報告された 13 例中 10 例（77%）では、主要期間を通じて標的関節出血はみられなかった。
- N8-GP による止血効果が認められた。すべての出血に対する N8-GP の全体的な治療成功率は 83%であり、94%の出血は 1～2 回の投与で治療された。
- N8-GP による周術期の止血管理は有効であり、45 件の大手術における手術中の N8-GP の治療成功率は 96%であった。

2.5.4.2　解析方法

2.5.4.2.1　エンドポイント

N8-GP の予防治療及び出血時治療に関する有効性のエンドポイントは以下の通りであった：

- 予防治療における ABR
- 出血時治療の止血効果〔4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）を用いて止血反応を評価した〕
- 予防治療及び出血時治療における出血 1 回あたりの投与回数
- 予防治療中の FVIII 活性のトラフ値（投与前）及びピーク値（投与後）で評価した止血効果

N8-GP を用いた大手術に関する主な有効性のエンドポイントは以下の通りであった：

- 手術中の止血効果〔4 段階の止血効果の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）を用いて手術当日に治験責任医師又は執刀医が止血反応を評価した〕
- 手術中の N8-GP 使用量の平均

- 手術後期間（1～6 日目）における N8-GP 使用量の平均

すべての治験のエンドポイントの一覧は、Module 2.7.3.1.3.7 を参照のこと。

2.5.4.2.2　統計手法

3859 試験

主要パートでは、以下の 2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）を設定した：

- FVIII インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率
- 予防治療における ABR

FVIII インヒビターの発生率に関する統計手法は、3859 試験（Module 5.3.5.2, Section 9.7.5.1）を参照のこと。

ABR は、1 例あたりの出血回数について、過分散を考慮し（自由度で割ったピアソンの χ^2 統計量を利用）、予防治療期間 の対数をオフセット項として利用する Poisson 回帰モデルを用いて解析した。ABR の点推定値と 95%信頼区間を示した。

95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回った場合、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。この基準は、出血時治療における ABR のヒストリカルデータ（24.0 回／人・年）の 50%を下回り、かつ予防治療における ABR のヒストリカルデータ（6.8 回／人・年）の 25%以内である数値として事前に定めた。2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）の両方について成功する必要があった。ABR について複数の感度分析を実施した（個々の治験総括報告書を参照のこと）。

さらに、検証的セカンダリーエンドポイントとして、N8-GP の出血時治療の止血効果を設定した。4 段階の評価基準（著効、有効、やや有効、無効）を用いて治験責任医師又は執刀医が止血反応を評価した。著効又は有効と評価された場合に「成功」、やや有効又は無効と評価された場合に「失敗」とした。止血効果に関する情報が得られていない場合は「失敗」に含めた。治療成功率の片側 97.5%信頼区間の下限が 65%を上回った場合に、止血効果が示されたと結論付けた。

2 つのプライマリーエンドポイント（co-primary endpoint）及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、すべての被験者（手術試験に参加した被験者を除く）が 50 曝露日数に到達した時点で、主要パートから得られたデータに基づき結論付けることを事前に定めた（タイムフレームは、図 2.5.1-2 を参照のこと）。

延長期間パート 1 では、7 日毎投与の ABR の推定値を算出し、95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年を下回った場合、N8-GP の予防効果が示されたと結論付けた。また、7 日毎投与又は 4 日毎投与に無作為割り付けされた被験者について、ABR の比の推定値及び対応する 95%信頼区間を用いて比較した。

当初、延長期間パート 2 の目的は長期投与における安全性データを収集することであったが、有効性の統計解析に上記の主要期間及び延長期間パート 1 と同じ手法を適用した。

定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の推定値は、血漿中 FVIII 活性を対数変換した後、年齢グループを固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルによって算出した。予防治療の各投与方法について個別にモデル化した。解析後の結果は元のスケールに戻して示した。定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値に関する主な結論は、3～4 日毎投与については主要期間（最大 36 週間、来院 8 まで）、7 日毎投与については延長期間パート 1 のデータに基づく（延長期間では主要期間を支持する追加データを収集した）。

統計手法の詳細は、Module 2.7.3.1.3.7 を参照のこと。

3885 試験

小児患者を対象とした本試験のプライマリーエンドポイントは、主要期間（0～26 週間）における FVIII インヒビターの発生率であった。FVIII インヒビターの発生率に関する統計手法は、2.5.5.2.2 を参照のこと。

検証的セカンダリーエンドポイントは設定しなかった。

標的関節の評価は、以下の定義に基づいて行った：特定の関節において、6 ヵ月間で 3 回以上の出血が発現した。

治療を必要とした出血における ABR の推定値は、過分散を考慮し（自由度で割ったピアソンの χ^2 統計量を利用）、予防治療期間の対数をオフセット項として利用する Poisson 回帰モデルを用いて解析した。ABR の点推定値と両側 95%信頼区間を示した。

FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の推定値は、3859 試験と同様の方法で算出した。

統計手法の詳細は、Module 2.7.3.1.3.7 を参照のこと。

3860 試験

周術期における N8-GP の投与を検討した本試験では、すべてのエンドポイントについて、記述統計量に基づく要約及び一覧表を示した。統計解析の計画及び実施はしなかった。

4033 試験

プライマリーエンドポイントは、N8-GP 投与後 0～96 時間の FVIII 活性 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}96h}$）であった。エンドポイントの詳細は、Module 2.7.1.2.2 を参照のこと。検証的セカンダリーエンドポイントは設定しなかった。

3859、3885 及び 4033 試験の併合データ

すべての治験を通じて、出血に対する N8-GP の投与方法（用量範囲：20～75 IU/kg）及び止血効果の評価方法は同様であった（Module 2.7.3.1.3.7.2）。そのため、3859、3885 及び 4033 試験のデータを併

合した。併合データには、3859 試験の延長期間及び 3885 試験の延長期間のデータも含めた。本併合データは、出血治療に必要とした N8-GP の投与回数及び用量の解析にも用いた。

併合データの統計解析の詳細は、Module 2.7.3.1.3.8 を参照のこと。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 解析対象集団

計 270 例の治療歴のある患者が治験薬の投与を受け、うち 254 例が有効性データを収集した治験（3859、3885、3860 及び 4033 試験）の 1 つ以上に組み入れられた。これらの被験者が有効性を評価する治験対象集団を構成した。

本臨床開発プログラム全体で、N8-GP の投与を 2 年以上受けた被験者は 201 例、3 年以上受けた被験者は 192 例、4 年以上受けた被験者は 139 例、5 年以上受けた被験者は 18 例であった（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-6）。実施中の臨床試験については、cut-off date である 2017 年 8 月 15 日（3885 試験のみ cut-off date は 2017 年 7 月 18 日）前の最終来院時までに得られたデータを含めた。

これらの治験に参加した被験者の国籍は、オーストラリア、ブラジル、カナダ、クロアチア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、リトアニア、マレーシア、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国及び米国であった。人種について、大部分の被験者は白人（76%）であった。また、民族について、大部分の被験者は非ヒスパニック／非ラテン系（93%）であった。3859 及び 3885 試験には、日本人患者 17 例（成人 14 例、青年 1 例、小児 2 例）が参加した（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-7）。人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は、Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-7 を参照のこと。

被験者の 84%は、N8-GP の最初の治験に参加する前から予防治療を受けていた。これらの被験者の大部分（92%）は rFVIII 製剤を使用しており、その他の被験者は血漿由来製剤を使用していた。治験前の 12 ヵ月間で、治療を要した出血回数の中央値は、予防治療を受けていた被験者で 3.0 回（ABR の平均：5.8 回／人・年）、出血時治療を受けていた被験者で 19.5 回（ABR の平均：31.6 回／人・年）であった。治験前の治療法の種類に関わらず、176 例は治験前の過去 5 年間における手術歴を有していた。治療歴の詳細は、Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-18 を参照のこと。

ベースライン時に、青年及び成人患者 65 例（35%）、ならびに小児患者 6 例（9%）において筋骨格系の臨床的に問題となる異常所見がみられた〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.13）及び 3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.1.6）〕。これらの所見は血友病 A に起因すると考えられる。ベースライン時の標的関節に関する情報は、小児患者でのみ収集した。小児患者 68 例中 13 例（19%）において、ベースライン時に標的関節が報告された〔3885 試験（Module 5.3.5.2, Table 14.2.109）〕。

各試験の解析対象集団及び併合解析の対象集団の詳細は、Module 2.7.3.2.1.1 及び Module 2.7.3.3.1 を参照のこと。

2.5.4.3.2　N8-GP の予防治療の有効性

2.5.4.3.2.1　青年及び成人患者における年換算の出血率

3859 試験では、青年及び成人患者を対象として N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与及び 75 IU/kg の 7 日毎投与）の有効性を検討した。

いずれの投与方法についても、ABR の推定値の 95%信頼区間の上限が 8.5 回／人・年（出血時治療及び予防治療における ABR のヒストリカルデータに基づき事前に規定した基準）を下回ったことから、その予防効果が示された〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.16）及び 3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.215）〕。3～4 日毎投与の予防効果は主要パートで認められ、40%の被験者では出血が報告されず、ABR の中央値は 1.18 回／人・年であった（表 2.5.4-1）。7 日毎投与の予防効果は延長期間パート 1 で認められ、58%の被験者では出血が報告されず、ABR の中央値は 0 回／人・年であった。ABR の推定値は、3～4 日毎投与で 3.04 回／人・年（95%信頼区間[2.45; 3.77]）、7 日毎投与で 1.65 回／人・年（95%信頼区間[0.87; 3.13]）であった。

延長期間パート 1 において 4 日毎投与又は 7 日毎投与に無作為割り付けされた被験者の比較では、両投与方法の ABR は同様であることが示された（4 日毎投与に対する 7 日毎投与の ABR の比の推定値：0.99、95%信頼区間[0.33; 2.96]）〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.220）〕。これらの結果から、出血頻度の低い患者では予防効果を損なうことなく、7 日毎投与への変更が可能であることが示唆された。

その他の解析からも、主要期間及び延長期間パート 1 における N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与及び 7 日毎投与）の効果が支持された。いずれの投与方法も AsBR の中央値は 0 回／人・年であり、3～4 日毎投与の 57%及び 7 日毎投与の 76%の被験者では自然出血がみられなかった（表 2.5.4-1）。いずれの投与方法についても、2 つの延長試験を通じて ABR 及び AsBR は低かった。自然出血の予防は血友病治療における重要な目標であるため、これらの結果は臨床的意義のあるものである。

さらに、治験前（pre-trial）及び治験中（on-trial）の ABR の中央値を比較したところ、治験前に出血時治療を受けていた被験者の ABR は、N8-GP の 3～4 日毎投与で 86%、7 日毎投与で 87%低下した（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-14）。この比較はレトロスペクティブに収集した治験前データに基づくが、N8-GP の両投与方法の予防効果を支持する結果であった。

3～4 日毎投与及び 7 日毎投与の ABR の詳細は、それぞれ Module 2.7.3.3.2.1 及び Module 2.7.3.3.2.2 を参照のこと。予防治療における N8-GP への曝露及び使用量の詳細は、Module 2.7.3.3.1.3.1 を参照のこと。N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の有効性に関する概要及び詳細は、それぞれ 2.5.2.3 及び Module 2.7.3.3.6.1 を参照のこと。

表 2.5.4-1　青年及び成人患者に対する N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与又は 7 日毎投与）における ABR 及び AsBR（3859 試験）

	50 IU/kg Q3–4D Prophylaxis		
	Pivotal Part	Extension Phase Part 1 (Randomised)	Main Phase, Extension Phase Part 1 + Part 2
Number of patients	175	17	177
Mean treatment period (years)	0.82	0.459	2.85
All bleeds (spontaneous + traumatic)			
Number of patients with bleeds, N (%)	105 (60.0)	8 (47.1)	123 (69.5)
Number of bleeds	436	13	1196
Median ABR (IQR)	1.18 (0.00; 4.25)	0.00 (0.00; 2.23)	0.85 (0.00; 2.65)
Poisson estimate of ABR (95% CI)[+]	3.04 (2.45; 3.77)	1.66 (0.69; 4.04)	2.37 (1.91; 2.95)
P-value[++]	<0.001	<0.001	<0.001
Spontaneous bleeds only			
Number of patients with bleeds, N (%)	76 (43.4)	5 (29.4)	107 (60.5)
Number of bleeds	251	7	677
Median AsBR (IQR)	0.00 (0.00; 1.82)	0.00 (0.00; 2.09)	0.44 (0.00; 1.40)
Poisson estimate of AsBR (95% CI)[+]	1.75 (1.34; 2.29)	0.90 (0.23 ; 3.55)	1.34 (1.04; 1.73)

	75 IU/kg Q7D Prophylaxis	
	Extension Phase Part 1 (Randomised)	Extension Phase Part 1 + Part 2
Number of patients	38	61
Mean treatment period (years)	0.398	1.76
All bleeds (spontaneous + traumatic)		
Number of patients with bleeds, N (%)	16 (42.1)	49 (80.3)
Number of observed bleeds total	25	157
Median ABR (IQR)	0.00 (0.00; 2.36)	1.82 (0.34; 6.41)
Poisson estimate of ABR (95% CI)[+]	1.65 (0.87; 3.13)	1.46 (1.00; 2.14)
P-value[++]	<0.001	<0.001
Spontaneous bleeds only		
Number of patients with bleeds, N (%)	9 (23.7)	41 (67.2)
Number of bleeds	16	92
Median AsBR	0.00 (0.00; 0.00)	0.71 (0.00; 3.84)
Poisson estimate of AsBR (95% CI)[+]	1.06 (0.42; 2.63)	0.86 (0.49; 1.49)

ABR: annualised bleeding rate; AsBR: annualised spontaneous bleeding rate; IQR: interquartile range

[+]Analysis includes observed bleeds only and is based on a Poisson regression model allowing for over-dispersion. Log treatment duration is used as offset. For all patients, the actual treatment duration is used.

[++] P-values are from the 1-sided test of the null hypothesis that the ABR is at least 8.5 evaluated at the 2.5% level.

2.5.4.3.2.2　小児患者における年換算の出血率

3885 試験では、小児患者を対象として N8-GP（約 60 IU/kg）の週 2 回投与による予防治療の有効性を検討した。

N8-GP の予防治療は、小児患者における出血の予防及び抑制に有効であることが示された。主要期間における ABR 及び AsBR の中央値は低く（それぞれ 1.95 及び 0 回／人・年）、43%の被験者では出血が認められず、81%の被験者では自然出血がみられなかった（表 2.5.4-2）。また、延長試験を通じて ABR 及び AsBR は低かった（表 2.5.4-2）。

さらに、N8-GP の予防治療は、小児患者における標的関節出血の予防及び抑制に有効であることが示された。ベースライン時に標的関節が報告された 13 例中 10 例では、主要期間を通じて標的関節出血がみられなかった〔3885 試験延長期間（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.107）〕。さらに、治験全体の 12 ヵ月間において、標的関節出血回数の経時的な増加もみられなかった（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-62）。小児患者における標的関節出血の予防は、関節疾患の予防及び進行の遅延に繋がることから、これらの結果は臨床的意義のあるものである。

小児患者における N8-GP の予防治療の有効性は、治験前及び治験中の ABR の推定値の比較からも支持された。治験前に出血時治療を受けていた年少児（0～5 歳の年齢グループ）では、主要期間における N8-GP の予防治療により ABR の平均が 88%低下した。治験前に出血時治療を受けていた年長児（6～11 歳の年齢グループ）はいなかった。治験前に予防治療を受けていた年長児では、N8-GP の予防治療により ABR の平均が 71%低下した（これらの結論は、Module 2.7.3、表 2.7.3.3-20 に記載したデータに基づく）。この比較はレトロスペクティブに収集した治験前データに基づくが、小児患者における N8-GP の予防効果を支持する結果であった。

小児患者における ABR の詳細は、Module 2.7.3.3.2.3 を参照のこと。予防治療における N8-GP への曝露及び使用量の詳細は、Module 2.7.3.3.1.3.1 を参照のこと。N8-GP（[redacted] 実生産工程）及び N8-GP（[redacted] 実生産工程）の有効性に関する概要及び詳細は、それぞれ 2.5.2.3 及び Module 2.7.3.3.6.2 を参照のこと。

表 2.5.4-2　小児患者に対する N8-GP の予防治療（週 2 回投与）における ABR 及び AsBR（3885 試験）

	~60 IU/kg (50-75 IU/kg) Twice-Weekly Prophylaxis	
	Main phase	Main phase + Extension phase
Number of patients	68	68
Mean treatment period (years)	0.484	3.442
All bleeds (spontaneous + traumatic)		
Number of patients with bleeds, N (%)	39 (57.4)	54 (79.4)
Number of bleeds	70	282
Median ABR (IQR)	1.95 (0.00; 2.79)	0.98 (0.27; 1.44)
Poisson estimate of ABR (95% CI)[+]	2.13 (1.48; 3.06)	1.20 (0.88; 1.64)
Spontaneous bleeds only		
Number of patients with bleeds, N (%)	13 (19.1)	33 (48.5)
Number of bleeds	19	92
Median AsBR (IQR)	0.00 (0.00; 0.00)	0.00 (0.00; 0.28)
Poisson estimate of AsBR (95% CI)[+]	0.58 (0.24; 1.40)	0.39 (0.19; 0.82)

ABR; annualised bleeding rate; AsBR: annualised spontaneous bleeding rate; IQR: interquartile range
[+]Estimate of ABR based on a Poisson regression model with age group as a factor allowing over-dispersion and using treatment duration as an offset.

2.5.4.3.3　N8-GP の出血時治療の有効性

2.5.4.3.3.1　出血時治療の止血効果

N8-GP の出血時治療の止血効果は、3859 試験の主要パートで統計的に検証された。青年及び成人患者 117 例での 968 回の出血に対する N8-GP の治療成功率は 84.2%（95%信頼区間[80.0; 87.7]）であった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.92）〕。

3859、3885 及び 4033 試験のデータを併合した場合の治療成功率も同様であった。203 例での計 2,766 回の出血に対する治療成功率は 83%であった。軽度／中等度及び重度の出血に対する治療成功率は、それぞれ 88%及び 68%であった。本臨床開発プログラムにおいて、重度の出血の回数は非常に少なかった（34 回）。自然出血と外傷性出血で、治療成功率に違いはみられなかった。データの詳細は、Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-33～35 及び 39 を参照のこと。

年少児（0～5 歳の年齢グループ）、年長児（6～11 歳の年齢グループ）、青年（12～17 歳の年齢グループ）及び成人（18 歳以上の年齢グループ）患者における N8-GP の出血時治療の治療成功率は、全体的な治療成功率と同様であった（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-33）。治療成功率はすべての治療法（予防治療：85%、出血時治療：92%）及び投与方法（3～4 日毎投与：84%、7 日毎投与：82%）で同様であった〔Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-40 及び 3859 試験延長期間パート 2（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.87）〕。

治療成功率の国、人種及び民族別の解析では、明らかな傾向はみられなかった（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-36～38）。

止血効果の詳細は、Module 2.7.3.3.3 を参照のこと。出血時治療における N8-GP への曝露及び使用量の詳細は、Module 2.7.3.3.1.3.2 を参照のこと。

2.5.4.3.3.2　出血時治療における N8-GP の投与回数及び使用量

本臨床開発プログラムにおける出血の大部分は 1～2 回の投与で治療された。すべての出血のうち、94%（2,611 回）は 1～2 回の投与、6%（155 回）は 3 回以上の投与で治療された。

1～2 回の投与で治療された出血の割合は、予防治療群で 93%、出血時治療群で 97%であった。年齢、血液型、部位、人種及び国別に解析した結果、1～2 回の投与で治療された出血の割合は概ね同様であった。

すべての治験での出血時治療における N8-GP 使用量の平均は 59.4 IU/kg であった。年齢グループ別の解析では、N8-GP 使用量の平均は、18 歳未満と比較して 18 歳以上で低かった（18 歳未満の一部の出血では 2 回以上の投与が必要とされた）。データの詳細は、Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-23～30 を参照のこと。

出血時治療における投与回数の詳細は、Module 2.7.3.3.3.3 を参照のこと。

2.5.4.3.4　定常状態における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値

3859 試験の主要パートで N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた青年及び成人患者における FVIII 活性のトラフ値及びピーク値の中央値は、それぞれ約 3.0 及び 140 IU/dL であった〔3859 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.113）〕。

延長期間パート 1 で無作為割り付けされた被験者では、予測された通り、トラフ値の推定値は 4 日毎投与（3.1 IU/dL）と比較して 7 日毎投与（1.2 IU/dL）で低かった。回収率の中央値は、両投与方法ともに約 2.5 [IU/dL]/[IU/kg]であった〔3859 試験延長期間パート 1（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.272, 14.2.273, 14.2.288 and 14.2.290）〕。

3885 試験で N8-GP の予防治療〔約 60 IU/kg（50～75 IU/kg）の 3～4 日毎投与〕を受けた小児患者において、トラフ値の平均の推定値は、0～5 歳の年齢グループでは 1.2 IU/dL、6～11 歳の年齢グループでは 2.0 IU/dL であった（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-60 及び 61）。回収率の中央値は、0～5 歳の年齢グループでは約 1.8 [IU/dl]/[IU/kg]、6～11 歳の年齢グループでは約 2.2 [IU/dl]/[IU/kg]であった〔3885 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.62 and 14.2.63）〕。

全体的に、薬物動態データは有効性の結果を支持する結果であった。治験中、N8-GP の予防治療（3～4 日毎投与）を受けた小児、青年及び成人患者において、FVIII 活性は 1%超に維持された。トラフ値は 3～4 日毎投与と比較して 7 日毎投与で低かったものの、7 日毎投与の被験者においても ABR は低か

った。この結果は、7 日毎投与の被験者において、投与間隔における 57%の期間で FVIII 活性が 5%を超え、83%の期間で FVIII 活性が 1%を超えるという薬物動態の予測からも説明される（2.5.3.6）。

定常状態における FVIII のトラフ値及びピーク値の詳細は、Module 2.7.3.3.4 を参照のこと。

N8-GP 単回投与後の薬物動態は、2.5.3.4 及び 2.5.3.5 を参照のこと。

2.5.4.3.5　周術期の止血管理における N8-GP の有効性

3860 試験では、周術期の止血管理における N8-GP の有効性を検討した。Cut-off date までに、33 例で計 45 件の大手術が実施された〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Table 14.2.1）〕。

45 件中 41 件は整形外科手術であり、このうち 9 件が関節鏡下手術、15 件が関節置換術、17 件がその他の整形外科手術であった（表 2.5.4-3）。また、32 例で実施された 42 件は待機手術であり、2 例で実施された 3 件は緊急手術であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, Listing 16.2.2）〕。

大手術における手術中の N8-GP の治療成功率は 96%であり、止血効果は 22 件で「著効」、21 件で「有効」と評価された。止血効果について、手術の種類による明らかな傾向はみられなかった（表 2.5.4-3）。2 件（4.4%）の大手術では「やや有効（定義：同種の手順に対して期待通りではないが、治療法を変更することなく止血反応を維持できる）」と評価された。「無効」と評価された大手術はなかった。データの詳細は、Module 2.7.3、表 2.7.3.3-28 を参照のこと。

表 2.5.4-3　大手術における N8-GP の止血効果 – 最大の解析対象集団

Surgery Catergorization	Excellent N (%)	Good N (%)	Moderate N (%)	None N (%)	Total N (%)
Orthopaedic surgeries	19 (42.2)	20 (44.4)	2 (4.4)	0	41 (91.1)
Joint replacement	7 (15.6)	7 (15.6)	1 (2.2)	0	15 (33.3)
Arthroscopic interventions	3 (6.7)	6 (13.3)	0	0	9 (20.0)
Other orthopedic interventions	9 (20.0)	7 (15.6)	1 (2.2)	0	17 (37.8)
Non-orthopedic surgeries	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0	4 (8.9)
Total	22 (48.9)	21 (46.7)	2 (4.4)	0	45 (100.0)

Patients may undergo more than one surgery.
N: number of surgeries, %: percentage of surgeries.
During surgery is the time from knife to skin until last stitch.
Three patients withdrew, having their surgical procedure cancelled or postponed, two of whom, re-entered the trial and completed surgery.
nn7088-3860/ctr_i2_20171201_er - 01DEC2017 - t_1420_surg_cat/142019009050_surg_cat.txt

手術当日の N8-GP の投与回数は 1～3 回（手術前、手術中及び手術後を含む）であり、45 件中 43 件の大手術における投与回数は 1～2 回であった。すべての被験者に対して N8-GP の手術前投与が 1 回行われた。手術中の N8-GP の追加投与を必要とした被験者は 1 例のみであった。当該被験者は、股関節全置換術中に N8-GP（20.7 IU/kg）の投与を 1 回受けた（止血効果の評価は「やや有効」）。29 件の大

手術では、N8-GP の手術後投与が 1 回行われた。これらの結果は、N8-GP により手術中の止血反応が得られることを支持するものであった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, EOT Tables 14.2.3 and 14.2.4）〕。

手術の詳細は、Module 2.7.3.3.5 を参照のこと。各手術の詳細な記述及び臨床的記述は、3860 試験（Module 5.3.5.2, Appendix 16.2.6, 16.2.6.2 and 16.2.6.14）を参照のこと。

2.5.4.3.6　日本人患者における N8-GP の有効性

3859 及び 3885 試験において、計 17 例の日本人患者が N8-GP の投与を受けた。年齢グループの内訳は、成人患者（18 歳以上の年齢グループ）が 14 例、青年患者（12～17 歳の年齢グループ）が 1 例、小児患者（6～11 歳の年齢グループ）が 2 例であった〔Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-7（ただし、4033 試験に日本人患者は含まれていない）〕。17 例中 15 例が予防治療を受け（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-10）、2 例（3859 試験の成人患者）が出血時治療を受けた。

N8-GP の予防治療（50 IU/kg の 3～4 日毎投与）を受けた日本人成人患者 12 例における ABR の中央値は、2.04 回／人・年（四分位範囲[0.35; 10.74]）であった。また、75 IU/kg の 7 日毎投与を受けた日本人成人患者 1 例における ABR は 0 回／人・年、50 IU/kg の 3～4 日毎投与を受けた日本人青年患者 1 例における ABR は 9.61 回／人・年であった。N8-GP の予防治療（約 60 IU/kg の週 2 回投与）を受けた日本人小児患者 2 例における ABR は、2.02 及び 5.86 回／人・年であった（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-49）。

日本人患者 16 例で発現した計 521 回の出血に対する N8-GP の治療成功率は 91%であった。これらの出血の大部分（95%）は 1～2 回の投与、その他（5%）は 3 回以上の投与で治療された（Module 2.7.3、付録 1、表 2.7.3.6.1-37 及び 27）。

全体的に、N8-GP の予防治療及び出血時治療の有効性について、日本人と全集団の間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　概要

- 本申請の cut-off date までに、計 270 例の治療歴のある患者（青年及び成人患者 202 例、ならびに小児患者 68 例）が N8-GP の投与を受け、総曝露日数は 79,446 日（882 人・年に相当）であった。一部の被験者（34 例）は、45 件の大手術において追加で N8-GP の投与を受けた（6.4 人・年）。本臨床開発プログラム全体で、N8-GP の投与を 2 年以上受けた被験者は 201 例、3 年以上受けた被験者は 192 例、4 年以上受けた被験者は 139 例、5 年以上受けた被験者は 18 例であった。
- 本臨床開発プログラムを通じて N8-GP の忍容性は良好であり、予期されない安全性上の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルは、他の FVIII 製剤での報告と同様であった。
- 1 例の死亡が報告された。当該被験者は[redacted]歳であり、「遠隔転移を伴う膵癌」により死亡した。本事象は、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP 投与との因果関係は「なし」と判定された。
- 計 72 件の重篤な有害事象が報告され、このうち 5 件が大手術に関連するものであった。大部分の重篤な有害事象はそれぞれ 1 件のみの報告であり、様々な器官別大分類の事象であった。6 件の重篤な有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定され、このうち 2 件は大手術に関連して報告された。その他の重篤な有害事象は、N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。
- FVIII 製剤の既知のクラス効果に基づくと、他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP による FVIII インヒビター発生及びアレルギー反応のリスクの増加は示唆されなかった
- 軽度及び中等度の投与部位反応が数件報告された。投与部位反応は、FVIII 製剤の注射に伴う既知の事象である。
- N8-GP 投与後の PEG の潜在的な臨床上の影響を評価した（腎臓、肝臓、神経及び精神に関する所見を含む）結果、安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.2　解析方法

2.5.5.2.1　安全性解析対象集団及びデータの併合

安全性の評価は、治療歴のある患者を対象としたすべての実施中及び完了した臨床試験（3776、3859、3860、4033 及び 3885 試験）のデータに基づく。実施中の臨床試験については、cut-off date である 2017 年 7 月 18 日（3885 試験）及び 2017 年 8 月 15 日（3859 及び 3860 試験）前の最終来院時までに得られたデータを含めた。安全性解析対象集団には、N8-GP の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれる。また、治療歴のない患者を対象とした実施中の試験（3908 試験）において、cut-off date（2017 年 8 月 15 日）までに得られた安全性調査データベース（死亡例、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象）のデータを含めた。

臨床試験では、N8-GP の安全性プロファイルについて、年齢グループ及び投与方法による明らかな違いはみられなかった。そのため、治療歴のある患者を対象とした実施中及び完了した臨床試験の安全性データを併合した〔ただし、3860 試験（手術試験）を除く〕。予測された通り、手術中は予防治療及び出血時治療とは異なる有害事象の傾向（種類及び件数）がみられたため、手術中の安全性は別途提示し、併合データには含めなかった（FVIII インヒビター発生率の算出を除く）（2.5.5.2.2）。併合データ及び有害事象の定義の詳細は、Module 2.7.4.1.2.2 及び Module 2.7.4.2.1.1 を参照のこと。

N8-GP（[redacted]実生産工程）及び N8-GP（[redacted]実生産工程）の反復投与についての安全性は、3859 及び 3885 試験の併合データに基づき評価した（2.5.2.3）。

2.5.5.2.2　統計手法

安全性データは、主に記述統計量を用いて提示した。インヒビター発生率の推定値を算出し、二項分布による精密計算に基づき、片側 97.5%信頼区間の上限を算出した。分母には N8-GP の投与を 50 回曝露日数以上受けた被験者、ならびに曝露日数に関わらずインヒビターが発現した被験者を含めた。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　全体的な有害事象プロファイル

3776、3859、4033 及び 3885 試験の併合データ

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（3776、3859、4033 及び 3885 試験）

	Total N(%) E[R]
Number of patients	270
Patient years of exposure	882.13
Exposure days	79446
All adverse events	239(88.5) 2307[2.62]
Serious adverse events	47(17.4) 67[0.08]
Non serious adverse events	237(87.8) 2240[2.54]
Severity	
Mild	221(81.9) 1814[2.06]
Moderate	154(57.0) 426[0.48]
Severe	42(15.6) 66[0.07]
Missing	1(0.4) 1[0.00]
Relationship	
Probably or possibly	40(14.8) 84[0.10]
Unlikely	237(87.8) 2215[2.51]
Missing	4(1.5) 8[0.01]
Adverse events	
Leading to withdrawal	7(2.6) 7[0.01]

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/patient years of exposure)
An exposure day is a day when the patient received at least one dose of N8-GP.

nn7088/nn7088-filing/sum_20171208_er
09DEC2017:10:49:07 - t_teae_ov.sas/t_274200100_teae_ov_trtag1.txt

全体的に、報告された有害事象は治験対象集団における典型的な事象と考えられ、安全性上の懸念は認められなかった。最も高頻度で報告された有害事象は、ウイルス性上気道感染、上気道感染、頭痛、関節痛、咳嗽、下痢及びインフルエンザであった〔Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-17（治療法別）及び表 39（年齢別）〕。N8-GP の安全性プロファイルについて、成人患者と小児患者で違いはみられなかった。

40 例（15%）で報告された計 84 件の有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（単位時間あたりの発現件数は、0.10 件／人・年）〔Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-18（治療法別）及び表 40（年齢別）〕。このうち最も高頻度で報告された有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、発疹及び関節痛であった。6 例（2.2%）を超えて報告された事象はなかった。

手術（3860 試験）

全体的に、報告された有害事象は大手術を受けた血友病 A 患者における典型的な事象と考えられ、安全性上の懸念は認められなかった。

37 件（77%）の手術において計 118 件の有害事象が報告された。これらの有害事象の大部分は、基本語別で 1～2 件のみの報告であった〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Table 12-2）〕。最も高頻度で報告された有害事象は便秘及び悪心であり、いずれも全身麻酔による副作用であった。5 件（10%）の手術で報告された計 19 件の有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された〔3860 試験（Module 5.3.5.2, Table 12-3）〕。

手術中の死亡の報告はなかった。5 件の重篤な有害事象が報告された（2.5.5.3.2.2）。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。FVIII インヒビター発生及び血栓塞栓性事象の報告はなかった。また、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」と判定されたアレルギー反応はなかった。

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1　死亡

N8-GP の臨床試験では、1 例の死亡が報告された：

- 3859 試験の 1 例（被験者番号[redacted]、[redacted]歳）において、遠隔転移を伴う膵癌による死亡が報告された。本事象は N8-GP の 88 曝露日後に報告され、被験者はその約 8 ヵ月後に死亡した。治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。詳細は、Module 2.7.4.2.1.3 を参照のこと。

2.5.5.3.2.2　その他の重篤な有害事象

3776、3859、4033 及び 3885 試験の併合データ

47 例（17%）で計 67 件の重篤な有害事象が報告された（単位時間あたりの発現件数は、0.08 件／人・年）〔Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-19（治療法別）及び表 41（年齢別）〕。大部分の重篤な有害事象はそれぞれ 1 件のみの報告であり、様々な器官別大分類の事象であった。重篤な有害事象は 2～363 曝露日後の発現であり、曝露期間と発現頻度に相関はみられなかった。4 件の重篤な有害事象〔FVIII インヒビター（2.5.5.3.3.2）、過敏症（2.5.5.3.3.3）、出血及び椎間板炎〕は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。その他の重篤な有害事象は N8-GP との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4.2.1.4）。大部分の被験者は本申請の cut-off date までに回復したが、1 件の転帰は「死亡」（2.5.5.3.2.1）、11 件の転帰は「未回復」であった。

手術（3860 試験）

4 件（8.3%）の手術において、計 5 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 件（出血及び虚血：同一の手術における報告）は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「可能性あり」と判定された。その他の 3 件（抜歯、運動性低下及び急性膵炎）は、N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。被験者は、これらの重篤な有害事象から回復した（後遺症あり／なし）（Module 2.7.4.2.1.4）。

2.5.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1　治験中止に至った有害事象

3859 試験の 5 例〔日本人患者 1 例を含む（2.5.5.3.4）〕及び 3885 試験の 2 例は、有害事象により治験を中止した。7 件の治験中止に至った有害事象のうち、6 件は重篤な有害事象であった。このうち 3885 試験で報告された 1 件（出血）は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」と判定された。その他の 6 件は、N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。

また、以下の 2 例は安全性に関する中止・脱落基準に合致したため、治験を中止した：

- 3859 試験の 1 例は「中央検査機関による再検査で確認された FVIII インヒビター（5 BU 超）」に合致したため、治験を中止した〔有害事象：第 VIII 因子抑制（2.5.5.3.3.2）〕。
- 3885 試験の 1 例は「治験薬に関連するアレルギー／アナフィラキシー反応」に合致したため、治験を中止した〔有害事象：過敏症（2.5.5.3.3.3）〕。

治験中止に至った有害事象の詳細は、Module 2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

2.5.5.3.3.2　FVIII インヒビター

血友病 A 治療における最も重大な合併症は FVIII インヒビター発生であり、FVIII 製剤のクラス効果の 1 つである。多くの場合、FVIII インヒビターは小児期早期又は曝露日数が比較的少ないうちに発生する（2.5.1.2）。その他の背景情報の詳細は、Module 2.7.4.1.2.4.3 を参照のこと。

すべての N8-GP の臨床試験において、被験者は FVIII インヒビターの検査を受けた。FVIII インヒビターの検出には、Bethesda 法の Nijmegen 変法を用いた[46]。FVIII インヒビター発生の定義は、初回の検査結果が 0.6 ベセスダ単位（BU）以上であり、その後 2 週間以内に採取した 2 回目の検体で確定されたこととした。検査方法の詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 3.2.1）を参照のこと。

治療歴のある患者において、以下 1 件の FVIII インヒビター発生（0.6 BU 以上）が報告された：

- 3859 試験の 1 例（被験者番号[redacted]、[redacted]歳）において、FVIII インヒビター発生が 1 件報告された。93 曝露日後に FVIII インヒビター陽性（1.3 BU）となり、その 14 日後に実施された 2 回目の検査結果（1.9 BU）で確定された。これは、治験実施計画書で規定した FVIII インヒビター発生の基準に合致した（上記参照）。FVIII インヒビターの力価が低く、臨床的な影響も認められなかったことから、治験責任医師及びノボ ノルディスク社は当該被験者の治験を継続可能と判断した。約 2.5 ヵ月後に FVIII インヒビターの力価が 13.5 BU に増大したため、当該被験者は治験を中止した。治験期間を通じて、当該被験者の予防治療に対する臨床反応は良好であった。
  その後の担当医師との連絡により、以下の情報が得られた：治験中止後、当該被験者の出血に対する治療には rFVIIa 製剤が使用された。治験中止から約 5 ヵ月後に FVIII インヒビターは消滅し、治

験前の FVIII 製剤による治療が再開された。当該被験者の治験中止後、本申請の cut-off date まで（約 3.5 年間）に、FVIII インヒビターの再発は認められていない。
当該被験者の背景情報の詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 5.1.2）を参照のこと。

その他の治療歴のある患者において、FVIII インヒビター発生は認められていない。N8-GP の臨床試験で実施した FVIII インヒビター検査の詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 5.1.2）を参照のこと。

治療歴のある患者において FVIII インヒビター発生が 1 件報告されたことで、FVII インヒビター発生率の推定値は 0.4%、片側 97.5%信頼区間の上限は 2.3%となった（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-82、2.5.5.2.2 に記載した定義に基づく被験者数：235）。

治療歴のない患者を対象とした 3908 試験（実施中）では、32 例中 4 例で FVIII インヒビター発生が報告され（高力価 1 例及び低力価 3 例）、このうち低力価の 1 例は同意撤回により治験を中止した。さらに、1 例では治験実施施設における 1 回の FVIII インヒビター検査が陽性であったが、直後に実施された中央検査機関における検査結果は陰性であった。治療歴のない患者における結果の詳細は、Module 2.7.4.5.2 を参照のこと。

FVIII インヒビター発生は副作用と考えられる（2.5.5.4）。これまでに得られているデータからは、他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP による FVIII インヒビター発生のリスクの増加は示唆されなかった（2.5.1.2）。

2.5.5.3.3.3　アレルギー反応

アレルギー反応は、血液凝固因子製剤のクラス効果の 1 つである。注射後のアナフィラキシー反応は極めて稀であるが、血友病治療において、軽度のアレルギー反応は血栓塞栓性事象及びインヒビター以外で最も一般的な有害事象である[47,48]。

本臨床開発プログラムにおいて、アレルギー反応の発現は特に注視した。数件のアレルギー反応が報告されたが、大部分の事象は非重篤かつ軽度であり、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。

以下 1 件の重篤な有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」と判定された：

- 3885 試験の 1 例（被験者番号[redacted]、[redacted]歳）において過敏症が発現し、重篤な有害事象として報告された。当該被験者は、中止・脱落基準「治験薬に関連するアレルギー／アナフィラキシー反応」に合致したため、治験を中止した。N8-GP の初回投与後に軽度の I 型アレルギー反応が発現し、4 回目の投与後に重度のアレルギー反応が発現した。いずれの事象も治療を必要とせず、臨床症状は 2 時間後に消失した。低力価の抗 PEG 抗体（ベースライン時に報告され、経時的に力価が低下した）を除き、N8-GP 及び HCP に対する IgM、IgG 又は IgE 抗体は検出されなかった。また、PEG に対す

る IgE 抗体も検出されなかった。その後、他の非 PEG 化 rFVIII 製剤へ切り替えられたが、同様の有害反応が認められたため、PEG が原因ではないことが示唆された（Module 2.7.4.2.1.6.2）。当該被験者における抗体測定に関する詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 5.2）を参照のこと。

その他に 1 件の重篤な有害事象（循環虚脱）が報告されたが、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。

7 例で報告された 13 件の有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。上記の重篤な有害事象である過敏症を除き、これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した。アレルギー反応に関する詳細は、Module 2.7.4.2.1.6.2 を参照のこと。

ノボ ノルディスク社は、大部分のアレルギー反応について、他の病因により説明される、もしくは時期的な関連性は認められないと評価した。N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象はわずかであった。副作用と考えられたアレルギー反応の要約を表 2.5.5-2 に示す（詳細は、2.5.5.4 を参照のこと）。

既存の FVIII 製剤で報告されているアレルギー反応の発現頻度は、N8-GP の臨床試験における発現頻度と比べて低い[47,48]（Module 2.7.4.1.2.4.4）。この発現頻度の違いは、製造販売後と臨床試験における有害事象の報告形式の違いに起因している。また、N8-GP の臨床試験におけるアレルギー反応の特定には、保守的なアプローチを用いた。アレルギー反応と N8-GP との因果関係及び時期的な関連性は確立されていないが、アレルギー反応の有害事象（特定の基本語）を副作用一覧表（表 2.5.5-2）に含めた。他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP によるアレルギー反応のリスクの増加は示唆されなかった。

2.5.5.3.3.4　血栓塞栓性事象

N8-GP のような高純度の FVIII 製剤では、血栓塞栓性合併症のリスクは低いと考えられている。本臨床開発プログラムでは、確定診断された血栓塞栓性事象の報告はなかった。以下 1 件の血栓塞栓性事象の疑いが報告された：

- 3859 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]歳）において、頭部 MRI 実施後に微小脳梗塞の疑い（基本語「脳梗塞」に分類）が認められ、重篤な有害事象として報告された。しかしながら、確定診断はされず、治験責任医師及びノボ ノルディスク社により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。詳細は、Module 2.7.4.2.1.6.3 を参照のこと。

2.5.5.3.3.5　投薬過誤

6 例で計 6 件の投薬過誤が認められ、過量投与（小児患者における最大 114 IU/kg の投与）を含む誤用量投与及びその他の投薬過誤に関する事象が含まれた。これらの事象はすべて軽度であり、被験者の安全性及び治療アウトカムに対する影響はないと判断された。詳細は、Module 2.7.4.2.1.6.4 を参照のこと。

2.5.5.3.3.6　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によって治験薬が病原体感染の原因となる場合、当該治験薬の使用は安全ではなく、重大な事態を引き起こす可能性がある。N8-GP によるウイルス及びその他の血行感染因子の感染リスクは、実質的に排除されている。N8-GP の原薬は、特性が十分に解明されており、既知の感染因子のない哺乳類の CHO 細胞株内で、細胞培養培地において血清又は他の動物由来成分を使用せずに産生される。N8-GP の臨床試験において、治験薬による病原体感染の疑いがある事象は認められなかった（Module 2.7.4.2.1.6.5）。

2.5.5.3.3.7　注射部位反応

注射部位反応は、FVIII 製剤の注射における既知の事象である。7 例で計 7 件（注入部位反応、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位発疹、血管穿刺部位血腫、血管穿刺部位疼痛及び注射部位腫脹）の注射部位反応が報告された。これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した（Module 2.7.4.2.1.6.6）。注射部位反応は副作用と考えられる（2.5.5.4）。

2.5.5.3.3.8　薬剤性肝障害

1970 年代から 1980 年代初期にかけて、多くの血友病 A 患者が血漿由来製剤、クリオ製剤又は新鮮凍結血漿製剤の投与を介して C 型肝炎に感染した。本臨床開発プログラムでは、120 例（44%）がベースライン時に C 型肝炎に感染していた。また、6 例（2%）がベースライン時に B 型肝炎に感染していた（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-55）。

34 例（13%）で計 74 件の薬剤性肝障害に関する有害事象が報告された（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-29 及び表 69）。34 例中 22 例は C 型肝炎及び／又は B 型肝炎陽性であり、それが原因と考えられた。このうち 2 件（肝肥大及び血中アルカリホスファターゼ増加）は小児患者で報告されたが、いずれの事象も転帰は回復であり、安全性上の懸念は生じなかった。

74 件中 58 件は、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。また、大部分の有害事象は非重篤、かつ軽度又は中等度であった。

3 件（胃静脈瘤、胃静脈瘤出血及び肝細胞癌）は重篤な有害事象として報告された。これらはすべて C 型肝炎陽性の成人患者で報告され、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定され

た（Module 2.7.4.2.1.6.7）。20 件の有害事象は治験責任医師により N8-GP との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたが、これらはすべて非重篤、かつ軽度又は中等度であり、大部分の転帰は「回復」であった。肝酵素に関する評価の概要は、2.5.5.6 を参照のこと。

結論として、これまでに得られているデータからは、N8-GP の長期曝露による血友病患者の肝機能に対する悪影響は示唆されていない。N8-GP の投与に関連する肝障害に関する有害事象の全体的なリスクは、非常に低いと考えられる。

2.5.5.3.3.9　腎障害

4 例（1.5%）で計 6 件の腎障害に関する有害事象が報告された。3 例で 5 件の血中クレアチニン増加が報告されたが、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された。また、これらの事象はすべて非重篤、かつ軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。

重篤な有害事象として、以下 1 件の尿細管間質性腎炎が報告された：

- 3859 試験の 1 例（被験者番号[redacted]、[redacted]歳）は 110 曝露日後に尿細管間質性腎炎と診断され、重篤な有害事象として報告された。当該被験者の関連する既往歴には、慢性 C 型肝炎、肝細胞癌手術及び糖尿病が含まれた。N8-GP の 109 曝露日後に、治験責任医師により尿路感染によるグラム陰性桿菌敗血症と診断された。敗血症に関連する徴候として、腎障害により引き起こされる播種性血管内凝固が発現した。治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「軽快」であった。詳細は、Module 2.7.4.2.1.6.8 を参照のこと。

結論として、これまでに得られているデータからは、N8-GP の長期曝露による血友病患者の腎機能に対する悪影響は示唆されていない。N8-GP の投与に関連する腎障害に関する有害事象の全体的なリスクは、非常に低いと考えられる。

2.5.5.3.4　日本人患者における N8-GP の安全性

本申請の cut-off date までに、計 19 例の日本人患者が N8-GP の投与を受け、曝露量の平均は 2.18 人・年、曝露日数の中央値は 141 日（範囲：1～459 日）であった（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-13 及び表 77）。

日本人患者の総曝露量 41 人・年において、19 例中 15 例で計 210 件の有害事象が報告された（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-56）。5 例で報告された計 12 件の有害事象は重篤な有害事象であった（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-57）。N8-GP との因果関係が「可能性あり」と判定された 1 件の椎間板炎（3859 試験の被験者番号[redacted]）を除き、すべての重篤な有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-74）。

5 例で報告された計 7 件の有害事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係が「可能性あり」と判定されたが、その他の 203 件の有害事象は、N8-GP との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-73）。N8-GP との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象について、上記の椎間板炎（重篤かつ重度）を除き、重症度はすべて軽度であった。すべての被験者が回復した。

3859 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）は、重篤な有害事象（肝細胞癌）により治験を中止した。本事象は、治験責任医師により N8-GP との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、付録 1、表 2.7.4.7.1-75）。

全体的に、日本人と全集団の間で安全性プロファイルに違いはみられなかった。

2.5.5.4 副作用

累積データに基づき、ノボ ノルディスク社はすべての有害事象について N8-GP との因果関係を評価した。本評価は医学的判断に基づいて行った〔Module 2.7.4、付録 3〕。本評価に基づき、治療歴のある患者に対して N8-GP を投与したときに予期される副作用を表 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

MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	発現頻度（%）	発現頻度分類
皮膚および皮下組織障害	発疹	14/270 (5.2%)	一般的
皮膚および皮下組織障害	紅斑	5/270 (1.9%)	一般的
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	4/270 (1.5%)	一般的
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [a]	7/270 (2.6%)	一般的
免疫系障害	過敏症	2/270 (0.7%)	一般的でない
血液およびリンパ系障害	第ＶＩＩＩ因子抑制 [b]	1/235[c] (0.4%)	一般的でない

a：注射 部位反応には以下の基本語が含まれる：注入部位反応、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位発疹、血管穿刺部位血腫、血管穿刺部位疼痛及び注射部位膨張。

b：FVIII インヒビターが発生した被験者の定義は、最初の検査結果が 0.6 BU 以上であり、2 週間以内に採取した 2 回目の検体で確定された被験者である（2.5.5.3.3.2）。

c：分母の被験者数は、N8-GP の曝露日数が 50 日以上である被験者及び曝露日数に関わらず FVIII インヒビターが発生した被験者の合計である（2.5.5.2.2）。

2.5.5.5 その他の安全性に関する所見

N8-GP の臨床試験において、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び凝固関連パラメータについて、N8-GP の投与に関連する臨床的に問題となる変化はみられなかった〔活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の低下を除く〕。さらに、バイタルサイン、身体所見及び心電図について、安全性上の懸念は認められなかった。

抗体の解析には、FVIII インヒビター（2.5.5.3.3.2）、抗 N8-GP 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 CHO HCP 抗体の検査を含めた。

抗 N8-GP 抗体は 6 例で検出され、このうち 2 例は N8-GP 投与開始前に陽性であった。3 例では一過性であったが、1 例〔FVIII インヒビターが発生した被験者（2.5.5.3.3.2）と同一〕では持続性であった。抗 PEG 抗体は 43 例で検出され、このうち 32 例は N8-GP 投与開始前に陽性であった。N8-GP 投与後に抗 PEG 抗体が発生した 11 例は、すべて一過性であった。N8-GP 投与開始前から抗 PEG 抗体を有していた 32 例中 20 例では、N8-GP 投与後に測定可能な抗 PEG 抗体は検出されなかった。抗 CHO HCP 抗体は 11 例で検出され、このうち 2 例は N8-GP 投与開始前に陽性であった。N8-GP 投与後に 9 例で低力価の抗 CHO HCP 抗体が発生し、このうち 3 例では持続性であった。全体的に、一過性の抗 N8-GP 抗体の発生及び一時的な FVIII 活性増加量の低下が報告された 1 例を除き、抗 N8-GP 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 CHO HCP 抗体の発生について、関連する有害事象及び FVIII 活性増加量の低下との相関はみられなかった。当該被験者は、N8-GP の投与を変更することなく、治験期間を通じて治療に対する臨床反応は良好であった。詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3, Section 5.1.2 to 5.1.5）を参照のこと。

N8-GP の安全性プロファイルについて、成人患者と小児患者の間、ならびに人種間で違いはみられなかった。すべての被験者が重症型血友病 A の男性患者であるため、性別及び血友病の重症度別の安全性の解析は実施しなかった。また、すべての N8-GP の臨床試験において対照群との並行群間比較は実施しておらず、有害事象の発現件数について、異なる内因性及び外因性要因〔ヒト免疫不全ウィルス（HIV）、C 型肝炎及び B 型肝炎の状態、併用薬剤及び薬物相互作用等〕を有する被験者集団間で、意味のある比較及び解析を行うことはできなかった。

FVIII 製剤に特異的な薬物動態相互作用は認められておらず、予測もされていないことから、薬物相互作用試験は実施しなかった。また、N8-GP は CYP450 による代謝を受けず、アルブミン又は α1-酸性糖タンパク質等の血漿タンパク質に結合しないものと考えられる（Module 2.4.3.5）。これまでに、N8-GP 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、N8-GP の投与による自動車運転及び機械操作の能力低下、ならびに精神機能の低下は示唆されていない。

N8-GP の製造販売後の使用経験はない。

2.5.5.6 PEG に関する安全性評価

背景情報

PEG 化は、薬剤の循環半減期の延長に広く用いられている、確立された技法である[49]。多くの PEG 化製剤が既承認又は開発中であり、PEG の非臨床プロファイルは特性が十分に明らかにされている[49,50,51,52,53,54,55,56,57,58]。他の PEG 化タンパクを用いた長期非臨床試験の公表データでは、マクロファージ内、ならびに腎臓、肝臓及び脈絡叢といった排出器官の細胞内における空胞化が認められている[56]。

PEG に関連した空胞化による細胞反応（炎症、変性又は壊死等）は認められておらず、動物における毒性又は *in vivo* での機能変化も生じなかった。公表文献では、臨床用量の PEG は不活性であり、機能的変化及び毒性に関連する変化はないと結論付けられた[50,51,52,53,54,55]。

N8-GP の 40 kDa PEG の曝露により生じる可能性がある安全性シグナルは、N8-GP の安全性評価において特に注視し、非臨床試験及び臨床試験の両方で検討した。理論上、PEG との関連が疑われる、腎臓、肝臓及び脈絡叢の機能に関する有害所見を特定することに留意した。

非臨床データ

N8-GP の非臨床安全性評価では、最長 52 週間の長期投与試験を実施し、頑健な非臨床安全性の評価が可能であった。長期毒性試験では交叉反応を有する中和抗体の発生が認められることから、通常、ヒト血液凝固因子製剤の標準的な非臨床開発プログラムには組み入れられない。N8-GP の開発プログラムでは、N8-GP の長期毒性を評価可能にするため、Rowett ヌードラットを導入して免疫系を回避した。

N8-GP の長期毒性試験において、PEG との関連が疑われる安全性上の懸念は認められなかった。ラット及びカニクイザルに N8-GP を投与した毒性試験において、投与に関連する細胞の空胞化はみられなかった。PEG が脳で認められるか評価するため、高感度な免疫組織染色手法を用いて脳組織（脈絡叢を含む）を検討した。ラットに N8-GP を 52 週間反復投与（最大 1,200 IU/kg を 4 日に 1 回投与）したが、脳組織又は脈絡叢のいずれからも N8-GP の PEG は検出されなかった。

N8-GP の PEG 部分は広範囲に分布し、経時的に血漿中及び組織中から消失し、その後、尿及び糞中に排泄されることが示された。基本的な薬物動態の原理に準じて、PEG 部分はすべての組織で定常状態に達することがデータから確認された。52 週間の長期毒性試験では、すべての組織で PEG は定常状態値に達したが、有害所見は認められなかった。

ラットでの定常状態の血漿中 PEG 濃度は、小児及び成人患者での予防治療による定常状態の血漿中 PEG 濃度と比較して、2～3 倍高いと推測された。N8-GP の投与により患者へ曝露される PEG の用量（2.5～3.0 µg/kg/週）は、他の PEG 化製剤と比較して低用量である（表 2.5.5-3）。

非臨床試験の詳細は、Module 2.4.5 及び Module 2.4.6 を参照のこと。

臨床データ

ノボ ノルディスク社は、N8-GP の長期投与後（すなわち、PEG の定常状態到達後）の PEG による臨床的影響について検討するため、本臨床開発プログラムから得られたすべての安全性データを評価し、特に腎臓、肝臓、神経系及び精神に関連する所見を注視した。臨床試験で N8-GP の投与を受けた被験者において、PEG に関連する安全性上の懸念は認められなかった。N8-GP の投与を受けた被験者（計 270 例）の曝露期間は、192 例（63 例の小児患者を含む）で 3 年以上、139 例（15 例の小児患者を含む）

で 4 年以上、18 例（小児患者を含まない）で 5 年以上であった（表 2.5.1-3）。これらの評価は、臨床試験における通常の安全性評価で得られるデータに基づいて行った（評価の詳細は下記参照）。

神経系障害及び精神障害に関する評価

臨床試験では身体所見の一部として神経学的評価を実施し、中枢及び末梢神経系の一般的評価、筋骨格系の機能評価、ならびに全身の外観を含めた。これらの評価は、治験実施機関の手順に従って実施した。臨床試験を通じて有害事象を収集し、身体所見に関する臨床的に問題となる変化について記録した。器官別大分類「神経系障害」及び「精神障害」に分類された有害事象を慎重に評価した結果、安全性上の懸念は認められなかった。詳細は、Module 2.7.4.2.1.8 を参照のこと。

以上のように、神経障害及び精神障害に関連する副作用は示唆されず、N8-GP の PEG 部分に起因する所見はなかった。

腎機能に関する評価

3859 及び 3885 試験では、腎機能パラメータとして血清クレアチニンの測定を定期的に行った。いずれの年齢グループにおいても、N8-GP の投与期間中（最長 48 ヵ月）に血清クレアチニンが異常値へ変動する傾向は認められなかった。また、腎障害に関連する有害事象の評価において、安全性上の懸念は認められなかった（2.5.5.3.3.9）。

結論として、N8-GP の投与期間中に安全性上の懸念は認められておらず、これまでに得られているデータからは、いずれの年齢グループにおいても、N8-GP の長期曝露による血友病患者の腎機能に対する悪影響は示唆されていない。そのため、N8-GP の投与に関連する腎障害に関する有害事象の全体的なリスクは、非常に低いと考えられる。

肝機能に関する評価

肝障害に関連する有害事象を発現したすべての被験者のデータについて、詳細な医学的評価を行った。その結果、安全性上の懸念は認められなかった（2.5.5.3.3.8）。

3859 及び 3885 試験では、主要な肝機能パラメータとして、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の測定を定期的に行った。これらの肝機能パラメータについて、いずれの年齢グループにおいても、試験期間を通じてベースラインからの系統的な変化及び異常傾向はみられず、N8-GP の曝露との経時的な関連も示唆されなかった。試験期間中に肝機能パラメータが正常範囲を超えた成人患者は、概してベースライン時に C 型肝炎陽性であり、異常値が認められた（3859 試験の 161 例中 109 例）。C 型肝炎陰性の被験者における肝酵素上昇の所見はすべて一過性であり（大部分は 1 時点のみでの観察）、異常値の経時的分布に明らかな傾向は認められなかったことから、健康被験者における一般的な変動と同様であることが示唆された[59,60]。

結論として、N8-GP の投与期間中に安全性上の懸念は認められておらず、これまでに得られているデータからは、いずれの年齢グループにおいても、N8-GP の長期曝露による血友病患者の肝機能に対する悪影響は示唆されていない。

他の PEG 化生物学的製剤

1990 年以降、計 14 種類の PEG 化生物学的製剤が様々な適応症で承認されている。近年、2 種類の半減期延長型 PEG 化血友病製剤が承認された。N8-GP 及び既承認の PEG 化製剤の 1 週間あたりの推定 PEG 用量を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3　N8-GP 及び既承認の PEG 化生物学的製剤の 1 週間における推定 PEG 用量

Product	Typical dose	Clinical PEG exposure per week[a]	PEG size	Indication	First approval year in EU, US and Japan
Krystexxa®	8 mg	12000 µg/kg	10 kDa	Chronic gout	2010 (US)
Oncaspar®	4000 IU[b] (~47 mg)	1000 µg/kg	5 kDa	Leukemia	1994 (US), 2016 (EU)
Somavert®	10 mg	980 µg/kg	5 kDa	Acromegaly	2002 (EU), 2003 (US), 2007 (Japan)
Cimzia®	400 mg	725 µg/kg	40 kDa	CD, RA, PsA, AS[c]	2008 (US), 2009 (EU), 2012 (Japan)
Refixia®/Rebinyn®	2400 IU[b]	230 µg/kg	40 kDa	Haemophilia B	2017 (EU and US) 2018 (Japan)
Neulasta®	6 mg	33 µg/kg	20 kDa	Neutropenia	2002 (EU and US), 2014 (Japan)
Adynovate®/ Adnynovi®	4.2 mg[b]	15 µg/kg	20 kDa	Haemophilia A	2015 (US), 2016 (Japan), 2017 (EU)
N8-GP	50-60 IU/kg	2.5−3.0 µg/kg	40 kDa	Haemophilia A	N/A
Pegasys®	0.18 mg	2 µg/kg	40 kDa	Hepatitis C & B	2002 (EU and US), 2003 (Japan)
Macugen®	0.3 mg	0.7 µg/kg	40 kDa	AMD	2004 (US), 2006 (EU), 2008 (Japan)
Plegridy®	125 µg	1 µg/kg	20 kDa	Multiple sclerosis	2014 (EU and US)
Mircera®	0.036 mg[b]	0.1 µg/kg	30 kDa	Renal anemia	2007 (EU and US), 2011 (Japan)
PegIntron®	0.064 mg[b]	0.4 µg/kg	12 kDa	Hepatitis C	2000 (EU), 2001 (US), 2004 (Japan)
Adagen®	1200 IU[b]	Not available	5 kDa	Immunodeficiency	1990 (US)

Note: The list is adopted and modified from Stidl et. al., 2016[52] and Ivens et. al., 2015.[56]

a: Weekly PEG exposure is calculated based on adult with 60 kg body weight.[52]

b: Dose is based on a 60 kg person.

c: Approved for only rheumatoid arthritis (RA) in Japan.

AMD: age-related macular degeneration; AS: ankylosing spondylitis; CD: Crohn's disease; PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療法の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

血友病 A は重篤かつ生命を脅かす可能性がある出血性疾患であり、最もよくみられる臨床症状は関節内出血である。荷重関節において繰り返し出血が起こることで、血友病性関節症、筋萎縮及び関節の変形が生じ、疼痛及び QOL の低下を招く[61]。また、不適切な治療は、恒久的な関節損傷に繋がる可能性がある[26,62]。

血友病 A の詳細は、2.5.1.2 を参照のこと。

2.5.6.1.2　現行の治療

血友病患者に対する一次治療は凝固因子補充療法である。rFVIII 製剤はウイルス混入がない点で安全であると考えられ、pdFVIII 製剤を上回る安全性上のベネフィットを有している[63]。FVIII 製剤による定期補充療法は現行の標準治療であり、治療の目標は凝固因子活性を 1%超に維持することである[64]。しかしながら、臨床現場では、繰り返しの出血及び関節損傷の進行リスクを低減させるために、より高い活性を維持することの必要性が認識されている[30,31,32]。

現在、標準の半減期を有する pdFVIII 製剤及び rFVIII 製剤が複数承認されている。これらの製剤による予防治療では、隔日投与又は週 2～3 回投与といった頻回注射が必要であり[3]、患者の負担となっている[38]。

投与間隔の延長を目的として、これまでに半減期延長型 rFVIII 製剤が開発されてきた。現在、本邦では 2 つの半減期延長型 rFVIII 製剤が承認されており、その投与方法は週 2 回投与又は 4 日毎投与（3～5 日の範囲で調節可能）である[65]。しかしながら、個々の患者によって薬物動態学的な反応やニーズは異なるため、新たな治療選択肢が必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

N8-GP の半減期は非修飾型 FVIII 製剤と比較して 1.6 倍延長しており、その 4 日毎投与又は 3～4 日毎投与、さらに患者によっては 7 日毎投与により効果的な予防治療を行うことができる。N8-GP の 4 日毎投与又は 3～4 日毎投与は、標準の半減期を有する製剤と比較して投与頻度が少ないにも関わらず、投与間隔における大部分の期間で FVIII 活性が 5%超に維持されるものと予測される。すなわち、N8-GP による治療を受けた重症型血友病 A 患者は、軽症型～中等症型に相当する FVIII 活性に到達し、自然出血の頻度低下といった症状の軽減を経験するものと期待される。

その根拠として、3859 試験の主要期間及び 3885 試験の主要期間において、N8-GP の予防治療の臨床上のベネフィットが示された。N8-GP の予防治療の期間中、青年及び成人患者の 40%、ならびに小児

患者の 43%では出血がみられなかった。また、全体的に ABR 及び AsBR は低かった。ABR の中央値は、青年及び成人患者における 3〜4 日毎投与では 1.18 回／人・年、小児患者における週 2 回投与では 1.95 回／人・年であった。AsBR の中央値は、青年及び成人患者、ならびに小児患者の両方で 0 回／人・年であった。さらに、ベースライン時に標的関節が報告された小児患者 13 例中 10 例では、主要期間を通じて標的関節出血がみられなかった。標的関節出血が報告された小児患者において、その出血回数の経時的な増加は認められなかった。

また、出血頻度の低い患者では、臨床上のベネフィットを損なうことなく、N8-GP の 7 日毎投与が可能であることが示された。3859 試験の主要期間において 3〜4 日毎投与を受け、最後の 6 ヵ月間で出血が 0〜2 回であった被験者は、延長期間パート 1 において 4 日毎投与又は 7 日毎投与への無作為割り付けに参加することを選択できた。7 日毎投与に割り付けられた被験者のうち、58%では出血が報告されず、ABR 及び AsBR の中央値は 0 回／人・年であった。

3859 及び 3885 試験では、予防治療のすべての投与方法及び年齢グループを通じて ABR 及び AsBR は低く保たれた。このことから、N8-GP は頻回注射による患者の負担を軽減し、かつ個々の患者の出血パターンに応じて調節できることが示された。

また、N8-GP の出血時治療の臨床上のベネフィットが認められた。3859、3885 及び 4033 試験におけるすべての出血を合わせた計 2,766 回の出血のうち、83%の出血に対して N8-GP による治療が成功した。出血の大部分（94%）は 1〜2 回の投与で治療された。

さらに、45 件の大手術における手術中の治療成功率は 96%であり、N8-GP により手術中の止血管理が得られることが示された（3860 試験）。

要約すると、対象となる患者集団である血友病 A 患者において、低い ABR、出血に対する高い治療成功率及び手術中の止血管理といった N8-GP の臨床上のベネフィットが示された。これらの結果は、大部分の被験者が 3 年間以上 N8-GP の投与を受けた、頑健な臨床開発プログラムに基づくものである。

N8-GP は、血友病 A 患者に対して、標準的な非修飾型 FVIII 製剤と比較してより負担が少なく、効果的かつ投与方法が柔軟な治療選択肢となり得る。N8-GP の治療効果は、2 つの既承認の半減期延長型 FVIII 製剤で報告されているものと同様である[66,67]。

2.5.6.3 リスク

FVIII 製剤による治療の主な既知の安全性上の問題（クラス効果）は、FVIII に対する中和抗体（FVIII インヒビター）の発生による薬効欠如及びアレルギー反応である。

N8-GP の予防治療を受けた治療歴のある患者において、FVIII インヒビターの発生が 1 件報告された。最初にインヒビター検査が陽性（0.6 BU 以上）となった時点で、当該被験者の N8-GP の曝露日数は 93 日であった。当該被験者の予防治療への反応は良好であったが、インヒビター力価の上昇により治験を中止した。インヒビターの発生は一時的であり、5 ヵ月後に消滅し、当該被験者は治験前の FVIII 製剤による予防治療を再開した。270 例が組み入れられ、予防治療及び出血時治療における N8-GP への

曝露（882 人・年）、ならびに大手術に関連した追加の曝露（6.4 件／人・年）が行われた本臨床開発プログラムにおいて、その他に治療歴のある患者でのインヒビター発生は認められなかった。現在得られている臨床データに基づくと、他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP によるインヒビター発生のリスクの増加は示唆されなかった [9,10,11,12,13,16,17]。

予測された通り、N8-GP 投与後にアレルギー反応が報告された。他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP によるアレルギー反応のリスクの増加は示唆されなかった（2.5.5.3.3.3）。

長期投与に伴う PEG による有害事象に関する理論上のリスク [56]は、N8-GP の安全性評価において特に注視した。N8-GP の非臨床及び臨床データを詳細に検討した結果、PEG に関連する安全性上の懸念は認められなかった。非臨床データから、N8-GP の PEG 部分は広範囲に分布し、経時的に血漿中及び組織中から消失した後、尿中及び糞中に排泄され、定常状態に達することが示された。ラットでは、N8-GP（最高 1,200 IU/kg まで、4 日毎投与）の 52 週間投与後の PEG の定常状態において、脳（脈絡叢を含む）の免疫組織染色で PEG は検出されなかった。臨床試験では、小児患者 63 例を含む計 192 例が 3 年間以上投与を受けた。被験者は長期間に渡って N8-GP の投与を受けたが、PEG の定常状態において、予期されない安全性上の懸念は認められなかった。以上のことから、N8-GP の 40 kDa PEG 部分に関連する安全性上の問題が生じるリスクは低いものと結論づけた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

血友病 A 患者の治療においては、疾患及び治療による患者の負担を軽減することができる、安全かつ有効な製剤が必要とされる。血友病コミュニティでは、高い FVIII 活性を維持することにより、患者にとってより良い治療効果が得られると考えられている。N8-GP は小児、青年及び成人患者において良好なベネフィット・リスクバランスを示しており、このような患者のニーズに応える製剤である。このことは、包括的な臨床プログラムから得られた以下のデータにより支持される：

- N8-GP の半減期は非修飾型 FVIII 製剤と比較して 1.6 倍延長しており、投与頻度を減らすことで治療による負担を軽減することができる。
- N8-GP の投与により、患者の年齢及び投与方法に依存して、投与間隔における 57%～100%の期間で FVIII 活性は軽症型（5%以上～40%）～中等症型（1%以上～5%未満）に相当する値に維持されるものと予測される。
- ABR の中央値が低かったことから、N8-GP の予防治療は被験者の出血を予防又は低減することが示された。ABR の中央値は、小児患者における週 2 回投与では 1.95 回／人・年、青年及び成人患者における 3～4 日毎投与では 1.18 回／人・年、7 日毎投与では 0 回／人・年であった。AsBR の中央値は、予防治療のすべての投与方法及び年齢グループで 0 回／人・年であった。
- すべての出血に対する治療において、N8-GP の止血効果が示された。治療成功率は 83%であり、94%の出血は 1～2 回の投与で治療された。

- 周術期における N8-GP の投与により、手術中の止血管理が維持された。45 件の大手術における手術中の N8-GP の治療成功率は 96%であった。
- N8-GP の忍容性は良好であり、予期されない安全性上の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルは、他の FVIII 製剤で報告されているものと同様であった。
- 他の FVIII 製剤と比較して、N8-GP による FVIII インヒビターの発生及びアレルギー反応のリスクの増加は示されなかった。

結論として、定期的な予防治療、出血時治療及び周術期の止血管理を目的とした N8-GP の投与は、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられた。

参考文献

1 Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. Blood. 2013;121(11):2108-16.

2 Agerso H, Stennicke HR, Pelzer H, Olsen EN, Merricks EP, Defriess NA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. Haemophilia. 2012;18(6):941-7.

3 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.

4 Mulder K, Llinás A. The target joint. Haemophilia. 2004;10 Suppl 4:152-6.

5 Centers for Disease Control and Prevention. Universal Data Collection (UDC) Data Reports: Summary Report of UDC Activity National, Treatment and Outcome by Severity (Hemophilia). 2011.

6 Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. Acta Radiol. 2002;43(5):528-32.

7 Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2008;14 Suppl 4:3-9.

8 Luck JV, Jr., Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. J Am Acad Orthop Surg. 2004;12(4):234-45.

9 Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1256-65.

10 Iorio A, Fischer K, Makris M. Large scale studies assessing anti-factor VIII antibody development in previously untreated haemophilia A: what has been learned, what to believe and how to learn more. Br J Haematol. 2017;178(1):20-31.

11 Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood. 2013;121(20):4046-55.

12 Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.

13 Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. Haemophilia. 2017;23(3):353-61.

14 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011.

15 Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418-35.

16 Kempton CL. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature. Haemophilia. 2010;16(102):61-5.

17 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(9):1655-62.

18 Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.

19 Ljung RC. Can haemophilic arthropathy be prevented? British journal of haematology. 1998;101(2):215-9.

20 Skinner MW. WFH: Closing the global gap - achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18:1-12.

21 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):41-4.

22 Soucie M MP, Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA. 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.

[23] Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia. Thromb Res. 2017;156:60-4.
[24] Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. Thromb Haemost. 2016;115(5):913-20.
[25] 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):391-9.
[26] 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.
[27] Manco-Johnson M et. al. Long-Term Orthopedic Effects Of Delaying Prophylaxis In Severe Hemophilia A Until Age 6 Years: Results Of The Joint Outcome Study Continuation (JOSc), Blood 2013 122:210.
[28] Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. Haemophilia. 2012;18(3):369-74.
[29] 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):849-53.
[30] Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. Haemophilia. 2011;17(3):433-8.
[31] Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:131-5.
[32] Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. Blood Transfus. 2014;12(3):314-9.
[33] Valentino LA, Kapoor M. Central venous access devices in patients with hemophilia. Expert Rev Med Devices. 2005;2(6):699-711.
[34] Gregg SC, Murthi SB, Sisley AC, Stein DM, Scalea TM. Ultrasound-guided peripheral intravenous access in the intensive care unit. J Crit Care. 2010;25(3):514-9.
[35] Rauch D, Dowd D, Eldridge D, Mace S, Schears G, Yen K. Peripheral difficult venous access in children. Clin Pediatr (Phila). 2009;48(9):895-901.
[36] Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. Haemophilia. 2004;10(2):118-33.
[37] Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. Haemophilia. 2006;12(1):75-81.
[38] Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):392-6.
[39] Bailon P, Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals. Expert Opin Drug Deliv. 2009;6(1):1-16.
[40] Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2013;11(4):670-8.
[41] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2). 2016.
[42] 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.
[43] Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin Pharmacokinet. 2001;40(11):815-32.
[44] Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia. 2005;11(6):571-82.

[45] 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):882-6.
[46] Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost. 1995;73(2):247-51.
[47] Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. 2012;18(3):e164-72.
[48] van Vulpen LF, Saccullo G, Iorio A, Makris M. The current state of adverse event reporting in hemophilia. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):161-8.
[49] Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19(10):1623-31.
[50] European Medicines Agency. 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 Nov 2012.
[51] Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia. 2013;19(1):11-20.
[52] Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. Haemophilia. 2016;22(1):54-64.
[53] Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35(1):9-16.
[54] Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P. PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. Milestones in Drug Therapy. 2009:127-46.
[55] Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 2005;214(1-2):1-38.
[56] Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brandli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.
[57] D'Souza A A, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13(9):1257-75.
[58] Morrison JP, Sharma AK, Rao D, Pardo ID, Garman RH, Kaufmann W, et al. Fundamentals of translational neuroscience in toxicologic pathology: optimizing the value of animal data for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2015;43(1):132-9.
[59] Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology. 2008;47(3):880-7.
[60] Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. Am J Gastroenterol. 2006;101(1):76-82.
[61] Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? Haemophilia. 2014;20(4):459-63.
[62] Manco-Johnson ML, Blades TA, Funk S, Lane H, McRedmond K, Dunn AL, et al. Long-Term Orthopedic Effects Of Delaying Prophylaxis In Severe Hemophilia A Until Age 6 Years: Results Of The Joint Outcome Study Continuation (JOSc). Blood. 2013;122:210-.
[63] Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. Blood Transfus. 2011;9(4):366-70.
[64] Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. Haemophilia. 2010;16 Suppl 5:181-8.
[65] Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2017;8(10):303-13.
[66] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.

[67] 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.