コンシズマブ（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 6
表目次 6
略語一覧 8
2.5.1 製品開発の根拠 10
2.5.1.1 序論 10
2.5.1.2 疾患背景及び開発根拠 10
2.5.1.2.1 疾患背景 10
2.5.1.2.2 現在の治療選択肢 12
2.5.1.2.3 開発の根拠 14
2.5.1.3 コンシズマブの主要な特性 14
2.5.1.4 「効能・効果」及び「用法・用量」案 15
2.5.1.5 コンシズマブの臨床開発プログラム及びコンパッショネートユース 15
2.5.1.5.1 コンシズマブによる治療の中断 21
2.5.1.5.2 第 3 相試験における投与方法の選択 22
2.5.1.5.3 主な試験デザインの特徴 23
2.5.1.5.3.1 試験デザイン（4311 試験） 23
2.5.1.5.3.2 試験デザイン〔第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）〕 26
2.5.1.5.3.3 有効性に関する試験の目的 26
2.5.1.5.3.3.1 4311 試験 26
2.5.1.5.3.3.2 第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験） 27
2.5.1.5.3.4 統計手法 27
2.5.1.5.3.4.1 統計手法（4311 試験） 27
2.5.1.5.3.4.2 安全性評価－試験間 31
2.5.1.5.3.5 試験対象集団（4311 試験） 31
2.5.1.5.3.5.1 被験者の内訳（4311 試験） 31
2.5.1.5.3.6 人口統計学的特性及びベースライン特性（4311 試験） 32
2.5.1.5.3.7 曝露（4311 試験） 35
2.5.1.5.4 コンシズマブのコンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース） 35
2.5.1.6 COVID-19 の臨床試験への影響 36
2.5.1.7 規制当局からの助言 36
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 41
2.5.2.1 要約 41
2.5.2.2 原薬製造 41
2.5.2.3 製剤開発 41

2.5.2.4 注入器.....42
2.5.2.5 コンパニオン診断薬（コンシズマブ ELISA）.....42
2.5.2.6 バイオアベイラビリティ.....42
2.5.2.7 その他.....42
2.5.2.7.1 機器および針サイズに関連したコンシズマブ曝露量の差.....42
2.5.2.7.2 試験において用いられた注射部位.....43
2.5.2.7.3 異なる製剤濃度における薬物動態の比較.....43
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....44
2.5.3.1 臨床薬理評価の基盤.....44
2.5.3.1.1 薬物動態及び薬力学的評価のための分析方法.....44
2.5.3.2 薬物動態.....44
2.5.3.2.1 単回投与時の薬物動態.....44
2.5.3.2.2 反復投与時の薬物動態（4311 試験）.....45
2.5.3.2.3 特別な患者集団における薬物動態（4311 試験）.....46
2.5.3.3 薬力学的作用（4311 試験）.....46
2.5.3.3.1 特別な患者集団における薬力学的作用（4311 試験）.....47
2.5.3.4 薬物動態及び薬力学作用の関係（4311 試験）.....48
2.5.3.5 コンパッショネートユース.....48
2.5.4 有効性の概括評価.....49
2.5.4.1 有効性評価の基盤.....49
2.5.4.2 有効性の結果.....49
2.5.4.2.1 出血エピソード（4311 試験）.....49
2.5.4.2.1.1 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数（4311 試験）.....50
2.5.4.2.1.2 出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイント及び観察項目（4311 試験）.....52
2.5.4.2.1.3 治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者（4311 試験）.....54
2.5.4.2.2 患者報告アウトカム（4311 試験）.....56
2.5.4.2.3 第 2 相試験－臨床的 proof of concept.....59
2.5.4.2.4 手術時の有効性.....60
2.5.4.2.5 コンパッショネートユース.....60
2.5.4.2.5.1 コンパッショネートユースプログラム.....60
2.5.4.2.5.2 患者ごとに行われるコンパッショネートユース.....61
2.5.4.3 特別な集団.....61
2.5.4.4 推奨用量に関連する解析.....63
2.5.4.5 効果の持続.....64
2.5.4.6 耐薬性－抗体の発生.....65
2.5.5 安全性の概括評価.....67

2.5.5.1 安全性評価の基盤.....67
2.5.5.2 注目すべき安全性領域とデータ収集.....69
2.5.5.3 全体的な安全性及び忍容性プロファイル.....70
2.5.5.4 死亡.....73
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象－血友病の分類別（安全性併合データ）.....74
2.5.5.6 治験薬投与の中止又は一時中止、あるいは減量に至った有害事象.....75
2.5.5.6.1 治験薬投与の中止又は一時中止に至った有害事象.....75
2.5.5.6.2 コンシズマブの投与量の変更に至った有害事象.....76
2.5.5.7 注目すべき安全性領域.....77
2.5.5.7.1 血栓塞栓性事象（特に注目すべき有害事象）－安全性併合データ.....77
2.5.5.7.1.1 コンシズマブによる治療の中断に至った重篤な血栓塞栓性事象の評価（4311 試験及び 4307 試験）.....78
2.5.5.7.2 過敏症反応－安全性併合データ.....82
2.5.5.7.3 注射部位反応－安全性併合データ.....83
2.5.5.7.4 投薬過誤－安全性併合データ.....84
2.5.5.7.5 肝関連事象－安全性併合データ.....85
2.5.5.7.6 腎関連事象－安全性併合データ.....85
2.5.5.7.7 治験薬による病原体感染の疑い-安全性併合データ.....86
2.5.5.7.8 副作用－安全性併合データ.....86
2.5.5.7.9 その他の注目すべき安全性領域.....86
2.5.5.8 他の安全性領域.....87
2.5.5.8.1 臨床検査値の評価.....87
2.5.5.8.1.1 血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連検査及び尿検査.....87
2.5.5.8.1.2 抗コンシズマブ抗体.....87
2.5.5.8.2 バイタルサイン、身体所見及び心電図.....88
2.5.5.8.3 過量投与.....89
2.5.5.8.4 薬物乱用.....89
2.5.5.8.5 離脱症状と反跳現象.....89
2.5.5.8.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....89
2.5.5.8.7 テクニカルな苦情.....89
2.5.5.9 部分集団における安全性及び忍容性プロファイル.....90
2.5.5.10 コンパッショネートユース.....90
2.5.5.10.1 患者ごとに行われるコンパッショネートユース.....90
2.5.5.10.2 コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）.....90
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....92
2.5.6.1 治療背景.....92
2.5.6.1.1 疾患及び病態.....92
2.5.6.1.2 現在利用可能な治療法.....92

2.5.6.2 ベネフィット....93
2.5.6.2.1 年間出血率....93
2.5.6.2.1.1 治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者（4311 試験）....94
2.5.6.2.2 患者報告アウトカムー事後解析....94
2.5.6.2.2.1 健康関連の生活の質....94
2.5.6.2.2.2 治療負担の軽減....94
2.5.6.2.2.3 治療の選好性....95
2.5.6.2.3 その他のベネフィット....95
2.5.6.3 リスク....96
2.5.6.3.1 総合的な安全性及び忍容性プロファイル....96
2.5.6.3.2 過敏症（特定されたリスク）....96
2.5.6.3.3 血栓塞栓性事象（潜在的リスク）....96
2.5.6.3.4 不足情報....97
2.5.6.3.4.1 女性患者、妊婦、授乳婦等への投与....97
2.5.6.3.4.2 大手術....97
2.5.6.3.4.3 免疫寛容導入療法を受けている患者におけるコンシズマブの安全性....98
2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価....98
2.5.7 参考文献....100

図目次

ページ

図 2.5.1-1 コンシズマブの作用機序 15
図 2.5.1-2 治療再開時のコンシズマブの投与方法 22
図 2.5.1-3 4311 試験のデザイン 24
図 2.5.1-4 4322 試験及び 4310 試験から 4311 試験への被験者の流れ 26
図 2.5.1-5 定義した解析データセット 28
図 2.5.1-6 無作為割り付けを行った群における被験者の内訳（4311 試験） 32
図 2.5.3-1 コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団（4311 試験） 45
図 2.5.3-2 コンシズマブ投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団（4311 試験） 47
図 2.5.4-1 治療された自然出血及び外傷性出血エピソード－フォレストプロット－主要解析、感度分析及び補足的解析－HAwI+HBwI－最大の解析対象集団 52
図 2.5.4-2 SF-36v2（スタンダード版）－24 週－フォレストプロット－事後解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団 57
図 2.5.4-3 血漿中コンシズマブ濃度の経時推移－治療再開後の投与方法－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団 64
図 2.5.5-1 コンシズマブ群で最も高頻度で報告された有害事象（≥5%）－基本語別－血友病の分類別－要約プロット－HA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団（4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験） 71
図 2.5.5-2 有害事象の概要－治療及び試験〔4311 試験（主要解析の cut-off まで）、4310 試験（主要パート）、4255 試験（主要パート）及び 4159 試験〕別－on-treatment－安全性解析対象集団 73

表目次

ページ

表 2.5.1-1 本申請に含まれる臨床試験の概要 18
表 2.5.1-2 主な選択基準、除外基準及び治験薬の投与中止基準（4311 試験） 25
表 2.5.1-3 4311 試験の有効性エンドポイント 29
表 2.5.1-4 人口統計学的特性及びベースライン特性－要約－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団 33
表 2.5.1-5 規制当局からの主なフィードバック 38
表 2.5.3-1 コンパッショネートユースプログラムにおけるコンシズマブの曝露量及び遊離 TFPI 48
表 2.5.4-1 プライマリーエンドポイント－出血エピソード－記述統計量－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団 50

表 2.5.4-2 プライマリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団 51
表 2.5.4-3 補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー記述統計量ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団 53
表 2.5.4-4 補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団 54
表 2.5.4-5 治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者ー要約ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団 55
表 2.5.4-6 成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量ー事後解析ーHAwI+HBwIーOTexIRー最大の解析対象集団 58
表 2.5.4-7 血友病治療経験評価（Hemo-TEM）の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量ー事後解析ーHAwI+HBwIーOTexIRー最大の解析対象集団 59
表 2.5.4-8 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの回数ー部分集団別ーOTwoATexIRー最大の解析対象集団 62
表 2.5.5-1 試験別の被験者の内訳（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験） 68
表 2.5.5-2 注目すべき安全性領域 69
表 2.5.5-3 コンシズマブによる治療の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象 79
表 2.5.5-4 副作用ーHA、HAwI 及び HBwIー安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 及び 4159 試験） 86
表 2.5.6-1 インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対して国内で利用可能な予防治療 92

略語一覧

ABR	:	annualised bleeding rate（年換算の出血率）
ADS	:	analysis data set（解析データセット）
AE	:	adverse event（有害事象）
AESI	:	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
aPCC	:	activated prothrombin complex concentrates（活性型プロトロンビン複合体製剤）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	:	area under the concentration−time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
BLA	:	biologics licence application（生物製剤承認一部変更申請）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
BU	:	Bethesda units（ベセスダ単位）
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CFR	:	Code of Federal Regulations（連邦行政規則集）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血漿中濃度）
COVID-19	:	Corona virus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRF	:	case report form（症例報告書）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
CUP	:	compassionate use programme（コンパッショネートユースプログラム）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
CVAD	:	central venous access device（中心静脈アクセスデバイス）
DIC	:	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固症候群）
ECG	:	electrocardiogram（心電図）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate （推算糸球体濾過量）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOP2	:	end of phase 2（第 2 相終了後）
EOT	:	end of text
ETD	:	estimated treatment difference（治療間差の推定値）
ETR	:	estimated treatment ratio（治療間比の推定値）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FVII	:	coagulation factor VII（血液凝固第 VII 因子）
FVIIa	:	coagulation factor VII（活性型血液凝固第第 VII 因子）
FVIII	:	coagulation factor VIII（血液凝固第 VIII 因子）
FX	:	coagulation factor X（血液凝固第 X 因子）
FXa	:	activated coagulation factor X（活性型血液凝固第 X 因子）
GMP	:	good manufacturing practice（製造管理及び品質管理に関する基準）
HA	:	haemophilia A without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 A）
Haem-A-QoL	:	haemophilia quality of life questionnaire for adults（成人血友病患者用 QOL 質問票）
HAwI	:	haemophilia A with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 A）
HB	:	haemophilia B without inhibitors（インヒビターを保有しない血友病 B）
HBwI	:	haemophilia B with inhibitors（インヒビターを保有する血友病 B）
Hemo-TEM	:	haemophilia treatment experience measure（血友病治療経験評価）
H-PPQ	:	haemophilia patient preference questionnaire
HwI	:	haemophilia with inhibitors（インヒビターを保有する血友病）

i.v.	:	intravenous(-ly)（静脈内）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISTH	:	International Society for Thrombosis and Haemostasis（国際血栓止血学会）
ITI	:	immune tolerance induction（免疫寛容導入療法）
MedDRA	:	medical dictionary for regulatory activities（国際医薬用語集）
MESI	:	medical event of special interest（特に注目すべき医学的事象）
MI	:	multiple imputation（多重補完）
MMRM	:	mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
NHF	:	National Hemophilia Foundation（米国血友病協会）
OT	:	on-treatment
OTexIR	:	on-treatment without data on initial regimen（最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment）
OTwoATexIR	:	on-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens（両方のコンシズマブの投与方法により投与された被験者については最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間のデータを除く、補助治療を受けていない on treatment）
PACO	:	primary analysis cut-off（主要解析の cut-off）
PD	:	pharmacodynamic(s)（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PPX	:	Prophylaxis（予防治療）
PRO	:	patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
PT	:	preferred term（基本語）
PYE	:	patient-years of exposure（曝露人・年）
QOL	:	Quality of Life（生活の質）
rFVIIa	:	recombinant activated coagulation factor VII （遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤）
s.c.	:	subcutaneous(-ly)（皮下）
SAE	:	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAP	:	statistical analysis plan（統計解析計画）
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SF-36v2	:	36-item short form health survey
SMQ	:	standardised MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	:	system organ class（器官別大分類）
TF	:	tissue factor（組織因子）
TFL	:	tables, figures and listings
TFPI	:	tissue factor pathway inhibitor （組織因子経路インヒビター）
TMA	:	thrombotic microangiopathy（血栓性微小血管症）
TMDD	:	target-mediated drug disposition（標的介在性の薬物動態）
ULN	:	upper limit of the normal range（基準範囲上限）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）
WHO	:	World Health Organization（世界保健機関）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　序論

コンシズマブは、ファースト･イン･クラスとなる組織因子経路インヒビター（TFPI）に対する抗体であり、すべての血友病サブタイプにおいて、皮下投与による予防治療で使用することを目的としたモノクローナル抗体である。コンシズマブは、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）又は第 IX 因子（FIX）とは独立して作用を発揮し、活性型血液凝固第 X 因子（FXa）の産生を増加させることにより凝固カスケードの初期相を増強し、出血の予防に十分な量のトロンビンを生成させる。本概括評価では、FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者及び FIX に対するインヒビターを保有する血友病 B 患者において、出血エピソードの抑制及びその頻度の低下を目的とした定期投与による予防治療にコンシズマブを使用することを支持する目的で、ノボ ノルディスク社が収集したデータを提示する。

2.5.1.2　疾患背景及び開発根拠

2.5.1.2.1　疾患背景

血友病は、患者及びその介護者の生活スタイル及び健康関連の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす、稀で慢性的な出血性疾患であり、重篤で生命を脅かしうる疾患である。

血友病 A 及び B は、それぞれ X 染色体長腕上の FVIII 及び FIX 遺伝子の変異により発症する。どちらも X 連鎖性劣性遺伝を示すが、X 染色体の新たな変異によっても起こりうる。

FVIII 又は FIX の欠損又は欠乏は、止血栓形成の異常をもたらし、出血エピソードの遷延を来す。出血エピソードは、自然に生じるか、外傷後に生じる。

世界血友病連盟（WFH）の 2020 年の世界的な調査によると、全世界で血友病 A 患者が 165,379 人、血友病 B 患者が 33,076 人確認されている[1]。推定発症率は、すべての重症度の血友病 A では男性 100,000 人あたり 24.6 人（重症型血友病 A では 9.5 人）、すべての重症度の血友病 B では男性 100,000 人あたり 5.0 人（重症型血友病 B では 1.5 人）である[2]。インヒビター（すなわち、輸注により補充された血液凝固因子に対して中和作用を有する抗体であり、予防治療や出血時治療で凝固因子製剤を用いる治療を妨げる）は、遺伝子組換え FVIII 製剤で治療されている重症型血友病 A 患者の 24～45%[3,4,5,6,7]、軽症型から中等症型血友病 A 患者の 5～10%[2]、血友病 B 患者の 5～14%[8,9,10]、重症型血友病 B 患者の 5%未満に発生するが [2]、その発生数は世界各地で異なる [2]。2019 年の世界血友病連盟（WFH）の世界的な年次調査によると、報告を行った 115 ヵ国で、インヒビターを保有する血友病 A 患者は 6306 人、インヒビターを保有する血友病 B 患者は 330 人が確認されている[11]。国内では、血液凝固異常症全国調査の令和 3 年度報告書[12]によれば、令和 3 年 5 月 31 日時点における血友病 A 及び血友病 B の患者数はそれぞれ 5657 人及び 1252 人であった。そのうち、インヒビターを保有する血友病患者〔インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者〕は 112 人（それぞれ 95 人及び 17 人）と報告されている。

血友病の臨床症状としては、軟組織への大出血や筋肉、生命維持に必要な臓器（脳、脊髄を含む）及び関節腔内への繰り返しの出血がある[13]。出血の重症度は、一般的に凝固因子の欠乏の程度と相関し

ている。疾患の表現型は血友病のサブタイプ間で同じであるが、個々の患者の臨床像及び予後は、利用可能な治療選択肢及び適用される投与方法に対する個々の反応に依存する。

関節腔内の出血は、血友病で最も一般的な症状であり、急性出血性関節症の原因となる。関節出血を繰り返す患者では、出血を起こす関節に滑膜炎が続発する可能性がある[13,14]。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可能性がある[15]。また、出血が繰り返されると、慢性血友病性関節症、筋萎縮及び変形につながるおそれがある[13]。

インヒビターの発生は、血液凝固因子補充療法における最も重篤な合併症である[2]。インヒビターを保有する血友病患者では、インヒビターを保有しない患者よりも出血をコントロールすることがより大きな課題となる。それは、インヒビターを保有する血友病患者では、インヒビターを保有しない患者よりも、血液凝固因子補充療法の有効性が低下し、その結果出血しやすくなるためである[16]。NN7415-4322 試験〔インヒビターを保有する又は保有しない血友病患者の出血エピソードに関する包括的なデータを前向きに収集するようにデザインされた非介入試験（本試験内で患者は担当医師の判断により各国の日常臨床診療に従って市販製剤による治療を受けた）〕のヒストリカルデータに基づくと、インヒビターを保有する血友病 A 患者における治療された出血エピソードの年換算の出血率（ABR）の推定値は、出血時治療を行った被験者で 14.3 回／年（95%信頼区間：10.6; 19.3）、予防治療を行った被験者で 10.0 回／年（95%信頼区間：6.6; 15.1）であった。インヒビターを保有する血友病 B 患者における出血時治療時の年換算の出血率の推定値は 9.8 回／年（95%信頼区間：5.2; 18.3）、予防治療時で 12.7 回／年（95%信頼区間：7.5; 21.8）であった〔4322 試験（Module 5.3.5.4）Table 10-9〕。これらの出血率は、インヒビターを保有する患者におけるアンメットメディカルニーズを明確に示している。

出血コントロールが困難であることから、FVIII 又は FIX に対するインヒビターの発生は、筋骨格系合併症、疼痛及び身体的制限に関するリスクが増加する、ならびに治療が困難になるなど高い疾患負荷をもたらす。これらの負荷はいずれも患者の身体機能、身体活動能力及び生活の質に影響を及ぼす可能性がある[2]。持続的に FVIII に対するインヒビターを保有する小児及び成人患者では、一般的にインヒビターを保有しない患者よりも入院率[17]、治療費用[18]、及び死亡率[19]が高い。インヒビターを保有する血友病 A 患者の死亡率は、インヒビターを保有しない患者の 5 倍であると報告されている[19]。インヒビターを保有する血友病 B 患者における疾患負荷は、概ね血友病 A 患者の場合と同様であるが、血友病 B 患者におけるインヒビターの発生は、FIX を含む血漿分画製剤に対するアレルギー反応とも関連している可能性がある。アナフィラキシーはインヒビターを保有する血友病 B 患者の 50%に発現する[20]。

適切な治療が行われなければ、血友病患者の多くは、成人になる前に出血性合併症により死に至る。しかしながら、適切な治療が行われれば、成人の重症型血友病患者の平均余命の中央値は、現在、血友病でない男性と比較して約 10 年短い程度である[21]。主な死因は頭蓋内出血である[22]。インヒビターを保有しない患者（12%）と比較してインヒビターを保有する患者（42%）では、血友病関連の死亡が多く報告されている[23,24]。

血友病は、患者の身体的健康及び機能を妨げる慢性疼痛、筋萎縮、可動域制限及び疲労によって身体的健康状態が損なわれることに伴う重い疾患負荷をもたらす。血友病患者は、歩行、運転、階段を上ること、スポーツに参加することなどの日常生活の活動において支障があると報告している[25]。また、患者が参加する社会活動の種類を制限せざるを得ない場合、患者の社会生活にも影響する[25]。さらに、出血エピソードやその後遺症の影響があると、患者が学校や仕事を休むことにつながることがある[25,26,27]。

身体的健康障害に加えて、精神的・感情的健康状態に着目したいくつかの研究では、周りに疾患について知られること、静脈内投与に関連した恥ずかしさや偏見、友人や家族の負担になっていると感じるなどの心理的負担が報告されている[25,28,29]。さらに、不安や気分の落ち込みが、患者の日常的な症状管理、出血イベントの予測不能性、社会的接触の制限、自分の状態が将来に及ぼす影響に対する懸念と関連して認められている[30]。これらの負担は、治療選択肢が少なく、疾患の複雑性が高いことに伴いより生活が困難になることから、インヒビターを保有する患者においてさらに大きい。

上述したような疾患及び治療における負担は、血友病患者のための 2014 年度のワークショップ「Voice of the Patient」[31]にも反映されていた。ワークショップ参加者は、生活の質を高める治療への希望を述べ、さらに、（理想的である疾患治癒を除くと）より良い治療とはインヒビターの発生リスクがなく、より長い時間作用し、皮下投与又は経口投与が可能であり、安全な治療であると述べた。

2.5.1.2.2　現在の治療選択肢

治療には、予防治療と出血時治療の 2 つの方法がある。予防治療がすべての血友病サブタイプに対して推奨されている[2,32,33,34,35,36]。出血時治療は、出血エピソードに対して投与を行う治療であり、出血及び出血に関連する合併症を防ぐことはできないため[2,37,38]、世界血友病連盟（WFH）では今では長期にわたる治療での選択肢として考えられていない[2]。一方、予防治療を受けている患者であっても、破綻出血エピソードが発生した場合は出血時治療（静脈内投与）が必要となる。

血液凝固因子製剤を用いた現在の補充療法又はバイパス製剤による治療は、静脈内投与によって行われなければならず、投与時に疼痛があり、投与が困難で時間がかかることが知られている。さらに、特に非常に幼い小児では、静脈穿刺を繰り返すことは必ずしも可能ではなく、中心静脈アクセスデバイス（CVAD）の使用が必要となる。CVAD に起因する合併症のリスク、感染症、注入頻度、注入スケジュールを遵守すること、及び製剤の冷蔵保存の必要性により、治療の負担はさらに増大する[25,39]。

近年インヒビターを保有する又は保有しない血友病 A 患者にとって可能な選択肢となった皮下投与は、治療負担を軽減することが期待でき、これらの血友病患者集団において予防治療のアドヒアランスを大きく改善することが示されている[40,41,42,43,44]。

インヒビターを保有する患者

インヒビターを保有する患者は、FVIII/FIX インヒビターの消失を目的として免疫寛容導入療法（ITI）を受けることがある。免疫寛容導入療法は、FVIII/FIX を長期にわたって頻回投与し、インヒビターを消失させ、血液凝固因子による予防療法を再開できるようにする治療法である[45]。免疫寛容導入

療法は一部の患者で成功するものの、不成功率は高い。また、FVIII/FIX の頻回投与が必要なため、労力及び費用の両面で患者にとって重い負担となっている。

インヒビターを保有する血友病 A 患者

血友病 A における免疫寛容導入療法の成功率は、米国血友病協会（NHF）[46]によると約 70%、ヨーロッパのコホート解析[47]では最大 85%と報告されている。これらの報告から、インヒビターを保有する血友病 A 患者の最大 30%では、免疫寛容導入療法に反応しない持続性のインヒビターを保有すると考えられる。

エミシズマブ（販売名：ヘムライブラ）がインヒビターを保有する血友病 A 患者における予防治療（適応症名：出血傾向の抑制）に対して承認されている。世界血友病連盟（WFH）は、エミシズマブが出血予防効果が高く、投与が簡便である（週 1 回皮下投与が可能、さらに一部の患者では 2 週又は 4 週に 1 回の投与が可能）ことから、免疫寛容導入療法に反応しない又は実施していない持続性インヒビターを保有する血友病 A 患者に対して、バイパス製剤よりもエミシズマブを用いた予防治療を推奨している [2]。しかしながら、エミシズマブの臨床試験において重篤な副作用が報告されている。エミシズマブ（販売名：ヘムライブラ）の添付文書には、エミシズマブと活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）や乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤（バイクロット）との併用における血栓性微小血管症及び血栓塞栓症に関する警告が掲載されている。さらに、同添付文書には、エミシズマブによる治療を受けた患者に中和作用を有する抗薬物抗体が発生したことが記載されている[48]。

バイパス製剤〔ファイバ（aPCC）、バイクロット及び遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）〕は、インヒビターを保有する患者の出血時治療に使用され、このうち aPCC 及び rFVIIa は予防治療にも使用される可能性がある〔ただし、国内において rFVIIa は予防治療に対する適応はない。なお、バイクロットについては本申請での cut-off（2022 年 3 月 10 日）時点で予防治療に対する適応は得られていない〕。しかしながら、これらの製剤の有効性は血液凝固因子製剤による治療と比較して不安定である。また、aPCC 及びバイクロットは血漿由来製剤（血漿分画製剤）であり原材料由来の感染症リスクが完全に否定できず、さらに、aPCC は重度かつ全身性のアレルギー性過敏反応を誘発する可能性がある。rFVIIa は半減期が短く、出血エピソードの治療に用いる場合には 2～3 時間毎の静脈内投与を必要とする（詳細については表 2.5.6-1 に示す）。

インヒビターを保有する血友病 B 患者

インヒビターを保有する血友病 B 患者の治療選択肢は非常に限られている。インヒビターを保有する血友病 B 患者において、免疫寛容導入療法を試みることは可能であるが成功率は低く、その費用は高く、副作用が発現するリスクは高い[49]。米国血友病協会（NHF）[46]によると、成功率はわずか 30%であった。国際血栓止血学会（ISTH）レジストリのデータに基づくと免疫寛容導入療法が成功した患者はわずか 15%であり、一方、38%の患者が免疫寛容導入療法中にネフローゼ症候群を発症した[50]。North American Immune Tolerance Registry によると、インヒビターを保有する血友病 B 患者において実施された免疫寛容導入療法ではその 65%で有害事象が報告され、アレルギー反応が有害事象の 79%を占めた [49]。

aPCC は、インヒビターを保有する血友病 B 患者における予防治療（適応症名：出血傾向の抑制）での使用が承認されているが、世界血友病連盟（WFH）ではアナフィラキシー反応又は重度の過敏症のリスクがあるため、インヒビターを保有する血友病 B 患者、特にインヒビター力価が高い（ハイレスポンダー）患者では aPCC の使用を避けることを推奨している[2]。インヒビターを保有する血友病 B 患者における同種抗体の 80%以上はハイレスポンダーである[50]。

エミシズマブ（販売名：ヘムライブラ）は、インヒビターを保有する血友病 B 患者に対する適応はない。

したがって、インヒビターを保有する血友病 B 患者の大多数では、予防治療の選択肢がない。インヒビターを保有する血友病 B 患者における治療の中心は、予防治療よりも治療効果が十分でないバイパス製剤による出血時治療（静脈内投与）であり、結果として出血率が高くなり、それに伴い障害を生じる可能性が高い。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対する現在の治療選択肢に関する詳細は、2.5.6.1.2 項に示す。

結論として、インヒビターを保有するすべての血友病患者にアンメットメディカルニーズが存在し、インヒビターを保有する血友病 B 患者ではさらに大きい。よって、新しい作用機序を有し、安全で有効な、皮下投与できる予防治療は、すべてのインヒビターを保有する血友病患者にベネフィットを提供できると考える。

2.5.1.2.3　開発の根拠

コンシズマブは、新たな作用機序を有する予防治療の選択肢である。コンシズマブはインヒビターを保有する血友病 B 患者における唯一の有用な予防治療の選択肢となり、インヒビターを保有する血友病 A 患者における良好なベネフィットーリスクバランスを有する予防治療の選択肢となること、及びインヒビターを保有する血友病患者に対して簡便で安全かつ有効な皮下投与による予防治療を提供することにより、現在の治療状況を改善する。

個々の患者の薬物動態及び治療に対する有効性に関する反応性、ならびに患者のニーズ及び好みは様々であり、異なる作用機序を有する治療法の選択肢が必要とされている。

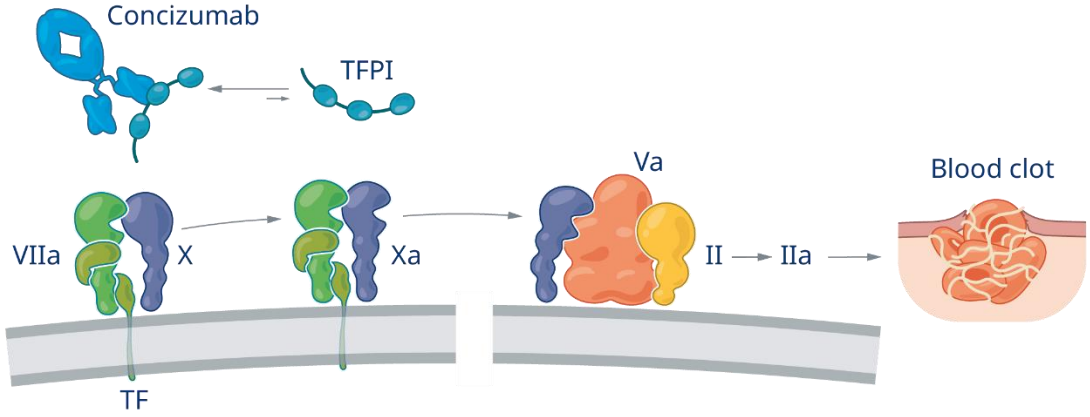
コンシズマブの皮下投与の利点として、感染症のリスクが低下する、疼痛及び不安が軽減される、静脈の破綻がない、自己管理ができる、治療の簡便さ及び利便性が向上する、ならびに医療従事者のリソースを軽減できることが挙げられる。さらに、毎日同じ時刻に自己注射するといった日常習慣を確立することは、治療のアドヒアランスに大きく貢献することが示されている[51]。

2.5.1.3　コンシズマブの主要な特性

コンシズマブは、TFPI に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。TFPI は凝固カスケードの初期相におけるダウンレギュレーションに関与する。コンシズマブは TFPI の Kunitz ドメイン 2 に特異的に結合することにより、TFPI が FXa の活性部位に結合して阻害するのを妨げる（図 2.5.1-1）。TFPI の阻害活性が低下することにより、FVIIa／組織因子（TF）複合体によって産生される FXa により、止血に十分な量のトロンビンが生成される。

コンシズマブのこの新しい作用機序は、FVIII 又は FIX の有無、及びこれらの血液凝固因子に対するインヒビターの有無に依存しないため、インヒビター保有の有無に関わらずすべての血友病 A 及び B 患者に対する治療での使用を目的として開発されている。

図 2.5.1-1　　コンシズマブの作用機序



Abbreviations: a = activated; TF = tissue factor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

2.5.1.4　「効能･効果」及び「用法･用量」案

「効能･効果」（案）

血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者における出血傾向の抑制

「用法･用量」（案）

通常、12 歳以上の患者には、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ（遺伝子組換え）1 mg/kg を皮下投与する。2 日目以降は維持用量として 1 日 1 回、0.20 mg/kg を皮下投与する。

また、「用法及び用量に関連する使用上の注意」に、個々の患者の維持用量の設定に関連して以下を加えることを計画している：

- 本剤投与開始から 4 週を経過した時点でコンシズマブの血中濃度を確認すること。4 週時点の血中濃度が 200 ng/mL 未満である場合は維持用量を 0.25 mg/kg へ増量し、4000 ng/mL を超える場合は 0.15 mg/kg へ減量すること。

2.5.1.5　コンシズマブの臨床開発プログラム及びコンパッショネートユース

コンシズマブの臨床開発プログラムは、血友病が稀な疾患であることを考慮して計画された。試験デザインの中で無作為割り付けが行われる部分については、薬剤の効果を明確に示すために設定した。その他の試験デザインの特徴として、長期安全性評価のために開発初期に行われた試験から後期に行われた試験へ被験者が継続して参加すること、試験の延長パートを実施して対照群の被験者が被験薬の治療を受けることができるようにすること、有効性の評価と並行して追加で安全性を評価するための群に被験者（無作為割り付けが行われる群の適格基準を満たさない被験者が含まれる）を組み

入れることが挙げられる。これらのデザイン上の特徴は、米国食品医薬品局（FDA）の規制ガイドライン[52,53,54]及びコンシズマブの開発中に得られた主要規制当局からのフィードバックに対応したものである。なお、上述のガイドラインでは、有効性の主要なエビデンスは、単一の臨床試験と開発初期に行われた試験で得られたそれを補強するエビデンスによって裏付けることができる旨が示されている。また、国内では、開発計画及び試験デザインは、開発の段階ごとに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談を実施し、開発を進めるにあたって大きな問題がないことを確認した。

血友病は稀な疾患であるため、被験者のリクルートは困難である。したがって、各試験では、十分な数の被験者をリクルートするために、世界中の施設を含めている。承認申請のための基盤として国際共同試験から得られたデータを用いることは、世界中で血友病に関する医学的治療法が類似しており、処方情報にわずかな違いがあるものの世界的に承認されている医薬品があり、国際的な治療ガイドライン[2]が存在することから正当化されると考える。国内外の治療ガイドラインに明らかな違いはみられていない。さらに、日本人被験者が参加したコンシズマブの臨床試験の結果から、薬物動態プロファイル、有効性及び安全性において日本人集団と全集団の間に明らかな違いは認められていない。

本申請（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者におけるコンシズマブによる予防治療）の根拠となるコンシズマブの国際的な臨床開発プログラムには以下の試験が含まれる：

- 4 つの臨床薬理試験（単回投与試験：2 試験、反復投与試験：2 試験）
- 2 つの第 2 相試験（インヒビターを保有する血友病患者を対象とした試験：1 試験、インヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした試験：1 試験）
- 1 つのインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相検証的試験（主要解析の cut-off までのデータが得られ、現在試験は実施中）
- 1 つのインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした実施中の第 3 相検証的試験（本試験から、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の情報、ならびに治験薬投与の中止に関する情報が本申請に含まれる。）
- 1 つの非介入試験〔インヒビターを保有する又は保有しない血友病患者の血友病及び身体活動に関する第 3 相試験のための背景情報（ベースライン情報）を得る目的で実施。被験者へコンシズマブの投与は行われていない。〕

上述した試験の対象集団はいずれも成人及び青年（12 歳以上、第 3 相試験のみ）であった（詳細は表 2.5.1-1）。

さらに、本申請には、コンパッショネートユースを介したコンシズマブの投与で得られた予備的な結果が含まれる。この結果には、コンパッショネートユースプログラムの結果及び医師主導によるコンシズマブの患者ごとのコンパッショネートユースの結果（電子メールにて収集）が含まれる。コンパッショネートユースの詳細については 2.5.1.5.4 項に示す。

コンパッショネートユースでコンシズマブを投与された患者の大部分（14 例中 12 例）は 12 歳未満であった。

完了した試験及び実施中の試験からのデータならびにコンパッショネートユースからのデータに関する本申請での cut-off は、2022 年 3 月 10 日であった。本 cut-off までに最終又は中間のデータベースロックが行われたすべての臨床試験で収集されたデータに基づいて評価を行った。

本申請に含まれる臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。本申請では、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象として現在実施中の第 3 相検証的試験である 4307 試験及びインヒビターを保有する又は保有しない血友病 A 及び B の小児患者（12 歳未満）を対象として現在実施中の第 3 相試験である 4616 試験を除くすべての試験を評価資料として提出する。

表 2.5.1-1　本申請に含まれる臨床試験の概要

試験 ID	目的／デザイン	投与期間	被験者数 対象集団 (年齢)	コンシズマブの用量及び投与経路	プライマリーエンドポイント	状況
第 1 相試験						
3813	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	43 日	N = 52 健康被験者：28 インヒビターを保有しない血友病 A：21 インヒビターを保有しない血友病 B：3 (18–65 歳)	健康被験者: 静脈内投与: 0.0005, 0.005, 0.05, 0.25 mg/kg 皮下投与: 0.05, 0.25, 1 mg/kg 血友病 A/血友病 B 患者: 静脈内投与: 0.25, 1, 3, 9 mg/kg 皮下投与: 1, 3 mg/kg	治験薬投与から 43 日までに報告された有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現件数	完了
3981*	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	33 日	N = 8 健康日本人被験者 (20–64 歳)	0.25, 1 mg/kg 皮下投与	治験薬投与から 33 日までの NNC172-2021 の総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$)	完了
3986[a]	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／非盲検、反復投与	2 週	N = 4 健康被験者：4 インヒビターを保有しない血友病 A：0 (18–64 歳)	0.25 mg/kg 8 回隔日皮下投与	治験薬投与開始日から 35 日までに報告された有害事象の発現件数	完了
4159	安全性、薬物動態及び薬力学的作用／無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与	11 週	N = 24 インヒビターを保有しない血友病 A (18–64 歳)	0.25, 0.5 及び 0.8 mg/kg 4 日ごと、12 回皮下投与	治験薬投与開始日から 11 週までに報告された有害事象の発現件数	完了
第 2 相試験						
4255*	有効性及び安全性／非盲検、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-102 週	N = 36 (日本人被験者：4) インヒビターを保有しない血友病 A (18 歳以上)	0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20	治療開始から 24 週以上の期間における出血エピソードの発現回数	完了

				mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。		
4310*	有効性及び安全性／無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：52-94 週	N = 26 (日本人被験者：2) インヒビターを保有する血友病 A：16 インヒビターを保有する血友病 B：10 (18 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（過去 12 週間の自然出血エピソードの発現回数に基づいて 0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。	治療開始から 24 週以上の期間における出血エピソードの発現回数	完了
非介入						
4322*	患者の背景情報調査／非介入： 日常臨床診療下[b]での治療を受けている患者	115 週以下	N = 231 (日本人被験者：17) インヒビターを保有しない血友病 A：75 インヒビターを保有しない血友病 B：72 インヒビターを保有する血友病 A：53 インヒビターを保有する血友病 B：31 (12 歳以上)	該当なし	登録から最長で 115 週までの治療された出血エピソードの発現回数	完了
第 3 相試験						
4311*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／ 無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート：24 週以上 延長パート：128-136 週	N = 133 (日本人被験者：7) インヒビターを保有する血友病 A：80 インヒビターを保有する血友病 B：53 (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数 • 出血時治療（治療群 1）：無作為割り付け（0 週）からコンシズマブによる治療開始まで（少なくとも 24 週間以上）。 • コンシズマブ（治療群 2）：新たなコンシズマブの投与法の開始（0 週）から主要解析の cut-off まで（少なくとも 32 週間以上）	主要解析の cut-off 完了 延長パート実施中

4307*	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／ 無作為割り付け、非盲検、対照比較、反復投与	主要パート： 24 週以上 延長パート： 128-136 週	N = 156 (日本人被験者：11) インヒビターを保有しない血友病 A 及び B (12 歳以上)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	インヒビターを保有しない血友病 A 患者： 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数 • 出血時治療（治療群 1）：中断後の無作為割り付け（0 週）からコンシズマブによる治療開始まで（24 週間）。 • コンシズマブ（治療群 2）：新たな concizumab の投与法の開始（0 週）から検証的解析の cut-off まで（少なくとも 32 週間以上） インヒビターを保有しない血友病 B 患者： 治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数 • 出血時治療（治療群 1）：中断後の無作為割り付け（0 週）からコンシズマブによる治療開始まで（24 週間）。 • コンシズマブ（治療群 2）：新たな concizumab の投与法の開始（0 週）から検証的解析の cut-off まで（少なくとも 32 週間以上）	実施中 （申請資料に重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象のみ含める）
4616 *	有効性、薬物動態、薬力学的作用及び安全性／ 非盲検、非無作為割り付け、反復投与 104 週	主要パート： 32 週以上 延長パート： 64-72 週	治療群 1：N (予定) = 80 以上 インヒビターを保有しない血友病 A 及び B、インヒビターを保有する血友病 A 及び B (予定される日本人被験者：3) (12 歳未満) 治療群 2：N = 約 10（コンパッショネートユースより移行） インヒビターを保有しない血友病 A 及び B、インヒビターを保有する血友病 A 及び B (年齢制限なし)	投与 1 日目：負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を単回皮下投与 投与 2 日目以降：初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与。4 週時点の血中コンシズマブ濃度に基づいて被験者ごとの維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg に設定。	組み入れ前 1 年間 26 週以上出血時治療を実施したインヒビターを保有する血友病患者： 治療開始（0 週）から解析の cut-off までの治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数	実施中 （申請資料に含めない）

Notes: [a]Trial 3986 was prematurely terminated after first dose cohort with s.c. administration to healthy subjects due to findings in a then ongoing 26-week toxicity study leading to an unscheduled sacrifice of one monkey. [b]Patients in 4322 were not treated with concizumab. [c]A primary analysis cut-off (PACO) was defined as when all patients in arm 1 had completed visit 9/9a (or withdrawn) and all patients in arm 2 had completed visit 10a (or withdrawn). *: Trials including Japanese patients

Abbreviations: N = number of actual participants enrolled

第 3 相検証的試験（ピボタル試験）である 4311 試験のデザインに関する詳細は、2.5.1.5.3 項に示す。

中等症型又は重症型の血友病を有する女性患者は稀であるため、女性被験者はコンシズマブの開発プログラムに組み入れられなかった。世界血友病連盟（WFH）の 2020 年の調査によると、インヒビターを保有する血友病 A 患者の 3.4%及びインヒビターを保有する血友病 B 患者の 5.4%が女性であった[1]。米国で治療センターを受診した重症型又は中等症型の血友病患者のうち、女性患者の占める割合は 0.5%未満から 1%をやや上回る程度であった[55,56]。また、国内では血液凝固異常症全国調査の令和 3 年度報告書[12]によれば、令和 3 年 5 月 31 日時点における血友病 A 及び血友病 B の患者数それぞれ 5657 人及び 1252 人のうち女性患者は 71 人（1.3%）及び 32 人（2.6%）であった。世界的にインヒビターを保有する先天性血友病と診断された女性患者数は非常に少ないと予想される。なお、1 例の女性患者が患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けている。

臨床開発プログラムにおけるすべての試験は、ICH Good Clinical Practice[57]及び FDA 21 CFR 312.120[58]に準拠して実施され、4311 試験はさらに FDA 21 CFR 812.28[59]に準拠して実施された。

コンシズマブを用いて実施した臨床試験及びコンパッショネートユースプログラムは、プロジェクト番号（NN7415）に続く固有の 4 桁の番号によって識別される（例えば、NN7415-4311）。本概括評価では、臨床試験は上述した固有の 4 桁の番号を用いて XXXX 試験と表記する（例えば、4311 試験）。

2.5.1.5.1　コンシズマブによる治療の中断

第 3 相試験は 2019 年 10 月に開始された。第 3 相試験に組み入れられた 3 例において 5 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、コンシズマブによる治療は一時中断され、その後これらの臨床試験は実施保留（Clinical Hold）とされた。発現した事象の詳細については、2.5.5.7.1 項に示す。これらの事象の発現には複数のリスク因子が関与していると考えられた（2.5.5.7.1 項）。血栓塞栓性事象の調査から得られた知見〔Treatment pause investigations（Module 5.3.5.3）〕及び利用可能なすべての情報に基づき、その後コンシズマブによる治療を受ける被験者において血栓塞栓性事象が発現するリスクを低減するために、治験実施計画書に以下に示す変更を行った。

主要なリスク低減策には以下の内容が含まれた。

- 軽度及び中等度の破綻出血の治療ガイダンスを変更し、コンシズマブの予防治療中に凝固因子製剤又はバイパス製剤を使用する場合は最低用量を使用するように指針を示した。
- 出血が疑われる場合、被験者は必ず治験実施医療機関に連絡しなければならないこととした。

追加のリスク低減策には以下の内容が含まれた。

- コンシズマブの投与方法を変更し、初期の 1 日用量を 0.20 mg/kg（0.25 mg/kg から変更）とし、1 日維持用量を 0.25 mg/kg に増量又は 0.15 mg/kg に減量する基準（4 週時の来院におけるコンシズマブ曝露量に基づく）を示した。負荷用量は 1.0 mg/kg のまま変更しないこととした。
- 待機的大手術は許可しないこととした。
- 試験中断に関する規則を変更し、重大な血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血栓

性微小血管症（TMA）又は治験薬との関連性が否定できない死亡のうちいずれか 1 件（2 件から変更）が発現した場合には、ノボ ノルディスク社の安全性委員会による緊急の評価及びデータモニタリング委員会との相談を行う旨を規定した。

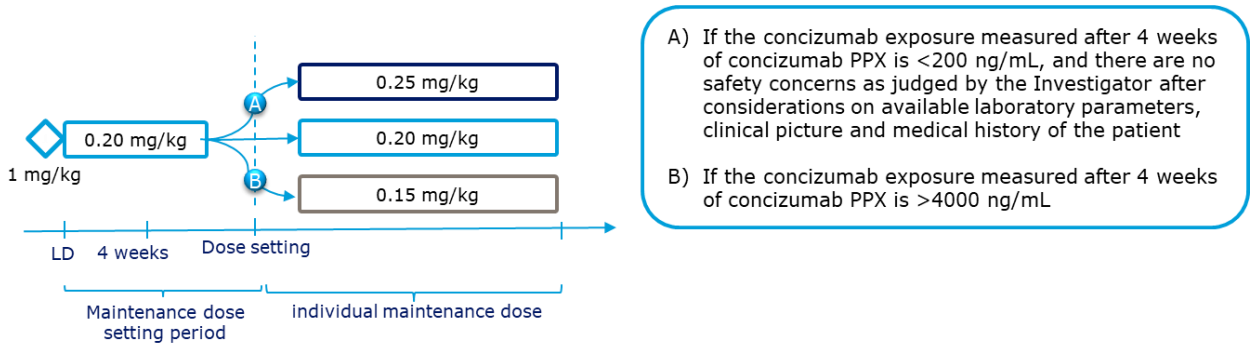
第 3 相ピボタル試験の試験デザイン及び統計手法への変更は、各規制当局と相談の上実施された。臨床試験の実施保留（Clinical Hold）は 2020 年 8 月に解除され、その後新たな血栓塞栓性事象は報告されていない。

コンシズマブによる治療を中断した時点で、4311 試験では予定無作為割り付け被験者数（治療群 1 及び 2：図 2.5.1-3）の 85%（48 例中 41 例）がすでに組み入れられていた。本試験で被験者を再度無作為割り付けしないことについては各規制当局に受け入れられた。ノボ ノルディスク社はすでに試験に組み入れられた被験者の無作為割り付けを維持し、治験実施計画書の目標被験者数を満たすために当初の無作為割り付け表に従って新たな被験者の割り付けを行った。この方針は、中断前及び中断期間中に集められたすべてのデータを使用すること、試験にすでに組み入れられた被験者が試験にとどまることを促し、試験の無作為割り付けの特性を可能な限り維持することを目的とした。4311 試験で無作為割り付けが行われた治療群における被験者の内訳は、2.5.1.5.3.5.1 項に示す。

2.5.1.5.2　第 3 相試験における投与方法の選択

コンシズマブによる治療の中断後に適用された第 3 相試験におけるコンシズマブの投与方法は、第 2 相試験データ及び治療の中断前に得られたデータを十分に評価して設定された。設定された新しい投与方法は 2.5.1.4 項及び図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2　　治療再開時のコンシズマブの投与方法



Abbreviation: LD = loading dose; PPX = prophylaxis.

曝露量の下限値である 200 ng/mL は、200 ng/mL を超えると出血率が減少する傾向がみられた曝露量－反応解析の結果（4255 試験及び 4310 試験の主要パートの結果に基づく）に基づき設定された。詳細については、Module 2.7.3.4 に示す。4311 試験において、投与前血漿中遊離 TFPI 濃度及び血漿中コンシズマブ濃度の関係性を検討した結果、コンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えるとき、最も顕著な効果が認められ、遊離 TFPI 濃度は定量下限値（9.6 ng/mL）に近づいた（Module 2.7.2.3.3、図 2.7.2.3-35）。この結果は提案する投与方法を支持するものであった。コンシズマブの曝露量が非常に

高い値で維持されることを避けるため、追加の予防措置として曝露量の上限を 4000 ng/mL と設定した。

2.5.1.5.3　主な試験デザインの特徴

2.5.1.5.3.1　試験デザイン（4311 試験）

4311 試験（ピボタル試験）は、インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、出血エピソードの発現回数の減少におけるコンシズマブの予防治療の効果を非予防治療（バイパス製剤による出血時治療）と比較することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、検証的試験であった。被験者は、コンシズマブの予防治療群又は非予防治療群に 2：1 の比率で無作為に割り付けられた。世界血友病連盟（WFH）により予防治療が推奨されているにもかかわらず[2]、すべての国でインヒビターを保有する患者に対して標準治療として予防治療を利用できるわけではないため（インヒビターを保有する血友病 B 患者については良好な予防治療は存在せず、インヒビターを保有する血友病 A 患者についてはすべての国でエミシズマブを利用できるわけではない）、出血時治療との比較は適切であると考える。よって、本試験デザインでは、非予防治療群を無作為化されたコントロール群として設定した。以上より、予防治療と非予防治療との比較は、科学的及び倫理的に正当化されたコントロール群（対照群）との比較として、コンシズマブの効果を検証するにあたって適切と考える。

コンシズマブの皮下投与と出血時治療の静脈内投与を盲検化するためにはダブルダミー法を用いる必要があることから、本試験は非盲検で実施することとした。また、血友病患者においてプラセボの投与は、血腫のリスクが増大するため、非倫理的であると考える。

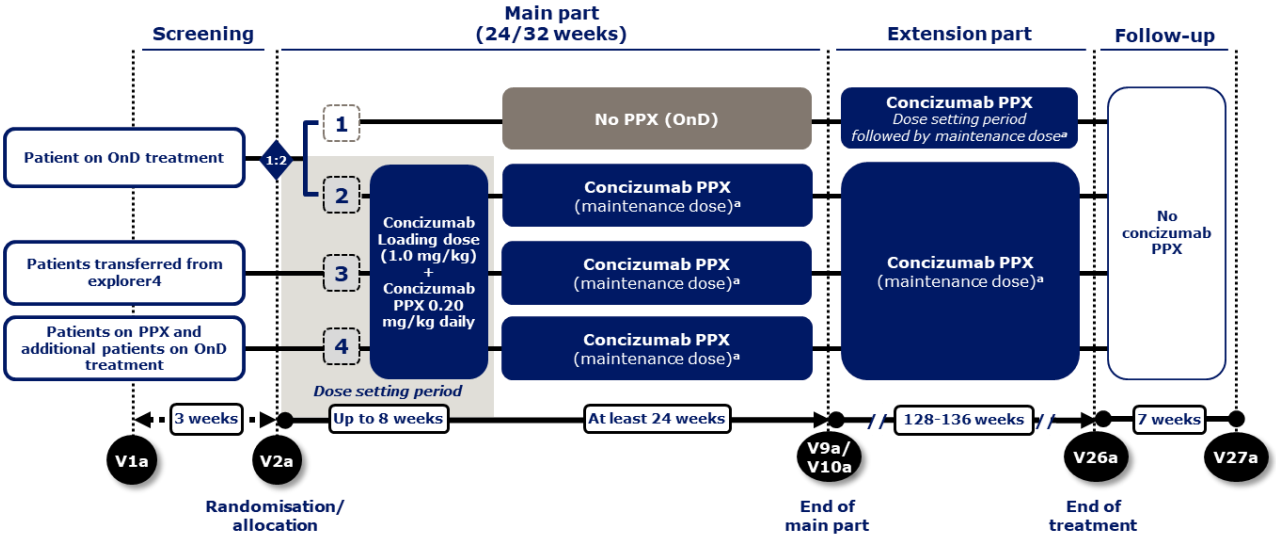
本試験は 3 週間のスクリーニング期間、主要パート（24～32 週間の投与期間）、延長パート（128～136 週間の投与期間）及び 7 週間の追跡調査期間で構成された。試験デザインを図 2.5.1-3 に示す。

本試験では以下の 4 つの治療群を設けた。

- 治療群 1 及び 2 は出血時治療を受けていた被験者で構成され、以下の 2 つの治療に無作為割り付けした。
  - 治療群 1：出血時治療
  - 治療群 2：コンシズマブの予防治療
- 治療群 3 及び 4 はコンシズマブの予防治療が割り当てられ、以下の被験者で構成された。
  - 治療群 3：4310 試験（第 2 相試験）から移行した被験者
  - 治療群 4：予防治療を受けていた被験者又は出血時治療を受けていた被験者

有効性の評価は、無作為割り付けした治療群（治療群 1 及び 2）に焦点をあてた。治療群 3 及び 4 の結果は主に追加の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の評価に用いられた。

図 2.5.1-3　　4311 試験のデザイン



Notes: [a]The individual maintenance dose was either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab, explorer4 = trial 4310.
Abbreviations: OnD = on demand; PPX = prophylaxis; V = visit.

本試験の主要パートは、治療群 1 の被験者が 24 週間以上（スクリーニング期間を除く）、治療群 2、3 及び 4 の被験者が 32 週間以上（スクリーニング期間を除く）の試験参加を完了した時点で終了とした。治療群 2、3 及び 4 は用量調節期間を含むため、主要パートが長かった。本試験の主要パート終了後、すべての被験者に対し、本試験の延長パートで最長 128 週（治療群 2～4）又は 136 週間（治療群 1）のコンシズマブ投与を継続するように提案した。主要解析の cut-off は、治療群 1 のすべての被験者が来院 9/9a を完了（又は中止）し、治療群 2 のすべての被験者が来院 10a を完了（又は中止）した時点と定義された。

試験の目的、エンドポイント及び estimand を 2.5.1.5.3.3.1 項及び 2.5.1.5.3.4.1 項に示す。

主な選択基準、除外基準及び治験薬の投与中止基準を表 2.5.1-2 に示す。

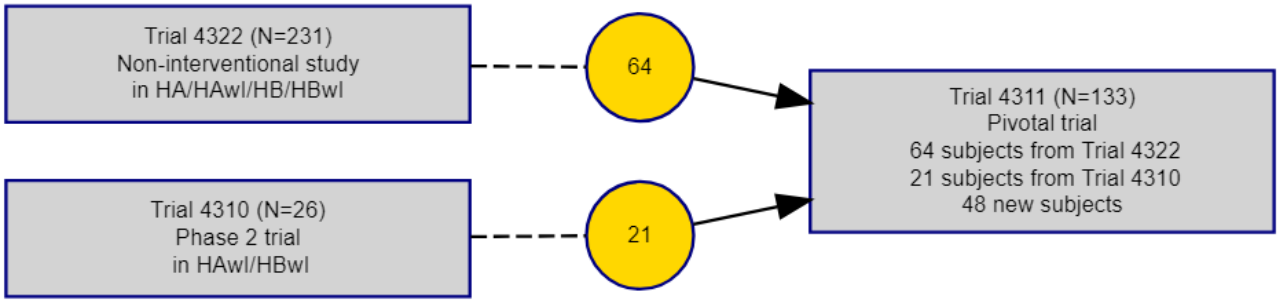
表 2.5.1-2　　主な選択基準、除外基準及び治験薬の投与中止基準（4311 試験）

Key inclusion criteria
• Informed consent obtained before any trial-related activities. Trial-related activities are any procedures that are carried out as part of the trial, including activities to determine suitability for the trial. • Male aged ≥12 years at the time of signing informed consent. • Congenital haemophilia A or B of any severity with documented history of inhibitor (≥0.6 BU). • Patient has been prescribed, or in need of, treatment with bypassing agents in the last 24 weeks prior to screening (for patients not previously enrolled in NN7415-4310 (explorer4)).
Key exclusion criteria
• Known or suspected hypersensitivity to any constituent of the trial product or related products. • Known inherited or acquired coagulation disorder other than congenital haemophilia. • Ongoing or planned Immune Tolerance Induction treatment. • History of thromboembolic disease[a]. Current clinical signs of, or treatment for thromboembolic disease. Patients who in the judgement of the investigator are considered at high risk of thromboembolic events[b].
Permanent treatment discontinuation criteria
• Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria • Simultaneous participation in another clinical trial of an approved or non-approved investigational medicinal product. • Incapacity or unwillingness to follow the trial procedures • Event of DIC • Event of severe or serious hypersensitivity reaction related to concizumab • Significant thromboembolic event[c] • Event of TMA

Notes: [a]Includes arterial and venous thrombosis including myocardial infarction, pulmonary embolism, cerebral infarction/thrombosis, deep vein thrombosis, other clinically significant thromboembolic events and peripheral artery occlusion. [b]Thromboembolic risk factors could include, but are not limited to, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, hypertension, obesity, smoking, family history of thromboembolic events, arteriosclerosis, other conditions associated with increased risk of thromboembolic events. [c]The definition of a significant thromboembolic event is provided in Trial 4311 (Module 5.3.5.1), Appendix 16.1.1, Protocol Appendix 5. For venous thromboembolic events where treatment of concizumab has been discontinued, re-initiation of concizumab can be considered by the investigator in the extension part of the trial, after the patient has fully recovered. The investigator must contact and agree with Novo Nordisk before reinitiating concizumab treatment.
Abbreviations: BU: Bethesda units; DIC = disseminated intravascular coagulation; TMA = thrombotic microangiopathy.

4311 試験では、第 2 相試験である 4310 試験及び非介入試験である 4322 試験から被験者が登録された。4322 試験において被験者は、コンシズマブによる治療を受けなかった。図 2.5.1-4 に被験者の流れの概要を示す。

図 2.5.1-4　　4322 試験及び 4310 試験から 4311 試験への被験者の流れ



Abbreviations: HA = haemophilia A; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HB = haemophilia B; HBwI = haemophilia B with inhibitors; N = number of patients enrolled.

2.5.1.5.3.2　試験デザイン〔第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）〕

4310 試験及び 4255 試験の試験デザインについては、Module 2.7.3.1.3.1.2 に示す。

2.5.1.5.3.3　有効性に関する試験の目的

2.5.1.5.3.3.1　4311 試験

4311 試験の主要目的：

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、出血エピソードの減少におけるコンシズマブの予防治療の効果を、非予防治療（バイパス製剤を用いた出血時治療）との比較によって検討する。

4311 試験の有効性に関する副次的目的：

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブの予防治療後に報告された患者報告アウトカム（PRO）の結果を、非予防治療と比較する。

4311 試験の探索的目的：

- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブによる予防治療の選好性を、非予防治療又は以前に実施していた予防治療に対して検討する。

主要目的に対する estimand

集団レベルでの要約は、患者が割り付けられた治療法を遵守した場合の、対象患者集団における、主要解析の cut-off までに治療が行われた自然出血又は外傷性出血エピソードに対する年換算の出血率の、2 つの治療法の間の比である。中間事象へ対応するためのストラテジーは、以下のとおりである：1）試験治療の完全な中止。この中間事象については、試験治療の完全な中止後の期間のデータは含めない。2）試験再開後の一時的な試験治療の中止。この中間事象については、「治療方針」ストラテジーを用いる。これは、この期間のデータを含めることを意味する。3）出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用（補助治療）。この中間事象については、この期間中のデータは含めない。4）小手術。この中間事象に対しては、「治療方針」ストラテジーを用いる。これは、この期間のデータを含めることを意味する。

2.5.1.5.3.3.2　第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）

第 2 相試験の主要目的：

- インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（4310 試験）又はインヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者（4255 試験）を対象として、出血エピソードの予防のためにコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与を行った場合の有効性を評価する。

第 2 相試験の副次的目的：

- インヒビターを保有する血友病患者（4310 試験）又はインヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者（4255 試験）を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。

2.5.1.5.3.4　統計手法

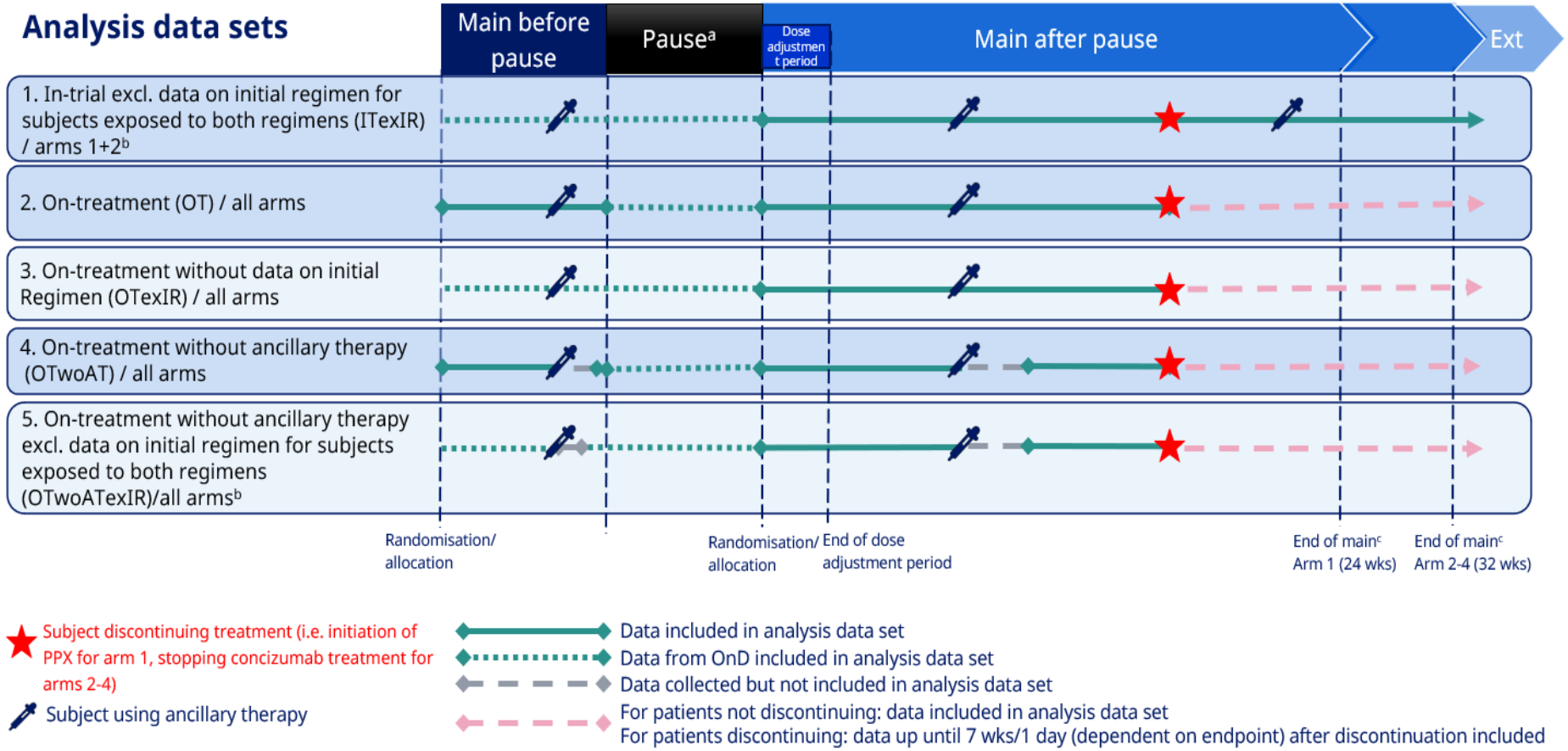
2.5.1.5.3.4.1　統計手法（4311 試験）

4311 試験の主要な解析集団として、以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：コンシズマブによる予防治療又は非予防治療（出血時治療）に無作為割り付けされた、又は治療群 3 又は 4 に割り当てられたすべての被験者。治療群 1 及び 2 の被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：コンシズマブによる予防治療を受けた又は非予防治療（出血時治療）に無作為割り付けされたすべての被験者。すべての被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

コンシズマブの治療を中断することによって生じる様々な側面及び問題に対処し、estimand において定義した中間事象の下で統計解析を適切に実施するために、複数の観察期間を設定した（図 2.5.1-5）。「両方のコンシズマブの投与方法により投与された被験者については最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間のデータを除く」という用語（解析データセット 1 及び 5）は、治療中断後にコンシズマブの投与法が変更されたという事実を表している。コンシズマブの新しい投与方法による投与を受けていない被験者については、最初の投与方法で投与した期間を解析データセット 1 及び 5 に含めた。残りの被験者については、コンシズマブの新しい投与方法により投与を受けた期間のみを解析データセット 1 及び 5 に含めた。「補助治療」という用語は、出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用を意味する（手術時及び医療上の処置での使用は除く）。

図 2.5.1-5　　定義した解析データセット



Notes: aFor data sets 2 and 4: concizumab data up until 7 weeks after start of pause was included. bIn case a patient from arm 2 did not re-start concizumab treatment after the pause, the data from before the pause was to be included. cEnd of period was defined as the first of 1) death, 2) withdrawal date, 3) last contact for 'lost to follow-up' patients, 4) start of concizumab (only arm1, on demand), 5) primary analysis cut-off.

Abbreviations: ext = extension; OnD = on demand; PPX = prophylaxis; wks = weeks

各解析データセットに関する詳細は 4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.7.1.1 及び Appendix 16.1.9（統計解析計画書）Section 4 に示す。

2.5.3 項から 2.5.5 項では、提示した結果に対して用いられた解析データセットを明記する。

コンシズマブの有効性評価に関する estimand 及び統計手法の詳細は、Module 2.7.3.1.3.2.1.1 及び Module 2.7.3.1.3.8.1 に示す。

4311 試験の有効性に関わるエンドポイントを表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3　　4311 試験の有効性エンドポイント

Primary endpoint	• The number of treated spontaneous and traumatic bleeding episodes. – For on demand (arm 1): from randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) – For concizumab (arm 2): from start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks)
Key secondary endpoints	• Change in SF-36v2 bodily pain (from start of treatment (week 0) until week 24)[a] • Change in SF-36v2 physical functioning (from start of treatment (week 0) until week 24)[a]
Supportive secondary endpoints related to efficacy	• Number of treated spontaneous bleeding episodes – For on demand (arm 1): from randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) – For concizumab (arm 2): from start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks) • Number of treated spontaneous and traumatic joint bleeds – For on demand (arm 1): from randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) – For concizumab (arm 2): from start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks) • Number of treated spontaneous and traumatic target joint bleeds – For on demand (arm 1): from randomisation (week 0) up until start of concizumab treatment (at least 24 weeks) – For concizumab (arm 2): from start of the new concizumab dosing regimen (week 0) up until the primary analysis cut-off (at least 32 weeks)

Notes: [a]Collected for all arms.
Abbreviations: SF-36v2 = 36-item short form health survey.

主な解析アプローチ－出血関連エンドポイント

治療群 1 と治療群 2 の間の出血エピソードの解析における主な統計手法は、無作為割り付けされた治療法、層別因子である血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）及び出血頻度（スクリーニング前 24 週間の出血回数が 9 回未満、又は 9 回以上）を因子として含み、観察期間の長さの対数値をオフセット項として含む負の二項回帰モデルであった。本統計モデルを用いて、治療法〔コンシズマブによる予防治療及び出血時治療（非予防治療）〕間の年換算の出血率の比の推定値及びその 95%信頼区間を示した。また、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者それぞれに対して推定値を提示した。

主要目的に関連する estimand は、上記の負の二項回帰モデルを用いて、FAS 及び「両方のコンシズマブの投与方法により投与された被験者については最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間

のデータを除く、補助治療（出血の治療に関係しない凝固因子製剤の使用）を受けていない on treatment（OTwoATexIR）観察期間」に基づいて、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数を無作為割り付けされた群間（治療群 1 及び治療群 2）で比較することにより検討した。OTwoATexIR 観察期間は、計画した無作為割り付けに基づいて試験データを解析する目的で用いた。すなわち、治療中断後に試験を再開しなかった被験者については、被験者が最初の投与方法で投与を受けていた期間に収集されたデータを解析に含める。治療群 1 の被験者は、コンシズマブによる治療の中断の影響を受けなかったため、主要解析の cut-off までに得られたすべてのデータを解析に含めた。OTwoATexIR データセットの使用に関するさらなる根拠は、2.5.4.2.1 項の結果の提示とともに示す。

主要解析の根底にある仮定は、治療中断後に試験を再開しなかった被験者において最初の投与方法で観察された効果はこれらの被験者が新しい投与方法で治療を受けた場合と同様になる、ということであった。この仮定を、新しい投与方法で治療を受けなかった被験者について、治療された出血の発現回数を最初の投与方法で観察された期間に治療された出血回数に基づき補完する多重補完法を用いて検討した。主要解析の優越性の結論が変わるためには、試験を再開しなかった被験者において出血パターンがどれだけ悪い必要があるかを検討する tipping point analysis においても同じ補完法を用いた。また、治療群 2 のすべてのデータを用いて主要解析を再び行った。この感度分析において、使用するデータの量を最大化するために、最初及び新しい投与方法の両方を含めた。最後に、治療の一時中断の前の最初の無作為割り付けと試験再開後の無作為割り付けの間の違いについて、治療と無作為割り付け（中断前又は後）の間の交互作用項を含めた主要解析と同じ統計モデルを用いて検討した。

FAS 及び「両方のコンシズマブの投与方法により投与された被験者については最初のコンシズマブの投与方法で投与された期間のデータを除く in trial（ITexIR）観察期間」に基づいて主要解析を繰り返した補足的解析では、治療中止後及び補助治療を使用した期間中のすべての情報を含めた。

上記の感度分析及び補足的解析の結果は、2.5.4.2.1 項の関連する結果とともに提示する。

治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードがなかったかどうかに関する二値のエンドポイントを、FAS 及び OTwoATexIR 解析データセットに基づいて、上記の負の二項回帰モデルに含めたものと同じ因子を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、治療群 1 及び治療群 2 の群間で解析した。24 週より前に治療を中止していた被験者は、本解析では出血エピソードの発現が 1 回以上とみなした。

解析アプローチー患者報告アウトカム関連エンドポイント

すべての患者報告アウトカム（PRO）関連エンドポイントは、FAS 及び「最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment（OTexIR）」解析データセットを用いて解析した。OTexIR データセットの使用に関する根拠は、2.5.4.2.2 項に示す。

0 週から 4、8、16 及び 24 週までの Short Form-36v2 Health Survey（SF-36v2）及び成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）のスコアの変化量は、上記の負の二項回帰モデルに含めたものと同じ因子（治療及び層別因子）を含み、ベースラインのスコアを共変量とし、すべてを週内で入れ子構造にした繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いて解析した。被験者の繰り返し測定のばらつき

の記述には無構造共分散行列を用いた。なお、当初予定していた事前規定の解析では、規定の来院で得られる予定の SF-36v2 の評価がない被験者については、被験者が無作為割り付けされた治療群から得られている情報に基づいて逐次的に補完する、多重補完法を用いる予定であった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.1.9（統計解析計画書）Section 4〕。しかしながら、予想外に患者報告アウトカムの利用可能なデータを有する被験者数が少なかったことから、この補完法を用いることができなかった。多重補完法で認められたエラーに関する詳細、及びこれらの潜在的な影響を検討するための追加解析については、Module 2.7.3.3.2.1.4 に示す。

0 週から 24 週までの血友病治療経験評価（Hemo-TEM）のスコアの変化量は、上記の負の二項回帰モデルに含めたものと同じ因子（治療及び層別因子）を含み、ベースラインの Hemo-TEM のスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

患者報告アウトカムに関連する上記すべてのモデルから、24 週における治療間の差を推定し、その 95%信頼区間を示した。

詳細は Module 2.7.3.1.3.8.1 に示す。

2.5.1.5.3.4.2　安全性評価－試験間

安全性の結果は、7 つの完了した試験から得られた〔1 つの第 3 相試験（4311 試験：主要解析の cut-off まで）、2 つの完了した第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験：主要及び延長パート）ならびに 4 つの完了した第 1 相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）〕。

すべての安全性評価は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者が含まれた安全性解析対象集団に基づいた。4310 試験、4255 試験及び 4159 試験については、試験治療下で発現したエンドポイント／観察項目に該当する有害事象が含まれた。4311 試験については、主要解析の cut-off までの安全性の結果が含まれた。安全性の評価は 2.5.1.5.3.4.1 項に示した 2 つの解析データセット、すなわち on-treatment（OT）解析データセット及び OTexIR 解析データセットに基づいて行った。このアプローチは、可能な限り多くの安全性データを含めることと、治療中断前後の安全性の違いを検討するためであった。

OTexIR 解析データセットは、その他の安全性観察項目（臨床検査評価、バイタルサイン、身体所見及び身体測定）の安全性評価に用いられ、コンシズマブによる治療の再開後のベースライン来院を潜在的な変化に対する参照として用いる。

統計手法、観察期間及び解析データセットに関する詳細は、Module 2.7.4.1.1.5.5 に示す。

2.5.1.5.3.5　試験対象集団（4311 試験）

以下に、4311 試験の曝露、被験者の内訳及び被験者特性の概要を示す。詳細については、Module 2.7.3.3.1.1 に示す。

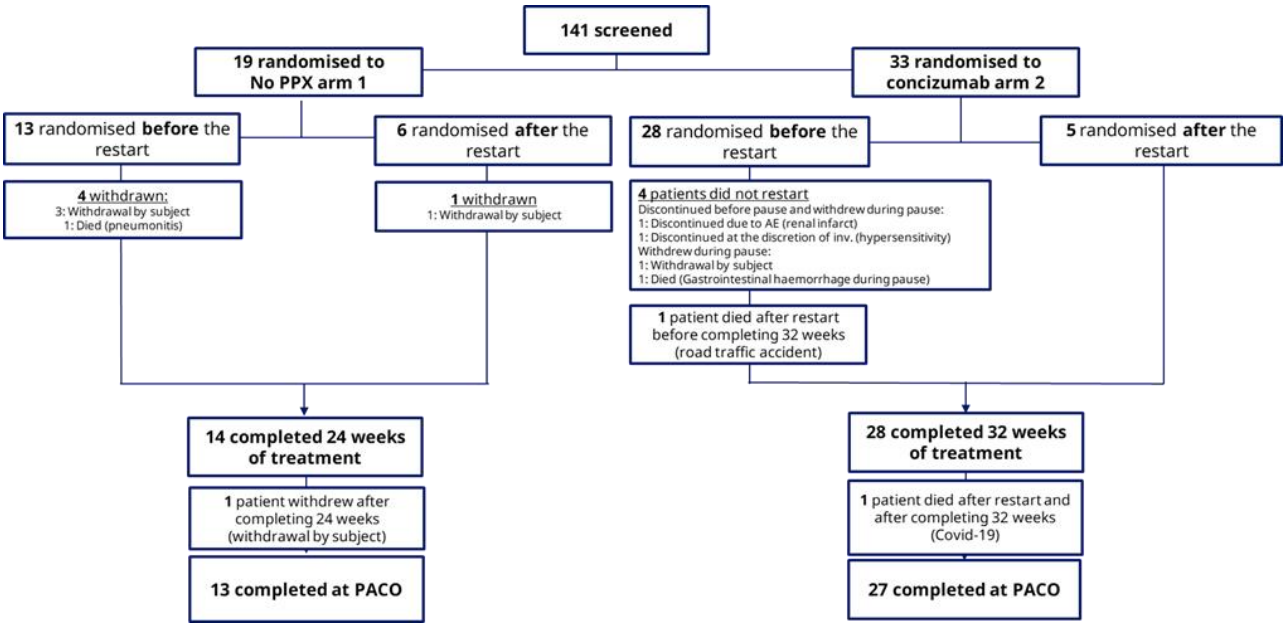
2.5.1.5.3.5.1　被験者の内訳（4311 試験）

4311 試験では 133 例が無作為割り付け又は割り当てられ、このうち 114 例がコンシズマブの投与を受けた（治療群 2～4）。残りの 19 例が出血時治療（非予防治療、治療群 1）に無作為割り付けされた。このうち 13 例が試験を継続し延長パートにおいてコンシズマブの投与を受けた。曝露に関する詳

細は 2.5.1.5.3.7 項に示す。日本人被験者は 7 例が無作為割り付け又は割り当てられた。6 例がコンシズマブの投与を受けた。残りの 1 例は出血時治療（非予防治療、治療群 1）に無作為割り付けされ、治療の中断後、試験を再開しなかったため、コンシズマブの投与を受けなかった。

無作為割り付けされた群〔出血時治療群（治療群 1）及びコンシズマブの予防治療群（治療群 2）〕における被験者の内訳を図 2.5.1-6 に示す。

図 2.5.1-6　　無作為割り付けを行った群における被験者の内訳（4311 試験）



Abbreviations: AE = adverse event; PACO = primary analysis cut-off; PPX = prophylaxis.

治療群 1～4 の 25 例（18.8%）が主要解析の cut-off までに試験を中止したか又はコンシズマブの投与を中止した。このうち、6 例は出血時治療群（治療群 1）に無作為に割り付けられ、コンシズマブの投与は受けなかった。残りの 19 例のうち、5 例が有害事象のために治験薬の投与を中止し、3 例が治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止し、11 例がその他の理由で治験薬の投与を中止した。

治療群 1 の 4 例と治療群 2 の 4 例は、コンシズマブの治療の一時中断後に試験を再開しなかった。治療群 1 については、3 例が試験を中止し（同意の撤回）、1 例が肺臓炎により死亡した。治療群 2 については、コンシズマブの治療の一時中断前に 1 例が有害事象（腎梗塞）のために、1 例が過敏症のために治験薬の投与を中止し、コンシズマブの治療の一時中断中に 1 例が試験を中止し（同意の撤回）、1 例が胃腸出血のため死亡した（図 2.5.1-6）。

主要解析の cut-off までに、日本人被験者 3 例が試験を中止し、このうち 1 例は出血時治療（治療群 1）、2 例がコンシズマブの投与（治療群 4）を受けていた。

投与中止に至った有害事象に関する詳細は、2.5.5.6 項に示す。

2.5.1.5.3.6　人口統計学的特性及びベースライン特性（4311 試験）

治療群 1 に無作為割り付けされた又は新たなコンシズマブ投与方法による治療を受けたすべての被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-4　人口統計学的特性及びベースライン特性－要約－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Number of subjects	19	29	15	55	118
Age group (years)					
Adolescents (12-17 years)	6 (31.6)	16 (55.2)	0	18 (32.7)	40 (33.9)
Adults (18-64 years)	12 (63.2)	13 (44.8)	15 (100)	37 (67.3)	77 (65.3)
Elderly/very elderly (65-84 years)	1 (5.3)	0	0	0	1 (0.8)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	1 (5.3)	3 (10.3)	0	2 (3.6)	6 (5.1)
Not Hispanic or Latino	16 (84.2)	25 (86.2)	15 (100)	52 (94.5)	108 (91.5)
Not Reported	2 (10.5)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	4 (3.4)
Race					
American Indian or Alaska Native	1 (5.3)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (2.5)
Asian	6 (31.6)	13 (44.8)	4 (26.7)	12 (21.8)	35 (29.7)
Black or African American	1 (5.3)	4 (13.8)	0	3 (5.5)	8 (6.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	9 (47.4)	9 (31.0)	11 (73.3)	38 (69.1)	67 (56.8)
Not Reported	2 (10.5)	2 (6.9)	0	1 (1.8)	5 (4.2)
Country					
Algeria	0	0	0	9 (16.4)	9 (7.6)
Australia	0	1 (3.4)	0	2 (3.6)	3 (2.5)
Croatia	1 (5.3)	0	1 (6.7)	0	2 (1.7)
Czechia	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Denmark	0	0	2 (13.3)	0	2 (1.7)
France	2 (10.5)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	4 (3.4)
India	2 (10.5)	10 (34.5)	0	3 (5.5)	15 (12.7)
Italy	3 (15.8)	2 (6.9)	0	3 (5.5)	8 (6.8)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
N: number of subjects,%: percentage of subjects, PPX: Prophylaxis. Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations.

Demographics and baseline characteristics - summary - HAwI+HBwI - OTexIR - full analysis set

	No PPX	Concizumab PPX			Total
	(arm 1) N (%)	(arm 2) N (%)	(arm 3) N (%)	(arm 4) N (%)	N (%)
Japan	1 (5.3)	1 (3.4)	1 (6.7)	3 (5.5)	6 (5.1)
Malaysia	1 (5.3)	1 (3.4)	3 (20.0)	1 (1.8)	6 (5.1)
Mexico	1 (5.3)	1 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (2.5)
Poland	1 (5.3)	1 (3.4)	0	5 (9.1)	7 (5.9)
Portugal	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
Russian Federation	1 (5.3)	1 (3.4)	0	2 (3.6)	4 (3.4)
Serbia	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)
South Africa	1 (5.3)	4 (13.8)	0	2 (3.6)	7 (5.9)
Korea, Republic of	1 (5.3)	1 (3.4)	0	0	2 (1.7)
Spain	0	1 (3.4)	3 (20.0)	4 (7.3)	8 (6.8)
Sweden	0	0	1 (6.7)	1 (1.8)	2 (1.7)
Thailand	0	0	0	5 (9.1)	5 (4.2)
Turkey	0	0	0	4 (7.3)	4 (3.4)
Ukraine	3 (15.8)	2 (6.9)	3 (20.0)	2 (3.6)	10 (8.5)
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	0	0	0	2 (3.6)	2 (1.7)
United States of America	1 (5.3)	2 (6.9)	1 (6.7)	2 (3.6)	6 (5.1)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
N: number of subjects,%: percentage of subjects, PPX: Prophylaxis. Baseline is defined as the latest measurement before first dose with new regimen or before randomisation for arm 1.
Note: information on age, ethnicity and race are according to local regulations.

試験対象集団は、インヒビターの既往の記録がある先天性血友病 A 又は B（重症度を問わない）を有する男性患者であった。71 例（60.2%）がインヒビターを保有する血友病 A 患者であり、47 例（39.8%）がインヒビターを保有する血友病 B 患者であった。治療群間でこの分布は同様であった。治療群 1 では 9 例（47.4%）がインヒビターを保有する血友病 A 患者、10 例（52.6%）がインヒビターを保有する血友病 B 患者であり、治療群 2 では 17 例（58.6%）がインヒビターを保有する血友病 A 患者、12 例（41.4%）がインヒビターを保有する血友病 B 患者であった。

治療群を通じて、年齢、身長、体重、BMI のベースライン特性において予期しない所見は認められなかった。

被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細については、治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.2〕に示す。

4311 試験では被験者は 24 ヵ国から登録され、人種及び民族の点から被験者集団は世界の患者集団を代表していると考えられた。なお、日本の被験者は 4311 試験の被験者全体の 5.1%であった。日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は Module 2.7.3.3.1.1.2.1 に示す。

2.5.1.5.3.7　曝露（4311 試験）

本試験の主要パートにおいてコンシズマブの投与〔最初（治療中断前）の投与方法及び新しい投与方法〕を受けた被験者は計 114 例であった。主要解析の cut-off 時点で 127 例がコンシズマブの投与を受けていた。このうち、治療群 1 の 13 例は本試験の延長パートに継続して参加したため、コンシズマブの投与を受けた。

OTwoATexIR 解析データセット（2.5.1.5.3.4.1 項）におけるコンシズマブの曝露は、治療群 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 9.3 人･年、24.2 人･年、17.9 人･年及び 41.3 人･年であった。すべての投与群におけるコンシズマブの総曝露は 92.8 人・年であった。

4310 及び 4311 試験を通じて、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 116 例が 6 ヵ月以上コンシズマブの曝露を受けた。このうち、59 例が 12 ヵ月以上、19 例が 24 ヵ月以上、16 例が 30 ヵ月以上曝露を受けた（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-8）。

2.5.1.5.4　コンシズマブのコンパッショネートユース（プログラム ID：4807 及び患者ごとに行われるコンパッショネートユース）

コンシズマブは、コンパッショネートユース（拡大アクセス）を通じて提供されている。コンシズマブのコンパッショネートユースはコンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）及び患者ごとに行われるコンパッショネートユースの 2 つから構成されている。コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）のデザインに関する情報は、コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

コンパッショネートユース報告書の cut-off（2022 年 3 月 10 日）までに、コンシズマブは 14 例の小児及び青年のインヒビターを保有する血友病 B 患者に対して提供された。10 例が患者ごとのコンパッショネートユース（規制保健当局からの合意を得て、患者は臨床試験以外で未承認医薬品の投与を受けることが可能となった）でコンシズマブの投与を受けた。10 例のうち 2 例はコンパッショネートユースプログラムへ組み入れられ、当該プログラムではさらに 4 例の患者が組み入れられた。

患者ごとに行われるコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた 10 例（男性 9 例、女性 1 例）の年齢は 1～15 歳であり、cut-off までにコンシズマブの投与を受けた期間は 1 ヵ月～3 年 2 ヵ月であった。患者に関する情報は、患者の治療にあたった医師から電子メールで提供される患者に関する叙述により収集された。患者の治療にあたった医師は、有効性、安全性及び生活の質を考慮した上で、各患者がコンシズマブによる治療を受けている期間の全体的な血友病の状態について短いコメントを提供し、全体的な血友病の状態をカテゴリに基づいて評価することを求められた。コンパッショネートユースプログラムに移行した 2 例については、この短いコメント及びカテゴリ評価は得られなかった。

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブの投与を受けた 6 例（すべて男性）の年齢は 1～17 歳であり、本プログラムにおいてコンシズマブの投与を受けた期間は 1～175 日（約 6 ヵ月）であった。試験実施計画書に基づいて体系的にデータを収集し、検討が行われた。データには、前治療（予防治療又は出血時治療：コンシズマブの使用歴を含む）、試験期間中に報告された有害事象、治療された出血エピソードの種類及び回数、抗薬物抗体、コンシズマブの血漿中濃度及び遊離 TFPI 濃度が含まれた。

日本では、コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）及び患者ごとに行われるコンパッショネートユースを通じてコンシズマブの投与を受けた被験者はいなかった。

詳細は、コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）に示す。

2.5.1.6 COVID-19 の臨床試験への影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的大流行は、2020 年 3 月 11 日に世界保健機関（WHO）により世界的規模のパンデミックと宣言された。各地の政府による都市のロックダウンのため、被験者は治験実施施設に来院することができなくなった。可能な限り被験者の安全を確保するため、計画されていた物理的な来院は、治験責任医師の判断で電話コンタクトやビデオコンタクトに変更された。

治験実施施設のスタッフは、被験者の診療記録にあるすべての試験関連情報（データ）の収集を継続し、関連するすべてのデータ収集システムへ可能な限りタイムリーに情報更新を行った。治験実施施設への来院を電話コンタクトに変更したこと、臨床検査評価ができなかったことは、治験実施計画書からの逸脱として記録された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.5 及び Appendix 16.2.2〕。

4311 試験における COVID-19 の影響に関する詳細は、治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）〕に示す。

上述したように COVID-19 が、4311 試験の結果の解釈に与える影響は限定的であったと考える。

2.5.1.7 規制当局からの助言

ノボ ノルディスク社は、コンシズマブの開発を通じて各規制当局から科学的助言を受けている。国内規制当局との相談記録（議事録を含む）は Module 1 に含める。これらの相談で得られた助言及び合意事項は必要に応じて適切に取り入れられた。

コンシズマブは、国内ではインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者について、FDA 及び EMA からはインヒビター保有の有無にかかわらず血友病 A 及び B 患者に対して希少疾病用医薬品の指定を

受けており、さらに FDA からはインヒビターを保有する血友病 B 患者について画期的治療薬の指定（Breakthrough therapy designation）を受けている。また、EMA とは小児開発計画について合意している。

ピボタル試験及びコンシズマブによる治療の中断について得られた主な科学的助言を表 2.5.1-5 に示す。

表 2.5.1-5　　規制当局からの主なフィードバック

Authority	Interaction	Date	Summary
[redacted]			
FDA	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted FDA [redacted]
EMA	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted EMA [redacted]
EMA	[redacted]	[redacted]	EMA acknowledged [redacted]
PMDA	[redacted]	[redacted]	[redacted] について PMDA に助言を求め、[redacted]
[redacted]			
FDA	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted FDA [redacted]
[redacted]			
FDA	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted FDA [redacted]

Authority	Interaction	Date	Summary
			[redacted]
PEI	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted PEI [redacted]
EMA	[redacted]	[redacted]	Novo Nordisk consulted EMA [redacted]
PMDA	[redacted]	[redacted]	[redacted]について PMDA に助言を求めた。 [redacted]

Abbreviations: BLA = biologics licence application; EMA = European Medicines Agency; EOP2 = end of phase 2; FDA = Food and Drug Administration; IDE = investigational device exemption; PEI = Paul-Ehrlich-Institut; PK = pharmakokinetics; PMDA = Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; QoL = quality of life; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

本申請に含めない試験報告書について以下に示す：

- バイオアベイラビリティ試験、比較バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験、ならびに *in vitro-in vivo* の関連を検討した試験は実施していないことからこれらに対する報告書はない。コンシズマブの曝露量はすべての臨床試験で評価した。コンシズマブの標的介在性の薬物動態（TMDD）のため、関連する薬物動態パラメータはわずかである。これらのパラメータは申請資料（Module 2.7.2）に提示する。
- 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書の内容は3813試験で網羅されている。本試験の目的は広範であったことから、治験総括報告書は Module 5.3.3.1 に含めている。コンシズマブの特異的な薬物相互作用は知られていない又は予想されていないため、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施されていない。また、内因性要因を検討した薬物動態試験報告書及び外因性要因を検討した薬物動態試験報告書はない。
- 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はない。薬物動態及び薬力学的作用はすべての第 1 相試験で検討され、薬物動態及び薬力学的作用の関係は申請資料（Module 2.7.2）に提示する。
- コンシズマブは現在いずれの国でも市販されていないため、市販後の使用経験に関する報告書はない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 要約

上市される予定のコンシズマブ製剤は皮下注射用の液体製剤である。コンシズマブは、10 mg/mL、40 mg/mL 及び 100 mg/mL の 3 つの濃度で提供される予定である。3 つの濃度のいずれも、PDS290 ペン型注入器に 1.5 mL カートリッジを装填した製剤として提供される予定であり、100 mg/mL の濃度の製剤については 3.0 mL カートリッジでも提供する予定である。ペン型注入器は、投薬過誤を最小限にするための製品設計における安全性の考え方に関する FDA のガイドライン（safety consideration for product design to minimise medication errors）に従って開発され、コンシズマブ投与用に選択された。

2.5.2.2 原薬製造

ノボ ノルディスク社は抗体製造のための汎用プラットフォームを開発しており、コンシズマブの原薬の製造工程において当該プラットフォームを使用している。当該プラットフォームは、Lonza 社の哺乳類細胞株である CHOK1SV におけるグルタミンシンセターゼ遺伝子発現システムを用いた細胞培養工程に基づくものである。コンシズマブの製造工程の詳細は Module 3.2.S.2.2 に示す。

開発中に原薬製造工程にはいくつもの変更が行われた。これらの変更は、細胞株のサブクローニング、セルバンクの変更、原薬の濃度及び組成の変更、製造所及び製造所内の温度の変更、バイオリアクター及び原薬容器の変更に関するものであった。これらの原薬製造に関する変更の詳細については、Module 3.2.S.2.6 に示す。ただし、製造工程における細胞増殖、細胞培養、原薬の回収及び精製の基本的な原理には変更はない。

第 1 相及び第 2 相試験において用いたコンシズマブ原薬は、デンマークのパイロット施設で製造された。第 3 相試験及び商業生産用に、ノボ ノルディスク社は原薬製造場所を米国ミズーリ州セントルイスの Thermo Fisher Scientific 社の一部である医薬品製造受託機関の Patheon 社の商業用製造施設に移転させた。

開発を通じて生産された原薬のバッチ間の同等性については Module 3.2.S.2.6 に示す。

2.5.2.3 製剤開発

臨床薬理試験のうち初期に実施された 3813 試験、3981 試験及び 3986 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、使用前に調製する必要がある凍結乾燥粉末製剤であった。本製剤は、単回使用のバイアルに滅菌凍結乾燥粉末（1 バイアルあたり 100 mg）として提供され、滅菌注射用水 1.1 mL に溶解して使用された。

臨床薬理試験のうち後期に実施された 4159 試験で用いられたコンシズマブ製剤は、単回使用の液体製剤（コンシズマブ A）であった。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：1 mL）として提供された。コンシズマブ製剤は 1 mL のシリンジ及び 30G の注射針を用いて注射された。

第 2 相試験である 4310 試験及び 4255 試験にあたって、防腐剤としてフェノール 3.5 mg/mL を含有する、複数回使用可能な液体製剤（コンシズマブ B）が開発された。本製剤は、3 mL のカートリッジに充填されたそのまま注射可能な滅菌液体製剤（抽出可能液量：3 mL）であり、繰り返し使用可能な注

入器（30G/8 mm NovoFine Autocover を装着したノボペン 4）を用いて注射する製剤として提供された。

第 3 相試験である 4307 試験及び 4311 試験にあたっては、防腐剤を含有し、界面活性剤の含有量を増やした複数回投与可能な液体製剤（コンシズマブ C）が開発された。本製剤は使い捨ての注入器（32G/4 mm Novo Fine Plus を装着したプレフィルド PDS290 ペン型注入器）に充填された滅菌液体製剤として提供された。本製剤を上市後に使用する予定である。

個々の製剤についての詳細は、Module 2.7.1.1.3 に示す。

ICH Q5E に準拠してコンシズマブ B 及び C の品質の同等性試験を実施し、タンパク質の高次構造及び不純物質プロファイルの観点において、コンシズマブ C はコンシズマブ B と同等であると結論付けられた。詳細については、Module 2.7.1.1.3 に示す。

2.5.2.4 注入器

臨床開発で用いたコンシズマブ投与に使用した注入器の概要は、Module 2.7.1.1.4 に提示する。

臨床開発プログラムで使用されたコンシズマブ PDS290 ペン型注入器で得られたデータは、市販予定の PDS290 ペン型注入器についても網羅している。詳細は Module 3.2.P.7 に示す。

2.5.2.5 コンパニオン診断薬（コンシズマブ ELISA）

本コンパニオン診断薬のデザイン及び意図した使用の根拠

コンシズマブによる治療の中断後（2.5.1.5.1 項）、被験者ごとに維持用量を設定するためにコンシズマブの曝露量を測定する目的で、コンパニオン診断薬としてコンシズマブ ELISA が導入された。

コンパニオン診断薬として使用されるコンシズマブ ELISA は、コンシズマブの臨床開発プログラムに組み入れられた被験者のクエン酸添加ヒト血漿中のコンシズマブ濃度を定量するための酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）に基づくものである。コンシズマブ ELISA は、薬物動態評価を含む血漿中コンシズマブ濃度測定のために、コンシズマブの臨床開発プログラムを通じて用いられてきた（詳細は Module 2.7.1.1.6.2.1）。コンパニオン診断薬として使用されるコンシズマブ ELISA の詳細については、Module 2.7.1.1.5 に示す。

2.5.2.6 バイオアベイラビリティ

コンシズマブの臨床開発の一部として、3813 試験においてバイオアベイラビリティを評価することとしていた。非線形の薬物動態が認められたことから（2.5.3.2.1 項）、収集されたデータに基づいてバイオアベイラビリティを評価することに意味があると判断されなかった。

2.5.2.7 その他

2.5.2.7.1 機器および針サイズに関連したコンシズマブ曝露量の差

第 2 相試験（ノボペン 4）及び第 3 相試験（PDS290 ペン型注入器）では、異なるデバイス及び異なるサイズの注射針が用いられた。第 2 相試験及び第 3 相試験では投与方法が異なり、組み入れられた被験者の年齢層も異なることから、臨床開発プログラムの様々な段階で使用された異なるデバイス及

び異なるサイズの注射針の比較を利用可能なデータに基づいて実施することはできなかった。第 3 相試験で使用したデバイス及び針は、市販予定のものと同じであった。

2.5.2.7.2　試験において用いられた注射部位

コンシズマブは、毎日注射部位を変えながら腹部又は大腿部に皮下注射する。皮膚が敏感な部位、あざ、発赤又は硬結が認められる部位、あるいはほくろや傷がある部位には皮下注射を行ってはならない。市販製品における注射部位に関するガイダンスは、第 3 相試験で用いられたものと同じである。

異なる注射部位間のコンシズマブ曝露量の比較は、評価にあたって複数の要因（注入器、注射針のサイズ及び製剤処方）が関係するため、利用可能なデータからは実施することはできなかった。

2.5.2.7.3　異なる製剤濃度における薬物動態の比較

コンシズマブの曝露量は、40 mg/mL 製剤及び 100 mg/mL 製剤で同程度であった（詳細は Module 2.7.1.3.3 に示す）。10 mg/mL 製剤については、その処方は 40 mg/mL 及び 100 mg/mL 製剤の処方と同じであり、各製剤はコンシズマブの濃度のみが異なることから、同様の結果が予想される。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価の基盤

コンシズマブの臨床薬理評価に用いた方法論の詳細については、Module 2.7.2.1 に示す。概略を以下に示す。

ヒトにおけるコンシズマブの薬物動態及び薬力学的作用特性は、以下の試験の結果に基づいて特徴づけられた：第 1 相試験である 3813 試験（健康被験者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者）、3981 試験（日本人健康被験者）及び 3986 試験（健康被験者）、第 2 相試験である 4255 試験（インヒビターを保有しない血友病 A 患者）及び 4310 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）、第 3 相試験である 4311 試験（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者）。

これらの試験では、インヒビターを保有する又は保有しない血友病 A 及び B 患者ならびに健康被験者を対象として、コンシズマブによる治療の薬物動態及び薬力学的作用特性を評価した。また、第 3 相試験では、薬物動態の測定値は被験者ごとに維持用量を設定するために用いられた。

本概括評価では、主に、コンシズマブの治療再開後に得られた、承認申請で意図している対象集団及び用法･用量を反映した 4311 試験の結果を提示する。薬物動態／薬力学的作用エンドポイントは 24 週時点（治療群 2～4 の被験者のみがコンシズマブの投与を受けていた）に基づいて提示する。解析結果は、治療群 2～4 及び OTexIR 観察期間（2.5.1.5.3.4 項）に基づいて提示する。以下の項では、主要な薬物動態パラメータである C_{trough}（1 回の投与間隔の終了時におけるトラフ濃度）、C_{max}（最高血中濃度）及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（1 回の投与間隔における濃度－時間曲線下面積）、ならびに主要な薬力学的作用パラメータである遊離 TFPI について提示する。パラメータ及び採血のタイミングに関する詳細については、Module 2.7.2.1.3.4 を参照のこと。

2.5.3.1.1 薬物動態及び薬力学的評価のための分析方法

薬物動態及び薬力学的作用パラメータの評価に用いた分析方法の概略について以下に記載する。詳細は、Module 2.7.1.1.6 に示す。

コンシズマブは、バリデートされた ELISA を用いて定量した。本測定法は標的である TFPI に結合しているか否かに関係なく、総コンシズマブ濃度を測定した（Module 2.7.1.1.6.2.1）。

血漿中の遊離 TFPI、すなわちコンシズマブに結合していない TFPI は市販されている ELISA キットを用いて定量した（Module 2.7.1.1.6.3.1）。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 単回投与時の薬物動態

薬物動態試験の結果、C_{max} 及び AUC に基づくコンシズマブの全身曝露量は、用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加することが示された。この非線形の薬物動態は、コンシズマブが内皮細胞上にある TFPI に結合し、その後薬物–標的分子複合体が消失することに伴って生じる標的介在性の薬物動態（TMDD：target-mediated drug disposition）によるものと考えられた。薬物–標的分子複合体の消失は飽和する過程であり、TMDD によるコンシズマブの消失の程度は内皮細胞上の TFPI の量によって決定

される。コンシズマブ濃度が低い場合、速い消失／高いクリアランスが優勢（線形）であり、コンシズマブ濃度が高くなると、遅い消失／低いクリアランスが優勢（非線形）となる。

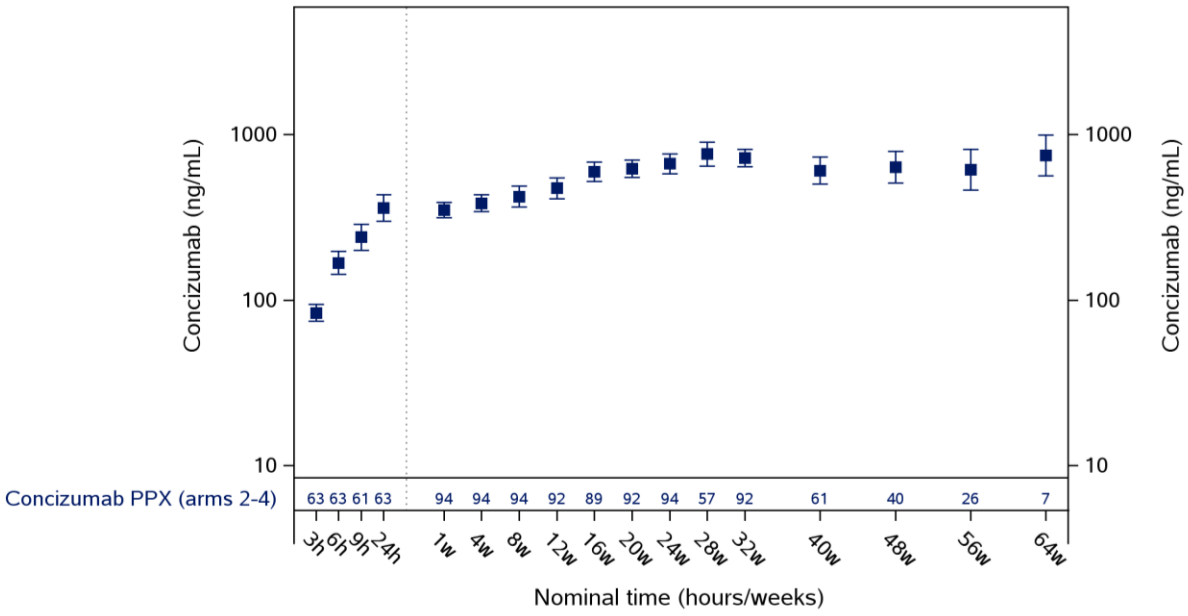
単回投与時の薬物動態の詳細については、Module 2.7.2.3.1.2 に示す。

2.5.3.2.2　反復投与時の薬物動態（4311 試験）

4311 試験では、インヒビターを保有する血友病 A 患者 62 例及びインヒビターを保有する血友病 B 患者 37 例（治療群 2～4）が、治療中断後の試験再開時の新しい投与方法として、初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を皮下投与し、2 日目以降に初期の 1 日用量としてコンシズマブ 0.20 mg/kg を皮下投与した。4 週間以上経過後にコンシズマブの血漿中濃度を測定し、被験者ごとに残りの試験期間の維持用量を 0.15、0.20 又は 0.25 mg/kg のいずれかに設定することとした。主要解析の cut-off までに得られたコンシズマブの血漿中濃度データ〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 11.10〕を本項に示す。

1 mg/kg の初回投与時の負荷投与後、コンシズマブの血漿中濃度は速やかに定常状態レベル到達し（図 2.5.3-1）、被験者ごとの維持用量を投与することにより全体として安定した曝露量範囲で維持された。この所見は、母集団薬物動態モデリング（体重 75 kg の典型的な被験者で予測されるコンシズマブの血漿中濃度の経時推移）によって支持された。すなわち、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を投与し、2 日目以降にコンシズマブを 1 日 1 回 0.20 mg/kg を投与したとき、コンシズマブの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後 4 日には定常状態の平均濃度の 95%を超えるレベルに到達した〔Modelling report（Module 5.3.3.5）、Section 6.5〕。

図 2.5.3-1　コンシズマブの血漿中濃度（ng/mL）－コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団（4311 試験）



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for concizumab concentration is 5 ng/mL. Values below lower limit of quantification (LLOQ) at time zero are set to zero and are thus not displayed since concentrations on the y-axis are on log scale. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included. Data from 24-hour profiles at baseline as well as pre-dose trough values during the trial are included, and the dotted vertical line separates these two different kinds of data.

コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）の 24 週時の C_{trough} の幾何平均（変動係数）は 665.4 ng/mL（2.2）であった。なお、変動係数はデータのばらつきを示している。4311 試験において変動係数は以下のように算出した：$CV = \sqrt{exp(\sigma^2) - 1}$　σ は対数変換した値の標準偏差である。

24 週時における 24 時間コンシズマブプロファイルでの血漿中コンシズマブ濃度の変動は小さかったが、被験者間では顕著なばらつきが認められた。コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）の 24 週時の C_{max} の幾何平均は 1,167.1 ng/mL、AUC_{τ} の平均は 33,784.4 ng*hr/mL、C_{max}/Ct_{rough} の平均は 2.2 であった（詳細は Module 2.7.2.3.1.3.2）。コンシズマブの曝露量は安定しており、患者が 1 回投与を忘れた場合でも患者の曝露量に大きな変化はなく、臨床的な影響はないと考えられる。

被験者ごとの維持用量に関するデータは 2.5.4.4 項に示す。

反復投与時の薬物動態の詳細については、Module 2.7.2.3.1.3 に提示する。

2.5.3.2.3　特別な患者集団における薬物動態（4311 試験）

4311 試験では、以下のパラメータが、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者にコンシズマブを 1 日 1 回皮下投与したときの薬物動態に及ぼす影響が評価された：血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者又はインヒビターを保有する血友病 B 患者）、年齢（成人又は青年）、人種（アジア人）、国（日本、米国）、BMI、腎機能〔推算糸球体濾過量（eGFR）の低下（90 mL/min/1.73m^2 未満）の有無〕及び肝機能〔肝酵素の上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲上限（ULN）の 1.5 倍以上）の有無〕。

部分集団間でコンシズマブの薬物動態特性に特記すべき違いは認められなかった。

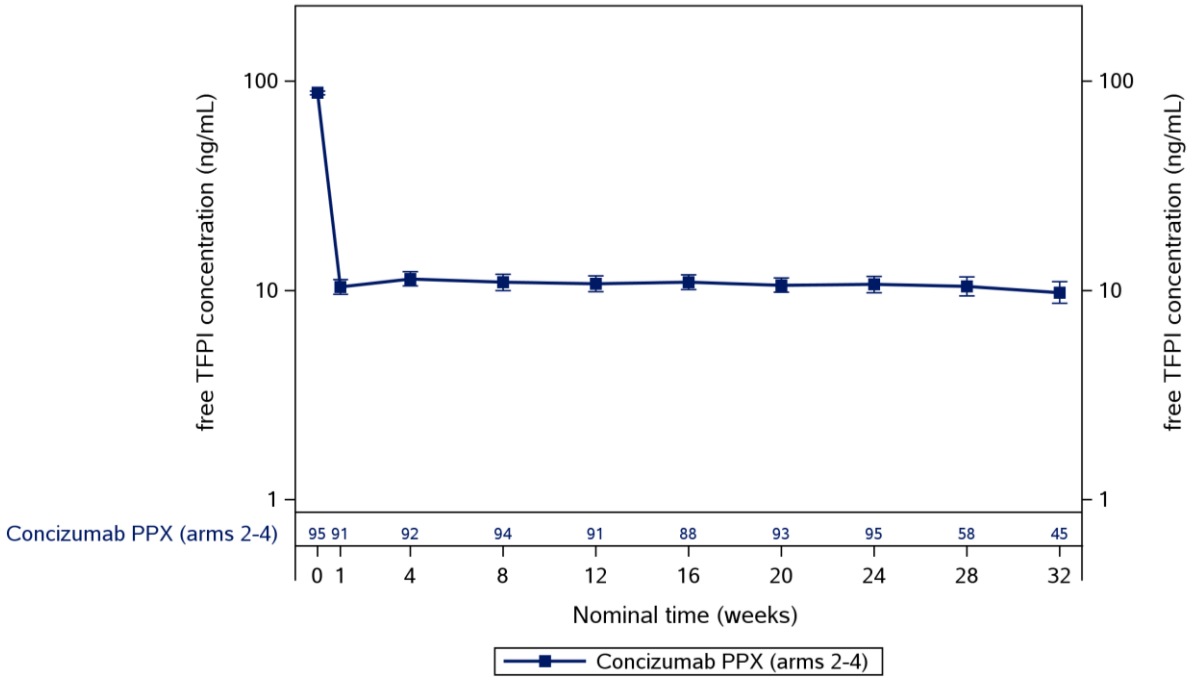
日本人被験者と非日本人被験者で薬物動態プロファイルに明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.2.3.1.4.4.1）。

特別な患者集団における薬物動態の詳細については、Module 2.7.2.3.1.4 に提示する。

2.5.3.3　薬力学的作用（4311 試験）

コンシズマブ投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）においてベースライン〔幾何平均（変動係数）：88.3 ng/mL（0.2）〕から 24 週〔幾何平均（変動係数）：10.7 ng/mL（1.0）〕にかけて低下した。一方、出血時治療（非予防治療）群（治療群 1）の幾何平均（変動係数）は安定していた〔ベースライン：84.2 ng/mL（0.2）、24 週：76.0 ng/mL（0.2）〕（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-11）。コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）では、コンシズマブ投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度は、投与開始後初期に低下がみられた後、安定して低値で推移した（図 2.5.3-2）。

図 2.5.3-2　　コンシズマブ投与前の血漿中遊離 TFPI 濃度（ng/mL）－コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）－幾何平均プロット－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団（4311 試験）



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: on-treatment without data on initial regimen.
Error bars represent +/- standard error of the geometric mean. Plasma concentrations below lower limit of quantification (LLOQ) are set to half of LLOQ. Lower limit of quantification (LLOQ) for free TFPI is 9.6 ng/mL. The normal range for free TFPI in the analyses is from 57.2 to 122.2 ng/mL. Numbers shown in the bottom of the figure reflect the number of patients contributing with non-zero values. Subjects in arm 2, 3 and 4 on concizumab PPX are included.

Abbreviations: PPX = prophylaxis; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

遊離 TFPI 濃度に関する詳細については、Module 2.7.2.3.2.2 に提示する。

2.5.3.3.1　特別な患者集団における薬力学的作用（4311 試験）

4311 試験では、以下のパラメータが、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者にコンシズマブを 1 日 1 回皮下投与したときの血漿中遊離 TFPI 濃度に及ぼす影響が評価された：血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者又はインヒビターを保有する血友病 B 患者）、年齢（成人又は青年）、人種（アジア人）及び国（日本、米国）。

血漿中遊離 TFPI 濃度は、部分集団間で同程度であった。詳細は、Module 2.7.2.3.2.2.4 に示す。

また、ベースラインの血漿中遊離 TFPI 濃度〔幾何平均（変動係数）〕は、コンシズマブの予防治療群（治療群 2～4）のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で、それぞれ 86.7 ng/mL（0.2）及び 89.6 ng/mL（0.2）と同程度であった（Module 2.7.2.3.2.2.4.1）。このことは、薬物動態／薬力学的作用及び有効性の結果に対してインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を併合して解析を実施するというアプローチを支持している（この検討は、表 2.5.1-5 の 2019 年 3 月の EMA からのフィードバックに基づく）。

血漿中遊離 TFPI 濃度プロファイルについて、日本人被験者と非日本人被験者で大きな違いは認められなかった（Module 2.7.2.3.2.2.4.4）。

特別な患者集団におけるトロンビン生成に関する結果については、Module 2.7.2.3.2.3.4 に提示する。

2.5.3.4 薬物動態及び薬力学作用の関係（4311 試験）

被験者の大部分において、血漿中遊離 TFPI 濃度はベースライン時に基準範囲内であり、コンシズマブの血漿中濃度の上昇とともに低下した。最も顕著な作用が認められたのは、コンシズマブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えた場合であり、遊離 TFPI 濃度は定量下限（LLoQ：9.6 ng/mL）付近であった。このことは、申請する投与方法を支持するものであった。血漿中遊離 TFPI 濃度とコンシズマブ血漿中濃度の関係性は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で同様であった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-35）。

2.5.3.5 コンパッショネートユース

コンパッショネートユースプログラムに参加している 6 例について、来院 1～4（投与前、4、13、26 週）に得られた血漿中コンシズマブ濃度及び血漿中遊離 TFPI 濃度を表 2.5.3-1 に示す。すべての来院時にすべての患者から測定結果が得られたわけではなかった。コンシズマブの予防治療開始後に 2 つ以上の測定値を有する 4 例における血漿中コンシズマブ濃度は、4311 試験のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者と同じ範囲内であった。

コンシズマブの投与前後に遊離 TFPI 値を有する患者において、血漿中遊離 TFPI 濃度は、コンシズマブの作用機序から予想されたように、コンシズマブの予防治療開始後に低下した。

表 2.5.3-1　　コンパッショネートユースプログラムにおけるコンシズマブの曝露量及び遊離 TFPI

Visit number	Week number	Patient number, age and exposure duration					
		[redacted]001 [redacted] years 105 days	[redacted]001 [redacted] years 175 days	[redacted]001 1[redacted] years 92 days	[redacted]001 1[redacted] years 91 days	[redacted]001 [redacted] year 1 day	[redacted]001 [redacted] years 62 days
		Concizumab plasma concentration (ng/mL)					
1	0	NA	943	<5	<5	NA	<5
2	4	634	NA	1430	371	–	37.2
3	13	654	858	3110	349	–	NA
4	26	–	1220	–	–	–	–
		Free TFPI plasma concentration (ng/mL)					
1	0	NA	14.0	57.0	92.2	NA	NA
2	4	NA	15.2	15.8	26.5	–	46.1
3	13	NA	16.9	16.3	21.8	–	NA
4	26	–	14.2	–	–	–	–

Abbreviations: – = patient had not attended visit by the cut-off date; NA = not available; TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の基盤

コンシズマブの有効性は、1 つの検証的第 3 相試験（4311 試験）及び 2 つの第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）において評価された。

試験デザイン及び統計解析については各規制当局から科学的助言を受けている（各規制当局からの関連するフィードバックは表 2.5.1-5 に提示した）。

本概括評価における有効性評価は、4311 試験に焦点をあて提示する。当該試験は、市販後に予定している集団を対象に予定しているコンシズマブの投与方法を検討した第 3 相ピボタル試験である。関心のある科学的疑問は、「主要解析の cut-off（又は投与中止）までにおいて、治療の中止、補助治療の使用及び小手術の実施を考慮した、コンシズマブの予防治療とそれまで行われていた出血時治療との間の治療効果はどれくらいであるか」である。

4311 試験の主要なデザイン上の特徴を 2.5.1.5.3.1 項に要約し、コンシズマブの有効性の評価方法について 2.5.1.5.3.4 項に概説した。詳細は、Module 2.7.3.1.3.8 に示す。4311 試験における曝露、被験者の内訳及び被験者特性の概要を 2.5.1.5.3.5 項～2.5.1.5.3.7 項に提示する。

各試験（4310 試験及び 4255 試験を含む）の詳細は、Module 2.7.3.1.3 に示す。

2.5.4.2 有効性の結果

有効性評価は、主に主要解析の cut-off までに得られた結果に基づいて行う。試験の主要パート（図 2.5.1-3）が終了した時点で、治療群 1 の被験者はコンシズマブの予防治療を開始した。したがって、治療群 1 の被験者の結果には、出血時治療（非予防治療：少なくとも 24 週間）及びコンシズマブの予防治療（主要解析の cut-off まで）が含まれる。以下の項では、これらの結果を別々に提示する。

2.5.4.2.1 出血エピソード（4311 試験）

出血エピソードに関するエンドポイント及び観察項目（エンドポイントとして定義されていない項目）は、最大の解析対象集団及び OTwoATexIR 解析データセットを用いて解析、提示した（2.5.1.5.3.4.1 項）。承認取得を計画している用法･用量の評価にあたっては、新しい用法･用量下で収集されたデータを用いることが最も適切であると考えられるため、当該解析データセットを選択した。無作為割り付けを可能な限り維持するために、治療の一時中断後に治療を再開しなかった被験者については、最初の投与方法で治療された期間に収集されたデータを含めた。統計解析を強力なものにするために、治療群 1（非予防治療群）については主要解析の cut-off までのすべてのデータを含めた。補助治療を受けている期間に収集されたデータは、関心のある科学的疑問に沿うように除外された。これは、他の止血薬による治療期間中、コンシズマブの推定される治療効果が明らかでなくなるためである。

以下に示す 4311 試験の結果から、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブによる予防治療は出血時治療と比較して、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の低下に対して効果があることが示された。

以下に示すように、治療の一時中断の影響を検討した感度分析及び補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していることが示された。

2.5.4.2.1.1　治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数（4311 試験）

4311 試験のプライマリーエンドポイントは、治療群 1 においては無作為割り付け（0 週）からコンシズマブによる治療開始まで（少なくとも 24 週間）、治療群 2 においては新たなコンシズマブの投与方法の開始（0 週）から主要解析の cut-off まで（少なくとも 32 週間）の治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数であった。

コンシズマブによる予防治療を受けた 127 例（治療群 1～4）の被験者全体における、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。コンシズマブによる予防治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2）における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年、出血時治療（非予防治療）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 1）における年換算の出血率の中央値は 9.8 回／年であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　　プライマリーエンドポイントー出血エピソードー記述統計量ーHAwI+HBwIー OTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2−4	Total
N in FAS and ADS	19	13	33	21	60	114	127
Person years of exposure in ADS	11.6	9.3	24.2	17.9	41.3	83.4	92.8
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	166	22	59	47	152	258	280
ABR							
Median	9.8	1.9	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	18.4 (24.7)	2.1 (1.9)	3.8 (11.7)	2.1 (3.3)	3.2 (7.8)	3.2 (8.5)	3.1 (8.1)
Min ; Max	0 ; 94.7	0 ; 4.7	0 ; 66.4	0 ; 13.2	0 ; 47.4	0 ; 66.4	0 ; 66.4
P25 ; P75	6.5 ; 20.2	0 ; 3.9	0 ; 3.3	0 ; 3.3	0 ; 3.6	0 ; 3.3	0 ; 3.6

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; ADS = analysis data set; FAS = full analysis set; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens; P25/75 = 25th/75th percentile; PPX = prophylaxis; SD = standard deviation.

プライマリーエンドポイントについて、出血時治療（非予防治療）に対するコンシズマブ予防治療の優越性が検証された。コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）との年換算の出血率の比の推定値は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）（p<0.001）であり、これは出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）では年換算の出血率が 86%低下したことを意味する（表 2.5.4-2）。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療を受けているインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 2）では 1.7 回／年（95%信頼区間：1.01; 2.87）、出血時治療（非予防治療）を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者（治療群 1）では 11.8 回／年（95%信頼区間：7.03; 19.86）であった。

血友病の分類別のプライマリーエンドポイントの結果は 2.5.4.3 項に示す。

表 2.5.4-2　　プライマリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIー OTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]	ABR ratio [95% CI]	P-value
N in FAS and ADS	19	33		
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	11.8 [7.03; 19.86]	1.7 [1.01; 2.87]	0.14 [0.07; 0.29]	<0.001

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; ADS = analysis data set; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; N = number of subjects; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens; PPX = prophylaxis.

プライマリーエンドポイントに対する感度分析及び補足的解析（治療の一時中断に関する分析を含む）

2.5.1.5.3.4.1 項で示したように、血栓塞栓性事象によるコンシズマブの治療の一時中断及びその後の 4311 試験の試験デザインの大幅な変更の結果、計画された主要な統計解析について再検討が必要となった。特に、当初の無作為割り付けに基づいて試験結果の解析を行うことができないという課題に対応する必要があった。

治療群 2 では 4 例のみが治療の一時中断後に治療を再開しなかった。このうち 2 例が治療の一時中断より前に治験薬の投与を中止した。また、治療の一時中断中（治療の再開を待っている間）に 1 例が試験を中止し、1 例が胃腸出血により死亡した（詳細は図 2.5.1-6）。

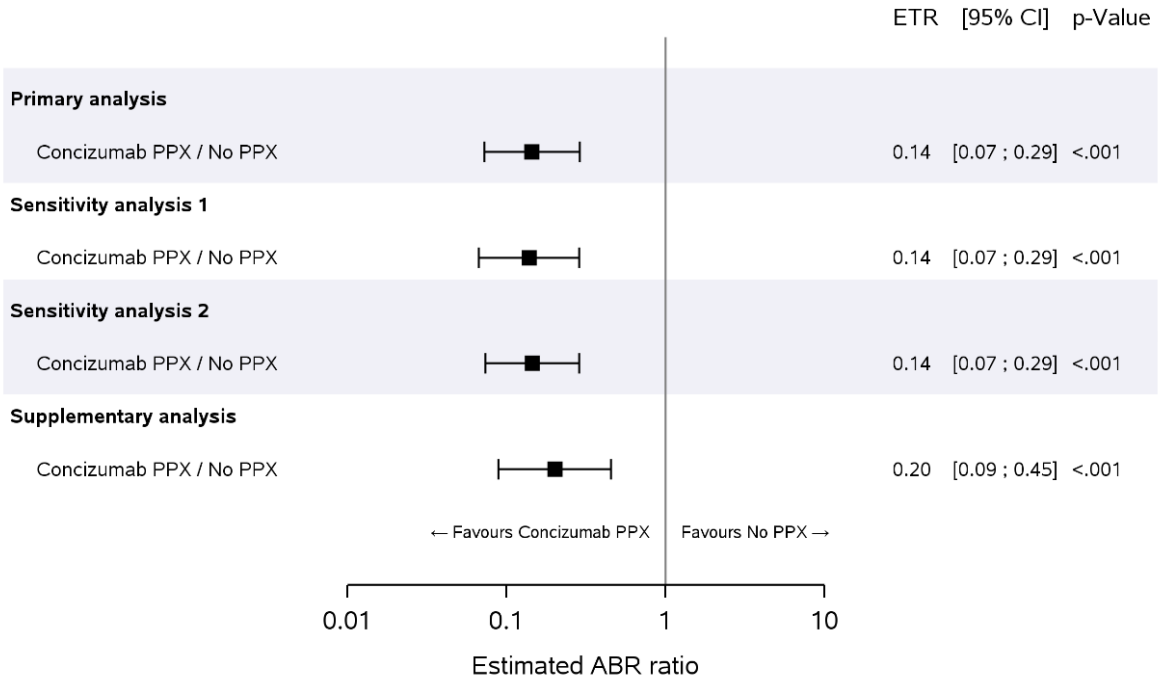
主要解析は、治療中断後に試験を再開しなかった被験者において最初の投与方法で観察された効果はこれらの被験者が新しい投与方法で治療を受けた場合と同様になるという仮定に基づいている。これは、感度分析（感度分析 1）で検討され、新しい投与方法で治療を受けていない被験者の治療された出血エピソードの発現回数は、最初の投与方法で観察された治療された出血エピソードに基づいて補完された。

また、治療群 2 のすべてのコンシズマブ投与後のデータを用いて、主要解析と同じ解析を行った。この感度分析（感度分析 2）では、使用するデータの量を最大化するために、最初の投与方法及び新しい投与方法の両方を含めた。

補足的解析（補足的解析 1）では、治療中止後及び補助治療を使用した期間中のすべての情報を含めた上で、主要解析を同じ解析を行い、治療方針ストラテジーに従った estimand が検討された。この補足的解析は、予想される本剤の使用に近い条件下でのコンシズマブの効果を検討する目的で行われた。

主要解析、感度分析 1 及び 2、補足的解析 1 の結果を図 2.5.4-1 に示す。これらの分析を通じて、治療間の比の推定値及びその 95%信頼区間は一貫しており、プライマリーエンドポイントに関する優越性の結論の安定性を支持するものであった。

図 2.5.4-1　　治療された自然出血及び外傷性出血エピソードーフォレストプロットー主要解析、感度分析及び補足的解析ーHAwI+HBwIー最大の解析対象集団



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors
ETR: estimated treatment ratio, CI: Confidence interval, PPX: Prophylaxis.
Sensitivity analysis 1: Multiple imputations based on the initial dosing regimen.
Sensitivity analysis 2: Analysis irrespective of the dosing regimen.

解析及び結果の詳細は、Module 2.7.3.3.2.1 に提示する。

2.5.4.2.1.2　出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイント及び観察項目（4311 試験）

出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイントの結果は主要解析の結果と一貫しており、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率を低下させるコンシズマブによる予防治療の有効性をさらに支持するものであった。

治療された自然出血及び外傷性出血エピソード（プライマリーエンドポイント）の年換算の出血率と一致して、すべての出血エピソードに関する補足的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血）について、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者全体（治療群 1～4）における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3　補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー記述統計量ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2−4	Total
N in FAS and ADS	19	13	33	21	60	114	127
Person years of exposure in ADS	11.6	9.3	24.2	17.9	41.3	83.4	92.8
Treated spontaneous bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	123	10	40	19	112	171	181
ABR							
Median	8.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	13.3 (16.3)	1.0 (1.2)	3.2 (11.7)	0.9 (1.5)	2.4 (6.4)	2.3 (7.8)	2.2 (7.4)
Min ; Max	0.0 ; 58.2	0.0 ; 3.9	0.0 ; 66.4	0.0 ; 4.7	0.0 ; 34.5	0.0 ; 66.4	0.0 ; 66.4
P25 ; P75	3.9 ; 14.3	0.0 ; 1.9	0.0 ; 1.3	0.0 ; 1.6	0.0 ; 1.9	0.0 ; 1.6	0.0 ; 1.6
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	124	18	47	23	116	186	204
ABR							
Median	6.5	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	14.9 (22.5)	1.5 (1.7)	3.4 (11.6)	1.1 (1.7)	2.4 (6.2)	2.4 (7.7)	2.3 (7.3)
Min ; Max	0.0 ; 81.2	0.0 ; 4.7	0.0 ; 66.4	0.0 ; 5.7	0.0 ; 33.9	0.0 ; 66.4	0.0 ; 66.4
P25 ; P75	3.2 ; 13.1	0.0 ; 2.8	0.0 ; 2.6	0.0 ; 1.8	0.0 ; 2.6	0.0 ; 2.5	0.0 ; 2.5
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes							
Number of bleeding episodes	28	1	12	3	60	75	76
ABR							
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean (SD)	3.7 (11.8)	0.1 (0.3)	1.8 (8.7)	0.1 (0.4)	1.2 (3.7)	1.2 (5.4)	1.1 (5.1)
Min ; Max	0.0 ; 51.7	0.0 ; 0.9	0.0 ; 49.8	0.0 ; 1.6	0.0 ; 21.4	0.0 ; 49.8	0.0 ; 49.8
P25 ; P75	0.0 ; 2.2	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; ADS = analysis data set; FAS = full analysis set; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens; P25/75 = 25^{th}/75^{th} percentile; PPX = prophylaxis; SD = standard deviation.

プライマリーエンドポイントにおける解析での優越性の結論と一致して、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血について、出血時治療（非予防治療）（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で年換算の出血率は統計的に有意に低下した（表 2.5.4-4）。同様にすべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードについても、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）で年換算の出血率は統計的に有意に低下した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.21〕。

表 2.5.4-4　補足的セカンダリーエンドポイントー出血エピソードー統計解析ーHAwI+HBwIーOTwoATexIRー最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1) Estimated mean ABR [95% CI]	**Concizumab PPX (arm 2) Estimated mean ABR [95% CI]**	**ABR ratio [95% CI]**
N in FAS and ADS	19	33	
Treated spontaneous bleeding episodes	9.4 [5.20; 16.99]	1.3 [0.71; 2.31]	0.14 [0.06; 0.30]
Treated spontaneous and traumatic joint bleeding episodes	9.1 [5.13; 16.05]	1.4 [0.77; 2.46]	0.15 [0.07; 0.32]
Treated spontaneous and traumatic target joint bleeding episodes	1.1 [0.25; 5.20]	0.1 [0.02; 0.85]	0.12 [0.02; 0.84]

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; ADS = analysis data set; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; N = number of patients; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens; PPX = prophylaxis.

2.5.4.2.1.3　治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者（4311 試験）

24 週間の治療を完了したかどうかにかかわらず、治療開始から 24 週間以内に治療された出血エピソードが起こらなかったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の割合は、出血時治療（非予防治療）と比較してコンシズマブの予防治療で高かった。

出血エピソードが起こらなかった被験者数は、治療開始（0 週：出血時治療群においては無作為割り付け時、コンシズマブ予防治療群では新しい投与方法の開始時と定義）から 24 週時までで評価した。

コンシズマブによる予防治療（治療群 2）を受けた 33 例のうち 21 例（63.6%）で治療開始から 24 週間に（治験薬投与の中止の有無にかかわらず）治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった。このうち 17 例（51.5%）が 24 週間の治療を完了し、4 例（12.1%）が 24 週より前に治療を中止していた。出血時治療（治療群 1）を受けた 19 例のうち 2 例（10.5%）で治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった。このうち 1 例（5.3%）が 24 週間の治療を完了し、1 例（5.3%）が 24 週より前に治療を中止していた（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5　治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者－要約－HAwI+HBwI－OTwoATexIR－最大の解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX			
	Arm 1 N (%)	Arm 2 N (%)	Arm 3 N (%)	Arm 4 N (%)	Arms 2-4 N (%)
N in FAS	19	33	21	60	114
N in FAS and ADS	19(100)	33(100)	21(100)	60(100)	114(100)
Zero Treated spontaneous and traumatic bleeds					
Yes	2(10.5)	21(63.6)	12(57.1)	35(58.3)	68(59.6)
Yes, and completed 24 weeks	1(5.3)	17(51.5)	7(33.3)	30(50.0)	54(47.4)
Yes, but discontinued before week 24	1(5.3)	4(12.1)	5(23.8)	5(8.3)	14(12.3)
No	17(89.5)	12(36.4)	9(42.9)	25(41.7)	46(40.4)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens.
N: number of subjects, %: percentage of subjects, FAS: Full analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.

コンシズマブによる予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）のオッズ比の推定値は 23.42（95%信頼区間：2.63; 208.87）（p=0.005）であった。

要約すると、出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）では、すべての出血に関するエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の統計的に有意な低下が認められ、治療開始から 24 週間に治療された自然出血及び外傷性出血エピソードのいずれも起こらなかった被験者の割合が高かった。よって、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブによる予防治療は、出血エピソードの発現回数の減少において有効であり、臨床的に意味のある効果を有することが支持された。

2.5.4.2.2　患者報告アウトカム（4311 試験）

4311 試験では、患者報告アウトカム（PRO）により、健康及び疾患に関連した生活の質、治療の負担ならびに治療の選好性について総合的な評価を行った。

患者報告アウトカムに関連するエンドポイント及び観察項目は、FAS 及び OTexIR 解析データセットを用いて、無作為割り付けされた群（治療群 1 及び治療群 2）について解析し、結果を提示する。この解析データセットは、被験者が出血時治療又はコンシズマブの新しい投与方法のいずれかで投与を受けた観察期間を反映している。OTexIR 解析データセットは、患者報告アウトカムデータを評価するにあたって、新しい投与方法で投与を受けている期間に収集されたデータを用いることが最も適切であると考えたこと、また最初の投与方法で 24 週時点の患者報告アウトカムの評価が行われている被験者がいなかったことから選択した。SF-36 v2 質問票の振り返り期間は 4 週間であるため、補助治療の使用期間は除外しなかった。

4311 試験では、患者報告アウトカム質問票にかなりの割合でデータの欠測が認められた（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-8）。データの欠測の主な理由は、治験実施施設が StudyWorks システムで Visit confirmation を実施しなかった、又は患者が患者報告アウトカムの入力にシステムが必要とするベースライン来院時の練習日誌に記入しなかったことにあった。その結果、事前に規定した統計解析を実施することができず、2.5.1.5.3.4.1 項（詳細は Module 2.7.3.1.3.8.1）に示したように、事後に規定した解析手法により解析を実施することになった。

以下に示すように、患者報告アウトカムによる評価を通じて、出血時治療と比較してコンシズマブの予防治療において一貫して好ましい結果が示された。個々の患者報告アウトカムの詳細な結果は、Module 2.7.3.3.2.1.4 に示す。

健康関連の生活の質

4311 試験では、SF-36v2 及び Haem-A-QoL（17 歳以上の被験者を対象）を用いて、全般的及び血友病に関連する健康関連の生活の質について評価した。

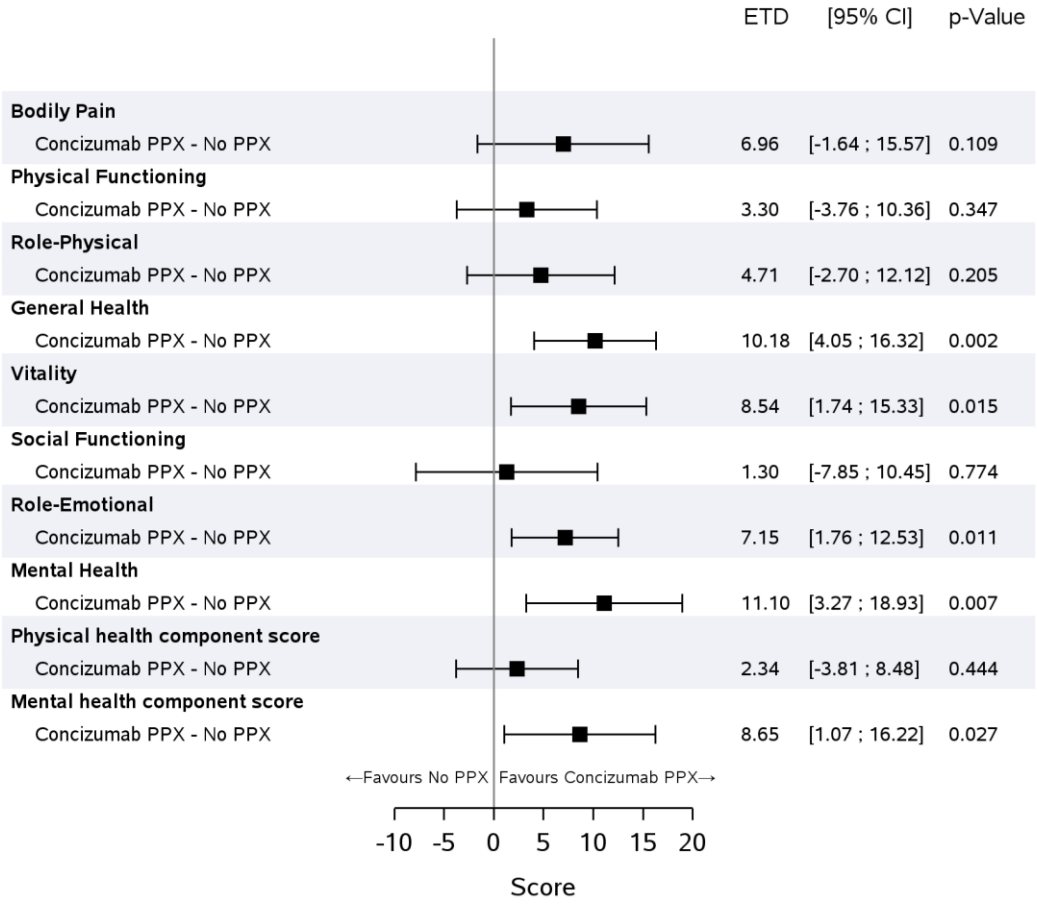
SF-36v2 では、健康関連の生活の質及び一般的な健康状態を、8 つの健康尺度ならびに「身体的側面の QOL サマリースコア」及び「精神的側面の QOL サマリースコア」を通じて測定する。

重要なセカンダリーエンドポイントである、SF-36v2 の「体の痛み（bodily pain）」及び「身体機能（physical functioning）」の 0 週から 24 週までの変化量について、インヒビターを保有する血友病 A 及

びB患者においてコンシズマブによる予防治療（治療群2：治療を再開した29例中23例が回答）と出血時治療（治療群1：治療を再開した19例中9例が回答）の間に統計的に有意な差はみられなかった。

全体として、SF-36v2の結果から、コンシズマブの治療において好ましい傾向がみられた。SF-36v2の8つの健康尺度及び2つのサマリースコアのすべてにおいて、全体的に右側〔出血時治療（治療群1）と比較してコンシズマブの予防治療（治療群2）で好ましい方向〕へのシフトが認められた（図2.5.4-2）。

図 2.5.4-2　SF-36v2（スタンダード版）－24週－フォレストプロット－事後解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団



HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen.
PPX: Prophylaxis, ETD: estimated treatment difference, CI: Confidence interval.

血友病及び健康関連の生活の質を、10個のドメインを通じて健康に関する生活の質における身体的、感情的、社会的な要素を測定するHaem-A-QoLを用いて評価した。その結果、コンシズマブにおいて好ましい傾向が認められた。特に、Haem-A-QoLの総スコアのベースラインから24週までの変化量について、出血時治療（非予防治療：治療群1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群2）において統計的に有意な改善がみられた（表2.5.4-6）。

表 2.5.4-6　成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量－事後解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1)	Concizumab PPX (arm 2)
N in FAS	13	17
N in FAS and ADS	13	15
N contributing to analysis	4	13
Mean CfB score estimate at week 24	6.7	-15.9
95% CI	[-10.59,23.95]	[-25.37,-6.47]
Difference estimate at week 24	-22.60	
95% CI	[-42.46,-2.73]	

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen. N: number of subjects, FAS: Full analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: prophylaxis, CfB: change from baseline, CI: Confidence interval
p-value is for two-sided test of no difference from 0.
Change from baseline values have been analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM), with treatment, type of haemophilia and bleeding frequency prior to screening as factors, and baseline value as a covariate, all nested within week (week 4, 8, 16 and 24). An unstructured covariance matrix is used to describe the variability for the repeated measurements for a subject.
One subjects below the age of 17 filled out the questionnaire at baseline and post baseline. These data are included.

治療負担

4311 試験では、5 つのドメイン（「注射の困難さ」、「治療の身体的影響」、「治療による悩み」、「治療による生活への支障」、「治療の精神的影響」）で構成される疾患特有の治療の負担の質問票である血友病治療経験評価（Hemo-TEM）を用いて評価した結果、コンシズマブによる予防治療を受けた被験者では出血時治療を受けた被験者よりも治療の負担が軽かったことが示された。

コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）では、すべてのドメインにおいて 24 週のスコアの平均値がベースラインより低下しており、治療の負担の軽減が示された。出血時治療（治療群 1）の被験者では、「治療の身体的影響」及び「治療による悩み」のドメインにおいて 24 週のスコアの平均値がベースラインより低下したが、その他のドメインのスコアは上昇した。

Hemo-TEM の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量について、出血時治療（非予防治療：治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）において統計的に有意な改善がみられた（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　血友病治療経験評価（Hemo-TEM）の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量－事後解析－HAwI+HBwI－OTexIR－最大の解析対象集団

	No PPX (arm 1)		Concizumab PPX (arm 2)
N in FAS	19		33
N in FAS and ADS	19		29
N contributing to analysis	6		19
Mean CfB score estimate at week 24	3.0		-17.0
95% CI	[-9.36,15.33]		[-23.66,-10.25]
Difference estimate at week 24		-19.94	
95% CI		[-34.31,-5.57]	

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OTexIR: On-treatment without data on initial regimen, PPX:
Prophylaxis, N: number of subjects, FAS: Full analysis set, ADS: Analysis data set, CfB: change from baseline, CI: Confidence interval.
P-values are for two-sided tests of no difference from 0.
Change from baseline values have been analysed using an analysis of covariance (ANCOVA), with treatment, type of haemophilia and bleeding frequency prior to screening as factors, and baseline value as a covariate.

治療の選好性

4311 試験では、被験者に治療の選好性に関する質問を行う Haemophilia Patient Preference Questionnaire（H-PPQ）を用いて、24 週時に被験者の血友病治療の選好性を評価した。

コンシズマブによる予防治療を受け（治療群 2～4）、質問票に回答した 83 例のうち 77 例（92.8%）が以前の治療と比較してコンシズマブによる予防治療を好むと回答した。主な 2 つの理由は、出血が少ないこと及び投与にかかる時間が短いことであった。5 例は特に好みはないと回答し、1 例はコンシズマブによる予防治療と比較して以前の治療を好むと回答した。16 例は回答せず、上述の被験者の割合（%）に寄与しなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.103〕。

2.5.4.2.3　第 2 相試験－臨床的 proof of concept

コンシズマブの第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）の主要パートの結果から、成人のインヒビターを保有しない血友病 A 患者（4255 試験）及びインヒビターを保有する血友病患者（4310 試験）におけるコンシズマブの臨床的 proof of concept が確認され、第 3 相試験の 4311 試験及び 4307 試験の開始を支持した。

2 つの第 2 相試験において、コンシズマブの曝露量の増加に伴い遊離 TFPI は低下し、トロンビン生成量は正常化した。いずれの試験においても、プライマリーエンドポイントは、治療開始から 24 週以上の期間における出血エピソードの発現回数であった。主要解析は各被験者において到達した最終の用量レベルでのコンシズマブの効果を評価することを目的としており、目的は達成された（臨床的 proof of concept が確認された）。また、コンシズマブは安全で、忍容性も良好であった。

4310 試験及び 4255 試験の結果に関する情報の詳細は、各治験総括報告書に示す〔4255 試験 主要パート（Module 5.3.5.2）、4255 試験 延長パート（Module 5.3.5.2）、4310 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）及び 4310 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕。

2.5.4.2.4　手術時の有効性

小手術

小手術の実施は、第 2 相試験と同様に、4311 試験においても認められた。

4311 試験では、主要解析の cut-off までに、コンシズマブの予防治療を行っている 7 例（治療群 1 の延長パート及び治療群 2～4）において 8 件の小手術が行われ、出血時治療（非予防治療）を行っている 1 例（治療群 1 の主要パート）において、2 件の小手術が実施された。様々な手術が行われ、手術に関連した出血エピソード数は少なく、いずれも軽度又は中等度であった。小手術によるコンシズマブの治療への変更はなかった。

第 2 相試験における小手術に関する詳細は、2.5.6.3.4.2 項及び Module 2.7.3.3.2.3.2 に示す。

大手術

予定された大手術の実施は、4311 試験でも第 2 相試験でも認められていない。

4311 試験において、出血時治療群（治療群 1）の 1 例で 1 件の大手術が報告された（クアッドバイクによる事故及び右脛骨開放骨折後の緊急手術）。

第 2 相試験における大手術については、Module 2.7.3.3.2.3.2 に示す。

2.5.4.2.5　コンパッショネートユース

2.5.4.2.5.1　コンパッショネートユースプログラム

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブの投与を受けたインヒビターを保有する血友病 B 患者 6 例（患者ごとに行われるコンパッショネートユースですでにコンシズマブの投与を受けた 2 例を含む）で以下が観察された。

- 6 例中 5 例では、以下のように治療された出血エピソードの回数は 0～2 回、年換算の出血率は 0～8.0 回／年であった。治療された出血はいずれも関節出血ではなかった。
  - 1 例は、患者ごとに行われるコンパッショネートユースですでにコンシズマブの投与を受けていた〔コンシズマブの治療の中断後からコンパッショネートユースプログラムへ移行するまでに 238 日間投与を受けていた（この期間の年換算の出血率：6.1 回／年）〕。コンパッショネートユースプログラムでは 105 日間の投与期間中に 1 回の出血が認められた。これは年換算の出血率 3.5 回／年に相当した。
  - 1 例は、患者ごとに行われるコンパッショネートユースですでにコンシズマブの投与を 363 日間受けていた（この期間の年換算の出血率：0 回／年）。コンパッショネートユースプログラムでは 175 日間の投与期間中に出血は認められず（0 回）、年換算の出血率は 0 回／年であった。
  - 1 例では、コンパッショネートユースプログラムで 92 日間の投与期間中に出血は認められず（0 回）、年換算の出血率は 0 回／年であった。
  - 1 例では、コンパッショネートユースプログラムで 91 日間の投与期間中に 2 回の出血が認められた。これは年換算の出血率 8.0 回／年に相当した。
  - 1 例では、コンパッショネートユースプログラムで 62 日間の投与期間中に 1 回の出血が認めら

れた。これは年換算の出血率 5.9 回／年に相当した。

- 6 例のうち 1 例（[redacted]歳の[redacted]）は cut-off までにコンシズマブを 1 日間投与し、治療された出血エピソード（関節出血ではない）が 1 回組入れ当日に報告された。年換算の出血率は、当該出血エピソードがコンシズマブ投与前又は投与後に起こったかどうか不明であったため、算出しなかった。

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブの投与を受けた患者についての入手可能な情報は、コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）、Section 5.2 に叙述形式で示す。

2.5.4.2.5.2　患者ごとに行われるコンパッショネートユース

患者ごとに行われたコンパッショネートユースでのみコンシズマブを投与した 8 例について、患者の治療にあたった医師が、有効性、安全性及び生活の質を考慮して、コンシズマブの患者の全体的な血友病状態に対する効果について評価（治療開始前との比較）を行った。その評価の結果は以下のとおりであった。

- 1 ヵ月～3 年 2 ヵ月間コンシズマブの投与を受けた 5 例では、治療にあたった医師から「大幅に改善（much improved）」と評価された。
- 6 ヵ月間及び 2 年 3 ヵ月間コンシズマブの投与を受けた 2 例では、「最小限の改善（minimally improved）」と評価された。
- 1 ヵ月間コンシズマブの投与を受けた 1 例では「変化なし（no change）」と評価された。

患者ごとに行われたコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた患者についての入手可能な情報は、コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）、Section 5.1 に叙述形式で示す。

2.5.4.3　特別な集団

4311 試験におけるコンシズマブの有効性を年齢グループ別〔青年（12～17 歳）、成人（18 歳以上）〕、血友病の分類別（インヒビターを保有する血友病 A 及びインヒビターを保有する血友病 B）、人種別〔アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、白人、その他（報告なしを含む）〕、民族別（ヒスパニック／ラテン系又は非ヒスパニック／非ラテン系、報告なし）で検討した。

各部分集団における治療された自然出血及び外傷性出血の回数を表 2.5.4-8 に示す。部分集団における結果の提示に適用される解析データセット及び観察期間は、全集団の解析及び結果の提示に適用される解析データセット及び観察期間と同一である（2.5.1.5.3.4 項参照）。一部の部分集団に含まれる被験者数が非常に少数であるため、以下ではコンシズマブの予防治療（治療群 1～4）の結果を示す。

表 2.5.4-8　治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの回数－部分集団別－OTwoATexIR－最大の解析対象集団

		Concizumab PPX (arms 1−4)	
	N	Mean ABR (SD)	Median ABR (P25; P75)
Haemophilia subtype			
HAwI	76	2.2 (4.6)	0.0 (0.0; 3.7)
HBwI	51	4.3 (11.5)	0.0 (0.0; 3.3)
Age group			
Adolescents (12-17 years)	42	0.8 (1.3)	0.0 (0.0; 2.6)
Adults (≥18 years)	85	2.9 (9.0)	0.0 (0.0; 3.9)
Race			
Asian	34	2.8 (3.7)	1.5 (0.0; 3.9)
Black or African American	9	2.0 (2.9)	0.0 (0.0; 3.3)
White	76	3.6 (10.1)	0.0 (0.0; 3.7)
Other/not reported	8	0.0 (0.0)	0.0 (0.0; 0.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	6	0.0 (0.0)	0.0 (0.0; 0.0)
Not Hispanic or Latino	117	2.4 (7.7)	0.0 (0.0; 3.7)
Not reported	4	0.0 (0.0)	0.0 (0.0; 0.0)

Notes: All endpoints other than 'Treated spontaneous bleeding episodes' includes bleeding episodes with missing cause.

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; N = number of patients; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens; P25/P75 = 25th/75th percentile; PPX = prophylaxis; SD = standard deviation.

結論として、部分集団における治療された自然出血及び外傷性出血の回数は、全試験集団における結果と一致していた。

コンシズマブの予防治療群（治療群 1～4）において、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの年換算の出血率の平均は、青年被験者と比較して成人被験者で大きな違いはなかったものの、わずかに高かった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 8）。これは主に数例の成人被験者において標的関節における年換算の出血率が高かった（20 回／年超）ことによるものであった。詳細については、Module 2.7.3.3.3.1.1 に示す。

補足的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血）について、コンシズマブの予防治療群（治療群 1～4）では、観察された年換算の出血率の中央値は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびに青年及び成人被験者の各部分集団で 0.0 回／年であった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 3、4 及び 8）。

すべての治療された及び治療されなかった自然出血及び外傷性出血エピソードについて、観察された年換算の出血率の中央値は、青年被験者で 2.6 回／年、成人被験者で 1.8 回／年であり（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 8）、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者のいずれにおいても 2.2 回／年であった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.7.1、Table 3 及び 4）。

上記に加えて、4311 試験で得られたコンシズマブの有効性の結果は、日本人被験者及び米国人被験者別にそれぞれ Module 2.7.3.3.3.5 及び Module 2.7.3.3.3.6 に提示する。

4311 試験の日本人集団及び全集団において、有効性に明らかな違いは示唆されなかった。コンシズマブの予防治療群（治療群 2）の日本人被験者 1 例は、年換算の出血率が 16.8 回／年と高い出血傾向が認められた。本被験者は、試験開始前は出血時治療を行っており、4322 試験より当該試験に組み入れられた。4322 試験における年換算の出血率は 49.4 回／年であった。したがって、本被験者は、コンシズマブによる治療開始後に臨床的に意味のある年換算の出血率の低下を示しており、また本被験者が 4311 試験において 1 年以上コンシズマブの投与を行ったという事実は、本被験者においてコンシズマブ治療によるベネフィットがあったことを示唆している。本被験者の詳細については、Module 2.7.3.3.3.5 に示す。

2.5.4.4　推奨用量に関連する解析

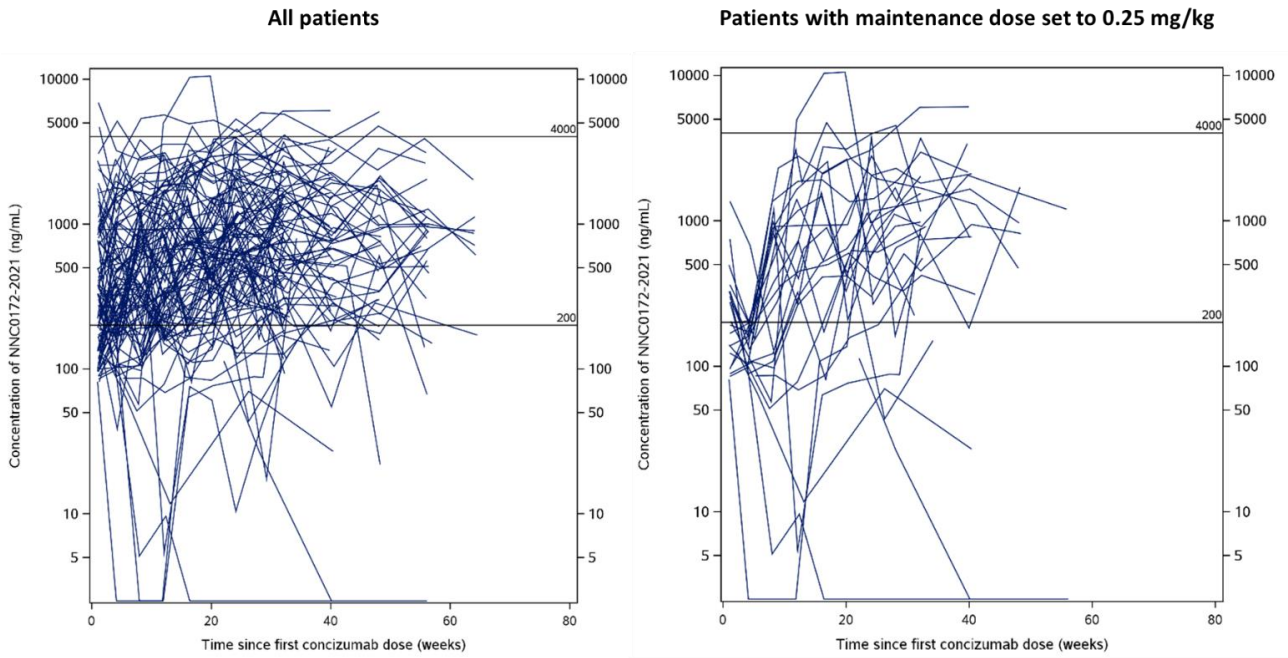
コンシズマブは標的介在性の薬物動態（TMDD）の影響を受けており、その曝露量は被験者間及び被験者内で大きなばらつきを伴う。これは TMDD が飽和する過程であり、飽和することにより標的を介したクリアランスに影響を与えるためである（2.5.3.2.1 項）。すなわち、コンシズマブの血漿中濃度が低いときクリアランスは高くなり、コンシズマブの血漿中濃度が高いときクリアランスは低くなる（詳細は 2.5.3.2.1 項）。コンシズマブの投与方法は、コンシズマブの血漿中曝露量に基づき維持用量を設定することにより、このばらつきを考慮している。

コンシズマブの推奨用法・用量（4311 試験でコンシズマブによる治療の一時中断後に導入された）では、1 日目に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg を投与し、2 日目以降は個々の維持用量を設定するまでコンシズマブ 0.20 mg/kg を 1 日 1 回投与した（図 2.5.1-2）。この投与方法は、母集団薬物動態モデリングにより支持された〔〔Modelling report for phase 3 dose regimen（Module 5.3.3.5）〕。投与開始から 4 週後にコンシズマブの血漿中濃度を測定し、コンシズマブの曝露量に基づき患者ごとの維持用量を 2.5.1.4 項のとおり設定する。

4311 試験において、コンシズマブの曝露量の範囲は被験者ごとに維持用量を設定した後に安定した（図 2.5.4-3、左図）。OTexIR 解析データセットにおいて、コンシズマブの治療再開後の新しい投与方法により投与を受けた被験者（治療群 2～4）は 99 例であった。このうち 2 例が来院 4 の前に治験薬の投与を中止したため、維持用量は報告されなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 10.3.2〕。残りの 97 例のうち 1 例（1.0%）では、維持用量の設定時に血漿中濃度が 4000 ng/mL を超えたことから、維持用量を 0.15 mg/kg に減量した。その後コンシズマブの血漿中濃度は低下した〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Figure 14.2.129〕。24 例（24.7%）は、維持用量の設定時に血漿中濃度が 200 ng/mL 未満であったことから、維持用量を 0.25 mg/kg に増量した。その後コンシズマブの血漿中濃度は他の被験者と同じ範囲内になるまで上昇した（図 2.5.4-3、右図）。72 例（74.2%）では維持用量は 0.20 mg/kg のまま変更されなかった。

部分集団における曝露量については、Module 2.7.2.3.1.4 に示す。

図 2.5.4-3　　血漿中コンシズマブ濃度の経時推移－治療再開後の投与方法－HAwI+HBwI－OTexIR－安全性解析対象集団



Notes: Each line represents a patient on concizumab PPX (arms 2, 3 and 4). Horizontal lines at 200 and 4000 ng/mL represent exposure thresholds used for maintenance dose setting. Note that some patients had temporary treatment discontinuations and some patients had their individual maintenance dose set later than the per protocol expiry of the dose adjustment period (5−8 weeks after treatment initiation).

4311 試験で治療の一時中断後に導入されたコンシズマブ予防治療の投与方法（図 2.5.1-2）は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、出血時治療と比較して、出血に関連するすべてのエンドポイント及び観察項目を通じて年換算の出血率の低下において有効であった（2.5.4.2.1 項）。

出血エピソードに関する曝露量－反応解析から、4311 試験で治療の一時中断後に導入されたコンシズマブの投与方法により、効果が横ばい（プラトー）となる濃度が維持されることが示された〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.2〕。シミュレーションから、被験者ごとに維持用量を設定することにより、集団レベルのコンシズマブの曝露量のばらつきは全体として小さくなることが示された〔Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 8.1〕。

上記の結果から、図 2.5.1-2 に示すコンシズマブの投与方法は、インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 及び B 患者に対する予防治療において推奨されると考える。

2.5.4.5　効果の持続

コンシズマブの効果の持続は、第 2 相試験である 4255 試験及び 4310 試験の主要パート及び延長パートを通じて有効性の結果が一貫していることから示された。

4255 試験の主要パート及び延長パート後（76 週間以上後）の有効性、薬物動態及び薬力学的作用パラメータの結果は、主要パート後（24 週間以上後）の結果と一貫していた。同様に 4310 試験においても、主要パート及び延長パート後（76 週間以上後）の有効性、薬物動態及び薬力学的作用パラメータの結果は主要パート後（24 週間以上後）の結果と一貫していた。

第 2 相試験の 4310 試験に組み入れられたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者は、4311 試験の治療群 3 へ移行することを提案された。これらの被験者は 4311 試験へ組み入れられるまでコンシズマブによる予防治療を継続することを求められた（コンシズマブの治療中断の期間を除く）。コンシズマブの効果の持続は、4310 試験及び 4311 試験でコンシズマブの投与を受けた 4311 試験のコンシズマブ予防治療群（治療群 3）の被験者から得られた有効性の結果によりさらに支持される。4310 試験及び 4311 試験においてコンシズマブの投与方法が異なっていたことに留意する必要があるものの、4311 試験のコンシズマブ予防治療群（治療群 3）の被験者は、4310 試験の終了後に 4311 試験においてコンシズマブによる治療を継続すること及び治療の一時中断後も 4311 試験で投与を継続することを選択した。

第 2 相試験（4310 試験）で組み入れられ、4311 試験の治療群 3 に割り当てられた被験者の曝露期間の平均値は、4311 試験において 44.4 週間（OTwoATexIR 解析データセットに基づく）〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Tables 14.2.19〕であった。これらの被験者は、さらに 4310 試験の延長パートにおいて少なくとも 52～94 週間の曝露を受けていた。

詳細については、Module 2.7.3.5 に示す。

2.5.4.6 耐薬性－抗体の発生

インヒビターの発生（血友病 A 患者においては抗 FVIII 抗体、血友病 B 患者においては抗 FIX 抗体であり、いずれも *in vivo* において中和作用を有する）は、血友病治療において最も深刻で困難な合併症である。コンシズマブに対する抗体の発生はコンシズマブの曝露量を変化させ、コンシズマブの有効性を間接的に変化させる可能性がある。また、抗コンシズマブ抗体はコンシズマブの TFPI への結合を阻害すること（薬物に対する中和作用）により直接的に有効性に影響を与える可能性もある。

抗薬物抗体（コンシズマブに結合する抗体）及び *in vitro* 中和作用を有する抗薬物抗体の発生は、すべての臨床試験を通じて監視してきた。

第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験）では、コンシズマブの投与を受けた 61 例中 15 例（24～25%）において、最初の投与以降に抗薬物抗体が陽性となった。抗薬物抗体が陽性となった被験者は 1 例を除き、力価は非常に低かった（低レベルに分類）。抗薬物抗体が陽性となった被験者のうち 4 例（6.6%）でコンシズマブに対する *in vitro* 中和作用が認められた。抗薬物抗体が陽性となった被験者において、出血パターン、有害事象、薬物動態又は薬力学的作用データに対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められなかった。4310 試験の 1 例において、抗薬物抗体の力価が最初は低レベルであったが数ヵ月の後、高レベルになった。これは、外傷による免疫システムの亢進と、それと同時に手術によるコンシズマブ投与の一時的な中止後にコンシズマブの投与が再開されたことによって起こった可能性がある。本被験者は、*in vitro* 中和作用を有する抗薬物抗体が認められ、遊離 TFPI 濃度がベースライン値に戻ったが、抗薬物抗体の臨床的影響について結論は得られていない〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.8〕。

4311 試験では、抗薬物抗体の評価はコンシズマブの投与を受けたすべての被験者に対して行われた。治療の一時中断前及び後にコンシズマブによる予防治療を受けた 127 例（治療群 1～4）のうち、33 例（26%）がコンシズマブの投与を最初に受けた後に 1 回以上抗コンシズマブ抗体が陽性になった。127 例のうち 21 例が第 2 相試験の 4310 試験においてコンシズマブの投与を受けていた。このうち

2 つの試験で抗コンシズマブ抗体が陽性になったのは 1 例のみであった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.3.3〕。一時的に力価が中レベルに到達した 1 例を除き、力価は非常に低かった（低レベル）。コンシズマブに結合する抗薬物抗体測定の感度は 1 ng/mL 未満であった。抗薬物抗体陽性の 8 例（6.3%）は試験中 1 回以上 *in vitro* 中和抗体が陽性となった。抗薬物抗体が陽性となった被験者及び *in vitro* 中和作用を有する抗薬物抗体が陽性となった被験者において、出血パターン、有害事象、薬物動態又は薬力学的作用（遊離 TFPI）データに対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められなかった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.1〕。

患者ごとのコンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた 1 例（投与期間：2 年 3 ヵ月）では、効果が減弱した（消失はしていない）期間において、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が 1 回陽性となった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.9.2〕。本患者はコンシズマブによる治療を継続した〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.1.6〕。さらに、コンパッショネートユースプログラムの患者 1 例では、来院 2 及び 3 において抗コンシズマブ抗体が陽性であった。抗薬物抗体の力価は低く（低レベル）〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4.9.1〕、本患者において有害事象は報告されなかった〔コンパッショネートユース報告書（Module 5.3.5.4）Section 5.2.1〕。

コンシズマブの臨床開発プログラムを通じたコンシズマブの免疫原性評価の結果に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4 に示す。

全体として、これらの結果からコンシズマブの耐薬性（効果の減弱）は示されなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の基盤

コンシズマブの安全性の評価は、主に cut-off（2022 年 3 月 10 日）までに最終又は中間のデータベースロックが行われたすべての臨床試験で収集されたデータに基づいて行われた。すなわち、安全性の結果は、完了した 7 つの試験〔1 つの第 3 相試験（4311 試験：主要解析の cut-off まで）、2 つの完了した第 2 相試験（4310 試験及び 4255 試験の主要パート及び延長パート）ならびに 4 つの完了した第 1 相試験（3813 試験、3981 試験、3986 試験及び 4159 試験）〕から得られた。

さらに、本申請では、4311 試験の実施中のパート及びインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした実施中の第 3 相試験（4307 試験）から、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象に関する叙述、ならびにコンシズマブのコンパッショネートユース（コンパッショネートユースプログラム及び医師主導による患者ごとのコンパッショネートユース）から得られた安全性情報を含めている。実施中の試験（4311 試験及び 4307 試験）における、治験薬の投与を中止した被験者の一覧（中止の理由にかかわらない）は、Module 2.7.4.2.1.5 に示す。

インヒビターを保有する及び保有しない血友病患者を対象に実施した完了した反復投与試験（4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験）では、試験間でコンシズマブの安全性プロファイルに明らかな違いが認められなかったため、これらの試験においてコンシズマブの投与を受けた被験者の曝露データ及び有害事象データを併合し、「安全性併合データ」とした。安全性併合データを構成する 4 つの反復投与試験の用法及び用量を表 2.5.1-1 に示す。併合ストラテジーの詳細は Module 2.7.4.1.1.5.3 に示す。

本概括評価における安全性評価は、主に安全性併合データ及びそれに基づく部分集団（血友病の分類）に焦点をあて、血友病患者にコンシズマブを投与したときの安全性を包括的に評価する。また、本安全性評価では、安全性併合データを用いることにより、潜在的な安全性上の懸念を検出する可能性を高めている。安全性評価のための統計的アプローチを 2.5.1.5.3.4.2 項に示す。

安全性併合データを構成する各試験の対照群は、対照群の性質が異なること〔出血時治療（4310 試験及び 4311 試験）及びプラセボ（4159 試験）〕、ならびに出血時治療から延長パートでコンシズマブによる予防治療に切り替えた被験者がいるため被験者内及び被験者間比較の混合は避けるべきであることから、併合しないこととした。したがって、各試験からのコンシズマブによる治療群の併合した結果とプラセボ又は出血時治療群のデータの比較は行っていない。

4159 試験、4255 試験、4310 試験及び 4311 試験において、インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者又はインヒビターを保有しない血友病 A 患者の 185 例がコンシズマブの投与を受けた（228.6 人･年に相当）。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相ピボタル試験（4311 試験）の曝露（111.8 人･年）が総曝露のうちの多くを占めた一方、曝露期間の平均は延長パートのデータが含まれる第 2 相試験（4255 試験及び 4310 試験）の方が長かった。なお、4310 試験の大部分の被験者（21 例）が 4311 試験に継続して参加したため、これら 2 試験の被験者数の合計は重複のない被験者数よりも多い。

全体として、投与を完了した被験者の割合は高く（コンシズマブ投与群では 83.3%以上）、有害事象による投与中止はほとんど認められなかった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　　試験別の被験者の内訳（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

Trial ID	**4311**		**4310**			**4255**		**4159[b]**	
Treatment	Concizumab (arms 2-4)	No PPX (arm 1)	Concizumab	No PPX	Concizumab	Concizumab	Concizumab	Concizumab	Placebo
Time period	32 weeks	24 weeks	Main	Main	Main+extension	Main	Main+extension	End-of-trial	End-of-trial
Exposed patients	114	19	17	9	25	36	36	18	6
Patients completing treatment	96 (84.2%)[a]	14 (73.7%)[a]	17 (100%)	8 (88.9%)	22 (88.0%)	32 (88.9%)	30 (83.3%)	18 (100%)	6 (100%)
Patients permanently discontinuing treatment	19 (16.7%)	N/A	0	1 (11.1%)	3 (12.0%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	0	0
Discontinuations due to AE	5 (4.4%)	N/A	0	0	0	0	0	0	0

Notes: [a]Randomised/allocated patients who did not discontinue treatment prior to week 24/32 (depending on arm). [b]For trial 4159, end-of-trial corresponds to visit 18 (week 11) (Trial 4159 (M5.3.4.2), Table 9-3 [flowchart]).

Abbreviations: PPX = prophylaxis

安全性併合データならびに試験及び血友病の分類ごとのコンシズマブの総曝露期間を Module 2.7.4、表 2.7.4.1-8 に示す。コンシズマブの臨床開発プログラム全体では、併合された被験者全体のうち 148 例（80%）が 6 ヵ月以上コンシズマブに曝露されており、これは概ね 4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の主要パートの期間に相当した。インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の 90 例が 12 ヵ月以上曝露されており、これらのうち 45 例が 24 ヵ月以上曝露された（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-8）。

曝露に関する詳細は、Module 2.7.4.1.2 に示す。

2.5.5.2 注目すべき安全性領域とデータ収集

安全性評価は、標準的な安全性評価（重篤な及び非重篤な有害事象、安全性臨床検査項目、身体所見、バイタルサイン、心電図、テクニカルな苦情など）に加え、表 2.5.5-2 に示す注目すべき安全性領域の詳細な評価に基づいて行う。

表 2.5.5-2　　注目すべき安全性領域

Safety focus areas	
Area	**Basis for the evaluation**
Thromboembolic events	MedDRA search performed on AE data Adverse event of special interest[a]
Hypersensitivity reactions	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Injection site reactions	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Medication errors	MedDRA search performed on AE data AEs with additional data collection[a]
Increased inflammatory response	MedDRA search performed on SAEs
Increased bleeding tendency	Laboratory assessment (fibrinogen)
Rare events	MedDRA search
Hepatic events	MedDRA search performed on AE data Laboratory assessment of ALT, AST, total bilirubin (including potential Hy's law)
Renal events	MedDRA search performed on AE data Laboratory assessment of eGFR and creatinine
Suspected transmission of an infectious agent	MedDRA search performed on AE data

Notes: [a]Only applicable for trial-by-trial presentation, due to change in definitions of AE categories between trial 4159, where thromboembolic events, hypersensitivity reactions, injection site reactions and medication errors were collected in accordance to medical event of special interest [MESI] criteria, and trials 4255, 4310 and 4311 which reported these events as either AESI (thromboembolic event) or 'AE requiring additional data collection' (hypersensitivity reaction, injection site reaction and medication errors).
Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities.

安全性領域は、国際医薬用語集（MedDRA）による検索、電子症例報告書（eCRF）の特定のフォームに収集された追加データ、特定の臨床検査項目、既往歴及び合併症など、各領域の評価に適した方法及びデータソースに基づいて評価した。

過敏症反応、注射部位反応及び投薬過誤に関連する事象については、事象特有のフォームで追加データを収集した（詳細は Module 2.7.4.2.2.2、Module 2.7.4.2.2.3 及び Module 2.7.4.2.2.4）。

安全性データの収集に関する詳細は、Module 2.7.4.1.1.6 に示す。

2.5.5.3 全体的な安全性及び忍容性プロファイル

血友病の分類別－安全性併合データ

すべての血友病の分類において、大部分の有害事象は軽度で非重篤であり、転帰は回復であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7）。

重篤な有害事象及び重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の間で同様であったが、重篤な有害事象を発現した被験者の割合はインヒビターを保有する血友病 B 患者で高かった。重篤な有害事象は 2.5.5.5 項に示す。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の間で、有害事象により投与を中止した又は一時中止した被験者の割合に違いは認められなかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7）。

比較的よくみられる有害事象（5%以上）

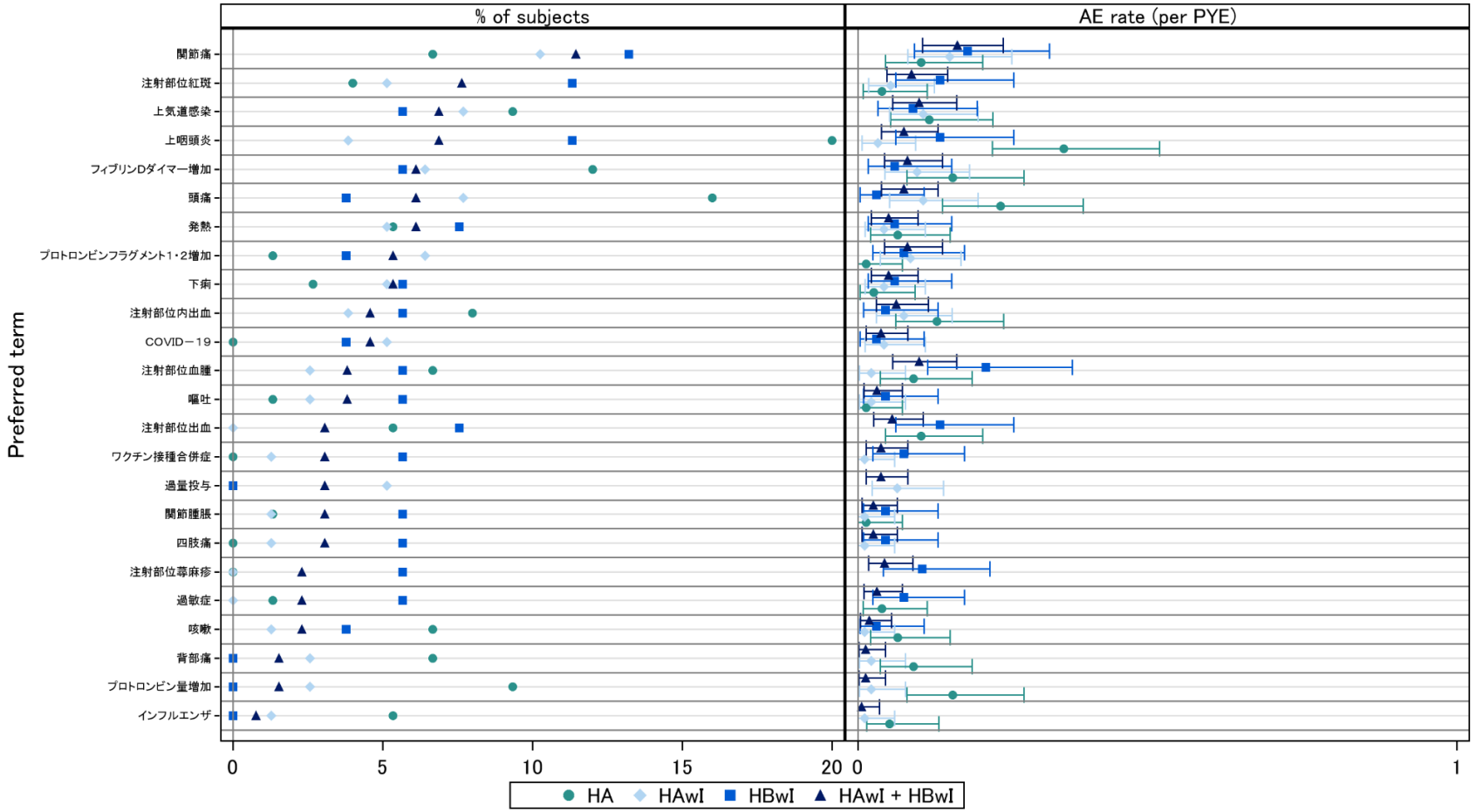
血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通して有害事象の発現パターンは同様であった（Module 2.7.4.2.1.1.2）。

有害事象の発現パターンは、血友病患者集団で予測された発現パターンであり、コンシズマブ群の有害事象プロファイルは報告された事象の種類及び最も高頻度で報告された有害事象（基本語）の点で血友病の分類間で一貫していた（図 2.5.5-1）。

安全性併合データのすべての血友病の分類において最も高頻度で報告された有害事象（5%以上）は、一般的な（非血友病）集団でみられる事象〔器官別大分類「感染症および寄生虫症」（主に上咽頭炎）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」（主に注射部位紅斑）、ならびに血友病によるものと考えられる事象〔器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」（主に関節痛）〕であった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-4）。最も高頻度で報告された事象の一部（上咽頭炎及び頭痛など）について、血友病の分類間で単位時間あたりの発現件数に違いが認められた（図 2.5.5-1）。これらの違いは、主に非重篤な事象（重症度が軽度又は治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「なし」と判定）によるものであった。

安全性併合データにおいて、最も高頻度で報告された有害事象（基本語）は、上咽頭炎（13%）、関節痛及び頭痛（いずれも 10.8%）、フィブリン D ダイマー増加（9.2%）、上気道感染（8.6%）及び注射部位紅斑（7.0%）であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 4）。

図 2.5.5-1　　コンシズマブ群で最も高頻度で報告された有害事象（≥5%）－基本語別－血友病の分類別－要約プロットーHA、HAwI 及び HBwI－安全性解析対象集団（4159 試験、4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）



HA: haemophilia A without inhibitors, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, AE: adverse event, PYE: patient years of exposure. MedDRA 24.1. Confidence intervals are based on a Poission distribution. Sorted by descending frequency of number of subjects for HAwI + HBwI.

Notes: Figure is sorted by preferred term, by descending frequency of number of subjects for the HAwI+HBwI group. Most frequent is defined as preferred terms with percentage of patients >= 5% in any of the HA, HAwI, HBwI or HAwI + HBwI groups. The confident intervals on the right side of the figure are 95% confident intervals.

Abbreviations: AE = adverse event; HA = haemophilia A; HAwI = haemophilia A with inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; PYE = patient years of exposure.

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても、最も多く報告された有害事象は関節痛であった〔それぞれ 8 例（10.3%）14 件、7 例（13.2%）12 件〕。これは、スクリーニング時に報告された併発疾患と一致しており、いずれの患者集団についても器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる併発疾患が最も多く報告されていた（Module 2.7.4.1.3.5.2）。なお、身体所見（Module 2.7.4.4.1.2）に基づくと、コンシズマブの予防治療を受けた被験者では「筋骨格系」の所見に悪化は認められなかった。

関節痛はいずれも非重篤で、大部分が軽度又は中等度であり、コンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。インヒビターを保有する血友病 A 患者 1 例に発現した 4 件の関節痛（2 件は重度）は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。本被験者はいずれの事象からも回復し、治験薬に対する処置は行われなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7、Listing 16.2.7.1〕。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者で最も多く報告された有害事象（基本語）は上咽頭炎〔15 例（27.8%）26 件〕であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 4）。いずれの事象も非重篤で、軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

すべての血友病の分類を通じて、最も多く報告されたコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、注射部位反応（器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1･2 増加／プロトロンビン量増加（器官別大分類「臨床検査」）であった。その大部分は軽度であり、治験薬に対する処置は行われなかった。なお、プロトロンビンフラグメント 1+2 増加に対応する基本語が、4310 試験及び 4255 試験の主要パートで用いられた MedDRA（バージョン 21.0）になかったことから、基本語「プロトロンビン量増加」とコードされたことに留意する必要がある。

重症度別の有害事象

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7）。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループにおいて、重度の有害事象が 15 例（11.5%）23 件（0.1 件／人･年）報告された。インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者において、重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は同様であったが、発現した被験者の割合はインヒビターを保有する血友病 B 患者〔10 例（18.9%）14 件〕と比較してインヒビターを保有する血友病 A 患者〔5 例（6.4%）9 件〕で低かった。これは主にインヒビターを保有する血友病 B 患者において、複数の器官別大分類（主に「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」）で、1 例 1 件で報告された事象がより多かったことによる。いずれの血友病の分類においても、重度の有害事象の大部分において、転帰は「回復」と報告された（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 11 及び Listing 14）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者では、重度の有害事象が 4 例（7.4%）4 件（靭帯捻挫、異型肺炎、胃腸出血及び咽頭出血）報告された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7 及び Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 11 及び Listing 14）。重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者と同様であったが、重度の有害事象を発現した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者と比較してインヒビターを保有しない血友病 A 患者において低かっ

た。4 件中 3 件の重度の有害事象（異型肺炎以外）はコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、いずれも転帰は「回復」と報告された。

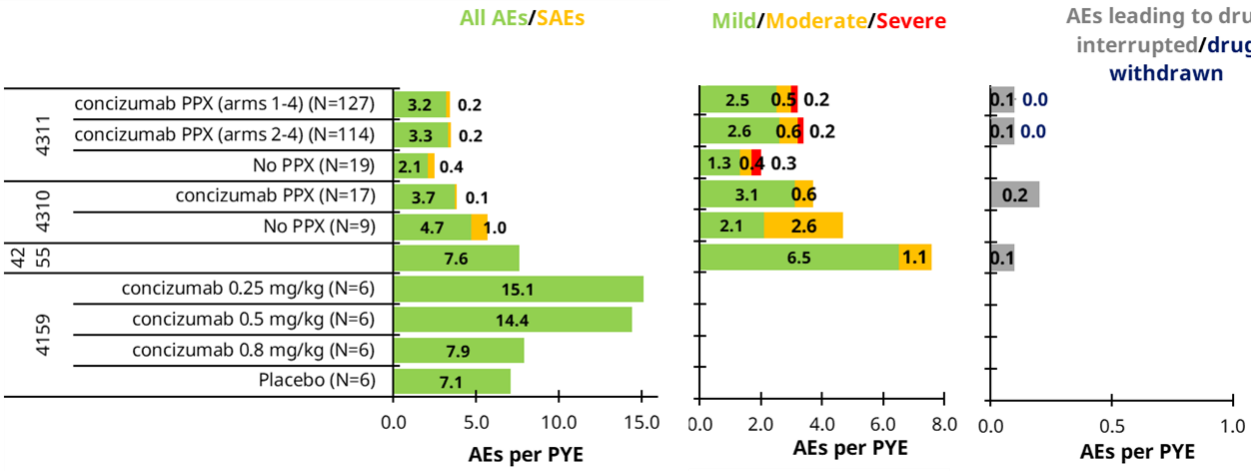
試験別（4311 試験、4310 試験、4322 試験及び 4159 試験）

器官別大分類別の有害事象の発現パターンについて、試験間で大きな違いはみられなかった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-2）。比較的よくみられる有害事象の試験ごとの説明については、Module 2.7.4.2.1.1.1 に示す。

4 つの反復投与試験における治療別の有害事象の概要を図 2.5.5-2 に示す。大部分の有害事象は非重篤であり、軽度又は中等度であった。また、大部分の被験者は試験終了時には当該事象より回復した。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験において、コンシズマブの予防治療を受けた被験者のうち、有害事象により治験薬の投与を一時中止した被験者は少なく、治験薬の投与一時中止に至った事象の単位時間あたりの発現件数は試験間で同様であった。4310 試験、4255 試験及び 4159 試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（図 2.5.5-2）。4311 試験では 5 例が死亡し、試験を中止した。死亡に関する詳細は、2.5.5.4 項に示す。

図 2.5.5-2　有害事象の概要－治療及び試験〔4311 試験（主要解析の cut-off まで）、4310 試験（主要パート）、4255 試験（主要パート）及び 4159 試験〕別－on-treatment－安全性解析対象集団



Notes: Trial 4311: data presented up until primary analysis cut-off (PACO) and using the on-treatment analysis data set. Patients on no PPX (arm 1) switched to concizumab PPX (arm 1) after the main part of the trial; Trial 4310: data represents all concizumab dose-levels ('total') and eptacog alfa arm during the main period; Trial 4255: data represents all concizumab dose-levels ('total') during the main period (there was no comparator arm in trial 4255); Trial 4159: event rates per classification of AEs were not available for trial 4159.
Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients; PACO = primary analysis cut-off; PPX = prophylaxis; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event

2.5.5.4　死亡

4311 試験でのみ死亡が報告されたため、以下では当該試験について示す。安全性併合データに基づく、血友病の分類別の死亡については、Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 1 に提示する。

4311 試験では 5 例の死亡が報告された（主要解析の cut-off 時点まで）。このうち 3 例の死亡が on-treatment 観察期間に発現した〔コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 1～4）のうち 2 例（1.6%、いずれも治療群 2）及び出血時治療（治療群 1）の 1 例（5.3%）〕。

コンシズマブ予防治療群の 2 例の死亡は、交通事故、大腿骨骨折及び上腕骨骨折（同一被験者で報告）ならびに COVID-19 によるものであり、出血時治療（治療群 1）の 1 例の死亡は肺臓炎によるものであった。残りの 2 例は当初コンシズマブの予防治療に割り当てられたが、治験責任医師の判断で治療が行われたコンシズマブによる治療の中断期間中（治療中断後 7 週間以上経過後）に死亡した。なお、コンシズマブによる治療の中断期間中に死亡した 2 例は、それぞれ血腫及び胃腸出血によるものであった。

コンシズマブの予防治療群の 4 件の転帰「死亡」の事象はいずれも、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。

死亡の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.2 を参照のこと。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象－血友病の分類別（安全性併合データ）

すべての血友病の分類において、重篤な有害事象の大部分は、1 例又は 2 例で 1 件ずつ報告された事象であり、いずれかの器官別大分類で多く報告されるようなことはなかった。

安全性併合データにおいて、重篤な有害事象は 24 例（13.0%）に 32 件（0.1 件／人･年）報告された。その大部分〔18 例（9.7%）24 件〕の重篤な有害事象は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、Table 2.7.4.2-9）。

治験薬投与の一時中止に至った重篤な有害事象は 7 例（3.8%）に 9 件認められた（Module 2.7.4.2.1.4）。治験薬投与の中止に至った有害事象は 2 例で報告され、1 件は転帰「死亡」の COVID-19（2.5.5.4 項）、1 件は非致死性の腎梗塞（2.5.5.7.1 項）であった。

重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通して同程度であったが、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 A 患者と比較してインヒビターを保有する血友病 B 患者で高かった（Module 2.7.4、Table 2.7.4.2-9）。これは主にインヒビターを保有する血友病 B 患者で報告された器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる傷害に関連する事象によるものであった。いずれの事象〔3 例（5.7%）6 件〕も治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Listing 14）。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：重篤な有害事象が 6 例（7.7%）8 件（0.1 件／人･年）
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：重篤な有害事象が 13 例（24.5%）19 件（0.3 件／人･年）
- インヒビターを保有しない血友病 A 患者：重篤な有害事象が 5 例（9.3%）5 件（0.1 件／人･年）

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループでは、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象が 5 例に 7 件報告された。因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象を発現した被験者の割合と

単位時間あたりの発現件数は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者で同様であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-9）。

- インヒビターを保有する血友病 A 患者：重篤な有害事象が 3 例（3.8%）5 件（0.1 件／人･年）〔吐血及びメレナ（同一被験者）、浮動性めまい、フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1･2 増加（同一被験者）〕
- インヒビターを保有する血友病 B 患者：重篤な有害事象が 2 例（3.8%）2 件（0.0 件／人･年）（腎梗塞及び過敏症）

転帰が「回復したが後遺症あり」と報告された腎梗塞（表 2.5.5-3）を除き、いずれの事象も転帰は「回復」と報告された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-10）。インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者 3 例に発現した 4 件の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象は治験薬の投与中止に至った。その内訳は、インヒビターを保有する血友病 A 患者で 2 例 3 件〔吐血及びメレナ（同一被験者）ならびに浮動性めまい〕及びインヒビターを保有する血友病 B 患者で 1 件（過敏症）（Module 2.7.4.2.2.2）であった。浮動性めまいを除き、残りの 3 件の重篤な有害事象は重度であった。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者において、1 件の重篤な有害事象（異型肺炎）が、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。当該事象は、コンシズマブ投与の一時中止に至った（Module 2.7.4.2.1.4）。

その他の重篤な有害事象の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.1.3 に示す。

2.5.5.6 治験薬投与の中止又は一時中止、あるいは減量に至った有害事象

2.5.5.6.1 治験薬投与の中止又は一時中止に至った有害事象

血友病の分類別（安全性併合データ）

安全性併合データにおける治験薬投与の変更に至った有害事象の概要を、血友病の分類別に Module 2.7.4、表 2.7.4.2-11 及び Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Listing 15 に提示する。

治験薬投与の一時中止に至った有害事象は、血友病の分類を通じて報告されており、特定の傾向は認められなかった。

試験別（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

以下のいずれかの事象を発現した被験者は、治験薬の投与を中止することとした：重大な血栓塞栓性イベント（注目すべき有害事象）、播種性血管内凝固症候群、血栓性微小血管症及びコンシズマブに関連する重度又は重篤な過敏症反応。治験薬の投与中止に関する基準の詳細については、個々の治験総括報告書を参照のこと。

4311 試験では被験者の COVID-19 陽性が判明した場合、直ちにコンシズマブの投与を中止し、検査結果が再度陰性となるか、治験責任医師の判断により被験者が COVID-19 から完全に回復したと判断されるまで再開しないこととした〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 9.3.5〕。

コンシズマブ投与の中止又は一時中止に至った有害事象の試験別の一覧を、Module 2.7.4、表 2.7.4.2-11 に示す。

4159 試験において、有害事象によりコンシズマブの投与を中止又は一時中止した被験者はいなかった。

コンシズマブの予防治療群で、治験薬投与の一時中止又は中止に至った有害事象が 16 例に 21 件報告された〔一時中止に至った事象：13 例 17 件、中止に至った事象：4 例 4 件〕。このうち 9 例 13 件の事象は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

- 4311 試験：
  - 4 例 5 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った〔過敏症、注射部位発疹、吐血及びメレナ（同一被験者）及び浮動性めまい〕
  - 3 例 3 件の有害事象により治験薬投与の中止に至った（うっ血性心筋症、腎梗塞及び過敏症）
- 4310 試験：
  - 1 例 2 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った〔フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビン量増加（医師報告事象名「プロトロンビンフラグメント 1･2 増加（Elevated Prothrombin Fragment 1&2）」）〕
- 4255 試験：
  - 2 例 3 件の有害事象により治験薬投与の一時中止に至った〔上強膜炎ならびにプロトロンビン量増加及び異型肺炎（同一被験者）〕

腎梗塞、異型肺炎、過敏症、吐血、メレナ及び浮動性めまいは重篤な事象であり、2.5.5.5 項で提示した。転帰が「回復したが後遺症あり」と報告された腎梗塞（2.5.5.7 項）を除き、いずれの重篤な有害事象も転帰が「回復」と報告された。

2.5.5.6.2　コンシズマブの投与量の変更に至った有害事象

投与量の変更に至った有害事象は、4311 試験及び 4255 試験でのみ報告された。以下に要約を示す。

4311 試験

「Adverse event form」に基づくと、コンシズマブの予防治療（治療群 2）の 1 例で投与量の減量に至った有害事象が 3 件〔フィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビンフラグメント 1･2 増加（治療の中断の前に発現）ならびに硝子体浮遊物〔医師報告事象名「飛蚊症（myodesopsia）」（試験再開後に発現）〕認められた。3 件はいずれも非重篤であり、軽度又は中等度であり、コンシズマブとの因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された（詳細は Module 2.7.4.2.1.4.1.1）。

治療の再開後に、投与量の増量に至った有害事象が 2 例 2 件（注射部位紅斑及び滑膜炎）報告された（詳細は Module 2.7.4.2.1.4.1.1）。しかしながら、入手可能な投与情報に基づくと、これら有害事象によるとみられる投与量の増量は行われなかった。

4255 試験

4255 試験の主要パートにおいて、コンシズマブの予防治療（0.25 mg/kg）を行った 2 例で、非重篤な有害事象（それぞれフィブリン D ダイマー増加及びプロトロンビン量増加）のために用量を減量し

た。いずれの有害事象も軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「可能性あり」又は「あり」と判定され、転帰は「回復」であった。

治験薬投与の中止又は一時中止、あるいは減量に至った有害事象の詳細については、Module 2.7.4.2.1.4.1 に示す。

2.5.5.7 注目すべき安全性領域

2.5.5.7.1 血栓塞栓性事象（特に注目すべき有害事象）－安全性併合データ

他の凝固促進効果のある化合物で観察されているように、過剰な薬理作用（凝固亢進）のため、コンシズマブにおいても血栓症の潜在的リスクがある。

血栓塞栓性疾患の既往を有する被験者、血栓塞栓性疾患の臨床徴候を有する又は血栓塞栓性疾患の治療を受けている被験者、あるいは治験責任医師が血栓塞栓性疾患のリスクが高いと判断した被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外された。

安全性併合データでは、コンシズマブの予防治療を受けた 185 例中 3 例（1.6%）に 6 件の血栓塞栓性事象が報告された。

- 4311 試験：2 例 3 件〔腎梗塞（1 例）ならびに 2 件のシャント血栓症（同一被験者から部分的シャント血栓症及び完全シャント血栓症として報告された）
- 4255 試験：1 例 3 件（血栓性痔核）

4311 試験における事象はいずれも、最初のコンシズマブの投与方法（コンシズマブの治療の中断前の投与方法）で発現したものであった。コンシズマブの治療の再開後、血栓塞栓性事象は報告されていない。また、いずれの臨床試験においても、播種性血管内凝固症候群、血栓性微小血管症の事象は報告されていない。

血栓塞栓性事象は、3 つの血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 患者、インヒビターを保有する血友病 B 患者及びインヒビターを保有しない血友病 A 患者）で各 1 例報告された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-17）。

大部分（6 件中 5 件、シャント血栓症及び血栓性痔核）は非重篤であり、治験責任医師によりコンシズマブ投与との因果関係は「なし」と判定された。1 件の血栓塞栓性事象（腎梗塞）は重篤であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。

実施中のインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者を対象とした第 3 相試験（4307 試験）の 2 例において報告された重篤な血栓塞栓性事象 4 件と合わせて、4311 試験における腎梗塞の発現により、ノボ ノルディスク社は 4307 試験、4311 試験及び 4255 試験において、コンシズマブによる治療を一時中断した（2.5.1.5.1 項）。

2.5.5.7.1.1　コンシズマブによる治療の中断に至った重篤な血栓塞栓性事象の評価（4311 試験及び 4307 試験）

2 つの第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）において、3 例に 5 件の重篤な血栓性事象（4311 試験における腎梗塞を含む）が特に注目すべき有害事象として報告され、ノボ ノルディスク社はコンシズマブによる治療を一時中断した。2 つの第 3 相試験（4311 試験及び 4307 試験）の 3 例で特に注目すべき有害事象として報告された 5 件の重篤な血栓性事象（いずれも非致死性）に関する叙述を表 2.5.5-3 に示す。詳細な叙述は治験総括報告書〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.3.3〕及び Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.8（4307 試験）に添付する。

5 件の事象はいずれも治験責任医師によりコンシズマブの予防治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、1 件（腎梗塞）を除いて転帰は「回復」又は「軽快」として報告された（表 2.5.5-3）。腎梗塞は転帰が「回復したが後遺症あり」と報告された。これは腎機能が正常であるにもかかわらず、依然として血栓塞栓性事象後の瘢痕が認められているためである。

5 件の血栓塞栓性事象は、コンシズマブの投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。総合的な医学的評価により、これらの事象の発現に寄与する複数のリスク因子が明らかにされた。これらのリスク因子として、様々な血栓塞栓性リスク因子及び破綻出血治療での高用量又は頻回投与が挙げられた（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3　コンシズマブによる治療の一時中断に至った重篤な血栓塞栓性事象

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
NN7415-4307/subject ID [redacted]082, case 711984, concizumab PPX			
4[redacted]/22.13/ HA	急性心筋梗塞/ Severe/ Recovered/resolved/ 59	The patient developed myocardial infarction after 59 days of treatment with concizumab C 100 mg/mL PDS290. On the evening prior to onset of the event, the patient treated a left knee joint bleed with Advate 4500 IU (70 IU/kg) and 30 minutes later felt chest and left arm pain and measured increase in blood pressure up to 152/109, for which he took ACE inhibitor (Captopril), No-Spa (drotaverine), Validol (solution of menthol in methyl ather of isovelerianic acid) and Nitroglycerin spray. The patient was hospitalised that night due to persisting pain and started treatment with Heparin 10500 U i.v. for one day and Aspirin 125 mg and Clopidogrel 75 mg daily. Coronary angiography confirmed acute myocardial infarction and concizumab treatment was discontinued. Thrombectomy was performed and stent was inserted. During hospitalisation, blood tests showed normal cholesterols, however, LDL levels were 3.15mmol/L (normal range <2.6). The patient was discharged approximately 2 weeks after the procedure and the outcome was reported as 'resolved'. Within the month up to the event (exact dates unknown), the patient experienced two-three episodes of subclinical increases of blood pressure and mild chest pain episodes evaluated as weariness by the patient. No treatment was taken. Approximately 1 month prior to event onset, the patient had received prophylaxis treatment with azithromycin (for 3 days due to exacerbation of chronic pulpitis), as well as Advate® 60.6 IU/kg on multiple occasions (tooth extraction (38 tooth) and removal of sutures approximately one week after surgery). Current conditions: The patient is a smoker, with 11 years of smoking history, 7 to 8 cigarettes per day at the time of onset of event, chronic dental pulpitis, joint arthropathy. At the screening visit, the patient displayed an elevated blood pressure (131/98 mmHg) and was referred to a cardiologist, which had not yet taken place. ECG and cholesterols were normal at screening. There was no known diabetes or family history of cardiovascular disease. Investigator-judged causality: Possible	• Smoking for 11 years • Increased blood pressure noted at screening visit • Chest pain on few occasions the month before event, not reported to investigator • Chronic tooth inflammation with tooth extraction and removal of stitches (both under 60 IU/kg FVIII) few weeks prior to event onset • Use of ACE-inhibitor a few times over last 5 years • Nitroglycerine ready at home with no report on angina • Treated knee joint bleed FVIII 70 IU/kg on day of event

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
NN7415-4307/subject [redacted]081, case 717844, concizumab PPX			
4[redacted]/30.1/ HA	1. 深部静脉血栓症 /Moderate/ Recovering/resolving/86 2. 肺塞栓症/Moderate/ Recovering/resolving/92 3. 表在性静脉血栓症 /Mild/ Recovering/resolving/ 92	The patient experienced a 'deep vein thrombosis leg' after 86 days of concizumab C 100 mg/mL PDS290, followed by pulmonary embolism (peripheral type) and superficial thrombosis of vein on day 92. Approximately one month before the event, the patient complained about lower leg oedema, which was considered due to the patient's BMI and standing work, by the investigator, as D-dimer was negative and ultrasound did not show any DVT. Blood pressure had gradually increased by visit and was considered due to salty food and increase in weight. The patient complained about difficulties with injection of Advate® and no reverse blood flow and had ultrasonography performed one month later since TE was not suspected, which found 'Right Peroneal vein (PEV), Thrombosis of fibular veins (right lower limb)'. There was oedema of right lower limb but no pain. The investigator decided to continue the trial medication and offered the patient to terminate dosing of Advate® but the patient rejected. Approximately 1 week later (study day 92), the patient had onset of the events "median vein thrombosis (left)" (localised in the elbow region where the patient had attempted repeated intravenous (IV) access without success) and also "pulmonary embolism", which was discovered due to control scan to rule out pulmonary embolism. The patient did not experience respiratory distress nor chest pain. Concizumab treatment was discontinued the same day. Approximately 1 month after discontinuation of concizumab, all 3 events were reported as recovering/resolving, as the 'thrombis have shrunk or disappeared but all thrombus had not completely disappeared' and 'D-dimer was stable within normal range and no physical findings such as swelling, erythema and pain'. Current condition: lower leg oedema (left). Medical history: chronic hepatitis C. The patient had no history of thrombotic events or recent immobilisation. No family history of thrombophilia nor other identified thromboembolic risk factors and no smoking. With the exception of 3 days, the patient had continued using Advate® (41 IU/kg) daily during the trial and up until event onset (day 92). Investigator-judged causality: Probable (all 3 events).	• Obesity • Lower leg (left) oedema since 2018 • Daily treatment with 35 IU/kg FVIII since start of concizumab (except for 3 days) • Increasing blood pressure for each visit considered by investigator due to obesity and salty food intake (Visit 3: 140/90; Visit 4: 131/97; Visit 5: 151/101)

Age (years) / BMI (kg/m^2)/ Haemophilia subtype	Preferred term/ Severity/Outcome/ Onset (study day[a])	Other relevant details (investigator reported)	Thromboembolic risk factors
NN7415-4311/subject ID [redacted]071, case 715265 (Trial 4311 [M5.3.5.1], Section 14.3.3), concizumab PPX			
2[redacted]/36.3/ HBwI	腎梗塞/Severe/ Recovered/ Resolved with sequelae/21	On study day 18, the patient had a wrist bleed treated with novoseven® (89-130 µg/kg/8hrs). Three days after (21 days after initiating treatment with concizumab PPX), the patient felt pain in the right side of his abdomen and was admitted to hospital the following day. CT scan indicated differential diagnoses of potential infection, scarring or renal infarct at the superior pole of the right kidney and renal nuclear DMSA scan and SPECT imaging showed right kidney upper pole 'scarring'. Echocardiogram and urinanalysis showed no abnormalities and urine culture was negative. Follow-up Nuclear Medicine Kidney Function GFR was normal. After a duration of 205 days, the outcome for the event was 'recovered with sequelae'. Sequelae was reported as the patient will have ongoing scarring secondary to thrombosis event, however, renal function is normal. Current conditions: Haemophilia B, Prader Willi Syndrome, developmental delay, anaphylaxis (to factor IX), obesity, fatty liver, hypercholesterolemia. Medical history: Haematuria in 2013 and 2014, pineal tumour, cholecystectomy, radiosynovectomy of right elbow, Growth Hormone Deficiency, pineal region tumour suboccipital craniotomy, cholelithiasis, multiple removal/replacements of CVAD (due to history of infection or malfunctioning port a cath). Historically, the patient had an annual bleeding rate of >30, which was treated by novoseven® (eptacog alfa (activated)) on demand. Investigator-judged causality: Possible	• Possible/potential renal infarct prior to trial entry was assessed (not confirmed)[b] • Obesity (Prader Willi Syndrome) • NovoSeven for wrist bleed during 3 days up to event (90-130µg/kg/8hrs) • Multiple CVAD removal/replacements due to "history of infection or malfunctioning port a cath"

Notes: [a]Study day is calculated based on the treatment start date; [b]The Novo Nordisk safety committee requested expert advice from an external radiologist (ICON, Ireland) for adjudication of the reported event of pyelonephritis/infarction/scarring and all relevant imaging was sent from the site to ICON. Initially, based on ICON's review and comparison of historical CT scans to CT scan performed after onset of renal infarct, an indication of an evolving right renal upper pole cortical infarction was observed. However, as confirmation of the date for one of the historical CT scans was not possible, the possible/potential renal infarct prior to trial entry that was assessed was not confirmed. Based on the available information the investigations were finalised as inconclusive. Patient age and BMI are reported at baseline.

Abbreviations: ACE = angiotensin-converting enzyme; BMI = body mass index; CT = computerised tomography; CVAD = central venous access device; DMSA = dimercaptosuccinic acid; DVT = deep vein thrombosis; ECG = electrocardiogram; FVIII = coagulation factor VIII; GFR = glomerular filtration rate; HA = haemophilia A without inhibitors; HBwI = haemophilia B with inhibitors; LDL = low density lipoprotein; PPX = prophylaxis; SPECT = Single-photon emission computed tomography; TE = thromboembolic event.

コンシズマブの予防治療を受けた被験者のうち、血栓塞栓性事象を発現しなかった被験者においても血栓塞栓性リスク因子が認められた。このことは、観察された血栓塞栓性事象の発現が複数のリスク因子に起因していることを支持している（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Table 6）。

臨床試験から得られたエビデンス〔Treatment pause investigations（Module 5.3.5.3）を含む〕に基づき、ノボノルディスク社は、血友病患者におけるコンシズマブ治療と血栓塞栓性事象の因果関係は否定できないと評価している。しかしながら、重篤な血栓塞栓性事象を発現した 3 例すべてにおいて特定されたリスク因子のほか、一般的な血友病集団における血栓塞栓性イベントの発現状況を考慮すると、現時点でのエビデンスは十分ではないと考える[60]。

以上より、血栓塞栓性事象は潜在的リスクであるため、コンシズマブの企業中核データシート（CCDS、Module 1.6）の警告及び使用上の注意（warnings and precautions for use）の項には含めるが、副作用としては含めないこととした。

血栓塞栓性事象の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.1 に示す。

2.5.5.7.2　過敏症反応－安全性併合データ

過敏症反応は、すべてのタンパク質を用いた医薬品のクラスリスクである。治療用モノクローナル抗体に対するアナフィラキシー反応が文献で報告されているが、稀である[61]。過敏症反応のリスクは、投与開始時において、その後の投与と比較してより高くなることが予想される。また、急性全身性過敏症反応は、一般に投与後最初の数時間以内に起こることが知られている。

治験薬及び関連製剤の成分への過敏症を有する又はその疑いがある被験者は、コンシズマブの臨床試験から除外した。

安全性併合データに対して、事前に規定した MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索用語「過敏症」を用いて検索した。MedDRA 検索により、18 例（9.7%）に 34 件（0.1 件／人･年）の事象が特定された（Module 2.7.4.2.2.2）。

- 1 件を除くすべての過敏症反応（97%）は非重篤であり、軽度（79%）又は中等度（18%）であった。過敏症反応の大部分（34 件中 20 件、59%）は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.3、Listing 12）。
- いずれの過敏症反応も、転帰は「回復」であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.3、Listing 12）。
- MedDRA 検索により特定された事象のうち 9 件が注射部位反応〔注射部位蕁麻疹（7 件）及び注射部位発疹（2 件）〕であった。これらの事象については、Module 2.7.4.2.2.3 に提示する。

アナフィラキシー反応は報告されなかった。

すべての血友病の分類にわたって、MedDRA 検索により特定された過敏症反応の大部分は、1 例又は 2 例で報告され、特定の事象（基本語）ではなく複数の事象にわたって報告された。過敏症反応の大部分は軽度又は中等度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。いずれの事象も転帰は「回復」であった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループにおいて、特定された事象（基本語）のうち最も多く報告された事象は、注射部位蕁麻疹〔3 例（2.3%）7 件：Module 2.7.4.2.2.3）及び過敏症〔3 例（2.3%）5 件〕であった（Module 2.7.4、Table 2.7.4.2-19）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者では、1 例（1.9%）3 件（0.0 件／人・年）の過敏症及び 1 例（1.9%）2 件の斑状丘疹状皮疹以外は、いずれの事象も発現件数は 1 件ずつであった。

単位時間あたりの発現件数は、血友病の分類を通して同様であった。

2 件の過敏症反応（1 件は重篤な有害事象）では、治験薬の投与中止に至った。インヒビターを保有する血友病 B 患者 1 例では、非重篤な注射部位反応（蕁麻疹）が数日間にわたって繰り返し発現した後、重度かつ重篤な過敏症が発現した。別のインヒビターを保有する血友病 B 患者では、非重篤な注射部位発疹が発現した後、非重篤で、中等度の過敏症が発現した。詳細については、Module 2.7.4.2.2.2 に示す。

ノボ ノルディスク社は、SMQ の狭域検索で特定された事象（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.3、Listing 12）の大部分について、別の要因により説明されるか、時間的関係が認められないと評価した。また、因果関係「あり」と判定された 2 件の過敏症については、コンシズマブと当該事象との因果関係が否定できないと判定した。

ノボ ノルディスク社の評価に基づき、基本語「過敏症」はコンシズマブの企業中核データシート（CCDS）において副作用とした（2.5.5.7.8 項）。

過敏症反応の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.2 に示す。

2.5.5.7.3　注射部位反応－安全性併合データ

他の注射剤と同様に、コンシズマブの皮下投与は注射部位反応を引き起こす可能性がある。注射部位反応（注射部位の発赤、腫脹、そう痒感、疼痛及び血腫）は、一般的に薬剤を皮下投与する場合の潜在的なリスクである。皮下注射による注射部位反応は、通常、頻度は低く、一過性であり、重症度も軽度である。しかしながら、注射部位反応が稀にアレルギー反応、極端な場合にはアナフィラキシー反応を含む 1 型過敏症反応を引き起こすことがある。

事前に定義した MedDRA 検索により、on-treatment 観察期間に発現した注射部位反応が 49 例（26.5%）に 102 件特定された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-21）。このうち、38 例（20.5%）に認められた 67 件の注射部位反応は、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

注射部位反応（穿刺部位出血）1 件を除き、いずれも非重篤であり、軽度又は中等度で、転帰は「回復」であった。これらの事象の発現時期に明らかな傾向は認められなかった。

重度の重篤な有害事象 1 件（穿刺部位出血）が MedDRA 検索により特定されたが、コンシズマブの投与との関連性はなかった。詳細については Module 2.7.4.2.2.3 に示す。

注射部位反応を発現した被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 B 患者（39.6%）と比較してインヒビターを保有する血友病 A 患者（12.8%）で低かった。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の併合グループにおいて、コンシズマブの投与を受けた被験者で最も高頻度（5%以上）に報告された事象（基本語）は、注射部位紅斑（7.6%）であった。

インヒビターを保有する血友病 A 患者とインヒビターを保有する血友病 B 患者の間で、最も高頻度（5%以上）で報告された注射部位反応の発現パターンと単位時間あたりの発現件数は、インヒビター

を保有する血友病 B 患者でのみ報告された注射部位出血と注射部位蕁麻疹を除き、全体的に同様であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-21）。

インヒビターを保有しない血友病 A 患者の併合データにおいて、最も高頻度で報告された注射部位反応は、注射部位内出血（11.1%）、注射部位血腫（9.3%）及び注射部位出血（7.4%）であった。いずれの事象についてもその単位時間あたりの発現件数（0.1 件／人･年）は、インヒビターを保有する血友病 A 患者及びインヒビターを保有する血友病 B 患者（単位時間あたりの発現件数の範囲 0.0～0.2 件／人･年）と同様であった。

コンシズマブの予防治療の中止に至った注射部位反応はなかった。しかしながら、1 例が注射部位発疹により治験薬投与を一時中止し、注射部位発疹の発現から数日後に過敏症のため治験薬の投与を中止した（2.5.5.7.2 項）。いずれの事象からも被験者は回復した（詳細については、Module 2.7.4.2.2.2.2）。

総合すると、注射部位反応に関する安全性プロファイルは血友病の分類間で大きな違いはないと考えられた。コンシズマブを含む皮下投与を行ういずれの薬剤においても、注射部位反応が予測されることから、報告された注射部位反応に関連する基本語（穿刺部位出血を除く）は、「注射部位反応」という一般化した用語でまとめて、コンシズマブの CCDS において副作用とした（2.5.5.7.8 項）。穿刺部位出血は、採血に関連して報告されており、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定されたために除外している（Module 2.7.4.2.2.3.2）。

注射部位反応の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.3 に示す。

2.5.5.7.4　投薬過誤－安全性併合データ

安全性併合データに対して、事前に定義した MedDRA 検索により、投薬過誤の事象を特定した。4311 試験、4310 試験及び 4159 試験の 6 例（3.2%）で 8 件の投薬過誤が報告された。

投薬過誤のうち 6 件（4 例）は過量投与〔最大 105 目盛り（意図された用量の約 5 倍）〕であり、残りの 2 件は誤用量投与及び過少量投与の各 1 件であった。

- すべての投薬過誤は軽度であり、治験責任医師によりコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。
- 投薬過誤に起因する新たな有害事象の発現はなかった。
- 投薬過誤に関連して治験薬に対する処置は行われなかった。

8 件の投薬過誤のうち 7 件はインヒビターを保有する血友病 A 患者で発現した〔5 例（6.4%）、0.1 件／人･年〕。インヒビターを保有する血友病 B 患者では投薬過誤は報告されなかった。

誤って投与された最高用量は、意図された用量の約 5 倍（21 目盛りではなく 105 目盛りを投与）であり、治験実施計画書の内容を誤解したことによるものと考えられた。同日、投薬過誤は解消され、被験者はコンシズマブの予防治療を継続した。さらに 1 例は、薬液の漏れがあり、体内に薬剤が注入されていないと考えたため、0.15 mg/kg の 5 倍量を注射したと報告した。コンシズマブの過量投与による臨床的影響は認められず、被験者は当該事象より回復した。

5 件の投薬過誤は、1～2 目盛りの投薬ミス（意図した投与量より約 4～5%多い又は少ない）であった。

以上をまとめると、コンシズマブの臨床試験において、偶発的な過量投与を含む投薬過誤に関連する有害事象は稀であり、臨床的な影響は認められなかった。

したがって、コンシズマブの予防治療が、投薬過誤のリスクを増加させる可能性は低く、コンシズマブの CCDS には通常の治療ガイダンス以外に追加的なガイダンスは含めていない。

投薬過誤の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.4 に示す。

2.5.5.7.5　肝関連事象－安全性併合データ

肝機能全体の生化学的マーカーの評価に基づくと、コンシズマブが肝毒性を誘発するという兆候は認められなかった。

肝障害に関連する有害事象は安全性併合データではほとんど報告されておらず、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通じてこれらの事象を報告した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は同様であった。大部分の肝関連事象は、コンシズマブとの因果関係は「なし」と判定されたか、他の要因により説明が可能なものであった。

スクリーニング時に B 型及び C 型肝炎の既往歴を有する被験者集団（さらに一部の被験者ではベースライン時に肝機能パラメータの異常を伴っていた）では、肝機能パラメータの変動は予想されたものであった。重要なこととして、試験期間を通して肝機能パラメータについて臨床的に意味のある平均値の変動は観察されなかった。

ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超える、あるいは総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍を超える値を示した被験者は複数いたが、Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

他の抗体（抗体医薬品を含む）と同様に、コンシズマブは異化を介して代謝され（Module 2.7.2.3.1.2.4）、肝代謝を受けないことから、本薬が肝障害のリスクを増大させる可能性は低いと考える。よって、肝機能パラメータ又は肝障害に関連する事象はコンシズマブの CCDS において副作用として設定されなかった（2.5.5.7.8 項）。

肝関連事象の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.8 に示す。

2.5.5.7.6　腎関連事象－安全性併合データ

腎関連事象の評価に基づくと、いずれの血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）においても、コンシズマブの予防治療による腎障害のリスク増加は認められなかった。1 例で糸球体濾過率減少及び血中クレアチニン増加が報告されたが、いずれの事象もコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定された。1 例で非致死性の腎梗塞が発現し、これによりコンシズマブによる治療が一時中断された。当該事象の詳細は 2.5.5.7.1.1 項に示した。コンシズマブによる治療を一時中断については、2.5.1.5.1 項に示した。

腎関連事象はコンシズマブの CCDS において副作用として設定されなかった（2.5.5.7.8 項）。

腎関連事象の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.9 に示す。

2.5.5.7.7　治験薬による病原体感染の疑い-安全性併合データ

4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験を通じて、治験薬による病原体感染が疑われる事象は MedDRA 検索では特定されなかった。よって、コンシズマブの予防治療により、治験薬による病原体感染リスクの増加は示唆されなかった。病原体感染の疑いに関する詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.10 に示す。

2.5.5.7.8　副作用－安全性併合データ

ノボ ノルディスク社は、累積データに基づき、安全性併合データにおけるすべての有害事象とコンシズマブとの因果関係を評価した。CCDS に記載すべきコンシズマブの副作用の評価は、当該事象を発現した被験者の割合、薬理学的妥当性、時間的関係性、交絡因子、該当集団で予測される当該事象の発現状況等を含めて、十分な医学的判断に基づいて行った。

コンシズマブの CCDS に含まれる特定された副作用は、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）を通して一貫していると考えられた（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 2 及び Table 8）。

発現した被験者の割合（表 2.5.5-4）は、安全性併合データに基づいている。

副作用は MedDRA の器官別大分類及び基本語別に示されており、発現した被験者の割合は以下の区分に従って集計されている：非常に高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1000～<1/100）、稀（≥1/10,000～<1/1000）、極めて稀（<1/10,000）、不明（入手可能なデータからは推定できない）。各頻度区分の中は、副作用は重篤性の高い順に示した。

表 2.5.5-4　副作用－HA、HAwI 及び HBwI－安全性併合データ（4311 試験、4310 試験、4255 及び 4159 試験）

System orgen class	Preferred term	Frequency (%)	Frequency grouping
免疫系障害	過敏症	2.2%	Common
臨床検査	フィブリン D ダイマー増加	9.2%	Common
	プロトロンビンフラグメント 1･2 増加	9.2%	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [a]	26.5%	Very common

Notes: [a]Injection site reactions include the preferred terms injection site rash, injection site erythema, injection site urticaria, injection site reaction, injection site bruising, injection site haematoma, injection site swelling, injection site pruritus, injection site haemorrhage, injection site hypoesthesia, injection site induration, and injection site pain.

2.5.5.7.9　その他の注目すべき安全性領域

炎症反応の増加及び出血傾向の増加は、コンシズマブの作用機序がこれらに影響を与える可能性があるため、注目すべき安全性領域と定義した。臨床開発プログラムで得られた結果から懸念は示唆されなかった。

炎症反応の増加及び出血傾向の増加の詳細な評価については、それぞれ Module 2.7.4.2.2.5 及び Module 2.7.4.2.2.6 に示す。

稀な事象は、確実に薬剤によって引き起こされる稀にしか起こらない事象を評価し、薬剤との因果関係を判定するために、臨床開発中のすべての医薬品において注目すべき安全性領域となる。稀な事象の検索では、安全性に関する懸念は確認されなかった。

稀な事象の詳細な評価については、Module 2.7.4.2.2.7 に提示する。

2.5.5.8 他の安全性領域

2.5.5.8.1 臨床検査値の評価

2.5.5.8.1.1 血液学的検査、血液生化学的検査、凝固関連検査及び尿検査

コンシズマブ濃度は D-ダイマー濃度及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度と正の相関を示し、また、D-ダイマー濃度及びプロトロンビンフラグメント 1+2 濃度との間にも正の相関が認められた。このことは、コンシズマブの止血効果を示唆している。また、試験期間を通して血小板数及びフィブリノゲン濃度の平均値に臨床的に問題となる変化は認められず、血小板数及びフィブリノゲン濃度のいずれもコンシズマブ濃度との相関は認められなかった。

安全性臨床検査パラメータの結果について、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験、あるいは血友病患者及び健常人を対象としたコンシズマブの単回又は反復投与（静脈内又は皮下投与）試験で評価した凝固関連、血液学的又は血液生化学的パラメータにおいて、臨床的に問題となるベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.3.2 に示す。

2.5.5.8.1.2 抗コンシズマブ抗体

いずれのタンパク質を用いた医薬品でも同様であるが、コンシズマブにより抗薬物抗体が発生する可能性がある。コンシズマブに対する抗薬物抗体（*in vitro* 中和作用を有する抗体を含む）の評価は、コンシズマブの臨床使用評価の一部として実施した。

試験別（4311 試験、4310 試験、4255 試験及び 4159 試験）

コンシズマブの最初の曝露後に抗コンシズマブ抗体を発生した被験者の割合は、第 2 相及び第 3 相試験（4310 試験、4255 試験及び 4311 試験）を通じて同様であった（コンシズマブの投与を受けた被験者の 24～26%）。12 例（6.5%）に *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が発生した。4159 試験において、抗薬物抗体が陽性であった被験者はいなかった。

1 例で中レベルの抗体価、1 例で高レベルの抗体価が認められた。残りの抗薬物抗体陽性被験者（96%）では、抗体価は低レベルであった。

第 2 相及び第 3 相試験で抗コンシズマブ抗体が陽性であった被験者の 98%では、抗薬物抗体による出血パターン、薬物動態、薬力学的作用（遊離 TFPI）又は有害事象の発現への明らかな影響はみられなかった。第 2 相試験（4310 試験）でコンシズマブによる投与を受けた 1 例において、高レベルの抗コンシズマブ抗体（一部でコンシズマブに対する *in vitro* 中和作用を有する）が発生し、それに伴って遊離 TFPI がベースライン値へ戻った。しかしながら、本被験者における抗コンシズマブ抗体の臨床的

影響について結論は出ていない。さらに、血漿中コンシズマブ濃度を測定することができなかったことから（薬物動態測定における抗薬物抗体の干渉が原因であると考えられる）、高レベルの抗体価によりコンシズマブの曝露量が低下したかについて結論付けることはできなかった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3、Section 5.1）〕。

また、コンパッショネートユースでコンシズマブの投与を受けた 2 例で抗薬物抗体が認められた。1 例については、中和作用のある抗コンシズマブ抗体により、コンシズマブの効果が減弱した（詳細は 2.5.5.10 項）。

血友病の分類別

総合すると、抗コンシズマブ抗体及び *in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が発生した被験者の割合に基づくと、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者）間で、コンシズマブの免疫原性プロファイルが大きく異なることは示唆されなかった。

コンシズマブの最初の曝露後に抗コンシズマブ抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、16.7%（インヒビターを保有しない血友病 A 患者）～30.2%（インヒビターを保有する血友病 B 患者）であり、*in vitro* 中和作用を有する抗コンシズマブ抗体が陽性であった被験者の割合は、インヒビターを保有する血友病 A 患者で 7.7%、インヒビターを保有する血友病 B 患者では 9.4%であった。

抗薬物抗体検査陽性の被験者において、コンシズマブの予防治療による免疫原性に関連する有害事象（注射部位反応及び過敏症）の明らかなリスクの上昇は認められなかった。

抗コンシズマブ抗体が試験期間中 1 回以上陽性であった被験者と陰性であった（抗体が発生しなかった）被験者で注射部位反応及び過敏症が報告されており、抗薬物抗体の発生がコンシズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼすことは示唆されていない。

詳細な評価については、Module 2.7.4.3.3 に示す。

2.5.5.8.2　バイタルサイン、身体所見及び心電図

4311 試験（32 週間）、4310 試験（最長 118 週間）及び 4255 試験（最長 126 週間）において、身体所見「筋骨格系」で「異常」と判定された被験者の割合が試験期間中に低下したことに反映される筋骨格系の改善が、コンシズマブの投与を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者において認められた。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者、ならびにインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした反復投与試験のいずれの投与群においても、また、健康被験者及び血友病患者を対象にコンシズマブを静脈内投与及び皮下投与した後においても、バイタルサイン及び身体測定についてベースラインから特記すべき変化は認められなかった。4311 試験及び 4310 試験では、コンシズマブの予防治療及び出血時治療（非予防治療）後のバイタルサイン及び身体測定の平均値は同様であった。また、4159 試験では、バイタルサイン及び身体測定の平均値はコンシズマブ及びプラセボで同様であった。臨床薬理試験において、臨床的に問題となる心電図の異常所見は報告されなかった。

詳細な評価については、Module 2.7.4.4 に示す。

2.5.5.8.3　過量投与

コンシズマブの過量投与の経験は限られている。

過量投与に至った投薬過誤が、コンシズマブの臨床試験で報告された（2.5.5.7.4 項）。過誤により投与された最高用量は、意図された用量の約 5 倍であった。

コンシズマブによる臨床試験では、偶発的な過量投与による臨床的な影響は認められなかった。

2.5.5.8.4　薬物乱用

薬効薬理試験、非臨床試験及び臨床試験の結果から、コンシズマブによる薬物乱用の可能性は示唆されていない。コンシズマブの作用機序から、薬物乱用との関連性は低いと考えられる。

2.5.5.8.5　離脱症状と反跳現象

臨床試験の結果に基づくと、適切な代替治療が開始されれば、被験者がコンシズマブの予防治療を安全に中止できると考えられる（安全に中止できないことを示唆する兆候は得られていない）。

2.5.5.8.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する検討は行われていない。しかしながら、コンシズマブが自動車運転や機械操作の能力に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8.7　テクニカルな苦情

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験でテクニカルな苦情が報告された。その大部分はカートリッジ及びデバイスに関連していた。テクニカルな苦情の大部分では、その後、取り扱い上の誤りが確認されたり、調査により製品には問題がないことが確認された。

用量調節用に実施されたコンシズマブ ELISA は、4311 試験では米国での規制に従い治験医療機器（IVD）として取り扱われ、コンシズマブ ELISA はテクニカルな苦情の報告対象であった。当該試験では、コンシズマブ ELISA 治験医療機器に関連したテクニカルな苦情は報告されなかった。テクニカルな苦情の一覧は、個々の治験総括報告書、Section 14.4 に提示する。

本概括評価に含めた 7 つの試験全体で、テクニカルな苦情に関連する有害事象は 2 件（4311 試験及び 4310 試験で各 1 件）であった。さらに、4311 試験における有害事象 3 件についてはテクニカルな苦情のフォーム（technical complaint form）が提出されておらず、4310 試験における有害事象 1 件では誤ってテクニカルな苦情に関連するものとして報告された〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.5、4310-ext 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.5〕。

4311 試験では、非重篤な事象である注射部位紅斑が PDS290 ペン型注入器に関するテクニカルな苦情に関連していた。当該事象は軽度、コンシズマブとの因果関係は「可能性あり」と判定された。被験者は 35 日後に回復した。当該有害事象により、治験薬に対する処置は行われなかった。

4310 試験では、非重篤な事象である過量投与がテクニカルな苦情に関連していた。当該事象は投薬過誤と判断された。詳細は、Module 2.7.4.2.2.4 に示す。当該投薬過誤による臨床的な影響は認められなかった。

コンシズマブ ELISA 治験医療機器に関連する有害事象は報告されなかった〔4311 試験（Module 5.3.5.1）Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.6〕。

2.5.5.9 部分集団における安全性及び忍容性プロファイル

以下の部分集団別に安全性評価を実施した：

- 年齢（成人／青年）
- 人種（白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、その他）
- 民族（ヒスパニック系又は非ヒスパニック系）
- 肝障害のある被験者
- 腎機能障害のある被験者
- 血栓塞栓症のリスク因子を有する被験者

さらに、日本人及び米国人における安全性が検討された。

部分集団別の有害事象プロファイルにおいて、安全性に特段の懸念は認められなかった。また、部分集団別の安全性プロファイルは、安全性併合データにおけるプロファイルと同様な傾向が認められた。このことから、全体的な安全性の結果が、効能･効果において提案する患者集団を通じてあてはまることが支持された。

4311 試験、4310 試験及び 4255 試験の各試験において、日本人被験者と全集団で有害事象の発現プロファイルに明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.4.5.3）。

部分集団別の安全性プロファイルの詳細な評価については、Module 2.7.4.5.1～Module 2.7.4.5.3 に提示する。

2.5.5.10 コンパッショネートユース

2.5.5.10.1 患者ごとに行われるコンパッショネートユース

患者ごとに行われるコンパッショネートユースのみでコンシズマブの投与を受けた 8 例（すなわち、コンパッショネートユースプログラムに登録されていない患者）において、コンシズマブの投与の忍容性は良好である傾向が認められた。2 年 3 ヵ月間コンシズマブの投与を受けた 1 例で抗コンシズマブ抗体が検出され、担当医師は「コンシズマブの効果が限定的」になったと報告した。本申請での cut-off（2022 年 3 月 10 日）時点において、本患者はコンシズマブによる治療を受けており、有害事象の報告はなかった（Module 2.7.4.3.3.5）。

2.5.5.10.2 コンパッショネートユースプログラム（プログラム ID：4807）

コンパッショネートユースプログラムでコンシズマブを投与した 6 例において、コンシズマブの投与の忍容性は良好である傾向が認められた。報告された非重篤な有害事象は軽度であり、いずれも転帰は「回復」であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-16）。

1[redacted]歳の男性患者は、重篤な有害事象である腹腔内血腫を発現した。症状は約 1 ヵ月で消失した。担当医師は、本重篤な有害事象とコンシズマブとの因果関係は「なし」と判定し、コンシズマブ投与は中断することなく継続された。重篤な有害事象の詳細は、コンパッショネートユースレポート（Module 5.3.5.4）Appendix 3 に示す。

低力価の抗薬物抗体が、過去に患者ごとに行われるコンパッショネートユースで 238 日間コンシズマブの投与を受けた[redacted]歳の男児患者から検出された（Module 2.7.4.3.3.5）。本患者で有害事象は報告されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療背景

2.5.6.1.1　　疾患及び病態

血友病 A 及び血友病 B はいずれも、血液凝固の不足を特徴とする稀な先天性出血性疾患であり、止血栓形成異常をもたらし、出血エピソードの遷延を来す。血友病の臨床症状としては、軟組織への大出血や筋肉、生命維持に必要な臓器（脳、脊髄を含む）及び関節内への繰り返しの出血である [13]。

インヒビターの発生は、血友病 A 及び B 患者における血液凝固因子補充療法の最も重篤な合併症であり、その結果患者は出血しやすくなる [16]。

詳細は、2.5.1.2.1 項に示した。

2.5.6.1.2　　現在利用可能な治療法

2.5.1.2.2 項で示したように、血友病治療の主要な目標は、出血エピソードを防ぐこと、及び出血エピソードを速やかにかつ確実に治療することである。

インヒビターを保有する血友病患者においては、予防治療の選択肢は非常に限られている（2.5.1.2.2 項）。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における国内で利用可能な予防治療の選択肢について表 2.5.6-1 に示す。

表 2.5.6-1　　インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者に対して国内で利用可能な予防治療

製剤名	関連する効能･効果（抜粋）	用量及び投与方法	有効性情報	重要な安全性及び忍容性情報	その他
承認された治療薬					
ヘムライブラ（エミシズマブ）	先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制（血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターの有無によらない）	1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する： 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔 1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間の間隔 1 回 6mg/kg（体重）を 4 週間の間隔	定期投与： ABR の平均値 2.9 回/年 ABR の中央値 0 回/年 非予防治療と比較して 87%低下	エミシズマブと aPCC／バイクロットとの併用に関連する血栓塞栓症及び血栓性微小血管症リスクに関する警告 エミシズマブの投与を受けた患者での中和活性を有する抗薬物抗体の発生	血友病 B に対する適応はない。 バイアル及びシリンジによる皮下投与。 シリンジに移すための針と注射のための針が必要。

製剤名	関連する効能･効果（抜粋）	用量及び投与方法	有効性情報	重要な安全性及び忍容性情報	その他
ファイバ（乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、aPCC）	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者における血液凝固活性の補充及び出血傾向の抑制	出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で静注する。 定期的に投与する場合、体重 1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに静注する。	出血時投与： ABR の中央値 28.7 回/年 定期投与： ABR の中央値 7.9 回/年 出血時投与と比較して 72.5%低下	エミシズマブと aPCC との併用に関連する血栓塞栓症及び血栓性微小血管症リスクに関する警告 過敏症及びアレルギー反応（アナフィラキシー様反応含む）のリスク、ならびに感染症伝播のリスク	2 単位/kg をこえる静注速度はさける必要があるため、定期投与では毎回約 35～50 分注射にかかる。
その他の治療薬（本申請の cut-off 時点で予防治療の適応がない）					
ノボセブン（rFVIIa）	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する先天性血友病患者における出血抑制	出血時投与： 初回投与量は 90μg/kg で静注。その後は 1 回投与量として 60～120 μg/kg で止血が得られるまで 2～3 時間ごとに投与する。	定期投与に関する文献情報：2～3 回／月[62]	該当なし	半減期が短いため、rFVIIa による予防治療は限定的である。
バイクロット（乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子）	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者における出血抑制	出血時投与： 60～120 μg/kg を 2～6 分かけて静脈内に注射する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行う。	該当なし	エミシズマブとバイクロットとの併用に関連する血栓塞栓症及び血栓性微小血管症リスクに関する警告 過敏症及びアレルギー反応（アナフィラキシー様反応含む）のリスク、ならびに感染症伝播のリスク	添付文書に定期的な投与は避ける旨の記載がある。

Abbreviations: ABR = annualised bleeding rate（年換算の出血率）; aPCC = activated prothrombin complex concentrates

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 年間出血率

4311 試験において、コンシズマブによる予防治療を行った結果、全体の年換算の出血率（治療群 2～4）の中央値は 0.0 回／年であった。

コンシズマブの予防治療を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の各血友病の分類における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった〔治療群 2～4 及び治療群 1～4（治療群 1 で出血時治療からコンシズマブの予防治療に切り替えた被験者を含めた場合）〕。

コンシズマブによる予防治療は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、治療された自然出血及び外傷性出血エピソードの発現回数の減少に有効である。

4311 試験で、コンシズマブの予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）の年換算の出血率の比は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）であり、これは年換算の出血率が 86%低下したことを意味している。年換算の出血率の平均の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で 1.7 回／年、出血時治療（非予防治療）（治療群 1）で 11.8 回／年であった。

コンシズマブの予防治療を行ったインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の各血友病の分類で、効果の大きさは同様であった。コンシズマブの予防治療（治療群 2）と出血時治療（治療群 1）の年換算の出血率の比は、インヒビターを保有する血友病 A 患者で 0.09（95%信頼区間：0.04; 0.18）、インヒビターを保有する血友病 B 患者で 0.31（95%信頼区間：0.07; 1.36）であった。

これらの出血率の大幅な低下は、コンシズマブの 1 日 1 回皮下投与でもたらされた。

プライマリーエンドポイントに関して優越性の結論が得られたことに一致して、治療された自然出血、治療された自然発症及び外傷性の関節出血、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血（表 2.5.4-4）、ならびに、治療の有無にかかわらずすべての自然出血及び外傷性出血エピソード〔4311 試験（Module 5.3.5.1）TFL Table 14.2.21〕についても、出血時治療（治療群 1）と比較して、コンシズマブの予防治療群（治療群 2）のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、年換算の出血率が統計的に有意に低かった。

2.5.6.2.1.1　治療開始から 24 週間治療された出血エピソードが起こらなかった被験者（4311 試験）

治療中止の有無にかかわらず治療開始後 24 週間以内に治療された自然出血及び外傷性出血の発現が 0 回であった被験者の割合は、コンシズマブの予防治療群（治療群 2）で 63.6%、出血時治療群（治療群 1）で 10.5%であった。

2.5.6.2.2　患者報告アウトカム－事後解析

2.5.6.2.2.1　健康関連の生活の質

健康関連の生活の質は SF-36v2 で評価した。全体として、SF-36v2 の結果に基づくと、コンシズマブの治療において好ましい傾向がみられた。SF-36v2 の 8 つの健康尺度及び 2 つのサマリースコアのすべてにおいて、全体的に右側〔出血時治療（治療群 1）と比較してコンシズマブの予防治療（治療群 2）で好ましい方向〕へのシフトが認められた（図 2.5.4-2）。

また、4311 試験では、17 歳以上の被験者を対象に、血友病及び健康関連の生活の質を Haem-A-QoL を用いて評価した。Haem-A-QoL の結果に基づくと、コンシズマブにおいて好ましい傾向がみられた。特に、Haem-A-QoL の総スコアは出血時治療（非予防治療：治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）において、ベースラインから 24 週にかけて統計的に有意な改善がみられた（表 2.5.4-6）。

2.5.6.2.2.2　治療負担の軽減

4311 試験では、5 つのドメイン（「注射の困難さ」、「治療の身体的影響」、「治療による悩み」、「治療による生活への支障」、「治療の精神的影響」）で構成される疾患特有の治療の負担の質問票である Hemo-TEM を用いて、治療負担を測定した。

コンシズマブが 1 日 1 回皮下投与により投与されることと一致して、Hemo-TEM の総スコアのベースラインから 24 週までの変化量に基づくと、出血時治療（非予防治療：治療群 1）と比較してコンシズマブによる予防治療（治療群 2）において治療の負担がより少ないことが示された（表 2.5.4-7）。

2.5.6.2.2.3　治療の選好性

4311 試験では、被験者は治療の選好性に関する質問票である Haemophilia Patient Preference Questionnaire（H-PPQ）に回答した。コンシズマブによる予防治療を受け（治療群 2～4）、質問票に回答した 83 例のうち 77 例（92.8%）が以前の治療と比較してコンシズマブによる予防治療を好むと回答した。主な 2 つの理由は、出血が少ないこと及び投与にかかる時間が短いことであった。5 例は特に好みはないと回答し、1 例はコンシズマブによる予防治療と比較して以前の治療を好むと回答した。16 例は回答しなかった。

2.5.6.2.3　その他のベネフィット

aPCC 又はバイクロットとの併用

コンシズマブによる治療中に発現した破綻出血は、aPCC 又はバイクロットで治療することができる。コンシズマブの *in vitro* 及び *ex vivo* のヒト試料を用いた試験では、コンシズマブを含む血漿に FVIII、FIX、rFVIIa 又は aPCC を加えたところ、aPCC とエミシズマブを併用したときにみられたような[63]過剰な薬理作用（凝固亢進）の兆候は認められなかった。

投与方法

コンシズマブの維持用量の設定は、患者ごとに行われる。これは最新の世界血友病連盟（WFH）の治療ガイドライン[2]に合致している。患者ごとの維持用量は、治療開始後 4 週に測定した患者の血漿中コンシズマブ濃度に基づいて決定される。4311 試験において、コンシズマブの曝露量範囲は試験期間を通して安定しており、維持用量の設定を追加して行う必要はないことが示された。

コンシズマブの曝露量は安定しており、患者が 1 回投与を忘れたとしても曝露量に大きな変化はなく、臨床的な影響はないと考えられる（2.5.3.2.2 項）。

コンシズマブの PDS290 ペン型注入器

コンシズマブは、これまでに十分に検討されたペン型注入器のプラットフォームである PDS290 に基づいたプレフィルドペン型注入器を用いて皮下投与する。PDS290 ペン型注入器ファミリーの 1 つとして、これまでに承認された PDS290 ペン型注入器の開発データ、臨床試験及び市場からのフィードバックから、長きにわたるデバイスの構成部品に関する詳細な知見が得られており、使用期間中のデバイスの頑健性及び機能性能を裏付けている。PDS290 ペン型注入器には薬剤があらかじめ充填されており、専用の針を装着することで注射の準備は完了する。このように、注射の手順が少ないことから投与に要する時間が短くなる。

インヒビターを保有する血友病 B 患者にとって初めての皮下投与による予防治療薬

インヒビターを保有する血友病 B 患者に対する治療選択肢は非常に限られており、治療の中心はノボセブンによる出血時治療である。コンシズマブはインヒビターを保有する血友病 B 患者にとって初めての皮下投与による予防治療薬である。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 総合的な安全性及び忍容性プロファイル

コンシズマブは全体として安全であり、忍容性も良好であると考える。

全体的な有害事象の発現プロファイルは、血友病患者集団で予測される発現プロファイルであると考えられた。コンシズマブで治療された被験者の有害事象プロファイルは、報告された事象の種類及び最も高頻度で報告された有害事象（基本語別で 5%以上）の点で反復投与が行われた 4 試験を通して概ね一貫していた。

安全性併合データで最も高頻度で報告された有害事象（基本語）は、関節痛、注射部位紅斑、上気道感染、上咽頭炎、頭痛及びフィブリン D ダイマー増加であった。いくつかの有害事象（注射部位反応、関節痛、プロトロンビンフラグメント 1･2 増加及びフィブリン D ダイマー増加）は、出血時治療（非予防治療）（4311 試験及び 4310 試験）又はプラセボ（4159 試験）と比較して、コンシズマブの予防治療でより多く報告された。しかしながら、これらの事象の大部分が軽度、非重篤であり、治験薬に対する処置がとられることなく、被験者は回復したと報告された。

血友病の分類の評価から、コンシズマブの新たな安全性上の懸念は認められず、安全性プロファイルに明らかな違いはみられなかったことから、全体の安全性結果は「効能・効果」（案）で示す集団を通して適用できることが支持された。

2.5.6.3.2 過敏症（特定されたリスク）

過敏症反応は、すべてのタンパク質を用いた医薬品のクラスリスクであり、コンシズマブについても観察されている。しかしながら、アナフィラキシー反応は報告されなかった。

過敏症反応のリスクは、初期の投与において、その後の投与と比較してより高くなることが予想される。

コンシズマブは、有効成分又は賦形剤に過敏症のある患者には禁忌である。患者には過敏症の初期症状について周知すべきである。過敏症の症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、医療従事者に連絡し、適切な治療を確実に受けるように患者に指示を与えること。

2.5.6.3.3 血栓塞栓性事象（潜在的リスク）

血栓塞栓性事象は、すべての凝固促進効果のある化合物での潜在的リスクである。

正常な凝固能を持つカニクイザルを用いて実施された反復投与毒性試験において、高濃度のコンシズマブ投与により過剰な薬理作用（凝固亢進）による血栓形成が認められた。

重篤な血栓塞栓性事象は、コンシズマブによる予防治療を受けていた 3 例で報告された（2.5.5.7.1 項）。いずれの被験者も血栓塞栓性事象の発現リスク因子を有していた。臨床試験から得られたエビ

デンス〔Treatment pause investigations（Module 5.3.5.3）を含む〕に基づき、ノボノルディスク社は、血友病患者におけるコンシズマブ治療と血栓塞栓性事象の因果関係は否定できないと評価している。しかしながら、重篤な血栓塞栓性事象を発現した 3 例すべてにおいて特定されたリスク因子のほか、一般的な血友病集団における血栓塞栓性イベントの発現状況を考慮すると、現時点でのエビデンスは十分ではないと考える[60]。

一般に、組織因子が生理的と考えられるよりも多く発現する病態（例えば、進行したアテローム性動脈硬化症、癌、挫滅及び敗血症など）を有する患者では、血栓塞栓性事象や播種性血管内凝固症候群を発症するリスクが高い可能性がある[64,65]。

血栓塞栓性事象のリスク因子として考えられるものには、血栓塞栓性疾患の既往、血栓塞栓症の家族歴、肥満、不整脈、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙、術後状態（股関節／膝関節形成術、大手術、3 ヵ月以内の一般手術）、寝たきり、感染、肝疾患及び高齢がある。

2.5.6.3.4　不足情報

2.5.6.3.4.1　女性患者、妊婦、授乳婦等への投与

動物を用いた生殖毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験は、コンシズマブの開発において実施されていない。サルを用いた慢性毒性試験において、病理組織学的検査を含む受胎能パラメータ（月経周期期間、精子の総数及び運動性）について、コンシズマブの影響は認められなかった。

中等症型及び重症型の女性血友病患者は稀であるため（2.5.1.5 項）、実施した介入試験に女性被験者は組み入れなかった。妊婦又は授乳中の女性でのコンシズマブ投与に関するデータは得られていない。

コンシズマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。コンシズマブが乳汁産生に与える影響又はコンシズマブが母乳中に存在することによる影響を評価する試験は実施されていない。なお、ヒト IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。

添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨及び生殖発生毒性試験を実施していない旨が記載されている。

なお、女性患者、妊婦及び授乳婦への投与については、製造販売後の通常の医薬品安全性監視活動により継続的に監視する予定である。

2.5.6.3.4.2　大手術

臨床試験において大手術を行った被験者でのコンシズマブの使用経験は限られている。予定された大手術は、完了した第 2 相試験では認められず、2 つの第 3 相試験においても認められていない。

大手術を受ける患者の周術期では、凝固因子の必要量及び使用量が大きく増加することが知られている。大手術は、体液の再分布及び活動性出血による失血と関連する。したがって、大手術を受ける患者は、一般的な血友病患者集団とは異なる考慮事項及びリスクを有すると考えられる。潜在的リスクとして、血栓性又は出血性の事象が発現する可能性がある。

インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象とした完了した第 2 相試験（4310 試験）では、7 例がコンシズマブの予防治療中に 17 件の手術を受けた。大部分が歯科手術であった。人工膝関節形

成術（1 件）は、大手術と考えられた。完了したインヒビターを保有しない血友病 A 患者を対象とした第 2 相試験（4255 試験）では、13 例がコンシズマブの予防治療中に 33 件の小手術を受けた。その大部分が歯科手術であった。第 2 相試験において、手術に関連した血栓塞栓性事象は報告されなかった。2 つの第 2 相試験では 15 件の手術に関連した出血が報告された。このうち、重度に分類された出血は 1 件のみであり、その他の出血はすべて軽度又は中等度であった。手術に関連した出血のいずれも、問題なく消失した。

4311 試験における手術の概要は 2.5.4.2.4 項に示した。

理論上の懸念及び臨床試験において大手術を行った被験者でのコンシズマブの使用経験が限られていることから、大手術を受ける患者のコンシズマブの安全性プロファイルは一般患者集団と異なることは否定できない。

添付文書には、大手術に関して以下の文章を含める：大手術が必要な場合には、血友病や出血性疾患の治療経験をもつ医師に相談すること。大手術時の使用経験は限られているため、通常は大手術時には本剤による治療を中断することが望ましい。

なお、製造販売後の通常の医薬品安全性監視活動により、大手術を受ける患者について継続的に監視する予定である。

2.5.6.3.4.3　免疫寛容導入療法を受けている患者におけるコンシズマブの安全性

免疫寛容導入療法は、血友病患者（主に重症型血友病 A 患者）におけるインヒビター除去の標準治療と考えらる（2.5.1.2.2 項）。免疫寛容導入療法とは、免疫寛容を誘導する方法として、凝固因子濃縮製剤を頻回かつ定期的に投与することであり、しばしば数ヵ月から数年にわたって大量に投与する。

免疫寛容導入療法を受けている被験者は、すべての血友病の分類を対象にコンシズマブの安全性及び有効性を検討した臨床試験において除外されたため、免疫寛容導入療法を受けている被験者におけるコンシズマブの使用経験はない。

コンシズマブ投与中に免疫寛容導入療法を受ける患者において、コンシズマブのみで治療される患者やバイパス製剤による出血時治療中に免疫寛容導入療法を受ける患者と比較して、血栓塞栓性事象のリスクが高くなるかどうかは不明である。

理論上の懸念及び免疫寛容導入療法を受けている被験者におけるコンシズマブの使用経験がないことを考慮すると、免疫寛容導入療法を受けている患者におけるコンシズマブの安全性プロファイルは一般患者集団と異なることは否定できない。

なお、製造販売後の通常の医薬品安全性監視活動により、免疫寛容導入療法を受けている患者におけるコンシズマブの安全性については継続的に監視する予定である。

2.5.6.4　ベネフィットーリスク評価

全般的なベネフィット及びリスクの結論

インヒビターを保有する血友病患者におけるコンシズマブによる治療のベネフィットとリスクとのバランスは、好ましいものと考えられる。

コシズマブによる治療では、出血時治療（非予防治療）と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある年換算の出血率の低下（86%低下）が認められた。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患

者の年換算の出血率の推定値は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で 1.7 回／年、出血時治療（非予防治療）（治療群 1）で 11.8 回／年であった。また、その他の出血関連エンドポイント、健康関連の生活の質、コシズマブによる治療負担に関する結果は、2.5.6.2 項で示したように肯定的な結果であった。2.5.6.3 項に示されているように、コンシズマブは全体として安全であり、忍容性も良好であると考える。

結論として、得られたデータ全体に基づくと、コンシズマブによる予防治療は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者のいずれにおいても好ましいベネフィットーリスクバランスが認められ、いずれの血友病の分類においても出血エピソードを効果的に予防することができると考える。このように、コンシズマブは、アンメットメディカルニーズに対応し、インヒビターを保有する血友病患者が健常人に近い生活を送ることを可能にし、それによってインヒビターを保有する血友病患者の治療に大きな貢献と改善をもたらすと考える。

2.5.7　参考文献

[1] World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2020. 2021.

[2] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

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

[8] Franchini M, Santoro C, A C. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost. 2016;116(1):201-3.

[9] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 2015;113(5):968-75.

[10] Van Den Berg M, Carcao M, Santogostino E, Chambost H, Fischer K, Williams M, et al. Inhibitor incidence in pups with severe haemophilia B is higher than usually reported; data from the PedNet registry. Haemophilia. 2018;24(Suppl. 1):24.

[11] World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2019. 2020.

[12] 厚生労働省委託事業.令和 3 年度（2021 年度）血液凝固異常症全国調査報告書.公益財団法人エイズ予防財団発行

[13] Escobar MA, Key NS. Hemophilia A and Hemophilia B. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. Williams Hematology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.

[14] Simpson ML, Valentino LA. Management of joint bleeding in hemophilia. Expert Rev Hematol. 2012;5(4):459-68.

[15] 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.

[16] van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. Haemophilia. 2014;20 Suppl 4:76-9.

17 Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood. 2013;122(11):1954-62.

18 Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. Haemophilia. 1998;4(4):558-63.

19 Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1217-25.

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):1027-31.

21 Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. J Thromb Haemost. 2021;19(3):645-53.

22 Darby SC KS, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007;110(3):815-25.

23 Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, Network USHTC. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol. 2015;90(5):400-5.

24 Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Kan SW, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004;2(7):1047-54.

25 Flood E, Pocoski J, Michaels LA, Bell JA, Valluri S, Sasanè R. Illustrating the impact of mild/moderate and severe haemophilia on health-related quality of life: hypothesised conceptual models. Eur J Haematol. 2014;93 Suppl 75:9-18.

26 Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. Blood Transfus. 2014;12 Suppl 3:s567-75.

27 Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. Patient Educ Couns. 2007;68(3):235-42.

28 Cassis FR, Buzzi A, Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: influence of haemophilia on interpersonal relationships as reported by adults with haemophilia and parents of children with haemophilia. Haemophilia. 2014;20(4):e287-95.

29 Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. Haemophilia. 2014;20(1):44-51.

30 Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. Am J Hematol. 2015;90 Suppl 2:S3-10.

31 Food and Drug Administration (FDA). The voice of the patient: Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand Disease and other heritable bleeding disorders [Internet]. May 2016.

32 National Hemophilia Foundation. National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council

(MASAC). wwwhemophiliaorg2016.

33 Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol. 2010;149(4):498-507.

34 Gringeri A, Mannucci PM, Italian Association of Haemophilia C. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2005;11(6):611-9.

35 Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO). Guidelines for the treatment of inhibitors in haemophilia A. 2010.

36 Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand. Management of Haemophilia - Treatment protocols. 2004.

37 van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? Haemophilia. 2017;23(4):494-6.

38 Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage - the MUSFIH study. Haemophilia. 2017;23(4):538-46.

39 De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. Haemophilia. 2008;14(5):931-8.

40 Buckner T, Rapacchietta O, Hill D, Warren B, Manco-Johnson M, Ng C, et al. Improved Prophylaxis Adherence After Switching to Emicizumab: Real-World Data from a Single Center [abstract]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4(Suppl 1):464.

41 Catalano A, Di Gregorio P, Di Cocco M, Malizia R, Paolini F, Verna S. Emicizumab prophylaxis in adult and paediatric haemophilia a patients without inhibitors: A single centre real world experience [abstract]. Haemophilia. 2021;27(Suppl 2):70.

42 Kempton C, Trask P, Parnes A, Niggli M, Campinha-Bacote A, U Callaghan M, et al. Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. Haemophilia. 2021;27(2):221-8.

43 Li A, Goodfriend C, Sokol J, Kruse-Jarres R. Patterns and Predictors of Emicizumab Adherence in People with Hemophilia [abstract]. Blood. 2019;134(Suppl 1):2178.

44 Mahajerin A, Khairnar R, Meyer C, Abbass I, Wang R, Lee L, et al. Real-World Persistence with and Adherence to Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia a: A Secondary Claims Database Analysis [abstract]. Blood. 2020;136(Suppl 1).

45 Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(6):344-51.

46 National Hemophilia Foundation (NHF). Immune tolerance [Internet] 2022 [cited 2022 20 Jun].

47 Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, Mantovani LG, Crea R, Gringeri A, et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER

Study). Haemophilia. 2016;22(1):96-102.

48 エミシズマブ（販売名：ヘムライブラ）添付文書.第 2 版.2022 年 6 月

49 DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007;13 Suppl 1:1-22.

50 Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol. 2004;127(4):379-91.

51 Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. Health Expect. 2015;18(5):1105-13.

52 FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. In: CBER C, editor. Guidance for Industry2019.

53 Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations —Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs. Nov 2020.

54 Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development, Draft Guidance. Feb 2019.

55 Miller CH, Soucie JM, Byams VR, Payne AB, Sidonio RF, Buckner TW, et al. Women and girls with haemophilia receiving care at specialized haemophilia treatment centres in the United States. Haemophilia. 2021;27(6):1037-44.

56 Martinuzzo M, Iglesias Varela ML, Adamczuk Y, Broze GJ, Forastiero R. Antiphospholipid antibodies and antibodies to tissue factor pathway inhibitor in women with implantation failures or early and late pregnancy losses. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2587-9.

57 Clinical Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Geneva, Switzerland. 1996.

58 Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations (21 CFR 312.120) Foreign clinical studies not conducted under an IND.

59 Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations (21 CFR 812.28) Acceptance of data from clinical investigations conducted outside the United States. 29 Mar 2022.

60 Faghmous I, Nissen F, Kuebler P, Flores C, Patel AM, Pipe SW. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data. J Comp Eff Res. 2021;10(18):1323-36.

61 Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(12):1537-49.

62 Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost. 2007;5(9):1904-13.

63 Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. J Thromb Haemost. 2018.

64 Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(1):47-56.

65 Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):1015-22.