コンシズマブ（遺伝子組換え）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

目次 2
2.7.6.1 NN7415-3813 3
2.7.6.2 NN7415-3981 21
2.7.6.3 NN7415-3986 26
2.7.6.4 NN7415-4159 31
2.7.6.5 NN7415-4255 40
2.7.6.6 NN7415-4255-ext 53
2.7.6.7 NN7415-4310 71
2.7.6.8 NN7415-4310-ext 82
2.7.6.9 NN7415-4322 97
2.7.6.10 NN7415-4311 103

2.7.6.1 NN7415-3813

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number：NCT01228669	UTN：U1111-1116-2356 EudraCT number：2010-020465-24
治験の標題： 健康男性被験者及び血友病患者におけるコンシズマブ（NNC 0172-2021）静脈内及び皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験	
治験責任医師名： **治験総括報告書への署名責任を有する医師**： [redacted]	
治験実施施設： 以下の 9 ヵ国、計 13 施設で被験者が組み入れられた（実際に組み入れを実施した施設の数を括弧内に示す）：オーストリア（1 施設）、デンマーク（1 施設）、ドイツ（2 施設）、マレーシア（1 施設）、南アフリカ（1 施設）、スペイン（1 施設）、スイス（1 施設）、タイ（1 施設）及び英国（4 施設）。	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 開始日：2010 年 10 月 25 日（最初の被験者の最初の来院） 終了日：2012 年 9 月 10 日（最後の被験者の最後の来院）	**開発のフェーズ**： 第 1 相
目的： **主要目的**： • 主要目的は、健康被験者及び血友病 A 又は B 患者における NNC172-2021 単回静脈内（i.v.）及び皮下（s.c.）投与時の安全性を探索的に検討することである。 **副次的目的**： • 健康被験者及び血友病 A 又は B 患者における NNC172-2021 単回静脈内投与及び皮下投与時の薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。 • 健康被験者及び血友病 A 又は B 患者における NNC172-2021 静脈内投与及び皮下投与時の薬力学的作用（PD）プロファイルを評価する。	
治験方法： 本試験は、健康被験者及び血友病患者を対象とし、組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するモノクローナル抗体である NNC172-2021 の単回静脈内投与及び皮下投与について評価する多施設共同、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、単回投与、用量漸増安全性試験であった。本試験は、用量漸増法を用いて健康被験者における静脈内投与から開始し、あらかじめ定めた基準に従って血友病患者への投与へ移行した。本試験の皮下投与パートはこれと同様に実施した。各用量コホート内で、被験者を NNC172-2021（3 例）又はプラセボ（1 例）の単回投与に無作為に割り付けた。NNC172-2021 は、0.5、5、50 及び 250 µg/kg（健康被験者）ならびに 250、1,000、3,000 及び 9,000 µg/kg（血友病患者）の用量で静脈内投与し、50、250 及び 1,000 µg/kg（健康被験者）ならびに 1,000 及び 3,000 µg/kg（血友病患者）の用量で皮下投与した。 本試験では 12 回の来院が計画された。被験者の適格性を評価するため、すべての被験者はスクリーニング来院（来院 1）に来院した。投与来院（来院 2）で各被験者に NNC172-2021 又はプラセボを単回静脈内投与又は皮下投与し、その後 48 時間にわたり、治験実施施設内で有害事象、臨床評価、安全性に関する臨床検査項目、薬物動態及び薬力学的作用についてモニタリングした。投与来院後の来院 3～11（治験薬投与から 29 日後までの予定追跡調査期間）で有害事象、安全性に関する臨床検査項目及び薬物動態について継続的にモニタリングした。治験薬への曝露の長さに応じて、予定外の追跡調査来院を追加することとした。追加の来院は、薬物動態モデリングに基づき、NNC172-2021 の血漿中濃度が検出限界未満になると予測されるまで実施することとしたが、本試験では実施されなかった。すべての被験者が試験終了来院（投与から 43 日後）を行った。	

本試験中、ノボ ノルディスク社の社内安全性グループは定期的に安全性を評価し、各用量コホート終了後に用量漸増が容認できるものかどうかを判定した。安全性グループは、投与から 14 日後までに得られた予備的な安全性臨床検査項目、臨床評価、予備的な薬物動態及び有害事象からなる盲検データに基づいて、用量漸増の決定を行った。

計画及び解析された被験者数：

計 56 例（静脈内投与：32 例及び皮下投与：24 例）を、健康被験者と血友病患者が均等に試験に組み入れられるように計画した。スクリーニングを受けた 213 例中 52 例が無作為割り付けされた。4 つの投与グループにおける 52 例の内訳を表 1 に示す。無作為割り付けされたすべての被験者が試験を完了した。すなわち、試験を中止した被験者はいなかった。最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一の集団であった。いずれも、無作為割り付けされ、治験薬が投与された 52 例からなった。

血友病患者に高用量（9,000 µg/kg）を皮下投与する用量コホートが計画されたが、完了した用量コホートからその後の試験に関する必要な情報が得られたと判断したため、実施されなかった。

表 1　　被験者の内訳

	Healthy subjects - i.v. administration of trial product					
N (%)	0.5 µg/kg	5 µg/kg	50 µg/kg	250 µg/kg	Total	Placebo
Randomised	3	3	3	3	12	4
Exposed and completed	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)

	Haemophilia subjects - i.v. administration of trial product					
	250 µg/kg	1000 µg/kg	3000 µg/kg	9000 µg/kg	Total	Placebo
Randomised	3	3	3	3	12	4
Exposed and completed	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)

	Healthy subjects - s.c. administration of trial product				
	50 µg/kg	250 µg/kg	1000 µg/kg	Total	Placebo
Randomised	3	3	3	9	3
Exposed and completed	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)

	Haemophilia subjects - s.c. administration of trial product			
	1000 µg/kg	3000 µg/kg	Total	Placebo
Randomised	3	3	6	2
Exposed and completed	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)

診断及び主要な組み入れ基準：

年齢 18～65 歳、男性の健康被験者及び血友病患者で、体重 50～100 kg、body mass index（BMI）18～25 kg/m^2（最初の静脈内投与を行う用量コホート）又は 18～30 kg/m^2（残りのすべての用量コホート）とした。

血友病患者は重症型血友病 A 又は B と診断されていること、また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染の有無にかかわらず、CD4 陽性リンパ球数>200/µL（過去 6 ヵ月以内の診療記録がない場合は、各施設内の検査機関により評価）とした。試験中に重度の出血が生じた場合、又は手術が必要となった場合には、安全性上の懸念により被験者は中止してもよいこととした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬はノボ ノルディスク社により供給された。

- NNC172-2021 製剤（1 バイアルあたり 100 mg）：12 mL の単回使用バイアル入り滅菌凍結乾燥粉末として提供され、投与時には滅菌注射用水で溶解された。溶解した製剤（100 mg/mL）は、必要に応じて、10、1.0、0.1 mg/mL 溶液となるようプラセボ／賦形剤（0 mg/mL）でさらに希釈した。
  ロット番号：YLDP006
- プラセボ／賦形剤（0 mg/mL）：12 mL の単回使用バイアルに充填された 9 mL の溶液として提供された。プラセボの組成は、原薬が含まれていないほかは溶解した製剤と同じであった。
  ロット番号：YLDP007

投与期間：
各被験者に NNC172-2021 又はプラセボを単回静脈内投与又は皮下投与した。

評価基準－有効性：

薬物動態

- 投与後 29 日までの血漿中 NNC172-2021 濃度

薬力学的作用

- 希釈プロトロンビン時間（dPT）（結果の解釈ができなかったことから最初の静脈内投与の用量コホートのみで使用した）
- 投与後 29 日での血漿中の残存 TFPI 機能活性

評価基準－安全性：

- 有害事象
- 局所忍容性、バイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）及び体重
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固関連パラメータ、血栓傾向スクリーニング、トロポニン T 及び抗 NNC172-2021 抗体
- 血漿中総遊離 TFPI 濃度（探索的目的）

凝固関連パラメータであるフィブリノゲン及びアンチトロンビンを安全性パラメータとした。それ以外の凝固関連パラメータ〔D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント（F）1+2、PT 及び aPTT〕は、期待される血液凝固促進作用に関する追加情報を得るために測定したものであり、安全性パラメータとして測定したものではなかった。総遊離 TFPI 濃度を探索的目的として含めた。

統計手法：

適切に安全性評価を実施できるように被験者数を設定した。治験薬に曝露される被験者の数を最小限としながら、次の用量コホートへ移行する前に忍容性を評価できるように、各用量コホート 4 例（実薬 3 例及びプラセボ 1 例）を選択した。最大の解析対象集団は、無作為割り付けされたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団は、投与されたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一の集団となった。

薬物動態エンドポイントは、NNC172-2021 濃度、総曝露量（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、平均滞留時間（MRT）、クリアランス〔CL（i.v.）、CL/F（s.c.）〕、終末相における消失半減期（$t_{½}$）、定常状態での分布容積〔V_{ss}（i.v.）、V_{ss}/F（s.c.）〕、終末相における見かけの分布容積（V_z）などであった。バイオアベイラビリティ（F）と平均吸収時間（MAT）は治験実施計画書でエンドポイントとして規定されていたが、本試験では薬物動態が非線形であったために意義のある項目ではないと判断し、これらのデータは報告しないことに決定した。

すべての薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。薬物動態の用量比例性は、パラメータ値を対数変換した後、対数変換した用量を共変量とした分散分析（ANOVA）により、静脈投与及び皮下投与で別々に C_{max} 及び AUC に基づき評価した。傾きの推定値と 95%信頼区間（CI）を算出した。記録された血漿中濃度が薬物動態パラメータを算出するにあたって科学的に意義のあるものとみなされた場合に、当該被験者について薬物動態パラメータを算出した。すべての算出した薬物動態パラメータを用量コホート別に要約した。

薬力学的エンドポイント〔dPT（最初の静脈内投与の用量コホート）及び血漿中残存 TFPI 機能活性〕は、記述統計量を用いて要約した。

安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

被験者背景は、全体的に 4 つの投与グループで同程度であった（表 2）。本試験に組み入れられた被験者はすべて男性であった。各投与グループ内に設定した用量コホートごとの被験者数が少なかったため（実薬 3 例及びプラセボ 1 例）、被験者背景について全ての用量コホート間でいくらかの違いが認められたものの、この違いは本試験の信頼性及び解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2　　被験者背景

	Healthy subjects i.v.	Haemophilia subjects i.v.	Healthy subjects s.c.	Haemophilia subjects s.c.
Number of Subjects	16	16	12	8
Age (years)				
N	16	16	12	8
Mean (SD)	33.1 (12.8)	30.3 (7.6)	34.3 (13.3)	36.3 (12.1)
Median	28.5	30.0	32.0	32.5
Min ; Max	19 ; 55	21 ; 45	18 ; 56	22 ; 60
Ethnicity, N(%)				
N	16 (100.0)	16 (100.0)	12 (100.0)	8 (100.0)
Hispanic or Latino	1 (6.3)	2 (12.5)	-	-
Not Hispanic or Latino	15 (93.8)	14 (87.5)	12 (100.0)	8 (100.0)
Race, N(%)				
N	16 (100.0)	16 (100.0)	12 (100.0)	8 (100.0)
White	8 (50.0)	10 (62.5)	8 (66.7)	8 (100.0)
Black or African American	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (16.7)	-
Asian	5 (31.3)	4 (25.0)	1 (8.3)	-
Other	-	1 (6.3)	1 (8.3)	-
Body Mass Index (kg/m^2)	16	16	12	8
N	23.69 (2.22)	23.73 (3.38)	23.50 (2.74)	25.59 (4.74)
Mean (SD)	23.30	23.51	24.52	27.14
Median	20.1 ; 28.0	17.7 ; 30.0	18.4 ; 26.3	18.5 ; 30.3
Min ; Max				

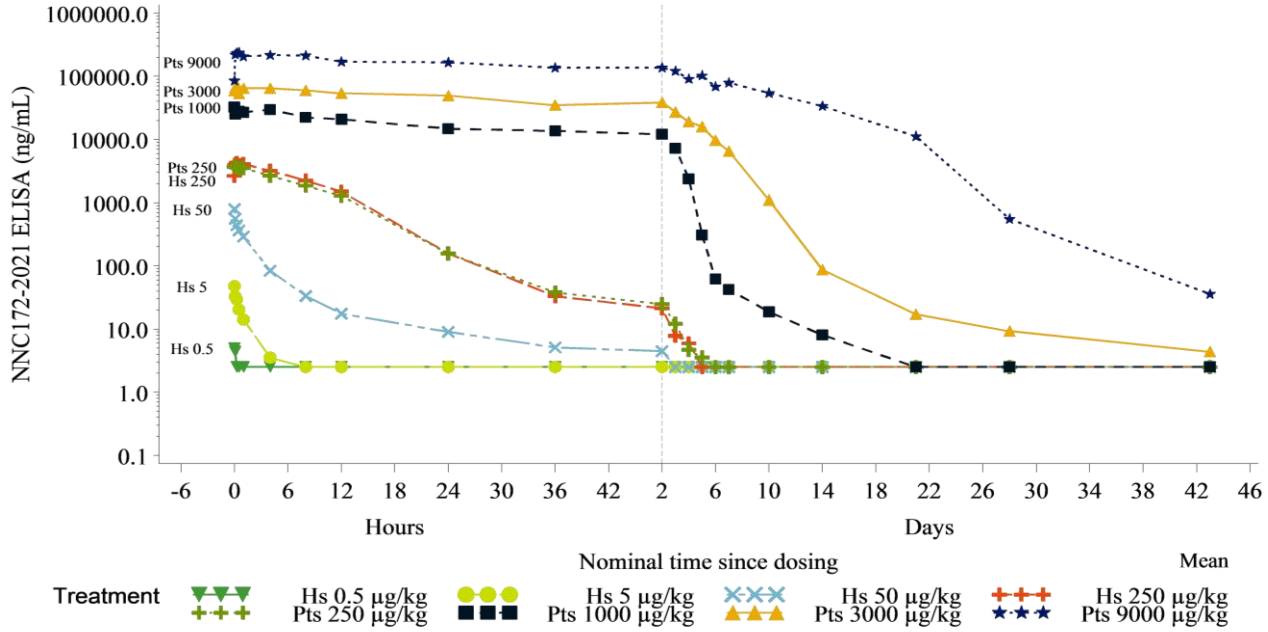
有効性の結果：

薬物動態

NNC172-2021 0.5～250 µg/kg（健康被験者）及び 250～9,000 µg/kg（血友病患者）の静脈内投与時ならびに 50～1,000 µg/kg（健康被験者）及び 1,000～3,000 µg/kg（血友病患者）の皮下投与時の薬物動態を検討した。

健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 の静脈内投与及び皮下投与時の平均濃度－時間プロファイルを図 1（静脈内投与）及び図 2（皮下投与）に示す。

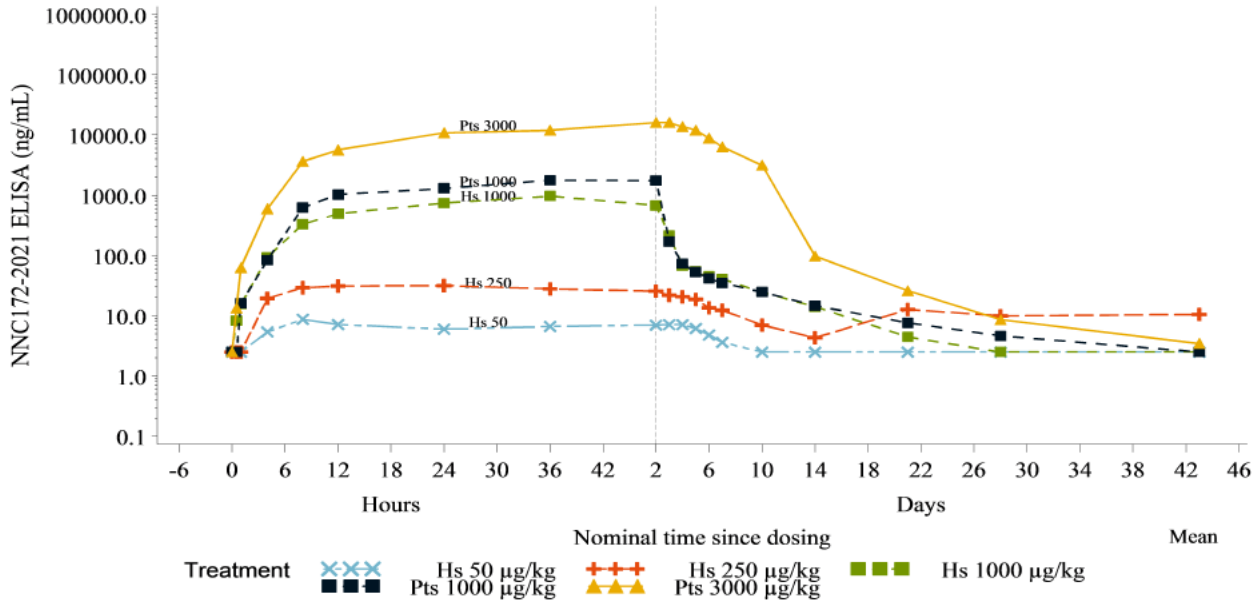
図 1　　健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 の静脈内投与時の平均血漿中濃度（ng/mL）の経時推移（対数スケール）－最大の解析対象集団



The vertical dashed line presents a shift in scale from hours to days at 2 days.

Hs: healthy subjects;　Pts: haemophilia subjects

図 2　健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 の皮下投与時の平均血漿中濃度（ng/mL）の経時推移（対数スケール）－最大の解析対象集団



The vertical dashed line presents a shift in scale from hours to days at 2 days.

Hs: healthy subjects;　Pts: haemophilia subjects

- 全用量を通じて、NNC172-2021 の静脈内投与及び皮下投与時に線形を大きく上回る薬物動態（非線形）が認められた。これは、標的介在性の薬物動態（target-mediated drug disposition）を主に反映するものと解釈された。
- 健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 の薬物動態は、両集団において検討した用量（静脈内投与：250 µg/kg 及び皮下投与：1,000 µg/kg）では類似していた。
- 皮下投与時の全用量コホートにおける t_{max} の中央値は、0.5～2.9 日であった。
- NNC172-2021 の静脈内投与及び皮下投与後の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は、用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加した。
- 表 3 から NNC172-2021 で用量比例性が認められないことが示されている。最低用量コホートと最高用量コホートにおける終末相の $t_{½}$、CL 及び MRT の範囲及び比を示す。薬物動態特性が用量比例性を示す薬物については、これらのパラメータの値は用量に依存しない。

表 3　健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 の静脈内投与及び皮下投与時の MRT、$t_{½}$及び CL：低用量コホートと最高用量コホートの値及びその比

	I.v administration of NNC172-2021			S.c. administration of NNC172-2021		
PK endpoints	**Mean (SD) at lowest dose (0.5 µg/kg)**	**Mean (SD) at highest dose (9000 µg/kg)**	**Ratio[a]**	**Mean (SD) at lowest dose (250 µg/kg)[b]**	**Mean (SD) at highest dose (3000 µg/kg)**	**Ratio[a]**
MRT (hours)	0.12 (0.04)	162 (20.4)	0.0008	274 (246)	105 (11.0)	2.6
$t_{½}$ (hours)	25.7 (1.12)[c]	65.9 (11.0)	0.4	90.3 (18.2)	74.8 (31.4)	1.2
CL (i.v.) CL/F (s.c.) (mL/h/kg)	1754 (175)	0.28 (0.08)	6264	37.5 (22.7)	1.63 (1.17)	23

[a] Ratio: lowest dose: highest dose

[b] s.c. endpoints not evaluable at lowest dose (50 µg/kg);

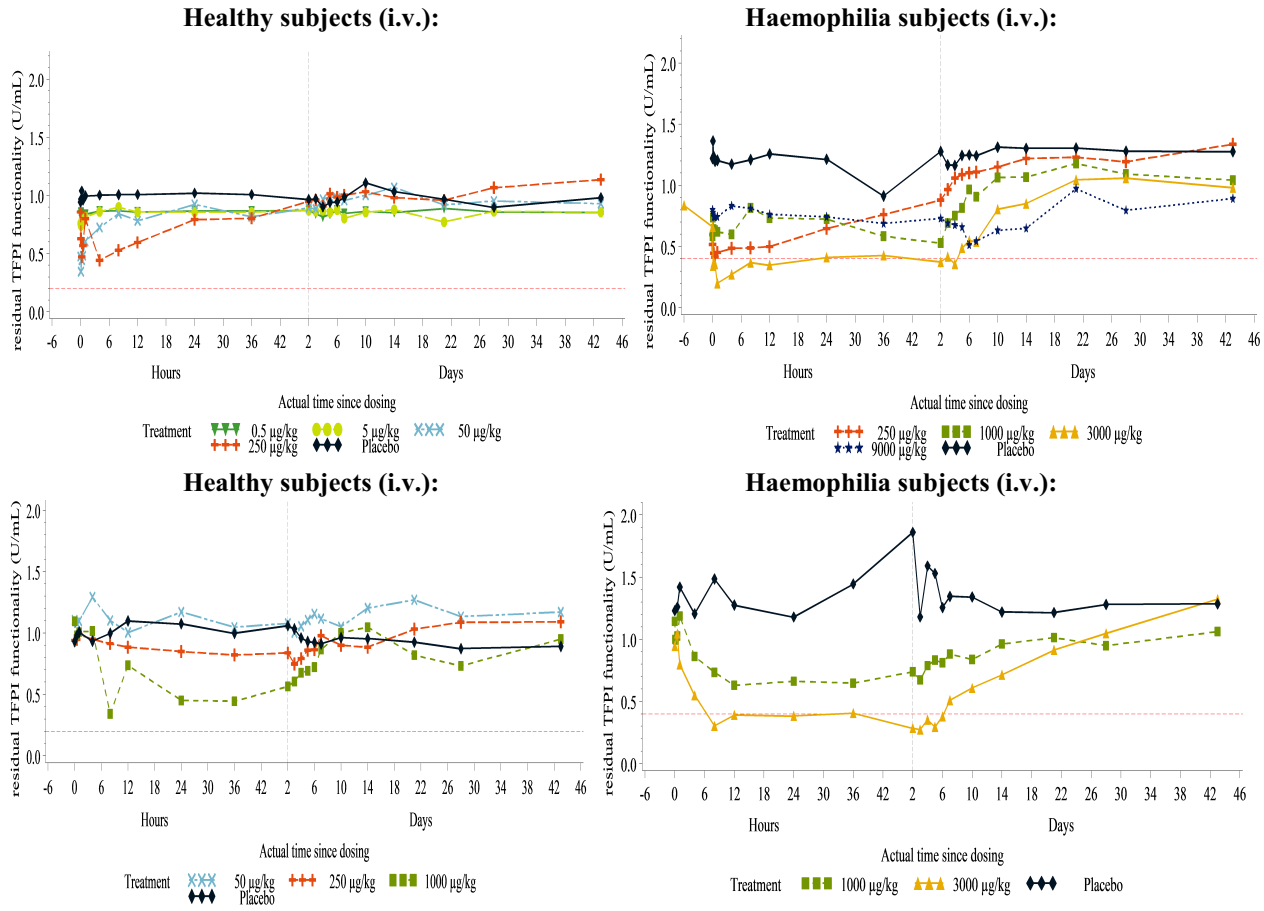
[c] i.v. $t_{½}$ only evaluable at doses ≥ 250 µg/kg

薬力学的作用

- dPT の測定は、最初の静脈内投与の用量コホート終了後に結果が解釈不能と判断されたため中止した。

- 健康被験者及び血友病患者において、NNC172-2021 の静脈内投与及び皮下投与後の血漿中残存 TFPI 機能活性は低下した。残存 TFPI 機能活性の低下が認められた用量は、静脈内投与では 250 µg/kg 以上、皮下投与では 1,000 µg/kg 以上であった（図 3）。

図 3　　治験薬の静脈内投与及び皮下投与後の平均血漿中残存 TFPI 機能活性（U/mL）（健康被験者及び血友病患者）－最大の解析対象集団



The vertical dashed line indicates a shift in scale from hours to days at Day 2.
The horizontal dashed line indicates LLOQ.
Original values below LLOQ are set to ½*LLOQ; Original values below ULOQ (2.400 U/mL) are set equal to ULOQ.

安全性の結果：

- 本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021／プラセボ単回静脈内投与又は皮下投与から 43 日後までの試験期間を通して、全用量コホートの 52 例中 34 例で 76 件の有害事象が認められた。
- 有害事象の大多数（97%）は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も有害事象から回復した。
- 全用量コホートを通じて、計 5 件の有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。治療群又は用量との明らかな関連性はみられなかった。
- 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と評価された 2 件の事象は特に注目すべき医学的事象として報告され、いずれも重症度は中等度であった。
  - 表在性血栓性静脈炎（1,000 µg/kg 皮下投与、健康被験者）：投与から 5 日後に症状が現れ、投与から 7 日後に自然消失した。本事象は治験責任医師及びノボ ノルディスク社により臨床的に問題となるものとはみなされなかった。本試験では、これ以外に血栓塞栓症は報告されなかった。
  - 過敏症（プラセボ静脈内投与、血友病患者）：投与から数時間後に左腕と左頬にアレルギー性皮膚反応が現れた。皮膚反応は治療され、2 日後に消失した。本試験では、これ以外に過敏反応は記録されなかった。
- 本試験中、抗 NNC172-2021 抗体は検出されなかった。

- 最高用量コホートの一部の健康被験者及び血友病患者において、特に静脈内投与後に、一時的にフィブリノゲン量が減少する傾向が認められた。しかし、被験者間及び被験者内変動が大きく、フィブリノゲン量の減少と NNC172-2021 の関連の明瞭な解釈は得られなかった。
- 他の安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び ECG の結果から、NNC172-2021 投与に起因した臨床的に問題となる変動は認められなかった。
- NNC172-2021 の血液凝固促進作用は、D-ダイマー及びプロトロンビン F1+2 の増加として認められた。両パラメータの増加は用量依存的で、概ね静脈内投与では 250 µg/kg 以上、皮下投与では 1,000 µg/kg 以上の用量で認められ、同じ用量に対する反応（主として D-ダイマー）は健康被験者に比較して血友病患者で低かった。
- 血漿中総遊離 TFPI 濃度について探索的検討を行ったところ、健康被験者及び血友病患者のいずれにおいても静脈内投与では 50 µg/kg 以上、皮下投与では 1,000 µg/kg 以上の用量で濃度低下がみられた。血漿中 TFPI プロファイルは予測された通り、薬物動態プロファイルと相関していた。すなわち、TFPI 濃度は、NNC172-2021 血漿中濃度の上昇に伴い低下し、最高用量での投与から 14 日後まで低下した。

結論：

- 健康被験者及び血友病患者における 9,000 µg/kg までの単回静脈内投与及び 3,000 µg/kg までの単回皮下投与後、今後の NNC172-2021 の臨床開発の妨げとなる安全性上の懸念は確認されなかった。
- NNC172-2021 の薬物動態は用量比例性から大きく逸脱した。これは、モノクローナル抗体の共通の特性である標的介在性の薬物動態（target-mediated drug disposition）を主に反映するものと解釈された。
- 薬力学的作用は残存 TFPI 機能活性の低下により観察された。探索的マーカーとして含めた血漿中遊離 TFPI 濃度も同様の反応を示した。さらに、NNC172-2021 の血液凝固促進作用は、D-ダイマー及びプロトロンビン F1+2 の用量依存的増加として認められた。

本試験は、ヘルシンキ宣言及び ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準に従って実施した。

本結果は、2012 年 10 月 31 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

2.7.6.1.2　　有害事象に関する表

3813 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.1.2.1 すべての有害事象（健康被験者、静脈内投与）- 安全性解析対象集団

	Healthy subjects - i.v. administration of NNC172-2021					
	0.5 µg/kg N (%) E	5 µg/kg N (%) E	50 µg/kg N (%) E	250 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
Number of subjects	3	3	3	3	4	16
All Adverse Events	2 (66.7) 2	1 (33.3) 1	-	2 (66.7) 3	2 (50.0) 2	7 (43.8) 8
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (6.3) 1
疲労	-	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (6.3) 1
感染症および寄生虫症	-	-	-	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1	2 (12.5) 2
インフルエンザ	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
鼻咽頭炎	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
挫傷	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
関節痛	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
神経系障害	2 (66.7) 2	-	-	-	-	2 (12.5) 2
頭痛	2 (66.7) 2	-	-	-	-	2 (12.5) 2
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
ざ瘡	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.2 すべての有害事象（血友病患者、静脈内投与）- 安全性解析対象集団

	Haemophilia patients - i.v. administration of NNC172-2021					
	250 µg/kg N (%) E	1000 µg/kg N (%) E	3000 µg/kg N (%) E	9000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
Number of subjects	3	3	3	3	4	16
All Adverse Events	3 (100.0) 5	2 (66.7) 5	3 (100.0) 3	1 (33.3) 8	3 (75.0) 8	12 (75.0)29
胃腸障害	-	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1	3 (18.8) 3
腹痛	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
下腹部痛	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
嘔吐	-	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (6.3) 1
免疫系障害	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
過敏症	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
上気道感染	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3) 1	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 2	-	3 (18.8) 4
挫傷	-	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (6.3) 1
擦過傷	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
裂傷	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
四肢損傷	1 (33.3) 1	-	-	-	-	1 (6.3) 1
臨床検査	1 (33.3) 1	-	-	-	-	1 (6.3) 1
尿蛋白	1 (33.3) 1	-	-	-	-	1 (6.3) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

MedDRA/J ver.15.1

Adverse events for haemophilia patients i.v. - safety analysis set

Continue.....

	Haemophilia patients - i.v. administration of NNC172-2021					
	250 µg/kg N (%) E	1000 µg/kg N (%) E	3000 µg/kg N (%) E	9000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3) 2	1 (33.3) 2	3 (100.0) 3	1 (33.3) 2	2 (50.0) 4	8 (50.0)13
関節痛	-	1 (33.3) 1	1 (33.3) 1	-	-	2 (12.5) 2
背部痛	-	-	1 (33.3) 1	-	-	1 (6.3) 1
鼡径部痛	-	-	1 (33.3) 1	-	-	1 (6.3) 1
出血性関節症	1 (33.3) 2	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 1	2 (50.0) 3	5 (31.3) 7
筋骨格硬直	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
四肢痛	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
神経系障害	-	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 3	-	2 (12.5) 4
頭痛	-	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 2	-	2 (12.5) 3
坐骨神経痛	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
血管障害	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (25.0) 1	2 (12.5) 2
出血	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (25.0) 1	2 (12.5) 2

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.3 すべて の有害事象（健康被験者、皮下投与）- 安全性解析対象集団

	Healthy subjects - s.c. administration of NNC172-2021				
	50 µg/kg	250 µg/kg	1000 µg/kg	Placebo	Total
	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E	N (%) E
Number of subjects	3	3	3	3	12
All Adverse Events	2 (66.7) 5	1 (33.3) 1	3 (100.0) 6	2 (66.7) 3	8 (66.7)15
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (33.3) 1	-	1 (33.3) 1	2 (16.7) 2
注射部位不快感	-	-	-	1 (33.3) 1	1 (8.3) 1
注射部位血腫	-	1 (33.3) 1	-	-	1 (8.3) 1
感染症および寄生虫症	2 (66.7) 2	-	1 (33.3) 1	-	3 (25.0) 3
耳感染	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (8.3) 1
鼻咽頭炎	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
上気道感染	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (8.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (8.3) 1
節足動物咬傷	1 (33.3) 1	-	-	-	1 (8.3) 1
臨床検査	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
トロポニン増加	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3) 2	-	1 (33.3) 1	-	2 (16.7) 3
筋攣縮	1 (33.3) 2	-	-	-	1 (8.3) 2
筋骨格痛	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
神経系障害	-	-	2 (66.7) 2	2 (66.7) 2	4 (33.3) 4
浮動性めまい	-	-	1 (33.3) 1	1 (33.3) 1	2 (16.7) 2
頭痛	-	-	-	1 (33.3) 1	1 (8.3) 1
錯感覚	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
血管障害	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1
表在性血栓性静脈炎	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (8.3) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.4 すべて の有害事象（血友病患者、皮下投与）- 安全性解析対象集団

	Haemophilia patients - s.c. administration of NNC172-2021			
	1000 µg/kg N (%) E	3000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
Number of subjects	3	3	2	8
All Adverse Events	3 (100.0)13	2 (66.7) 5	2 (100.0) 6	7 (87.5)24
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (50.0) 2	1 (12.5) 2
注射部位紅斑	-	-	1 (50.0) 1	1 (12.5) 1
注射部位発疹	-	-	1 (50.0) 1	1 (12.5) 1
感染症および寄生虫症	-	1 (33.3) 1	1 (50.0) 1	2 (25.0) 2
帯状疱疹	-	-	1 (50.0) 1	1 (12.5) 1
鼻咽頭炎	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7) 4	-	-	2 (25.0) 4
挫傷	2 (66.7) 3	-	-	2 (25.0) 3
処置後浮腫	1 (33.3) 1	-	-	1 (12.5) 1
臨床検査	2 (66.7) 3	-	-	2 (25.0) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3) 1	-	-	1 (12.5) 1
拡張期血圧上昇	1 (33.3) 1	-	-	1 (12.5) 1
尿中蛋白陽性	1 (33.3) 1	-	-	1 (12.5) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3) 5	2 (66.7) 3	1 (50.0) 1	4 (50.0) 9
出血性関節症	1 (33.3) 4	2 (66.7) 2	1 (50.0) 1	4 (50.0) 7
変形性関節症	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1
四肢痛	1 (33.3) 1	-	-	1 (12.5) 1
皮膚および皮下組織障害	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1
皮膚出血	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

MedDRA/J ver.15.1

Adverse events for haemophilia patients s.c. - safety analysis set

Continue.....

	Haemophilia patients - s.c. administration of NNC172-2021								
	1000 µg/kg			3000 µg/kg			Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
外科および内科処置	-			-			1	(50.0)	1	1	(12.5)	1
歯内療法	-			-			1	(50.0)	1	1	(12.5)	1
血管障害	1	(33.3)	1	-			1	(50.0)	1	2	(25.0)	2
出血	-			-			1	(50.0)	1	1	(12.5)	1
高血圧	1	(33.3)	1	-			-			1	(12.5)	1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.5 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（健康被験者、静脈内投与）- 安全性解析対象集団

No Adverse Events fulfill this criterion.

2.7.6.1.2.6 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（血友病患者、静脈内投与）- 安全性解析対象集団

	Haemophilia patients - i.v. administration of NNC172-2021					
	250 µg/kg N (%) E	1000 µg/kg N (%) E	3000 µg/kg N (%) E	9000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
Number of subjects	3	3	3	3	4	16
All Adverse Events	1 (33.3) 1	-	-	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1	3 (18.8) 3
胃腸障害	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
腹痛	-	-	-	1 (33.3) 1	-	1 (6.3) 1
免疫系障害	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
過敏症	-	-	-	-	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1
臨床検査	1 (33.3) 1	-	-	-	-	1 (6.3) 1
尿蛋白	1 (33.3) 1	-	-	-	-	1 (6.3) 1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.7 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（健康被験者、皮下投与）- 安全性解析対象集団

	Healthy subjects - s.c. administration of NNC172-2021									
	50 µg/kg			250 µg/kg			1000 µg/kg			
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	
Number of subjects	3			3			3			
All Adverse Events	-			-			1	(33.3)	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	-			-			-			
注射部位不快感	-			-			-			
血管障害	-			-			1	(33.3)	1	
表在性血栓性静脈炎	-			-			1	(33.3)	1	

	Healthy subjects - s.c. administration of NNC172-2021					
	Placebo			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E
Number of subjects	3			12		
All Adverse Events	1	(33.3)	1	2	(16.7)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(33.3)	1	1	(8.3)	1
注射部位不快感	1	(33.3)	1	1	(8.3)	1
血管障害	-			1	(8.3)	1
表在性血栓性静脈炎	-			1	(8.3)	1

N: Number of subjects with adverse event
%: Percentage of subjects with adverse event
E: Number of adverse events
The symbol of '-' indicates zero observation.

2.7.6.1.2.8 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（血友病患者、皮下投与）- 安全性解析対象集団

No Adverse Events fulfill this criterion.

2.7.6.2 NN7415-3981

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number：NCT01555749	UTN：U1111-1124-5137 EudraCT number：2011-004575-36
治験の標題： 日本人健康被験者を対象とした 2 用量のコンシズマブ（NNC172-2021）皮下投与時の薬物動態を評価する無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、1 施設、単回投与試験	
治験責任医師名： 治験総括報告書への署名責任を有する医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]United Kingdom	
公表文献（引用文献）： なし	
治験期間： 開始日：2012 年 3 月 12 日（最初の被験者の最初の来院） 終了日：2012 年 5 月 8 日（最後の被験者の最後の来院）	**開発のフェーズ**： 第 1 相
目的： **主要目的**： • 日本人健康被験者における NNC172-2021 250 及び 1,000 µg/kg 単回皮下投与時の薬物動態を評価する。 **副次的目的**： • 日本人健康被験者における NNC172-2021 250 及び 1,000 µg/kg 単回皮下投与時の安全性を評価する。 • 日本人健康被験者における NNC172-2021 250 及び 1,000 µg/kg 単回皮下投与時の薬力学的作用を評価する。	
治験方法： 本試験は、日本人健康男性被験者を対象とし、NNC172-2021 皮下投与時の薬物動態を評価する 1 施設、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験であった。NNC172-2021 は組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するモノクローナル抗体である。 計 8 例の被験者に NNC172-2021（250 µg/kg 又は 1,000 µg/kg）あるいはプラセボを単回皮下投与した。各用量コホート内で、3 例は実薬、1 例はプラセボを投与した。本試験では安全性への配慮から最初の 4 例に低用量／プラセボ、最後の 4 例に最高用量／プラセボを投与したため、無作為化及び二重盲検化は部分的であった。各被験者への投与は、24 時間以上の間隔を設けた。本試験には 12 回の予定来院が含まれた。被験者の適格性評価のため、すべての被験者はスクリーニング来院（来院 1）に来院した。投与来院（来院 2）では、被験者は投与後 48 時間入院し、その間に綿密なモニタリングを行った。それ以降 4 週間の追跡調査期間に定期的な来院日（来院 3～11）を設定した。最後に、被験者は試験終了来院（来院 12：Day 33）に来院した。来院 3～12 は外来受診であった。薬物動態、薬力学的作用及び安全性に関する臨床検査項目の評価のための採血は、投与前から投与後 33 日まで行った。安全性評価は、試験期間を通して行った。	
計画及び解析された被験者数： 計 8 例が試験を完了するよう計画された。スクリーニングを受けた 20 例中 8 例が無作為割り付けされ、治験薬が投与された（NNC172-2021：6 例、プラセボ：2 例）。無作為割り付けされたすべての被験者が試験を完了した。すなわち、試験を中止した被験者はいなかった。最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一の集団であり、いずれも無作為割り付けされ、治験薬が投与された被験者 8 例からなった。	

診断及び主要な組み入れ基準：
日本人健康男性被験者は、a）日本で生まれ、b）海外居住期間が 5 年以内で、c）両親及び 4 人すべての祖父母が日本人である者と定義した。被験者は年齢 20～64 歳、体重 50～100 kg、body mass index（BMI）18～30 kg/m^2 とした。健康である者、すなわち基礎疾患又は血栓塞栓症発症の既知の危険因子をいずれも有していない者を選択した。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
治験薬はノボ ノルディスク社により提供された。
- NNC172-2021 製剤（1 バイアルあたり 100 mg）：単回使用バイアル入り滅菌凍結乾燥粉末として提供され、投与時には滅菌注射用水で溶解された。溶解した製剤の濃度は 100 mg/mL であった。
  ロット番号：YLDP006
- プラセボ（0 mg/mL）：単回使用バイアルに充填された 9 mL の溶液として提供された。プラセボの組成は、原薬が含まれないほかは溶解した製剤の組成と同じであった。
  ロット番号：YLDP007

投与期間：
各被験者に NNC172-2021 又はプラセボを単回皮下投与した。

評価基準－有効性：
薬物動態
- 投与後 33 日までの血漿中の NNC172-2021 濃度

薬力学的作用
- 投与後 33 日までの血漿中の残存 TFPI 機能活性
- 投与後 33 日までの血漿中の総遊離 TFPI 濃度

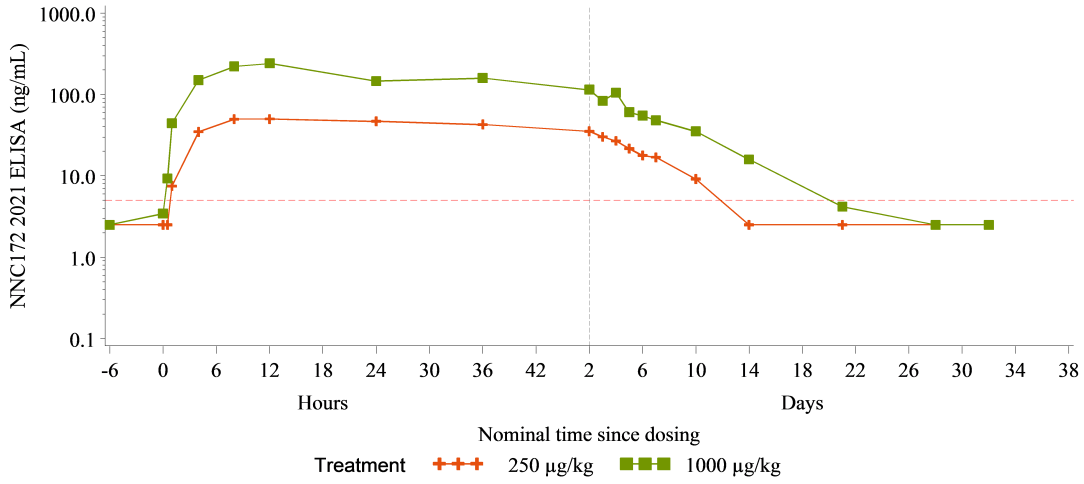
評価基準－安全性：
- 有害事象
- 局所忍容性、バイタルサイン、身体所見及び心電図（ECG）
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固関連パラメータ、血栓傾向スクリーニング、トロポニン T 及び抗 NNC172-2021 抗体

統計手法：
被験者数は、正式な統計的検出力に基づいて計算されたものではない。実薬を投与する被験者の総数が 6 例であれば、日本人健康被験者における薬物動態プロファイルを得るために十分であると考えた。安全性及び薬力学的作用について実薬とプラセボを比較して評価するため、各用量コホートにプラセボを含めた。最大の解析対象集団には、無作為割り付けされたすべての被験者が含まれた。安全性解析対象集団には、投与を受けたすべての被験者が含まれた。安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一の集団であった。
薬物動態に関するエンドポイントは、NNC172-2021 濃度、総曝露量（AUC）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、平均滞留時間（MRT）、見かけのクリアランス（CL/F）、終末相における消失半減期（$t_{½}$）、見かけの分布容積（V_z/F）であった。すべての薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。すべての算出した薬物動態パラメータを用量コホート別に要約した。
薬力学的エンドポイント（血漿中残存 TFPI 機能活性及び総遊離 TFPI 濃度）は、記述統計量を用いて要約した。
安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：
試験対象集団は日本人健康男性であった。平均年齢は 27.6 歳（範囲：21～41 歳）、平均体重は 64 kg（範囲：57.5～73.3 kg）、平均 BMI は 21.6 kg/m^2（範囲：19.3～24.7 kg/m^2）であった。NNC172-2021 又はプラセボの投与を受けた被験者間で背景及び身体計測値に顕著な違いは認められなかった。

有効性の結果：
薬物動態
平均 NNC172-2021 濃度の経時推移を図 1 に、算出された薬物動態のエンドポイントを表 1 に示す。

図 1　　NNC172-2021 の平均血漿中濃度（ng/mL）の経時推移－最大の解析対象集団



The vertical dashed line indicates a shift in scale from hours to days at Day 2.
Original values below LLOQ are set to ½*LLOQ; The horizontal dashed line indicates LLOQ (5.00 ng/mL).

表 1　　薬物動態エンドポイント－最大の解析対象集団

Dose of NNC172-2021	**$AUC_{0-\infty}$** (ng*h/mL) Geo. mean (CV)	**C_{max}** (ng/mL) Geo. mean (CV)	**t_{max}** (hours) Median (min–max)	**MRT** (hours) Mean (SD)	**$t_{½}$** (hours) Mean (SD)	**CL/F** (mL/h/kg) Mean (SD)	**V_z/F** (mL/kg) Mean (SD)
250 (µg/kg)	7068 (9.7)	55.2 (3.9)	12.1 (8–24)	139 (13.2)	96.5 (10.1)	35.6 (3.0)	4979 (962)
1000 (µg/kg)	24988 (23.3)	277 (153)	11.8 (8–99)	147 (17.2)	110 (16.6)	40.6 (8.5)	6484 (2019)

SD: standard deviation; CV: coefficient of variation

薬力学的作用

- 血漿中残存 TFPI 機能活性は、NNC172-2021 1,000 µg/kg 投与後に低下したが、250 µg/kg ではプラセボ投与後と比較して顕著な変化は認められなかった。
- 血漿中の総遊離 TFPI 濃度は NNC172-2021 250 及び 1,000 µg/kg 投与後に用量依存的に低下した。TFPI プロファイルは薬物動態プロファイルと逆相関した。すなわち、TFPI 濃度は、NNC172-2021 濃度の上昇に伴い低下した。

安全性の結果：

- 本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 本試験において、4 例に計 5 件の有害事象が報告され、NNC172-2021 の投与を受けた被験者で 4 件、プラセボの投与を受けた被験者で 1 件報告された。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。これらの事象は軽度又は中等度と判定された。
- 本試験中、抗 NNC172-2021 抗体は検出されなかった。
- 他の安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見、ECG 及び局所忍容性評価の結果から、NNC172-2021 投与に起因した臨床的に問題となる変動は認められなかった。
- 1,000 µg/kg の用量で D-ダイマーの増加と、プロトロンビン F1+2 のわずかな増加が観察されたが、NNC172-2021 の血液凝固促進作用が反映されたものと考えられた。

結論：

- 本試験では、日本人健康被験者における NNC172-2021 250 及び 1,000 µg/kg の単回皮下投与時の薬物動態の特性が示された。
- 安全性上の懸念は確認されなかった。
- D-ダイマー及びプロトロンビン F1+2 の増加は NNC172-2021 の血液凝固促進作用に起因するものと解釈された。
- NNC172-2021 投与後の薬力学的作用反応は、血漿中残存 TFPI 機能活性及び総遊離 TFPI 濃度の低下として観察された。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2008 年）及び ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（1996 年）に従って実施した。本結果は、2012 年 8 月 28 日時点の臨床データベースに基づいている。

2.7.6.2.2 有害事象に関する表

3981 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.2.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	NNC172-2021 250 µg/kg N (%) E	NNC172-2021 1000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E
Number of Subjects	3	3	2	8
All Adverse Events	1 (33.3) 1	2 (66.7) 3	1 (50.0) 1	4 (50.0) 5
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1 (33.3) 1	1 (33.3) 1	1 (50.0) 1	3 (37.5) 3
傷害、中毒および処置合併症				
注射に伴う反応	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1
神経系障害				
失神寸前の状態	-	1 (33.3) 1	-	1 (12.5) 1

N: Number of subjects with an adverse event.
%: Percentage of subjects with an adverse event.
E: Number of adverse events.
-: The dash symbol indicates a block with zero observations.
MedDRA/J ver.15.1

2.7.6.2.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	NNC172-2021 250 µg/kg N (%) E	NNC172-2021 1000 µg/kg N (%) E	Placebo N (%) E	Total N (%) E

No data exists or satisfies
selection for this table

2.7.6.3 NN7415-3986

2.7.6.3.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number：NCT01631942	UTN：U1111-1126-0327 EudraCT number：2011-005757-32 IND number：Pre-IND 111691
治験の標題： 健康男性被験者及び血友病患者を対象としたコンシズマブ（NNC 0172-2021）皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する多施設共同、非盲検、反復投与試験	
治験責任医師名： 以下の治験責任医師は「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した： [redacted]	
治験実施施設： 本試験は英国の 1 施設で実施された： [redacted] UK.	
公表文献（引用文献）： 本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2012 年 6 月 26 日（最初の被験者の最初の来院） 終了日：2012 年 9 月 4 日（最後の被験者の最後の来院） 本試験は中断され、その後 2013 年 12 月に試験の中止を決定した。	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2014 年 4 月 28 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。	
目的： **主要目的**： • 健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 反復皮下投与時の安全性を評価する。 **副次的目的**： • 健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 反復皮下投与時の薬物動態のトラフ濃度を明らかにする。 • 健康被験者及び血友病患者における NNC172-2021 反復皮下投与時の薬力学的作用を評価する。	
治験方法： 本試験は、組織因子経路インヒビター（TFPI）に対するモノクローナル抗体である NNC172-2021（コンシズマブ）の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する多施設共同、非盲検、反復投与試験であった。本試験では、以下の 3 用量を検討する計画であった：250 µg/kg（健康被験者）、500 µg/kg（血友病患者）又は 1,000 µg/kg（血友病患者）、いずれも隔日で 8 回投与。各用量で 4 例の組み入れを予定していたが、試験中止のため（以下参照）、本試験では健康被験者の低用量（250 µg/kg 8 回隔日投与）のみが実施された。 すべての被験者はスクリーニング来院（来院 1）、8 回の投与来院（来院 2～9、Day 1～15）及びそれに続く追跡調査来院（来院 10、Day 22）、ならびに最終の試験終了来院（来院 11、Day 35）に来院した。被験者は各来院の試験手順が完了後に治験実施施設から退出してもよいこととした。治験薬は、医学的訓練を受けたスタッフが治験実施施設内で皮下注射により投与した。各投与は最大 1.0 mL の単回注射として腹部に投与した。薬物動態、薬力学的作用及び安全性に関する臨床検査項目の評価のための採血は、すべての来院で行った。投与来院では、投与前及び投与後 1 時間に薬物動態及び薬力学的作用評価用の血液試料を採取した。 ノボ ノルディスク社の安全性グループは、1 つの用量コホートでの最終被験者の最終投与後、来院 1 から最終投与来院までに得られた安全性に関する臨床検査データ、有害事象、臨床評価、予備的な薬物動態データを評価した。この評価結果を基に、次の用量の投与を開始するかを判断することとした。	

本試験は中止した。本試験の実施中に、NNC172-2021 の非臨床プログラムにおいて非臨床の安全性所見が認められ、ヒトに対するさらなる治験薬投与を行う前に当該所見の検討が必要となった。このため、本試験は中断され、その後中止が決定された。本試験に参加した被験者に対する追跡調査の計画に影響を及ぼすようなベネフィット・リスクプロファイルの変更はなかった。

計画及び解析された被験者数：

試験中止により、治験薬が投与された被験者は、計画された 12 例中 4 例のみとなった。計 16 例がスクリーニングを受け、12 例がスクリーニング不適格例であった。治験薬が投与された 4 例すべてが試験を完了した。すなわち、試験を中止した被験者はいなかった。最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一の集団であり、治験薬を投与されたすべての被験者 4 例から構成された。

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準

すべての被験者（健康被験者及び血友病患者）に対する基準：

- 男性
- 年齢 18～64 歳

血友病患者に対する基準：

- ベースラインの FVIII 活性が 2%未満でインヒビターを保有しない血友病 A 患者

主な除外基準

- 治験薬又は関連する薬剤への過敏症を有する又はその疑いがある
- スクリーニング時の血小板数が基準値下限未満
- 血栓塞栓症の臨床的徴候又は既往がある患者、治験責任医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断された患者、あるいは治験責任医師により心血管系疾患のリスクが高いと判断された患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬はノボ ノルディスク社により提供された。

- NNC172-2021（コンシズマブ）製剤（1 バイアルあたり 100 mg）：単回使用バイアル入り滅菌凍結乾燥粉末として提供され、投与時には 1.1 mL の注射用水で溶解された。溶解した製剤の濃度は 100 mg/mL で、各バイアルから 1 mL を用いた。
  ロット番号：ALDP004
- 注射用水、Ph.Eur 2.2 mL。
  ロット番号：AR40145

投与期間：

各被験者に NNC172-2021 を 250、500 又は 1000 µg/kg のいずれかの用量で 8 回隔日皮下投与するように計画された。注：本試験の中止により、2 つの高用量（500 及び 1,000 µg/kg）の投与は行われなかった。

評価基準－薬物動態及び薬力学的作用：

薬物動態

- 投与後 35 日までの血漿中の NNC172-2021 濃度

薬力学的作用

- 投与後 35 日までの血漿中の残存 TFPI 機能活性
- 投与後 35 日までの血漿中の総遊離 TFPI 濃度
- 投与後 35 日までの血漿中のトロンビン生成（TG）

評価基準－安全性：

- 有害事象
- 局所忍容性（有害事象報告の一部）、バイタルサイン、身体所見及び心電図
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、凝固関連パラメータ及び抗 NNC172-2021 抗体

統計手法：

被験者数は、正式な統計的検出力に基づいて計算されたものではない。治験薬に曝露される被験者の数を最小限としながら、試験対象集団の安全性及び薬物動態特性を評価できるように、実薬を投与する被験者数（12 例）及び各用量コホートの被験者数（4 例）を選択した。

最大の解析対象集団は、割り付けされ、薬物動態又は薬力学的作用エンドポイントのうち少なくとも 1 つが評価されたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一の集団であった。

薬物動態エンドポイントは、最終皮下投与（Day 15）前のトラフ濃度（C_{trough}）であった。薬力学的作用エンドポイントは、血漿中の残存 TFPI 機能活性、血漿中の総遊離 TFPI 濃度及び血漿中のトロンビン生成であった。薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントならびに安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

試験対象集団は健康男性であった。被験者はすべて白人で、非ヒスパニック／非ラテン系であった。平均年齢は 44 歳（範囲：23～64 歳）、平均体重は 74 kg（範囲：65～86 kg）、平均 BMI は 24 kg/m^2（範囲：22～27 kg/m^2）であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

薬物動態

4 例の健康被験者に NNC172-2021 を 250 µg/kg の用量で 8 回隔日皮下投与した結果：

- 最終皮下投与（Day 15）の投与前の平均トラフ濃度（C_{trough}）は 66.1 ng/mL（範囲：50～75 ng/mL）であった。
- NNC172-2021 濃度は被験者間で大きな変動が認められた。

薬力学的作用：

4 例の健康被験者に NNC172-2021 を 250 µg/kg の用量で 8 回隔日皮下投与した結果：

- 残存 TFPI 機能活性及び血漿中総遊離 TFPI 濃度は全例で大きく低下した。
- トロンビン生成パラメータも投与の影響を受け、内因性総トロンビン生成量（endogenous thrombin potential；ETP）の増大、ならびにトロンビン生成開始時間（Lag time）及びピークトロンビン生成量に至るまでの時間の短縮がみられた。一部のトロンビン生成パラメータには被験者間で大きな変動が認められた。

安全性の結果：

- 本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 4 例中 3 例で計 13 件の有害事象が報告された。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。有害事象の転帰はすべて回復であった。
- 2 例で認められた 9 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。このうち 8 件が注射部位に認められ、7 件が同一の被験者で認められた。重症度はいずれも軽度であった。1 件（発赤）は Day 15 の最終投与後に注射部位に認められた事象として報告された。
- 本試験中、抗 NNC172-2021 抗体は検出されなかった。
- 血小板数について特記すべきベースラインからの変動は認められなかった。
- 平均フィブリノゲン量は、Day 3 以降にやや増加し、最終投与来院（Day 15）で最高値を示した。この増加は全例に一貫して認められたわけではなく、1 例の 1 採取時点（Day 15）を除いて基準値上限を超えなかった。
- C 反応性蛋白（CRP）のベースラインからの増加が 4 例中 2 例で認められた。この増加は投与来院を通して一貫して認められたわけではないが、最終投与来院（Day 15）で最高値を示した。CRP 値は 1 例の 1 採取時点（Day 15）を除いて基準範囲内であった。
- 他の安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び ECG の結果から、NNC172-2021 投与に起因した臨床的に問題となる変動は認められなかった。
- NNC172-2021 の血液凝固促進作用はプロトロンビンフラグメント 1 及び 2（F1+2）（全例）ならびに D-ダイマー（4 例中 2 例）の増加として認められた。

結論：

- 試験中止により、投与は健康被験者 4 例のみに行われた。これらの被験者に NNC172-2021 を 250 µg/kg の用量で 8 回隔日皮下投与した。
- 安全性上の懸念は確認されなかった。
- 最終皮下投与（Day 15）前の平均トラフ濃度（C_{trough}）は 66.1 ng/mL（範囲：50～75 ng/mL）であった。
- NNC172-2021 への曝露後の薬力学的作用は、血漿中残存 TFPI 機能活性及び総遊離 TFPI 濃度の顕著な低下として認められた。また、トロンビン生成パラメータについても薬力学的作用が認められた。さらに、NNC172-2021 の血液凝固促進作用がプロトロンビン F1+2 及び D-ダイマーの増加として認められた。
- 薬物動態及び薬力学的作用パラメータには被験者間で大きな変動が認められた。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2008 年）及び ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（1996 年）に従って実施した。

2.7.6.3.2　　有害事象に関する表

3986 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.3.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	NNC172-2021 250 µg/kg N (%) E
Number of Subjects	4
All Adverse Events	3 (75.0) 13
胃腸障害	
腹部不快感	1 (25.0) 1
下痢	1 (25.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位内出血	1 (25.0) 2
注射部位紅斑	2 (50.0) 3
注射部位疼痛	1 (25.0) 1
注射部位腫脹	1 (25.0) 2
神経系障害	
頭痛	1 (25.0) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻漏	2 (50.0) 2

N: Number of subjects with an adverse event.
%: Percentage of subjects with an adverse event.
E: Number of adverse events.
-: The dash symbol indicates a block with zero observations.
MedDRA/J ver.17.0

2.7.6.3.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	NNC172-2021 250 µg/kg N (%) E
Number of Subjects	4
All Adverse Events	2 (50.0) 9
胃腸障害	
腹部不快感	1 (25.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位内出血	1 (25.0) 2
注射部位紅斑	2 (50.0) 3
注射部位疼痛	1 (25.0) 1
注射部位腫脹	1 (25.0) 2

N: Number of subjects with an adverse event.
%: Percentage of subjects with an adverse event.
E: Number of adverse events.
-: The dash symbol indicates a block with zero observations.
MedDRA/J ver.17.0

2.7.6.4 NN7415-4159

2.7.6.4.1 臨床試験概要

治験依頼者 Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 NNC 0172-2021 A 100 mg/mL	
Trial ID NN7415-4159	
Trial registration ID-number NCT02490787	UTN：U1111-1161-1501 IND number：111691 EudraCT number：2014-003793-16
治験の標題： explorer™ 3：血友病 A 患者を対象としたコンシズマブ皮下投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する多施設、無作為割り付け、プラセボ対照、二重盲検、反復投与試験	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 18 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した： [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 13 ヵ国、18 施設で実施された。各国で被験者のスクリーニングを行った施設数（括弧内：被験者の無作為割り付けを実施した施設数）は、以下のとおり：オーストラリア 1 施設（0 施設）、オーストリア 1 施設（1 施設）、クロアチア 1 施設（1 施設）、フランス 1 施設（1 施設）、ドイツ 3 施設（3 施設）、イスラエル 1 施設（1 施設）、ポーランド 1 施設（1 施設）、スペイン 1 施設（1 施設）、タイ 1 施設（1 施設）、トルコ 1 施設（1 施設）、ウクライナ 2 施設（1 施設）、英国 3 施設（1 施設）及び米国 1 施設（1 施設）。	
公表文献（引用文献）： 本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2015 年 9 月 10 日 終了日：2016 年 10 月 14 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2016 年 11 月 24 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。	
報告書作成日： 2017 年 3 月 3 日	
目的： **主要目的**： • 血友病 A 患者におけるコンシズマブ反復皮下投与時の安全性を評価する。 **副次的目的**： • 血友病 A 患者におけるコンシズマブ反復皮下投与後の薬物動態を評価する。 • 血友病 A 患者におけるコンシズマブ反復皮下投与後の薬力学的作用を評価する。 • 血友病 A 患者におけるコンシズマブの免疫原性を評価する。	

治験方法：
本試験は、血友病 A 患者を対象としてコンシズマブ皮下投与後の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する国際共同、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験であった。
本試験は以下の 3 用量が検討された：コンシズマブ 0.25、0.50 及び 0.80 mg/kg。各用量で 8 例の被験者を、コンシズマブ又はプラセボへ 3:1 の比率で無作為に割り付けた。
すべての被験者が 1 回のスクリーニング来院（来院 1）、12 回の投与来院（来院 2～13）、4 回の追跡調査来院（来院 14～17）、及び 1 回の試験終了来院（来院 18）を実施した。さらに、予定外来院及び追加の追跡調査来院を実施可能とした。

計画及び解析された被験者数：
組み入れ予定被験者数は計 40～45 例であった（計画された 5 用量の各用量に 8 例、無作為割り付けされた被験者の補充が必要となった場合の待機被験者として数例）。しかし、本試験は 3 つ目の用量である 0.80 mg/kg 実施後に完了しており、また待機被験者の組み入れはなかった。結果として、24 例の被験者（3 用量のコンシズマブ各 6 例及びプラセボ 6 例）が無作為に割り付けられ、試験を完了した。

診断及び主要な組み入れ基準：
主な選択基準
- スクリーニング時に出血時治療を受けており、インヒビターを保有しない血友病 A と診断された男性
- 医療記録に基づき、ベースラインの FVIII 活性が 2%以下
- 年齢 18 歳以上 64 歳以下
- 体重 50 kg 以上 100 kg 以下

主な除外基準
- 治験薬又は関連製剤に対して過敏症を有する又はその疑いがある患者
- スクリーニング時の血小板数が 50×10^9/L 未満
- 血栓塞栓症の臨床的徴候又は既往がある患者、治験責任医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断された患者
- 治験責任医師により心血管系疾患のリスクが高いと判断された患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
被験者全例が、腹部へコンシズマブ又はプラセボ皮下投与を 12 回受けた。注射は 4 日ごとに実施された。ただし、目標血漿中濃度での定常状態に速やかに到達させるため、最初の 2 回の注射は 2 日間連続して実施された。コンシズマブは 100 mg/mL の濃度で供給された（ロット番号：ELDG004 及び ELDG033）。すべての治験薬は、医学的訓練を受けた治験実施施設のスタッフの監視のもと、医療機関内で被験者へ投与された。被験者は 0.25、0.50 又は 0.80 mg/kg の治験薬を投与された。

投与期間：
試験期間は約 11 週間であり、投与期間は 42 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号
本試験はプラセボ対照試験であった。プラセボは、外観が被験薬と同じになるように包装されたが、コンシズマブ含量は 0 mg/mL であった（ロット番号：FLDG001、ELDG005、及び ELDG037）。
投与時期、投与経路及び用量を含む投与方法は、被験薬と同一であった。

評価基準－薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性：
薬物動態
- 最終投与直前の投与（Day 38）から最終投与（Day 42）までのコンシズマブの AUC_τ
- コンシズマブの C_{max}（最高濃度）：コンシズマブ初回投与の 4 時間後に測定
- C_{trough}（トラフ値）：Day 42 のコンシズマブ最終投与の前に測定

薬力学的作用
- 残存 TFPI 機能活性：
  - ベースラインからの最大変化量
  - ベースラインからの最大変化が認められるまでの時間
  - 最終投与前（Day 42）の値
- 遊離 TFPI 濃度：
  - ベースラインからの最大変化量
  - ベースラインからの最大変化が認められるまでの時間

- 最終投与前（Day 42）の値

免疫原性

- 抗コンシズマブ（結合又は中和）抗体の発現頻度

ko 評価基準－安全性：

- 有害事象
- 以下の項目の変化：
  - 血液学的検査パラメータ
  - 凝固関連パラメータ〔フィブリノゲン、D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1＋2（F1+2）、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、アンチトロンビン（AT）、プロテイン C 及びプロテイン S〕
  - トロポニン T
  - バイタルサイン
  - 身体所見
  - 心電図（ECG）
  - 血液生化学的検査パラメータ
  - 尿検査パラメータ

統計手法：

本試験の被験者数は、正式な統計的検出力に基づいて計算されたものではない。治験薬に曝露される被験者の数を最小限としながら、安全性及び薬物動態を評価できるように、各用量コホートの被験者数を選択した。

最大の解析対象集団は、本試験で無作為割り付けされた被験者から構成され、安全性解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。いずれの評価も無効とみなされず除外されなかったため、最大の解析対象集団は安全性解析対象集団と同一の集団となった。

薬物動態、薬力学的作用及び安全性のエンドポイントは、記述統計量を用いて解析した。

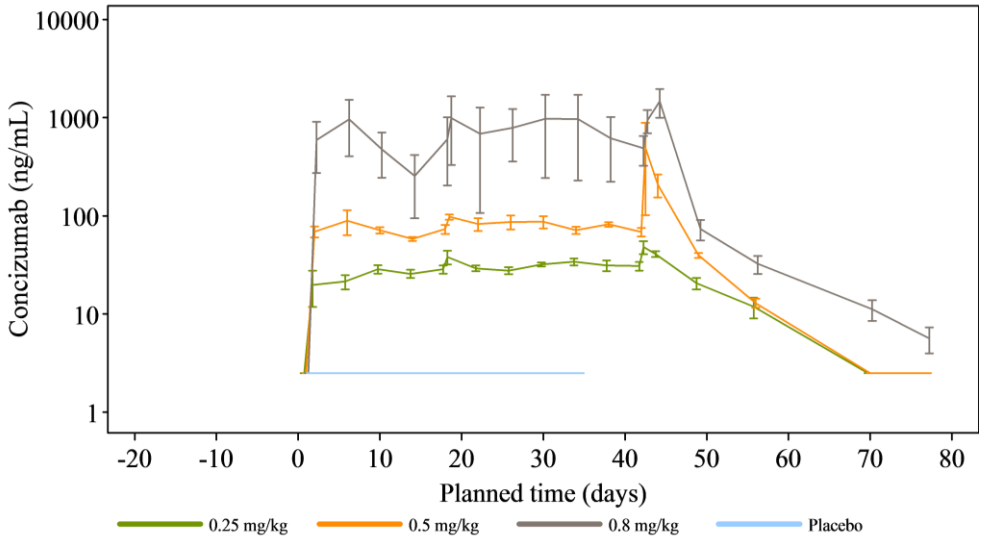
被験者背景：

被験者はすべて男性であり、年齢の中央値は 32 歳（範囲：19～54 歳）、BMI の中央値は 23.8 kg/m^2（範囲：18.0～29.9 kg/m^2）であった。被験者背景及び身体計測結果は、全体的に 4 つの投与群で同程度であった。

薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の結果：

コンシズマブは 0.25、0.50 又は 0.80 mg/kg のコンシズマブ投与を受けた被験者から得られたすべての試料において検出された（図 1）。

図 1　　平均コンシズマブ濃度プロファイル（ng/mL）（対数スケール）－安全性解析対象集団



Data points show the mean and error bars represent ±SEM. Blood samples were taken at pre-dose (trough). In addition, two 4h post-dose blood samples were taken: one on planned day 18 and one on planned day 42 (last dosing visit). Treatment period: planned day 1-42. Follow-up period: planned day 43-77.

- 用量比例性を上回る曝露量の増加（高用量のコンシズマブ投与後で認められた大きな被験者間変動を含む）は、標的介在性の薬物動態（target-mediated drug disposition）に起因すると考えられた。
- 血漿中遊離 TFPI 濃度と血漿中コンシズマブ濃度は逆相関しており、コンシズマブ投与による明らかな薬力学的作用が認められた。これは残存 TFPI 機能活性が低下したことからも裏付けられた。
- 血漿中遊離 TFPI の平均トラフ濃度は、0.25、0.5 及び 0.80 mg/kg 投与群においてベースラインからそれぞれ約 27%、約 55%及び約 75%減少した。
- 本試験において抗薬物抗体（結合抗体又は中和抗体）は検出されなかった。

安全性の結果：

- 本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 投与群全体で、19 例に計 56 件の有害事象が報告された。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度と判定された。
- 8 例で報告された計 13 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。治療又は用量との明らかな関係はみられなかった。
- 試験の中止に至った有害事象はみられなかった。
- 2 件の特に注目すべき医学的事象が報告され、いずれも投与過誤であった。本試験では、血栓塞栓症は発現しなかった。
- コンシズマブ曝露量が多い被験者において、凝固パラメータに顕著な変化が認められ、凝固及び線溶系経路の活性化が示唆された。
- バイタルサイン、身体所見又は心電図において、コンシズマブ投与との関連があると考えられる臨床的に問題となる変動は認められなかった。

結論：

- 血友病 A 患者において、コンシズマブ反復皮下投与後、コンシズマブの臨床開発の妨げとなる安全性上の懸念は確認されなかった。
- コンシズマブ曝露量が多い被験者において、凝固パラメータに顕著な変化が認められ、凝固及び線溶系経路の活性化が示唆された。
- コンシズマブの薬物動態は用量比例性から大きく逸脱した。これは、主に標的介在性の薬物動態（target-mediated drug disposition）を反映するものと解釈された。
- 血漿中遊離 TFPI 濃度と血漿中コンシズマブ濃度は逆相関しており、コンシズマブ投与による明らかな薬力学的作用が認められた。これは残存 TFPI 機能活性の低下からも裏付けられた。
- 本試験において抗薬物抗体（結合抗体又は中和抗体）は検出されなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回 世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕及び ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準〔E6 (R1) Step 4、1996 年 6 月 10 日〕に従って実施した。

2.7.6.4.2 有害事象に関する表

4159 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.4.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	0.25 mg/kg N(%) E	0.5 mg/kg N(%) E	0.8 mg/kg N(%) E	Placebo N(%) E	Total N(%) E
Number of subjects	6	6	6	6	24
Total time in trial (years)	1.26	1.25	1.26	1.26	5.03
Total number of exposure days	72	71	72	72	287
All adverse events	6(100.0) 19	5(83.3) 18	5(83.3) 10	3(50.0) 9	19(79.2) 56
傷害、中毒および処置合併症	2(33.3) 3	2(33.3) 4	2(33.3) 2	2(33.3) 2	8(33.3) 11
裂傷	-	1(16.7) 3	-	-	1(4.2) 3
靭帯捻挫	1(16.7) 1	-	-	1(16.7) 1	2(8.3) 2
誤用量投与	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
関節損傷	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
四肢損傷	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
過量投与	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
処置後血腫	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
外傷後疼痛	-	1(16.7) 1	-	-	1(4.2) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1(16.7) 2	1(16.7) 3	1(16.7) 1	1(16.7) 3	4(16.7) 9
注射部位紅斑	1(16.7) 1	1(16.7) 1	-	1(16.7) 1	3(12.5) 3
疲労	-	1(16.7) 1	1(16.7) 1	-	2(8.3) 2
注射部位疼痛	-	-	-	1(16.7) 2	1(4.2) 2
炎症	-	1(16.7) 1	-	-	1(4.2) 1
発熱	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
感染症および寄生虫症	3(50.0) 4	2(33.3) 3	1(16.7) 1	1(16.7) 1	7(29.2) 9
鼻咽頭炎	3(50.0) 4	-	-	1(16.7) 1	4(16.7) 5
上気道感染	-	2(33.3) 2	-	-	2(8.3) 2
慢性扁桃炎	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
歯膿瘍	-	1(16.7) 1	-	-	1(4.2) 1
胃腸障害	1(16.7) 2	1(16.7) 2	1(16.7) 1	1(16.7) 1	4(16.7) 6
腹痛	-	1(16.7) 2	-	-	1(4.2) 2

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events

Summary of treatment emergent adverse events, by system organ class and MedDra preferred term - safety analysis set
Continued...

	0.25 mg/kg N(%) E	0.5 mg/kg N(%) E	0.8 mg/kg N(%) E	Placebo N(%) E	Total N(%) E
便秘	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
下痢	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
鼓腸	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
歯痛	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
神経系障害	1(16.7) 1	2(33.3) 4	1(16.7) 1	-	4(16.7) 6
頭痛	1(16.7) 1	2(33.3) 4	1(16.7) 1	-	4(16.7) 6
筋骨格系および結合組織障害	2(33.3) 3	1(16.7) 1	1(16.7) 1	-	4(16.7) 5
筋肉痛	1(16.7) 1	1(16.7) 1	-	-	2(8.3) 2
関節痛	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
関節腫脹	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
滑膜炎	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
皮膚および皮下組織障害	1(16.7) 2	-	1(16.7) 1	1(16.7) 1	3(12.5) 4
斑状丘疹状皮疹	1(16.7) 2	-	-	-	1(4.2) 2
湿疹	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
皮下出血	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
血管障害	1(16.7) 1	-	-	1(16.7) 1	2(8.3) 2
出血	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
高血圧	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
血液およびリンパ系障害	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
貧血	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
臨床検査	-	1(16.7) 1	-	-	1(4.2) 1
拡張期血圧上昇	-	1(16.7) 1	-	-	1(4.2) 1
腎および尿路障害	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
尿路結石	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events

Summary of treatment emergent adverse events, by system organ class and MedDra preferred term - safety analysis set

Continued...

	0.25 mg/kg N(%) E	0.5 mg/kg N(%) E	0.8 mg/kg N(%) E	Placebo N(%) E	Total N(%) E
咳嗽	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events

2.7.6.4.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	0.25 mg/kg N(%) E	0.5 mg/kg N(%) E	0.8 mg/kg N(%) E	Placebo N(%) E	Total N(%) E
Number of subjects	6	6	6	6	24
Total time in trial (years)	1.26	1.25	1.26	1.26	5.03
Total number of exposure days	72	71	72	72	287
All adverse events with possible or probable relation to trial product	3(50.0) 3	2(33.3) 4	1(16.7) 1	2(33.3) 5	8(33.3) 13
一般・全身障害および投与部位の状態	1(16.7) 1	1(16.7) 1	1(16.7) 1	1(16.7) 3	4(16.7) 6
注射部位紅斑	1(16.7) 1	1(16.7) 1	-	1(16.7) 1	3(12.5) 3
注射部位疼痛	-	-	-	1(16.7) 2	1(4.2) 2
疲労	-	-	1(16.7) 1	-	1(4.2) 1
神経系障害	-	1(16.7) 3	-	-	1(4.2) 3
頭痛	-	1(16.7) 3	-	-	1(4.2) 3
皮膚および皮下組織障害	1(16.7) 1	-	-	1(16.7) 1	2(8.3) 2
皮下出血	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
斑状丘疹状皮疹	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
胃腸障害	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
鼓腸	-	-	-	1(16.7) 1	1(4.2) 1
筋骨格系および結合組織障害	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1
筋肉痛	1(16.7) 1	-	-	-	1(4.2) 1

All adverse events in this table are treatment emergent.
N: Number of patients with adverse event, %: Percentage of patients with adverse event, E: Number of adverse events

2.7.6.5 NN7415-4255（主要パート）

2.7.6.5.1 臨床試験概要

治験依頼者 Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 コンシズマブ	
Trial ID NN7415-4255	
clinicaltrials.gov identifier：NCT03196297 UTN：U1111-1179-3872	IND number：111691 EudraCT number：2016-000614-29 Japanese registration number：JapicCTI-173682
治験の標題： explorer™ 5：インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する多施設共同試験	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 26 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命された： [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 11 ヵ国、26 施設で実施された。各国における無作為割り付け実施施設数は以下の通り： フランス 3 施設、ドイツ 2 施設、イタリア 1 施設、日本 3 施設、スペイン 3 施設、スウェーデン 2 施設、タイ 1 施設、トルコ 3 施設、英国 4 施設、ウクライナ 1 施設及び米国 3 施設。	
公表文献（引用文献）： 本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 8 月 16 日 終了日（Primary completion date）：2018 年 6 月 22 日 本試験は下記の cut-off date 時点で実施中であった。	**開発のフェーズ**： 第 2 相
DATA CUT-OFF DATES： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 6 月 22 日以前の予定された最終来院までのデータを反映している。主要パートに対するデータベースロックは、2018 年 8 月 9 日であり、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象に関する情報を含む ARGUS 安全性データベースの cut-off date も 2018 年 8 月 9 日であった。	
報告書作成日： 2019 年 3 月 14 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 先天性血友病 A は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の欠乏又は欠損による出血傾向の増加を特徴とする遺伝性の出血性疾患である。 コンシズマブは皮下投与が可能なヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体である。コンシズマブの作用機序は、天然の凝固抑制因子である組織因子経路インヒビター（TFPI）の活性を抑制するというコンセプトに基づいている。コンシズマブは、その作用機序と投与経路（皮下注射）により治療の負担を軽減することを目指しており、これにより、アドヒアランスが向上し、予防治療を受ける患者が増加し、最終的にはインヒビターの発生リスクもなく予後の改善につながると考えられる。 本試験は、コンシズマブ第 2 相開発プログラムの一部として実施され、その目的はインヒビター（FVIII に対する同種抗体）を保有しない重症型血友病 A 患者におけるコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性を検討することであった。主要パートの解析は、コンシズマブが出血エピソードを予防する可能性があるという臨床的 proof of concept（CPoC）を実証し、その後のコンシズマブの検証的試験の指針となるデータを得ることを目的としている。	

すべての被験者に対して、試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、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。

副次的目的：

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。
- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの安全性を評価する。
- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験は、インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブ 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）の 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした介入、国際共同、多施設共同、1 群、非盲検試験であった。選択した投与法はこれまでに実施された explorer™ 試験の関連する薬物動態及び TFPI データならびに薬物動態／薬力学的作用モデリングに基づいて設定された。出血時治療を行っている患者及び予防治療を行っている患者を本試験の対象とした。

試験期間は 2 週間のスクリーニング期間、その後の 76～126 週間の投与期間及び 8 週間の追跡調査期間で構成された。76～126 週間の投与期間は、主要パート（すべての被験者において 24 週以上投与されるまでの期間）及び延長パート（最長 102 週間）で構成された。ここに提示する結果は本試験の主要パートで得られたものである。最終被験者の 24 週間の投与完了時又はその前に予定された最終来院までに得られているすべてのデータを主要パートの解析に用いた。

用量漸増の基準：過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合には、次の段階の用量レベルに増量することができることとした。

本臨床試験概要では、すべての被験者が 24 週間以上投与された主要パートにおける結果を提示する。被験者は本試験の主要パート終了後に延長パートに移行した。延長パートではコンシズマブの最長 102 週間の投与に関して追加の安全性データも得られる予定である。

来院 1 から試験終了来院までに発現した破綻出血エピソードは、治験責任医師の判断で被験者自身が自宅で FVIII により治療した。

計画及び解析された被験者数：

本試験では、血友病 A 患者 39 例がスクリーニングを受け、36 例が組み入れられ、コンシズマブの投与を受けた（3 例が選択基準に適合しないか、又は除外基準に抵触した）。36 例のうち、主要パートにおいて 4 例が中止・脱落となった。

	Total
Number of subjects screened	39
Number of screening failures, N	3
Failed inclusion/exclusion criteria	3
Number of subjects exposed, N (%)	36 (100)
Number of subjects discontinuing treatment, N (%)	4 (11.1)
Adverse event	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Technical problems	0 (0.0)
Other	4 (11.1)
Number of subjects withdrawn, N (%)	4 (11.1)
Withdrawal by subject	4 (11.1)
Discontinued at the discretion of the investigator	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Completed treatment in main, N (%)	32 (88.9)
Full analysis set	36 (100)
Safety analysis set	36 (100)

N: number of subjects, %: percentage of subjects.
Subjects discontinuing treatment are also withdrawn.

診断及び主要な組み入れ基準：

試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、同意を取得した。試験に関連する手順とは、試験の一部として実施されるあらゆる手順をいい、試験に適しているか否かを判断するための手順を含む。

主な選択基準：

- 同意取得の時点で、医療記録又はスクリーニング時の結果に基づいて重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）と診断されている 18 歳以上の男性
- FVIII 補充療法による出血時治療を実施している患者においては、スクリーニング前 24 週間に 6 回以上（又は 52 週間に 12 回以上）の出血エピソードの治療とその記録がある患者

主な除外基準：

- 血友病 A 以外の先天性又は後天性凝固障害を有する。
- 試験手順開始前 1 ヵ月以内に大手術を受けたか、治験中に予定している。
- 血栓塞栓症の既往を有するか、現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する。
- スクリーニング時に重大な感染症又は全身治療が必要な全身性炎症状態を有する。
- スクリーニング時に肝機能障害（ALT が基準値上限の 3 倍を超える）及び／又は腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2以下である）を有する。
- スクリーニング時の血小板数が 100×10^9/L 以下及び／又はフィブリノゲン値が基準値下限未満。
- FVIII に対するインヒビター（中和抗体）発生の既往があるかスクリーニング時に FVIII に対するインヒビター（中和抗体）が認められる。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

コンシズマブ 100 mg/mL は、0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。最初の 2 週間のコンシズマブ 0.15 mg/kg の投与期間は導入期間とみなした。来院 2 の治験薬の初回投与時には、被験者は非出血状態であることとし、治験薬の初回投与前 48 時間以内は止血剤（FVIII など）による予防治療又は出血エピソードの治療を受けていないこととした。ノボペン 4 ペン型注入器はノボ ノルディスク社から提供され、コンシズマブの皮下投与に使用した。

治験薬	含量	ロット番号	有効期限
コンシズマブ B	100 mg/mL	GLDG004	2019 年 4 月 6 日

投与期間：

予定投与期間：本試験の主要パートでは 24 週間以上とした。Cut-off date（2018 年 6 月 22 日）以前の予定された最終来院時までに収集したすべてのデータを含めた。したがって、主要パートの期間は被験者によって異なる。

非治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

試験期間中の破綻出血エピソードは治験責任医師の判断でツロクトコグ アルファ／ノボエイト（rFVIII）（ノボ ノルディスク社から提供）又は他の非修飾型 FVIII 製剤（ノボ ノルディスク社から提供されない）により治療した。用量レベルは治験責任医師が選択したが、1 回の用量は 50 IU/kg を超えないようにした。被験者は自身で治療を行えることとしたが、その場合治験実施施設に連絡することとした。ツロクトコグ アルファ（rFVIII）は静脈内投与した。

非治験薬	含量	ロット番号	有効期限
ノボ エイト	2000 IU/バイアル	GR40206	2019 年 11 月 5 日
ツロクトコグ アルファ	2000 IU/バイアル	FR40452	2019 年 5 月 29 日
塩化ナトリウム	4 mL	F5UJF24	2018 年 12 月 23 日
塩化ナトリウム	4 mL	G5U8236	2019 年 6 月 5 日

評価基準：有効性

以下の有効性エンドポイント、薬物動態エンドポイント、薬力学的作用エンドポイントを本試験の主要パートで評価した。延長パートのエンドポイントとそのデータは含まれない。

プライマリーエンドポイント：

- 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

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 治療開始から 24 週以上の期間における自然出血エピソードの発現回数

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 24 週時の最終投与前のコンシズマブ濃度

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 血漿中遊離 TFPI 濃度
  - 24 週時の最終投与前の値
- トロンビン生成
  - 24 週時の最終投与前におけるピークトロンビン生成量（nM）
  - 24 週時の最終投与前における内因性総トロンビン生成量（nM*min）
  - 24 週時の最終投与前における速度指数（nM/min）

評価基準：安全性

以下の安全性エンドポイントを本試験の主要パートで評価した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 治療開始から 24 週以上の期間における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 治療開始から 24 週以上の期間における抗コンシズマブ抗体の発現頻度
- 治療開始から 24 週の期間におけるフィブリノゲンのベースラインからの変化量
- 治療開始から 24 週の期間における D-ダイマーのベースラインからの変化量
- 治療開始から 24 週の期間におけるプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）のベースラインからの変化量

統計手法：

被験者数

被験者数は、対象となる患者数が少ないことを考慮し、また、年換算の出血率の 95%信頼区間が許容できる程度に狭くなるよう設定した。主要 CPoC の基準に対し、出血エピソードについて、被験者数 30 例で十分な推測が行えると判断した。

解析対象集団

投与を受けたすべての被験者を最大の解析対象集団（有効性エンドポイントに用いた）及び安全性解析対象集団（安全性エンドポイントに用いた）に含めた。したがって、解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

統計解析

- 収集したデータの統計解析は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者の出血エピソードの予防においてコンシズマブが有効であるという CPoC の確立を目的としている。2 つの基準を階層的手順で評価した。主要 CPoC（CPoC1）の基準は、各被験者が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設定した。したがって、この評価では、解析時点における最終の用量レベルで投与を受けていた期間の観察結果のみを解析の対象とした。副次的 CPoC（CPoC2）の基準は、用量漸増法で投与される場合のコンシズマブの効果を評価することを目的として設定した。当該解析には投与期間全体のすべての出血エピソードを含めた。
- これらの比較は負の二項分布回帰モデルを用いて行った。CPoC1 基準のオフセット項は、各被験者の解析時点における最終の用量レベルでの曝露時間の対数とした（0.15 mg/kg の投与を受けた被験者では 2 週間の導入期間を除く）。CPoC2 基準のオフセット項は、主要パートにおける個々の曝露時間の対数とした。それぞれの基準について、年換算の出血率の推定値の 95%信頼区間が 12 を下回る場合に効果が示されたと結論付けた。1 年あたり 12 回という出血回数は、保守的に、出血時治療中の出血率の 50%減少を反映させた値である。
- 出血エピソードの発現回数に関する各エンドポイントは、治療された出血エピソードに基づいて評価した。同一事象において出血部位が複数ある場合（例：事故による）、又は同一時点で出血部位が複数ある場合は、1 件の出血エピソードとして集計した。
- 再出血は含めなかった。再出血は、前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以内に同一の解剖学的部位（又はその一部）に発現した出血エピソード（腫脹、疼痛などの出血部位の状態の悪化）と定義した。前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以上経過してから同一部位に生じた場合は、その出血を新規の出血エピソードと定義した。
- 安全性に関する臨床検査値及び安全性に関する他の観察結果をはじめとする安全性エンドポイントは、有害事象が発現した時点及び安全性の評価時点で被験者に実際に投与されていた用量レベル別に提示した。

被験者背景：

ベースラインの平均年齢 36.9 歳、平均体重 77.0 kg、平均 BMI 24.9 kg/m^2 の男性 36 例にコンシズマブを投与した。スクリーニング時に最も多くみられた併発疾患は基礎疾患である血友病によるものであった（関節障害、出血性関節症、滑膜切除など）。

31 例がスクリーニング前 12 ヵ月間のいずれかの時点で予防治療を受けていた。一部の被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に複数の治療を受けていた。

有効性の結果：

- 最終の用量レベルでの年換算の出血率の推定値は 7.0 回／年（95%信頼区間：4.6; 10.7）であった。年換算の出血率の中央値は 4.5 回／年であった。主要 CPoC の基準を満たした。
- 試験開始からの年換算の出血率の推定値は 13.9 回／年（95%信頼区間：9.5; 20.3）であった。年換算の出血率の中央値は 9.5 回／年であった。副次的 CPoC の基準を満たさなかった。
- 血漿中コンシズマブ濃度は同じ用量を投与した被験者間で大きな変動がみられた。
- コンシズマブ濃度の増加に伴い、遊離 TFPI 濃度は低下した。内因性総トロンビン生成量は基準範囲内であった。
- ベースラインから 24 週までに 36-Item Short Form Health Survey（SF-36v2）の「体の痛み」のドメイン及び投薬治療の満足度に関する質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）の「有効性」及び「利便性」のドメインで改善がみられた。

安全性の結果：

- 29 例に 130 件の有害事象が報告され、データベースの cut-off date から主要パートのデータベースロックまでの間に 2 例で 2 件の重篤な有害事象が報告された。
  - 投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。
  - 死亡又は血栓塞栓性事象は報告されなかった。
  - 14 例（38.9%）に 25 件の注射部位反応が報告された。
- 試験期間中、FVIII による破綻出血エピソードの治療における安全性の問題は認められなかった。
- すべての用量のコンシズマブで D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められ、コンシズマブの凝固促進作用が示された。
- その他の臨床検査値又はバイタルサインに関しては安全性の問題は認められなかった。
- 3 例に抗コンシズマブ抗体が発現したが、明らかな影響は認められなかった。

結論：

インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する第 2 相多施設共同試験の結論は以下の通りである。

- 最終の用量レベルでの年換算の出血率の推定値は 7.0 回／年（95%信頼区間：4.6; 10.7）であった。年換算の出血率の中央値は 4.5 回／年であった。主要 CPoC の基準を満たした。
- 試験開始からの年換算の出血率の推定値は 13.9 回／年（95%信頼区間：9.5; 20.3）であった。年換算の出血率の中央値は 9.5 回／年であった。副次的 CPoC の基準を満たさなかった。
- 3 例に抗コンシズマブ抗体が発現したが、明らかな影響は認められなかった。
- コンシズマブは 3 用量とも安全で忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年〕及び必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.5.2 有害事象に関する表

4255 試験（主要パート）の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.5.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	36	15	8	36
Exposure time (yrs)	13.3	3.0	0.9	17.2
All adverse events	26 (72.2) 105 [7.9]	7 (46.7) 16 [5.4]	3 (37.5) 9 [10.1]	29 (80.6) 130 [7.6]
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (41.7) 29 [2.2]	2 (13.3) 2 [0.7]		17 (47.2) 31 [1.8]
胸痛	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
悪寒	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
空腹	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
インフルエンザ様疾患	2 (5.6) 2 [0.2]			2 (5.6) 2 [0.1]
注射部位内出血	5 (13.9) 8 [0.6]			5 (13.9) 8 [0.5]
注射部位紅斑	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位血腫	4 (11.1) 5 [0.4]			4 (11.1) 5 [0.3]
注射部位出血	3 (8.3) 6 [0.5]			3 (8.3) 6 [0.4]
注射部位硬結		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位そう痒感	2 (5.6) 2 [0.2]			2 (5.6) 2 [0.1]
注射部位腫脹	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
粘膜障害	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
発熱		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
感染症および寄生虫症	16 (44.4) 21 [1.6]	1 (6.7) 2 [0.7]	1 (12.5) 1 [1.1]	17 (47.2) 24 [1.4]
結膜炎			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
真菌感染	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events by dose level and system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
ウイルス性胃腸炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
消化管感染	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
インフルエンザ	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
肺感染	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
上咽頭炎	9 (25.0) 11 [0.8]	1 (6.7) 1 [0.3]		9 (25.0) 12 [0.7]
外耳炎		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
歯周炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
咽頭炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
上気道感染	2 (5.6) 2 [0.2]			2 (5.6) 2 [0.1]
ウイルス性上気道感染	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
臨床検査	3 (8.3) 11 [0.8]	2 (13.3) 4 [1.4]	2 (25.0) 6 [6.7]	7 (19.4) 21 [1.2]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
フィブリンDダイマー増加	3 (8.3) 4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	2 (25.0) 2 [2.2]	7 (19.4) 8 [0.5]
血小板数減少			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
プロトロンビン量増加	3 (8.3) 4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	1 (12.5) 2 [2.2]	6 (16.7) 8 [0.5]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6) 3 [0.2]			2 (5.6) 3 [0.2]
筋骨格系および結合組織障害	9 (25.0) 14 [1.1]	2 (13.3) 2 [0.7]	2 (25.0) 2 [2.2]	13 (36.1) 18 [1.1]
関節痛	1 (2.8) 1 [0.1]		1 (12.5) 1 [1.1]	2 (5.6) 2 [0.1]
関節障害		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
背部痛	4 (11.1) 4 [0.3]			4 (11.1) 4 [0.2]
単径部痛	1 (2.8) 2 [0.2]		1 (12.5) 1 [1.1]	2 (5.6) 3 [0.2]
出血性関節症	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The ‘total’ column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events by dose level and system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
血友病性関節症		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
筋骨格系胸痛	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
筋骨格硬直	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
筋肉痛	1 (2.8) 2 [0.2]			1 (2.8) 2 [0.1]
頚部痛	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
滑膜炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
神経系障害	8 (22.2) 10 [0.8]	2 (13.3) 2 [0.7]		9 (25.0) 12 [0.7]
頚腕症候群	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
頭痛	7 (19.4) 7 [0.5]	1 (6.7) 1 [0.3]		7 (19.4) 8 [0.5]
感覚鈍麻	1 (2.8) 2 [0.2]			1 (2.8) 2 [0.1]
失神寸前の状態		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
胃腸障害	4 (11.1) 6 [0.5]			4 (11.1) 6 [0.4]
呼気臭	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
胃食道逆流性疾患	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
血栓性痔核	1 (2.8) 3 [0.2]			1 (2.8) 3 [0.2]
悪心	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
傷害、中毒および処置合併症	4 (11.1) 4 [0.3]	1 (6.7) 2 [0.7]		5 (13.9) 6 [0.4]
挫傷	1 (2.8) 1 [0.1]	1 (6.7) 1 [0.3]		2 (5.6) 2 [0.1]
靱帯捻挫		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
筋損傷	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
処置後不快感	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
外傷後頚部症候群	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events by dose level and system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3) 4 [0.3]			3 (8.3) 4 [0.2]
斑状出血	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
貨幣状湿疹	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
紅斑	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
間擦疹	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
免疫系障害	1 (2.8) 3 [0.2]			1 (2.8) 3 [0.2]
過敏症	1 (2.8) 3 [0.2]			1 (2.8) 3 [0.2]
眼障害	1 (2.8) 2 [0.2]			1 (2.8) 2 [0.1]
結膜充血	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
上強膜炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
血管障害	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
高血圧	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
代謝および栄養障害		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
糖尿病		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
口腔咽頭痛		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.5.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	36	15	8	36
Exposure time (yrs)	13.3	3.0	0.9	17.2
All adverse events	15 (41.7) 37 [2.8]	4 (26.7) 6 [2.0]	2 (25.0) 7 [7.8]	19 (52.8) 50 [2.9]
臨床検査	3 (8.3) 11 [0.8]	2 (13.3) 4 [1.4]	2 (25.0) 6 [6.7]	7 (19.4) 21 [1.2]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
フィブリンDダイマー増加	3 (8.3) 4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	2 (25.0) 2 [2.2]	7 (19.4) 8 [0.5]
血小板数減少			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
プロトロンビン量増加	3 (8.3) 4 [0.3]	2 (13.3) 2 [0.7]	1 (12.5) 2 [2.2]	6 (16.7) 8 [0.5]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6) 3 [0.2]			2 (5.6) 3 [0.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (25.0) 15 [1.1]	1 (6.7) 1 [0.3]		10 (27.8) 16 [0.9]
インフルエンザ様疾患	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位内出血	4 (11.1) 7 [0.5]			4 (11.1) 7 [0.4]
注射部位紅斑	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位血腫	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位出血	3 (8.3) 3 [0.2]			3 (8.3) 3 [0.2]
注射部位硬結		1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 1 [0.1]
注射部位そう痒感	2 (5.6) 2 [0.2]			2 (5.6) 2 [0.1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6) 3 [0.2]		1 (12.5) 1 [1.1]	3 (8.3) 4 [0.2]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events with possible or probable relation to trial product by dose level, system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
単径部痛			1 (12.5) 1 [1.1]	1 (2.8) 1 [0.1]
出血性関節症	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
筋肉痛	1 (2.8) 2 [0.2]			1 (2.8) 2 [0.1]
免疫系障害	1 (2.8) 3 [0.2]			1 (2.8) 3 [0.2]
過敏症	1 (2.8) 3 [0.2]			1 (2.8) 3 [0.2]
眼障害	1 (2.8) 2 [0.2]			1 (2.8) 2 [0.1]
結膜充血	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
上強膜炎	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
神経系障害	1 (2.8) 1 [0.1]	1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 2 [0.1]
頭痛	1 (2.8) 1 [0.1]	1 (6.7) 1 [0.3]		1 (2.8) 2 [0.1]
胃腸障害	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
悪心	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]
挫傷	1 (2.8) 1 [0.1]			1 (2.8) 1 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.6 NN7415-4255（延長パート）

2.7.6.6.1 臨床試験概要

治験依頼者 Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製品名 Not applicable	
有効成分名 コンシズマブ	
Trial ID NN7415-4255	
clinicaltrials.gov identifier：NCT03196297 Paediatric status：Not applicable	UTN：U1111-1179-3872 IND number：111691 EudraCT number：2016-000614-29 Japanese registration number：JapicCTI-173682
治験の標題： explorer™ 5：インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する多施設共同試験	
治験実施施設： 本試験は 11 ヵ国、26 施設で実施された。各国における無作為割り付け実施施設数は以下の通り： フランス 3 施設、ドイツ 2 施設、イタリア 1 施設、日本 3 施設、スペイン 3 施設、スウェーデン 2 施設、タイ 1 施設、トルコ 3 施設、英国 4 施設、ウクライナ 1 施設及び米国 3 施設。	
公表文献（引用文献）： 本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 8 月 16 日 終了日（Primary completion date）：2018 年 6 月 22 日 試験終了：2020 年 6 月 3 日 中間解析：未実施	**開発のフェーズ**： 第 2 相
DATA CUT-OFF DATES： 本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 9 月 23 日時点で、臨床データベースに登録されているデータに基づいている。 主要パートの治験総括報告書の data cut-off date：2018 年 6 月 22 日	
報告書作成日： 2021 年 1 月 8 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 先天性血友病 A は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の欠乏又は欠損による出血傾向の増加を特徴とする遺伝性の出血性疾患である。 コンシズマブは皮下投与が可能なヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体である。コンシズマブの作用機序は、天然の凝固抑制因子である組織因子経路インヒビター（TFPI）の活性を抑制するというコンセプトに基づいている。コンシズマブは、その作用機序と投与経路（皮下注射）により治療の負担を軽減することを目指しており、これにより、アドヒアランスが向上し、予防治療を受ける患者が増加し、最終的にはインヒビターの発生リスクもなく予後の改善につながると考えられる。	

本試験は、コンシズマブ第 2 相開発プログラムの一部として実施され、その目的はインヒビター（FVIII に対する同種抗体）を保有しない重症型血友病 A 患者におけるコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性を検討することであった。本試験は主要パート（最長 24 週間）及び延長パート（最長 102 週間）で構成されていた。本試験の主要パートの目的は、コンシズマブの有効性及び安全性を評価し、コンシズマブの臨床的 proof of concept（CPoC）を確立すること、及び次に実施されるコンシズマブの検証的試験の意思決定において指針となる情報を提供することであった。本試験の延長パートの目的は、コンシズマブの長期有効性及び安全性を評価することであった。すべての被験者に対して、試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、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。

副次的目的：

- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。
- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの安全性を評価する。
- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験は、インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象として、コンシズマブ 0.15 mg/kg（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）の 1 日 1 回皮下投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした介入、国際共同、多施設共同、1 群、非盲検試験であった。出血時治療を行っている患者及び予防治療を行っている患者を本試験の対象とした。

試験期間は 2 週間のスクリーニング期間、その後の 76～126 週間の投与期間及び 8 週間の追跡調査期間で構成された。76～126 週間の投与期間は、主要パート（すべての被験者において 24 週以上投与されるまでの期間）及び延長パート（最長 102 週間）で構成された。本試験の主要パートの結果（プライマリーエンドポイントを含む）は NN7415-4255 治験総括報告書に示した。

用量漸増の基準：過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合には、次の段階の用量レベルに増量することができることとした。

来院 1 から試験終了来院までに発現した破綻出血エピソードは、治験責任医師の判断で被験者自身が自宅で FVIII により治療した。

被験者は本試験の主要パート終了後に延長パートに移行した。本治験総括報告書（延長パートの治験総括報告書）では、延長パートの範囲内に該当する結果（76 週以上の期間の補足的セカンダリーエンドポイント）を提示する。

治験実施計画書の第 3 版改訂版に従い、本試験に参加した患者は、NN7415-4255 試験に参加後それに続くコンシズマブの臨床試験の 1 つに参加するための適格性スクリーニングを受けることができたが、その場合は治験実施施設が NN7415-4255 試験の後続試験のいずれかに参加しているか、すでに参加している治験実施施設に患者が転院（可能な場合）しなければならなかった。これは患者が後続試験に登録した場合、元々の治験実施計画書の予定よりも延長パートが延び、来院 15.n が追加されることを意味する。コンシズマブの後続試験に登録しなかった患者又は延長パート中に試験を中止した患者に対しては、来院 17（試験終了来院）を来院 16 の 8 週間後（来院許容期間は-7 日）に実施することとした。

本試験の終了間際、COVID-19 のパンデミックとほぼ同時期に、現在進行中の主要試験である第 3 相試験 NN7415-4311 試験及び 4307 試験において 3 件の非致死性血栓塞栓性事象が発現したため、ノボ ノルディスク社はコンシズマブの投与を中断することとした。このため、2020 年 3 月 16 日にまだ本試験に参加していた患者 13 例にコンシズマブの使用を直ちに中止するよう求めたことから、最後の患者への最後の投与は 2020 年 3 月 18 日に行われた。本試験は再開せず、代わりに投与終了来院 16 とその 8 週間後の追跡調査である来院 17（試験終了来院）を実施することが決定された。COVID-19 のパンデミックにより移動／治験実施施設の利用が制限されたため、多くの患者で来院 16 が電話来院に変更され、8 週間後の追跡調査来院（来院 17）に遅れが生じた。来院 16 が電話来院に変更されたため、この来院で予定していた臨床検査項目の評価のための採血は実施されなかった。来院 16 のスケジュール変更、電話来院への変更及び臨床検査のための採血が行われなかったことは、すべて治験実施計画書の逸脱として記録された。

すべての患者がエンドポイントの評価期間である 76 週以上のコンシズマブ投与をすでに達していたため、コンシズマブの投与中断及び COVID-19 のパンデミックによる有効性及び PRO エンドポイントへの影響はなかった。また、コンシズマブの投与中断及び COVID-19 のパンデミックによる安全性の懸念も認められなかった。

計画及び解析された被験者数：

計 36 例（すべて男性）が本試験の主要パートでコンシズマブの投与を受けた。この 36 例のうち 4 例は主要パートの終了前に試験を中止しており、延長パートに移行しなかった。したがって、主要パートを完了した計 32 例が延長パートでコンシズマブの投与を受けた。最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団は本試験でコンシズマブを投与された全 36 例から構成された。

	Main	Extension	Total
Number of subjects screened			39
Number of screening failures, N			3
Failed inclusion/exclusion criteria			3
Number of subjects exposed, N (%)	36 (100.0)	32 (100.0)	36 (100.0)
Number of subjects discontinuing treatment, N (%)	4 (11.1)	2 (6.3)	6 (16.7)
Adverse event	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Lack of efficacy	0	2 (6.3)	2 (5.6)
Lost to follow-up	0	0	0
Technical problems	0	0	0
Other	4 (11.1)	0	4 (11.1)
Number of subjects withdrawn, N (%)	4 (11.1)	3 (9.4)	7 (19.4)
Withdrawal by subject	4 (11.1)	1 (3.1)	5 (13.9)
Discontinued at the discretion of the investigator	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	2 (6.3)	2 (5.6)
Completed treatment	32 (88.9)	30 (93.8)	30 (83.3)
Completed trial	32 (88.9)	29 (90.6)	29 (80.6)
Full analysis set	36 (100.0)	32 (100.0)	36 (100.0)
Safety analysis set	36 (100.0)	32 (100.0)	36 (100.0)

N: number of subjects, %: percentage of subjects.

nn7415/nn7415-4255-ext/ctr_20201116_er

24NOV2020:10:48:53 - t-adsl-sub-disp.sas/t-adsl-sub-disp.txt

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得の時点で、医療記録又はスクリーニング時の結果に基づいて重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）と診断されている 18 歳以上の男性
- FVIII 補充療法による出血時治療を実施している患者においては、スクリーニング前 24 週間に 6 回以上（又は 52 週間に 12 回以上）の出血エピソードの治療とその記録がある患者

主な除外基準：

- 治験薬又は関連する薬剤への過敏症を有する又はその疑いがある。
- 血友病 A 以外の先天性又は後天性凝固障害を有する。
- スクリーニング時にナイメゲン法で測定された FVIII に対するインヒビター（中和抗体）を有する（0.6 ベセスダ単位以上）。
- 治験責任医師の知見又は入手している医療記録に基づき FVIII に対するインヒビター発生の既往がある。
- 血栓塞栓症の既往を有する。現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する又は治験責任医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断される。

試験治療介入、用量及び投与方法、ロット番号：

コンシズマブ 100 mg/mL は、0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。最初の 2 週間のコンシズマブ 0.15 mg/kg の投与期間は導入期間とみなした。来院 2 の治験薬の初回投与時には、被験者は非出血状態であることとし、治験薬の初回投与前 48 時間以内は止血剤（FVIII など）による予防治療又は出血エピソードの治療を受けていないこととした。ノボペン 4 ペン型注入器はノボ ノルディスク社から提供され、コンシズマブの皮下投与に使用した。

試験期間中の破綻出血エピソードは治験責任医師の判断でツロクトコグ アルファ／ノボエイト（rFVIII）（ノボ ノルディスク社から提供）又は他の非修飾型 FVIII 製剤（ノボ ノルディスク社からは提供されない）により治療した。用量レベルは治験責任医師が選択したが、1 回の用量は 50 IU/kg を超えないようにした。被験者は自身で治療を行えることとしたが、その場合治験実施施設に連絡することとした。ツロクトコグ アルファ（rFVIII）は静脈内投与した。

試験治療介入	含量	ロット番号	有効期限
コンシズマブ B	100 mg/mL	GLDG004	2019 年 4 月 6 日
		GLDG014	2019 年 11 月 28 日
		HLDG023	2020 年 10 月 10 日
ツロクトコグ アルファ	2000 IU/バイアル	FR40452	2019 年 5 月 29 日
		GR40206	2019 年 11 月 5 日
		HR40932	2021 年 01 月 2 日
塩化ナトリウム	4 mL	H5UE595	2020 年 8 月 11 日
		G5UDJ01	2021 年 01 月 2 日

投与期間：

本試験の主要パートは 24 週間以上としており、コンシズマブによる予防治療中の年換算の出血率に関する情報を得るためにはこの期間が必要と判断された。延長パートは最長 102 週間であった。この延長パートでは有効性すなわち年換算の出血率に関する追加情報のほか、76～126 週間のコンシズマブ治療に関して追加の安全性データを得ることを目的とした。

評価基準

プライマリーエンドポイント：

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とした。プライマリーエンドポイントは主要パートの治験総括報告書（NN7415-4255 治験総括報告書）に記載した。

セカンダリーエンドポイント：

24 週間以上の期間に関するセカンダリーエンドポイントも、本試験の主要パートに記載した（NN7415-4255 治験総括報告書）。本治験総括報告書（延長パートの治験総括報告書）の範囲内にあるエンドポイントは以下の通りである。

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 治療開始から 76 週以上の期間における出血エピソードの発現回数
- 治療開始から 76 週以上の期間における自然出血エピソードの発現回数

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント
- 治療開始から 76 週以上の期間における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 治療開始から 76 週以上の期間における抗コンシズマブ抗体の発現頻度
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるフィブリノゲンのベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における D-ダイマーのベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるプロトロンビン時間のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における活性化部分トロンボプラスチン時間のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上経過後のアンチトロンビンのベースラインからの変化量

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 76 週以上経過後の最終投与前のコンシズマブ濃度

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 血漿中遊離 TFPI 濃度
  - 76 週以上経過後の最終投与前の値
- トロンビン生成
  - 76 週以上経過後の最終投与前におけるピークトロンビン生成量（nM）
  - 76 週以上経過後の最終投与前における内因性総トロンビン生成量（nM*min）
  - 76 週以上経過後の最終投与前における速度指数（nM/min）

統計手法：

被験者数
- 被験数の算出については主要パートの治験総括報告書（NN7415-4255 治験総括報告書）に記載した。被験者数は、対象となる患者数が少ないことを考慮し、また、年換算の出血率の 95%信頼区間が許容できる程度に狭くなるよう設定した。主要 CPoC の基準に対し、出血エピソードについて、被験者数 30 例で十分な推測が行えると判断した。

解析対象集団
- 投与を受けたすべての患者を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAS）に含めた。

統計解析
- 収集したデータの統計解析は、インヒビターを保有しない血友病 A 患者の出血エピソードの予防においてコンシズマブが有効であるという CPoC の確立を目的とした。この解析については、主要パートの治験総括報告書（NN7415-4255 治験総括報告書）に記載した。
- コンシズマブによる予防治療を開始して 76 週以上の期間に発現した出血エピソードの回数は、曝露時間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析し、これにより最終投与時のレジメン及び用量漸増期間全体における年換算の出血率の推定値と信頼区間を算出した。
- 出血エピソードの発現回数に関する各エンドポイントは、治療された出血エピソードに基づいて評価した。同一事象において出血部位が複数ある場合（例：事故による）、又は同一時点で出血部位が複数ある場合は、1 件の出血エピソードとして集計した。
- 再出血は含めなかった。再出血は、前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以内に同一の解剖学的部位（又はその一部）に発現した出血エピソード（腫脹、疼痛などの出血部位の状態の悪化）と定義した。
- 前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以上経過してから同一部位に生じた場合は、その出血を新規の出血エピソードと定義した。
- 残りのエンドポイントは記述統計量のみを用いて示した。
- 安全性エンドポイントは、有害事象が発現した時点又は安全性評価の時点で患者に投与されていた実際の用量レベル別に提示した。

被験者背景：

ベースラインの平均年齢 36.9 歳、平均体重 77.0 kg、平均 BMI 24.9 kg/m^2 の男性 36 例にコンシズマブを投与した。

31 例がスクリーニング前 12 ヵ月間のいずれかの時点で予防治療を受けていた。一部の被験者はスクリーニング前 12 ヵ月間に複数の治療を受けていた。

有効性の結果：

主要パート及び延長パート（76 週以上）後の有効性、薬物動態及び薬力学的作用に関するパラメータの結果は主要パート（24 週以上の期間）の結果と一致していた。

76 週間以上にわたるコンシズマブの投与後、

- 最終到達用量における年換算の出血率の推定値は 6.4 回／年（95%信頼区間：4.1; 9.9）であった。全試験期間の年換算の出血率の推定値は 9.9 回／年（95%信頼区間：6.6; 14.7）であった。
- 最終到達用量における自然出血の年換算の出血率の推定値は 2.1 回／年（95%信頼区間：1.3; 3.3）であった。全試験期間の自然出血の年換算の出血率の推定値は 4.9 回／年（95%信頼区間：3.2; 7.5）であった。
- 血漿中コンシズマブ濃度は同じ用量を投与した被験者間で変動がみられた。
- コンシズマブ濃度の増加に伴い、遊離 TFPI 値は低下した。最終投与前の内因性総トロンビン生成量の平均値は基準範囲内であった。
- 血友病治療経験評価（Hemophilia Treatment Experience Measure; Hemo-TEM）総スコアの平均値に関して、ベースラインから 24 週後の主要パート終了までの変化量は-12.8 であった。76 週以降の来院 16（最終観測値）でも同様の改善が認められ、患者の治療経験がベースラインより改善していることが示された。
- 36-Item Short Form Health Survey（SF-36v2）の身体的側面のサマリースコアにおいて、ベースラインから 76 週以降の来院 16（最終観測値）までに改善が認められた。

安全性の結果：

76 週間以上にわたるコンシズマブの投与後、

- 有害事象が計 33 例で 298 件報告された。
  - 有害事象の多くは軽度かつ治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - 重篤な有害事象が計 6 例で 6 件報告された。このうち重篤な有害事象として報告された 1 件の異型肺炎は、コンシズマブとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - 死亡及び血栓塞栓性事象の報告はなかった。
  - 投与の中止又は試験の中止に至った有害事象はなかった。
  - 注射部位反応が 15 例で 30 件報告された。
- 9 例に一過性かつ低力価の抗コンシズマブ抗体が認められた。
  - 1 例では、1 つの来院で *in vitro* 中和抗体検査が陽性となったが、その後の来院では陰性であった。
- すべての用量のコンシズマブで D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められ、コンシズマブの凝固促進作用が示された。
- その他の臨床検査及びバイタルサインのパラメータに関して、安全性の問題は確認されなかった。

結論：

インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する第 2 相多施設共同試験の結論は以下の通りである。

- 長期有効性の結果は主要パートの結果と一致していた。
  - コンシズマブ群における最終到達用量投与時の年換算出血率の推定値は 6.4 回／年（95%信頼区間：4.1; 9.9）であった。
  - コンシズマブ群における試験期間中の年換算出血率の推定値は 9.9 回／年（95%信頼区間：6.6; 14.7）であった。
- インヒビターを保有しない重症型血友病 A 患者に対するコンシズマブの投与は、安全で忍容性は良好であった。
- 9 例で抗コンシズマブ抗体が発現したが、明らかな影響は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年〕及び必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.6.2　有害事象に関する表

4255 試験（延長パート）の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.6.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	36	21	11	36
Exposure time including follow-up(yrs)	42.8	15.3	13.9	71.9
All adverse events	28 (77.8) 201 [4.7]	14 (66.7) 53 [3.5]	9 (81.8) 44 [3.2]	33 (91.7) 298 [4.1]
感染症および寄生虫症	21 (58.3) 44 [1.0]	4 (19.0) 10 [0.7]	4 (36.4) 5 [0.4]	24 (66.7) 59 [0.8]
異型肺炎	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
結膜炎	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
真菌感染	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
皮膚真菌感染	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
ノロウイルス性胃腸炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
ウイルス性胃腸炎	1 (2.8) 1 [0.0]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]
消化管感染	3 (8.3) 3 [0.1]	0	0	3 (8.3) 3 [0.0]
歯肉炎	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
インフルエンザ	3 (8.3) 3 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	4 (11.1) 4 [0.1]
喉頭炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
上咽頭炎	11 (30.6) 19 [0.4]	2 (9.5) 3 [0.2]	0	12 (33.3) 22 [0.3]
外耳炎	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
歯周炎	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
咽頭炎	2 (5.6) 2 [0.1]	0	1 (9.1) 1 [0.1]	3 (8.3) 3 [0.0]
肺炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
膿皮症	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
気道感染	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
鼻炎	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
歯膿瘍	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
上気道感染	3 (8.3) 4 [0.1]	2 (9.5) 2 [0.1]	1 (9.1) 1 [0.1]	5 (13.9) 7 [0.1]
尿路感染	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
ウイルス性上気道感染	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (44.4) 35 [0.8]	5 (23.8) 5 [0.3]	2 (18.2) 2 [0.1]	19 (52.8) 42 [0.6]
胸痛	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
悪寒	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
運動耐性低下	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
肉芽腫	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
空腹	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
インフルエンザ様疾患	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
注射部位内出血	6 (16.7) 10 [0.2]	0	0	6 (16.7) 10 [0.1]
注射部位紅斑	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
注射部位血腫	5 (13.9) 7 [0.2]	0	0	5 (13.9) 7 [0.1]
注射部位出血	3 (8.3) 6 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (9.1) 1 [0.1]	4 (11.1) 8 [0.1]
注射部位硬結	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
注射部位そう痒感	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
注射部位腫脹	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
粘膜障害	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
発熱	0	3 (14.3) 3 [0.2]	1 (9.1) 1 [0.1]	3 (8.3) 4 [0.1]
臨床検査	6 (16.7) 18 [0.4]	6 (28.6) 11 [0.7]	3 (27.3) 13 [0.9]	13 (36.1) 42 [0.6]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (4.8) 2 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
好塩基球数増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血中ビリルビン増加	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
フィブリンＤダイマー増加	4 (11.1) 5 [0.1]	3 (14.3) 3 [0.2]	3 (27.3) 4 [0.3]	9 (25.0) 12 [0.2]
肝酵素上昇	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血小板数減少	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
プロトロンビン量増加	3 (8.3) 4 [0.1]	2 (9.5) 2 [0.1]	3 (27.3) 6 [0.4]	7 (19.4) 12 [0.2]
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6) 5 [0.1]	0	0	2 (5.6) 5 [0.1]
ビタミンＤ減少	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋骨格系および結合組織障害	12 (33.3) 29 [0.7]	5 (23.8) 8 [0.5]	2 (18.2) 4 [0.3]	16 (44.4) 41 [0.6]
関節痛	1 (2.8) 1 [0.0]	2 (9.5) 2 [0.1]	2 (18.2) 3 [0.2]	4 (11.1) 6 [0.1]
関節障害	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
背部痛	4 (11.1) 5 [0.1]	2 (9.5) 2 [0.1]	0	5 (13.9) 7 [0.1]
肢径部痛	1 (2.8) 2 [0.1]	0	1 (9.1) 1 [0.1]	2 (5.6) 3 [0.0]
出血性関節症	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血友病性関節症	1 (2.8) 2 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	2 (5.6) 3 [0.0]
筋痙縮	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋緊張	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋骨格系胸痛	2 (5.6) 3 [0.1]	0	0	2 (5.6) 3 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
筋骨格痛	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋骨格硬直	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋肉痛	1 (2.8) 2 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 3 [0.0]
頚部痛	2 (5.6) 9 [0.2]	0	0	2 (5.6) 9 [0.1]
滑膜炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
傷害、中毒および処置合併症	7 (19.4) 11 [0.3]	5 (23.8) 6 [0.4]	1 (9.1) 9 [0.7]	12 (33.3) 26 [0.4]
挫傷	1 (2.8) 2 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (9.1) 8 [0.6]	2 (5.6) 11 [0.2]
転倒	0	2 (9.5) 2 [0.1]	0	2 (5.6) 2 [0.0]
靭帯捻挫	0	2 (9.5) 2 [0.1]	1 (9.1) 1 [0.1]	2 (5.6) 3 [0.0]
四肢損傷	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
筋損傷	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋断裂	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
処置後不快感	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
外傷後頚部症候群	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
橈骨骨折	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
皮膚損傷	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
歯牙破折	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
胃腸障害	7 (19.4) 15 [0.4]	2 (9.5) 5 [0.3]	3 (27.3) 4 [0.3]	12 (33.3) 24 [0.3]
腹痛	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
下腹部痛	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
痔瘻	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
呼気臭	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
慢性胃炎	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
齲歯	1 (2.8) 1 [0.0]	1 (4.8) 4 [0.3]	1 (9.1) 1 [0.1]	3 (8.3) 6 [0.1]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
下痢	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
胃ポリープ	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
胃腸出血	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
胃食道逆流性疾患	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血栓性痔核	1 (2.8) 3 [0.1]	0	0	1 (2.8) 3 [0.0]
口唇変色	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
マロリー・ワイス症候群	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
悪心	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
歯痛	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
嘔吐	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
神経系障害	9 (25.0) 13 [0.3]	3 (14.3) 4 [0.3]	0	10 (27.8) 17 [0.2]
頚腕症候群	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
頭痛	8 (22.2) 10 [0.2]	2 (9.5) 2 [0.1]	0	8 (22.2) 12 [0.2]
感覚鈍麻	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
失神寸前の状態	0	1 (4.8) 2 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (13.9) 8 [0.2]	1 (4.8) 1 [0.1]	2 (18.2) 5 [0.4]	7 (19.4) 14 [0.2]
カタル	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
咳嗽	2 (5.6) 2 [0.1]	0	2 (18.2) 2 [0.1]	4 (11.1) 4 [0.1]
喀血	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
鼻閉	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
口腔咽頭痛	1 (2.8) 1 [0.0]	1 (4.8) 1 [0.1]	1 (9.1) 3 [0.2]	2 (5.6) 5 [0.1]
咽頭出血	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
鼻漏	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
皮膚および皮下組織障害	8 (22.2) 11 [0.3]	1 (4.8) 2 [0.1]	1 (9.1) 1 [0.1]	9 (25.0) 14 [0.2]
血管浮腫	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
水疱	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
斑状出血	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
貨幣状湿疹	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
紅斑	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
過角化	1 (2.8) 1 [0.0]	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 2 [0.0]
間擦疹	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
陰茎潰瘍形成	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
そう痒症	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
発疹	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
皮膚剥脱	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
蕁麻疹	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
眼障害	2 (5.6) 4 [0.1]	0	0	2 (5.6) 4 [0.1]
結膜充血	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
上強膜炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
瞼裂斑	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
網膜剥離	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
免疫系障害	1 (2.8) 3 [0.1]	0	0	1 (2.8) 3 [0.0]
過敏症	1 (2.8) 3 [0.1]	0	0	1 (2.8) 3 [0.0]
代謝および栄養障害	2 (5.6) 2 [0.1]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	3 (8.3) 3 [0.0]
糖尿病	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
２型糖尿病	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The ‘total’ column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
腎および尿路障害	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
結晶尿	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血尿	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血管障害	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
血腫	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
高血圧	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
血小板減少症	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
心臓障害	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
動悸	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
製品の問題	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
医療機器物理的性状の問題	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
精神障害	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
不安	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
外科および内科処置	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
歯修復	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.6.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	36	21	11	36
Exposure time including follow-up(yrs)	42.8	15.3	13.9	71.9
All adverse events	15 (41.7) 48 [1.1]	7 (33.3) 12 [0.8]	4 (36.4) 16 [1.2]	21 (58.3) 76 [1.1]
臨床検査	5 (13.9) 16 [0.4]	5 (23.8) 10 [0.7]	3 (27.3) 12 [0.9]	11 (30.6) 38 [0.5]
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (4.8) 2 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
好塩基球数増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血中ビリルビン増加	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
フィブリンDダイマー増加	4 (11.1) 5 [0.1]	3 (14.3) 3 [0.2]	3 (27.3) 4 [0.3]	9 (25.0) 12 [0.2]
血小板数減少	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
プロトロンビン量増加	3 (8.3) 4 [0.1]	2 (9.5) 2 [0.1]	3 (27.3) 6 [0.4]	7 (19.4) 12 [0.2]
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2 (5.6) 5 [0.1]	0	0	2 (5.6) 5 [0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (27.8) 19 [0.4]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	11 (30.6) 20 [0.3]
インフルエンザ様疾患	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events with possible or probable relation to trial product - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
注射部位内出血	5 (13.9) 9 [0.2]	0	0	5 (13.9) 9 [0.1]
注射部位紅斑	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
注射部位血腫	2 (5.6) 3 [0.1]	0	0	2 (5.6) 3 [0.0]
注射部位出血	3 (8.3) 3 [0.1]	0	0	3 (8.3) 3 [0.0]
注射部位硬結	0	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 1 [0.0]
注射部位そう痒感	2 (5.6) 2 [0.1]	0	0	2 (5.6) 2 [0.0]
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.6) 3 [0.1]	0	1 (9.1) 1 [0.1]	3 (8.3) 4 [0.1]
単径部痛	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
出血性関節症	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
筋肉痛	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
免疫系障害	1 (2.8) 3 [0.1]	0	0	1 (2.8) 3 [0.0]
過敏症	1 (2.8) 3 [0.1]	0	0	1 (2.8) 3 [0.0]
眼障害	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
結膜充血	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
上強膜炎	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
胃腸障害	1 (2.8) 1 [0.0]	0	1 (9.1) 1 [0.1]	2 (5.6) 2 [0.0]
口唇変色	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
悪心	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]
挫傷	1 (2.8) 2 [0.1]	0	0	1 (2.8) 2 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events with possible or probable relation to trial product - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
神経系障害	1 (2.8) 1 [0.0]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]
頭痛	1 (2.8) 1 [0.0]	1 (4.8) 1 [0.1]	0	1 (2.8) 2 [0.0]
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
血小板減少症	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
感染症および寄生虫症	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
異型肺炎	0	0	1 (9.1) 1 [0.1]	1 (2.8) 1 [0.0]
血管障害	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]
血腫	1 (2.8) 1 [0.0]	0	0	1 (2.8) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.7 NN7415-4310（主要パート）

2.7.6.7.1 臨床試験概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験依頼者
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark</td></tr>
<tr><td colspan="2">有効成分名
コンシズマブ</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trial ID
NN7415-4310</td></tr>
<tr><td>clinicaltrials.gov identifier：
NCT03196284
Paediatric status：
Not applicable</td><td>UTN：U1111-1179-2925
IND number：111691
EudraCT number：2016-000510-30
Japanese registration number：JapicCTI-173681</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
explorer™ 4：インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する多施設、無作為割り付け、非盲検、対照試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名：
治験実施施設（全 17 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命された：
[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施施設：
本試験は 12 ヵ国、17 施設で実施された。各国における無作為割り付け実施施設数は以下の通り：オーストリア 1 施設、クロアチア 1 施設、デンマーク 1 施設、イタリア 2 施設、スペイン 2 施設、スウェーデン 1 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、マレーシア 2 施設、ウクライナ 1 施設、日本 2 施設及び米国 2 施設。</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献（引用文献）：
本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。</td></tr>
<tr><td>治験期間：
開始日：2017 年 8 月 10 日
終了日（Primary completion date）：2018 年 9 月 19 日
本試験は下記の cut-off date 時点で実施中であった。</td><td>開発のフェーズ：
第 2 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">DATA CUT-OFF DATES：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 9 月 19 日以前の予定された最終来院までのデータを反映している。主要パートに対するデータベースロックは 2018 年 11 月 7 日であり、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象に関する情報を含む ARGUS 安全性データベースの cut-off date も 2018 年 11 月 7 日であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">報告書作成日：
2019 年 3 月 14 日</td></tr>
<tr><td colspan="2">本試験の科学的背景及び根拠：
先天性血友病 A 及び B は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）（血友病 A）又は第 IX 因子（FIX）（血友病 B）の欠乏又は欠損による出血傾向の増加を特徴とする遺伝性の出血性疾患である。
コンシズマブは皮下投与が可能なヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体である。コンシズマブの作用機序は、天然の凝固抑制因子である組織因子経路インヒビター（TFPI）の活性を抑制するというコンセプトに基づいている。コンシズマブは、その作用機序と投与経路（皮下注射）により治療の負担を軽減することを目指しており、これにより、アドヒアランスが向上し、予防治療を受ける患者が増加し、最終的には予後の改善につながると考えられる。
本試験はコンシズマブ第 2 相開発プログラムの一部として実施され、その目的はインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性を検討することであった。
主要パートの解析は、コンシズマブが出血エピソードを予防する可能性があるという臨床的 proof of concept（CPoC）を実証し、その後のコンシズマブの検証的試験の指針となるデータを得ることを目的としている。</td></tr>
</table>

すべての被験者に対して、試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- 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。

副次的目的：

- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの安全性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブ曝露下での遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）投与の安全性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした介入、国際共同、多施設、無作為割り付け、非盲検、対照試験であった。出血時治療を行っている患者を本試験の対象とした。選択した投与法は、これまでに実施されたコンシズマブの臨床試験の関連する薬物動態及び遊離 TFPI のデータならびに薬物動態／薬力学的作用モデリングに基づいて設定された。被験者をコンシズマブによる予防治療群又はエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。

試験期間は 2 週間のスクリーニング期間、その後の 76～118 週間の投与期間及び 8 週間の追跡調査期間で構成された。76～118 週間の投与期間は、主要パート（エプタコグ アルファ群では 24 週間、コンシズマブ群では 24 週間以上）及び延長パート（最長 94 週間）で構成された。本試験の主要パートは、コンシズマブ群の最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。したがって、コンシズマブ群では被験者によって主要パートの期間が異なる。エプタコグ アルファ群では、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。コンシズマブ群では、主要パート終了時又はその前に予定された最終来院までに得られているすべてのデータを解析に用いた。エプタコグ アルファ群については、24 週間のエプタコグ アルファによる出血時治療のデータのみを主要パートに含めた。

用量漸増の基準：過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあった場合には、次の段階の用量レベルに増量することができることとした。

来院 2（コンシズマブの初回投与）から試験終了来院までに発現した破綻出血エピソードは、エプタコグ アルファ（rFVIIa）により治療することとし、ノボ ノルディスク社が費用を負担し、供給した。

初回投与時は負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与し、以降は 0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。

コンシズマブ群では来院 3 に 24 時間の薬物動態評価を実施した（最初にエプタコグ アルファ群に無作為割り付けされた被験者では来院 9.1 に実施）。これはコンシズマブの投与を受けた被験者におけるエプタコグ アルファの安全性を評価し、エプタコグ アルファの自宅での投与を可能にするためであった。

計画及び解析された被験者数：

本試験では男性血友病患者 28 例がスクリーニングを受け、26 例が無作為割り付けされ投与を受けた（2 例が選択基準に適合しなかった又は除外基準に抵触した）。主要パートにおいて 1 例が中止・脱落となった。

	Concizumab	Eptacog alfa	Total
Number of subjects screened			28
Number of screening failures, N			2
Failed inclusion/exclusion criteria			2
Withdrawn before randomisation			0
Number of subjects randomised, N (%)	17 (100)	9 (100)	26 (100)
Number of subjects exposed, N (%)	17 (100)	9 (100)	26 (100)
Number of subjects discontinuing treatment, N (%)	0	1 (11.1)	1 (3.8)
Adverse event	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Technical problems	0	0	0
Other	0	1 (11.1)	1 (3.8)
Number of subjects withdrawn, N (%)	0	1 (11.1)	1 (3.8)
Withdrawal by subject	0	1 (11.1)	1 (3.8)
Discontinued at the discretion of the investigator	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Completed treatment in main, N (%)	17 (100)	8 (88.9)	25 (96.2)
Full analysis set	17 (100)	9 (100)	26 (100)
Safety analysis set	17 (100)	9 (100)	26 (100)

N: number of subjects, %: percentage of subjects.
Subjects discontinuing treatment are also withdrawn.

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

- 試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、同意が得られている。試験に関連する手順とは、試験の一部として実施されるあらゆる手順をいい、試験に適しているか否かを判断するための手順を含む。
- 同意取得の時点で血友病 A 又は B と診断され、インヒビターを保有している 18 歳以上の男性。
- 出血時治療を実施中で、スクリーニング前 24 週間に 6 回以上（又は 52 週間に 12 回以上）の出血エピソードが認められた患者。
- FVIII 又は FIX に対する高力価インヒビター発生の既往の記録がある患者。

主な除外基準：

- 血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する。
- 試験手順開始前 1 ヵ月以内に大手術を受けたか、試験中に予定している。
- 血栓塞栓症の既往を有するか、現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する。
- スクリーニング時に重大な感染症又は全身治療が必要な全身性炎症状態を有する。
- スクリーニング時に肝機能障害（ALT が基準値上限の 3 倍を超える）及び／又は腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2以下である）を有する。
- スクリーニング時の血小板数が 100×10^9/L 以下及び／又はフィブリノゲン値が基準値下限未満。
- 免疫寛容誘導療法あるいは FVIII 又は FIX による予防治療を実施中であるか、実施予定である。
- スクリーニング時のアンチトロンビン濃度が基準範囲未満。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
コンシズマブ 100 mg/mL は、0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。来院 3 に非出血状態でエプタコグ アルファ（rFVIIa）を投与する際、コンシズマブ濃度が確実に定常状態となるようにするため、来院 2 の初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与した。対照群の被験者には、治験責任医師の判断に基づく投与方法により破綻出血エピソードの治療のためのエプタコグ アルファ（rFVIIa）の静脈内投与による出血時治療を行った。被験者は本試験の主要パート終了後に延長パートに移行し、コンシズマブの 1 日 1 回皮下投与による予防治療に切り替えた。

治験薬	含量	ロット番号	有効期限
コンシズマブ B	100 mg/mL	GLDG004	2019 年 4 月 6 日
エプタコグ アルファ	5 mg	FR40214	2019 年 4 月 30 日

投与期間：
コンシズマブによる予防治療中の年換算の出血率に関する情報を得るためには 24 週間以上が必要と判断されたことから、本試験のコンシズマブ群における主要パートは 24 週間以上とした。延長パートは最長 94 週間で、有効性すなわち年換算の出血率に関する追加情報が得られるとともに、コンシズマブの 76～118 週間の治療に関して追加の安全性データも得られる予定である。

非治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
試験期間中の破綻出血エピソードは担当医師の判断でエプタコグ アルファ（rFVIIa）により治療した。

非治験薬	用量	ロット番号	有効期限
エプタコグ アルファ	5 mg	FR40214	2019 年 4 月 30 日
ヒスチジン	5 mL	G5U9473	2019 年 10 月 31 日

評価基準：有効性
以下の有効性エンドポイント、薬物動態エンドポイント、薬力学的作用エンドポイントを本試験の主要パートで評価した。延長パートのエンドポイントとそのデータは記載していない。

プライマリーエンドポイント：
- 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

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 治療開始から 24 週以上の期間における自然出血エピソードの発現回数

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 24 週時の最終投与前のコンシズマブ濃度

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 血漿中遊離 TFPI 濃度
  - 24 週時の最終投与前の値
- トロンビン生成
  - 24 週時の最終投与前におけるピークトロンビン生成量（nM）
  - 24 週時の最終投与前における内因性総トロンビン生成量（nM*min）
  - 24 週時の最終投与前における速度指数（nM/min）

評価基準：安全性
以下の安全性エンドポイントを本試験の主要パートで評価した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：
- 治療開始から 24 週以上の期間における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- rFVIIa 投与後 24 時間以内における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 治療開始から 24 週以上の期間における抗コンシズマブ抗体の発現頻度
- 治療開始から 24 週の期間におけるフィブリノゲンのベースラインからの変化量
- 治療開始から 24 週の期間における D-ダイマーのベースラインからの変化量
- 治療開始から 24 週の期間におけるプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）のベースラインからの変化量

統計手法：

被験者数

- 被験者数は、対象となる患者数が少ないことを考慮し、また、年換算の出血率の 95%信頼区間が許容できる程度に狭くなるよう設定した。コンシズマブ群を 16 例、対照群を 8 例とすることで、主要 CPoC の基準に対し、出血エピソードについて十分な推測が行えると判断した。

解析対象集団

- 無作為割り付けされたすべての被験者を最大の解析対象集団（有効性エンドポイントに用いた）及び安全性解析対象集団（安全性エンドポイントに用いた）に含めた。したがって、解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

統計解析

- 収集したデータの統計解析は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の出血エピソードの予防においてコンシズマブが有効であるという CPoC の確立を目的としている。2 つの基準を階層的な手順で評価した。主要 CPoC（CPoC1）の基準は、各被験者が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設定した。したがって、この評価では、解析時点における最終の用量レベルで投与を受けていた期間の観察結果のみを解析の対象とした。2 週間の導入期間の観察結果は対象としなかった。副次的 CPoC（CPoC2）の基準は、用量漸増法で投与される場合のコンシズマブの効果を評価することを目的として設定した。当該解析には投与期間全体のすべての出血エピソードを含めた。
- これらの比較は、主要パートにおける曝露時間の対数をオフセット項、治療法（コンシズマブ vs 出血時治療）を因子とする負の二項分布回帰モデルを用いて行った。CPoC1 基準のオフセット項は、各被験者の解析時点における最終の用量レベルでの曝露時間の対数とした（0.15 mg/kg の投与を受けた被験者では 2 週間の導入期間を除く）。CPoC2 基準のオフセット項は、主要パートにおける個々の曝露時間の対数とした。それぞれの基準について、治療間の比の 95%信頼区間が 1 を下回る場合に効果が示されたと結論付けた。
- 出血エピソードの発現回数に関する各エンドポイントは、治療された出血エピソードに基づいて評価した。同一事象において出血部位が複数ある場合（例：事故による）、又は同一時点で出血部位が複数ある場合は、1 件の出血エピソードとして集計した。
- 再出血は含めなかった。再出血は、前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以内に同一の解剖学的部位（又はその一部）に発現した出血エピソード（腫脹、疼痛などの出血部位の状態の悪化）と定義した。
- 前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以上経過してから同一部位に生じた場合は、その出血を新規の出血エピソードと定義した。
- その他のデータは記述統計量を用いて提示した。
- 安全性エンドポイントは、有害事象が発現した時点で被験者に投与されていた実際の用量レベル別に提示した。

被験者背景：

本試験では、ベースラインの平均年齢 36.5 歳、平均体重 71.2 kg、平均 BMI 24.2 kg/m^2 の男性 26 例を無作為に割り付けた。このうち 17 例がコンシズマブ群、9 例がエプタコグ アルファ群に割り付けられた。全例が出血時治療を受けており、うち 4 例には 4 ヵ月にわたる予防治療歴もあった。

有効性の結果：

- コンシズマブ群の最終の用量レベルでの年換算の出血率の推定値は 4.5 回／年（95%信頼区間：3.2; 6.4）であった。コンシズマブによる予防治療とエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療との年換算の出血率の比は 0.22（95% CI：0.13; 0.36）であった。主要 CPoC の基準を満たした。
- 試験期間中のコンシズマブ群の年換算の出血率の推定値は 5.4 回／年（95%信頼区間：3.8; 7.6）であった。コンシズマブによる予防治療とエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療との年換算の出血率の比は 0.26（95%信頼区間：0.15; 0.44）であった。副次的 CPoC の基準を満たした。
- 血漿中コンシズマブ濃度は、同じ用量を投与した被験者間で大きな変動がみられた。
- コンシズマブ濃度の増加に伴い、遊離 TFPI 濃度は低下した。コンシズマブ群のトロンビン生成パラメータの平均値は基準範囲内であった。
- コンシズマブ群の被験者では、ベースラインから 24 週までに 36-Item Short Form Health Survey（SF-36v2）スコア、特に身体的側面に関連するドメインで改善がみられた。

安全性の結果：

- コンシズマブ群の 17 例中 13 例で 43 件の有害事象が報告され、出血時治療群の 9 例中 7 例で 18 件の有害事象が報告された。
  - データベースの cut-off 前に 4 例で 5 件の重篤な有害事象が報告され、データベースの cut-off date から主要パートのデータベースロックまでの間に 1 例で 2 件の重篤な有害事象が報告された。
  - 死亡又は血栓塞栓性事象は報告されなかった。
  - 投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。
  - コンシズマブ群の 4 例（23.5%）で 12 件の注射部位反応が報告された。
- 3 例に抗コンシズマブ結合抗体が発生したが、明らかな影響は認められなかった。
- すべての用量のコンシズマブで D-ダイマー及び F1+2 の増加が認められ、コンシズマブの凝固促進作用が示された。
- その他の臨床検査値又はバイタルサインに関しては安全性の問題は認められなかった。
- 薬物動態評価来院時、コンシズマブ投与群の被験者に対するエプタコグ アルファ（rFVIIa）の投与後 24 時間以内に有害事象は認められなかった。さらに、試験期間中、rFVIIa による破綻出血エピソードの治療における安全性の問題は認められなかった。

結論：

- コンシズマブ群の最終の用量レベルでの年換算の出血率の推定値は 4.5 回／年（95%信頼区間：3.2; 6.4）であった。コンシズマブによる予防治療とエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療との年換算の出血率の比は 0.22（95%信頼区間：0.13; 0.36）であった。主要 CPoC の基準を満たした。
- 試験期間中のコンシズマブ群の年換算の出血率の推定値は 5.4 回／年（95%信頼区間：3.8; 7.6）であった。コンシズマブによる予防治療とエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療との年換算の出血率の比は 0.26（95%信頼区間：0.15; 0.44）であった。副次的 CPoC の基準を満たした。
- 薬物動態評価来院時、コンシズマブ投与群の被験者に対するエプタコグ アルファ（rFVIIa）の投与後 24 時間以内に有害事象は認められなかった。さらに、試験期間中、rFVIIa による破綻出血エピソードの治療における安全性の問題は認められなかった。
- 3 例に抗コンシズマブ結合抗体が発生したが、明らかな影響は認められなかった。
- インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者において、コンシズマブの 6 ヵ月を超える投与の忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年〕及び必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.7.2　　有害事象に関する表

4310 試験（主要パート）の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.7.2.1 すべての有害事象（投与量別）- 安全性解析対象集団

	Actual dose level Concizumab			Total	
	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Concizumab N (%) E [R]	Eptacog alfa N (%) E [R]
Number of subjects	17	2	0	17	9
Exposure time (yrs)	10.7	1.0		11.7	3.9
All adverse events	13 (76.5) 39 [3.7]	2 (100.0) 4 [4.1]		13 (76.5) 43 [3.7]	7 (77.8) 18 [4.7]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (23.5) 12 [1.1]			4 (23.5) 12 [1.0]	
注射部位血腫	3 (17.6) 6 [0.6]			3 (17.6) 6 [0.5]	
注射部位出血	1 (5.9) 5 [0.5]			1 (5.9) 5 [0.4]	
注射部位紅斑	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
感染症および寄生虫症	6 (35.3) 9 [0.8]	2 (100.0) 2 [2.0]		7 (41.2) 11 [0.9]	5 (55.6) 7 [1.8]
麦粒腫					1 (11.1) 2 [0.5]
上咽頭炎	3 (17.6) 3 [0.3]			3 (17.6) 3 [0.3]	
蜂巣炎					1 (11.1) 1 [0.3]
咽頭炎	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (50.0) 1 [1.0]		1 (5.9) 2 [0.2]	
胃腸炎					1 (11.1) 1 [0.3]
上気道感染	1 (5.9) 2 [0.2]			1 (5.9) 2 [0.2]	1 (11.1) 1 [0.3]
ウイルス性胃腸炎		1 (50.0) 1 [1.0]		1 (5.9) 1 [0.1]	
インフルエンザ					1 (11.1) 1 [0.3]
気道感染	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	1 (11.1) 1 [0.3]
副鼻腔炎	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
皮膚感染	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab or time after randomisation to eptacog alfa.

Adverse events by dose level and system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	Actual dose level Concizumab		Total	
	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	Concizumab	Eptacog alfa
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]
胃腸障害	3 (17.6) 3 [0.3]	1 (50.0) 2 [2.0]	3 (17.6) 5 [0.4]	1 (11.1) 3 [0.8]
腹痛		1 (50.0) 1 [1.0]	1 (5.9) 1 [0.1]	
便秘				1 (11.1) 1 [0.3]
下痢	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	1 (11.1) 1 [0.3]
鼓腸				1 (11.1) 1 [0.3]
痔核	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
歯痛	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
嘔吐		1 (50.0) 1 [1.0]	1 (5.9) 1 [0.1]	
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6) 4 [0.4]		3 (17.6) 4 [0.3]	1 (11.1) 2 [0.5]
関節痛	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
滑膜炎				1 (11.1) 2 [0.5]
尺骨部痛	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
血友病性関節症	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
骨粗鬆症	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.8) 2 [0.2]		2 (11.8) 2 [0.2]	2 (22.2) 3 [0.8]
挫傷				2 (22.2) 3 [0.8]
過量投与	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
外傷後疼痛	1 (5.9) 1 [0.1]		1 (5.9) 1 [0.1]	
臨床検査	2 (11.8) 3 [0.3]		2 (11.8) 3 [0.3]	
プロトロンビン量増加	2 (11.8) 2 [0.2]		2 (11.8) 2 [0.2]	

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab or time after randomisation to eptacog alfa.

Adverse events by dose level and system organ class and preferred term - summary - safety analysis set

	Actual dose level Concizumab	Total	
	0.15 mg/kg	Concizumab	Eptacog alfa
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]
フィブリンDダイマー増加	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
神経系障害	3 (17.6) 3 [0.3]	3 (17.6) 3 [0.3]	1 (11.1) 1 [0.3]
頭痛	2 (11.8) 2 [0.2]	2 (11.8) 2 [0.2]	
尺骨神経麻痺			1 (11.1) 1 [0.3]
手根管症候群	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
代謝および栄養障害	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
ビタミンD欠乏	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
皮膚潰瘍	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
外科および内科処置	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
中心静脈カテーテル除去	1 (5.9) 1 [0.1]	1 (5.9) 1 [0.1]	
血液およびリンパ系障害			1 (11.1) 1 [0.3]
貧血			1 (11.1) 1 [0.3]
心臓障害			1 (11.1) 1 [0.3]
うっ血性心筋症			1 (11.1) 1 [0.3]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab or time after randomisation to eptacog alfa.

2.7.6.7.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（投与量別）- 安全性解析対象集団

	Actual dose level Concizumab			Total	
	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Concizumab N (%) E [R]	Eptacog alfa N (%) E [R]
Number of subjects	17	2	0	17	9
Exposure time (yrs)	10.7	1.0		11.7	3.9
All adverse events	4 (23.5) 5 [0.5]			4 (23.5) 5 [0.4]	
臨床検査	2 (11.8) 3 [0.3]			2 (11.8) 3 [0.3]	
プロトロンビン量増加	2 (11.8) 2 [0.2]			2 (11.8) 2 [0.2]	
フィブリンDダイマー増加	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
注射部位紅斑	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
神経系障害	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	
頭痛	1 (5.9) 1 [0.1]			1 (5.9) 1 [0.1]	

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Dose level at time of adverse event is presented. Subjects are presented with actual dose level at time of event. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA version 21.0 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab or time after randomisation to eptacog alfa.

2.7.6.8 NN7415-4310（延長パート）

2.7.6.8.1 臨床試験概要

治験依頼者 Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名 コンシズマブ	
Trial ID NN7415-4310	
clinicaltrials.gov identifier： NCT03196284 Paediatric status： Not applicable	UTN：U1111-1179-2925 IND number：111691 EudraCT number：2016-000510-30 Japanese registration number：JapicCTI-173681
治験の標題： explorer™ 4：インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性を検討する多施設、無作為割り付け、非盲検、比較試験	
治験責任医師名： 治験実施施設（全 17 施設）ごとに 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命された： [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 12 ヵ国、17 施設で実施された。各国における無作為割り付け実施施設数は以下の通り：オーストリア 1 施設、クロアチア 1 施設、デンマーク 1 施設、イタリア 2 施設、スペイン 2 施設、スウェーデン 1 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設、マレーシア 2 施設、ウクライナ 1 施設、日本 2 施設及び米国 2 施設。	
公表文献（引用文献）： 本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。	
治験期間： 開始日：2017 年 8 月 10 日 終了日（Primary completion date）：2018 年 9 月 19 日 全体での終了日：2020 年 1 月 31 日	**開発のフェーズ**： 第 2 相
DATA CUT-OFF DATES： 2020 年 8 月 19 日 主要パートの治験総括報告書の cut-off date：2018 年 9 月 19 日	
報告書作成日： 2020 年 9 月 24 日	
本試験の科学的背景及び根拠： 先天性血友病 A 及び B は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）（血友病 A）又は第 IX 因子（FIX）（血友病 B）の欠乏又は欠損による出血傾向の増加を特徴とする遺伝性の出血性疾患である。 コンシズマブは皮下投与が可能なヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体である。コンシズマブの作用機序は、天然の凝固抑制因子である組織因子経路インヒビター（TFPI）の活性を抑制するというコンセプトに基づいている。コンシズマブは、その作用機序と投与経路（皮下注射）により治療の負担を軽減することを目指しており、これにより、アドヒアランスが向上し、予防治療を受ける患者が増加し、最終的には予後の改善につながると考えられる。 本試験は、コンシズマブ第 2 相開発プログラムの一部として実施され、その目的はインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたコンシズマブの予防治療の有効性及び安全性を検討することであった。 本試験の主な実施理由は、コンシズマブの有効性及び安全性を評価し、コンシズマブの臨床的 proof of concept（CPoC）を実証し、コンシズマブの検証的第 3 相試験をデザインする上で参考となる十分な情報を得ることであった。本試験は主要パート（最長 24 週間）及び延長パート（最長 94 週間）で構成されていた。本試験の延長パートの目的は、コンシズマブの長期有効性及び安全性を評価することであった。	

すべての被験者に対して、試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的：

主要目的：

- 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。

副次的目的：

- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの長期有効性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの安全性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブ曝露下での遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）投与の安全性を評価する。
- インヒビターを保有する血友病患者を対象として、コンシズマブの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象として、コンシズマブの有効性及び安全性を評価することを目的とした介入、国際共同、多施設、無作為割り付け、非盲検、比較試験であった。出血時治療を行っている患者を本試験の対象とした。

試験期間は 2 週間のスクリーニング期間、その後の 76～118 週間の投与期間及び 8 週間の追跡調査期間で構成された。76～118 週間の投与期間は、主要パート（エプタコグ アルファ群では 24 週間、コンシズマブ群では 24 週間以上）及び延長パート（最長 94 週間）で構成された。

主要パートにおいて、被験者をコンシズマブによる予防治療群又はエプタコグ アルファ（rFVIIa）による出血時治療群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。初回投与時は負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与し、以降は 0.15 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg および 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。本試験の主要パートは、コンシズマブ群の最終の被験者が少なくとも 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。エプタコグ アルファ群では、主要パートはすべての被験者が 24 週間の投与を完了した時点で終了とした。したがって、エプタコグ アルファ群の主要パートは 24 週間であるのに対し、コンシズマブ群の主要パートは 24 週間以上となる。本試験の主要パートの結果（プライマリーエンドポイントを含む）は NN7415-4310 治験総括報告書に示した。

本試験の主要パート終了後、エプタコグ アルファによる出血時治療群に割り付けられた被験者は、コンシズマブ 0.15 mg/kg（用量漸増の可能性あり）の 1 日 1 回皮下投与による予防治療に切り替えた。本治験総括報告書（延長パートの治験総括報告書）では、延長パートの範囲内に該当する結果（76 週以上の期間の補足的セカンダリーエンドポイント）を提示する。このため、本治験総括報告書はコンシズマブの長期安全性及び有効性（エプタコグ アルファとの比較ではない）に焦点をあてている。

治験実施計画書の第 3 版改訂版に従い、本試験に参加した患者は、NN7415-4310 試験に参加後それに続くコンシズマブの臨床試験の 1 つに参加するための適格性スクリーニングを受けることができたが、その場合は治験実施施設が NN7415-4310 試験の後続試験のいずれかに参加しているか、すでに参加している治験実施施設に患者が転院（可能な場合）しなければならなかった。これは患者が後続試験に登録した場合、元々の治験実施計画書の予定よりも延長パートが延び、来院 15.n が追加されることを意味する。コンシズマブの後続試験に登録しなかった患者又は延長パート中に試験を中止した患者に対しては、来院 17（試験終了来院）を来院 16 の 8 週間後（来院許容期間は-7 日）に実施することとした。

計画及び解析された被験者数：

本試験の主要パートでは計 26 例（コンシズマブ群 17 例及びエプタコグ アルファ群 9 例）を無作為割り付けし、治験薬を投与した。エプタコグ アルファに割り付けられた 1 例は主要パートの終了前に試験を中止したため、延長パートに移行しなかった。よって、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団は、主要パートを完了し、延長パートでコンシズマブを投与された合計 25 例の患者から構成された。

	Main		Main + extension
	Concizumab	Eptacog alfa	Concizumab
Number of subjects randomised	17	9	
Number of subjects exposed, N (%)	17 (100.0)	9 (100.0)	25 (100.0)
Number of subjects who completed treatment, N (%)	17 (100.0)	8 (88.9)	22 (88.0)
Number of subjects who completed the trial phase, N (%)	17 (100.0)	8 (88.9)	22 (88.0)
Number of subjects discontinuing treatment, N (%)	0	1 (11.1)	3 (12.0)
Adverse event	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	1 (4.0)
Lost to follow-up	0	0	0
Technical problems	0	0	0
Other	0	1 (11.1)	2 (8.0)
Number of subjects withdrawn, N (%)	0	1 (11.1)	3 (12.0)
Withdrawal by subject	0	1 (11.1)	1 (4.0)
Discontinued at the discretion of the investigator	0	0	1 (4.0)
Lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	1 (4.0)
Full analysis set, N (%)	17 (100.0)	9 (100.0)	25 (100.0)
Safety analysis set, N (%)	17 (100.0)	9 (100.0)	25 (100.0)

N: number of subjects, %: percentage of subjects.
Subjects discontinuing treatment are also withdrawn.
One subject randomised to Eptacog alfa discontinued before the end of main, as such this subject did not receive Concizumab and will not be included in further summaries.

nn7415/nn7415-4310-ext/ctr_20200820_er
24AUG2020:09:30:30 - t-adsl-sub-disp.sas/t-adsl-sub-disp.txt

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

- 試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、同意が得られている。試験に関連する手順とは、試験の一部として実施されるあらゆる手順をいい、試験に適しているか否かを判断するための手順を含む。
- 同意取得の時点で血友病 A 又は B と診断され、インヒビターを保有している 18 歳以上の男性。
- 現在、バイパス製剤の治療が必要と考えられる患者

主な除外基準：

- 治験薬又は関連する薬剤への過敏症を有する又はその疑いがある。
- 血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する。
- 免疫寛容誘導療法あるいは FVIII 又は FIX による予防治療を実施中であるか、実施予定である。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

コンシズマブ 100 mg/mL は、0.15 mg/kg の用量で 1 日 1 回皮下投与した（0.20 mg/kg 及び 0.25 mg/kg まで用量漸増の可能性あり）。来院 3 に非出血状態でエプタコグ アルファ（rFVIIa）を投与する際、コンシズマブ濃度が確実に定常状態となるようにするため、来院 2 の初回投与時に負荷投与としてコンシズマブ 0.5 mg/kg を投与した。用量漸増の基準：過去 12 週間のコンシズマブによる治療中に 3 回以上の自然出血エピソードがあり、治験責任医師がその患者にとって安全と判断した場合には、次の段階の用量レベルに増量する。

コンシズマブの投与を開始して 1 週間後（主要パートでは来院 3、延長パートでは来院 9.1）、コンシズマブを投与したすべての患者にエプタコグ アルファ 90 μg/kg を非出血状態で単回投与した。

治験薬	含量	ロット番号	有効期限
コンシズマブ B	100 mg/mL	GLDG004	2019年4月6日
コンシズマブ B	100 mg/mL	GLDG014	2019年11月28日
コンシズマブ B	100 mg/mL	HLDG023	2020年10月10日

投与期間：

コンシズマブによる予防治療中の年換算の出血率に関する情報を得るためには 24 週間以上が必要と判断されたことから、本試験のコンシズマブ群における主要パートは 24 週間以上とした。延長パートは最長 94 週間で、有効性すなわち年換算の出血率に関する追加情報が得られるとともに、コンシズマブの 76～118 週間の治療に関して追加の安全性データも得られる予定である。

非治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

試験期間中の破綻出血エピソードは担当医師の判断でエプタコグ アルファ（rFVIIa）により治療した。

注：延長パートにおいて、エプタコグ アルファ（rFVIIa）は治験薬及び非治験薬として用いられた。エプタコグ アルファ（rFVIIa）は来院 9.1 での単回投与では治験薬として、出血に対する治療では非治験薬として使用された。

非治験薬	用量	ロット番号	有効期限
eptacog alfa	5 mg	FR40214	2019年4月30日
eptacog alfa	5 mg	FR40432	2019年11月18日
eptacog alfa	5 mg	FR40455	2019年11月30日
eptacog alfa	5 mg	GR40082	2020年3月14日
eptacog alfa	5 mg	FR40030	2019年1月14日
eptacog alfa	5 mg	GR40231	2020年5月23日
Histidine	5 mL	G5U9473	2019年10月31日
Histidine	5 mL	G5UBM83	2020年6月21日
Histidine	5 mL	G5UHA92	2020年11月5日
Histidine	5 mL	F5U4101	2018年9月30日
Histidine	5 mL	F5U4102	2018年9月30日
eptacog alfa	5 mg	HR40816	2021年4月12日
eptacog alfa	5 mg	HR40933	2021年6月29日
eptacog alfa	5 mg	GR40448	2020年11月3日

Histidine	5 mL	H5UN212	2021年4月17日
Histidine	5 mL	H5UX836	2021年6月27日

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：

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とした。プライマリーエンドポイントは主要パートの治験総括報告書（NN7415-4310 治験総括報告書）に記載した。

セカンダリーエンドポイント：

24 週間又は 24 週間以上の期間について論じるセカンダリーエンドポイントも、本試験の主要パートで検討した。本治験総括報告書（延長パートの治験総括報告書）の範囲内にあるエンドポイントは以下の通りである。

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 治療開始から 76 週以上の期間における出血エピソードの発現回数
- 治療開始から 76 週以上の期間における自然出血エピソードの発現回数

薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 76 週以上経過後の最終投与前のコンシズマブ濃度

薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 血漿中遊離 TFPI 濃度
  - 76 週以上経過後の最終投与前の値
- トロンビン生成
  - 76 週以上経過後の最終投与前のピークトロンビン生成量（nM）
  - 76 週以上経過後の最終投与前の内因性総トロンビン生成量（nM*min）
  - 76 週以上経過後の最終投与前の速度指数（nM/min）

探索的エンドポイント：

探索的患者報告アウトカムエンドポイント

- 治療開始から 76 週以上の期間における血友病治療経験評価（Hemophilia Treatment Experience Measure; Hemo-TEM）の変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における 36-Item Short Form Health Survey（SF-36v2）の変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるシーハン先生の障害度評価票（Sheehan Disability Scale; SDS）の変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における投薬治療の満足度に関する質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM）の変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における注射中または注射後の痛みと皮膚反応に関する質問票（Injection Site Reaction Questionnaire–Self-Injection Assessment Questionnaire; SIAQ-ISRQ）の変化量

評価基準：安全性

以下の安全性エンドポイントを本試験の延長パートで評価した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 治療開始から 76 週以上の期間における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- rFVIIa 投与後 24 時間以内における治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 治療開始から 76 週以上の期間における抗コンシズマブ抗体の発現頻度
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるフィブリノゲンのベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における D-ダイマーのベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるプロトロンビンフラグメント 1+2 のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるプロトロンビン時間のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間における活性化部分トロンボプラスチン時間のベースラインからの変化量
- 治療開始から 76 週以上の期間におけるアンチトロンビンのベースラインからの変化量

探索的エンドポイント：

- 治療開始から 76 週以上の期間におけるテクニカルな苦情に関連する有害事象の件数

統計手法：

被験者数

- 被験者数の算出については主要パートの治験総括報告書（NN7415-4310 治験総括報告書）に記載した。被験者数は、対象となる患者数が少ないことを考慮し、また、年換算の出血率の 95%信頼区間が容認できる程度に狭くなるよう設定した。コンシズマブ群を 16 例、対照群を 8 例とすることで、主要 CPoC の基準に対し、出血エピソードについて十分な推測が行えると判断した。

解析対象集団

- コンシズマブを投与されたすべての無作為割り付け患者を最大の解析対象集団（有効性エンドポイントに用いた）及び安全性解析対象集団（安全性エンドポイントに用いた）に含めた。したがって、解析対象集団から除外された患者はいなかった。

統計解析

- 収集したデータの統計解析は、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の出血エピソードの予防においてコンシズマブが有効であるという CPoC の確立を目的としている。この解析は主要パートの治験総括報告書（NN7415-4310 治験総括報告書）に記載した。
- コンシズマブによる予防治療を開始して 76 週以上の期間に発現した出血エピソードの回数は、試験期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析し、これにより最終投与時のレジメン及び用量漸増期間における年換算の出血率の推定値と信頼区間を算出した。
- 残りの有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントは治療レジメンごとに記述的に要約した。
- 出血エピソードの発現回数に関する各エンドポイントは、治療された出血エピソードに基づいて評価した。同一事象において出血部位が複数ある場合（例：事故による）、又は同一時点で出血部位が複数ある場合は、1 件の出血エピソードとして集計した。
- 再出血は含めなかった。再出血は、前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以内に同一の解剖学的部位（又はその一部）に発現した出血エピソード（腫脹、疼痛などの出血部位の状態の悪化）と定義した。
- 前回の出血エピソードの治療終了後 72 時間以上経過してから同一部位に生じた場合は、その出血を新規の出血エピソードと定義した。
- その他のデータは記述統計量を用いて提示した。
- 安全性エンドポイントは、有害事象が発現した時点で被験者に投与されていた実際の用量レベル別に提示した。

被験者背景：

全試験対象集団の平均年齢は 35.4 歳（範囲 18～59 歳）、平均体重は 70.6 kg、平均体格指数（BMI）は 24 kg/m^2 であった。延長パートで試験を継続した患者はいずれも重症先天性血友病の患者で、血友病 A は 15 例（60%）、血友病 B は 10 例（40%）であった。診断からの平均期間は 34.7 年であった。計 56%の患者に血友病の家族歴があった。

有効性の結果：

76 週以上の期間（主要パート＋延長パート）において、有効性及び薬力学的作用に関するパラメータの結果は主要パート（24 週）の結果と一致していた。

76 週間以上にわたるコンシズマブの投与後、

- 最終到達用量における年換算の出血率の推定値は 4.8 回／年（95%信頼区間：3.2; 7.2）であった。全試験期間における年換算の出血率の推定値は 5.7 回／年（95%信頼区間：4.2; 7.8）であった。
- 最終到達用量における自然出血の年換算の出血率の推定値は 1.8 回／年（95%信頼区間：1.2; 2.6）であった。全試験期間における自然出血の年換算の出血率は 3.1 回／年（95%信頼区間：2.3; 4.3）であった。
- 血漿中コンシズマブ濃度は同じ用量を投与した被験者間で大きな変動がみられた。
- コンシズマブ濃度の増加に伴い、遊離 TFPI 値は低下した。トロンビン生成パラメータの平均値は正常範囲内であった。
- Hemo-TEM 総スコアの平均値に関して、コンシズマブ群ではベースラインからの変化量は-15.3 であったが、エプタコグ アルファ群の Hemo-TEM 総スコアに変化は認められなかった。さらに、76 週（来院 16）以降においても同様の改善が認められた。
- ベースラインから 76 週（来院 16）以上の期間において、すべての SF-36v2 スコアに改善が認められた。特に身体的側面のサマリースコアに含まれる項目の改善が顕著であった。

安全性の結果：

他に特に規定されない限り、提示した有害事象は、患者が同意説明文書に署名後最初に試験関連の手順を実施した時点から、治療後の追跡調査期間が終了する（来院 17）までの間に発現した治験薬投与下の有害事象を指す。主要パート中にエプタコグ アルファ（rFVIIa）群で発現した治験薬投与下の有害事象は延長パートの報告に記述されていない。コンシズマブの投与中（主要パート及び延長パート）に発現した有害事象をすべて本報告書に記述する。

76 週間以上にわたるコンシズマブの投与後、

- 有害事象が計 22 例で 131 件報告された。
  - 大部分の有害事象が軽度かつ治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - 重篤な有害事象が計 5 例で 9 件報告された。コンシズマブとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された重篤な有害事象はなかった。
  - 死亡及び血栓塞栓性事象の報告はなかった。
  - 投与の中止又は試験の中止に至った有害事象はなかった。
  - 注射部位反応が 6 例で 19 件報告された。
- 6 例に抗コンシズマブ抗体が認められた。
  - 1 例では高力価の抗コンシズマブ抗体が発現し、*in vitro* 中和作用が認められ、遊離 TFPI 濃度が元のレベルに戻ったことが確認された。
- すべての用量のコンシズマブで D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 の増加が認められ、コンシズマブの凝固促進作用が示された。
- その他の安全性評価で問題は確認されなかった。
- コンシズマブ投与患者に対するエプタコグ アルファ（rFVIIa）の投与後 24 時間以内に有害事象は認められなかった。さらに、試験期間中の rFVIIa による破綻出血エピソードの治療で安全性の問題は認められなかった。

結論：

- コンシズマブ群における最終到達用量投与時の年換算の出血率の推定値は、4.8 回／年（95%信頼区間：3.2; 7.2）であった。
- コンシズマブ群における試験期間中の年換算の出血率の推定値は 5.7 回／年（95%信頼区間：4.2; 7.8）であった。
- インヒビターを保有する血友病 A 及び血友病 B 患者に対する 76 週間以上のコンシズマブ投与は安全であり、忍容性は良好であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年〕及び必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（2016 年）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.8.2　　有害事象に関する表

4310 試験（延長期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.8.2.1　すべて の有害事象（投与量別）- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	25	13	4	25
Exposure time including follow-up(yrs)	33.4	9.4	2.5	45.3
All adverse events	21 (84.0) 104 [3.1]	9 (69.2) 24 [2.6]	2 (50.0) 3 [1.2]	22 (88.0) 131 [2.9]
感染症および寄生虫症	14 (56.0) 29 [0.9]	5 (38.5) 6 [0.6]	0	15 (60.0) 35 [0.8]
蜂巣炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
耳感染	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
細菌性胃腸炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
ウイルス性胃腸炎	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
消化管感染	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
歯肉炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
麦粒腫	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
インフルエンザ	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
下気道感染	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
上咽頭炎	3 (12.0) 6 [0.2]	0	0	3 (12.0) 6 [0.1]
咽頭炎	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 2 [0.0]
術後創感染	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
歯髄炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
気道感染	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
鼻炎	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
副鼻腔炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
皮膚感染	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up. Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]		0.20 mg/kg N (%) E [R]		0.25 mg/kg N (%) E [R]		Total N (%) E [R]	
上気道感染	3 (12.0)	7 [0.2]	1 (7.7)	1 [0.1]	0		4 (16.0)	8 [0.2]
尿路感染	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (28.0)	18 [0.5]	2 (15.4)	4 [0.4]	1 (25.0)	1 [0.4]	8 (32.0)	23 [0.5]
胸痛	0		1 (7.7)	1 [0.1]	0		1 (4.0)	1 [0.0]
注射部位内出血	2 (8.0)	3 [0.1]	0		0		2 (8.0)	3 [0.1]
注射部位紅斑	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
注射部位血腫	3 (12.0)	7 [0.2]	1 (7.7)	3 [0.3]	0		3 (12.0)	10 [0.2]
注射部位出血	1 (4.0)	5 [0.2]	0		0		1 (4.0)	5 [0.1]
穿刺部位出血	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
発熱	1 (4.0)	1 [0.0]	0		1 (25.0)	1 [0.4]	2 (8.0)	2 [0.0]
胃腸障害	8 (32.0)	12 [0.4]	4 (30.8)	6 [0.6]	1 (25.0)	2 [0.8]	10 (40.0)	20 [0.4]
腹痛	0		1 (7.7)	1 [0.1]	0		1 (4.0)	1 [0.0]
下腹部痛	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
便秘	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
齲歯	0		1 (7.7)	1 [0.1]	1 (25.0)	1 [0.4]	1 (4.0)	2 [0.0]
下痢	3 (12.0)	4 [0.1]	1 (7.7)	1 [0.1]	0		4 (16.0)	5 [0.1]
鼓腸	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
食中毒	0		1 (7.7)	1 [0.1]	0		1 (4.0)	1 [0.0]
胃炎	1 (4.0)	1 [0.0]	1 (7.7)	1 [0.1]	0		2 (8.0)	2 [0.0]
痔核	1 (4.0)	1 [0.0]	0		0		1 (4.0)	1 [0.0]
悪心	0		0		1 (25.0)	1 [0.4]	1 (4.0)	1 [0.0]
歯痛	2 (8.0)	2 [0.1]	0		0		2 (8.0)	2 [0.0]
嘔吐	1 (4.0)	1 [0.0]	1 (7.7)	1 [0.1]	0		2 (8.0)	2 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up. Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
筋骨格系および結合組織障害	8 (32.0) 14 [0.4]	0	0	8 (32.0) 14 [0.3]
関節痛	3 (12.0) 3 [0.1]	0	0	3 (12.0) 3 [0.1]
関節障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
滑液包炎	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
肩径部痛	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
血友病性関節症	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
関節腫脹	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
筋肉内出血	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
筋肉痛	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
変形性関節症	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
骨粗鬆症	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
腱炎	1 (4.0) 2 [0.1]	0	0	1 (4.0) 2 [0.0]
臨床検査	3 (12.0) 6 [0.2]	1 (7.7) 3 [0.3]	0	4 (16.0) 9 [0.2]
好酸球数増加	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
肝酵素上昇	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
血小板数増加	1 (4.0) 2 [0.1]	0	0	1 (4.0) 2 [0.0]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
プロトロンビン量増加	2 (8.0) 2 [0.1]	0	0	2 (8.0) 2 [0.0]
傷害、中毒および処置合併症	4 (16.0) 5 [0.2]	0	0	4 (16.0) 5 [0.1]
手骨折	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
過量投与	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
外傷後疼痛	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
硬膜下出血	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up. Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
歯牙破折	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
神経系障害	4 (16.0) 5 [0.2]	0	0	4 (16.0) 5 [0.1]
手根管症候群	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
頭痛	2 (8.0) 2 [0.1]	0	0	2 (8.0) 2 [0.0]
意識消失	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
錯感覚	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.0) 3 [0.1]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	4 (16.0) 4 [0.1]
カタル	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
鼻閉	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
鼻漏	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
血液およびリンパ系障害	2 (8.0) 2 [0.1]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	3 (12.0) 3 [0.1]
貧血	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
失血性貧血	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
心臓障害	0	2 (15.4) 2 [0.2]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
うっ血性心筋症	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
頻脈	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
精神障害	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
不眠症	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0) 2 [0.1]	0	0	1 (4.0) 2 [0.0]
皮膚出血	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up. Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
皮膚潰瘍	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
血管障害	2 (8.0) 2 [0.1]	0	0	2 (8.0) 2 [0.0]
高血圧	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
出血性ショック	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
眼障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
ドライアイ	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
肝胆道系障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
アルコール性脂肪肝	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
代謝および栄養障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
ビタミンD欠乏	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
腎および尿路障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
尿管瘤	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
外科および内科処置	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
中心静脈カテーテル除去	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event,[R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial),yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up. Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.8.2.2 因果 関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象（投与量別）- 安全性解析対象集団

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Number of subjects	25	13	4	25
Exposure time including follow-up(yrs)	33.4	9.4	2.5	45.3
All adverse events	8 (32.0) 11 [0.3]	1 (7.7) 2 [0.2]	0	9 (36.0) 13 [0.3]
臨床検査	2 (8.0) 3 [0.1]	1 (7.7) 2 [0.2]	0	3 (12.0) 5 [0.1]
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0) 1 [0.0]	1 (7.7) 1 [0.1]	0	2 (8.0) 2 [0.0]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0	1 (7.7) 1 [0.1]	0	1 (4.0) 1 [0.0]
プロトロンビン量増加	2 (8.0) 2 [0.1]	0	0	2 (8.0) 2 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0) 4 [0.1]	0	0	3 (12.0) 4 [0.1]
注射部位内出血	2 (8.0) 3 [0.1]	0	0	2 (8.0) 3 [0.1]
注射部位紅斑	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
胃腸障害	1 (4.0) 2 [0.1]	0	0	1 (4.0) 2 [0.0]
便秘	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
鼓腸	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
神経系障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
頭痛	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The ‘total’ column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

Adverse events with possible or probable relation to trial product - summary by dose level, system organ class and preferred term - safety analysis set

	0.15 mg/kg N (%) E [R]	0.20 mg/kg N (%) E [R]	0.25 mg/kg N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]
皮膚出血	1 (4.0) 1 [0.0]	0	0	1 (4.0) 1 [0.0]

N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects exposed to concizumab with adverse event, E: number of adverse events, [R]: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), yrs: years. All adverse events in this table are treatment emergent events occurring until follow-up.
Subjects and events are presented with actual dose level at time of event when on treatment and last dose level afterwards. The 'total' column will present unique subjects only.
Sorting is done by descending frequency by SOC category.
MedDRA Version 22.1 used.
Exposure time: time of exposure to concizumab.

2.7.6.9 NN7415-4322

2.7.6.9.1 試験概要

Study ID： NN7415-4322	UTN：U1111-1182-3359 ClinicalTrials.gov identifier：NCT03741881

研究の標題：
日常臨床診療下での治療を受けている血友病 A 及び B 患者（インヒビターの有無を問わない）を対象とした、前向き、国際共同、非介入試験（explorer™ 6）

キーワード：

医師名：
試験に参加した施設（全 109 施設）ごとに全体的な責任者として 1 名の医師が任命された。以下の医師を試験責任医師として任命し、試験全体の責任を負うとともに、試験報告書のレビュー及び承認を行うこととした：

[redacted]

試験実施施設：
33 ヵ国、計 109 施設で試験を実施した：アルジェリア（2 施設）、オーストラリア（3 施設）、ボスニア・ヘルツェゴビナ（1 施設）、ブルガリア（2 施設）、カナダ（3 施設）、クロアチア（2 施設）、デンマーク（1 施設）、エストニア（1 施設）、フィンランド（1 施設）、フランス（4 施設）、ドイツ（2 施設）、ハンガリー（1 施設）、インド（4 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（5 施設）、日本（13 施設）、韓国（3 施設）、リトアニア（2 施設）、マレーシア（1 施設）、メキシコ（1 施設）、ポーランド（4 施設）、ポルトガル（1 施設）、ロシア（4 施設）、セルビア（5 施設）、スロバキア（1 施設）、南アフリカ（3 施設）、スペイン（5 施設）、スウェーデン（2 施設）、スイス（1 施設）、トルコ（10 施設）、ウクライナ（2 施設）、英国（5 施設）及び米国（13 施設）。

公表文献（引用文献）：
本試験報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。

試験期間： 開始日：2018 年 12 月 18 日 終了日：2021 年 10 月 25 日	**開発のフェーズ**： 非介入試験 第 3 相

DATA CUT-OFF DATES：
本試験概要に掲載している結果は、2021 年 12 月 10 日までに得られたデータを反映している。

本試験の科学的背景及び根拠：
非介入試験である explorer™ 6（NN7415-4322）は、各国の通常の臨床診療に従って治療を受けている（治療法は問わない）先天性血友病 A 及び B 患者（インヒビターの有無を問わない）の出血エピソード及び健康関連 QOL、ならびに身体活動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。
explorer™ 6 で収集されたデータは、後続のコンシズマブの臨床試験で得られるデータとの被験者内比較に使用することを意図していた。コンシズマブは、血友病の予防治療を目的として開発された新規の皮下投与製剤である。従って、試験実施施設が後続の臨床試験プログラムに参加する場合には、explorer™ 6 に参加する被験者に対して、explorer™ 6 への参加後に後続のコンシズマブの臨床試験への参加の適格性を判断するためのスクリーニングを受けるよう提案することとした。本試験に参加している被験者の大部分が後続のコンシズマブの臨床試験に参加し、この新しい被験薬による出血予防治療を受けることでベネフィットが得られると予想されていた。

研究課題及び目的：

主要目的：

- 日常臨床診療下での治療を受けている先天性血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有する先天性血友病 A 及び B 患者において、登録から最長で 115 週までの出血エピソードの発現回数を調査する。

探索的目的：

- 日常臨床診療下での治療を受けている先天性血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有する先天性血友病 A 及び B 患者において、登録から 3～12 週での身体活動を調査する。

試験デザイン：

explorer™6 は、先天性血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有する先天性血友病 A 及び B 患者を対象とした前向き、国際共同、非介入試験であった。本試験では、出血に関するデータ及び QOL 及び身体活動に関するデータを収集した。被験者は、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薬による治療を受けた。本試験の一部として治療薬を処方又は補償はしなかった。

設定：

被験者は各施設で日常臨床診療を受け、来院時に入手可能な関連する試験データはすべて収集したが、被験者に追加の評価や追加の来院を指示することはなかった。

人口統計学的特性及び既往歴などのベースライン特性は、日常臨床診療による被験者の医療記録から収集した。

被験者は、出血エピソードの発現、及び血液凝固因子製剤及び鎮痛薬を投与したかどうかを電子日誌（eDiary）で報告した。

被験者はスクリーニング時に患者報告アウトカム質問票に一度回答した。

被験者に配布した身体活動計の測定値を収集した。

各被験者の試験期間は、最長 115 週間とし、試験の来院 1 を起点とした。

試験実施施設が後続の臨床試験プログラムに参加する場合には、explorer™6 に参加する被験者に対して、explorer™6 への参加後に後続のコンシズマブの臨床試験への参加の適格性を判断するためのスクリーニングを受けるよう提案した。

計画及び解析された被験者数及び中止被験者数：

インヒビターの有無を問わない血友病 A 及び B 患者計 231 例をスクリーニングし、本試験に組み入れた。計 231 例のうち、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者は 147 例、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者は 84 例であった。インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 147 例のうち、138 例が試験を完了し、9 例（6.1%）が試験を中止した。インヒビターを保有する血友病 A 及び B の患者 84 例のうち、80 例が試験を完了し、4 例（4.8%）が試験を中止した。

	HA + HB		HAwI + HBwI		Total
	OnD	PPX	OnD	PPX	
Number of patients screened	38	109	49	35	231
Number of screening failures	0	0	0	0	0
Number of patients enrolled	38	109	49	35	231
Number of patients withdrawn, N (%)	0	9 (8.3)	1 (2.0)	3 (8.6)	13 (5.6)
Withdrawal by patient	0	1 (0.9)	1 (2.0)	1 (2.9)	3 (1.3)
Withdrawal by parent or legally acceptable representative	0	3 (2.8)	0	1 (2.9)	4 (1.7)
Lost to follow-up	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)
Discontinued at the discretion of the investigator	0	4 (3.7)	0	1 (2.9)	5 (2.2)
Death	0	0	0	0	0
Number of patients completing study, N (%)	38 (100.0)	100 (91.7)	48 (98.0)	32 (91.4)	218 (94.4)
Full analysis set, N (%)	38 (100.0)	109 (100.0)	49 (100.0)	35 (100.0)	231 (100.0)
Safety analysis set, N (%)	38 (100.0)	109 (100.0)	49 (100.0)	35 (100.0)	231 (100.0)

HA: haemophilia A, HB: haemophilia B, HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors, OnD: on-demand patients at end of study, PPX: prophylaxis patients at end of study, N: number of patients, %: percentage of patients relative to number of patients enrolled.

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

関連するすべての選択基準に「はい」と回答した被験者のみが、本試験への組み入れが適格であるとした。

- 同意取得の時点で 12 歳以上の男性。
- ファイバによる予防治療を受けているインヒビターを保有する先天性血友病患者：スクリーニング（来院 1）前の 24 週間に、治療を必要とした出血エピソードが 2 回以上発現した被験者
- （トルコのみ：インヒビターを保有する先天性血友病患者で、バイパス製剤による予防治療を実施した被験者：スクリーニング（来院 1）前の 24 週間に、治療を必要とした出血エピソードが 2 回以上発現した被験者）。
- 医療記録に基づき、重症型先天性血友病 A（FVIII 活性 1%未満）又は重症/中等症型先天性血友病 B（FIX 活性 2%以下）、もしくはインヒビターを保有する又はインヒビターの既往がある（0.6 ベセスダ単位以上）先天性血友病 A 又は B（重症度は問わない）と診断されている。
- 出血時治療を受けているインヒビターを保有する先天性血友病患者：スクリーニング（来院 1）前の 24 週間に、治療（バイパス製剤）を必要とした出血エピソードが 6 回以上（又は 52 週間に 12 回以上）発現した被験者。出血時治療を受けている重症型先天性血友病 A 及び B 患者：スクリーニング（来院 1）前の 24 週間に、治療（凝固因子製剤）を必要とした出血エピソードを 5 回以上（又は 52 週間に 10 回以上）発現した被験者。

主な除外基準：

- コンシズマブによる治療歴がある。治療歴とは、2 回以上の投与を受けたことをいう。
- 試験期間中に FVIII／FIX による免疫寛容誘導療法を実施する予定である。
- エミシズマブによる治療を実施中であるか、実施する予定である。
- 先天性血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する。
- 血栓塞栓症の既往を有する。現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する、治療を行っている、又は担当医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断される。
- スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する、又は現在悪性腫瘍を有する。

薬剤及び投与方法：

被験者は、担当医師の判断により、各国の通常の臨床診療に従って市販薬による治療を受ける。本試験の一部として治療薬を処方又は補償することはなかった。

投与期間：

該当なし。

変数及びデータソース：有効性

プライマリーエンドポイント

- 登録から最長で 115 週までの、治療を必要とした出血エピソードの発現回数

補助的セカンダリーエンドポイント

- 登録から最長で 115 週までの、すべての出血エピソードの発現回数

変数及びデータソース：安全性

本試験では、血友病の適応症をもつノボ ノルディスク社のすべての市販製品について安全性情報の積極的な収集が求められた。

以下の安全性情報をノボ ノルディスク社製品について体系的に収集した。

- 重篤な副作用
- 副作用
- 重篤な有害事象
- 有害事象
- 投薬過誤

疾患に関連する出血エピソード及び医師により基礎疾患の一部と判断された他の症状（例：疼痛、腫脹、滑膜炎、関節痛、注射部位血腫）は、有害事象及び重篤な有害事象として収集されなかった（ただし、当該事象が、死に至る又は生命を脅かす、あるいは担当医師により薬剤又は手順との関連性があると判断された場合を除く）。

ノボ ノルディスク社以外の製品については、すべての患者について有害事象が収集されるトルコを除き、安全性情報を体系的に収集しない。

統計手法：

被験者数

- 被験者数の評価は、95%信頼区間を含む出血率のシミュレーションデータに基づいて行った。信頼区間の幅を用いて、推定された出血率が安定しているとみなすことができるか否かを評価した。

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）は本試験に参加するすべての被験者からなる。
- 安全性解析対象集団（SAS）は本試験に参加するすべての被験者からなる。

統計解析

- 治療された出血エピソードの発現回数を、予防治療を受けている被験者及び出血時治療を受けている被験者、また血友病の分類（血友病 A 及び B）ならびにインヒビターの有無によって別々に解析した。
- 自然出血及び外傷性出血エピソードを解析の対象とした。手術後に発現した出血エピソードは出血率の算出から除外した。
- 出血エピソードの発現回数は、観察期間全体で原因及び出血部位別に要約した。
- 年換算の出血率は、試験中にいずれかの治療を受けている時間の対数をオフセット項とする負の二項モデルから推定した。年換算の出血率の推定値を信頼区間とともに示した。
- プライマリーエンドポイントに関して登録後のすべての出血エピソードの発現回数を推定した。自然出血及び外傷性出血エピソードを要約した。
- 有害事象は最新版の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。
- スクリーニング（来院 1）から試験終了来院までに発現したすべての有害事象を一覧表で提示した。
- スクリーニング（来院 1）から試験終了来院までの身体所見の変化を示した。
- スクリーニング（来院 1）から試験終了来院までの標的関節の発生を関節毎に示した。
- 欠測データの補完は行わないこととした。
- 試験への参加の同意を撤回した被験者については、撤回の時点までのデータを収集することとした。
- 試験終了来院後に収集されたデータは考慮に入れないこととした。

被験者背景：

試験対象集団全体の年齢の平均値は 30.2 歳（範囲 15～41 歳）、体重の平均値は 73.0 kg、BMI の平均値は 24.7 kg/m^2 であった。大多数の被験者〔151 例（65.4%）〕は成人（18～64 歳）であり、74 例（32.0%）は青年（12～17 歳）であり、65～84 歳の年齢グループの被験者は非常に少なかった〔6 例（2.6%）〕。

ベースライン時、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 107 例がスクリーニング前に予防投与を受けており、年換算の出血率の平均値（標準偏差）は 6.0 回／年（14.2）であった。また、51 例が出血時治療を受けており、年換算の出血率の平均値は 23.8 回／年（17.7）であった。

ベースライン時、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 37 例はスクリーニング前に予防投与を受けており、年換算の出血率の平均値（標準偏差）は 21.3 回／年（35.2）であった。また、55 例は出血時治療を受けており、年換算の出血率の平均値は 26.2 回／年（34.5）であった。

結果：**有効性**

インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 147 例のうち、108 例（73.5%）が 1129 回の治療された出血エピソードを報告した。インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 84 例のうち、74 例（88.1%）が 733 回の治療された出血エピソードを報告した。異なる血友病の分類にわたって、出血エピソードの大半は自然出血であり、続いて外傷的事象又は身体活動に起因する出血エピソードが認められた。

出血時治療を受けたインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者における治療された出血の年換算の出血率の推定値はそれぞれ 21.4 回／年（95%信頼区間：13.5; 33.9）及び 10.7 回／年（95%信頼区間：16.6; 17.3）であり、予防治療を受けたインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者における年換算の出血率の推定値はそれぞれ 4.2 回／年（95%信頼区間：3.1; 5.7）及び 2.3 回／年（95%信頼区間：1.6; 3.2）であった。

出血時治療を受けたインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における治療された出血の年換算の出血率の推定値は、それぞれ 14.3 回／年（95%信頼区間：10.6; 19.3）及び 9.8 回／年（95%信頼区間：5.2; 18.3）であり、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 患者では、それぞれ 10.0 回／年（95%信頼区間：6.6; 15.1）及び 12.7 回／年（95%信頼区間：7.5; 21.8）であった。

全体として、青年（12～17 歳）と成人（18 歳以上）の間で身体活動に明らかな差はみられなかった。被験者グループ内では、出血時治療と比較して、予防治療を行った被験者において活動レベルが高い傾向があった。

本試験に登録された計 231 例のうち、63 例（27.3%）で 287 件の治療されなかった出血エピソードが認められ、その大部分は自然出血〔209 件（72.8%）〕であった。インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者ならびにインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者の治療されなかった出血エピソードの年換算の出血率の平均値（SD）は、それぞれ 0.8 回／年（4.7）及び 2.9 回／年（7.3）であった。168 例（72.7%）で、試験期間中に 1575 回の（治療された及び治療されなかった）自然出血エピソードが認められ、年換算の出血率の平均値（SD）は 7.2 回／年（11.1）であった。（治療された及び治療されなかった）自然出血エピソードの大半は関節出血であり、次いで筋肉出血であった。148 例（64.1%）で、（治療された及び治療されなかった）外傷性出血エピソードが 707 回認められ、その大半は関節に発現し、次いで筋肉及び皮膚に発現した。これらの出血はいずれも中枢神経系には発現しなかった。

ベースライン時に、インヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 59 例ならびにインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 50 例に少なくとも 1 つの標的関節が認められ、そのうちインヒビターを保有しない血友病 A 及び B 患者 39 例（26.5%）で 405 回の治療された関節出血が認められ、インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者 33 例（39.3%）で 143 回の治療された関節出血が認められた。標的関節出血エピソードの大部分は自然出血であり、膝及び肘に局在していた。

全体として、治療された出血エピソードの年換算の出血率は予測された範囲内であった。

試験実施計画書に記載されている年換算の出血率の推定値と比較して、出血時治療を受けている血友病 B 患者で本試験中に観察された年換算の出血率はわずかに低く、予防治療を受けている血友病 A 患者では、本試験中に観察された年換算の出血率はわずかに高かった。

結果：安全性

有害事象は、すべての被験者について有害事象が収集されたトルコを除き、血友病の適応症をもつノボ ノルディスク社のすべての市販製品による治療を受けた被験者についてのみ収集した。

試験中に報告された安全性データから、有害事象又は臨床的観察において特定の傾向又は特定の事象が多く発現することは認められなかった。

考察及び結論

全体として、プライマリーエンドポイント（治療された出血エピソードの発現回数）の年換算の出血率は予測された範囲内であった。

試験実施計画書で予測された年換算の出血率と比較して、出血時治療を受けている血友病 B 患者の試験中に観察された年換算の出血率はわずかに低く、予防治療を受けている血友病 A 患者の試験中に観察された年換算の出血率はわずかに高かった。

本試験は、ヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年〕及び Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices（2011 年）に従って実施した。

2.7.6.10 NN7415-4311

2.7.6.10.1 臨床試験概要

治験の標題：
インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者を対象としたコンシズマブの予防治療における有効性及び安全性の検討

Trial ID：
NN7415-4311

clinicaltrials.gov identifier：NCT04083781 Paediatric status：Not applicable	UTN：U1111-1225-9670 IND number：111691 EudraCT number：2018-004889-34 Japanese registration number：JapicCTI-195045

開発のフェーズ：
第 3a 相

製品名
コンシズマブ 40 mg/mL 注射液（プレフィルドペン型注入器入り）
コンシズマブ 100 mg/mL 注射液（プレフィルドペン型注入器入り）

有効成分名
コンシズマブ、NNC0172-2021

治験依頼者
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設：
本試験は以下の 27 ヵ国で実施された：

国	スクリーニング実施施設数	被験者の無作為割り付け実施施設数	IEC/IRB 承認は得られたがスクリーニングを実施しなかった施設数
アルジェリア	2	2	0
オーストラリア	3	2	0
オーストリア	1	1	0
ブルガリア	1	1	0
カナダ	1	0	0
クロアチア	1	1	0
チェコ	1	1	1
デンマーク	1	1	0
フランス	4	4	0
インド	4	4	0
イタリア	4	4	1
日本	6	6	1
韓国	2	2	0
マレーシア	3	3	0
メキシコ	1	1	0
ノルウェー	0	0	1
ポーランド	4	4	1

ポルトガル	1	1	0
ロシア	5	5	0
セルビア	1	1	4
南アフリカ	2	2	1
スペイン	5	5	0
スウェーデン	1	1	1
タイ	3	3	0
トルコ	4	4	0
ウクライナ	2	2	0
英国	5	3	0
米国	6	6	1
合計	74	70	12

公表文献（引用文献）：
本治験総括報告書の概要の作成時点では、公表文献はない。

治験期間：
開始日：2019 年 10 月 27 日
終了日（Primary completion date）：2021 年 12 月 27 日
試験終了：該当なし

DATA CUT-OFF DATES：
本臨床試験概要に掲載している結果は、2021 年 12 月 27 日時点で臨床データベースに登録されているデータに基づいている。開鍵した日は 2022 年 2 月 2 日であり、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象に関する情報を含む ARGUS 安全性データベースの cut-off date も 2022 年 2 月 2 日であった。

本試験の科学的背景及び根拠：
本試験は、コンシズマブ第 3a 相開発プログラムの一部として実施され、その目的はインヒビターを保有する成人及び青年の血友病患者におけるコンシズマブの 1 日 1 回皮下投与による予防治療の効果を確立し、安全性を検討することであった。2 つの第 3a 相ピボタル試験において報告された 3 例 5 件の血栓塞栓性事象の調査を行っている間、コンシズマブによる治療を一時中断した。リスク低減策を講じ、試験の再開前に治験実施計画書を改訂した。コンシズマブは組織因子経路インヒビター（TFPI）の抑制という新しい治療コンセプトである。コンシズマブは、インヒビターの有無に関わらず血友病 A 及び B 患者における出血エピソードの予防及び発現回数の減少を目標として開発中のモノクローナル抗体である。
コンシズマブはペン型注入器を用いた皮下投与による予防治療を提供することで、血友病患者における高いアンメットメディカルニーズに対応することを目指している。コンシズマブは出血エピソードの急性治療における効果は期待できないため、破綻出血には凝固因子製剤又はバイパス製剤が必要になる。
コンシズマブの作用機序及びこれまでに得られている臨床データにおいて血友病の分類に関わらず同様に反応が得られたことから、コンシズマブの臨床開発はインヒビターの有無に関わらず血友病 A 患者と血友病 B 患者に対して同時に行われている。すなわち、インヒビターを保有する血友病 A 患者と血友病 B 患者を同じ試験に組み入れた。すべての被験者に対して、試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、エンドポイント、Estimand 及び統計手法
試験の解析は治療の一時中断後に修正され（治験方法の項参照）、治験実施計画書は改訂された。以下の記述は改訂された治験実施計画書及び統計解析計画書に基づくものである。

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 又は 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効果を、出血時治療（バイパス製剤を用いた出血時治療）との比較によって示す。

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 又は 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、出血時治療の被験者と比較する。
- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 又は B 患者を対象として、コンシズマブによる予防治療の安全性を検討する。
- インヒビターを保有する成人及び青年の血友病 A 又は B 患者を対象として、コンシズマブによる予防治療の薬物動態及び薬力学的作用パラメータを検討する。

プライマリーエンドポイント：

- 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
  - 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）。
  - 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）

重要なセカンダリーエンドポイント：

- 36-Item Short Form Health Survey（SF-36v2）「体の痛み」の変化量〔投与開始（0 週）から 24 週まで〕
- SF-36v2「身体機能」の変化量〔投与開始（0 週）から 24 週まで〕

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の発現回数、治療された自然発症及び外傷性の関節出血の発現回数、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血の発現回数、血栓塞栓性事象の発現件数、過敏反応の発現件数、注射部位反応の発現件数、抗コンシズマブ抗体を発現した被験者数、投与前（トラフ）血漿中コンシズマブ濃度（C_{trough}）、投与前におけるピークトロンビン生成量、投与前における遊離 TFPI 濃度、最高血漿中コンシズマブ濃度（C_{max}）、血漿中コンシズマブ濃度－時間曲線下面積（AUC）

プライマリーエンドポイントの estimand:

集団レベルでの要約は、対象集団における、被験者が割り付けられた治療法を遵守した場合の、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通りである：

1) 試験治療の完全な中止。この中間事象については、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。

統計手法：

被験者数：

被験者数は、estimand に基づき算出された。この算出において、治療期間を 24 週間（治療群 1）及び 32 週間（治療群 2）と設定した。本試験では、非予防治療（出血時治療）に対するコンシズマブによる予防治療の優越性を有意水準 5%で検証する検出力が与えられた。被験者数を 42 例、割り付け比 2：1〔コンシズマブによる予防治療（n＝28）、非予防治療（出血時治療）（n＝14）〕、年間の過分散を 13、出血時治療での年換算の出血率を 18 回／年、新しいコンシズマブの投与法での年換算の出血率を 3～5 回／年と仮定した場合、本試験の estimand に関して、非予防治療（出血時治療）に対するコンシズマブの予防治療の優越性を結論付ける検出力は 88%以上であった。

解析対象集団：

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。

それぞれのエンドポイントに対して特定の観察期間に基づく解析データセットを用いた。以下の観察期間に基づく解析データセットを定義した：

- 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 観察期間
- On-treatment 観察期間
- 最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment 観察期間
- 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 観察期間
- 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 観察期間

<u>主要解析方法－プライマリーエンドポイント：</u>

このエンドポイントに関する estimand は、負の二項回帰モデルを用いて、最大の解析対象集団（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 期間」に基づく解析データセットを用いて、治療された出血回数を治療群 1 及び治療群 2 で比較することにより検討した。負の二項回帰モデルでは、被験者の出血回数は、無作為割り付けした治療法、血友病の分類（インヒビターを保有する血友病 A 又は B）、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）の関数として解析され、観察期間の長さの対数値をオフセット項としてモデルに含めた。

統計モデルを用いて、治療（コンシズマブによる予防治療及び出血時治療）間の年換算の出血率の比の推定値及びその 95%信頼区間、ならびに優越性検定の p 値を示した。また、治療群 1 及び治療群 2 それぞれの年換算の出血率の推定値及びその 95%信頼区間を算出した。統計モデルを用いた推定が可能な場合には、インヒビターを保有する血友病 A 及び B に対して別々の推定値を提示することとした。

また、プライマリーエンドポイントに対して解剖学的部位及び出血の原因ごとの記述統計も示した。さらに、年換算の出血率は被験者ごとに以下の計算式により算出した：

$$\text{年換算の出血率} = \left(\frac{\text{治療された自然出血及び外傷性の出血エピソードの発現回数}}{\text{解析データセットにおける観察日数}}\right) \text{x } 365.25$$

また、これを連続量のエンドポイントとして記述統計量を示した。記述統計量はインヒビターを保有する血友病 A 及び B ごと及び両方を合わせた合計に対して示した。

<u>解析方法－重要なセカンダリーエンドポイント：</u>

SF-36v2 に基づく 2 つの重要なセカンダリーエンドポイントについては、最大の解析対象集団（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 観察期間」に基づく解析データセットを用いて解析した。

ベースライン及びベースライン後両方のデータに寄与する治療群 1 及び 2 の被験者数が少なかったため、SF-36v2 に基づく重要なセカンダリーエンドポイントに対し事前に計画していた多重補完法を用いる統計解析は計画通りに実施できなかった。開鍵後に、以下のように多重補完法の代わりに、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）を用いることを決定した：

0 週から 4、8、16 及び 24 週までの SF-36v2 のスコアの変化量は、治療法、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、ベースラインの SF-36v2 のスコアを共変量とし、すべてを週内（4、8、16 及び 24 週）で入れ子構造にした 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。MMRM モデルから 24 週における治療間の差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を示した。また、各治療群のベースラインからの変化量の推定値及び 95%信頼区間ならびに各治療群 24 週における平均スコアの推定値及び 95%信頼区間が得られた。

<u>解析方法－その他のセカンダリーエンドポイント：</u>

出血に関連するエンドポイント及び観察項目はプライマリーエンドポイントと同じ方法で評価された。薬物動態に関するエンドポイントについては、試験中に得られたコンシズマブ濃度をノンコンパートメントモデルに基づくエンドポイント及び観察項目の導出に用いた。0～24 時間の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて、コンシズマブ濃度－時間曲線の曲線下面積（AUC）を算出した。すべての薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント及び観察項目は連続データであり、記述統計量を用いて提示した。

感度分析：プライマリーエンドポイント

コンシズマブによる治療の一時中断、試験デザインの変更及びこれらが主要解析に与える影響について感度分析により検討を行った。特に、元の無作為割り付けに基づく試験の分析を行わない問題点について検討した。修正された試験デザインでは、再同意が得られなかった被験者は、最初の投与方法における結果により主要解析に寄与した。主要解析が基づく仮定は、これらの被験者において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である、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治療された出血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 で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の間の交互作用項を含めた主要解析とほぼ同じ統計モデルを用いて検討した。

治験方法：

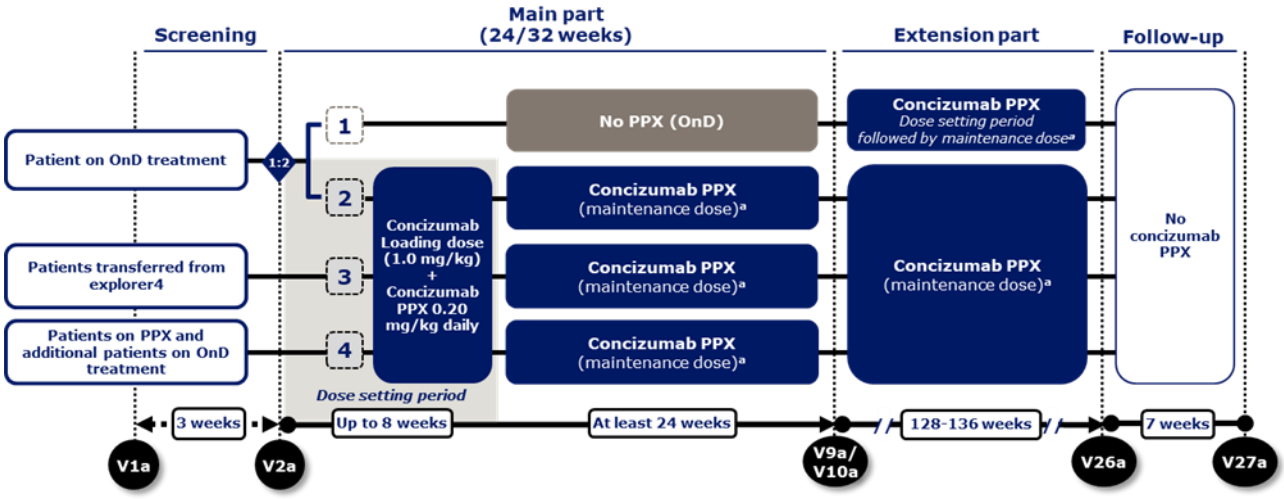
本試験は、前向き、多施設共同、非盲検臨床試験であり、4 つの群を設けた。本試験の目的は、インヒビターを保有する血友病 A 及び血友病 B 患者を対象として、1 日 1 回皮下投与によるコンシズマブの予防治療の効果及び安全性を評価することであった。

2 つの第 3a 相ピボタル試験において報告された 3 例 5 件の血栓塞栓性事象の調査を行っている間、コンシズマブによる治療を一時中断した。リスク低減策を講じ、試験の再開前に治験実施計画書を改訂した。

最初は、試験登録前の治療法に基づいて、被験者を無作為割り付け又は非無作為割り付け群に割り当てた。治療の一時中断後に再開した被験者は、最初に無作為割り付け又は割り当てられた治療群と同じ群に入った。新たに組み入れられた被験者は、無作為割り付け基準を満たした場合、治療群 1 又は 2 に無作為割り付けされるか、治療群 4 に割り当てられた。

本試験は主要パート（24 又は 32 週間）、延長パート（最長 136 週間）及び追跡調査期間（7 週間）で構成された。本試験の主要パートは、治療群 1 ではすべての被験者において 24 週以上投与されるまでの期間、治療群 2、3 及び 4 ではすべての被験者が新たなコンシズマブの投与法で 32 週以上投与されるまでの期間とした。主要パートの完了後、すべての被験者は延長パートで試験を継続し、最長 136 週間コンシズマブの投与を受けることとした。本臨床試験概要に掲載している結果は、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）した時点と定義した主要解析の cut-off までに収集されたデータに基づいている。

試験デザイン：



Note: [a]The individual maintenance dose was either 0.15, 0.20 or 0.25 mg/kg concizumab

Abbreviations: OnD = on demand; PPX = prophylaxis; V = visit

計画及び解析された被験者数：

計 133 例が本試験において無作為割り付け又は割り当てられ、このうち 114 例が主要パートでコンシズマブの投与を受けた。

	Previous OnD treatment		Concizumab Non-naive	Concizumab Naive	
	No PPX (arm 1) N (%)	Concizumab PPX (arm 2) N (%)	Concizumab PPX (arm 3) N (%)	Concizumab PPX (arm 4) N (%)	Total N (%)
Screened					141
Screening failures					8
Randomised/allocated	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)
Exposed		33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	114 (100.0)
Completed treatment at 24/32 weeks [a]	14 (73.7)	28 (84.8)	15 (71.4)	53 (88.3)	110 (82.7)
Discontinued treatment		6 (18.2)	6 (28.6)	7 (11.7)	19 (16.7)
Adverse Event		2 (6.1)	2 (9.5)	1 (1.7)	5 (4.4)
Protocol deviation		0	0	0	0
Lack of efficacy		0	0	0	0
Lost to follow-up		0	0	0	0
Technical problems		0	0	0	0
Discretion of Investigator		1 (3.0)	2 (9.5)	0	3 (2.6)
Other		3 (9.1)	2 (9.5)	6 (10.0)	11 (9.6)
Withdrawn from trial	6 (31.6)	6 (18.2)	6 (28.6)	7 (11.7)	25 (18.8)
Withdrawal of consent [b]	5 (26.3)	2 (6.1)	3 (14.3)	7 (11.7)	17 (12.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	1 (3.0)	2 (9.5)	0	3 (2.3)
Death	1 (5.3)	3 (9.1)	1 (4.8)	0	5 (3.8)
Full analysis set	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)
Safety analysis set	19 (100.0)	33 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	133 (100.0)

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors.
N: number of subjects, %: Percentage of randomised/allocated subjects, PPX: Prophylaxis, OnD: on-demand.
[a]: Randomised/allocated subjects who did not discontinue treatment prior to week 24/32 (depending on arm).
[b]: withdrawal of consent by subject, subject’s parent or subject’s legally acceptable representative (LAR).
Subjects in arm 4 were previously on prophylaxis with by-passing agents or treated on-demand.

診断及び主要な組み入れ基準：

主な選択基準：

- 試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、同意が得られている。試験に関連する手順とは、試験の一部として実施されるあらゆる手順をいい、試験に適しているか否かを判断するための手順を含む。
- 同意取得の時点で 12 歳以上の男性。
- インヒビター既往の記録（0.6 BU 以上）がある先天性血友病 A 又は B（重症度は問わない）。
- スクリーニング前 24 週間以内に、バイパス製剤が処方されているか、又は治療が必要であった患者（以前に NN7415-4310 試験に登録されなかった患者の場合）。

主な除外基準：

- 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患者。
- 先天性血友病以外の先天性又は後天性凝固障害を有する患者。
- 免疫寛容導入療法を実施中である、又は予定している患者。
- 血栓塞栓症[a]の既往を有する。現在血栓塞栓症の臨床的徴候を有する又は治験責任医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断される患者[b]。

[a]心筋梗塞、肺塞栓症、脳梗塞／脳血栓症、深部静脈血栓症及び、その他の臨床的に重要な血栓塞栓性事象並びに末梢動脈閉塞症をはじめとする動脈及び静脈血栓を含む。

[b]血栓塞栓症のリスク因子には以下が含まれるが、これらに限定されない：高コレステロール血症、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙、血栓塞栓性事象の家族歴、アテローム性動脈硬化症、その他血栓塞栓性事象のリスク増加に関連する疾患等。

試験治療介入、用量及び投与方法、ロット番号：

本項では治療再開後の投与法を示す。コンシズマブによる予防治療群に割り付け又は割り当てられた場合、被験者は来院 2a（治療群 2、3 及び 4）又は来院 9a（治療群 1）に負荷投与としてコンシズマブ 1.0 mg/kg の投与を受け、2 日目以降、コンシズマブ 0.20 mg/kg を投与した。コンシズマブ 0.20 mg/kg を投与する最初の 5～8 週間の用量調節期間では、コンシズマブ 0.25 mg/kg への増量又は 0.15 mg/kg への減量を可能とした。用量調節は、来院 4a.1 又は来院 9a.3 で実施され、前回の来院 4a 又は来院 9a.2 で測定したコンシズマブ曝露量に基づいて決定した。コンシズマブ曝露量が>4000 ng/mL の被験者は 0.15 mg/mL に減量することとし、200～4000 ng/mL の被験者は 0.20 mg/kg を維持し、<200 ng/mL の被験者は 0.25 mg に増量可能とした。

治験製品は、治験薬（コンシズマブ C 40 mg/mL 及び 100 mg/mL）ならびにデバイス（PDS290 ペン型注入器）で構成される。本試験で用いられた治験薬（コンシズマブ）のロット番号及びその有効期限を以下の表に示す。

治験薬	含量	ロット番号	有効期限
コンシズマブ	40 mg/mL	JC71606	2021 年 1 月 18 日
		KC72260	2021 年 5 月 20 日
		KC73107	2021 年 11 月 12 日
		KC73551	2021 年 11 月 12 日
		KC73551	2022 年 11 月 12 日
		KC73661	2022 年 5 月 22 日
コンシズマブ	100 mg/mL	JC71613	2021 年 6 月 22 日
		KC72259	2021 年 5 月 24 日
		KC73131	2021 年 11 月 19 日
		KC73552	2021 年 11 月 19 日
		KC73552	2022 年 11 月 19 日
		KC73632	2022 年 5 月 27 日

投与期間：

本試験の投与期間は最長 160 週間である。

結果の要約及び結論

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性－要約－インヒビターを保有する血友病 A 及び B－最初の投与方法で投与された期間のデータを除く on-treatment 観察期間－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.

有効性の結果：

- コンシズマブ投与群（治療群 1～4）の 127 例のインヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者全体における年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。
  - インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者それぞれのコホートにおける年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。
- 出血時治療に対するコンシズマブによる予防治療の優越性はプライマリーエンドポイントである治療された自然出血及び外傷性の出血エピソードの発現回数において検証された。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）では 1.7 回／年（95%信頼区間：1.01; 2.87）、出血時治療（治療群 1）では 11.8 回／年（95%信頼区間：7.03; 19.86）であった。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）であった。
  - コンシズマブによる予防治療（治療群 2）の年換算の出血率の平均の推定値は、インヒビターを保有する血友病 A 患者では 1.6 回／年（95%信頼区間：0.89; 2.83）、インヒビターを保有する血友病 B 患者では 2.2 回／年（95%信頼区間：0.76; 6.52）であった。出血時治療（治療群 1）の年換算の出血率の平均の推定値は、インヒビターを保有する血友病 A 患者では 18.3 回／年（95%信頼区間：10.18; 32.87）、インヒビターを保有する血友病 B 患者では 7.2 回／年（95%信頼区間：2.61; 20.06）であった。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、インヒビターを保有する血友病 A 患者では 0.09（95%信頼区間：0.04; 0.18）（p<0.001）、インヒビターを保有する血友病 B 患者では 0.31（95%信頼区間：0.07; 1.36）（p=0.12）であった。
  - 事前規定した感度分析は、治療の一時中断が主要解析の結果に影響を与えなかったことを示し、主要解析からの優越性の結論の安定性を支持していた。
- インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における補助的セカンダリーエンドポイント（治療された自然出血の発現回数、治療された自然発症及び外傷性の関節出血の発現回数、治療された自然発症及び外傷性の標的関節出血の発現件数）の年換算の出血率は、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）で統計的に有意に低かった。
- インヒビターを保有する血友病 A 及び B 患者における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（観察項目）の年換算の出血率は、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）で統計的に有意に低かった。
- 24 週間の治療を完了したかにかかわらず、治療開始から 24 週間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、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）で 63.6%、出血時治療（治療群 1）で 10.5%であった。
- インヒビターを保有する血友病 A 患者及び B 患者において、重要なセカンダリーエンドポイントである SF-36v2「体の痛み」及び「身体機能」は、コンシズマブによる予防治療（治療群 2）及び出血時治療（治療群 1）の間で統計的に有意な差は認められなかった。
  - コンシズマブによる予防治療（治療群 2）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 SF-36v2 のすべての健康尺度（下位尺度）及びコンポーネントサマリースコアは、ベースラインから 24 週までに改善が認められた。
  - 健康尺度である全体的健康観、活力、日常役割機能（精神）及び心の健康、ならびに精神的側面の QOL サマリースコアについて、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）のベースラインから 24 週までの変化量の群間差（推定値）は統計的に有意だった。
- PROMIS Numeric Rating Scale v 1.0 Pain Intensity 1a 及び PROMIS Short Form v2.0 -Upper Extremity 7a のベースラインから 24 週までの変化量について、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）で統計的に有意な差は認められなかった。
- インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者における成人血友病患者用 QOL 質問票（Haem-A-QoL）の総スコアは出血時治療（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）でベースラインから 24 週にかけて統計的に有意に改善した。
- インヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者における治療の負担は出血時治療（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）で少なかった。コンシズマブによる予防治療（治療群 2）は血友病治療経験評価（Hemophilia Treatment Experience Measure; Hemo-TEM）総スコアがベースラインから 24 週までに平均 16.5 ポイント改善し、出血時治療（治療群 1）では平均 1.0 ポイント悪化した。
- Haemophilia Patient Preference Questionnaire（H-PPQ）は、コンシズマブによる予防治療を受けている被験者（治療群 2～4）の 83 例から回答が得られ、このうち 77 例（92.8%）が以前の治療よりコンシズマブに

よる治療を好むと回答し、5 例が特に好みはないと回答し、1 例がコンシズマブによる治療より以前の治療を好むと回答した。16 例は回答しなかった。
- コンシズマブによる予防治療（治療群 2）では出血時治療（治療群 1）と比較して中高強度身体活動時間が、起きている時間のうち 4.4%（推定値）増加した。起きている時間の平均を 12 時間とすると、4.4%は約 0.5 時間に相当する。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：
- コンシズマブの曝露量は試験期間を通じて安定していた。
  - 1 mg/kg の負荷投与により、定常状態に到達するまでの時間が減少した。
  - 24 例（24.7%）が維持用量を 0.20 mg/kg から 0.25 mg/kg に増量した。
  - 1 例（1.0%）が維持用量を 0.20 mg/kg から 0.15 mg/kg に減量した。
- コンシズマブによる予防治療を受けた被験者（治療群 2～4）の 24 週における C_{trough} の幾何平均値は 665.4 ng/mL、C_{max} の幾何平均値は 1167.1 ng/mL、AUC_{τ}（投与後 24 時間プロファイル）は 33784.4 ng*hr/mL であった。
- コンシズマブによる予防治療を受けている被験者（治療群 2～4）の投与前の遊離 TFPI 濃度の幾何平均値は、ベースラインの 88.3 ng/mL から 24 週では 10.7 ng/mL に減少した。
- コンシズマブによる予防治療を受けている被験者（治療群 2～4）のピークトロンビン生成量の幾何平均値はベースラインの 13.5 nmol/L から 24 週では 105.4 nmol/L（正常血漿の基準範囲内）に増加した。出血時治療（治療群 1）においては、ベースラインのピークトロンビン生成量を維持していた。

安全性の結果：
- 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安全で忍容性は良好であると考えられた。
- 治療再開後は血栓塞栓性事象の報告はなかった。
  - 治療の一時中断前に、1 件の非致死性腎梗塞が報告された。
- 播種性血管内凝固症候群又は血栓性微小血管症は報告されなかった。
- 5 例において転帰「死亡」の重篤な有害事象が報告された。
  - コンシズマブによる予防治療を受けた 2 例で発現した転帰「死亡」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は「なし」と判定された〔交通事故、大腿骨及び上腕骨骨折（同一被験者で報告）、及び COVID-19〕。
  - 1 例の死亡が出血時治療群で報告された（肺臓炎）。
  - 2 例の死亡が治療の一時中断中に発現した（血腫及び胃腸出血）。
- コンシズマブによる治療を受けた被験者において重篤な有害事象が 14 例で 18 件報告され、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は治療群 2～4 を通じて同様であった。出血時治療（治療群 1）で 3 例が 5 件の重篤な有害事象を報告し、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数はコンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）と同程度であった〔それぞれ 0.4 及び 0.2 件／人・年〕。
- コンシズマブによる治療を受けた被験者において 2 例 2 件の過敏症反応が報告され、1 例は治験薬投与の中止に至った重度の重篤な有害事象であり、1 例は治験薬の一時中止に至った中等度の事象であった。
- コンシズマブによる治療を受けた被験者（治療群 1～4）において 26 例（20.5%）で 48 件の非重篤な注射部位反応が報告されたが、大部分の重症度は軽度であり、治験薬投与の中止に至った事象はなかった。
- コンシズマブ濃度は D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2 と正の相関がみられ、コンシズマブの止血効果を反映していた。フィブリノゲン濃度は基準範囲内であった。
- 33 例（26%）で抗コンシズマブ抗体陽性だったが、明らかな影響は認められなかった。
- 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）では 80 例に 356 件の有害事象が報告され、単位時間あたりの発現件数は 1.7～4.2 件／人・年であった。コンシズマブによる予防治療（治療群 2～4）の単位時間あたりの発現件数は 3.3 件／人・年であった。出血時治療（治療群 1）では 8 例に 25 件の有害事象が報告された（2.1 件／人・年）。

結論：
- 12 歳以上の男性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、コンシズマブによる予防治療は出血時治療と比較して年換算の出血率の減少に対して効果があること示された。
  - 被験者全体の年換算の出血率の中央値は 0.0 回／年であった。
  - プライマリーエンドポイントである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において、コンシズマブによる予防治療の出血時治療に対する優越性が検証された。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）では 1.7 回／年、出血時治療（治療群 1）では 11.8 回／年であり、比の推定値は 0.14（95%信頼区間：0.07; 0.29）であった。

- 治療再開後は血栓塞栓性事象の報告はなく、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概ね安全で忍容性は良好であると考えられた。治療の一時中断前に、1 件の非致死性腎梗塞が報告された。
- 全体として、患者報告アウトカムは出血時治療と比較してコンシズマブによる予防治療は好ましい傾向を示した。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者は、出血時治療（治療群 1）よりも健康関連の生活の質がより良く、治療の負担が少なかった。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者の大部分が以前の治療よりコンシズマブによる治療を好むと回答した。
- コンシズマブの曝露量は試験期間を通じて安定していた。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者では遊離 TFPI 濃度が低下し、その後安定して推移した。コンシズマブによる予防治療を受けた被験者ではピークトロンビン生成量は基準範囲内に至るまで上昇し、その後安定して推移した。

報告書作成日：
2022 年 6 月 23 日（第 1 版）

本試験は、ヘルシンキ宣言及び必須文書の保管も含め ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準に従って実施した。本試験は、FDA 21 CFR 312.120、312.50 及び 56 ならびに FDA 21 CFR 812.28 に従って実施した。

2.7.6.10.2　有害事象に関する表

4311 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

2.7.6.10.2.1 すべての有害事象- 安全性解析対象集団

	No PPX	Concizumab PPX										
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	19	13		33		21		60		114		127	
N in SAS and ADS	19(100)	13(100)		33(100)		21(100)		60(100)		114(100)		127(100)	
PYE	12.0	9.3		31.7		24.3		46.4		102.5		111.8	
Total events	8(42.1) 25[2.1]	5(38.5)	16[1.7]	20(60.6)	60[1.9]	16(76.2)	83[3.4]	39(65.0)	197[4.2]	75(65.8)	340[3.3]	80(63.0)	356[3.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.3) 1[0.1]	2(15.4)	2[0.2]	9(27.3)	13[0.4]	6(28.6)	9[0.4]	20(33.3)	44[0.9]	35(30.7)	66[0.6]	37(29.1)	68[0.6]
注射部位紅斑	0	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	7(11.7)	11[0.2]	9(7.9)	13[0.1]	9(7.1)	13[0.1]
注射部位内出血	0	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	2(3.3)	5[0.1]	4(3.5)	7[0.1]	4(3.1)	7[0.1]
注射部位蕁麻疹	0	0		1(3.0)	3[0.1]	0		2(3.3)	4[0.1]	3(2.6)	7[0.1]	3(2.4)	7[0.1]
発熱	1(5.3) 1[0.1]	0		2(6.1)	2[0.1]	2(9.5)	2[0.1]	2(3.3)	2[0.0]	6(5.3)	6[0.1]	6(4.7)	6[0.1]
注射部位血腫	0	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	4[0.1]	3(2.6)	6[0.1]	3(2.4)	6[0.1]
注射部位出血	0	0		1(3.0)	2[0.1]	0		2(3.3)	2[0.0]	3(2.6)	4[0.0]	3(2.4)	4[0.0]
注射部位そう痒感	0	1(7.7)	1[0.1]	0		0		2(3.3)	3[0.1]	2(1.8)	3[0.0]	3(2.4)	4[0.0]
注射部位発疹	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
注射部位反応	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
注射部位腫脹	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
末梢腫脹	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX	Concizumab PPX										
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]	
ワクチン接種部位疼痛	0	0		0		2(9.5)	2[0.1]	0		2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
末梢性浮腫	0	1(7.7)	1[0.1]	0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
無力症	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
顔面浮腫	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
顔面痛	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
疲労	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
全身健康状態悪化	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位知覚低下	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位硬結	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位疼痛	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
疼痛	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
筋骨格系および結合組織障害	2(10.5)	2[0.2]	2(15.4)	3[0.3]	2(6.1)	4[0.1]	8(38.1)	17[0.7]	17(28.3)	34[0.7]	27(23.7)	55[0.5]	29(22.8)	58[0.5]
関節痛	0	0		2(6.1)	2[0.1]	4(19.0)	8[0.3]	7(11.7)	13[0.3]	13(11.4)	23[0.2]	13(10.2)	23[0.2]
四肢痛	0	0		0		0		4(6.7)	4[0.1]	4(3.5)	4[0.0]	4(3.1)	4[0.0]
関節炎	1(5.3)	1[0.1]	0		0		2(9.5)	3[0.1]	0		2(1.8)	3[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
関節腫脹	0	0		0		0		3(5.0)	3[0.1]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
背部痛	1(5.3)	1[0.1]	0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
筋骨格硬直	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
筋肉痛	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
骨粗鬆症	0	0		0		1(4.8)	2[0.1]	0		1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
出血性関節症	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX		Concizumab PPX									
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
関節可動域低下	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
筋萎縮	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
筋肉内出血	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
筋骨格系胸痛	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
頚部痛	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
変形性関節症	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
関節周囲炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
側弯症	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
変形性脊椎症	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
滑液嚢腫	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
滑膜炎	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
腱石灰化	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
腱炎	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
関節障害	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		0		0		1(0.8)	1[0.0]
骨痛	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		0		0		1(0.8)	1[0.0]
筋拘縮	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		0		0		1(0.8)	1[0.0]
感染症および寄生虫症	6(31.6)	7[0.6]	4(30.8)	6[0.6]	8(24.2)	10[0.3]	11(52.4)	20[0.8]	10(16.7)	10[0.2]	29(25.4)	40[0.4]	33(26.0)	46[0.4]
上気道感染	1(5.3)	1[0.1]	0		2(6.1)	2[0.1]	4(19.0)	4[0.2]	2(3.3)	2[0.0]	8(7.0)	8[0.1]	8(6.3)	8[0.1]
ＣＯＶＩＤ－１９	1(5.3)	1[0.1]	0		2(6.1)	2[0.1]	3(14.3)	3[0.1]	1(1.7)	1[0.0]	6(5.3)	6[0.1]	6(4.7)	6[0.1]
上咽頭炎	1(5.3)	1[0.1]	0		1(3.0)	1[0.0]	3(14.3)	3[0.1]	2(3.3)	2[0.0]	6(5.3)	6[0.1]	6(4.7)	6[0.1]
胃腸炎	0		0		1(3.0)	1[0.0]	2(9.5)	3[0.1]	0		3(2.6)	4[0.0]	3(2.4)	4[0.0]
咽頭炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	2(3.3)	2[0.0]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
鼻炎	1(5.3)	1[0.1]	0		0		2(9.5)	2[0.1]	0		2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
扁桃炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
限局性感染	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	2(1.6)	2[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
ウイルス性気道感染	1(5.3)	1[0.1]	1(7.7)	2[0.2]	0		0		0		0		1(0.8)	2[0.0]
ウイルス性上気道感染	0		2(15.4)	2[0.2]	0		0		0		0		2(1.6)	2[0.0]
気管支炎	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
カテーテル留置部位感染	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
脳炎	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
血腫感染	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
歯周炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
歯髄炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
副鼻腔炎	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
尿路感染	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
口腔ヘルペス	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		0		0		1(0.8)	1[0.0]
ダニ皮膚炎	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
皮下組織膿瘍	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
臨床検査	1(5.3)	2[0.2]	1(7.7)	1[0.1]	4(12.1)	5[0.2]	5(23.8)	6[0.2]	9(15.0)	24[0.5]	18(15.8)	35[0.3]	19(15.0)	36[0.3]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0		0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	2[0.1]	5(8.3)	9[0.2]	7(6.1)	12[0.1]	7(5.5)	12[0.1]
フィブリンＤダイマー増加	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		5(8.3)	10[0.2]	6(5.3)	11[0.1]	6(4.7)	11[0.1]
Ｃ－反応性蛋白増加	0		1(7.7)	1[0.1]	0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2-4	Total
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
線維素溶解	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
ヘモグロビン減少	0	0	0	1(4.8) 1[0.0]	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
眼圧上昇	0	0	0	1(4.8) 1[0.0]	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
リポ蛋白増加	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
肝機能検査値低下	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
体重減少	0	0	0	1(4.8) 1[0.0]	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
血中アルカリホスファターゼ増加	1(5.3) 1[0.1]	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1(5.3) 1[0.1]	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	3(9.1) 3[0.1]	1(4.8) 2[0.1]	5(8.3) 28[0.6]	9(7.9) 33[0.3]	9(7.1) 33[0.3]
片頭痛	0	0	0	0	1(1.7) 12[0.3]	1(0.9) 12[0.1]	1(0.8) 12[0.1]
頭痛	0	0	1(3.0) 1[0.0]	1(4.8) 1[0.0]	4(6.7) 8[0.2]	6(5.3) 10[0.1]	6(4.7) 10[0.1]
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1(1.7) 4[0.1]	1(0.9) 4[0.0]	1(0.8) 4[0.0]
前兆	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
注意力障害	0	0	0	0	1(1.7) 1[0.0]	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX	Concizumab PPX										
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
浮動性めまい	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
てんかん	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
感覚鈍麻	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
神経根障害	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
痙攣発作	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
傷害、中毒および処置合併症	4(21.1)	5[0.4]	0	4(12.1)	9[0.3]	3(14.3)	4[0.2]	12(20.0)	16[0.3]	19(16.7)	29[0.3]	19(15.0)	29[0.3]
ワクチン接種合併症	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	3(5.0)	5[0.1]	4(3.5)	6[0.1]	4(3.1)	6[0.1]
過量投与	0	0		1(3.0)	3[0.1]	0		2(3.3)	2[0.0]	3(2.6)	5[0.0]	3(2.4)	5[0.0]
転倒	0	0		0		0		3(5.0)	3[0.1]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
関節損傷	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
靭帯捻挫	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
シャント血栓症	0	0		0		1(4.8)	2[0.1]	0		1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
交通事故	1(5.3)	1[0.1]	0	1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
動物咬傷	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
挫傷	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
大腿骨骨折	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
上腕骨骨折	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
四肢損傷	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
膝蓋骨骨折	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
肋骨骨折	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
過少量投与	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
下肢骨折	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
皮膚擦過傷	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
熱傷	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	
脛骨骨折	1(5.3)	1[0.1]	0	0		0		0		0		0	

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.

	No PPX		Concizumab PPX									
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
胃腸障害	1(5.3)	1[0.1]	0		4(12.1)	6[0.2]	4(19.0)	10[0.4]	6(10.0)	7[0.2]	14(12.3)	23[0.2]	14(11.0)	23[0.2]
下痢	0		0		2(6.1)	2[0.1]	1(4.8)	1[0.0]	0		3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
嚥下障害	0		0		0		2(9.5)	3[0.1]	0		2(1.8)	3[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
嘔吐	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	2(3.3)	2[0.0]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
便秘	1(5.3)	1[0.1]	0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
歯痛	0		0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
腹痛	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
消化不良	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
胃ポリープ	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
胃炎	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
胃食道逆流性疾患	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
吐血	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
口唇腫脹	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
メレナ	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
悪心	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
口腔粘膜水疱形成	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
皮膚および皮下組織障害	1(5.3)	2[0.2]	0		1(3.0)	1[0.0]	3(14.3)	3[0.1]	7(11.7)	10[0.2]	11(9.6)	14[0.1]	11(8.7)	14[0.1]
皮膚乾燥	0		0		0		2(9.5)	2[0.1]	1(1.7)	1[0.0]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
そう痒症	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
接触皮膚炎	0		0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
湿疹	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
蕁麻疹	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
脱毛症	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
斑状出血	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
発疹	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX		Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
紅斑	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(5.3)	1[0.1]	1(7.7)	3[0.3]	2(6.1)	2[0.1]	2(9.5)	5[0.2]	2(3.3)	2[0.0]	6(5.3)	9[0.1]	7(5.5)	12[0.1]
咳嗽	0		1(7.7)	1[0.1]	0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
口腔咽頭痛	0		1(7.7)	2[0.2]	0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
鼻中隔弯曲	0		0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	0		2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
鼻閉	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
鼻閉塞	0		0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
呼吸障害	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
アレルギー性鼻炎	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
肺臓炎	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
眼障害	1(5.3)	1[0.1]	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	5[0.1]	2(1.8)	6[0.1]	2(1.6)	6[0.1]
視野欠損	0		0		0		0		1(1.7)	5[0.1]	1(0.9)	5[0.0]	1(0.8)	5[0.0]
硝子体浮遊物	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
結膜充血	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
血管障害	1(5.3)	1[0.1]	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	4(6.7)	4[0.1]	6(5.3)	6[0.1]	6(4.7)	6[0.1]
高血圧	0		0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	2(3.3)	2[0.0]	4(3.5)	4[0.0]	4(3.1)	4[0.0]
紅痛症	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
起立性低血圧	0		0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
血腫	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		0	
免疫系障害	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		2(3.3)	4[0.1]	3(2.6)	5[0.0]	3(2.4)	5[0.0]
過敏症	0		0		1(3.0)	1[0.0]	0		2(3.3)	4[0.1]	3(2.6)	5[0.0]	3(2.4)	5[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	No PPX	Concizumab PPX										
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
代謝および栄養障害	0	0		0		3(14.3)	3[0.1]	1(1.7)	1[0.0]	4(3.5)	4[0.0]	4(3.1)	4[0.0]
高コレステロール血症	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
高尿酸血症	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
鉄欠乏	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
ビタミンD欠乏	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
腎および尿路障害	1(5.3)	1[0.1]	0		2(6.1)	2[0.1]	0		1(1.7)	1[0.0]	3(2.6)	3[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
排尿困難	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
腎仙痛	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
腎梗塞	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
血尿	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		
心臓障害	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	2[0.0]	2(1.8)	3[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
狭心症	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
うっ血性心筋症	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
動悸	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(7.7)	1[0.1]	1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	3(2.4)	3[0.0]
ジルベール症候群	0	1(7.7)	1[0.1]	0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
包茎	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
耳および迷路障害	0	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
難聴	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
耳痛	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.

	No PPX	Concizumab PPX										
	Arm 1	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%) E [R]	N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]		N (%) E [R]	
精神障害	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
不安	0	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
睡眠障害	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
皮膚乳頭腫	0	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
線維腫	1(5.3)	1[0.1]	0		0		0		0		0		
肝胆道系障害	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
脂肪肝	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
生殖系および乳房障害	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
陰嚢潰瘍	0	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

2.7.6.10.2.2 因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象- 安全性解析対象集団

	Concizumab PPX											
	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
N in SAS	13		33		21		60		114		127	
N in SAS and ADS	13(100)		33(100)		21(100)		60(100)		114(100)		127(100)	
PYE	9.3		31.7		24.3		46.4		102.5		111.8	
Total events	1(7.7)	1[0.1]	8(24.2)	14[0.4]	4(19.0)	5[0.2]	20(33.3)	83[1.8]	32(28.1)	102[1.0]	33(26.0)	103[0.9]
一般・全身障害および投与部位の状態	1(7.7)	1[0.1]	4(12.1)	6[0.2]	2(9.5)	2[0.1]	15(25.0)	33[0.7]	21(18.4)	41[0.4]	22(17.3)	42[0.4]
注射部位紅斑	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	7(11.7)	11[0.2]	9(7.9)	13[0.1]	9(7.1)	13[0.1]
注射部位蕁麻疹	0		1(3.0)	3[0.1]	0		2(3.3)	4[0.1]	3(2.6)	7[0.1]	3(2.4)	7[0.1]
注射部位内出血	0		0		0		2(3.3)	5[0.1]	2(1.8)	5[0.0]	2(1.6)	5[0.0]
注射部位血腫	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	1[0.0]	1(1.7)	3[0.1]	3(2.6)	5[0.0]	3(2.4)	5[0.0]
注射部位そう痒感	1(7.7)	1[0.1]	0		0		2(3.3)	3[0.1]	2(1.8)	3[0.0]	3(2.4)	4[0.0]
注射部位反応	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
注射部位腫脹	0		0		0		2(3.3)	2[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
注射部位出血	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位硬結	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位疼痛	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
注射部位発疹	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
臨床検査	0		1(3.0)	2[0.1]	1(4.8)	2[0.1]	8(13.3)	22[0.5]	10(8.8)	26[0.3]	10(7.9)	26[0.2]
プロトロンビンフラグメント１・２増加	0		1(3.0)	1[0.0]	1(4.8)	2[0.1]	5(8.3)	9[0.2]	7(6.1)	12[0.1]	7(5.5)	12[0.1]
フィブリンＤダイマー増加	0		1(3.0)	1[0.0]	0		5(8.3)	10[0.2]	6(5.3)	11[0.1]	6(4.7)	11[0.1]
血中フィブリノゲン減少	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
Ｃ－反応性蛋白増加	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
線維素溶解	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
神経系障害	0		0		0		3(5.0)	19[0.4]	3(2.6)	19[0.2]	3(2.4)	19[0.2]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	Concizumab PPX									
	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 4		Arms 2-4		Total	
	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]	N (%)	E [R]
片頭痛	0		0		0		1(1.7)	12[0.3]	1(0.9)	12[0.1]	1(0.8)	12[0.1]
前兆を伴う片頭痛	0		0		0		1(1.7)	4[0.1]	1(0.9)	4[0.0]	1(0.8)	4[0.0]
前兆	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
浮動性めまい	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
頭痛	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
筋骨格系および結合組織障害	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	5[0.1]	2(1.8)	6[0.1]	2(1.6)	6[0.1]
関節痛	0		0		0		1(1.7)	4[0.1]	1(0.9)	4[0.0]	1(0.8)	4[0.0]
筋骨格硬直	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
変形性脊椎症	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
胃腸障害	0		1(3.0)	2[0.1]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	3[0.0]	2(1.6)	3[0.0]
腹痛	0		0		0		1(1.7)	1[0.0]	1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
吐血	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
メレナ	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
免疫系障害	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
過敏症	0		1(3.0)	1[0.0]	0		1(1.7)	1[0.0]	2(1.8)	2[0.0]	2(1.6)	2[0.0]
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
そう痒症	0		0		0		1(1.7)	2[0.0]	1(0.9)	2[0.0]	1(0.8)	2[0.0]
心臓障害	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
うっ血性心筋症	0		0		1(4.8)	1[0.0]	0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
眼障害	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]
硝子体浮遊物	0		1(3.0)	1[0.0]	0		0		1(0.9)	1[0.0]	1(0.8)	1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set, PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1

	Concizumab PPX					
	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Arms 2-4	Total
	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]	N (%) E [R]
腎および尿路障害	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]
腎梗塞	0	1(3.0) 1[0.0]	0	0	1(0.9) 1[0.0]	1(0.8) 1[0.0]

HAwI: haemophilia A with inhibitors, HBwI: haemophilia B with inhibitors,
OT: On-treatment, On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
N: number of subjects with adverse event, %: percentage of subjects with adverse event, E: number of adverse events, R: rate calculated as number of adverse events per patient years of exposure (E/total exposure time in trial), PYE: patient years of exposure, SAS: safety analysis set, ADS: Analysis data set,
PPX: Prophylaxis.
On-treatment corresponds to the time period where subjects are considered to be affected by on-demand treatment or concizumab treatment.
MedDRA version 24.1 used.
MedDRA/J ver.24.1