

オルプロリクス[®] 静注用 250

オルプロリクス[®] 静注用 500

オルプロリクス[®] 静注用 1000

オルプロリクス[®] 静注用 2000

オルプロリクス[®] 静注用 3000

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

1.	背景及び概観	7
1.1	rFIXFc 開発計画	7
1.1.1	第 1/2a 相 PK 試験	11
1.1.2	第 3 相臨床試験	11
1.2	有効性に関する評価項目及び統計的手法	14
1.2.1	急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）	16
1.2.2	定期補充療法	19
1.2.3	周術期の補充療法	22
1.3	第 3 相臨床試験（998H102 試験）でのその他の統計解析上の論点	24
2.	個々の試験結果の要約	25
2.1	第 1/2a 相 PK 試験	25
2.2	第 3 相臨床試験	25
2.2.1	試験成績の概要（全体）	25
2.2.2	試験成績の概要（日本人被験者）	25
3.	全試験を通しての結果の比較と解析	26
3.1	試験対象集団	26
3.1.1	主な組入れ基準	26
3.1.2	ベースラインの人口統計学的特性	26
3.1.3	ベースライン時の疾患の特性	29
3.1.4	被験者の内訳	31
3.1.5	rFIXFc の曝露量	32
3.2	全有効性試験の結果の比較検討	33
3.2.1	急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）	33
3.2.2	定期補充療法	36
3.2.3	周術期の補充療法	46
3.3	部分集団における結果の比較	50

4.	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	50
4.1	急性出血の補充療法	50
4.2	定期補充療法	51
4.3	周術期の補充療法	52
4.4	小児患者での使用	53
5.	効果の持続、耐薬性	54
5.1	効果の持続	54
5.2	治療中断後の有効性	54
5.3	免疫原生	54
5.3.1	インヒビター	54
5.3.2	非中和抗 rFIXFc 結合抗体	54
6.	付録	54

表一覧

表 2.7.3-1	血友病 B 患者を対象とした完了又は進行中の臨床試験	8
表 2.7.3-2	998HB102 試験での有効性評価項目	15
表 2.7.3-3	急性出血の補充療法の評価で用いた統計学的手法.....	19
表 2.7.3-4	定期補充療法の評価で用いた統計的手法	22
表 2.7.3-5	周術期の補充療法の評価で用いた統計的手法	23
表 2.7.3-6	被験者の人口統計学的特性（998HB102 試験 安全性解析対象集団）	27
表 2.7.3-7	日本人被験者の人口統計学的特性（998HB102 試験 安全性解析対象集団）	28
表 2.7.3-8	ベースライン時の疾患の特性（998HB102 試験 安全性解析対象集団）	29
表 2.7.3-9	治験登録 12 ヶ月の出血エピソード回数（998HB102 試験 安全性解析対象集団）	30
表 2.7.3-10	日本人被験者でのベースライン時の疾患の特性（998HB102 試験 安全性解析対象集団）	31
表 2.7.3-11	止血管理の要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	35
表 2.7.3-12	日本人被験者での止血管理の要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	36
表 2.7.3-13	有効性評価期間中に発現した出血エピソードの要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	37
表 2.7.3-14	出血部位及び出血の種類別の年間出血エピソード回数の要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	38
表 2.7.3-15	治験前 12 ヶ月の出血エピソード回数と有効性評価期間中の年間出血エピソード回数との比較（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	40
表 2.7.3-16	Arm 2 での投与間隔（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	41
表 2.7.3-17	Arm 1 及び 2 の被験者での Haem-A-QoL スコア及びベースラインからの変化（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	42
表 2.7.3-18	日本人被験者での年間出血エピソード回数（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	43
表 2.7.3-19	日本人被験者での出血部位別の年間出血エピソード（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	44
表 2.7.3-20	日本人被験者での出血の種類別の年間出血エピソード（998HB102 試験 最大の解析対象集団）	45
表 2.7.3-21	日本人被験者の rFIXFc 投与状況一覧（998HB102 試験）	46
表 2.7.3-22	大手術時の止血反応及び rFIXFc 投与量（998HB102 試験）	48

図一覧

図 2.7.3-1	治験デザイン (998HB102 試験)	12
図 2.7.3-2	被験者の内訳 (998HB102 試験)	32
図 2.7.3-3	年間出血エピソード回数のサブグループ解析 (998HB102 試験 最大の解析 対象集団)	39

略号一覧

略号	日本語	英語
AE	有害事象	adverse event
BU	ベセスダ単位	Bethesda unit
CDC	米国疾病対策予防センター	Centers for Disease Control and Prevention
eCRF	電子的症例報告書	electronic case report form
FIX	血液凝固第 IX 因子	coagulation factor IX
FIXa	活性化 FIX	activated FIX
Haem-A-QoL	血友病独自の HRQoL 質問法	hemophilia-specific HRQoL questionnaire for adults
Haemo-QoL	血友病独自の HRQoL 質問票	hemophilia-specific HRQoL questionnaire for children and parents
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C virus
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
ISTH	国際血栓止血学会	The International Society on Thrombosis and Haemostasis
IV	静脈内	intravenous
MASAC	米国血友病財団の医学科学諮問委員会	Medical and Scientific Advisory Council
MRT	平均滞留時間	mean residence time
PEDNET	European Paediatric Network for Haemophilia Management	European Paediatric Network for Haemophilia Management
PK	薬物動態	pharmacokinetic, pharmacokinetics
PTP	治療歴のある患者	previously treated patient
QoL	生活の質	quality of life
rFIXFc	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質	recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein
Time 1%	投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に減少するまでの予測時間	model-predicted time after dose when FIX activity has declined to approximately 1 IU/dL above baseline
US	アメリカ合衆国	United States
WFH	世界血友病連盟	World Federation of Hemophilia

1. 背景及び概観

1.1 rFIXFc開発計画

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 (rFIXFc) は、血友病 B 患者の定期補充療法時に少ない投与回数で長期間の出血予防をもたらすことを目的として、現在販売されている FIX 製剤よりも長い血中半減期を示すように設計された。

rFIXFc の開発計画では、定期補充療法時の出血の予防、外科的治療時の止血の維持及び出血エピソード発現時の止血管理における安全性及び有効性を示すことを目的とした。rFIXFc 開発計画では、重症血友病 B 患者を対象とした以下 2 試験、海外で実施した第 1/2a 相臨床試験 (SYN-FIXFc-07-001 試験) 及び日本を含む国際共同治験として実施した第 3 相臨床試験 (998HB102 試験) を実施した。被験者集団の薬物動態 (PK) を解析するために PK データについては統合した。しかしながら、第 1/2a 相臨床試験の有効性データは収集されてなかったことから、有効性に関する統合解析は実施できなかった。つまり rFIXFc の使用経験は主に第 3 相臨床試験単独で得られたものであることから、当該申請資料では第 1/2a 相臨床試験及び第 3 相臨床試験で入手した有効性データを統合していない。本剤の有効性は主として第 3 相臨床試験から裏付けられており、その要約は本項に、詳細結果は第 2.7.6.3 項及び第 5.3.5.2.1 項に示した。また、12 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験 (9HB02PED 試験) と、第 3 相臨床試験又は小児を対象とした試験に組み入れられた被験者に対する長期継続試験 (9HB01EXT 試験) は現在進行中である (表 2.7.3-1)。

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.3-1 血友病B患者を対象とした完了又は進行中の臨床試験

項目	試験の相（治験番号）			
	第 1/2a 相臨床試験 (SYN-FIXFc-07-001)	第 3 相臨床試験 (998HB102)	小児臨床試験 (9HB02PED)	長期継続試験 (9HB01EXT)
施設数 参加国数	7 2	50 17	■■■■年 ■■月 ■■日現在, 10 5	■■■■年 ■■月 ■■日現在 38 15
試験の状況 試験終了日／カットオフ 日	完了 ■■■■年 ■■月 ■■日	完了 ■■■■年 ■■月 ■■日	進行中 ■■■■年 ■■月 ■■日現在	進行中 ■■■■年 ■■月 ■■日現在
試験デザイン	非盲検、多施設共同、用量漸 増試験	非盲検、多施設共同試験	非盲検、多施設共同試験	非盲検、多施設共同、長期継続試験 (998HB102 試験、9HB02PED 試験等 rFIXFc の試験を完了した被験者対 象)
主要目的	治療歴のある血友病 B 患者に rFIXFc (1、5、12.5、25、50 及び 100 IU/kg) を単回投与し たときの安全性及び薬物動態 を検討する	rFIXFc の安全性及び忍容性を評価 すること 全ての補充療法群で rFIXFc の有効 性を評価すること 各定期補充療法群 (Arm 1 及び Arm 2) で rFIXFc 投与を受けた被 験者と急性出血の補充療法群 (Arm 3) で rFIXFc 投与を受けた 被験者における年間出血エピソード 回数を比較し、急性出血の補充 療法を上回る定期補充療法の優位 性を評価すること	治療歴のある小児血友病 B 患者 における rFIXFc の安全性を評価 する	血友病 B 患者における rFIXFc の長期 安全性を評価する

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス[®] 静注用

表 2.7.3-1 血友病B患者を対象とした完了又は進行中の臨床試験（続き）

項目	試験の相（治験番号）			
	第 1/2a 相臨床試験 (SYN-FIXFc-07-001)	第 3 相臨床試験 (998HB102)	小児臨床試験 (9HB02PED)	長期継続試験 (9HB01EXT)
副次目的	rFIXFc（1、5、12.5、25、50 及び 100 IU/kg）を単回投与し たときの PK パラメータの推 定	逐次的 PK サブグループで、ベー スラインの rFIXFc 及びノナコグア ルファの PK パラメータ推定値を 評価し、26 週目（±1 週間）の rFIXFc の PK パラメータ推定値を 評価する rFIXFc に対する被験者の反応を評 価する rFIXFc の投与量进行评估する	定期補充療法及び急性出血の補 充療法としての rFIXFc の有効性 を評価する rFIXFc の薬物動態を評価する rFIXFc の投与量进行评估する 被験者報告自身の報告による転 帰及び血友病に関連する健康転 帰に基づく rFIXFc の効果を評価 する	出血エピソードの予防及び治療にお ける rFIXFc の有効性を評価する
主要評価項目	安全性： 理学的検査、バイタルサイ ン、ECG、臨床検査値変化、 有害事象及び抗 rFIXFc 抗体	安全性： ナイメゲン変法を用いたベセスダ 測定によるインヒビターの発生頻 度 臨床検査値のベースラインからの 臨床的に顕著な変化 有害事象の発現頻度 有効性： 全治療期間から年間回数に換算し た rFIXFc 投与中の被験者 1 例当た りの年間出血エピソード（自然出 血及び外傷性出血）回数（Arm 1 及び Arm2 と Arm 3 の比較）	インヒビターの発生頻度	インヒビターの発生頻度

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.3-1 血友病B患者を対象とした完了又は進行中の臨床試験（続き）

	試験の相（治験番号）			
項目	第 1/2a 相臨床試験 (SYN-FIXFc-07-001)	第 3 相臨床試験 (998HB102)	小児臨床試験 (9HB02PED)	長期継続試験 (9HB01EXT)
投与方法	rFIXFc の単回静脈内投与	Arm 1：被験者ごとに調整した用量を 7 日間ごとに投与（静脈内） Arm 2：1 回 100 IU/kg を個別に投与間隔を調整して投与（静脈内） Arm 3：出血エピソードの治療として必要量を投与（静脈内） Arm 4：術中の止血を維持するために必要量を投与（静脈内）	50～60 IU/kg を 1 週間ごとに投与（静脈内）	20～100 IU/kg（静脈内）
目標被験者数/組入れ数/ 完了例数	14/15/14	100/123/115 (Arm 1/2/3/4 別組入れ例数： 63/29/27/12)	■■■ 年 ■■ 月 ■ 日現在 20/15/0	■■■ 年 ■■ 月 ■ 日現在, 120/87/0
年齢（中央値） （最大値, 最小値）	29.5 歳 (18, 76)	30.0 歳 (12, 71)	■■■ 年 ■■ 月 ■ 日現在 8.0 歳 (2, 11)	■■■ 年 ■■ 月 ■ 日現在 在 29.00 歳 (13, 63)
主な選定基準	18 歳以上の男性治療歴のある重症血友病 B 患者 [FIX 活性 ≤ 2 IU/dL ($\leq 2\%$)] でこれまでに 150 日以上他の FIX 製剤投与歴がある患者	12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の男性 治療歴のある重症血友病 B 患者 [FIX 活性 ≤ 2 IU/dL ($\leq 2\%$)] でこれまでに 100 日以上他の FIX 製剤投与歴がある患者	12 歳未満かつ体重 13 kg 以上の男性 治療歴のある重症血友病 B 患者 [FIX 活性 ≤ 2 IU/dL ($\leq 2\%$)] でこれまでに 50 日以上他の FIX 製剤投与歴がある患者	998HB102 試験、9HB02PED 試験等 rFIXFc の試験を完了した被験者

FIX =血液凝固第 IX 因子、rFIXFc =遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質

1.1.1 第 1/2a相PK試験

SYN-FIXFc-07-001 (評価資料、第 5.3.3.2.1 項)

SYN-FIXFc-07-001 試験は、治療歴のある重症血友病 B (内因性 FIX が 2 IU/dL [2%] 以下) 男性患者 14 例を対象として rFIXFc を評価した第 1/2a 相 PK 試験であり、ヒトに初めて投与した (First-in-Human) 試験であった。本試験は多施設共同非盲検用量漸増試験であり、rFIXFc を約 10 分間かけて静脈内単回投与したときの安全性及び薬物動態の評価を実施した。薬効用量域を含む 6 段階の投与量 (1、5、12.5、25、50、及び 100 IU/kg) について検討した。

1.1.2 第 3 相臨床試験

998HB102 試験 (評価資料、第 5.3.5.2.1 項)

重症血友病 B 患者に対する rFIXFc の有効性は第 3 相臨床試験 (998HB102 試験) で検討した。

998HB102 試験は、国際共同、多施設共同、非盲検試験であり、rFIXFc の安全性、忍容性、PK 及び有効性の評価を行った。本試験は、インヒビター発生率をはじめとする本剤の安全性、ノナコグアルファ (遺伝子組換え) と直接比較した時に PK 所見 (血中半減期) が延長することの確認並びに急性出血の補充療法 (急性出血時の止血管理と予防)、定期的補充療法及び周術期の補充療法 (周術期管理) での rFIXFc の有効性の検証を目的に計画された。PK は rFIXFc の血漿中血液凝固活性値で評価されたことから、PK パラメータは有効性に関する最も重要な代替評価項目である。PK 評価のための血液サンプルは全ての被験者から採取した (第 2.7.2 項)。承認されている唯一の遺伝子組換え型 FIX 濃縮製剤であることから、ノナコグアルファを PK プロファイル検討における対照薬として選択した。

被験者を、以下のように 4 つの投与群のうちの 1 つに割り付けた (図 2.7.3-1)。

- Arm 1 : 週 1 回の固定間隔による定期補充療法群。初回用量 50 IU/kg を投与後、投与間隔を固定し、試験期間中トラフ濃度がベースラインより 1%~3% 上回る、又は出血の治療に必要な場合はそれ以上維持できるように用量を調整した。本投与群の被験者は、逐次的 PK サブグループと非逐次的 PK サブグループに組み入れられた。
- Arm 2 : 個別に投与間隔を調整する定期補充療法群。用量を固定し、被験者個別に投与間隔を調整する投与方法で、初回は 100 IU/kg を 10 日間隔で投与し、トラフ濃度がベースラインを 1%~3% 上回る、又は出血の治療に必要な場合はそれ以上を維持できるように、投与間隔を調整した。
- Arm 3 : 急性出血の補充療法群。血友病医療のガイドラインに基づいて、急性出血の補充療法で推奨される用量の範囲を選択した [1、2、3、4、5]。
- Arm 4 : 周術期の補充療法群。大手術を必要とした新規又は他の投与群の被験者を組み入れた。血友病医療のガイドラインに基づき、周術期管理に推奨される用量の範囲を選択した [4、5、6]。

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

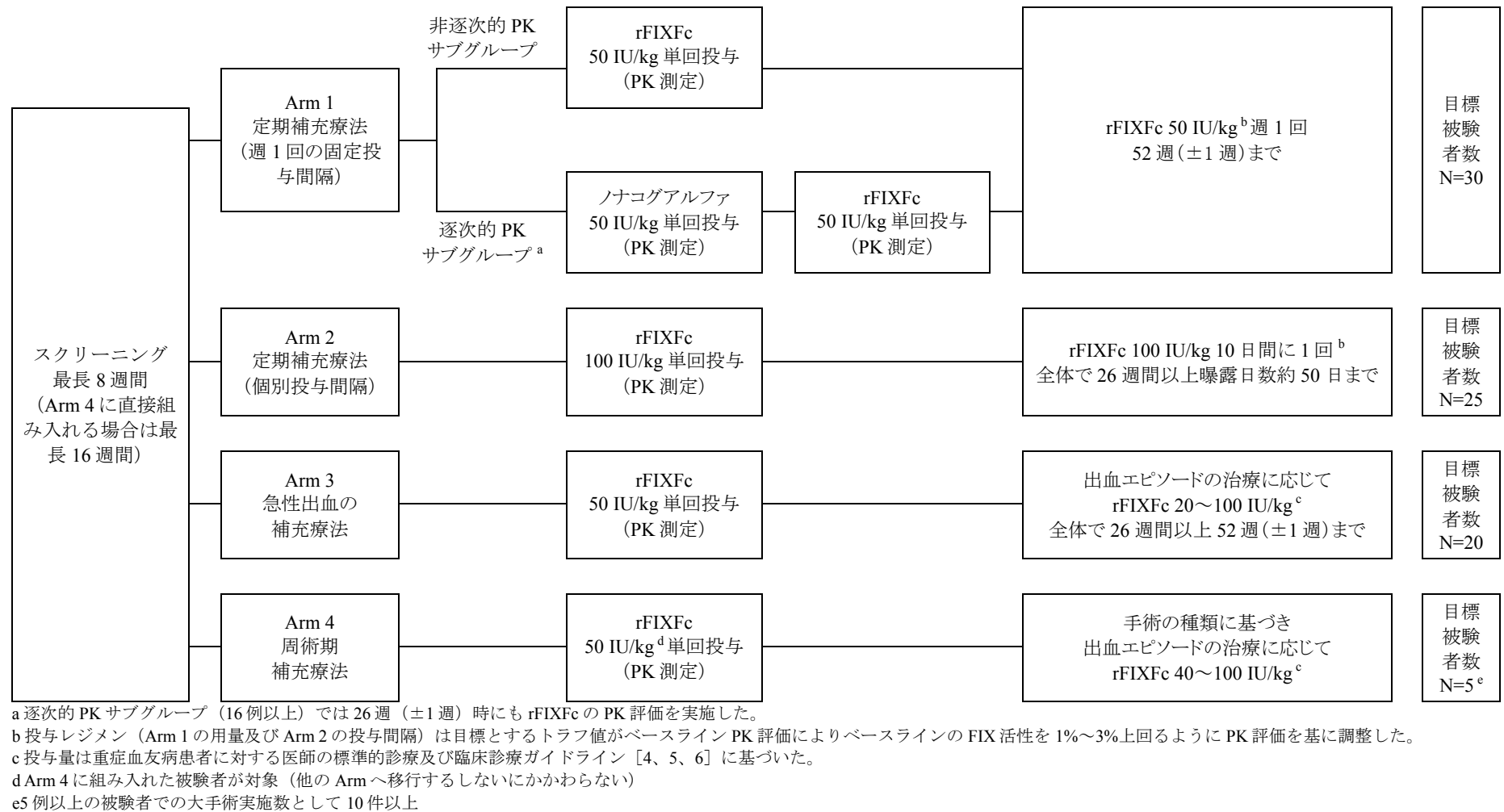


図 2.7.3-1 試験デザイン (998HB102 試験)

本治験では無作為化を行わなかった。治験登録時、定期補充療法を実施していた被験者は、治験責任医師、被験者間で協議した後、Arm 1 又は 2（定期補充療法群）に割り付けられ、出血時又は「必要に応じて」血液凝固第IX因子（FIX）を投与していた被験者はArm 1、2、又は 3（急性出血の補充療法群）に割り付けられた。定期補充療法は、その実施により臨床転帰の改善がみられており、多くの地域で標準的治療法とされている [7、8]。国内においては、定期補充療法に関する一般的なガイドラインは存在しないものの、海外同様、1 週間あたり 2～3 回投与の定期補充療法が行われている [9、10]。定期補充療法を受けてきた被験者を急性出血の補充療法群に無作為に割り付けることは非倫理的であることから、被験者が受ける補充療法が治験前の補充療法と同一となるように、又はより優れている補充療法群に割り付けられるように、計画した。投与群への割り付けが無作為化されていないことから、内因性FIX活性レベル 2%以下、治験前 12 週間以内の出血エピソード回数又はFIXによる治療歴などの組入れ基準で、全投与群の被験者のベースライン時の疾患の重症度が同程度となるよう計画した。また、重症の血友病Bであることを確認するために、治験前に急性出血の補充療法を受けていた全ての被験者に対し、過去 52 週間内の出血回数が 8 回以上であることを組入れ基準に加えた。

治験デザインで他に考慮すべき事項として、インヒビター発生率を評価するために必要な最低 50 日の曝露期間が容易に達成できるよう、常用量を投与する被験者の比較的大きなコホートが必要であった。Arm 1 の被験者はインヒビター発生率の評価に必要な曝露期間 50 日を達成する可能性が高かったことから、より多くの被験者をこの投与群に組み入れた。

周術期の補充療法での rFIXFc の有効性については、外科医による止血の評価や手術中の失血などの記述データを収集し、Arm 4 で評価した。この評価での対照群はないが、重症血友病の自然経過を考えると、効果的な FIX の投与がない場合には被験者が大手術時に出血多量を引き起こすことが予想される。治験実施計画書では、大手術を必須ではないが通常全身麻酔や体腔の開口を必要とする手術として定義しており、効果的な治療を行わない場合は長時間の生命を脅かす出血が生ずる状況で有効性の評価が可能であった。

多くの治療領域においては、安全性及び有効性の実証に盲検化プラセボ対照試験が標準的であるが、疾患の重症度、有効な治療法の有無、急性出血エピソードが発現した場合のプラセボ治療による致命的な結果の可能性に基づいた倫理的な検討により、血友病を対象とした盲検化プラセボ対照試験は行わなかった。もう 1 つの考慮すべき事項としては、プラセボを静脈内投与した場合、投与部位で出血があった場合、どちらの薬剤が投与されたかが被験者にはすぐに分かってしまうという点がある。rFIXFc 臨床開発プログラムでは、出血を予防できるように用量及び投与間隔を調整しなければならないこと、盲検化試験を実施できないということから、必然的に非盲検化試験を行うこととなったが、バイアスをコントロールするため、治験依頼者による集計データの閲覧は制限した。被験者の安全性を保証するため、被験者単位のデータは治験管理チームのメンバーのみによる閲覧が可能であったが、有効性に関する正式な中間解析は実施しなかった。

1.1.2.1 第3相臨床試験での用量の妥当性

第1/2a相臨床試験（SYN-FIXFc-07-001試験）では、最大100 IU/kgまでの単回投与で忍容性が良好であることが示された。第1/2a相臨床試験データに基づくポピュレーション PK モデルを使用して、第3相臨床試験の被験者の大部分でFIX活性がベースラインを1%～3%超える用量及び投与間隔をシミュレーションした。シミュレーション結果から、本剤50 IU/kgを静脈内投与した場合、投与後7日間（168時間）は被験者の約80%でFIX活性がベースライン時より1%以上上回ると予想された。このことから、Arm 1の初回用量を、50 IU/kgの週1回投与とした。また、シミュレーション結果から、本剤100 IU/kgを静脈内投与した場合、投与後10日間（240時間）は被験者の69%超でFIX活性がベースライン時より1%以上上回ると予想された。このことから、Arm 2の用量100 IU/kgでの最初の投与間隔を10日間とした。急性出血の補充療法（全ての投与群の出血エピソードに対する治療）及び周術期の補充療法での用量の選択は、重症血友病患者に関する血友病医療のガイドラインに基づいて決定した[4、5、6]。

全ての被験者に対し、血漿FIX活性値の測定結果に基づいて、初回PK評価を行った。この評価データに基づき、トラフ濃度がベースラインを1%～3%上回る適切な用量又は投与間隔若しくは急性出血の補充療法で必要となる活性値以上を確保するための用量を推定した。

1.2 有効性に関する評価項目及び統計的手法

急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）時、定期的補充療法時及び周術期の補充療法（周術期管理）時のrFIXFcの止血管理能力が評価できるように有効性評価項目を設定した。第3相臨床試験での主要評価項目及び副次評価項目を表2.7.3-2に示す。これらの評価項目は、血友病患者を対象とした臨床試験での止血状態の評価として一般的に用いられている指標である。PKパラメータの評価については第2.7.2項「臨床薬理試験」に記載したことから、本項には示さなかった。

次項で、第3相臨床試験で収集し解析した臨床データについて説明する。大部分ではカテゴリカルデータの要約統計量及び記述統計量を用いたが、年間出血エピソード回数の解析については統計モデルを用いた。統計的手法については、次章の本文にまとめた。

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.3-2 998HB102 試験での有効性評価項目

有効性評価項目	急性出血の補充療法	定期補充療法	周術期の補充療法
主要評価項目		試験期間における年間出血回数	
副次的評価項目	出血エピソードの消失に要した rFIXFc の投与回数及び 1 回投与量 rFIXFc に対する出血エピソードの反 応スケールを使用した評価 rFIXFc に対する被験者の反応の医師 による総合評価 最後の rFIXFc 投与から出血エピソ ード ^b までの時間 rFIXFc の投与量 ^c	被験者 1 例当たりの自然出血エピソ ードの年間回数 被験者 1 例当たりの自然出血エピソ ード（関節）の年間回数 Arm 1 の 1 回投与量 Arm 2 の被験者の投与間隔 rFIXFc に対する被験者の反応の医師 による総合評価 ^a 最後の rFIXFc 投与から出血エピソ ード ^b までの時間 Haemo-QoL 調査票（小児）及び Haem-A-QoL 調査表（成人） rFIXFc の投与量 ^c	rFIXFc を用いた手術に対する被験者 の反応の治験担当医師及び外科医に よる反応スケールを使用した評価 周術期に止血維持に要した投与回数 及び 1 回投与量 手術中の推定失血量 手術に要した輸血の回数 rFIXFc の投与量 ^b

^a 当該結果は本項 3.2.1 章に示す。

^b 当該結果について本項では示さないが 998HB102 試験〔総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）に記載している。

^c 評価項目については本項 1.2.2.4 章で述べる。結果は本項 3.1.5 項に示す。

QoL =生活の質; rFIXFc =遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質

1.2.1 急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）

治験期間中に出血エピソードが発現した場合、被験者は被験者用電子日誌に出血イベントを記録し、出血エピソードの重症度に基づき治験責任医師が処方した rFIXFc の単回投与による治療を受けた。

第 3 相臨床試験では、1 回の出血エピソードを最初の出血兆候から当該出血エピソードに対する最終投与後 72 時間までと定義し、同じ部位に発現した出血エピソードを 1 回の出血エピソードとみなした。直近の投与から 72 時間以上経過した出血エピソードを治療するための投与は、同一部位で新たに発現した出血エピソードに対する最初の投与とした。この基準を満たす出血の種類は不明として分類した。異なる部位で発現した出血エピソードは、直近の投与からの時間に関係なく、別の出血エピソードとした。

年間出血エピソード回数を決定する場合、複数の部位で同時に発現した 1 回の出血エピソードはひとつのイベントとしてカウントした。ただし、出血部位ごとに集計する場合は、出血エピソードは報告された部位ごとにカウントした。この際、同じ部位カテゴリーの複数箇所に出血エピソードが発現した場合は該当する部位カテゴリーで 1 回だけカウントした（複数の関節など）。

1.2.1.1 止血に要した投与回数

標準的治療法では、血友病患者の出血エピソードに対して出血が停止するまで治療が行われる。処方された用量を投与しても出血をコントロールできない場合は、補充療法が追加される。補充療法を追加する時期はある程度は主観的に決定され、地域によって標準的治療法が異なるが、止血し、その状態を維持するために用いた投与方法を評価する際、追加投与の回数又は初回投与後に追加投与を必要とした被験者の割合は有用である [11]。

第 3 相臨床試験では、止血に要した投与回数及び投与 1 回あたりの平均用量 (IU/kg) は、出血エピソード単位で割り出し、被験者あたりの出血回数に不均衡が生じた場合のバイアスを取り除くために被験者単位でも割り出した。これらの値を被験者単位で割り出す場合は、1 被験者で発現した全出血エピソード回数を平均し、その値を評価項目値として用いた。完全を期するため、止血するために投与された総投与量 (IU/kg) も、出血エピソード単位及び被験者単位で算出した。European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET) が規定し、国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 第VIII/IX因子製剤科学小委員会が現在検討しているとおり、出血に対する追加治療が必要ない場合、又は直近の投与から最長 72 時間経過した場合、止血されたとみなした [12, 13]。投与回数については、以下のよう

- 出血エピソード単位：投与回数の合計には、自然出血、外傷性出血又は種類不明の出血エピソードに対する初回投与及びそれらの出血エピソードに対する追加投与を全て含めた。投与あたりの投与量の平均値は、投与回数の合計に基づいて算出した。総投与量は、投与量の合計とした。

- 被験者単位：出血エピソード単位で検討するために算出した出血エピソードごとの止血に要した投与回数、投与あたりの投与量の平均値、総投与量を、被験者ごとに全出血エピソードを対象として平均化して算出した。

止血に要した投与回数、投与あたりの投与量の平均値、投与総量は、Arm 1、2、3 及び全被験者を対象として出血の種類別（自然出血、外傷性出血又は不明）及び部位別（関節、筋肉、体内、及び皮膚／粘膜）で示した。出血エピソードに対する投与の遅れによって止血に要した投与回数が変わる場合があるため、治療コンプライアンスによる評価も出血エピソードベースで実施した。

1.2.1.2 出血エピソードに対するrFIXFcの治療効果

治療効果評価は、血友病において最も確立され、頻回に使用された有効性判定の 1 つである [14]。本治験（998HB102 試験）での被験者による反応評価は、「no response」、「moderate」、「good」、「excellent」の 4 ポイントスケールに基づいて実施した。被験者には様々な転帰に対する判断基準を示し、投与後 8～12 時間で評価を記入するように依頼した。

出血エピソードの治療が遅れると治療効果が低下する場合があるため、rFIXFc に対する治療効果は、個々の出血エピソードに基づいてコンプライアンス／ノンコンプライアンス別でも評価した。出血エピソードの発現から、その出血エピソードに対する治療開始までの時間が 8 時間未満であった場合に個々の出血エピソードに対する治療が遵守されたこととした。出血エピソードに対する治療のコンプライアンス率は、最初の兆候から最大 8 時間以内に投与が開始された出血エピソードの割合を算出して評価した。

1.2.1.3 rFIXFc投与に対する医師による総合評価

治験実施計画書で規定したベースライン後の各来院時に、直近の来院以降に実施された rFIXFc 投与に対する被験者による反応評価に対し、次の 4 ポイントスケールを用いて医師による総合評価が実施された。

- **excellent**：出血エピソードに対する反応が、通常診療時の投与回数以下若しくは通常の rFIXFc 投与量以下で認められる、又は予防投与期間中における破綻性出血の頻度が通常診療時より低い。
- **effective**：大部分の出血エピソードに対する反応が通常診療時と同等の投与回数及び投与量で認められるが、一部は追加投与若しくは高用量投与が必要となる、又は破綻性出血の頻度がわずかに増加した。
- **partially effective**：ほとんどの出血エピソードで予測より頻回投与及び／又は高用量投与が必要となる、又は予防投与期間中の破綻性出血治療に頻回投与及び／又は高用量投与が必要となる。
- **ineffective**：止血コントロールに度々失敗し、追加の薬剤投与が必要。

評価を行う際、治験担当医師は次の点について考慮した。

- rFIXFc の投与回数
- rFIXFc 投与に対する反応
- 被験者電子日誌の情報

1.2.1.4 出血エピソードに対する投与までの時間

rFIXFc を投与する出血エピソードの特徴を分析する目的で、出血エピソードが発現してから初回投与までの時間及び初回投与から 2 回目投与までの時間について、Arm 1、2、3 及び全被験者を対象として、出血エピソード単位及び被験者単位で要約した。

さらに、出血エピソードを治療するために行った初回投与から 2 回目投与までの時間について、出血の種類（自然出血、外傷性出血又は不明）別に、出血単位及び被験者単位で要約した。

1.2.1.5 急性出血の補充療法で用いた統計的手法

急性出血の補充療法の評価で用いた統計的手法を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3 急性出血の補充療法の評価で用いた統計学的手法

有効性評価項目	解析方法	結果の表示
副次的評価項目		
出血エピソード（関節、軟部組織、筋肉）の消失に要した rFIXFc の投与回数 出血エピソード別 被験者別	分類要約 記述統計	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した 以下のサブグループについても要約した 出血エピソードの種類 出血部位 出血エピソード治療遵守状況（出血エピソード別のみ）
出血エピソード（関節、軟部組織、筋肉）の消失に要した rFIXFc の 1 回投与量 出血エピソード別 被験者別	記述統計	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した 以下のサブグループについても要約した 出血エピソードの種類 出血部位
rFIXFc に対する出血エピソードの反応スケールを使用した評価	分類要約	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した
rFIXFc に対する被験者の反応の医師による総合評価	分類要約	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した
rFIXFc の投与量	記述統計	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した

rFIXFc = 遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質

1.2.2 定期補充療法

出血エピソードを予防する目的で定期的に FIX 製剤を投与する方法を定期補充療法として取り扱った。有効性に関する主要評価項目は年間出血エピソード回数とした。関節内出血及び筋肉内出血が繰り返し発現すると、障害が蓄積し、患者の QoL の低下を生じる。血友病患者の出血エピソードの有無及び重症度はほとんどの状況で直接評価することができないため、rFIXFc を定期補充療法として使用したときの出血エピソードの予防効果を示すために、第 3 相臨床試験では患者又は医師により報告された有効性の評価を用いた。

1.2.2.1 年間出血エピソード回数

年間出血エピソード回数は、有効性評価期間内（Arm 1 及び 2 では、定期補充療法を開始してから電子日誌に記録された定期補充療法最終投与時までを有効性評価期間とし、周術期の補充療法期間及び Arm 1 の逐次的 PK サブグループでの再 PK 解析用投与期間を除いた。Arm 3 では PK 解析用検体採取後 1 分から最終来院時又は電子日誌の最終記録時いずれか遅い時までを有効性評価期間とした）について評価を行った。有効性評価期間は、Arm 3 の周術期及び術後リハビリテーション期間は含めなかった。自然出血及び外傷性出血、出血の種類が「不明」と分類されている出血をこの評価に含めた。各被験者について、以下の式に基づいて出血エピソード回数から年

間出血エピソード回数を算出した。

$$\text{年間出血エピソード回数} = \frac{\text{有効性評価期間内に発現した出血エピソード回数}}{\text{有効性評価期間の総日数}} \times 365.25$$

出血エピソードは確率過程として発現し、当初 Poisson 分布を示すと想定されたが、他の治療領域の試験で、この種のデータは通常過分散となり、分散は Poisson モデルによる予測より大きくなることが示されてきた。年間出血エピソード回数の過分散を説明するため、Poisson モデルの過分散についての検討後、負の二項分布を用いた。「オフセット」パラメータである治験実施年数の対数をモデルに含めた。この負の二項モデルに基づいて Arm 1 と 3 の年間出血エピソード回数を比較し、有意水準 5% で統計的に有意であった場合に、Arm 2 と 3 の年間出血エピソード回数を比較した。

その他の評価項目として、被験者 1 人あたりの年間自然出血エピソード回数及び関節出血エピソードの回数を評価した。

Arm 1、2、3 及び全被験者について、被験者 1 人あたりの年間出血エピソード回数を、以下のサブグループ別でも集計した。

- 出血の種類（外傷性、不明）
- 出血部位（筋肉内、軟部組織、内出血、皮膚／粘膜）
- 出血の種類及び出血部位

Arm 1 又は 2 に割り付けられた被験者で目標トラフ濃度に達する前に投与量（Arm 1）又は投与間隔（Arm 2）を調整する必要があることが予想されたことから、治験に 9 ヶ月又は 6 ヶ月以上参加した被験者を対象に、それぞれ治験の最終 6 ヶ月間及び 3 ヶ月間の出血エピソード回数についても評価した。

1.2.2.2 投与量及び投与間隔

1 週間の平均投与量（IU/kg）及び定期補充療法の間隔は、出血エピソード、薬物動態の間隔又は周術期／術後リハビリテーション期間（大手術又は小手術）が間に入らない定期補充療法に基づいて決定した。計算に含まれるデータ、特に定期補充療法の用量及び総治療期間は、2 回の連続する定期補充療法が行われた間隔から厳密に算出した。

1.2.2.3 生活の質（QoL）

出血エピソードが繰り返し発現した場合、生活の質（QoL）が低下する [15]。

小児患者及び保護者を対象とした血友病独自の HRQoL 質問票（Haemo-QoL）と成人患者を対象とした血友病独自の HRQoL 質問法（Haem-A-QoL）が、血友病患者に関する特有の問題の評価が可能な血友病独自の手段であり、様々な状況における有用性を実証している [16、17]。

Haemo-QoL（小児及び 13～16 歳の患者対象）及び成人患者を対象とした Haem-A-QoL の質問票は、実測値及びベースラインからの変化に関するサブスコア及び合計スコアを集計している。Haemo-QoL 質問票には 12 のサブグループ項目があり、12 のサブスコアとして計上される。Haem-A-QoL 質問票には 10 のサブグループ項目があり、10 のサブスコアとして計上される。

1.2.2.4 投与量

被験者 1 人あたりの rFIXFc の年間総消費量（IU/kg）を、以下の数式に基づいて算出した。

$$\text{年間総消費量} = \frac{\text{有効性評価期間中に投与した総投与量 (IU/kg)}}{\text{有効性評価期間の総日数}} \times 365.25$$

投与した rFIXFc の総投与量は、被験者の電子日誌及び電子症例報告書（eCRF）で記録された rFIXFc の単位と被験者の最近の体重に基づいた 1 回投与用量（IU/kg）の合計とした。

1.2.2.5 定期補充療法の評価で用いた統計的手法

定期補充療法の評価で用いた統計的手法を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4 定期補充療法の評価で用いた統計的手法

有効性評価項目	解析方法	結果の表示
主要評価項目		
定期補充療法群と急性出血の補充療法群間の試験期間における年間出血回数の比較	最初に、観察された出血エピソードを従属変数、投与群を共変量とし、評価期間（オフセット変数として log yeas を当てはめた）で補正した Poisson 回帰モデルを用いて処理した。過分散が認められた場合は負の二項分布回帰モデルを用いた。	Arm 1 対 Arm 3 及び Arm 2 対 Arm 3 の年間出血エピソード回数の比較結果（Arm 2 対 Arm 3 の結果については両側 5%の有意水準で統計学的に有意であった場合のみ実施）
副次的評価項目		
サブグループ別出血エピソード（自然出血及び関節）の年間回数	記述統計	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した 以下のサブグループについても要約した 出血エピソードの種類（外傷性、不明） 出血部位（筋肉、内出血、皮膚／粘膜） 出血エピソードの種類及び部位
1 回投与量	記述統計	Arm 1 を対象に要約した
投与間隔	記述統計	Arm 2 を対象に要約した
rFIXFc に対する被験者の反応の医師による総合評価	分類要約	Arm 1、2、3 及びこれらの合計で要約した
Haemo-QoL 及び Haem-A-QoL	記述統計	治験前の FIX レジメン別に Arm 1 及び 2 を対象としてサブスコア及びスコア全体についてベースラインからの変化を要約した
rFIXFc の使用量	記述統計	Arm 1、2、3 及び全体で要約した

QoL =生活の質; rFIXFc =遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質

1.2.3 周術期の補充療法

手術時に十分に止血するためには、効果的な FIX 製剤の予防投与を必要とする。Arm 4（周術期の補充療法群）の被験者について、手術中及び術後、入院中又は術後リハビリテーション期間の出血及び治療に関する情報を eCRF 及び電子日誌に記録した。

1.2.3.1 止血に関する治験責任医師／外科医の評価

治験責任医師／外科医による評価では 4 ポイントの外科的反応尺度を使用し、全ての大手術後 24 時間時点の rFIXFc に対する被験者の止血効果の評価を行った。反応には順序尺度が割り当てられているため、数値のスコアも与えられた（excellent=1、effective=2、partially effective=3、ineffective=4）。平均スコアが低いほど、手術後の rFIXFc に対する被験者の反応の評価が優れていることを示す。

1.2.3.2 術中の失血量

大手術中及び大手術後の推定失血量の合計、手術 1 回あたりの輸血回数（血漿及び細胞成分を含む）、全手術について輸血の種類別に集計した輸血回数、各種類の輸血を必要とする手術の件数が、全ての大手術について集計された。

1.2.3.3 周術期の補充療法での投与量

術中に止血状態を維持するために必要な投与回数及び 1 回の投与あたりの用量を、被験者の一覧に基づいて評価した。

1.2.3.4 大手術 1 回あたりの出血回数

周術期及び術後リハビリテーション期間中の出血エピソード回数の合計を、全体（0 回、1 回、2 回、3 回、3 回超）及び発現日（1～3 日目、4～7 日目、8～14 日目、15～28 日目）ごとに集計した。大手術の翌日を 1 日目とした。

1.2.3.5 周術期の補充療法の評価で用いた統計的手法

周術期の補充療法の評価で用いた統計的手法については、表 2.7.3-5 にまとめた。

Arm 4 全体の被験者数が少ないため、被験者の個別データのレビューに基づいた有効性の評価も行った。術後 2 週間の投与量及び投与回数（1～3 日目、4～14 日目、1～14 日目）のほか、止血状態を維持するために必要な投与回数を含む、手術当日の投与量について、一覧にまとめている。投与間隔については、2 週間の期間で必要とした投与の最短及び最長の間隔を示した。

表 2.7.3-5 周術期の補充療法の評価で用いた統計的手法

有効性評価項目	解析方法	結果の表示
副次的評価項目		
rFIXFc を用いた手術に対する被験者の反応の治験担当医師及び外科医による反応スケールを使用した評価	分類要約 記述統計	全ての手術について要約した
周術期に止血維持に要した投与回数及び 1 回投与量	分類要約 記述統計	全ての手術について要約した
手術中の推定失血量	記述統計	全ての手術について要約した
手術に要した輸血の回数	分類要約	全ての手術について要約した

rFIXFc = 遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質

1.3 第3相臨床試験（998H102 試験）でのその他の統計解析上の論点

臨床評価項目の統計分析は intent-to-treat の原則に基づいて行った。つまり、有効評価期間に治験に参加しなかった被験者を除き、rFIXFc を1回以上投与した全ての被験者である、最大の解析対象集団（Full Analysis Set）について解析を行った。

解析方法については、第3相臨床試験のデータベースロック前に治験依頼者が内部で承認した解析計画書に記載した（第5.3.5.2.1項）。

特に指定のある場合を除き、有効性評価期間中のデータのみを出血及び投与量に関連した解析及び集計に使用した。PK 及び周術期及び術後リハビリテーション期間〔大手術及び小手術〕に収集された有効性に関するデータは含めない（第5.3.5.2.1項）。

複数の部位の出血エピソードの解析に関する詳細については、第5.3.5.2.1項を参照のこと。

血友病Bは希少疾病であるため、第3相臨床試験の被験者数は統計的に考慮されたものではなく、主に臨床的に考慮した計画に基づいている。CPMP Note for Guidance [18] を考慮し、又 rFIXFc の有効性及び安全性を評価するために可能な限り十分な数の被験者を組み入れることができるように、4つの投与群全体に対する目標被験者数を100例とした。

新規 FIX 製剤の臨床試験での安全性に関する主な目標は、インヒビター発生の評価である。過去に FIX を投与した経験のある患者を対象とした臨床試験での許容できるインヒビター発生リスクの裏付けとなる米国食品医薬品局（FDA）の指針では、各被験者が曝露日数として50日以上治験薬を投与された場合、50例のうち1例までのインヒビター発生率を認めている。臨床試験時のインヒビターの発生が二項分布で適切にモデル化できるという前提に基づき、インヒビター発生が1例確認された場合、曝露日数50日以上の50例の被験者について、Clopper-Pearson 法による両側95%信頼区間でインヒビターの真の発生率は0.05%～10.65%となる。

その他、本治験の症例数設定については、急性出血の補充療法に対する定期補充療法の優位性を評価することも考慮した。本治験で設定された症例数では、過分散のない Poisson 回帰モデルを用いると両側5%の有意水準で、95%以上の検出力となる。当設定には以下を考慮した。

- 検出力は、Arm 1 と Arm 3 間の仮説検定により求められていること
- 最小追跡期間を以下のように仮定する
 - (1) Arm 1：初回予防投与（治験における初回 rFIXFc 投与から10日後）から48週間
 - (2) Arm 3：治験0日目から26週間
- 継続率80%とした場合、各治療群における全追跡期間は以下となる
 - (1) Arm 1：1920人・週（被験者40例）
 - (2) Arm 3：416人・週（被験者16例）
- 急性出血の補充療法群の被験者の真の年間出血エピソード回数は最低で8人・年となる。
- 臨床的意義を考慮し、最低でも年間出血エピソード回数の50%減少を必要とする。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 第 1/2a相PK試験

SYN-FIXFc-07-001 試験（評価資料、第 5.3.3.2.1 項）

第 1/2a相臨床試験（SYN-FIXFc-07-001 試験）では、rFIXFcの単回投与後のPKパラメータを 2 コンパートメント解析によって算定した。その結果、rFIXFcの終末相半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）及び平均滞留時間（MRT）が、現在使用可能なFIX製剤で報告されているものと比較しておよそ 3 倍であることが示された [19]。rFIXFcの $t_{1/2\beta}$ の平均値は 56.7 時間、MRTは 71.9 時間であった。PKモデリングとシミュレーションに基づき、第 3 相臨床試験の用量及び投与間隔を決定した。本試験の結果については、第 2.7.2 項に示した。

2.2 第 3 相臨床試験

998HB102 試験（評価資料、第 5.3.5.2.1 項）

2.2.1 試験成績の概要（全体）

本治験では、重度血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）123 例の男性患者が登録された。治験完了率は高く、曝露量が十分であったことから、年間出血率とインヒビター発生率を十分に評価することが可能であった。本治験では、急性出血の補充療法で rFIXFc は有効であり、出血エピソードの 90.4%が 1 回の投与で止血管理することが可能であった。定期補充療法として使用した場合、50 IU/kg から開始する週 1 回の固定間隔による定期補充療法及び 10 日間隔の 100 IU/kg 投与から開始して個別に投与間隔を調整する定期補充療法のいずれにおいても、急性出血の補充療法と比較して年間出血率は低く、統計学的及び臨床的に有意な差を示した。いずれの定期補充療法も、年間出血エピソード回数の中央値がそれぞれ 2.95 回及び 1.38 回と低値であった。投与間隔を調整した投与群では、被験者の約 50%が 14 日間以上の投与間隔であった。また、14 例の周術期の補充療法での rFIXFc の有効性が認められた。

2.2.2 試験成績の概要（日本人被験者）

本治験では、合計 6 例の日本人被験者が組み入れられ、全例が治験を完了した。Arm 1（週 1 回の固定間隔による定期補充療法群）及び Arm 2（個別に投与間隔を調整する定期補充療法群）にそれぞれ 4 及び 2 例登録された。Arm 3 及び 4 に組み入れられた日本人被験者はいなかった。Arm 1 に組み入れられた 4 例中 2 例が逐次的 PK サブグループに組み入れられた。

治験期間中、日本人被験者で計 24 回の出血エピソードが発現した。このうち出血エピソードの 87.5%（21/24 件）が 1 回の投与で止血管理可能であった。日本人被験者での定期補充療法時の年間出血エピソード回数の中央値は、Arm 1 及び Arm 2 で、それぞれ 3.27 回及び 4.28 回であった。これと比較して、全体の Arm 3（急性出血の補充療法群、日本人被験者は組み入れられなかった）の年間出血エピソード回数の中央値は 17.69 回であった。

本治験により、rFIXFc は日本人被験者の出血傾向の抑制に有効であることが示された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

第 1/2a 相臨床試験の有効性データは収集しなかったことから、本項で述べる血友病 B 治療時の rFIXFc の有効性は第 3 相臨床試験単独の結果に基づくものである。

3.1 試験対象集団

3.1.1 主な組入れ基準

998HB102 試験への登録に際し、スクリーニング時に組入れ基準を満たすこととした。以下に主要な組入れ基準を示す。

- 12 歳以上、体重 40 kg 以上の男性
- 内因性 FIX 活性が 2 IU/dL (2%) 以下である重症血友病 B 患者
- 曝露日数が 100 日以上で遺伝子組換え又は血漿由来 FIX 製剤投与歴がある、治療歴のある患者
- Arm 3 に割り付けられた被験者の場合、治験登録前 52 週間以内に 8 回以上の出血があり、急性出血の補充療法を受けていた患者

スクリーニング時に除外基準に該当した場合は、除外された。以下に主要な除外基準を示す。

- インヒビター値 0.6 BU/mL 以上 をインヒビター陽性とし、インヒビターが現在認められている又はその既往がある患者（ただし、感度分析の低いカットオフ値 1.0 BU/mL の検査機関でのみ 1.0 BU/mL 以上 とした）
- 血友病 B 以外の血液凝固異常がある患者
- FIX 製剤又は免疫グロブリン製剤投与に伴うアナフィラキシーの病歴がある患者
- ノナコグアルファの投与を受ける逐次的 PK サブグループでは、チャイニーズハムスターのタンパク質に対するアレルギーがある患者

3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性

3.1.2.1 治験全体の成績

17 カ国の 50 施設の治験実施医療機関で、合計 123 例の男性被験者が登録された。被験者の年齢の範囲は、12～71 歳（中央値 30 歳、表 2.7.3-6）であり、12～17 歳の被験者は 11 例であった。被験者の大部分（73 例 [59.3%]）は白人であった。体重の中央値は 73.3 kg（範囲 45.0～186.7 kg）、BMI の中央値は 24.78 kg/m²（範囲 15.2～49.6 kg/m²）であった。全体として、被験者の分布は 3 つの主要な地域、欧州（29.3%）、北アメリカ（30.9%）、その他の地域（39.8%）で

均等に分布していた。各地域での投与群別の被験者分布を検討した結果、欧州では Arm 3 の割合 (7.4%) が Arm 1 (33.3%) 及び Arm 2 (41.4%) と比較して低かった。これは欧州で定期補充療法が幅広く行われていることによるものと考えられた。人口統計学的及びベースライン時の特性の詳細は、第 2.7.6.3 項に示した。

表 2.7.3-6 被験者の人口統計学的特性 (998HB102 試験 安全性解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)	Arm 4 (N=12)	Total (N=123)
年齢					
12~17 歳	6 (9.5%)	3 (10.3%)	2 (7.4%)	1 (8.3%)	11 (8.9%)
18~64 歳	55 (87.3%)	26 (89.7%)	25 (92.6%)	11 (91.7%)	110 (89.4%)
65 歳以上	2 (3.2%)	0	0	0	2 (1.6%)
中央値	28.0	33.0	36.0	34.5	30.0
最小値, 最大値	12, 71	12, 62	14, 64	17, 61	12, 71
人種					
白人	41 (65.1%)	18 (62.1%)	11 (40.7%)	6 (50.0%)	73 (59.3%)
黒人	7 (11.1%)	2 (6.9%)	1 (3.7%)	2 (16.7%)	10 (8.1%)
アジア人	7 (11.1%)	7 (24.1%)	14 (51.9%)	2 (16.7%)	29 (23.6%)
アメリカ又は アラスカ先住人、 その他	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.8%)
体重 (kg)					
中央値	70.2	76.0	65.0	65.0	73.3
最小値, 最大値	45.2, 186.7	50.0, 128.0	45.0, 91.7	47.9, 100.5	45.0, 186.7
BMI (kg/m ²)					
n	62	29	27	12	122
中央値	24.29	25.69	24.16	22.86	24.78
最小値, 最大値	16.3, 49.6	18.6, 36.6	15.2, 29.4	18.3, 32.8	15.2, 49.6
地域					
欧州 ^a	21 (33.3%)	12 (41.4%)	2 (7.4%)	3 (25.0%)	36 (29.3%)
北米 ^b	18 (28.6%)	7 (24.1%)	11 (40.7%)	4 (33.3%)	38 (30.9%)
その他 ^c	24 (38.1%)	10 (34.5%)	14 (51.9%)	5 (41.7%)	49 (39.8%)

被験者の割合は各投与群又は全被験者における、欠測値のない被験者数を母数として算出した。

手術実施例を登録した Arm 4 の被験者のうち他 Arm へも登録された被験者については、投与群別集計では、それぞれ参加した群ごとに 1 例として集計し、全被験者での集計では 1 例にまとめて集計した。

a : ベルギー、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、ポーランド、ロシア及びスウェーデンを欧州とした。

b : カナダ及び米国を北米とした。

c : その他の地域は、オーストラリア、ブラジル、中国、香港、インド、日本及び南アフリカとした。

出典 : 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 13 及び 49]

3.1.2.2 日本人被験者での成績

本治験に日本人被験者は 6 例登録された。被験者の年齢の範囲は、31～64 歳（中央値 44 歳）であり、12～17 歳の被験者はいなかった。体重の中央値は 55.0 kg（範囲 45.2～76.0 kg）、BMI の中央値は 19.9 kg/m²（範囲 17.1～28.0 kg/m²）であった（表 2.7.3-7）。

日本人被験者の体重及び BMI は全被験者集団より低値であった。

表 2.7.3-7 日本人被験者の人口統計学的特性（998HB102 試験 安全性解析対象集団）

	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	Arm 4 (N=0)	全被験者 (N=6)
年齢（歳）					
平均値	46.3	44.0			45.5
標準偏差	15.97	9.90			13.19
中央値	45.5	44.0			44.0
最小値, 最大値	31, 64	31, 51			31, 64
年齢カテゴリー（歳）					
12～17	0	0			0
18～64	4 (100.0%)	2 (100.0%)			6 (100.0%)
65 以上	0	0			0
身長（cm）					
平均値	162.85	164.35			163.35
標準偏差	5.041	0.495			3.987
中央値	163.15	164.35			163.75
最小値, 最大値	156.4, 168.7	164.0, 164.7			156.4, 168.7
体重（kg）					
平均値	53.90	63.00			56.93
標準偏差	7.126	18.385			10.962
中央値	55.00	63.00			55.00
最小値, 最大値	45.2, 60.4	50.0, 76.0			45.2, 76.0
BMI（kg/m ² ）					
平均値	20.39	23.30			21.36
標準偏差	3.239	6.666			4.177
中央値	19.90	23.30			19.90
最小値, 最大値	17.1, 24.7	18.6, 28.0			17.1, 28.0

被験者の割合は各投与群又は全被験者における、欠測値のない被験者数を母数として算出した。
手術実施例を登録した Arm 4 の被験者のうち他 Arm へも登録された被験者については、投与群別集計では、それぞれ参加した群ごとに 1 例として集計し、全被験者での集計では 1 例にまとめて集計した。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 10]

3.1.3 ベースライン時の疾患の特性

3.1.3.1 治験全体の成績

ベースライン時の疾患の特性は、重症血友病 B 患者を代表するものであった。80%を超える被験者の FIX 活性が 1%未満、40.2%が治験登録前に定期補充療法を受けており、急性出血の補充療法を受けていた被験者は、治験前 52 週間で 5 回以上の出血エピソードが報告された重度の出血表現型であった。FIX 遺伝子型の分類についても、最も多い変異はミスセンス変異 (55.3%) とナンセンス変異 (18.7%) と代表的なものであった (表 2.7.3-8)。ベースライン時の疾患の特性については、第 2.7.6.3 項に示した。

表 2.7.3-8 ベースライン時の疾患の特性 (998HB102 試験 安全性解析対象集団)

	Arm 1 (n=63)	Arm 2 (n=29)	Arm 3 (n=27)	Arm 4 (n=12)	Total (n=123)
内因性 FIX 活性 ^a					
<1%	50/63 (79.4%)	22/29 (75.9%)	26/27 (96.3%)	9/12 (75.0%)	100/123 (81.3%)
1%~2%	13/63 (20.6%)	7/29 (24.1%)	1/27 (3.7%)	3/12 (25.0%)	23/123 (18.7%)
>2%	0/63	0/29	0/27	0/12	0/123
遺伝子変異型 ^a					
ミスセンス変異	34/63 (54.0%)	19/29 (65.5%)	14/27 (51.9%)	6/12 (50.0%)	68/123 (55.3%)
ナンセンス変異	11/63 (17.5%)	6/29 (20.7%)	6/27 (22.2%)	1/12 (8.3%)	23/123 (18.7%)
フレームシフト	6/63 (9.5%)	1/29 (3.4%)	1/27 (3.7%)	2/12 (16.7%)	9/123 (7.3%)
不明	2/63 (3.2%)	0/29	6/27 (22.2%)	1/12 (8.3%)	9/123 (7.3%)
スプライス変異	6/63 (9.5%)	2/29 (6.9%)	0/27	0/12	8/123 (6.5%)
大欠失	3/63 (4.8%)	0/29	0/27	2/12 (16.7%)	4/123 (3.3%)
部分欠失	1/63 (1.6%)	1/29 (3.4%)	0/27	0/12	2/123 (1.6%)
過去 12 ヶ月以内の 出血エピソード回数 ^b	10.5 (0, 70)	10.0 (0, 100)	18.0 (5, 50)	11.0 (0, 40)	12.0 (0, 100)
治験前 FIX レジメン ^a					
定期補充療法	33/62 (53.2%)	15/29 (51.7%)	0/27	5/12 (41.7%)	49/122 (40.2%)
急性出血の補充療法	29/62 (46.8%)	14/29 (48.3%)	27/27 (100%)	7/12 (58.3%)	73/122 (59.8%)
標的関節あり ^a	36/63 (57.1%)	8/29 (27.6%)	14/27 (51.9%)	8/12 (66.7%)	62/123 (50.4%)
インヒビターの家族歴 ^a	0/63	0/29	2/27 (7.4%)	0/12	2/123 (1.6%)
HIV 陽性 ^a	5/63 (7.9%)	1/29 (3.4%)	2/27 (7.4%)	2/12 (16.7%)	9/123 (7.3%)
HCV 陽性 ^a	38/63 (60.3%)	15/29 (51.7%)	14/27 (51.9%)	7/12 (58.3%)	70/123 (56.9%)

手術実施例を登録した Arm 4 の被験者のうち他 Arm へも登録された被験者については、投与群別集計では、それぞれ参加した群ごとに 1 例として集計し、全被験者での集計では 1 例にまとめて集計した。

a 被験者の割合は欠測値のない被験者数を母数として算出した。

b 要約統計量：中央値 (最小値, 最大値)

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 15]

無作為ではない割付け方法であったにも関わらず、過去の治療法が急性出血の補充療法であった被験者の分布は Arm 1 及び Arm 2 で同様であり、それぞれ 46.8%と 48.3%であった。Arm 3 の被験者は全て、治験前に急性出血の補充療法を受けていた。

過去に急性出血の補充療法を受けていた被験者の治験登録前 12 ヶ月間の出血エピソード回数の中央値は、急性出血の補充療法群 (Arm 3) と比較して定期補充群 (Arm 1 及び 2) の方が高か

った（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9 治験登録 12 ヶ月の出血エピソード回数（998HB102 試験 安全性解析対象集団）

治験前 FIX レジメン	Arm 1 (N=63)		Arm 2 (N=29)		Arm 3 (N=27)	
	n	中央値	n	中央値	n	中央値
定期補充療法	32	2.5	11	2.0	0	--
急性出血の補充療法	27	23.0	12	25.0	27	18.0

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1）Table 20]

61 例（49.6%）の被験者は標的関節を有していなかった。1 ヶ所以上の標的関節を有する被験者の割合は Arm 1、Arm 2、及び Arm 3 でそれぞれ 57.1%、27.6%、及び 51.9%であった。標的関節を有する被験者の割合が低かった Arm 2 では、年間の出血率が低かった。Arm 3 は、Arm 1 及び Arm 2 と比較して FIX 活性が 1%を下回る被験者が多かった（それぞれ 96.3%、79.4%及び 75.9%）。この結果は Arm 3 の全ての被験者が過去に急性出血の補充療法を受けていたことから、ベースライン時 FIX 活性を測定する前に当該投与群で、より完全に前治療のウォッシュアウトが行われたためと考えられた。

以上、本治験の被験者集団は、重症血友病患者を代表するグローバルで多様な被験者集団であったと言える。

3.1.3.2 日本人被験者での成績

日本人被験者 6 例のうち、ベースライン時の FIX 活性が 1%未満であった被験者の割合は 83.3%（5 例）、過去に定期補充療法を受けていた被験者の割合は 50.0%（3 例）であった。FIX 遺伝子型の分類は、ミスセンス変異（66.7%、4 例）とナンセンス変異（33.3%、2 例）であった。標的関節を 1 箇所以上有する被験者の割合は 66.7%（4 例）であった（表 2.7.3-10）。これらのベースライン時の疾患の特性は全体の被験者集団と同様であった。

治験前 12 ヶ月の年間出血エピソード回数は日本人被験者が全体の被験者集団に比べ多かった [日本人被験者：27.0 回（中央値）、全体の被験者：12.0 回（中央値）、表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11]。

全体の被験者集団の 56.9%が C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性であったのに対し、日本人被験者では全例が HCV 陽性であった。

表 2.7.3-10 日本人被験者でのベースライン時の疾患の特性
(998HB102 試験 安全性解析対象集団)

	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	Arm 4 (N=0)	全被験者 (N=6)
内因性 FIX 活性 ^a					
1%未満	3/4 (75.0%)	2/2 (100.0%)			5/6 (83.3%)
1%～2%	1/4 (25.0%)	0/2			1/6 (16.7%)
Genotype (a)					
ミスセンス変異	4/4 (100.0%)	0/2			4/6 (66.7%)
ナンセンス変異	0/4	2/2 (100.0%)			2/6 (33.3%)
過去 12 ヶ月以内の 出血エピソード回数 ^b	17.0 (0,40)	27.0 (27,27)			27.0 (0,40)
治験前 FIX レジメン ^a					
定期補充療法	2/4 (50.0%)	1/2 (50.0%)			3/6 (50.0%)
急性出血の補充療法	2/4 (50.0%)	1/2 (50.0%)			3/6 (50.0%)
標的関節あり ^a	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)			4/6 (66.7%)
インヒビターの家族歴 ^a	0/4	0/2			0/6
HIV 陽性 ^a	2/4 (50.0%)	0/2			2/6 (33.3%)
HCV 陽性 ^a	4/4 (100.0%)	2/2 (100.0%)			6/6 (100.0%)

手術実施例を登録した Arm 4 の被験者のうち他 Arm へも登録された被験者については、投与群別集計では、それぞれ参加した群ごとに 1 例として集計し、全被験者での集計では 1 例にまとめて集計した。

a 被験者の割合は欠測値のない被験者数を母数として算出した。

b 要約統計量：中央値（最小値, 最大値）

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 11]

3.1.4 被験者の内訳

3.1.4.1 治験全体の成績

Arm 1（週 1 回の定期補充療法群）の被験者は 63 例〔登録時からの被験者は 61 例、Arm 4 から手術後に移行例は 2 例〕、Arm 2（個々に投与間隔を調整した定期補充療法群）は 29 例、Arm 3（急性出血の補充療法群）は 27 例、Arm 4（手術期の補充療法群）は 12 例であった。Arm 4 に登録された 12 例の被験者のうち、2 例は Arm 4 から Arm 1 へ移行し、4 例は Arm 4 のみに参加した。また、Arm 3 又は 1 から Arm 4 に移行した被験者は 6 例であった。Arm 1 に登録された 63 例の被験者のうち、23 例が逐次的 PK サブグループに組み入れられた。

治験完了率は非常に高く、計 155 例の被験者（93.5%）が治験を完了し、8 例（6.5%）が早期に脱落した。早期脱落の理由は、同意の撤回（3 例、2.4%）、有害事象（2 例、1.6%；交通事故及び医療機器関連感染）、プロトコル違反（2 例、1.6%）、追跡不能（1 例、0.8%）であった（図 2.7.3-2）。

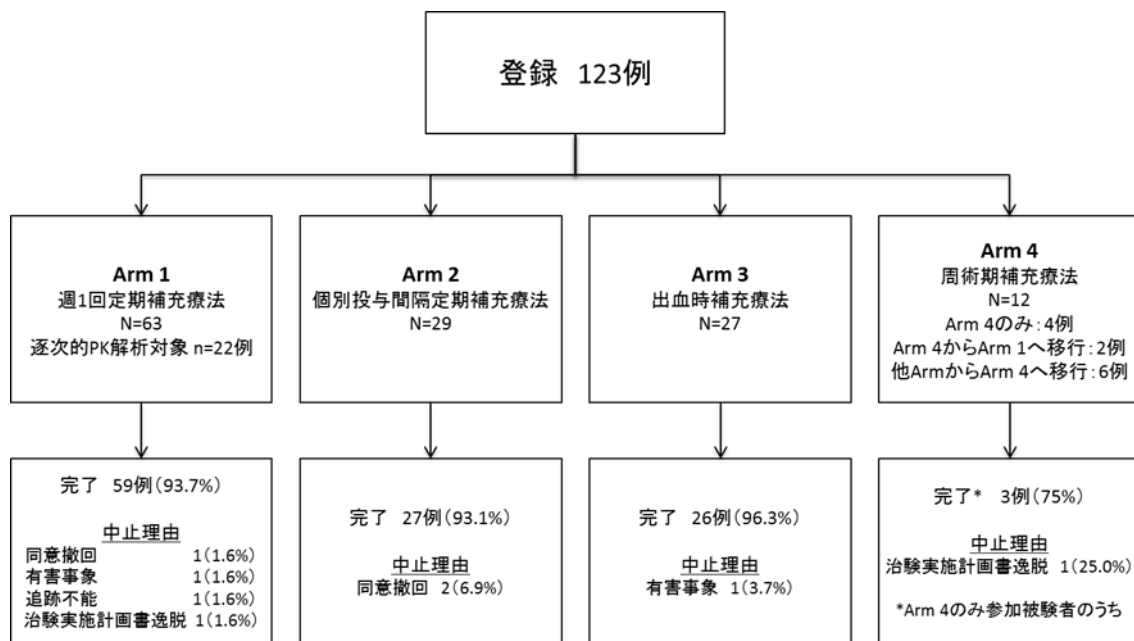


図 2.7.3-2 被験者の内訳 (998HB102 試験)

3.1.4.2 日本人被験者での成績

日本人被験者では Arm 1 (週 1 回の固定間隔による定期補充療法群) 及び Arm 2 (個別に投与間隔を調整する定期補充療法群) にそれぞれ 4 及び 2 例登録された。Arm 3 及び Arm 4 に組み入れられた日本人被験者はいなかった。Arm 1 に登録された 4 例の被験者のうち、2 例が逐次的 PK サブグループに組み入れられた。

全例が治験を完了した。

3.1.5 rFIXFcの曝露量

3.1.5.1 rFIXFcの曝露量 — 治験全体の成績

被験者の大部分 (111 例、91.7%) が 9 ヶ月以上 rFIXFc の投与を受けており、定期補充療法群及び急性出血の補充療法群で同程度の割合 (Arm 1 : 92.1%、Arm 2 : 96.3%、Arm 3 : 92.6%) であり、そのうち 50 例以上が 1 年以上投与を受けた。被験者の治験参加期間の中央値は 51.4 週 (Arm 1、2、3 及び 4 でそれぞれ 51.6 週、58.3 週、40.9 週、4.8 週) であった。

59 例 (48.8%) の被験者がインヒビター発生リスクの評価が可能な曝露日数 50 日を超え、55 例が曝露日数 50 日後に有効なインヒビター検査を受け、インヒビター発生リスクの十分な評価が可能であった。Arm 1 の被験者の曝露日数の中央値は 55.0 日 (範囲 1~73 日)、Arm 2 では 37.0 日 (範囲 1~55 日)、Arm 3 では 16.0 日 (範囲 4~35 日)、Arm 4 では 18.5 日 (範囲 6~83 日) であった。

有効性評価期間の年間 rFIXFc 投与量の中央値は、Arm 1 の被験者が 2447 IU/kg、Arm 2 が 3157 IU/kg、Arm 3 が 924 IU/kg であった。

rFIXFc の $\blacksquare$ L 製剤のみを使用した治療期間中の有効性データを収集した。 $\blacksquare$ L 製剤及び $\blacksquare$ L 製剤ごとの曝露量については、第 2.7.1 項「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で詳細に記載した。

998HB102 試験の完了率は高く、被験者は年間出血エピソード回数の算出及びインヒビター発生リスクの評価に十分な期間の rFIXFc 投与を受けた。

3.1.5.2 rFIXFcの曝露量 —日本人被験者での成績

日本人被験者 6 例中 5 例の曝露日数が 50 日を超えた。日本人被験者での曝露日数は Arm 1（範囲）で 52～57 日、Arm 2 の 2 例でそれぞれ、35 及び 55 日であった。

有効性評価期間の年間 rFIXFc 投与量は Arm 1（範囲）で 2343～4077 IU/kg、Arm 2 の 2 例でそれぞれ、3150 及び 3886 IU/kg であった。

日本人被験者での曝露日数及び有効性評価期間の年間 rFIXFc 投与量は、治験全体の被験者集団と同様であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）

3.2.1.1 急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）—治験全体の成績

十分な量の血液凝固因子による補充療法を 1 回実施すれば、概ね活動性出血を管理することが可能である。治療の遅れが出血部位の血液の貯留を引き起こすことから、症状の発現後、可能な限り早く治療を施す必要がある。閉鎖的な空間（例：関節腔）で大量の血液が貯留した場合、十分な血液の吸収、疼痛の緩和、関節屈曲の回復及び腫脹の軽減が得られるまで、疼痛が数時間又は数日間持続する場合がある。この間は、止血の確認が困難な場合があることから、現在使用されている血液凝固因子製剤の半減期が短いことや長期間高い活性レベルを維持する必要性を考慮して、2 回目又は 3 回目の投与を行うこととなる。外傷が十分に治癒していない可能性がある場合で、特に標的関節に炎症がある時には、血栓の線維素溶解中に出血が繰り返し発現することがあり、既存の血液凝固因子の使用ではその短い半減期によって活性レベルが低下し、止血管理するためにさらに投与する必要がある出てくる。

以下に示すように、止血管理に必要な投与回数及び rFIXFc に対する被験者の反応を評価することによって、止血管理における rFIXFc の有効性が全ての投与群で確認された。出血エピソードの大部分が急性出血の補充療法群で発現しているが、評価においては投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 で発現した出血エピソードは計 636 回であった。このうち 90.4%は 1 回の rFIXFc 投与で止血管理可能であり、6.9%は 2 回、2.7%は 3 回の投与で止血管理可能であっ

た。止血のために rFIXFc を 4 回以上投与する必要があった被験者は見られなかった。被験者単位で解析した場合、出血エピソード単位で解析した場合と同様であったことから、これらの結果は出血エピソード回数の多い被験者による影響は受けていなかった。rFIXFc への反応の被験者による評価の結果から、止血管理における rFIXFc の有効性が裏付けられた。被験者の電子日誌で評価された計 613 回の出血エピソードのうち、83.7%で初回投与に対する反応が「excellent」又は「good」と評価された。初回投与から約 8 時間後に評価を行い、2 回目投与を行うかどうかを決定した。止血管理について、表 2.7.3-11 に示した。

出血エピソードは、出血の種類（自然出血、外傷性出血又は不明）及び部位（関節、筋肉、内出血、又は皮膚／粘膜）により分類した。全ての投与群の全ての出血の種類について、出血エピソード 1 回あたりの投与回数の中央値は 1.0 であった。同様に、Arm 2 の被験者の内出血を除く全ての投与群の全ての出血部位について、出血エピソード 1 回あたりの投与回数の中央値は 1.0 であった（Arm 2 の内出血の中央値は 2.0）。

1 回の投与で止血管理可能であった多くの出血エピソード回数及び rFIXFc による治療に対する反応についての被験者による評価と一致して、rFIXFc の被験者の反応に対する医師による総合評価は、被験者の来院のうち 98.8%が「excellent」又は「good」であった。

出血エピソード 1 回あたりの止血に要した総投与量の中央値は 47.0 IU/kg（範囲 7.9～263.9 IU/kg）であった（第 2.7.6.3 項）。止血に複数回の投与を必要とした 10%未満の出血エピソード（全体で 61 回）について、初回投与から 2 回目までの時間の中央値は 45.0 時間、すなわち約 2 日間であった。

要約すると、止血管理において、rFIXFc は極めて有効であった。出血エピソードの 90%超で止血に要した rFIXFc の投与回数は 1 回のみであり、各出血エピソードの 1 回目の投与時の治療効果に関する被験者の評価は、出血エピソードの 80%超で「excellent」又は「good」であった。

表 2.7.3-11 止血管理の要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）

被験者数 N=119	
総出血エピソード回数	636
出血エピソード治療の総投与回数	714
止血に要した投与回数 ^a	
1 回	575 (90.4%)
2 回	44 (6.9%)
3 回以上	17 (2.7%)
1 回目の投与に対する反応 ^b	
Excellent 又は Good	513 (83.7%)
Excellent	222 (36.2%)
Good	291 (47.5%)
Moderate	90 (14.7%)
No response	10 (1.6%)
出血エピソード治療での rFIXFc の 1 回投与量 (IU/kg) ^c	
自然出血	42.53 (30.30, 53.76)
外傷性出血	51.15 (35.09, 68.03)
出血エピソード治療での rFIXFc 総投与量 (IU/kg) ^c	
自然出血	45.45 (31.75, 55.56)
外傷性出血	52.25 (37.88, 74.35)

a パーセンテージは出血エピソード回数を基に算出した

b パーセンテージは 1 回目の投与に対する反応評価が得られた出血エピソード回数を基に算出した

c 要約統計量：中央値（第 1 四分位点, 第 3 四分位点）

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table23、25 及び 106]

3.2.1.2 急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）－日本人被験者での成績

日本人被験者 6 例（Arm 1 及び Arm 2）で発現した出血エピソードは計 24 回であった。このうち 87.5%（21 エピソード）は 1 回の rFIXFc 投与で止血管理可能であった。この結果は、治験全体での結果と同様であった。2 回を超える投与で止血管理可能であった出血エピソードは 1 例で発現した 1 回のみであり、止血管理に 3 回の rFIXFc 投与を要した。1 回目に対する反応評価の 61.9%が「excellent」又は「good」であった（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12 日本人被験者での止血管理の要約（998HB102 試験 最大の解析対象集団）

	被験者数 N=6
総出血エピソード回数	24
出血エピソード治療の総投与回数	28
止血に要した投与回数 ^a	
1 回	21 (87.5%)
2 回	2 (8.3%)
3 回以上	1 (4.2%)
1 回目の投与に対する反応 ^b	
Excellent or good	13 (61.9%)
Excellent	7 (33.3%)
Good	6 (28.6%)
Moderate	7 (33.3%)
No response	1 (4.8%)
出血エピソード治療での rFIXFc の 1 回投与量 (IU/kg) ^c	
Spontaneous	62.77 (49.63, 83.34)
Traumatic	55.56 (40.00, 55.56)
出血エピソード治療での rFIXFc 総投与量 (IU/kg) ^c	
Spontaneous	65.22 (49.63, 108.94)
Traumatic	55.56 (40.00, 55.56)

a パーセンテージは出血エピソード回数を基に算出した

b パーセンテージは 1 回目の投与に対する反応評価が得られた出血エピソード回数を基に算出した

c 要約統計量：中央値（第 1 四分位点, 第 3 四分位点）

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 15]

3.2.2 定期補充療法

3.2.2.1 定期補充療法－治験全体の成績

定期補充療法群（Arm 1 及び Arm 2）を急性出血の補充療法群（Arm 3）と比較したところ、定期補充療法群で出血エピソード回数が減少した。有効性に関する主な比較項目について、負の二項モデルは Arm 1 の年間出血エピソード回数が Arm 3 に対して 83%低く（ $p < 0.001$ ）、Arm 2 は Arm 3 に対して 87%低い（ $p < 0.001$ ）と推定された。これらの結果は、週 1 回の定期的補充療法群（Arm 1）及び個々に投与間隔を調整する定期補充療法群（Arm 2）の年間出血エピソード回数は急性出血の補充療法群に対し、統計的に有意かつ臨床的に重要な差を示した（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13 有効性評価期間中に発現した出血エピソードの要約
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
1 例あたりの出血エピソード回数 n(%)			
n	61	26	27
0	14 (23.0%)	11 (42.3%)	0
1	11 (18.0%)	2 (7.7%)	0
2	6 (9.8%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)
3	10 (16.4%)	5 (19.2%)	0
4	8 (13.1%)	2 (7.7%)	2 (7.4%)
5	3 (4.9%)	1 (3.8%)	0
>5	9 (14.8%)	4 (15.4%)	24 (88.9%)
出血エピソード回数	167	67	402
追跡期間 (被験者年) ^a	53.6	28.5	21.9
平均追跡期間 (被験者年)	0.88	1.10	0.81
年間出血エピソード回数 ^b	n=61	n=26	n=27
平均値 (標準偏差)	3.07 (2.874)	2.45 (3.021)	18.70 (10.033)
中央値	2.95	1.38	17.69
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	1.01, 4.35	0.00, 3.43	10.77, 23.24
最小値, 最大値	0.0, 12.8	0.0, 8.9	2.2, 41.6
年間出血エピソード回数 (負の二項回帰モデル)	n=61	n=26	n=27
95%信頼区間	3.12	2.40	18.67
	2.46, 3.95	1.67, 3.47	14.01, 24.89
年間出血エピソード回数の群間比 ^c (減少率)	0.17 (83%)	0.13 (87%)	
95%信頼区間	0.11, 0.24	0.08, 0.20	
p 値 ^c	<0.001	<0.001	

^a 追跡期間 (被験者年) は全被験者の有効性評価期間 (年) を累積した

^b 要約統計量は被験者ごとの年間出血エピソード回数に基づいた

^c 群間比及び p 値は Arm 1 対 Arm 3 及び Arm 2 対 Arm 3 の対比較による

出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 18、19 及び 79]

主要評価項目に対するプロトコール設計要素の影響を評価するため、いくつかの感度分析が行われた。行われた感度分析は、以下の通りである。

- 被験者が電子日誌に記録したデータに基づく年間の出血エピソードの集計及び比較
- 有効性に関する主要評価項目に影響を与える可能性のある、重大なプロトコール違反のない被験者での年間出血エピソード回数の集計
- 最終 6 ヶ月間 (9 ヶ月以上治験に参加した被験者) 及び最終 3 ヶ月間 (6 ヶ月以上治験に参加した被験者) の年間出血エピソード回数の集計
- 定期補充療法のコンプライアンスの有無による年間出血エピソード回数の集計

全ての感度分析の結果は、有効性に関する主要解析結果と一致していた。

出血エピソードの種類及び出血部位別に評価した場合も、全体で確認された年間出血エピソード回数の減少が認められた。出血エピソードの全体の年間発現数及び投与群ごとの出血エピソードの種類別及び出血部位別の集計については、表 2.7.3-14 に示した。予測された通り、出血エピソードの大部分は自然出血であった。関節内の自然出血エピソードの回数の中央値は Arm 3 で

5.11 であったのに対し、Arm 1 では 0.99、Arm 2 では 0 であった。

表 2.7.3-14 出血部位及び出血の種類別の年間出血エピソード回数の要約
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

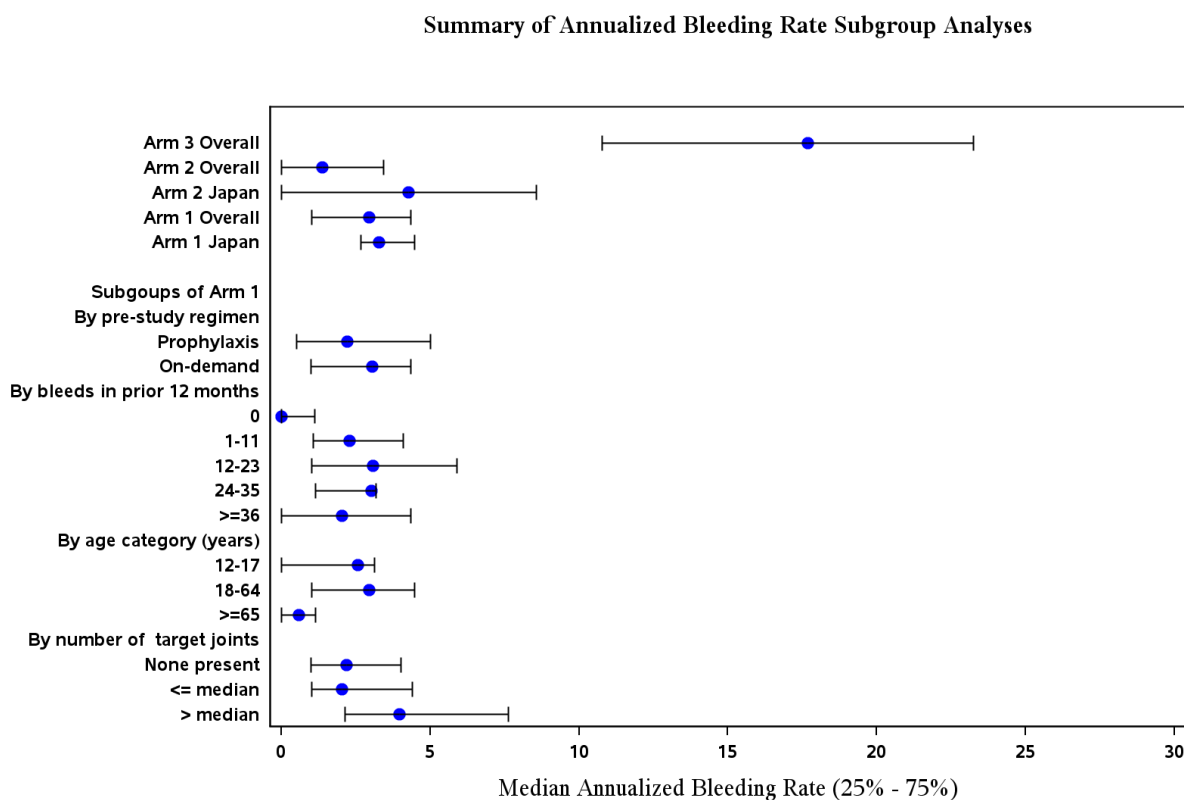
	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
N	61	26	27
全体	2.95 (0.0, 12.8)	1.38 (0.0, 8.9)	17.69 (2.2, 41.6)
自然出血	1.04 (0.0, 10.8)	0.88 (0.0, 6.2)	11.78 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.99 (0.0, 5.2)	0.00 (0.0, 8.4)	2.21 (0.0, 29.4)
不明	0.00 (0.0, 3.4)	0.00 (0.0, 3.2)	0.00 (0.0, 4.2)
関節	1.11 (0.0, 12.8)	0.36 (0.0, 7.8)	13.58 (1.0, 41.6)
自然出血	0.99 (0.0, 10.8)	0.00 (0.0, 6.2)	5.11 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.00 (0.0, 4.3)	0.00 (0.0, 7.5)	1.31 (0.0, 29.4)

要約統計量：中央値（最小値, 最大値）

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 24 及び Table 95]

定期補充療法群での低い年間出血エピソード回数は、過去に急性出血の補充療法を受けた被験者サブグループ、12～17 歳の被験者サブグループ、治験前の出血回数が多かった被験者サブグループ、治験開始時の標的関節数が最も多い被験者サブグループを含む、指定された全てのサブグループ全体で一致していた。全体の年間出血エピソード回数及び Arm 1 の主要な被験者サブグループ別（サブグループ解析を行うのに十分な数の被験者数を含む投与群のみ）の年間出血エピソード回数については、図 2.7.3-3 に示した。



SOURCE: FACTOR9HB/JAPAN/CSR/F-SUMMARY-ABR-SUBGROUP.SAS

DATE

図 2.7.3-3 年間出血エピソード回数のサブグループ解析
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Figure 2]

治験前 12 ヶ月間の出血歴を、過去のレジメン別に収集及び集計した。急性出血の補充療法群での年間出血エピソード回数は、治験前の年間出血エピソード回数と同程度であった。それに対し、定期補充療法群で過去に急性出血の補充療法を受けていた被験者を対象として検討したところ、Arm 1 及び Arm 2 の治験前の年間出血エピソード回数の中央値がそれぞれ 23 回及び 25 回であったのに対し、有効性評価期間中での年間出血エピソード回数の中央値はそれぞれ 2.5 回と 1.9 回であった（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15 治験前 12 ヶ月の出血エピソード回数と有効性評価期間中の年間出血エピソード回数との比較（998HB102 試験 最大の解析対象集団）

治験前の FIX レジメン	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
定期補充療法			
n	32 ^a	11 ^b	0
ベースライン時（中央値）	2.5	2.0	
有効性評価期間中（中央値）	2.1	0.0	
中央値の差	0.0	-0.6	
急性出血の補充療法			
n	27 ^c	12	27
ベースライン時（中央値）	23.0	25.0	18.0
有効性評価期間中（中央値）	2.5	1.9	17.7
中央値の差	-18.5	-23.5	-1.3

^a 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=31

^b 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=10

^c 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=26

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 89]

以上の結果を要約すると、rFIXFc による定期補充療法群（Arm 1 及び Arm 2）の年間出血エピソード回数は、急性出血の補充療法群（Arm 3）と比較してそれぞれ、83%及び 87%少なく、統計的に有意かつ臨床的に意味のある差を示した。年間出血エピソード回数は Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 3.12 回、2.40 回、及び 18.67 回であった。定期補充療法群の年間出血エピソード回数は、過去の補充療法の種類に関係なく、いずれの出血部位及び出血の種類でも急性出血の補充療法群と比較して低値であり、12～17 歳の被験者サブグループを含む全てのサブグループにおいても同じ結果であった。

3.2.2.1.1 用量及び投与間隔

週 1 回の定期補充療法（Arm 1）の被験者ごとの rFIXFc の投与量は、有効性評価期間中に投与した総量を平均した場合、開始時の用量である 50 IU/kg から 45.17 IU/kg（中央値）まで減少した（範囲 25.0～74.3 IU/kg）。最終 6 ヶ月間で平均した場合（9 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）の rFIXFc の投与量の中央値（40.70 IU/kg、範囲 21.3～82.7 IU/kg）及び最終 3 ヶ月間（6 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）での中央値（40.52 IU/kg、範囲 16.7～87.6 IU/kg）は同様であった。

投与間隔を 10 日間から開始した個々に投与間隔を調整した定期補充療法群（Arm 2）で被験者ごとに有効性評価期間中の全ての投与間隔を平均した場合、投与間隔の中央値は 12.53 日間（範囲 7.8～15.9 日間）であった。最終 6 ヶ月間（9 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）の平均投与間隔の中央値は 13.81 日間（範囲 7.8～19.1 日間）、最終 3 ヶ月間（6 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）での中央値は 14.00 日間（範囲 7.7～20.8 日間）であった。投与間隔が 14 日間以

上に達した被験者の割合については、表 2.7.3-16 に要約した。

表 2.7.3-16 Arm 2 での投与間隔（998HB102 試験 最大の解析対象集団）

	評価期間			
	全期間 ^a n (%)	最終 6 ヶ月 ^b n (%)	最終 3 ヶ月 ^c n (%)	最終の投与間隔 n (%)
評価期間中に治療を受けた被験者数	26	26	26	26
14 日以上	3 (11.5%)	12 (46.2%)	14 (53.8%)	14 (53.8%)
15 日以上	2 (7.7%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)
16 日以上	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)
17 日以上	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
18 日以上	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
19 日以上	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
20 日以上	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)
21 日以上	0	0	0	1 (3.8%)

被験者の割合は有効性評価期間中に治療を受けた Arm 2 の被験者数に基づいた

3 ヶ月 = 91 日間、6 ヶ月 = 183 日間、9 ヶ月 = 274 日間

評価期間（ヶ月）は PK 測定のための最初の rFIXFc 15000 L 製剤投与から起算した。最終月是有効性評価期間の終了時から遡って起算した。PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間是有効性評価期間に含めなかった

^a 全期間の投与間隔の平均

^b 9 ヶ月以上治療を継続した被験者での最終 6 ヶ月間の投与間隔の平均

^c 6 ヶ月以上治療を継続した被験者での最終 3 ヶ月間の投与間隔の平均

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 66]

3.2.2.1.2 生活の質（QoL）評価

検証された健康に関連する QoL の質問票により収集された被験者報告形式の転帰情報の使用は、新薬のベネフィットの評価での重要性を高めている。第 3 相臨床試験では疾患独自の QoL の評価手法である Haem-A-QoL を用いて、Arm 1 及び Arm 2 の成人被験者の治療期間中の QoL について評価した。18 歳以上の被験者合計 58 例（Arm 1：38 例、Arm 2：20 例）がベースライン時、Week 26 及び／又は Week 52 に Haem-A-QoL 質問票に回答した。Haem-A-QoL スコア及びベースラインからの変化を、治療前に実施していた補充療法の種類別（Arm 1 及び Arm 2 について集積）に表 2.7.3-17 に示す。スコアが低いほど、QoL が高い状態を示しており、ベースラインからの負の変化が、治療期間中に QoL が改善したことを示している。ベースラインからの全体的変化は、治療前に実施していた補充療法の種類に関係なく、被験者から全体的 QoL の改善が報告されていることを示した。定期補充療法は、疾患固有の QoL の改善と関連していた。

表 2.7.3-17 Arm 1 及び 2 の被験者でのHaem-A-QoLスコア及びベースラインからの変化
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	試験前に実施していた補充療法の種類			
	定期補充療法		急性出血の補充療法	
	例数	ベースラインからの 変化	例数	ベースラインからの 変化
26 週				
全スコア	27	-6.82 (-22.8, 6.1)	26	-6.25 (-25.5, 12.8)
Domains, during the last month				
1. Physical health	27	-10.00 (-45.0, 20.0)	31	-15.00 (-60.0, 15.0)
2. Feeling	27	0.00 (-43.8, 50.0)	31	0.00 (-43.8, 62.5)
3. View of yourself	27	-5.00 (-25.0, 15.0)	30	-5.00 (-35.0, 25.0)
4. Sports and leisure	22	-7.50 (-70.0, 25.0)	21	-20.00 (-40.0, 35.0)
5. Work and school	22	0.00 (-31.3, 52.1)	25	-6.25 (-31.3, 18.8)
6. Dealing with hemophilia	27	0.00 (-100.0, 100.0)	31	-8.33 (-66.7, 75.0)
7. Treatment	27	-6.25 (-18.8, 18.8)	31	0.00 (-53.1, 37.5)
Domains, recently				
8. Future	26	-5.00 (-25.0, 10.0)	30	0.00 (-30.0, 20.0)
9. Family planning	15	0.00 (-29.2, 12.5)	13	0.00 (-43.8, 25.0)
10. Partnership and sexuality	26	0.00 (-50.0, 66.7)	30	0.00 (-25.0, 25.0)
52 週				
全スコア	25	-4.35 (-24.4, 9.6)	19	-6.06 (-31.0, 1.0)
Domains, during the last month				
1. Physical health	26	-10.00 (-45.0, 20.0)	23	-15.00 (-60.0, 0.0)
2. Feeling	26	0.00 (-37.5, 75.0)	23	0.00 (-50.0, 18.8)
3. View of yourself	26	-7.50 (-45.0, 20.0)	24	-5.00 (-35.0, 15.0)
4. Sports and leisure	20	-0.62 (-55.0, 27.5)	16	-17.50 (-55.0, 17.5)
5. Work and school	22	0.00 (-31.3, 25.0)	20	-3.13 (-41.7, 25.0)
6. Dealing with hemophilia	27	0.00 (-66.7, 33.3)	24	4.17 (-66.7, 66.7)
7. Treatment	27	-6.25 (-30.8, 15.6)	24	-4.69 (-34.4, 34.4)
Domains, recently				
8. Future	26	-5.00 (-40.0, 20.0)	23	-5.00 (-40.0, 15.0)
9. Family planning	14	0.00 (-25.0, 33.3)	11	0.00 (-12.5, 12.5)
10. Partnership and sexuality	25	0.00 (-50.0, 50.0)	23	0.00 (-41.7, 25.0)

注：ベースラインからの変化の統計量：中央値（最小値, 最大値）

出典：998HB102 試験 [試験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 27]

3.2.2.2 定期補充療法—日本人被験者での成績

日本人被験者での定期補充療法時の年間出血エピソード回数の中央値は、Arm 1 及び Arm 2 で、それぞれ 3.27 回及び 4.28 回であった（表 2.7.3-18）。日本人被験者での、Arm 1 の年間出血エピソード回数の中央値は、全体の四分位範囲内であった（図 2.7.3-3）。一方、Arm 2 での日本人被験者 2 例の年間出血エピソード回数は 0.0 及び 8.6 回であり中央値は、全体の四分位範囲より高値であったが、全体の Arm 3（急性出血の補充療法群）の年間出血エピソード回数の四分位範囲

より低値であった（図 2.7.3-3）。

表 2.7.3-18 日本人被験者での年間出血エピソード回数
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	全体 (N=6)
被験者ごとの年間出血エピソード回数 a				
n	4	2		6
平均値	3.57	4.28		3.81
標準偏差	1.468	6.050		2.957
中央値	3.27	4.28		3.27
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	2.66, 4.48	0.00, 8.56		2.13, 5.62
最小値, 最大値	2.1, 5.6	0.0, 8.6		0.0, 8.6
9 ヶ月以上治験を継続した被験者での最終 6 ヶ月間の被験者被験者ごとの年間出血エピソード回数				
n	4	2		6
平均値	3.66	5.99		4.43
標準偏差	3.176	8.468		4.674
中央値	4.15	5.99		4.15
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	1.00, 6.32	0.00, 11.98		0.00, 6.33
最小値, 最大値	0.0, 6.3	0.0, 12.0		0.0, 12.0
6 ヶ月以上治験を継続した被験者での最終 3 ヶ月間の被験者被験者ごとの年間出血エピソード回数				
n	4	2		6
平均値	5.02	8.03		6.02
標準偏差	6.021	11.353		7.067
中央値	4.01	8.03		4.01
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 10.03	0.00, 16.05		0.00, 12.04
最小値, 最大値	0.0, 12.0	0.0, 16.1		0.0, 16.1

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時（投与目的を問わない）までとした。Arm 3 の有効性評価期間は PK 測定のための最後の rFIXFc 投与時から最終来院時までとし、PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

3 ヶ月 = 91 日間、6 ヶ月 = 183 日間、9 ヶ月 = 274 日間

評価期間（ヵ月）は PK 測定のための最初の rFIXFc ████████ L 製剤投与から起算した。最終月には有効性評価期間の終了時から遡って起算した。PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった

a 年間出血エピソード回数 = (出血エピソード回数) / (評価期間の日数) × 365.25

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 12]

日本人被験者での出血部位別及び出血の種類別の年間出血エピソード回数をそれぞれ表 2.7.3-19 及び表 2.7.3-20 に示す。関節の年間出血エピソード回数の中央値は Arm 1 及び 2 でそれぞれ、1.62 及び 3.89 回であった。いずれの出血部位及び出血の種類においても年間出血エピソード回数

は一貫して低値であった。

表 2.7.3-19 日本人被験者での出血部位別の年間出血エピソード
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

出血部位	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	全体 (N=6)
関節				
n	4	2	-	6
平均値	2.20	3.89	-	2.76
標準偏差	1.607	5.500	-	2.891
中央値	1.62	3.89	-	1.62
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	1.09, 3.31	0.00, 7.78	-	1.06, 4.50
最小値, 最大値	1.1, 4.5	0.0, 7.8	-	0.0, 7.8
筋肉				
n	4	2	-	6
平均値	1.38	0.00	-	0.92
標準偏差	1.403	0.000	-	1.300
中央値	1.09	0.00	-	0.53
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.53, 2.23	0.00, 0.00	-	0.00, 1.12
最小値, 最大値	0.0, 3.3	0.0, 0.0	-	0.0, 3.3
内出血				
n	4	2	-	6
平均値	0.00	0.00	-	0.00
標準偏差	0.000	0.000	-	0.000
中央値	0.00	0.00	-	0.00
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 0.00	0.00, 0.00	-	0.00, 0.00
最小値, 最大値	0.0, 0.0	0.0, 0.0	-	0.0, 0.0
皮膚/粘膜				
n	4	2	-	6
平均値	0.27	0.39	-	0.31
標準偏差	0.532	0.550	-	0.484
中央値	0.00	0.39	-	0.00
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 0.53	0.00, 0.78	-	0.00, 0.78
最小値, 最大値	0.0, 1.1	0.0, 0.8	-	0.0, 1.1

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時（投与目的を問わない）までとした。Arm 3 の有効性評価期間は PK 測定のための最終の rFIXFc 投与から最終来院時までとし、PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった
直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした
複数の部位で出血が認められた場合は、全体では 1 件として集計し、それぞれの部位でも 1 件として集計した
年間出血エピソード回数=（出血エピソード回数）／（評価期間の日数）×365.25
出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 13]

表 2.7.3-20 日本人被験者での出血の種類別の年間出血エピソード
(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	全体
出血の種類	(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
自然出血				
n	4	2		6
平均値	2.20	3.11		2.51
標準偏差	2.730	4.400		2.926
中央値	1.60	3.11		1.60
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 4.41	0.00, 6.22		0.00, 5.62
最小値, 最大値	0.0, 5.6	0.0, 6.2		0.0, 6.2
外傷性出血				
n	4	2		6
平均値	1.37	0.39		1.04
標準偏差	1.654	0.550		1.399
中央値	1.06	0.39		0.39
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 2.73	0.00, 0.78		0.00, 2.13
最小値, 最大値	0.0, 3.3	0.0, 0.8		0.0, 3.3
不明				
n	4	2		6
平均値	0.00	0.78		0.26
標準偏差	0.000	1.100		0.635
中央値	0.00	0.78		0.00
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	0.00, 0.00	0.00, 1.56		0.00, 0.00
最小値, 最大値	0.0, 0.0	0.0, 1.6		0.0, 1.6

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時（投与目的を問わない）までとした。Arm 3 の有効性評価期間は PK 測定のための最終の rFIXFc 投与から最終来院時までとし、PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

年間出血エピソード回数=（出血エピソード回数）／（評価期間の日数）×365.25

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 14]

3.2.2.2.1 用量及び投与間隔

日本人被験者の rFIXFc 投与状況を表 2.7.3-21 に示す。

週 1 回の定期補充療法を行った定期補充療法（Arm 1）の日本人被験者（4 例）の rFIXFc の投与量は、1 例では開始用量である 50 IU/kg から有効性評価期間中の平均投与量が 42.7 IU/kg まで減少した。一方、3 例では開始用量である 50 IU/kg から有効性評価期間中の平均投与量が 53.2～72.8 IU/kg まで増加した。全体の被験者集団での有効性評価期間中の週当たりの平均投与量は 25.0～74.3 IU/kg であった（本項 3.2.2.1.1 章）。

最終 6 ヶ月間で算出した場合（9 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）の rFIXFc の投与量は、最終 3 ヶ月間（6 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）と同様であった。

投与間隔を 10 日間から開始した個々に投与間隔を調整した定期補充療法群（Arm 2）の日本人被験者（2 例）で被験者ごとに有効性評価期間中の全ての投与間隔を平均したときの投与間隔はそれぞれ 10.4 及び 11.9 日間であった。最終 6 ヶ月間（9 ヶ月以上治験に参加した 2 例の日本人被験者を対象）での平均投与間隔は、10.4 及び 14.0 日間であった。最終 3 ヶ月間（6 ヶ月以上治験に参加した 2 例の日本人被験者を対象）での平均投与間隔はそれぞれ、10.0 及び 14.0 日間であった。

表 2.7.3-21 日本人被験者の rFIXFc 投与状況一覧（998HB102 試験）

	定期補充療法 週当たりの平均投与量（IU/kg）			定期補充療法 平均投与間隔（日）		
	全期間	最終 6 ヶ月	最終 3 ヶ月	全期間	最終 6 ヶ月	最終 3 ヶ月
Arm 1						
■	53.2	51.3	54.7	-	-	-
■	61.3	66.1	65.5	-	-	-
■	42.7	39.6	38.8	-	-	-
■	72.8	70.6	65.1	-	-	-
Arm 2						
■	58.6	50.0	50.0	11.9	14.0	14.0
■	68.9	71.6	75.6	10.4	10.4	10.0

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 6]

3.2.2.2 日本人被験者での生活の質（QoL）評価

総合スコアの評価が可能であった被験者は、治験前に定期補充療法を受けていた被験者で 3 例、急性出血の補充療法を受けていた被験者が 1 例と被験者数が限られていたことから、日本人被験者での QoL に関する結論を導くことはできなかった。

3.2.3 周術期の補充療法

3.2.3.1 周術期の補充療法－全体の成績

治験期間中、12 例の被験者に対し、計 14 例の大手術が実施された（表 2.7.3-22）。

治験期間中に実施された大手術では、有効な治療薬が投与されない場合、血友病患者の生命を脅かす出血が発現する可能性が予測された。手術時の被験者の反応に関する治験担当医師／外科医による手術に対する反応の評価は 14 例の手術のうち 13 例が「excellent」、残りの 1 例が「good」であった。つまり、14 例の手術のうち 13 例で、手術中及び術後の失血が非血友病患者と同程度（又はそれ未満）であったと治験担当医師／外科医は評価した。

2 例の被験者が術後に血液製剤の輸液を受けた。詳細を以下に示す。

- 中国の 4 歳の男性被験者は、外科用ドレーンによる切開箇所のおよそ 3 分の 1 を開放した状態で、胸骨から恥骨への切開を必要とする大きな腸管瘻を閉塞する大手術を受けた。術後の出血は主に手術創から滲出したものであり、血漿及び濃厚赤血球を輸血した。
- 米国の 3 歳男性被験者は、人工膝関節全置換術を受けた。外科医による術中の推定失血量は 250 mL であった。手術後、実施医療機関の検査機関で検査したところ、ヘモグロビン値が低いことが判明し、濃厚赤血球の輸血を要した。

手術時及び術後の rFIXFc の投与量は、rFIXFc の半減期に基づいて決定された。多くの被験者は術中のヘモグロビン値を維持するために 1 回又は 2 回の投与を要し、1 回あたりの投与量の中央値は 90.9 IU/kg（範囲 49.4～142.3 IU/kg）、総投与量の中央値は 102.6 IU/kg（範囲 49.4～264.5 IU/kg）であった。術後 1～3 日目、被験者は平均して 1 日に約 1 回の投与を受け、その投与量の範囲は 17.1～79.5 IU/kg/日であった。3 日目以降、投与量は減少し、多くの被験者で投与回数も減少した（表 2.7.3-22）。投与量をリアルタイムで管理し、FIX 活性に基づいて投与量を調整する必要があることから、実施医療機関の検査機関で周術期のモニタリングを実施した。治験期間中、実施医療機関の検査機関でのモニタリングにより、治験実施施設は大手術を受けた被験者を良好に管理することが可能であった。

大手術を受けた被験者の rFIXFc の総投与量については、998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）](#) [Table 115](#) に要約されている。また、周術期及び術後の投与量に関する被験者一覧表は表 2.7.3-22 に示した。

小手術時の止血管理する場合の rFIXFc の有効性は、大手術時の場合と一致していた。歯科治療、足首の関節鏡検査、冠動脈造影、心臓ステント留置、疣贅除去、扁桃周囲膿瘍の疑いに関する生検等、治験期間中 13 例の被験者に対して 15 件の小手術が実施された。評価が行われた小手術では、止血状態は 11 例で「excellent」又は「good」、1 例で「fair」と評価された。

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.3-22 大手術時の止血反応及びrFIXFc投与量（998HB102 試験）

被験者番号/ 国	手術		反応 ^b	投与間隔（日数）		rFIXFc 投与量（IU/kg/day） ^a （投与回数）		
				術後 1～3 日	術後 4～14 日	手術日 ^c	術後 1～3 日	術後 4～14 日
■■■■/米国	RIGHT TOTAL KNEE ARTHROPLASTY	右人工膝関節全置換術	EXCELLENT	3	11	151.6 (2)	64.6 (3)	22.2 (4)
■■■■/米国	RIGHT KNEE ARTHROSCOPY	右膝関節鏡検査	EXCELLENT	3	11	144.1 (2)	50.4 (3)	27.5 (6)
■■■■/米国	TOTAL RIGHT KNEE ARTHROPLASTY	人工膝関節全置換術	EXCELLENT	3	5	142.3 (1)	67.8 (3)	60.7 (5)
■■■■/カナダ	ARTHROSCOPIC, SUBTALAR FUSION, RIGHT ANKLE	右足首の関節鏡下関節固定術	EXCELLENT	3	11	202.3 (2)	79.5 (3)	28.5 (5)
■■■■/中国	CLOSURE OF RECTAL FISTULA	直腸瘻閉鎖	EXCELLENT	3	11	264.5 (4)	59.3 (4)	82.4 (21)
■■■■/インド	LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	左人工膝関節置換術	GOOD	3	11	181.9 (2)	61.7 (3)	21.9 (5)
■■■■/ブラジル	EXTERNAL FIXATION OF ILIZAROV" IN RIGHT KNEE(FLEXUS RIGHT KNEE CORRECTION) "	イリザロフ法での右膝外固定(右膝の矯正)	EXCELLENT	3	11	215.5 (2)	63.5 (2)	34.6 (5)
■■■■/ベルギー	TRANSFER TENDON (FLEXOR CARPI RADIALIS TO EXTENSOR DIGITORUM PROFUNDUS AND EXTENSOR DIGITI MINIMI CARPEL TUNNEL RELEASE DUBITAL TUNNEL RELEASE RIGHT ARM)	腱移行術(橈側手根屈筋の深指伸筋及び小指伸筋への移行、右腕手根管開放、肘部管開放)	EXCELLENT	3	11	142.9 (2)	34.4 (3)	11.5 (5)
■■■■/ベルギー	TOTAL LEFT KNEE REPLACEMENT	左人工膝関節置換術	EXCELLENT	3	11	124.2 (1)	33.0 (2)	25.2 (4)

2.7.3 臨床的有効性
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.3-22 大手術時の止血反応及びrFIXFc投与量（998HB102 試験）（続き）

被験者番号/ 国	手術		反応 ^b	投与間隔（日数）		rFIXFc 投与量（IU/kg/day） ^a （投与回数）		
				術後 1～3 日	術後 4～14 日	手術日 ^c	術後 1～3 日	術後 4～14 日
■■■■/ フランス	PILONIDAL CYST	毛巣嚢胞	EXCELLENT	3	11	51.3 (1)	17.1 (1)	9.5 (2)
	DENTAL ABSCESS	歯膿瘍	EXCELLENT	3	4	58.3 (1)	38.8 (2)	0.0 (0)
■■■■/ 南アフリカ	LEFT KNEE REPLACEMENT	左人工膝関節置換術	EXCELLENT	3	11	201.5 (2)	67.2 (2)	61.7 (10)
■■■■/ 南アフリカ	DEBRIDEMENT, FRACTURE DISLOCATION,PARTIAL AMPUTATION	創面切除術、脱臼骨折、部分切 開術	EXCELLENT	3	0	148.1 (2)	32.9 (2)	
	AMPUTATION LEFT MIDDLE FINGER THROUGH PROXIMAL INTERPHALANGEAL JOINT	近位指節間関節に至る左中指切 開	EXCELLENT	3	11	56.3 (1)	30.4 (2)	16.7 (4)

^a 該当する期間に投与された rFIXFc 投与量（投与目的は問わない）を周術期及び術後リハビリテーション期間（日数）で除した

^b 術後最初の手術に対する被験者の反応の治験担当医師及び外科医による反応スケールを使用した評価

^c 手術日の投与量には術前 rFIXFc 投与量を含めた（前日に投与した場合も含む）

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 28]

3.2.3.2 周術期の補充療法—日本人被験者での成績

Arm 4（周術期の補充療法群）に組み入れられた日本人被験者はいなかった。

しかしながら、急性出血の補充療法での日本人被験者での成績は日本人以外の被験者での成績と一致しており、日本人被験者の rFIXFc の PK プロファイルは全体のプロファイルと類似していたことから（第 2.7.2 項）、日本人以外での周術期の補充療法での rFIXFc の有効性成績と同様の有効性が日本人血友病 B 患者でも期待できると思われる。

3.3 部分集団における結果の比較

定期補充療法群での低い年間出血エピソード回数は、過去に急性出血の補充療法を受けた被験者サブグループ、12～17 歳の被験者サブグループ、治験前の出血回数が多かった被験者サブグループ、治験開始時の標的関節数が最も多い被験者サブグループを含む、指定された全てのサブグループ全体で一致していた。全体の年間出血エピソード回数及び Arm 1 の主要な被験者サブグループ別（サブグループ解析を行うのに十分な数の被験者数を含む投与群のみ）の年間出血エピソード回数については、図 2.7.3-3 に示した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

定期補充療法及び周術期管理における止血管理及び予防のための rFIXFc の推奨用量は、第 3 相臨床試験で収集された有効性データ、第 1/2a 相臨床試験及び第 3 相臨床試験で収集された PK データに基づいており、第 2.7.2 項に要約した。

4.1 急性出血の補充療法

急性出血の補充療法での rFIXFc の有効性は、第 3 相臨床試験で評価した。治験期間中の出血エピソードの治療で推奨した rFIXFc の投与量は、重症血友病患者の臨床ガイドラインに基づいて決定した [3、4、5]。治験時の出血を治療するための推奨目標 FIX 活性値は、被験者の臨床状況、PK、出血イベントの種類及び重症度に基づき、20%～100%であった。

全体として、出血エピソードの 90.4%で、止血のために要した rFIXFc の投与回数は 1 回であり、初回の投与に対する反応は、83.7%の出血エピソードで「excellent」又は「good」であった。日本人被験者では出血エピソードの 87.5%（21/24 件）で、止血のために要した rFIXFc の投与回数は 1 回であり、全体の被験者集団での結果と同様であった。日本人被験者で評価された 21 件の出血エピソードの初回投与に対する反応は、61.9%の出血エピソードで「excellent」又は「good」であった。投与群間で臨床的に有意な差はなく、止血に要した 1 回投与量の中央値は 46.1 IU/kg（範囲 7.9～111.1 IU/kg）、出血エピソード 1 回あたりに要した総投与量の中央値は 47.0 IU/kg（範囲 7.9～263.9 IU/kg）であった。これらの投与量は、効果的な FIX 補充療法について予測された範囲内であり、PK 解析で示されたとおり上昇値（K 値）が 1 (IU/dL)/(IU/kg)に近い値を示すことにお

いても支持されている（第 2.7.2 項）。したがって、治験時に止血管理するために使用された投与量は、およそ 50 IU/kg であったと結論付けることができる。

本治験では大量出血エピソード時の rFIXFc の有効性を評価するように計画していなかったが、rFIXFc K 値がおよそ 1.0 (IU/dL)/(IU/kg)であること及び周術期の補充療法で確認された有効性結果から、大量出血の補充療法での目標 FIX 活性値 80%~120%を維持するために rFIXFc の用量を 100 IU/kg とすることが裏付けられている。

rFIXFc の半減期が既存の FIX 製剤と比べて長いことから、治験期間中の止血管理するために 2 回目の投与を必要とした被験者は少なく、初回投与から 2 回目の投与までの時間の中央値は 45.0 時間であった。ポピュレーション PK 解析により、50 IU/kg 投与後 48 時間の予測 FIX 活性値の中央値は 8.62 (5 パーセンタイル、95 パーセンタイル：5.36、13.2) であった。つまり、臨床成績及びポピュレーション PK 解析のいずれから、必要に応じて止血管理するための反復投与時の投与間隔を 48 時間とすることが支持されている。

要約すると、急性出血の補充療法において rFIXFc は有効であり、用量はおよそ 50 IU/kg であり、その範囲は 8~111 IU/kg であった。得られた臨床成績及び PK データを総合的に判断すると、必要に応じて行う 2 回目以降の投与は直前の投与後 48 時間とすることが可能であり、用法・用量に関連する使用上の注意での急性出血の補充療法における投与量及び投与間隔の目安に記載している「出血所見が認められる場合、48 時間毎に追加投与すること。」を支持している。

第 3 相臨床試験に組み入れられた日本人被験者での急性出血の補充療法時の rFIXFc の有効性はいずれも全体の結果と同様であった。また、日本人被験者と日本人以外の rFIXFc の PK プロファイルは類似していた。以上のことから、日本人血友病 B 患者においても当該用法・用量を適用することは妥当であると考ええる。

4.2 定期補充療法

急性出血の補充療法群 (Arm 3) と比較して定期補充療法群 (Arm 1 及び Arm 2) での年間出血エピソード回数は少なく臨床的に意味がある差であり、定期補充療法での rFIXFc の有効性が示された。Arm 1 の被験者の初回用量は 50 IU/kg であり、7 日間ごとに 1 回の投与を受けた。Arm 2 の被験者は固定用量 100 IU/kg を投与された。Arm 2 での初回の投与間隔は 10 日間であった。初回用量及び初回投与間隔は、第 1/2a 相臨床試験 PK モデル及びシミュレーションに基づき、被験者の大部分でトラフ時の FIX 活性値がベースライン値を 1%~3%上回るように設定した。第 3 相臨床試験にて被験者ごとの初回投与時の PK 評価を実施した後は、トラフ値がベースライン値を 1%~3%上回るよう、又は出血に対して臨床的に示された活性値以上となるように、投与量 (Arm 1 の被験者) 及び投与間隔 (Arm 2 の被験者) をさらに調整した。いずれの定期補充療法群においても、急性出血の補充療法群の被験者と比較して、年間出血エピソード回数が大幅に少なかった。

有効性評価期間に投与した総投与量を平均した場合、Arm 1 の投与量の中央値は 45.17 IU/kg (範囲 25.0~74.3 IU/kg) であり、有効性評価期間の全ての投与間隔を平均した場合、Arm 2 の被

験者の平均投与間隔の中央値は 12.53 日間（範囲 7.8～15.9 日間）であった。初回の PK 評価後に用量（Arm 1）及び投与間隔（Arm 2）は調整されたことから、最終 6 ヶ月間（9 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）での平均投与量（Arm 1）及び平均投与間隔（Arm 2）を算出した（これらの中央値はそれぞれ、40.70 IU/kg 及び 13.81 日間）。さらに最終 3 ヶ月間（6 ヶ月以上治験に参加した被験者を対象）での平均投与量（Arm 1）及び平均投与間隔（Arm 2）も算出した（これらの中央値それぞれ、40.52 IU/kg 及び 14.00 日間）。有効性評価期間に投与した投与量を平均した場合、日本人被験者での Arm 1（4 例）の平均投与量の範囲は 42.7～72.8 IU/kg であった。また、日本人被験者での Arm 2（2 例）の有効性評価期間の平均投与間隔はそれぞれ 10.4 日間及び 11.9 日間であった。最終 6 ヶ月間での日本人被験者での Arm 1 の平均投与量の範囲は 39.6～70.6 IU/kg であり、Arm 2 の平均投与間隔はそれぞれ 10.4 日間及び 14.0 日間であった。

Arm 1 の逐次的 PK サブグループの PK を比較したところ、ノナコグアルファと比較して rFIXFc の半減期は 2.43 倍長く（143%増加）、同程度の回収率で FIX 活性が 1%となるまでの時間が 2.21 倍長い（121%増加）という第 1/2a 相臨床試験の結果を裏付けた。Arm 1 の逐次的 PK サブグループで 50 IU/kg を投与した後、投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に減少するまでの予測時間（Time 1%）の幾何平均値は 11.2 日間、Arm 2 で 100 IU/kg 投与した後の Time 1% の幾何平均は 15.4 日間であった。日本人被験者においても rFIXFc の半減期の延長がみられ、日本人以外の被験者と同様の PK パラメータを示した。

ポピュレーション PK 解析により、血友病 B 患者のトラフ時の目標 FIX 活性値を達成するために必要な rFIXFc の用量及び投与間隔の推定が可能であった〔詳細は「ポピュレーション PK 解析報告書」（第 5.3.3.5.1 項）に記載〕。ポピュレーション PK 解析のシミュレーションにより、用量 50 IU/kg を投与した場合、96%を超える被験者が FIX 活性 1%超を 7 日間、用量 100 IU/kg を投与した場合、88%を超える被験者が FIX 活性 1%超を 10 日間、50%を超える被験者がベースライン値+1%超の FIX 活性を 14 日間維持することが確認された。

要約すると、第 3 相臨床試験の Arm 1 及び Arm 2 のデータから、血友病 B 患者に対する定期補充療法では、初回用量 50 IU/kg から開始し、7 日間ごとに投与する投与法及び 100 IU/kg を 10 日間ごとに投与するレジメンはいずれも臨床的有效性を示したことが明らかになった。50 IU/kg を 1 週間に 1 回投与するレジメン又は 100 IU/kg を 10～14 日間ごとに投与する投与法は、患者の大部分で FIX 活性値を 1%超に維持する。

これらの結果から、日本人血友病 B 患者の定期補充療法においても前述した rFIXFc の推奨用法・用量を適用することは妥当だと考える。

4.3 周術期の補充療法

周術期管理における rFIXFc の有効性について、第 3 相臨床試験で評価した。評価した 14 件の大手術において、既存の FIX 製剤の推奨用量で rFIXFc の有効性が示されたが、既存の FIX 製剤で推奨されている投与間隔より長い投与間隔で有効性が示された。これらの結果は、rFIXFc でみ

られている長時間の PK プロファイルと一致していた。

治験中に実施された 14 件の大手術のうち、13 例の被験者が術中に 1～2 回の rFIXFc 投与を受けた。止血状態を維持するため術中に投与した rFIXFc 総量の中央値は 102.6 IU/kg であった。

術後の投与量は、手術の種類、被験者の PK、測定された FIX 活性に基づいて決定した。術後最初の 3 日間は、被験者の大部分が平均して 1 日あたり 1 回の投与を受けた。術後 3 日目に、rFIXFc の長期半減期に対応して、1 日あたりの平均用量は減少し、術後の目標 FIX 活性値は低下した。

ポピュレーション PK 解析によって予測された FIX 活性値は周術期の測定値と一致することが示されたことから、周術期管理の様々な投与レジメンの評価が可能となった。ポピュレーション PK 解析の結果から、用量 100 IU/kg が目標 FIX 活性値 80%～120%に対して十分な開始用量であることが示唆されている。初回投与後 8 時間に 80 IU/kg を投与し、術後最初の 3 日間に 1 日 1 回 80 IU/kg を投与した場合、FIX 活性レベルは公表されている推奨範囲内で維持した [4、5、6]。3 日目以降は、用量を 70 IU/kg まで減量し、投与間隔を 48 時間まで延長することができる。

要約すると、rFIXFc は、他の FIX 製剤と同様、大手術の手順の特性及び各患者の PK プロファイルに基づいて十分モニタリングする必要がある。しかしながら 100 IU/kg の初回投与及びその 6～10 時間後に 80 IU/kg を投与し、術後の最初の 3 日間に 1 日 1 回 80 IU/kg を投与した場合、FIX 活性値は 50%超を維持することが可能であると思われる。術後 4 日目からは、用量の減量及び投与間隔の延長することができる。

第 3 相臨床試験で周術期の補充療法群に組み入れられた日本人被験者はいなかった。しかしながら、急性出血の補充療法での日本人被験者での成績は全被験者での成績と一致していたこと、PK プロファイルが日本人以外の被験者と同様であったことから、日本人血友病 B 患者の周術期の補充療法においても前述した rFIXFc の推奨用法・用量を適用することは妥当だと考える。

4.4 小児患者での使用

第 3 相臨床試験の 12～17 歳の青年期被験者での rFIXFc の PK プロファイルは成人被験者での PK プロファイルと類似していたことから（第 2.7.2 項）、前述の推奨用量は 12～17 歳の被験者においても当てはめることが可能であり、これらの年齢層での用量調整を実施する必要はない。

12 歳未満の治療歴のある小児患者を対象とした現在進行中の臨床試験（9HB02PED試験）の PK に関する中間解析において、12 歳未満の治療歴のある小児患者においても治験前の FIX レジメンと比較して消失半減期の延長及びクリアランスの低下がみられた。なお、既に知られている血液凝固因子の PK に対する年齢の影響と同様 [20]、12 歳未満の小児患者では、12 歳以上の年齢層の患者と比較して K 値の低下及び CL の増加がみられた（第 2.7.2 項）。このことから、12 歳未満のより若年層の患者での rFIXFc の用量は適宜調整する必要があると思われる。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 効果の持続

第 3 相臨床試験（998HB102 試験）の PK データ（第 2.7.2 項）から、凝固一段階法評価により、Arm 1 の逐次的 PK サブグループ被験者でのベースライン時の PK 評価と投与後約 26 週の 2 回目の rFIXFc PK 評価で、FIX 活性プロファイルは同様であった。これらのデータに対応し、Arm 1 及び Arm 2 の被験者の出血率は治験期間を通じて低く、治験期間の最終 6 ヶ月間及び 3 ヶ月間の年間出血エピソード回数の中央値は、治験期間全体で観察された値と同様であった。これらの結果により、効果が持続することが支持されている。出血エピソードに関するデータは、現在進行中の長期継続投与試験で継続して収集する予定である。

5.2 治療中断後の有効性

血友病患者の出血症状を治療しない場合、生命を脅かす出血となる可能性があることから、治験を中断した被験者は代替の FIX 製剤による治療を再開することが予想される。このため、治験中止後の出血イベントに関するデータは収集しなかった。

5.3 免疫原性

5.3.1 インヒビター

第 3 相臨床試験（998HB102 試験）の被験者で、インヒビターを発生したものはいなかった。このため、臨床的有効性へのインヒビターの影響に関する情報は、現時点では提供することはできない（第 2.7.4 項）。

5.3.2 非中和抗rFIXFc結合抗体

全体として、4 例の被験者で低い抗 rFIXFc 結合抗体陽性の結果が得られた。このうち 3 例はスクリーニング時又はベースライン時に抗 rFIXFc 結合抗体反応を示し、治験期間中に陰性となった。治験期間中、抗 rFIXFc 抗体が陽性であった被験者が日本人以外の被験者でみられた。薬剤に対する非中和抗体の有無について、治療に対する反応に差は認められなかった。治療に対する非中和抗体については、第 2.7.2 項で説明した。

6. 付録

該当なし。

参考文献

- 1 Dietrich SL. The treatment of hemophilia bleeding with limited resources. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2004; No. 1. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1107.pdf>.
- 2 Escobar MA. Treatment on demand--in vivo dose finding studies. Haemophilia. 2003;9(4):360-7.
- 3 Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>. Accessed December 04, 2012.
- 4 Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7(6):1269-80.
- 5 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238>. Accessed Jul 06.
- 6 Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, et al. Joint replacement surgery in hemophilia. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2010; No. 50. Available from: http://www1.wfh.org/2/docs/Publications/Musculoskeletal_Physiotherapy/TOH-50_Joint_Replacement.pdf.
- 7 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.
- 8 MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding) (Replaces #170). November 2007. New York, NY: National Hemophilia Foundation. Available from: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac179.pdf>. Accessed December 03, 2012.
- 9 瀧正志. 定期補充療法. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル社, 2012, 192-201.
- 10 嶋緑倫, 吉岡章. 先天性凝固異常. 三輪血液病学. 第3版. 東京, 文光堂, 2006, 1686-1709.
- 11 Amby LK, Seremetis S, Obergfell A, et al. Challenges of defining reliable clinical surrogate end points in haemophilia trials: a critical review. Blood Coagul Fibrinolysis. 2009;20(7):488-93.
- 12 Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). Haemophilia. 2006;12(2):124-7.
- 13 ISTH Consensus Definitions in Hemophilia [draft]. Updated July 14, 2011. Available from: http://c.ymcdn.com/SITES/WWW.ISTH.ORG/RESOURCE/GROUP/D4A6F49A-F4EC-450F-9E0F-7BE9F0C2AB2E/PROJECTS/CONSENSUS_DEFINITIONS_IN_HEM.PDF. Accessed October 10, 2012.
- 14 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. July 21, 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf. Accessed November 29, 2012.
- 15 Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, et al. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. Semin Thromb Hemost. 2012;38(1):79-94.
- 16 von Mackensen S, Bullinger M, Group H-Q. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia. 2004;10(Suppl 1):17-25.
- 17 von Mackensen S, Campos IG, Acquadro C, et al. Cross-cultural adaptation and linguistic validation of age-group-specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents. Haemophilia. 2012.
- 18 European Medicines Agency. Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Factor IX Products. CPMP/BPWG/1625/99. June 29, 2000. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003706.pdf. Accessed November 30, 2012.

- 19 Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005;105(2):518-25.
- 20 BeneFIX® [Coagulation Factor IX (Recombinant)] prescribing information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; Nov 2011.