

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

## 第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

### 2.7.4 臨床的安全性

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

## 目次

1.	医薬品への曝露 .....	10
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 .....	10
1.1.1	非臨床安全性評価の概要 .....	10
1.1.2	臨床的安全性の評価 .....	10
1.1.3	第3相試験 998HB102 の記述 .....	15
1.1.3.1	目的及びデザイン .....	15
1.1.3.2	投与群と実施手順の概要 .....	15
1.1.4	第1/2a相試験 SYN-FIXFc-07-001 の記述 .....	17
1.1.5	進行中の小児試験 9HB02PED 及び進行中の継続試験 9HB01EXT の記述 .....	17
1.2	全般的な曝露状況 .....	18
1.2.1	第3相試験 998HB102 の曝露状況 .....	18
1.2.1.1	全被験者の曝露状況 .....	18
1.2.1.2	日本人被験者における曝露状況 .....	20
1.2.1.3	第3相試験 998HB102 における rFIXFc 投与の遵守 — 全被験者 .....	21
1.2.1.4	第3相試験 998HB102 における日本人被験者の投与遵守状況 .....	21
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 .....	22
1.3.1	第3相試験 998HB102 .....	22
1.3.1.1	人口統計学的特性 .....	22
1.3.1.2	ベースラインの病歴と手術歴、理学的検査所見、及び血友病歴 .....	24
1.3.1.3	前治療及び併用療法 .....	25
1.3.1.4	第3相試験 998HB102 の日本人被験者の人口統計学的特性 .....	26
1.3.2	第1/2a相試験 SYN-FIXFc-07-001 .....	28
1.3.2.1	人口統計学的特性 .....	28
1.3.2.2	病歴・手術歴 .....	28
2.	有害事象 .....	29
2.1	有害事象の解析 .....	29
2.1.1	比較的良好に見られる有害事象 .....	29
2.1.1.1	第3相試験 998HB102 — 全被験者 .....	29
2.1.1.2	第3相試験 998HB102 の日本人被験者 .....	38

2.1.1.3	第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 .....	41
2.1.2	死亡 .....	42
2.1.3	その他の重篤な有害事象 .....	42
2.1.3.1	第 3 相試験 998HB102—全被験者.....	42
2.1.3.2	第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者 .....	47
2.1.3.3	第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 .....	47
2.1.4	他の重要な有害事象 .....	49
2.1.4.1	第 3 相試験 998HB102.....	49
2.1.4.2	第 1/2a 試験 SYN-FIXFc-07-001 .....	49
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析（第 3 相試験 998HB102） .....	50
2.1.5.1	特に注目すべき有害事象 .....	50
2.1.5.2	出血性の有害事象 .....	52
2.1.5.3	感染事象 .....	52
2.1.5.4	肝胆道系障害の事象 .....	54
2.2	叙述.....	54
2.3	第 3 相試験 998HB102 で認められた有害事象のまとめ .....	54
3.	臨床検査値の評価 .....	56
3.1	血液学的検査の結果 .....	56
3.1.1	第 3 相試験 998HB102 — 全被験者 .....	56
3.1.2	第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者の結果 .....	59
3.1.3	第 1/2a 試験 SYN-FIXFc-07-001 .....	62
3.2	血液生化学的検査の結果.....	62
3.2.1	肝機能、腎機能、電解質及び他のパラメータ .....	62
3.2.1.1	第 3 相試験 998HB102 — 全被験者.....	62
3.2.1.2	第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者の結果 .....	66
3.2.1.3	第 1/2a 相 SYN-FIXFc-07-001 試験 .....	70
3.2.2	凝固活性化パラメータ .....	70
3.2.2.1	第 3 相試験 998HB102.....	70
3.2.2.2	第 1/2a 相 SYN-FIXFc-07-001 .....	71
3.2.3	血清免疫グロブリン .....	71

3.3	検尿.....	72
3.4	免疫原性の評価結果.....	72
3.4.1	インヒビター（中和抗体）.....	72
3.4.1.1	第3相試験 998HB102.....	72
3.4.1.2	第1/2a相試験 SYN-FIXFc-07-001.....	72
3.4.2	抗 rFIXFc 抗体.....	73
3.4.2.1	第3相試験 998HB102.....	73
3.4.2.2	第1/2a相試験 SYN-FIXFc-07-001.....	74
4.	バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	74
4.1	バイタルサイン.....	74
4.1.1	第3相試験 998HB102.....	74
4.1.2	第1/2a相試験 SYN FIXFc 07 001.....	75
4.2	ECG（心電図）.....	75
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性（第3相試験 998HB102 のデータに基づく）.....	76
5.1	内因性要因.....	76
5.2	外因性要因.....	78
5.2.1	大手術.....	79
5.3	薬物相互作用.....	81
5.4	妊娠時の使用.....	81
5.5	過量投与.....	81
5.6	薬物乱用.....	82
5.7	離脱症状及び反跳現象.....	82
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	83
5.9	全般的な考察及び結論.....	83
5.9.1	考察.....	83
5.9.2	結論.....	85
6.	市販後データ.....	87

7. 付録.....	88
------------	----

## 表一覧

表 2.7.4- 1	安全性を評価した臨床試験.....	12
表 2.7.4- 2	rFIXFc 投与期間 (■■■■ L 製剤及び■■■■ L 製剤) (998HB102 試験：安全性解析対象集団) .....	19
表 2.7.4- 3	rFIXFc 投与回数及び曝露日数 (■■■■ L 製剤及び■■■■ L 製剤) (998HB102 試験：安全性解析対象集団) .....	20
表 2.7.4- 4	日本人被験者の曝露状況 (第 3 相試験 998HB102) .....	21
表 2.7.4- 5	日本人被験者における投与遵守状況 (第 3 相試験 998HB102) .....	22
表 2.7.4- 6	人口統計学的及びその他のベースライン特性 (998HB102 試験：安全性解析対象集団) .....	24
表 2.7.4- 7	日本人被験者の人口統計学的特性 (998HB102) .....	27
表 2.7.4- 8	日本人被験者の人口統計学的特性一覧 (998HB102) .....	28
表 2.7.4- 9	器官別大分類別 TEAE (998HB102：安全性解析対象集団) .....	32
表 2.7.4- 10	発現率 3%以上の TEAE (998HB102：安全性解析対象集団) .....	33
表 2.7.4- 11	rFIXFc 投与当日又は翌日に発現したよく見られた有害事象の発現率 及び全治験期間中の発現率 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	34
表 2.7.4- 12	rFIXFc 投与当日又は翌日に発現した発現率 2%以上の TEAE (998HB102：安全性解析対象集団) .....	35
表 2.7.4- 13	重度の TEAE (998HB102：安全性解析対象集団) .....	36
表 2.7.4- 14	副作用 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	38
表 2.7.4- 15	日本人被験者における有害事象概要 (998HB102 試験：安全性解析集団) .....	39
表 2.7.4- 16	日本人被験者における MedDRA の SOC 別 PT 別有害事象発現率 (998HB102 試験：安全性解析対象集団) .....	40
表 2.7.4- 17	重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (998HB102) .....	45
表 2.7.4- 18	重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (SYN-FIXFc-07-001) .....	48
表 2.7.4- 19	ベースラインから投与後異常最高値及び異常最低値までの臨床検査値変動：血液学的検査 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	58
表 2.7.4- 20	臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動：血液学的検査 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	59
表 2.7.4- 21	日本人被験者におけるベースラインから投与後異常最高値及び異常最低値への臨床検査値変動：血液学的検査 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	60
表 2.7.4- 22	日本人被験者における臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：血液学的検査 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	61
表 2.7.4- 23	日本人被験者で見られた血液学的検査の異常値.....	62
表 2.7.4- 24	ベースラインから投与後最高値及び最低値までの臨床検査値異常変動：生化学検査 (998HB102：安全性解析対象集団) .....	65
表 2.7.4- 25	臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：生化学検査.....	66

## 2.7.4 臨床的安全性

### オルプロリクス® 静注用

---

表 2.7.4- 26	日本人被験者におけるベースラインから投与後最高値及び最低値までの 臨床検査値異常変動：生化学検査（998HB102：安全性解析対象集団） .....	68
表 2.7.4- 27	日本人被験者における臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：生化学検査（998HB102：安全性解析対象集団） .....	69
表 2.7.4- 28	日本人被験者で見られた血液生化学的検査の異常値 .....	70
表 2.7.4- 29	周術期又はリハビリテーション期間に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 .....	80
表 2.7.4- 30	進行中の小児試験 9HB02PED の概要（第 5.3.5.2.3 項） .....	88
表 2.7.4- 31	進行中の継続試験 9HB01EXT の概要（第 5.3.5.2.5 項） .....	90
表 2.7.4- 32	日本人被験者の有害事象一覧 .....	93

図一覧

図 2.7.4- 1	rFIXFc の臨床開発の概要 .....	11
------------	-----------------------	----



### 略号一覧

略号	日本語	英語
ADA	抗 rFIXFc 薬物抗体	anti-rFIXFc drug antibody
CI	信頼区間	
DP	製剤	drug product
DS	原薬	drug substance
F <sub>1+2</sub>	プロトロンビンフラグメント 1+2	Prothrombin split fragment 1+2
FIX	第 IX 因子	factor IX
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
IgG	免疫グロブリン G	immunoglobulin G
PK	薬物動態	
PT	プロトロンビン時間	Prothrombin time
rFIXFc	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子	recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein
SOC	器官別大分類	System Organ Class
TAT	トロンビン - アンチトロンビン複合体	Thrombin-antithrombin complex
TEAE	試験治療下での有害事象	treatment-emergent adverse event

## 1. 医薬品への曝露

### 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 1.1.1 非臨床安全性評価の概要

rFIXFc は完全組換え融合タンパクであり、ヒト IgG1（免疫グロブリン G1）の二量体 Fc ドメインと共有結合しているヒト FIX（凝固第 IX 因子）分子から構成されており、介在配列は存在しない。生涯にわたって人体に存在している FcRn（neonatal Fc 受容体）への結合は、Fc によって可能になる。この結合が生じると、IgG の分解が防止され、IgG が供給されることによって、rFIXFc の循環血液中の半減期が長くなる。rFIXFc は、急性出血の補充療法、定期補充療法、手術期の補充療法を適応症とするために、長時間作用型 rFIX として開発された。

ラット及びサルの 2 種類の動物種で、rFIXFc の反復投与後の有害な毒性作用を評価した。血液凝固カスケードは種差がなく、血友病 B マウス及び血友病 B イヌで薬理学的作用を示したことから、ラット及びサルも薬理活性を示す動物種であると考えられる。その結果、試験に供した最大用量である 1000 IU/kg まで、有害な毒性所見は認められなかった。本用量は、臨床試験で用いた定期補充療法の最大用量である 100 IU/kg の 10 倍に相当する。ラット及びサルを用いた反復投与試験では rFIXFc に対する抗体が検出されているが、ヒト以外の動物モデルでヒト組換え凝固因子を用いたことによる予測された所見である。局所刺激性は、ラット及びサルでの反復投与毒性試験では認められず、また、ウサギを用いた局所刺激性試験でも認められていない。ウサギでの Wessler Stasis Model による血栓形成能を検討した 2 試験により、rFIXFc の血栓形成能は低く、対照群と同程度であり、また、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）（以下、ノナコグアルファ）群と比較して同程度以下であることが示された（第 2.6.6 項 毒性試験の概要文）。

#### 1.1.2 臨床的安全性の評価

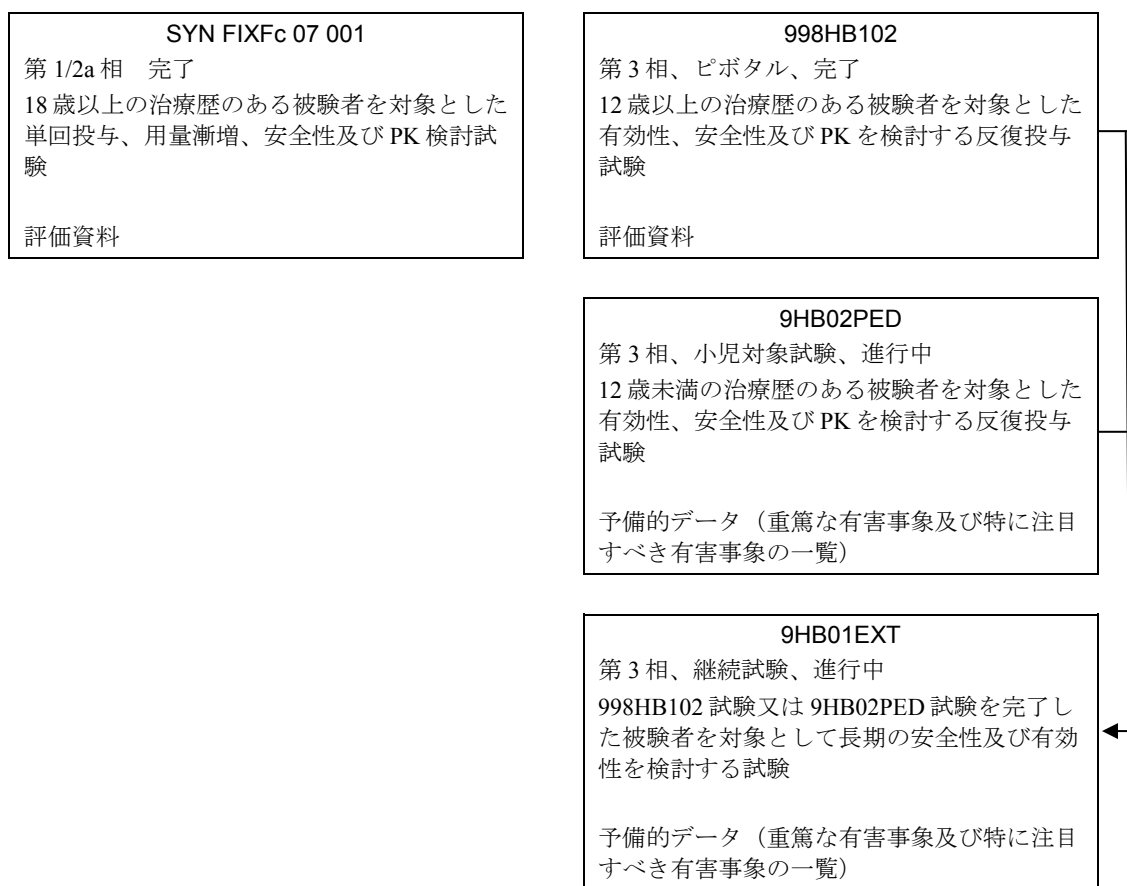
rFIXFc の臨床開発として治療歴のある血友病 B 被験者を対象とした 4 試験を計画し、2 試験が完了（第 3 相試験 998HB102、第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001）、2 試験が（小児試験 9HB02PED、継続試験 9HB01EXT）進行中である（図 2.7.4- 1）。これら 4 試験の概要を表 2.7.4- 1 に示し、各試験のデザイン等を本項 1.1.3 章及び 1.1.4 章、表 2.7.4- 30、表 2.7.4- 31 にそれぞれ記載した。

完了した第 3 相試験 998HB102 は、出血エピソードのコントロール・予防、日常的な予防、手術期の補充療法を目的として、rFIXFc を静脈内投与した際の安全性、薬物動態（PK）、有効性を評価する反復投与試験であった。本治験は本申請における標的被験者集団の主要な安全性データである。また、完了した第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 は、rFIXFc 投与時の安全性と PK を評価する単回投与用量漸増試験であった。両試験共に血友病 B 被験者を対象として行われている

が、投与方法（単回投与と反復投与）、来院スケジュール、観察期間（第 1/2a 相試験：最長 30 ±7 日間、第 3 相試験：最長 56 週間±7 日間）が異なっているため、両試験の安全性データを統合解析することは適切ではないと考える。第 1/2a 相試験の規模と単回投与であるデザインを考慮すると、第 1/2a 相試験結果が与える rFIXFc の安全性プロファイルは上記 2 試験の 0.3%未満と非常に小さい。よって、これら 2 試験の安全性の結果は別々に考察することとした。

さらに、進行中の小児試験 9HB02PED と継続試験 9HB01EXT の安全性データは各プロGRESS レポート第 5.3.5.2.3 項及び第 5.3.5.2.5 項に、両試験の安全性報告書を第 5.3.5.3.1 項に添付した。

図 2.7.4- 1 rFIXFcの臨床開発の概要



2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 1 安全性を評価した臨床試験

試験実施計画書番号 試験の種類 試験実施状況 報告書の種類 報告書添付場所	実施医療機関数  地域ごとの被験者数	試験開始 登録状況 登録例数 目標登録例数	試験の目的 主要安全性 評価項目	試験デザイン	試験薬、投与経路、投与 方法、投与期間	各群の組み入れ例数／完了例 数	性別 年齢の中央値 (範囲)
998HB102 (B-LONG)  第3相、 反復投与時の安全 性、PK 及び有効性  完了  完全な報告書  第 5.3.5.2.1 項	17 カ国、50 施設  欧州 36 例： ベルギー2 例、 フランス 4 例、 ドイツ 3 例、 イギリス 13 例、 イタリア 2 例、 ポーランド 3 例、 ロシア 6 例、 スウェーデン 3 例  北米 38 例： カナダ 3 例、米国 35 例  その他の地域 49 例： オーストラリア 5 例、 ブラジル 8 例、 中国 7 例、香港 7 例、 インド 7 例、 日本 6 例、 南アフリカ 9 例	■■■ 年 ■ 月  ■■■ 年 ■ 月試験 完了  登録：123 例  目標：約 100 例	安全性、忍容性、 有効性、PK  安全性及び忍容性 評価項目： インヒビター発生 率、有害事象発現 率、臨床検査値の ベースラインから の臨床的に顕著な 変化	治療歴を有する重症 血友病 B 患者を対象 とした多施設共同、 4 群、オープン試験	rFIXFc 静脈内投与、 4 投与量レジメン：  Arm 1（週 1 回定期補充 療法群）：予防投与レジメ ン、週 1 回の固定投与間 隔で最長 52（±1）週ま で投与（少なくとも曝露 日数が 50 日となるまで投 与）。  Arm 2（個別投与間隔定期 補充療法群）：予防投与 レジメン、100 IU/kg を 10 日ごと投与（PK 評価によ り投与間隔を調整）、少 なくとも 26（±1）週以 上、曝露日数が 50 日にな るまで投与  Arm 3（急性出血の補充療 法群）：急性出血の補充 療法、最長 52（±1）週 まで投与  Arm 4（周術期の補充療法 群）：大手術時の周術期 の補充療法、術前、手術 中及びリハビリテーショ ン期間に投与	12 歳以上の治療歴を有する重 症血友病 B 患者  <組み入れ／完了> Arm 1：63 例／59 例 Arm 2：29 例／27 例 Arm 3：27 例／26 例 Arm 4：12 例（Arm 4 のみ参 加：4 例、Arm 1 又は 3 にも参 加：8 例）、計 14 件の大手術 ／Arm 4 のみの参加例のうち 3 例（他 Arm へ参加した 8 例 は他 Arm の完了例の集計に含 めた）	男性 30.0 歳 (12～71 歳)

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 1 安全性を評価した臨床試験（続き）

治験実施計画書番号 治験の種類 治験実施状況 報告書の種類 報告書添付場所	実施医療機関数 地域ごとの被験者数	治験開始 登録状況 登録例数 目標登録例数	治験の目的 主要安全性 評価項目	治験デザイン	治験薬、投与経路、投与 方法、投与期間	各群の組み入れ例数／完了例 数	性別 年齢の中央値 （範囲）
SYN-FIXFc-07-001  第 1/2a 相、単回投 与時の安全性及び PK  完了  完全な報告書  第 5.3.3.2.1 項	2 カ国、7 施設  米国 14 例、香港 1 例	■■■ 年 ■ 月  ■■■ 年 ■ 月完了  登録：15 例 （うち投与例は 14 例）  目標：最大 14 例	安全性、PK  安全性評価項目： 理学的検査、パイ タルサイン、ECG 及び臨床検査の経 時的変化、有害事 象発現率、抗体産 生	他施設共同、漸増投 与法による単回投 与、オープン試験	rFIXFc 静脈内投与  6 用量（1、5、12.5、25、 50 又は 100 IU/kg）を用い た漸増投与法による単回 投与	18 歳以上の治療歴を有する重 症血友病 B 患者  ＜組み入れ／完了＞ 計 15 例／計 14 例 1 IU/kg 投与群：1 例／1 例 5 IU/kg 投与群：1 例／1 例 12.5 IU/kg 投与群：2 例／1 例 25 IU/kg 投与群：1 例／1 例 50 又は 100 IU/kg 投与群： それぞれ 5 例／5 例	男性 29.5 歳 （18～76 歳）
9HB02PED  小児対象試験、反復 投与時の安全性、 PK 及び有効性  実施中  重篤な有害事象（重 篤な有害事象として 報告された注目すべ き有害事象を含む） 一覧の予備データに 関する中間報告書  第 5.3.5.2.3 項	10 施設 ■■■ 年 ■ 月 ■ 日現在  米国 5 例、 イギリス 6 例、 アイルランド 2 例 南アフリカ 1 例、 オーストラリア 1 例	■■■ 年 ■ 月  実施中  登録：15 例 （■■■ 年 ■ 月 ■ 日現在）  目標：完了例とし て 20 例以上 （6 歳未満：10 例、6 歳以上 12 歳未満：10 例）	安全性、PK、有 効性  安全性評価項目： インヒビター発生 率、有害事象及び 重篤な有害事象発 現率	多施設共同、1 群、 反復投与、オープン 試験	rFIXFc 静脈内投与  週 1 回定期補充療法レジ メン  少なくとも曝露日数が 50 日となるまで約 50 週投与 投与量は PK データに基 づき算出  手術時又は急性出血時投 与も可	治療歴を有する小児重症 血友病 B 患者  ＜組み入れ／完了＞ 15 例／0 例	男性 8.0 歳 （2～11 歳）

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 1 安全性を評価した臨床試験（続き）

治験実施計画書番号 治験の種類 治験実施状況 報告書の種類 報告書添付場所	実施医療機関数 地域ごとの被験者数	治験開始 登録状況 登録例数 目標登録例数	治験の目的 主要安全性 評価項目	治験デザイン	治験薬、投与経路、投与方法、投与期間	各群の組み入れ例数／完了例数	性別 年齢の中央値 （範囲）
<p>9HB01EXT</p> <p>継続投与試験、 長期有効性及び安全性</p> <p>実施中</p> <p>重篤な有害事象（重 篤な有害事象として 報告された注目すべ き有害事象を含む） 一覧の予備データに 関する中間報告書</p> <p>第 5.3.5.2.5 項</p>	<p>15 カ国、38 施設 ■■■ 年 ■ 月 ■ 日現在</p> <p>欧州 23 例：ベルギー 2 例、フランス 2 例、ド イツ 2 例、イギリス 12 例、イタリア 2 例、ポ ーランド 1 例、スウェ ーデン 2 例</p> <p>北米 23 例：カナダ 2 例、米国 21 例</p> <p>その他の地域 41 例：オ ーストラリア 5 例、ブ ラジル 8 例、香港 7 例、インド 7 例、日本 5 例、南アフリカ 9 例</p>	<p>■■■ 年 ■ 月</p> <p>登録中</p> <p>登録：87 例 （■■■ 年 ■ 月 ■ 日現在）</p> <p>目標：120 例</p> <p>998HB102 試験 （第 3 相）からの 移行例 100 例、小 児対象 9HB02PED 試験からの移行例 20 例</p>	<p>長期安全性及び有効性</p> <p>安全性評価項目： インヒビター発生 率、有害事象及び 重篤な有害事象発 現率</p>	<p>多施設共同、反復 投与、定期補充療法 又は急性出血の補充 療法を用いたオーブ ン試験</p>	<p>rFIXFc 静脈内投与 定期補充療法又は急性出 血の補充療法を用いた反 復投与</p> <p>rFIXFc が各参加国で市販 されるまで最長 4 年間ま で投与</p> <p>手術時投与も可</p> <p>投与レジメンはメディカ ルモニターと協議の上、 変更可</p>	<p>rFIXFc の治験を完了した治療 歴を有する血友病 B 患者</p> <p>■■■ 年 ■ 月 ■ 日現在</p> <p>&lt;組み入れ／完了&gt;</p> <p>定期補充療法： 77 例／0 例（中止は 1 例）</p> <p>急性出血の補充療法：10 例／ 0 例</p>	<p>男性 29.3 歳 （13～63 歳）</p> <p>12～17 歳： 6 例</p> <p>&lt;内訳&gt;</p> <p>1 ■ 歳：2 例 1 ■ 歳：1 例 1 ■ 歳：2 例 1 ■ 歳：1 例</p>

### 1.1.3 第 3 相試験 998HB102 の記述

第 3 相試験 998HB102 の記述は第 2.7.3 項に示した。本治験の安全性のモニタリングの範囲及び時期、その方法に焦点を当てて、本項で述べる。

#### 1.1.3.1 目的及びデザイン

第 3 相試験 998HB102 (B-LONG) は、スクリーニング時点で 12 歳以上であり、治療歴のある重症血友病 B [内因性 FIX 活性度が 2 IU/dL 以下 (2%以下)] を対象とした出血の予防及び治療における rFIXFc の安全性、PK 及び有効性を評価する多施設共同非盲検試験であった。本治験は、4 投与群からなる [Arm 1 (週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群)、Arm 2 (個別投与間隔の定期補充療法群)、Arm 3 (急性出血の補充療法群)、Arm 4 (周術期の補充療法群)]。臨床現場の標準的治療法及び各被験者との面談後に治験責任医師の判断によって、被験者を各投与群に割り付けた。本治験の主要目的は、rFIXFc の安全性及び忍容性を評価すること、全ての投与群で rFIXFc の有効性を評価すること、定期補充療法と急性出血の補充療法の出血エピソードの回数を比較し、出血エピソードの減少により定期補充療法の有効性を示すことであった。また、本治験の副次目的は Arm 1 の逐次的 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 パラメータ推定値と Week 26 (±1 週間) の rFIXFc の PK パラメータ推定値を評価すること、治療に対する被験者の反応を評価すること、rFIXFc の投与量を評価することであった。本治験の各投与群の治験薬の投与方法と安全性の評価に焦点を当て実施手順を以下で説明する (詳細は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験の治験実施計画書参照)。

#### 1.1.3.2 投与群と実施手順の概要

##### Arm 1 : 週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群

Arm 1 の登録例は、逐次的 PK サブグループ 23 例及び非逐次的 PK サブグループ 40 例の合計 63 例であった。PK 評価を除いて、この二つのサブグループの実施手順は同じである。逐次的 PK サブグループでは、ノナコグアルファ単回投与後のベースライン PK、rFIXFc の初回投与後及び Week 26 の来院時にも PK を評価した。非逐次的 PK サブグループでは、rFIXFc の初回投与後にベースライン簡略 PK を評価した。

全被験者は治験前の FIX 療法を治験薬 (rFIXFc) の初回投与前まで 120 時間 (5 日間) 休薬した。ノナコグアルファ投与後、72 時間後までのノナコグアルファの PK 検体採取完了前に出血エピソードが発現した場合は、ノナコグアルファの PK 検体採取を中止し、出血エピソードの治療を行ってから、ノナコグアルファ投与と PK 検体採取を再度行うこととした。PK 評価完了後、Arm 1 の全被験者は、rFIXFc 50 IU/kg 又は PK 評価に基づいて規定した用量を週 1 回、割当てられたベースライン値 0.5% (観測したトラフ値ではない) より約 1~3%高くなるように FIX 活性

度の目標トラフ値に達するように調整して、50 日を超えるように最長 52 (±1) 週まで投与した。治療期の最終来院後、被験者は rFIXFc 投与を継続する継続試験 9HB01EXT への登録を選択することができた。継続試験 9HB01EXT へ参加しない被験者は、rFIXFc の最終投与から 30 (±7) 日後に電話による追跡調査を実施し治験終了とした。

#### Arm 2 : 個別投与間隔の定期補充療法群

Arm 2 の登録例は 29 例であった。全被験者は治験前の FIX 療法を治験薬 (rFIXFc) の初回投与前まで 120 時間 (5 日間) 休薬した。全被験者に rFIXFc を 100 IU/kg 投与し、投与前から投与後 14 日目までベースライン PK を評価した。PK 評価後、全ての被験者は引き続き rFIXFc 100 IU/kg を曝露日数 50 日に到達するまで少なくとも 26 週間投与した。投与間隔は、10 日ごとに 1 回の初期投与間隔又はベースラインを 1~3% 上回る目標トラフ値に確実に達するようにベースライン PK 評価から導き出した間隔とした。治療期の最終来院後、被験者は rFIXFc 投与を継続する継続試験 9HB01EXT への登録を選択することができた。継続試験 9HB01EXT へ参加しない被験者は、rFIXFc の最終投与から 30 (±7) 日後に電話による追跡調査を実施し治験終了とした。

#### Arm 3 : 急性出血の補充療法群

Arm 3 の登録例は 27 例登録であり、rFIXFc による急性出血の補充療法を最長 52 (±1) 週間行った。全被験者は治験前の FIX 療法を治験薬 (rFIXFc) の初回投与前まで 120 時間 (5 日間) 休薬した。全被験者に rFIXFc 50 IU/kg を投与し、投与前から投与後 7 日目までベースライン PK を評価した。PK 検体採取の完了後、全被験者は rFIXFc による急性出血の補充療法を受けた。各出血エピソードに応じて適宜約 20~100% を目標 FIX 値として出血エピソードを治療した。

#### Arm 4 : 周術期の補充療法群

Arm 4 への登録は、治験依頼者が十分な PK データ及び有効性データを収集できたと判断し、少なくとも Arm 1、Arm 2 又は Arm 3 の被験者計 10 例で初回 PK 検体採取を完了して安全性の問題がなかった場合に登録可能とした。Arm 4 への登録開始以降、大手術を要する新規被験者又は Arm 1、Arm 2 若しくは Arm 3 の被験者を Arm 4 に登録した。大手術の定義は、通常、全身麻酔又は呼吸補助を伴い、主な体腔が開口されるか又は身体機能や生理機能の実質的障害が生じる外科的手術 (待機的手術又は緊急手術) と定義した。

本治験では被験者 12 例に実施された大手術 14 件を評価した。Arm 1 又は Arm 3 から移行した 6 例と新規被験者 6 例を Arm 4 に登録した。Arm 4 に直接登録した新規被験者は、治験前の FIX 療法を治験薬 (rFIXFc) の初回投与前まで 120 時間 (5 日間) 休薬した。Arm 1 の非逐次的 PK サブグループへの登録予定被験者及び手術後にいずれの投与群にも移行しない被験者は、手術予定日の 4 週間以上前に rFIXFc 50 IU/kg を単回投与し、7 日目まで簡略 PK 検体採取を受けた。術後



に他のいずれかの投与群に登録を予定した被験者には、その投与群で規定された初回 PK 評価を行った。

他の投与群から移行してきた被験者全例が、Arm 4 での評価終了後に元の割付け投与群に戻った。Arm 4 に直接登録された被験者 2 例は、Arm 4 の評価終了後、治験責任医師の決定により Arm 1 に登録された。

#### 1.1.4 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 の記述

SYN-FIXFc-07-001 の記述は、本承認申請の第 2.7.2 項 [臨床薬理試験の概要](#)を参照すること。本項では、本治験中に採用した方法及び安全性モニタリングの程度・時期に焦点を当てて、本治験の簡潔に説明する。

SYN-FIXFc-07-001 は、試験組入れ時点で 18 歳以上であった治療歴のある重症血友病 B を対象として、rFIXFc を点滴注入した際の PK と安全性を検討した、非盲検多施設共同単回投与用量漸増試験（第 1/2a 相試験）であった。本治験の主要目的は、rFIXFc の単回投与（用量範囲：1～100 IU/kg）時の安全性の評価であり、副次目的は、rFIXFc（用量範囲：12.5～100 IU/kg）の PK パラメータの推定であった。

本治験の実施医療機関 7 試験であり、登録例は 15 例であった。登録例のうち治験薬投与を受けたのは 14 例であった。rFIXFc の用量は 6 段階に設定し、1、5、12.5 又は 25 IU/kg の用量を各 1 例に、50 又は 100 IU/kg の用量を各 5 例に投与した。投与開始用量は 1 IU/kg とし、「データ安全性モニタリング委員会（Data Safety Monitoring Committee）」が 72 時間の安全性観察期間から得られた被験者データを検討した後、次の用量段階へ増量した。

rFIXFc を投与した全 14 例は安全性解析対象集団に含めた。解析にあたって、rFIXFc 1、5、12.5 又は 25 IU/kg 投与を行った被験者は、ひとつのコホートにまとめた（第 5.3.3.2.1 項 [SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1](#)）。

rFIXFc を投与された被験者は全例が投与後 30 日間の追跡調査を実施し、安全性を評価された。安全性は身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査結果、有害事象、重篤な有害事象で評価した。

#### 1.1.5 進行中の小児試験 9HB02PED 及び進行中の継続試験 9HB01EXT の記述

進行中の小児試験 9HB02PED 及び進行中の継続試験 9HB01EXT の記述、データカットオフ日（■■■ 年 ■ 月）時点の入手データ [9HB02PED 及び 9HB01EXT で投薬を行った患者数、予備的安全性データ] を、表 2.7.4- 30 及び表 2.7.4- 31 に示す。

## 1.2 全般的な曝露状況

終了した第 3 相試験 998HB102 では、rFIXFc の投薬例は 123 例であった。投薬期間が 39 週以上であった被験者は 100 例以上であり、投薬期間が 52 週以上であった被験者は 50 例以上であった。曝露日数が 50 日以上であった被験者は 60 例であった。終了した第 1/2a 相試験では、14 例に rFIXFc の単回投与した。

### 1.2.1 第 3 相試験 998HB102 の曝露状況

#### 1.2.1.1 全被験者の曝露状況

Arm 1 の逐次的 PK サブグループの被験者 23 例は、ノナコグアルファが 1 回以上投与された。適切な PK 評価のために、ノナコグアルファの 2 回投与を必要とした被験者は 2 例（          、          ）であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.5、Table 3）。

第 3 相試験 998HB102 における rFIXFc の投与期間（rFIXFc の PK 評価のための初回投与時点から rFIXFc の最終投与記録日まで）を投与群別に表 2.7.4- 2 に要約した。rFIXFc の投与回数及び曝露日数（rFIXFc の投与を 1 回又は複数回行った 24 時間）は、投与群別に表 2.7.4- 3 に要約した。

rFIXFc を 1 回以上投与された被験者は 123 例であり、その内訳は Arm 1 : 63 例、Arm 2 : 29 例、Arm 3 : 27 例、Arm 4 : 12 例（この 12 例中 8 例は、外科治療前又は後に Arm 1 又は Arm 3 に組み入れられており、それぞれの群でもカウントされている）であった。全被験者における rFIXFc の全投与期間 [ 平均値 ± 標準偏差 ( 範囲 ) ] は、 $49.7 \pm 15.85$  週 ( <1 ~ 126 週 ) であった。投薬された 123 例のうち、rFIXFc 投与を 13 週以上受けた被験者は 118 例 ( 95.9% ) 、26 週以上受けた被験者は 115 例 ( 93.5% ) 、39 週以上受けた被験者は 111 例 ( 90.2% ) 、52 週以上受けた被験者は 56 例 ( 45.5% ) であった。投薬された全被験者の総曝露日数 [ 平均値 ± 標準偏差 ( 範囲 ) ] は、 $41.8 \pm 19.41$  ( 1 ~ 105 ) であり、曝露日数が 50 日を超えた被験者は 60 例 ( 48.8% ) であった。

rFIXFc タンパク質は、確立されたヒト胎児腎 (HEK) 細胞を用いた組換え DNA 技術により製造される。第 3 相試験 998HB102 の開始直後、原薬 (DS) の実生産スケールが            L から            L のバイオリアクタースケールに変更された。異なる製造工程で製造された製剤 (DP) 間の *in vivo* 非臨床比較試験を実施した結果、           L スケール (製造工程 : BIIB029-A) の DS を使用した凍結乾燥剤と、           L スケール (製造工程 : BIIB029-B) の DS を使用した凍結乾燥剤は、PK プロファイルの観点から類似性が示された (第 2.6.4 項 薬物動態試験の概要文 第 8.1.2 章)。なお、本項以後、           L DS スケール (製造工程 : BIIB029-A) は            L 製剤、           L DS スケール (製造工程 : BIIB029-B) は            L 製剤とする。

被験者 123 例のうち、rFIXFc ■■■ L 製剤を投与された被験者は 6 例（Arm 1：1 例、Arm 2：5 例）であり、これら 6 例が本治験を継続する場合、rFIXFc ■■■ L 製剤による反復 PK 評価を義務付けた。これら 6 例のうち、rFIXFc ■■■ L 製剤による反復 PK 評価を行ったのは 4 例であり、1 例（■■■）は Arm 1 で試験を継続し、3 例（■■■、■■■、■■■）は Arm 2 で試験を継続した。6 例中残り 2 例（Arm 2 の■■■、■■■）は、反復 PK 評価に同意せず、試験から脱落した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.1.6）。

表 2.7.4- 2 rFIXFc投与期間（■■■ L製剤及び■■■ L製剤）  
（998HB102 試験：安全性解析対象集団）

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)	Arm4 (N=12)	全被験者 (N=123)
rFIXFc 累積投与期間（週） <sup>(a)</sup>					
13 週以上	61 ( 96.8%)	28 ( 96.6%)	27 (100.0%)	4 ( 33.3%)	118 ( 95.9%)
26 週以上	58 ( 92.1%)	28 ( 96.6%)	27 (100.0%)	4 ( 33.3%)	115 ( 93.5%)
39 週以上	58 ( 92.1%)	26 ( 89.7%)	25 ( 92.6%)	2 ( 16.7%)	111 ( 90.2%)
52 週以上	30 ( 47.6%)	20 ( 69.0%)	5 ( 18.5%)	0	56 ( 45.5%)
rFIXFc 総投与期間（週）					
n	63	29	27	12	123
平均値	49.1	59.1	44.1	15.2	49.7
標準偏差	13.24	20.65	6.31	16.71	15.85
中央値	51.6	58.3	40.9	4.8	51.4
最小値, 最大値	<1, 97	<1, 126	28, 54	1, 49	<1, 126

- 1： 被験者の割合（%）は、各投与群又は全被験者において rFIXFc の■■■ L 又は■■■ L 製剤を投与された被験者数を母数として算出した。
- 2： 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。
- 3： rFIXFc 投与期間は rFIXFc の初回投与から有効性評価期間の最終日までとした。
- 4： Arm 4 に登録された被験者は手術前に rFIXFc 投与が少なくとも 4 回必要であったが、Arm 4 としての曝露期間の集計には当該期間の曝露状況は含めず、周術期及びリハビリテーション期間で見られた曝露情報に限定して集計した結果を示す。ただし、全被験者として曝露状況には当該手術前期間の曝露も含めて集計した。

(a) 各カテゴリーに該当する場合、被験者は複数のカテゴリーに分類される。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 59]

表 2.7.4- 3 rFIXFc投与回数及び曝露日数 ( L製剤及び L製剤)  
(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)	全被験者 (N=123)
総投与日数 (a)					
50 日未満	8 ( 12.7%)	25 ( 86.2%)	27 (100.0%)	11 ( 91.7%)	63 ( 51.2%)
50 日以上	55 ( 87.3%)	4 ( 13.8%)	0	1 ( 8.3%)	60 ( 48.8%)
n	63	29	27	12	123
平均値	53.2	38.4	18.8	25.8	41.8
標準偏差	14.41	13.51	8.49	22.73	19.41
中央値	55.0	38.0	16.0	18.5	49.0
最小値, 最大値	1, 105	1, 71	4, 35	6, 83	1, 105
1 例あたりの総投与回数					
n	63	29	27	12	123
平均値	54.0	38.9	19.2	29.5	42.6
標準偏差	14.98	13.59	8.58	23.28	19.79
中央値	55.0	39.0	17.0	27.0	50.0
最小値, 最大値	1, 108	1, 73	4, 37	7, 88	1, 108

- 1： 被験者の割合 (%) は、各投与群又は全被験者において rFIXFc を投与された被験者数を母数として算出した。
- 2： 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。
- 3： Arm 4 に登録された被験者は手術前に rFIXFc 投与が少なくとも 4 回必要であったが、Arm 4 としての曝露期間の集計には当該期間の曝露状況は含めず、周術期及びリハビリテーション期間で見られた曝露情報に限定して集計した結果を示す。ただし、全被験者として曝露状況には当該手術前期間の曝露も含めて集計した。
- (a) 投与日は 24 時間以内に 1 回以上 rFIXFc 投与が実施された場合を 1 日とした。試験期間中の全ての L 及び L 製剤による投与に基づき算出した。

出典 998HB102 試験 [試験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 60]

#### 1.2.1.2 日本人被験者における曝露状況

第 3 相試験 998HB102 に日本人被験者は Arm 1 に 4 例、Arm 2 に 2 例の計 6 例が登録された。

日本人 6 例の曝露状況を表 2.7.4- 4 に示す。

日本人被験者の曝露日数は、Arm 2 の 1 例を除き、50 日を超えていた。

表 2.7.4- 4 日本人被験者の曝露状況（第 3 相試験 998HB102）

Arm 1

被験者番号	曝露日数	投与回数
■	53	54
■	57	57
■	52	52
■	56	56

Arm 2

被験者番号	曝露日数	投与回数
■	35	35
■	55	55

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

### 1.2.1.3 第 3 相試験 998HB102 における rFIXFc 投与の遵守 — 全被験者

定期補充療法の遵守については、[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 72](#) に示した。用量の遵守は、規定した用量の 80～125% で投与した用量の割合と定義した。投与間隔の遵守は、規定した投与間隔の 36 時間以内で投与した割合と定義した。

有効性評価期間に投与された被験者 87 例（Arm 1：61 例、Arm 2：26 例）の投与遵守状況について分析した。全体的にみると、用量を遵守した被験者は、定期補充療法群（Arm 1 と Arm 2）87 例中 84 例（96.6%）であり、用量処方用量の 80～125% で投与した割合が 80% 以上）及び投与間隔（投与間隔の 36 時間以内で投与した割合が 80% 以上）の双方を遵守していた被験者は 87 例中 84 例（96.6%）[Arm 1：58 例（95.1%）、Arm 2：26 例（100%）] であった（[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 72](#)）。

### 1.2.1.4 第 3 相試験 998HB102 における日本人被験者の投与遵守状況

日本人被験者の投与遵守状況を表 2.7.4- 5 に示す。

Arm 1 の 1 例を除き、いずれの被験者も用量処方用量の 80～125% で投与した割合が 80% 以上）及び投与間隔（投与間隔の 36 時間以内で投与した割合が 80% 以上）の双方を遵守していた。

表 2.7.4- 5 日本人被験者における投与遵守状況（第 3 相試験 998HB102）

Arm 1

被験者 番号	定期補充療法			急性出血の補充療法		
	用量遵守 (%) (a)	投与間隔遵守 (%) (a)	遵守状況 (b)	出血 エピソード (c)	遵守回数	遵守割合
■	85.7	95.6	Y	3	3	100.0
■	100.0	100.0	Y	5	4	80.0
■	69.4	95.7	N	2	1	50.0
■	95.9	100.0	Y	3	1	33.3

Arm 2

被験者 番号	定期補充療法			急性出血の補充療法		
	用量遵守 (%) (a)	投与間隔遵守 (%) (a)	遵守状況 (b)	出血 エピソード (c)	遵守回数	遵守割合
■	100.0	90.9	Y	0	-	-
■	100.0	96.9	Y	9	4	44.4

(a) 遵守の割合 (%)

(b) Y：投与量及び投与間隔がいずれも 80%以上の被験者

(c) 遵守状況（出血時及び出血治療の投与の日付及び時刻）が確定できる際の出血エピソード回数

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 3]

### 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 1.3.1 第 3 相試験 998HB102

##### 1.3.1.1 人口統計学的特性

安全性解析対象集団（ノナコグアルファ又は rFIXFc を 1 回以上投与された全被験者）の人口統計学的特性を表 2.7.4- 6 及び第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 49) に示す。

人口統計学的特性は全投与群で類似していた。Arm 1～Arm 4 の被験者 123 例の年齢の中央値（範囲）は 30.0（12～71）歳であった。12～17 歳の被験者は 11 例（8.9%）、65 歳以上の被験者は 2 例（1.6%）であり、大半 [110 例（89.4%）] は 18～64 歳であった。体重の中央値（範囲）は 73.30（45.0～186.7）kg、BMI の中央値（範囲）は 24.78（15.2～49.6）kg/m<sup>2</sup>（BMI のデータが得られた被験者は 122 例）であった。被験者の大半 [73 例（59.3%）] は白人であり、アジア人 29 例（23.6%）、黒人 10 例（8.1%）、米国インディアン又はアラスカ先住民 1 例（0.8%）、その他の人種（詳細不明）10 例（8.1%）であった。

試験組入れ時点で 12～17 歳であった青少年被験者 11 例の内訳は、次のとおりであった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.4 Table 3）。

1.	被験者	1 歳	Arm 1
2.	被験者	1 歳	Arm 2
3.	被験者	1 歳	Arm 1
4.	被験者	1 歳	Arm 3
5.	被験者	1 歳	Arm 1
6.	被験者	1 歳	Arm 2
7.	被験者	1 歳	Arm 3
8.	被験者	1 歳	Arm 1
9.	被験者	1 歳	Arm 1 と Arm 4
10.	被験者	1 歳	Arm 1
11.	被験者	1 歳	Arm 2

表 2.7.4- 6 人口統計学的及びその他のベースライン特性  
(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)	全被験者 (N=123)
年齢 (歳)					
n	63	29	27	12	123
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
体重 (kg)					
n	63	29	27	12	123
中央値	70.20	76.00	65.00	65.00	73.30
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 <sup>2</sup> )					
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
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%)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	1 (3.7%)	0	1 (0.8%)
その他	8 (12.7%)	2 (6.9%)	0	2 (16.7%)	10 (8.1%)
地域					
欧州	21 (33.3%)	12 (41.4%)	2 (7.4%)	3 (25.0%)	36 (29.3%)
北米	18 (28.6%)	7 (24.1%)	11 (40.7%)	4 (33.3%)	38 (30.9%)
その他	24 (38.1%)	10 (34.5%)	14 (51.9%)	5 (41.7%)	49 (39.8%)

- 1: 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。
- 2: 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。
- 3: 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、カナダ及び米国を北米とした。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]

#### 1.3.1.2 ベースラインの病歴と手術歴、理学的検査所見、及び血友病歴

病歴と手術歴は重症血友病 B 被験者集団を代表するものであり、関節疾患の合併及び先の血液製剤投与による感染症の合併が認められた。被験者が報告した病歴や手術歴のうち最も多く認められた器官は、筋骨格系障害 94 例 (76.4%)、肝障害 69 例 (56.1%)、胃腸障害 44 例 (35.8%)であった。他の全ての病歴や手術歴の報告割合は、30%未満であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 56)。



試験開始前から、被験者の大半は HCV 陽性反応歴があったか、あるいは臨床検査陽性であった。試験組入れ時点で HIV 陽性被験者は 9 例（7.3%）、HCV 陽性被験者は 70 例（56.9%）であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 50）。各投与群の HCV 陽性反応歴は同程度であり、HIV 陽性反応歴は 3.4～16.7%であった。HIV と HCV の状態は、病歴と臨床検査結果を組み合わせで判定した。HCV の陽性反応歴があった被験者は、報告された過去の HCV RNA 検査結果にかかわらず試験組入れ時点で HCV 陽性とみなした。

ベースラインの身体所見と病歴は一致しており、90 例（73.8%）に筋骨格系障害が認められた。その他、ベースラインの身体所見の際によく認められた所見は、皮膚障害 [21 例（17.2%）] であった。これら以外の身体所見で認められた器官別障害は 7 例以下であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 57）。

ベースラインの疾患特性は、重症血友病 B 患者集団をおおむね代表するものであった。試験開始前 12 ヶ月以内の総出血回数の推定中央値（範囲）は 12 回（0～100）であり（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 54）、標的関節が存在した被験者は 50.4%であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 53）。試験登録前に急性出血の補充療法を受けていた被験者の方が、定期補充療法を受けていた被験者よりも、試験開始前 12 ヶ月以内の総出血エピソード回数が多く（中央値：22.0 回 vs 2.5 回）、関節出血エピソード回数も多かった（中央値 13.0 回 vs 1.0 回）（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 51）。

#### 1.3.1.3 前治療及び併用療法

前治療薬 [治験薬（ノナコグアルファ又は rFIXFc）使用前（スクリーニングの 30 日前までに被験者が使用していた薬剤）の使用は 75 例（61.0%）に認められた。前治療薬の使用状況は、Arm 1（65.1%）と Arm 2（62.1%）で同程度であり、Arm 3（48.1%）が若干少なかった。最も多く使用されていた前治療薬は、パラセタモール [17 例（13.8%）] であり、以下セレコキシブ [6 例（4.9%）]、総合ビタミン剤 [5 例（4.1%）]、panadeine co（アセトアミノフェン、コデイン） [5 例（4.1%）]、アスコルビン酸、エトリコキシブ、メトホルミン、バイコジン各 4 例（3.3%）の順であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 58）。

併用薬 [治験薬（ノナコグアルファ又は rFIXFc）の初回投与中又は投与後に使用した薬剤、あるいは治験薬投与開始時点で継続投与中であった薬剤] の使用は 109 例（88.6%）に認められた。併用薬の使用状況は、Arm 1（88.9%）、Arm 2（86.2%）、Arm 3（81.5%）で同程度であった。予測したとおり、Arm 4 の 12 例は全例が外科治療を受けたため、併用薬を使用していた。最も多く併用された薬剤は、パラセタモール [47 例（38.2%）] であり、以下アモキシシリン [14 例（11.4%）]、第 IX 因子 [13 例（10.6%）]、セレコキシブ [11 例（8.9%）] の順であった。併用薬として使用されていた他の FIX 製剤の内訳は、ノナコグアルファ [8 例（6.5%）]、プロト

ロンビネクス [4 例 (3.3%) ]、ヒト第 IX 因子複合体 [1 例 (0.8%) ]、ヒト第 IX 因子 [1 例 (0.8%) ] であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 74)。以下の二つの条件下では、治験薬以外の FIX 製剤の治験中の使用を許可した：1) 逐次的 PK 群は、PK を評価するための rFIXFc 投与に先立って、出血エピソードを治療する目的で、試験前に使用していた FIX 製剤の使用、2) 最終来院から 30 日後の追跡調査の電話による確認までの期間中は、必要に応じて、治験薬以外の FIX 製剤の使用。

#### 1.3.1.4 第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者の人口統計学的特性

日本人 6 例の人口統計学的特性を表 2.7.4- 7 に示す。被験者ごとの人口統計学的特性一覧を表 2.7.4- 8 に示す。

日本人被験者 6 例の年齢の中央値 (範囲) は 44.0 (3■～6■) 歳であった。体重の中央値 (範囲) は 55.00 (45.2～76.0) kg、BMI の中央値 (範囲) は 19.90 (17.1～28.0) kg/m<sup>2</sup> であった。

表 2.7.4- 7 日本人被験者の人口統計学的特性 (998HB102)

	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	Arm 4 (N=0)	合計 (N=6)
年齢 (歳)					
n	4	2			6
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	3, 6	3, 5			3, 6
年齢層別 (歳)					
12 - 17	0	0			0
18 - 64	4 (100.0%)	2 (100.0%)			6 (100.0%)
>= 65	0	0			0
身長 (cm)					
n	4	2			6
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)					
n	4	2			6
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 <sup>2</sup> )					
n	4	2			6
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

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

表 2.7.4- 8 日本人被験者の人口統計学的特性一覧 (998HB102)

	被験者番号	年齢	性別	身長	体重	BMI
Arm 1	■■■■	3■	男性	168.7	59.0	20.73
	■■■■	3■	男性	162.8	45.2	17.05
	■■■■	6■	男性	163.5	51.0	19.08
	■■■■	5■	男性	156.4	60.4	24.69
Arm 2	■■■■	5■	男性	164.0	50.0	18.59
	■■■■	3■	男性	164.7	76.0	28.02

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版 (第 5.3.5.2.2 項) Table 1]

### 1.3.2 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001

#### 1.3.2.1 人口統計学的特性

スクリーニング時点では、rFIXFc を単回投与した被験者 14 例の年齢の中央値 (範囲) は 29.5 歳 (18~76 歳) であった。被験者 1 例 (7.1%) (50 IU/kg コホート) は 65 歳以上であり、残り 13 例は 18~64 歳であった。人種の内訳は、白人 11 例 (78.6%)、黒人 2 例 (14.3%)、アジア人 1 例 (7.1%) であった。スクリーニング時点の体重の中央値 (範囲) は 76.3 kg (55~130 kg) であった。血友病 B の遺伝子型の内訳は、ストップコドン/ナンセンス突然変異 3 例 (21.4%)、フレームシフト突然変異とスプライス突然変異 0 例、ミスセンス突然変異 6 例 (42.9%)、その他 5 例 (35.7%) であった (第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 治験総括報告書 Table 14.1.2)。

#### 1.3.2.2 病歴・手術歴

被験者 14 例の病歴・手術歴の内訳は、筋骨格系障害 12 例 (85.7%)、肝障害 11 例 (78.6%)、胃腸障害 7 例 (50%) であった。その他、被験者の 50%以上が報告した器官の病歴・手術歴は見られなかった (第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 治験総括報告書 Table 14.1.3)。

## 2. 有害事象

### 2.1 有害事象の解析

有害事象は MedDRA version 15.0 でコード化し、TEAE（試験治療下で発現した事象）について解析した。TEAE（試験治療下での有害事象）の定義は、治験薬（ノナコグアルファ及び rFIXFc）投与開始以降に発現した事象又は治験薬の初回投与前の状態が治験薬投与開始後に悪化した事象とした。同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、本事象の発現率の算出時には 1 回のみカウントした。同一被験者に同一 SOC（器官別大分類）内で複数の事象が発現した場合、その SOC の発現率の算出時には 1 回のみカウントした。

本項 第 1.1.2 章に述べたとおり、rFIXFc の全般的安全性プロファイルは主として、第 3 相試験（998HB102）に基づいて述べる。第 1/2a 相試験（SYN-FIXFc-07-001）は血友病 B 患者 14 例を対象とした試験であり、安全性データへの寄与は小さく、rFIXFc 全体の曝露から考えれば 0.3%以下である。したがって、本剤の安全性の検討は 2 試験を統合せず、以下の項でも別々に示した。

#### 2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

##### 2.1.1.1 第 3 相試験 998HB102 — 全被験者

Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 で最も多く認められた有害事象（発現率：5%以上）は、鼻咽頭炎（15.1%）、インフルエンザ（7.6%）、関節炎（6.7%）、上気道感染（5.9%）、頭痛（5%）、高血圧（5%）であった。発現した全感染症は、治験責任医師により rFIXFc 投与と「関連なし」と判定された。

#### (1) 有害事象の概要

有害事象は、rFIXFc 治療下（rFIXFc の初回投与開始時点～最終投与から 30 日後の追跡調査の電話による確認まで）での発現とみなした。4 投与群全てを集計した場合（123 例）、追跡調査期間は計 119.56 人-年であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 128）。4 投与群合計（123 例）において、有害事象を 1 件以上報告した被験者は 94 例（76.4%）であった。周術期の補充療法は特殊な臨床状況であるため、周術期の補充療法期間中（外科治療及びリハビリ期間中）に Arm 4 の被験者から収集した有害事象データは別に考察した（本項 第 5.2.1 章）。

各投与群の有害事象の発現率は同程度であり、有害事象が 1 件以上発現した被験者は、Arm 1 が 45 例（71.4%）、Arm 2 が 23 例（79.3%）、Arm 3 が 20 例（74.1%）であった。有害事象の発現率を SOC 又は基本語別にみると、投与群間に若干のばらつきが認められるが、追跡調査期間が異なっていること（Arm 1：59.22 人-年、Arm 2：33.11 人-年、Arm 3：23.55 人-年）、Arm 2 と

Arm 3 の症例数が比較的少ないため、意義のある直接的な投与群間比較はできない。したがって、以降の有害事象及び重篤な有害事象に関する考察は、3 投与群における全被験者の集計データに焦点を当てた。

Arm 1 の逐次的 PK サブグループの場合、治験時のノナコグアルファの初回投与から rFIXFc の治験中の初回投与までに発現した有害事象と、rFIXFc の初回投与開始以降に発現した有害事象とは、別に要約した。Arm 1 の逐次的 PK サブグループでノナコグアルファを投与された被験者 23 例のうち、ノナコグアルファの投与開始から rFIXFc の初回投与開始（ノナコグアルファ投与から約 96 時間後）までの期間中に（全追跡調査期間：0.59 人-年）2 例（8.7%）に各 1 件の有害事象が見られたが、重篤な有害事象を報告した被験者はいなかった。ノナコグアルファと「関連あり」又は「関連の可能性あり」と治験責任医師が判定した有害事象はなかった。

## (2) SOC 別及び基本語別に見た有害事象の発現率

3 投与群（Arm 1、Arm 2、Arm 3）それぞれの有害事象及び 3 投与群合計の有害事象を SOC 別及び基本語別に第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 129 に要約した。3 投与群合計の SOC 別有害事象は発現率の高い順に表 2.7.4- 9 に要約した。発現率が 3%以上の有害事象は、個々の基本語別に発現率の高い順に表 2.7.4- 10 に要約した。

3 投与群合計の被験者 119 例のうち、rFIXFc 投与期間中にいずれかの SOC の有害事象を 1 件以上報告した被験者は 88 例（73.9%）であった（ただし、周術期の補充療法期間中に報告された有害事象は含まない）（表 2.7.4- 9）。最も発現率が高い SOC は、「感染症および寄生虫症」[48 例（40.3%）] であった。報告された感染症の大半は、上気道感染であった。感染性の詳細な考察は、本項 第 2.1.5.3 章で行う。感染症のうち 4 件は重篤な有害事象であった。これらは本項 第 2.1.3 章に詳細を示す。

次に発現率が高かった有害事象の SOC は、「胃腸障害」と「筋骨格系および結合組織障害」であった[それぞれ 26 例（21.8%）]。複数例に発現した「胃腸障害」の SOC の有害事象は、下痢が 4 例（3.4%）、悪心が 3 例（2.5%）、腹部不快感、食中毒、痔核、口の錯感覚が各 2 例（1.7%）であった。複数例に発現した「筋骨格系および結合組織障害」の SOC の有害事象は、関節痛が 8 例（6.7%）、筋骨格痛が 4 例（3.4%）、背部痛が 3 例（2.5%）、変形性関節症が 3 例（2.5%）、滑膜炎が 2 例（1.7%）であった。発現率が 10%以上であり、複数例に認められた有害事象が存在した他の SOC は、「傷害、中毒、および処置合併症」19 例（16.0%）[裂傷 3 例（2.5%）、四肢損傷 2 例（1.7%）、肉離れ 2 例（1.7%）]、「神経系障害 17 例」（14.3%）[頭痛 6 例（5%）、浮動性めまい 5 例（4.2%）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」12 例（10.1%）[疲労 3 例（2.5%）、非心臓性胸痛 3 例（2.5%）] であった。

他の全ての SOC の発現率は 10%未満であった（表 2.7.4- 9、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治

験総括報告書 Table 129)。

3 投与群合計 119 例中 4 例以上（3%以上）に認められた有害事象は、次のとおりである；鼻咽頭炎 18 例（15.1%）、インフルエンザ 9 例（7.6%）、関節痛 8 例（6.7%）、上気道感染 7 例（5.9%）、頭痛 6 例（5.0%）、高血圧 6 例（5.0%）、浮動性めまい 5 例（4.2%）、副鼻腔炎 5 例（4.2%）、下痢、筋骨格痛、鼻炎各 4 例（3.4%）（表 2.7.4- 10）。

本治験で認められた有害事象は、一般的な血友病患者に発現する事象及び他の因子補充療法製剤を用いた臨床試験で報告されている事象と一致していた [1、2]（epidemiology data on file）。本治験で認められた有害事象には、鼻咽頭炎の基本語にコード化された事象が含まれており、風邪、鼻風邪又は感冒症状として報告された。感染症および寄生虫症のSOCにおける全事象の重症度は軽度又は中等度であり [ただし、重度と評価された扁桃炎と扁桃周囲膿瘍を除く（これらの事象は共に被験者 ████████ に発現）]、治験責任医師により rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された。一般的な血友病被験者集団の場合、関節出血が再発性となり、その後関節破壊へと進行するため、関節痛と筋骨格痛はよく認められる [3、4]。SOCの筋骨格系および結合組織障害における事象は全て、治験責任医師により rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された。

表 2.7.4- 9 器官別大分類別TEAE (998HB102 : 安全性解析対象集団)

有害事象 (器官別大分類)	Arm 1 rFIXFc 投与時 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)	全 rFIXFc 投与被験者 (N=119)
TEAE を 1 件以上 発現した被験者数	45 ( 71.4%)	23 ( 79.3%)	20 ( 74.1%)	88 ( 73.9%)
感染症および寄生虫症	28 ( 44.4%)	13 ( 44.8%)	7 ( 25.9%)	48 ( 40.3%)
胃腸障害	15 ( 23.8%)	6 ( 20.7%)	5 ( 18.5%)	26 ( 21.8%)
筋骨格系および結合組織障害	16 ( 25.4%)	7 ( 24.1%)	3 ( 11.1%)	26 ( 21.8%)
傷害、中毒および処置 合併症	11 ( 17.5%)	6 ( 20.7%)	2 ( 7.4%)	19 ( 16.0%)
神経系障害	8 ( 12.7%)	7 ( 24.1%)	2 ( 7.4%)	17 ( 14.3%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	6 ( 9.5%)	3 ( 10.3%)	3 ( 11.1%)	12 ( 10.1%)
臨床検査	3 ( 4.8%)	2 ( 6.9%)	4 ( 14.8%)	9 ( 7.6%)
血管障害	5 ( 7.9%)	2 ( 6.9%)	1 ( 3.7%)	8 ( 6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 ( 4.8%)	1 ( 3.4%)	3 ( 11.1%)	7 ( 5.9%)
皮膚および皮下組織障害	3 ( 4.8%)	1 ( 3.4%)	0	4 ( 3.4%)
血液およびリンパ系障害	1 ( 1.6%)	0	2 ( 7.4%)	3 ( 2.5%)
免疫系障害	1 ( 1.6%)	2 ( 6.9%)	0	3 ( 2.5%)
心臓障害	1 ( 1.6%)	1 ( 3.4%)	0	2 ( 1.7%)
耳および迷路障害	0	2 ( 6.9%)	0	2 ( 1.7%)
代謝および栄養障害	1 ( 1.6%)	1 ( 3.4%)	0	2 ( 1.7%)
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)	0	2 ( 6.9%)	0	2 ( 1.7%)
腎および尿路障害	1 ( 1.6%)	1 ( 3.4%)	0	2 ( 1.7%)
肝胆道系障害	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)
精神障害	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)

1 : 被験者の割合 (%) は、各投与群又は全被験者において rFIXFc を投与された被験者数を母数として算出した。

2 : 有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いてコード化した。

3 : 同一 SOC、同一 PT となる有害事象が同一症例に発現した場合は、1 例として集計した。

4 : 周術期及びリハビリテーション期間に発現した有害事象は含めていない。

出典 : 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 34]



表 2.7.4- 10 発現率 3%以上のTEAE (998HB102 : 安全性解析対象集団)

有害事象 (基本語)	Arm 1 rFIXFc 投与時	Arm 2	Arm 3	全 rFIXFc 投与被験者
	(N=63)	(N=29)	(N=27)	(N=119)
TEAE 発現件数	158	76	52	286
TEAE を 1 件以上 発現した被験者数	45 ( 71.4%)	23 ( 79.3%)	20 ( 74.1%)	88 ( 73.9%)
鼻咽頭炎	13 ( 20.6%)	4 ( 13.8%)	1 ( 3.7%)	18 ( 15.1%)
インフルエンザ	5 ( 7.9%)	0	4 ( 14.8%)	9 ( 7.6%)
関節痛	6 ( 9.5%)	2 ( 6.9%)	0	8 ( 6.7%)
上気道感染	4 ( 6.3%)	2 ( 6.9%)	1 ( 3.7%)	7 ( 5.9%)
頭痛	2 ( 3.2%)	2 ( 6.9%)	2 ( 7.4%)	6 ( 5.0%)
高血圧	3 ( 4.8%)	2 ( 6.9%)	1 ( 3.7%)	6 ( 5.0%)
浮動性めまい	3 ( 4.8%)	2 ( 6.9%)	0	5 ( 4.2%)
副鼻腔炎	3 ( 4.8%)	2 ( 6.9%)	0	5 ( 4.2%)
下痢	3 ( 4.8%)	1 ( 3.4%)	0	4 ( 3.4%)
筋骨格痛	2 ( 3.2%)	2 ( 6.9%)	0	4 ( 3.4%)
鼻炎	3 ( 4.8%)	1 ( 3.4%)	0	4 ( 3.4%)

1 : 被験者の割合 (%) は、各投与群又は全被験者において rFIXFc を投与された被験者数を母数として算出した。

2 : 有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いてコード化した。

3 : 同一 SOC、同一 PT となる有害事象が同一症例に発現した場合は、1 例として集計した。

4 : 周術期及びリハビリテーション期間に発現した有害事象は含めていない。

出典 : 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 35]

### (3) それぞれの rFIXFc 投与日又は投与翌日に発現した有害事象

rFIXFc 投与と有害事象との時間的関連性の可能性を評価するため、FIXFc 投与から 24 時間以内に発現した有害事象（すなわち、FIXFc 投与日又は投与翌日に発現した有害事象）を検討した。これらの事象は、3 投与群それぞれ又は 3 投与群合計で、SOC 別及び基本語別に第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 130 に示し、また発現率が 2%以上の有害事象を発現率が高い順に基本語別に表 2.7.4- 12 に示した。

3 投与群合計 119 例のうち、rFIXFc の投与日又は投与翌日に 1 件以上の有害事象が認められた被験者は 48 例 (40.3%) であり、有害事象は 112 件であった。これらの有害事象のうち、3 例以上 (2.0%以上) の被験者に認められた有害事象の内訳は、高血圧 6 例 (5.0%)、頭痛 5 例 (4.2%)、鼻咽頭炎 5 例 (4.2%)、浮動性めまい 4 例 (3.4%)、関節炎、副鼻腔炎各 3 例 (2.5%) であった (表 2.7.4- 12)。これらの各有害事象 (高血圧を除く) は、治験中の他の時点でも別の被験者が報告していた (表 2.7.4- 11)。投与日又は投与翌日に高血圧が発現し、かつ治験中の別の時点でも高血圧が発現した被験者は 1 例であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.7 Table 1)。試験全体の有害事象と同様に、rFIXFc の投与日又は投与翌日には、

重篤な過敏症も、アナフィラキシー性事象も報告されなかった。

3 投与群を通じて、高血圧を発現した全 6 例の発現日は rFIXFc の投与日又は投与翌日であった。これら 6 例のうち、1 例は本期間以外の治験中の別の時点でも高血圧を発現していた。これら 6 例の年齢は 33～56 歳であり、3 例には潜在的な寄与因子、具体的には 2 例に高血圧の既往歴があり、この 2 例のうちの 1 例と別の 1 例に糖尿病の既往歴があった。この 6 例のうち、試験登録時点で降圧療法を受けていた被験者はいなかった。この 6 例中 4 例の高血圧は来院時に報告され、実施施設で血圧が測定された。rFIXFc 投与日の有害事象としての高血圧の発現は、予定された来院時の血圧測定が誘因になった可能性がある。治験責任医師は、いずれの高血圧も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定した。治験中の有害事象としての高血圧に対して、併用療法を必要とした被験者は 6 例中 4 例であった。血圧測定データについての考察は本項 第 4.1 章で行った。

以上より、有害事象としての高血圧が発現した被験者の半数は、高血圧の既往歴があったか又は他の潜在的危険因子があった。高血圧はいずれも rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と治験責任医師によって判定された。投与から 24 時間以内（すなわち、rFIXFc 投与日又は投与翌日）に報告された高血圧の時間的関連性は、来院時の血圧測定が原因である可能性が考えられた。さらに、高血圧の罹患率は、血友病被験者群の方が同一年齢の一般男性集団よりも高いと思われる [5]。したがって、これらのデータから rFIXFc 投与と高血圧との関連性はないと考えられる。

表 2.7.4- 11 rFIXFc 投与当日又は翌日に発現したよく見られた有害事象の発現率  
及び全治験期間中の発現率（998HB102：安全性解析対象集団）

有害事象 (基本語)	rFIXFc 投与当日又は翌日に発現 n (%)	全治験期間中 n (%)
高血圧	6 ( 5.0%)	6 ( 5.0%)
頭痛	5 ( 4.2%)	6 ( 5.0%)
鼻咽頭炎	5 ( 4.2%)	18 (15.1%)
浮動性めまい	4 ( 3.4%)	5 ( 4.2%)
関節痛	3 ( 2.5%)	8 ( 6.7%)
副鼻腔炎	3 ( 2.5%)	5 ( 4.2%)

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 35 及び Table 38]

表 2.7.4- 12 rFIXFc投与当日又は翌日に発現した発現率 2%以上のTEAE  
(998HB102：安全性解析対象集団)

有害事象 (基本語)	Arm 1 rFIXFc 投与時 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)	全 rFIXFc 投与被験者 (N=119)
該当期間中の TEAE 発現件数	64	34	14	112
該当期間中に TEAE を 1 件以上 発現した被験者数	25 ( 39.7%)	16 ( 55.2%)	7 ( 25.9%)	48 ( 40.3%)
高血圧	3 ( 4.8%)	2 ( 6.9%)	1 ( 3.7%)	6 ( 5.0%)
頭痛	1 ( 1.6%)	2 ( 6.9%)	2 ( 7.4%)	5 ( 4.2%)
鼻咽頭炎	4 ( 6.3%)	1 ( 3.4%)	0	5 ( 4.2%)
浮動性めまい	2 ( 3.2%)	2 ( 6.9%)	0	4 ( 3.4%)
関節痛	1 ( 1.6%)	2 ( 6.9%)	0	3 ( 2.5%)
副鼻腔炎	1 ( 1.6%)	2 ( 6.9%)	0	3 ( 2.5%)

1： 被験者の割合（％）は、各投与群又は全被験者において rFIXFc を投与された被験者数を母数として算出した。

2： 有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いてコード化した。

3： 同一 SOC、同一 PT となる有害事象が同一症例に発現した場合は、1 例として集計した。

4： 周術期及びリハビリテーション期間に発現した有害事象は含めていない。

5： 事象発現時間のデータは収集していないため、投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

出典 998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 38]

#### (4) 重症度別に見た有害事象

各有害事象の重症度は、治験責任医師が軽度、中等度、重度の 3 段階で判定した。重症度解析では、同一被験者が同一有害事象を異なる重症度で複数回発現した場合は、重症度の最も重い有害事象のみを、該当する SOC 及び基本語の範囲内でカウントした。3 投与群各群の有害事象発現率及び 3 投与群合計の有害事象発現率を重症度別、SOC 別、基本語別に要約した（[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 133](#)）。3 投与群各群の重度有害事象及び 3 投与群合計の重度の有害事象は、発現率の高い順番に基本語別に表 2.7.4- 13 に要約した。

大半の有害事象の重症度は、治験責任医師によって軽度又は中等度と判定された。3 投与群合計の 119 例のうち、有害事象の最も重い重症度が軽度、中等度、重度であった被験者は、それぞれ 39 例（32.8%）、43 例（36.1%）、6 例（5.0%）であった。重度と判定された有害事象は 6 例に 7 件見られ、6 例の内訳は、Arm 1 が 1 例（1/63 例、1.6%）、Arm 2 が 4 例（4/29 例、13.8%）、Arm 3 が 1 例（1/27 例、3.7%）であった。各有害事象は各被験者 1 例（0.8%）が報告しており、その内訳は関節痛、肝の悪性新生物、閉塞性尿路疾患、扁桃周囲膿瘍、交通事故、扁桃炎、上部消化管出血であった。これらの重度と判定された有害事象 7 件のうち、重篤な有害事象と判定されたものは 6 件であり、残りの 1 件（扁桃炎）は重篤な有害事象ではなかった。重篤な有害事象に関する考察は、本項 第 2.1.3 章に記載されており、重篤な有害事象の叙述は[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 項](#)に示した。また本項 第 2.2 章の叙述欄の説明事

項にも示した。重度と判定された有害事象 7 件のうち、閉塞性尿路疾患は、治験責任医師によって rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定され、他の 6 件の事象は rFIXFc 投与と「関連なし」と判定された。これらの事象に対するパターンは認められなかった。

表 2.7.4- 13 重度のTEAE (998HB102 : 安全性解析対象集団)

有害事象 (基本語)	Arm 1 rFIXFc 投与時 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)	全 rFIXFc 投与被験者 (N=119)
重度の TEAE 発現件数	1	5	1	7
重度の TEAE を 1 件以上発現した 被験者数	1 ( 1.6%)	4 ( 13.8%)	1 ( 3.7%)	6 ( 5.0%)
関節痛	1 ( 1.6%)	0	0	1 ( 0.8%)
肝の悪性新生物	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)
閉塞性尿路疾患	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)
扁桃周囲膿瘍	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)
交通事故	0	0	1 ( 3.7%)	1 ( 0.8%)
扁桃炎	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)
上部消化管出血	0	1 ( 3.4%)	0	1 ( 0.8%)

1: 被験者の割合 (%) は、各投与群又は全被験者において rFIXFc を投与された被験者数を母数として算出した。

2: 有害事象は MedDRA Version 15.0 を用いてコード化した。

3: 同一 SOC、同一 PT となる有害事象が同一症例に発現した場合は、最も重症度の高い事象を 1 件として集計した。

4: 周術期及びリハビリテーション期間に発現した有害事象は含めていない。

5: 重症度判定が欠測していた事象は、「重度」の事象として集計した。

出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 39]

#### (5) 治験薬との因果関係別有害事象

各有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師が 4 段階 [関連なし (unrelated)、おそらく関連なし (unlikely related)、関連の可能性あり (possibly related)、関連あり (related)] で判定した。治験薬との因果関係解析において、同一被験者が同一有害事象を異なる因果関係で複数回発現していた場合は、最も関連性のある有害事象のみを、該当する SOC 及び基本語の範囲内でカウントした。

3 投与群各群及び 3 投与群合計の治験薬との因果関係 (4 カテゴリー) 別、SOC 別、基本語別の有害事象発現率を要約した (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 135)。有害事象は治験薬との因果関係に基づいて、以下の二つのカテゴリーに分類した: 1) 関連あり (「関連あり」、「関連の可能性あり」、「因果関係の判定なし」)、2) 関連なし (「関連なし」、「おそらく関連なし」)。これらの結果は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 136 に要約した。

治験責任医師によって、大半の有害事象は、rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定された。3 投与群合計の 119 例のうち、治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定した有害事象を発現した被験者は 10 例（8.4%）であった。

## 副作用

副作用の定義は、治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定した有害事象とした。第 3 相試験は、rFIXFc の副作用の特定にあたって、最適な情報源であると考えられる。この非盲検試験における治験責任医師の因果関係判定に基づく副作用の定義は、個々の被験者の病歴・健康状態を治験責任医師が知悉していること及び治験責任医師の専門分野が血友病とその治療であることによって裏付けられる。安全性データを検討した結果、rFIXFc の作用機序に基づくと考えられる有害事象は特定されなかった。副作用は表 2.7.4- 14 に要約した。

治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定した有害事象のうち、閉塞性尿路疾患（obstructive uropathy）は、治験責任医師が重症度を重度と判定し、重篤な有害事象として報告した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 136 及び Table 139）。この重篤な有害事象の簡潔な要約は本項 第 2.1.3 章に記載しており、また完全な叙述は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 項に示す。

軽度の低血圧 1 件は、治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定した。Arm 1 の被験者 [REDACTED]（5 歳の白人男性、既往歴：高血圧に対して降圧療法中）が Day 37（rFIXFc の 6 回目の投与日）に、軽度の低血圧を発現し、その日のうちに回復した。事象発現時のバイタルサインも、追加の詳細事項も提供されなかった。本被験者は治験を継続し、rFIXFc の計 60 回の投与を完了したが、低血圧は再発しなかった。検査の結果、インヒビターと抗 rFIXFc 抗体は全評価時点で陰性であった。低血圧についての入手データからは、過敏症反応もアナフィラキシーも示唆されなかった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.4、Table 8、Table 9 前治療薬と併用薬の被験者一覧表及び病歴と手術歴の被験者一覧表、付録 16.2.5 Table 2 治験薬投与の被験者一覧表、付録 16.2.7 Table 1 有害事象の被験者一覧表、付録 16.2.8 Table 10 バイタルサイン測定値の被験者一覧表）。

表 2.7.4- 14 副作用（998HB102：安全性解析対象集団）

有害事象 (器官別大分類)	有害事象 (基本語)	N=119* 発現被験者数 n (%)
神経系障害	頭痛 浮動性めまい 味覚異常	2 (1.7) 1 (0.8) 1 (0.8)
胃腸障害	口の錯感覚 呼気臭	2 (1.7) 1 (0.8)
一般・全身障害および 投与部位の状態	疲労 注入部位疼痛	1 (0.8) 1 (0.8)
心臓障害	動悸	1 (0.8)
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	1 (0.8)
血管障害	低血圧	1 (0.8)

\*：119 例は治療歴のある被験者で、Arm 1、Arm 2、Arm 3 で治療した被験者  
出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 136]

#### 2.1.1.2 第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者

##### (1) 有害事象の概要

日本人被験者における有害事象の概要を表 2.7.4- 15 に示す。日本人被験者全 6 例に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。重篤な有害事象を発現した被験者は 1 例であった。死亡例及び中止に至った有害事象発現例はなかった。日本人被験者の有害事象一覧を表 2.7.4- 32 に示した。

表 2.7.4- 15 日本人被験者における有害事象概要（998HB102 試験：安全性解析集団）

	Arm 1 (N=4)		Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	Arm 4 (b) (N=0)	rFIXFc 合計 (N=6)
	ノナコグ アルファ (a)	rFIXFc				
	(N=2)	(N=4)				
有害事象発現例数						
n (%)	0	4 (100.0%)	2 (100.0%)			6 (100.0%)
因果関係が否定されない有害事象発現 例数 (c)						
n (%)	0	0	0			0
投与中止又は試験中止に至った有害事 象発現例数						
n (%)	0	0	0			0
重篤な有害事象発現例数						
n (%)	0	1 (25.0%)	0			1 (16.7%)
因果関係が否定されない重篤な有害事 象発現例数 (c)						
n (%)	0	0	0			0
死亡例数						
n (%)	0	0	0			0

%表示は各群又は全体の投与例数に基づく

(a) 逐次的 PK 被験者の投与開始時の治験薬がノナコグアルファ又は rFIXFc の期間に発現した有害事象は、初回 rFIXFc 投与後に発現した有害事象と区別された。

(b) 周術期、リハビリ期間の有害事象を含む。Arm 4 の被験者が Arm 1、2、3 で発現した有害事象は含まない。

(c) 「因果関係が否定されない事象」とは、有害事象の因果関係判定が「関連あり」又は「関連の可能性あり」であったか、因果関係の判定がなされていない事象を指す。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 17]

## (2) SOC 別及び基本語別に見た有害事象の発現率

日本人被験者複数例に発現した SOC は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。これらは前項に述べた試験全体の結果でも発現の多い SOC であった。

日本人被験者に最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎（83.3%、5 例/6 例）であった（表 2.7.4-16）。前項で述べた試験全体の結果でも、鼻咽頭炎は最もよく見られた有害事象であった（15.1%）。

表 2.7.4- 16 日本人被験者におけるMedDRAのSOC別PT別有害事象発現率  
(998HB102 試験：安全性解析対象集団)

器官別大分類	Arm 1	Arm 2	Arm 3	rFIXFc 合計
基本語	(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
有害事象発現件数	40	7		47
有害事象発現例数	4 (100.0%)	2 (100.0%)		6 (100.0%)
耳および迷路障害	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
回転性めまい	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
胃腸障害	4 (100.0%)	1 ( 50.0%)		5 ( 83.3%)
腹部不快感	2 ( 50.0%)	0		2 ( 33.3%)
上腹部痛	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
下痢	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
胃炎	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
痔核	2 ( 50.0%)	0		2 ( 33.3%)
肝胆道系障害	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
胆管結石	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
肝機能異常	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
感染症および寄生虫症	4 (100.0%)	1 ( 50.0%)		5 ( 83.3%)
気管支炎	2 ( 50.0%)	0		2 ( 33.3%)
蜂巣炎	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
鼻咽頭炎	4 (100.0%)	1 ( 50.0%)		5 ( 83.3%)
鼻炎	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
副鼻腔炎	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
扁桃炎	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
挫傷	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
臨床検査	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 25.0%)	1 ( 50.0%)		2 ( 33.3%)
血友病性関節症	0	1 ( 50.0%)		1 ( 16.7%)
関節腫脹	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
横紋筋融解症	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
神経系障害	3 ( 75.0%)	0		3 ( 50.0%)
頭痛	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
失神寸前の状態	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)
坐骨神経痛	1 ( 25.0%)	0		1 ( 16.7%)



表 2.7.4- 16 日本人被験者におけるMedDRAのSOC別PT別有害事象発現率  
(998HB102 試験：安全性解析対象集団) (続き)

器官別大分類	Arm 1	Arm 2	Arm 3	rFIXFc 合計
基本語	(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
腎および尿路障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
腎結石症	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
皮膚炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
貨幣状湿疹	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
血管障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
高血圧	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)

1: %表示は各群又は全体の投与例数に基づく

2: MedDRA Version 15.0

3: 同一症例が同一事象を複数回発現した場合、1例としてカウントした。

4: 周術期及びリハビリ期間中の有害事象を含まない。

出典：998HB102 試験「治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 20」

#### 2.1.1.3 第 1/2a相試験SYN-FIXFc-07-001

SYN-FIXFc-07-001 試験では、rFIXFc の単回投与を受けた 14 例中 7 例（50%）に 16 件の有害事象が発現した（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1）。最もよく見られた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」3 例（21.4%）であった。2 例（14.3%）に発現した有害事象の SOC は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「精神障害」であった。その他の有害事象の SOC は、複数例に発現しなかった。

複数例に認められた有害事象は、副鼻腔炎 2 例（1 例：5 IU/kg 投与群、1 例：100 IU/kg 投与群）、トロンビン・アンチトロンビン複合体増加 2 例（1 例：50 IU/kg 投与群、1 例：100 IU/kg 投与群）であった（これらの事象の詳細な考察については、本項 第 2.1.4 章に示す）。SOC の「感染症および寄生虫症」に属する有害事象は、副鼻腔炎 2 例の他、胃腸炎 1 例であった（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1、及び付録 16.2.7、一覧表 16.2.5.1）。

50 IU/kg 投与群の被験者 1 例（XXXXXXXXXX）で見られた腹部癒着（重症度：中等度、重篤な有害事象として報告）及び 100 IU/kg 投与群の被験者 1 例（XXXXXXXXXX）で見られた胃腸炎（重症度：中等度）を除き、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.7 一覧表 16.2.5.1）。

治験薬と関連（「関連あり」又は「関連の可能性あり」のいずれかにコード化）しているとみ

なされた有害事象を報告した被験者は、14 例中 1 例（7.1%）であり、50 IU/kg 投与群の被験者 1 例（XXXXXXXXXX）にみられた味覚異常と頭痛は、治験責任医師によって、それぞれ治験薬と「関連あり」、「関連の可能性あり」と判定された（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2、及び付録 16.2.7、一覧表 16.2.5.1）。

## 2.1.2 死亡

第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 及び第 3 相試験 998HB102 では死亡例は認められなかった。

## 2.1.3 その他の重篤な有害事象

### 2.1.3.1 第 3 相試験 998HB102—全被験者

3 投与群それぞれの重篤な有害事象及び 3 投与群合計の重篤な有害事象の発現率を SOC 別及び基本語別に要約した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 40）。重篤な有害事象の被験者一覧表は表 2.7.4- 17 に示し、重篤な有害事象の被験者叙述は本項 第 2.2 章及び第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 項に示した。

有害事象が重篤基準を満たしているか否かにかかわらず、本治験対象集団における特定の医学的に重要な有害事象は重篤な有害事象として報告し、本項 第 2.1.5.1 章で考察した。周術期の補充療法期間中に報告された重篤な有害事象は、本項 第 5.2.1 章にて考察した。

全体的にみると、3 投与群合計の 119 例のうち、試験期間中に重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 13 例（10.9%）であり、計 15 件の重篤な有害事象が報告された（周術期の補充療法期間中に発現した重篤な有害事象は除く）。SOC の「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 4 例（3.4%）、SOC の「胃腸障害」の重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 4 例（3.4%）であった。その他 1 例（0.8%）が発現した重篤な有害事象が属する SOC は「心臓障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞を含む）」、「腎および尿路障害」であった。

重篤な有害事象の事象別発現率は低く、蜂巣炎 2 例（1.7%）（Arm 1 被験者番号 XXXXXXXXXX、医師記載用語：右前腕部の蜂巣炎、Arm 3 被験者番号 XXXXXXXXXX、医師記載用語：左顎部の蜂巣炎）を除き、重篤な有害事象の各事象は各 1 例（0.8%）に発現した。SOC の「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の内訳は、蜂巣炎、医療機器関連感染（右膝の人工器官感染）、扁桃周囲膿瘍であった。SOC の「胃腸障害」の重篤な有害事象の内訳は、腹部癒着、兎径ヘルニア、腸閉塞、小腸閉塞、上部消化管出血であった。その他の SOC の重篤な有害事象の内訳は、狭心症、交通事故、関節痛、肝の悪性新生物、閉塞性尿路疾患であった。被験者別重篤な有害事象一覧を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 139 に示し、重篤な有害事象の叙述は本項 第

2.2 章に記載した。重篤な有害事象を発現した被験者の大半には、危険因子又は他の既存の潜在的寄与因子が存在した。例えば、腹部癒着を発現した被験者（XXXXXXXXXX）及び小腸閉塞と腸閉塞を発現した被験者（XXXXXXXXXX）は共に、腹部手術の既往歴があり、これは癒着発現の危険因子として判明している。さらに、狭心症を発現した被験者（XXXXXXXXXX）は、複数の心危険因子の既往歴があり、これらは冠動脈疾患と関連していることが判明している。関節痛が増悪した被験者（XXXXXXXXXX）は、左股関節の変形性関節症が進行した段階であり、また左股関節破壊（手術未実施）、変形性関節疾患、癒合関節、慢性左股関節出血の既往歴があった（詳細は表 2.7.4- 17 参照）。

重篤な有害事象を 1 件以上発現した 13 例のうち、rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と治験責任医師が判定した重篤な有害事象は被験者 XXXXXXXXXX の 1 件〔閉塞性尿路疾患〕であった。他の全ての重篤な有害事象は、rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と治験責任医師によって判定された。閉塞性尿路疾患の重篤な有害事象の全叙述は、[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 項](#)に記載されている。

Arm 2：被験者番号 XXXXXXXXXX（41 歳、白人男性、既往歴：有痛性血尿、家族歴：腎結石）が、Day 496（曝露 46 日後）に閉塞性尿路疾患（医師記載用語：腎血餅仙痛、非血管性）の重篤な有害事象を発現した。重篤な有害事象の発現前の Day 225～473 にかけては、rFIXFc の投与スケジュールは 12 日間ごとに 10500 IU であった〔事象発現前に測定した最直近の投与前第 IX 因子値：5.1 IU/dL（Day 449）〕。事象発現直前の Day 485 には、rFIXFc 10500 IU を予定どおり投与された。Day 485 と Day 486 に有痛性血尿が発現した。Day 487 には尿路閉塞と疼痛が発現したが、治験責任医師は非重篤とみなした。最終的に血餅が排泄された結果、疼痛は即時に緩和した。血尿を治療するため、Day 493 の rFIXFc の用量は 6000 IU とした。Day 496 に、仙痛症状が再発したため、受診。CT スキャンの結果、左腎の閉塞性血餅及び左腎・全尿管拡張が判明。結石は認められなかった。左腎杯下方には高密度血餅が認められた。鎮痛剤と補液による治療を行った。血餅が再度排泄された結果、疼痛と血尿は消失した。翌日（Day 497）、自宅退院した。

泌尿器学的精査の結果、出血エピソードの重大原因は判明しなかった。本出血エピソードは尿路感染症によって突然惹起された可能性がある」と報告された。

Day 515 に、重篤な有害事象の閉塞性尿路疾患は回復した。事象発現の結果を受けて、治験薬に対して、何ら措置は取られなかった。被験者は治験を継続して完了した。事象の経過中、被験者は rFIXFc を Day 485、493、499、513 に投与された。治験責任医師は、本事象は rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定した。

尿路出血は血友病患者によく認められる徴候である〔6〕。本被験者の血尿の明確な原因は不明であるが、臨床徴候（最初に有痛性血尿が数日発現した後、仙痛が発現したが、発熱はなし）に基づくと、本事象は血管性血栓症に一致しない。治験責任医師もまた、血餅を「非血管性」と判定している。被験者は血尿発現下に尿路集合管に閉塞性血餅を発現し、これは rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定された。本事象は補液によって回復した。被験者は本治験の定期補

充療法を継続した。

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 17 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（998HB102）

被験者識別番号 投与群 年齢	有害事象 （基本語）	rFIXFc との 因果関係	rFIXFc 投与に 対する措置	発現日	転帰	備考
Arm 1 6 歳	関節痛	関連なし	なし	Day 348	回復	右人工膝関節置換、右人工股関節全置換、左股関節骨折（手術なし）、変形性関節症、癒合関節及び慢性股関節出血の既往を有していた。被験者は外来での保存的治療がうまくいかず、進行した末期の変形性左股関節症により入院し、左股関節全形成術を受けた。
Arm 3 6 歳	単径ヘルニア	関連なし	なし	Day 297	回復	再発性の右単径ヘルニア [数ヵ月間にわたる、機械を持ち上げた時の軽度の痛みを伴う持続性右単径部腫脹] を有しており、外科的修復術後に 1 泊入院したが、合併症はなかった。
Arm 3 3 歳	蜂巣炎	関連なし	なし	Day 255	回復	左顎に蜂巣炎と診断された顔面腫脹及び疼痛を発現。
Arm 3 1 歳	交通事故	関連なし	投与中止	Day 119	回復したが 後遺症あり	治験薬を輸入できない国で、オートバイ事故で重症疾患を発現。
Arm 3 1 歳	小腸閉塞	関連なし	なし	Day 30	回復	腹部腫瘍（血腫）切除のための試験開腹歴を有していた。腹痛及び嘔吐を発現し、小腸閉塞と診断され、内科的治療により回復した。
	腸閉塞	関連なし	なし	Day 200	回復	痙攣性腹痛を訴え、2 日間にわたり腸の開通が見られず、1 日中嘔吐し、軽度の歯肉出血を発現した。内科的治療が行われた。
Arm 2 6 歳	肝の悪性新生物	関連なし	なし	Day 310	未回復	慢性 C 型肝炎感染及び肝硬変の既往を有しており、既存病変の観察中に肝病変の腫大及びフェトプロテインの上昇が認められた。
Arm 1 5 歳 日本人被験者	蜂巣炎	関連なし	なし	Day 83	回復	疼痛性の皮膚の発赤並びに浮腫及び C 反応性タンパク上昇を伴う右前腕のフレグモーネにより入院した。治験担当医師は被験者が既往として有していた右肘関節の出血性関節症とおそらく関連ありと判断した。

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 17 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（998HB102）（続き）

被験者識別番号 投与群 年齢	有害事象 （基本語）	rFIXFc との 因果関係	rFIXFc 投与に 対する措置	発現日	転帰	備考
■■■■ Arm 2 21 歳	扁桃周囲膿瘍	関連なし	なし	Day 304	回復	咽頭炎及び糖尿病の既往を有していた。扁桃周囲膿瘍の疑いのある急性扁桃炎により入院したが、生検により扁桃周囲膿瘍は否定された。
■■■■ Arm 1 51 歳	医療機器関連感染	関連なし	投与中止	Day 136	回復	治験薬を輸入できない国で、右膝内部人工器官感染を発現した。
■■■■ Arm 1 21 歳	腹部癒着	関連なし	なし	Day 366	回復	虫垂切除の既往を有していた。癒着剥離により腸閉塞から回復した。
■■■■ Arm 1 71 歳	狭心症	おそらく 関連なし	なし	Day 124	回復	冠動脈バイパス、ステント挿入を伴う経皮的冠インターベンション（PCI）、心筋梗塞、高血圧及び狭心症の既往を有していた。狭心症悪化のため入院し、以前設置した薬剤溶出ステント内再狭窄のため PCI 及びステント再挿入を行った。
	狭心症	関連なし	なし	Day 213	未回復	狭心症悪化による非緊急冠動脈造影のため入院し、診断検査が行われた。
■■■■ Arm 2 51 歳	上部消化管出血	関連なし	なし	Day 3	回復	高血圧及び過敏性腸症候群の既往を有していた。重度のメレナ及び症候性貧血（ヘモグロビン 5.5 g/dL）により入院し、PK 評価のための治験薬初回投与から 2 日後に幽門前部びらんと診断された。治験担当医師は、おそらくこれらの症状は治験薬投与前から発現していたが、報告されなかったと思われる」と述べた。
■■■■ Arm 2 41 歳	閉塞性尿路疾患	関連の可能性あり	なし	Day 496	回復	血尿に伴う（非血管性の）血餅による腎臓痛を発現した。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 139、付録 16.2.4 Table 9、第 14.3.3 章]

#### 2.1.3.2 第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者

日本人被験者 6 例のうち、1 例 ( ) に重篤な有害事象（蜂巣炎）がみられた。治験責任医師により、蜂巣炎の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。以下に簡略に叙述する（完全な叙述は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 項）。

被験者番号：

重篤な有害事象：右前腕部フレグモーネ（医師記載用語）

MedDRA 基本語：蜂巣炎

発現日：Day 83（曝露日数 16 日）

Arm 1（週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群）、5 歳男性、1 日目に 3000 IU の rFIXFc 初回投与を受けた。82 日目に蜂巣炎（中等度）を発現し、83 日目に重篤と判断され、89 日目に回復した。発症時点での曝露日数は 16 日であり、最終的に曝露日数 56 日で治験を完了した。

蜂巣炎のために、治験薬の投与に対する変更はなかった。

治験担当医師は、蜂巣炎の重症度を中等度、治験薬との因果関係はなしと判定した。

#### 2.1.3.3 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001

重篤な有害事象は 14 例中 2 例（14.3%）に見られ（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2）、その内訳は、被験者 1 例 ( ) に発現した中等度の腹部癒着及び被験者 1 例 ( ) に発現した軽度のうつ病であった。これらの事象を簡潔に以下に要約する。被験者の叙述は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 第 12.2.4 章に示した。重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.4- 18 に示す。

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 18 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（SYN-FIXFc-07-001）

被験者識別番号 投与群 年齢	有害事象 （基本語）	rFIXFc との 因果関係	rFIXFc 投与に 対する措置	発現日	転帰	備考
■ 50 IU/kg 1 歳	腹部癒着	関連なし	なし	投与 1 日後	回復	腹部 CT スキャンにより、小腸閉塞と確認された。当該重篤な有害事象は通常治療により数日間で回復した。
■ 100 IU/kg 2 歳	うつ病	関連なし	なし	投与 2 週後	回復	当該被験者は双極性障害の既往があり、投与 2 週後にうつ病症状悪化のため入院した。被験者は 2 日間入院し、薬剤治療を受けた。退院時には当該事象は回復した。

出典：SYN-FIXFc-07-001 試験 [治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）第 12.2.4 章]



## 2.1.4 他の重要な有害事象

### 2.1.4.1 第 3 相試験 998HB102

#### (1) 治験薬投与中止及び試験からの脱落をもたらした有害事象

今回の試験では、治験薬投与を中止した被験者は、治験中止となった。4 投与群合計の 123 例のうち、有害事象により rFIXFc 投与を中止し、治験中止となった被験者は 2 例（1.6%）であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 128）。この 2 例共に、有害事象は rFIXFc 投与中止及び治験中止の理由として報告されたが、この 2 例は治験薬を輸入できない国で入院したため、治験薬投与を中止し治験中止となったと治験責任医師は述べている（memo on file）。治験薬投与中止及び治験中止に至った有害事象の被験者一覧表は、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 140 に示した。有害事象のために治験薬投与を中止し、治験を中止した被験者の叙述は、本項 第 2.2 章及び第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 章に記載した。rFIXFc 投与の中止及び治験中止に至った有害事象 2 件の簡潔的な要約を以下に示す。

被験者番号 [ ] :

Arm 3、1 [ ] 歳、白人男性。Day 119 [曝露 9 日（rFIXFc の初回投与から 23 日後）] に海外旅行中、交通事故（医師記載用語：オートバイ事故）による多発性外傷で入院した。交通事故は重篤な有害事象として報告された。治験薬を輸入できない国で入院したため、rFIXFc 投与を永続的に中止し、被験者は Day 122 に治験中止となった。本事象は Day 198 に「回復したが後遺症あり」となった。治験責任医師は本事象と rFIXFc 投与は「関連なし」と判定した。

被験者 [ ] :

Arm 1、5 [ ] 歳、白人男性。Day 136 [曝露 21 日後] に海外旅行中に中等度の医療機器関連感染（医師記載用語：右膝の人工器官感染）を発現した。入院管理下に抗生物質療法と手術を受け、本事象は重篤な有害事象として報告された。治験薬を輸入できない国で入院したため、代替 FIX 療法を受ける必要があった。本事象のため、rFIXFc 投与を永続的に中止し（rFIXFc の最終投与日：Day 134）、被験者は治験中止となった。本事象は Day 146 に回復した。治験責任医師は本事象と rFIXFc 投与は「関連なし」と判定した。

### 2.1.4.2 第 1/2a試験 SYN-FIXFc-07-001

本治験中に発現した出血エピソードは、有害事象として記録しなかった。出血エピソードの被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.11 に示した。本治験中に出血エピソードを発現した被験者は 6 例であり、新規の自然出血エピソードが発現した被験者は 4 例であった。rFIXFc 投与から出血エピソード発現までの日数は 9～28 日であった。rFIXFc 投与から 24～29 日後に外傷関連の出血エピソードを発現した被験者は 3 例であ

った。

TAT III（トロンビン・アンチトロンビン III）複合体増加が発現した被験者は 2 例であり（50 IU/kg 投与群の被験者 ■■■■、100 IU/kg 投与群の被験者 ■■■■）、治験責任医師は当初、これらの事象は rFIXFc 投与に関連している（「関連あり」又は「関連の可能性あり」）とみなしていた。その後、いずれの被験者においても、rFIXFc の投与から 6 時間後、24 時間後の時点で、D-ダイマー増加は認められなかった。TAT III 複合体増加関連の臨床的血栓性疾患のエビデンスは、いずれの被験者でも示されなかった。治験責任医師はこれらの被験者 2 例で D-ダイマー増加も臨床徴候も認められなかったことを勘案し、これらの事象を薬剤関連性ではないと再評価した。以上より、TAT III 複合体増加は、rFIXFc 投与後の *in vivo* の若干の凝固活性化と理論的に関連しているものの、今回の臨床検査値異常は、採血が早かったために活性化がわずかであり、*ex vivo* のトロンビン産生が生じたことと関連している可能性が高いと思われる。その理由は、rFIXFc 投与直後より始まる TAT 値上昇に一貫性がなく、投与から 48～72 時間後の範囲に及ぶからである。

## 2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析（第 3 相試験 998HB102）

### 2.1.5.1 特に注目すべき有害事象

血友病 B 又はその治療と関連している医学的に重要な特に注目すべき有害事象を事前に規定し、重篤な有害事象の基準を満たしているか否かにかかわらず、重篤な有害事象として報告することとした。これらの有害事象の内訳は、インヒビター発生、アレルギー反応、血栓性事象、感染因子の伝播の疑いである。これらの特に注目すべき有害事象は、重篤な有害事象一覧表（[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 139](#)）における重篤な有害事象の医学的検討に基づいて特定することとした。以下に考察を述べる。

#### インヒビター発生

インヒビター発生は、血友病治療時の最も重篤な合併症と考えられる。その理由は、インヒビター発生は、治療効果に悪影響を及ぼすと共に、生活の質、罹病、死亡に多大な影響を及ぼすからである。今回の試験では、インヒビター発生は、中和抗体価が 0.6 BU/mL 以上（ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定による測定値）であり、2～4 週間以内の再検査で裏付けが得られたものと定義し、重篤な有害事象の基準を満たしているか否かにかかわらず、重篤な有害事象として報告し、注意深くモニタリングすることとした。

本治験中にインヒビターは検出されず（本項 第 3.4.1 章）、重篤な有害事象として報告されたインヒビター発生もなかった。

### アレルギー反応の発現率

アレルギー反応の症状は、インヒビター発生を示しているか、あるいは将来のインヒビター発生の前兆を示している可能性がある。重度アレルギー反応が発現すると、FIX濃縮製剤を治療薬として使用できなくなり、最適な治療が制限され、罹病率・死亡率が増加する可能性がある。今回の試験では、グレード 2 [7] 以上のrFIXFc投与関連のアレルギー反応を注意深くモニタリングし、重篤な有害事象基準を満たしているか否かにかかわらず、重篤な有害事象として報告した。

本治験中にアレルギー反応やアナフィラキシーの重篤な有害事象は報告されなかった。

非重篤な有害事象を検討し、アレルギー反応の可能性のある事象を特定した。Arm 2 の被験者 ■■■■ は、浮動性めまい 2 件と口の錯感覚を発現しており、これらは rFIXFc に対するアレルギー反応の可能性があると考えられた。浮動性めまい（医師記載用語：頭部ふらふら感）が Day 1 と Day 15（rFIXFc の 2 回目の投与日）に発現し、Day 15 には口の錯感覚（医師記載用語：下唇ピリピリ感）も発現した。治験責任医師はこれらの事象の重症度を軽度、rFIXFc 投与との「関連あり」と判定した。以降の rFIXFc 投与中、これらの事象は再発せず（治験中の rFIXFc 投与回数：計 50 回）、インヒビターも検出されなかった。一般に他の因子による補充療法製剤に対するアレルギー反応は報告されている。浮動性めまいと口の錯感覚が、rFIXFc に対する非重篤アレルギー反応であるという可能性は否定できない。

### 血栓性事象の発現率

血栓症のリスクは、従来の FIX 含有製剤よりも、rFIXFc などの rFIX 濃縮製剤の方が低いと思われるが、血栓性事象も注意深くモニタリングした。rFIXFc 投与関連の血栓性事象（静注部位の血栓性静脈炎を除く）の発現は、有害事象データによって評価し、静脈血栓性事象を示唆する事象を特定した。

血管性血栓性事象を示唆する有害事象は報告されなかった。

### 感染因子の伝播の疑いの発現率

rFIXFc は、ヒト細胞株で製造される完全組換えタンパクであり、ヒト由来成分も動物由来成分も添加されていない。組換えタンパクの場合、感染因子の伝播リスクは低いが、感染因子の伝播の疑いの可能性のあるデータを注意深く評価した。

医薬品を介する感染因子の伝播の疑いがある有害事象は、治験中に報告されなかった。

### 2.1.5.2 出血性の有害事象

出血エピソードは、治験実施計画書では有害事象とみなしていないが、他の血友病患者を対象とした臨床試験と一致させて、注意深くモニタリングした。各出血エピソードの詳細情報は、本治験の有効性評価用に収集し、第 2.7.3 項 臨床的有効性の概要で考察した。重篤な有害事象の基準を満たしている出血エピソードのみを重篤な有害事象として報告し、本項で考察する。

本治験中に出血エピソードの重篤な有害事象として、上部消化管出血 1 件が報告された（表 2.7.4- 17、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 139）。本事象の簡潔な要約を以下に記し、完全な叙述は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 章に記載している。

被験者番号 [REDACTED] :

Arm 2、5 歳、白人男性（体重：123.4 kg）。Day 1 に rFIXFc 105.3 IU/kg の初回投与を受けた（ベースラインの PK 評価のための投与）。Day 3（曝露 1 日後）に重度の下血のために入院した。消化管失血と労作性息切れを認め、ヘモグロビン値は 5.5 g/dL であった。ベースラインのヘモグロビン値は低く、スクリーニング時点（Day-35）では 8.4 g/dL、Day 1 の投与前では 6.4 g/dL であった。Day 1 の FIX 活性度は、rFIXFc の初回投与前では 1.9 IU/dL、投与終了から 0.03 時間後では 125.7 IU/dL、投与終了から 2.78 時間後では 98.4 IU/dL であった。Day 2 と Day 3 の FIX 活性度は、それぞれ 48.7、29.0 IU/dL であった。消化管失血の既往歴はなかった。入院時点では、若干頻脈（心拍数：102 拍/分）であったが、血圧と呼吸数は正常であった。Day 3 には、rFIXFc を 48.6 IU/kg 投与した。上部消化管出血に対しては、パントプラゾール 40 mg/日を Day 3 と Day 4 に投与した。Day 4 に内視鏡検査を行ったところ、幽門潰瘍を認めたため、硫酸第一鉄とランソプラゾールによる治療を行った。Day 5 に退院した。幽門前部びらんがあったため、再出血の予防を強固にする目的で、rFIXFc の追加投与（1～2 日ごとに 24.3～48.6 IU/kg 投与）を Day 21 まですり続けた。ランソプラゾールと硫酸第一鉄による治療も行った。

治験責任医師は本事象を Day 22 に回復したと判断した。治験責任医師は、症状はおそらく初回予防投与前に存在していたが、被験者が報告しなかったと述べている。この責任医師の意見を裏付けるように、本被験者のヘモグロビン値は rFIXFc の初回投与前に低値であり、事象が発現したのは rFIXFc の初回投与直後であった。本事象発現の結果を受けて、割り付けられた rFIXFc 投与に対して、何ら措置は取られなかった。被験者は試験を続けた。

治験責任医師は、重度の上部消化管出血と治験薬との因果関係を「関連なし」とし、重度の上部消化管出血は合併症に起因していると判定した。

### 2.1.5.3 感染事象

感染症関連の事象用語を包括的に審査した。歴史的にみると、血友病患者にとって、血漿由来濃縮製剤の感染リスクは高い。血液媒介性ウイルス（HIV、HCV など）による感染症及びそれに

関連した肝疾患は、血友病患者集団の罹病・死亡の原因として重要である。現時点の因子濃縮製剤の安全性プロファイルは優れているが、それでもやはり本薬効群の使用時には、感染事象を注意深くモニタリングすべきである。さらに、中心静脈穿刺機器の使用は、細菌感染症の発現率増大と関連しているため、感染症のモニタリングは重要であり、Fc 融合タンパクが IgG の全濃度やサブクラス濃度に影響を及ぼしたり、IgG の再循環に影響を及ぼしたりする可能性を考慮すべきである。

SOC の「感染症および寄生虫症」にコード化された全事象を感染事象と考えられた。3 投与群合計の 119 例のうち、SOC の「感染症および寄生虫症」の有害事象を 1 件以上発現した被験者は 48 例 (40.3%) であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 129)。大半の事象の重症度は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定された (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 133)。いずれの事象も rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と治験責任医師は判定した (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 135)。報告された感染事象の大半は上気道感染であった。被験者 4 例以上 (3.4%以上) が報告した事象の内訳は、鼻咽頭炎 18 例 (15.1%)、インフルエンザ 9 例 (7.6%)、上気道感染 7 例 (5.9%)、副鼻腔炎 5 例 (4.2%)、鼻炎 4 例 (3.4%) であった。SOC の「感染症および寄生虫症」にコード化された報告事象は、一般的な血友病患者集団によく認められるものであった。免疫障害や感染リスク増大は、これらのデータから示唆されなかった。

Arm 2 に登録された被験者 (2 歳、男性、ポーランド在住) は、Day 304 に肝酵素上昇を、Day 306 に C 型肝炎をそれぞれ報告した。Day 304 の rFIXFc 曝露 33 日後、扁桃炎と扁桃周囲膿瘍疑いのために入院した。入院中、肝機能検査値が一過性に上昇し、HCV (C 型肝炎) 抗体陽性と判明した。ALT と AST の最大値は、それぞれ 64 U/L (正常値 : < 40 U/L)、45 U/L (正常値 : < 38 U/L) であった。スクリーニング時点の集中検査施設での抗 HCV 抗体検査は陰性であった。生検の結果、扁桃周囲膿瘍は除外された。Day 309 に退院した。治験責任医師は、扁桃炎と扁桃周囲膿瘍疑いは、Day 311 に回復したとみなし、治験薬と「関連なし」と判定した。本症例の完全な叙述は第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 章に記載されている。

肝酵素上昇と C 型肝炎は、非重篤な軽度の事象であり、治験責任医師は rFIXFc 投与と「関連なし」と判定した。血友病以外に、HCV の危険因子は存在しなかった。事象後も rFIXFc に対して、何ら措置は取られなかった。本被験者は試験を完了し、曝露日数は計 40 日となり、継続試験 (9HB01EXT) で rFIXFc を継続投与している。HCV RNA 検査は最近行っていないため、本情報を入手すべく努力を払っている。本被験者の HCV 抗体陽性結果の更なる追跡調査を計画している。

治験依頼者の判定 :

ポーランドの血友病被験者の HCV 抗体の罹患率は 80% もの高値 (HCV RNA 陽性率 : 最大 41%) であることが報告されている (1994~1997 年に 2~15 歳の男児の追跡調査結果) [8]。本被験

者は試験前の1年間に100回の出血に対して投与を受けており、また、ポーランドの血友病被験者のC型肝炎の推定値に基づく、試験開始前にC型肝炎の著明なリスクがあったと考えられる。rFIXFcの製造工程には、治験薬からの潜在的ウイルス伝播を防止するための包括的対策が組み込まれていることから、肝酵素上昇とC型肝炎をrFIXFc投与と「関連なし」と判定した治験責任医師に治験依頼者は同意した。

#### 2.1.5.4 肝胆道系障害の事象

肝胆道系障害関連の事象用語を包括的に検討した。

SOCの「肝胆道系障害」にコード化されている事象を発現した被験者は1例であった。被験者■■■■（既往歴：C型肝炎、非A非B型肝炎）が胆管結石と肝機能異常を発現した。治験責任医師は、いずれの事象の重症度も軽度であり、rFIXFc投与との「関連なし」と判定した（[第5.3.5.2.1項 998HB102試験 治験総括報告書 付録 16.2.4 Table 9](#)：病歴・手術歴の一覧表、[付録 16.2.7 Table 1](#)：有害事象一覧表）。また、以下の被験者3例がSOCの「臨床検査」にコード化されている肝機能検査異常の事象を発現した：

- 被験者■■■■：肝機能検査異常（既往歴：HCV）。重症度は中等度で、rFIXFc投与と「関連なし」と判定。
- 被験者■■■■：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（既往歴：HIV、HCV、B型肝炎、高ビリルビン血症）。共に重症度は軽度で、rFIXFc投与と「関連なし」と判定。
- 被験者■■■■：肝酵素上昇（既往歴：糖尿病）。重症度は軽度で、rFIXFc投与と「関連なし」と判定。

rFIXFc投与に関する肝胆道系障害事象のリスク増大は、これらのデータから示唆されなかった。

## 2.2 叙述

治験薬の投与中止と試験からの脱落をもたらした重篤な有害事象又は有害事象が発現した被験者の叙述は、[第5.3.5.2.1項 998HB102試験 治験総括報告書 第14.3.3章](#)に記載した。

## 2.3 第3相試験 998HB102 で認められた有害事象のまとめ

- 治験中に見られた有害事象の種類と発現率は、一般的な血友病患者集団から予測されるものと一致していた。最も多く認められた有害事象（発現率：5%以上）は、感染症（鼻咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染）、関節痛、頭痛、高血圧であ



った。治験中に報告された感染症のパターンは、検討した患者集団に典型的なものであり、免疫障害を示唆するものではなかった。

- 有害事象の大半は、rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と治験責任医師によって判定された。rFIXFc 投与と「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定された有害事象は、頭痛 2 例（1.7%）、口の錯感覚 2 例（1.7%）、呼気臭、浮動性めまい、味覚異常、疲労、低血圧、注入部位疼痛、閉塞性尿路疾患、動悸各 1 例（0.8%）であった。これらの「関連の可能性あり」又は「関連あり」の有害事象は、潜在的副作用（副作用）と定義した。
- インヒビター発生、血管血栓性事象、アナフィラキシー、過敏症は報告されなかった。
- 本治験中に観測された重篤な有害事象は、血友病患者集団から予測されるものとおおむね一致していた。閉塞性尿路疾患は、治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定した唯一の重篤な有害事象であり、他の全ての重篤な有害事象は、rFIXFc 投与と「関連なし」と判定された。
- 治験中に死亡は報告されなかった。
- 12～17 歳の小児被験者では、特有の安全性上の問題は観測されなかった。
- 日本人被験者において、特有の安全性上の問題は観測されなかった。

### 3. 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価には、血液学的検査と血液生化学的検査〔（肝機能、腎機能、電解質、他のパラメータ（凝固活性化パラメータ、総 IgG、IgG サブクラス）〕を用いた。臨床検査データの解析には、必要に応じて、各投与群の実測値及びベースラインから評価時点までの変化量、ベースラインからの変化、臨床的に意義を有する可能性のある値を検討した。各被験者の臨床検査の結果の一覧表は、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 に示す。Arm 1、Arm 2、Arm 3 及び安全性解析対象集団全ての臨床検査値の評価を要約し、周術期の補充療法期間中に行った臨床検査の評価は一覧表としてのみ提示した。

インヒビターのリスク分析の結果は本項 第 3.4.1 章に提示し、抗 rFIXFc 抗体の結果は本項 第 3.4.2 章に述べた。

#### 3.1 血液学的検査の結果

##### 3.1.1 第 3 相試験 998HB102 — 全被験者

###### (1) 実測値とベースラインからの経時変化量

3 投与群それぞれ（Arm 1、Arm 2、Arm 3）及び 3 投与群合計の血液学的パラメータの実測値、及びベースラインからの変化量の要約統計量を時点別に第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 147 に示した。ベースラインは、rFIXFc ■■■■ L 製剤の初回投与前の最直近値と定義した。■■■■ L 製剤投与を受けた被験者のデータは、一覧表としてのみ提示した。各投与群及び 3 投与群合計に、血液学的パラメータの平均実測値やベースラインからの平均経時変化量に関して、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

###### (2) ベースラインからの変化

血液学的パラメータのベースラインからベースライン後の最小値及び最大値への変化を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 148 に示した。低値への変化及び高値への変化は、臨床検査値の正常範囲を基準として、それぞれ被験者ごとのベースライン後の最小値、最大値に基づいている。ベースラインからベースライン後に低値又は高値へと変化した被験者数（％）を表 2.7.4- 19 に示した。ベースラインは、rFIXFc ■■■■ L 製剤の初回投与前の最直近値と定義した。■■■■ L 製剤投与を受けた被験者のデータは、一覧表としてのみ提示した。

ベースラインからベースライン後の低値への変化及び高値への変化が共に認められたが、ほとんどの血液学的パラメータでは、これらの変化が認められた被験者の割合は小さかった。3 投与群合計で変化が認められた被験者は、全パラメータで 10%未満であった。総じて、臨床検査データの変化には、異常な傾向は認められなかった。



### (3) 臨床的に意義を有する可能性のある異常値

ベースライン後の血液学的検査で、臨床的に意義を有する可能性のある異常値が認められた被験者数 (%) の要約を表 2.7.4- 20 に示した。臨床的に意義を有する可能性のあるヘマトクリット低値が 3 投与群合計の 5.1%に認められた。臨床的に意義を有する可能性のある血小板数低値 ( $75 \times 10^9/L$  以下) は、1 例 (被験者 █████) であった。本被験者は、治験開始前に血小板数低値を示した [スクリーニング時点 (Day-11) :  $105 \times 10^9/L$ 、Day-4 :  $110 \times 10^9/L$ ]。本被験者の血小板数は、ベースライン (Day 1) では  $140 \times 10^9/L$  であり、治験中に変動した [Day 184 (Week 26 の来院) :  $75 \times 10^9/L$  (低値)、Day 275 (来院終了時点) :  $140 \times 10^9/L$  (正常) (臨床検査値の正常範囲 :  $140 \sim 415 \times 10^9/L$ ) ]。本被験者は治験中に有害事象を認めなかった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 1 血液学的パラメータの被験者一覧表及び付録 16.1.10.7 の集中検査施設の正常範囲一覧表)。

臨床的に意義を有する可能性のある白血球数低値 ( $< 3.0 \times 10^9/L$ )、リンパ球数低値 ( $< 0.8 \times 10^9/L$ )、好中球数低値 ( $< 1.5 \times 10^9/L$ ) は、3 投与群合計の被験者の 2.6~5.3%に認められた。測定した白血球パラメータにおいて、臨床的に意義を有する可能性のある低値が 1 件以上認められた被験者は 8 例であり (被験者番号 █████、█████、█████、█████、█████、█████、█████、█████)、これら 8 例のうち、ベースライン後の絶対リンパ球数が最も低値であったのは被験者番号 █████ [ $0.5 \times 10^9/L$  (正常範囲 :  $0.7 \sim 4.5 \times 10^9/L$ ) ]、絶対好中球数が最も低値であったのは被験者番号 █████ と █████ [ $1.0 \times 10^9/L$  (正常範囲 :  $1.8 \sim 7.8 \times 10^9/L$ ) ]、白血球数が最も低値であったのは被験者番号 █████ [ $1.7 \times 10^9/L$  (正常範囲 :  $4 \sim 10.5 \times 10^9/L$ ) ]であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 2)。

臨床的に意義を有する可能性のある白血球数低値、リンパ球数低値又は好中球数低値が認められた 8 例のうち、白血球数に影響を及ぼすことが判明している合併症 (HIV、肝炎、進行した肝疾患など) がある又は併用薬 (スルファメトキサゾール、トリメトプリム、ラミブジン、ファモチジンなど) を使用した被験者は 6 例であった。さらに、この 8 例のうち、スクリーニング時点で白血球数低値又は白血球百分率数低値が認められた被験者が 3 例存在した。臨床的に意義を有する可能性のある白血球数低値、リンパ球数低値又は好中球数低値は概して持続的ではなく、予定していたベースライン後の 2 時点中 1 時点で認められた被験者は 6 例、2 時点ともに認められた被験者は 2 例であった。この 8 例中 5 例は、治験中に感染性の有害事象を発現しなかった。被験者 1 例 (█████) は軽度の非重篤な鼻咽頭炎を発現し、2 例 (█████、█████) は非重篤な軽度のウイルス性胃腸炎と非重篤な中等度の胃腸炎を発現した。治験責任医師は、全ての感染性事象を「関連なし」と判定した。以上より、臨床的に意義を有する可能性のある白血球数変動、リンパ球数変動又は好中球数変動が認められた被験者のほとんどに、観測された臨床検査値異常の一因となり得る既往歴又は投薬が認められた。rFIXFc が白血球数や白血球百分率数に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.4

Table 9 の病歴の被験者一覧表、及び付録 16.2.4 Table 8 の前治療薬・併用薬の被験者一覧表）。

表 2.7.4- 19 ベースラインから投与後異常最高値及び異常最低値までの臨床検査値変動：  
血液学的検査

(998HB102：安全性解析対象集団)

臨床検査	異常 変動 方向	Arm 1 (N=63) n/m (%)	Arm 2 (N=29) n/m (%)	Arm 3 (N=27) n/m (%)	全被験者 (N=119) n/m (%)
白血球数	低	3/56 ( 5.4%)	3/25 (12.0%)	4/25 (16.0%)	10/106 ( 9.4%)
	高	6/61 ( 9.8%)	0/26	0/27	6/114 ( 5.3%)
リンパ球	低	1/59 ( 1.7%)	1/26 ( 3.8%)	1/26 ( 3.8%)	3/111 ( 2.7%)
	高	0/59	0/26	0/26	0/111
好中球	低	2/56 ( 3.6%)	1/25 ( 4.0%)	4/26 (15.4%)	7/107 ( 6.5%)
	高	5/59 ( 8.5%)	0/26	0/26	5/111 ( 4.5%)
単球	低	0/60	0/26	0/26	0/112
	高	3/60 ( 5.0%)	0/26	0/26	3/112 ( 2.7%)
好酸球	低	0/60	0/26	0/26	0/112
	高	5/57 ( 8.8%)	0/26	5/25 (20.0%)	10/108( 9.3%)
好塩基球	低	0/60	0/26	0/26	0/112
	高	0/60	0/26	0/26	0/112
赤血球数	低	1/56 ( 1.8%)	0/23	3/27 (11.1%)	4/106 (3.8%)
	高	4/61 ( 6.6%)	2/23 ( 8.7%)	1/23 ( 4.3%)	7/107 ( 6.5%)
ヘモグロビン	低	2/59 ( 3.4%)	0/24	2/26 (7.7%)	4/109 (3.7%)
	高	5/59 ( 8.5%)	2/24 ( 8.3%)	2/25 ( 8.0%)	9/108 ( 8.3%)
ヘマトクリット	低	1/59 ( 1.7%)	0/25	0/27	1/111 ( 0.9%)
	高	4/58 ( 6.9%)	2/23 ( 8.7%)	3/23 (13.0%)	9/104 ( 8.7%)
血小板数	低	0/60	1/25 (4.0%)	4/23 (17.4%)	5/108 (4.6%)
	高	0/61	1/25 (4.0%)	0/27	1/113 ( 0.9%)

- 1： n/m は、異常（低値又は高値）変動を示した被験者数（n）／リスクを有する被験者数（m）とした。異常（低値又は高値）変動のリスクを有する被験者数は、ベースラインが正常値（不明も含む）を示し、1 つ以上の投与後データを有する被験者数とした。
- 2： ベースラインの定義は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3： 低値変動は、投与後に観察された最低値に基づき、高値変動は投与後に観察された最高値に基づき解析した。
- 4： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 5： 投与後の値は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）投与後の値のみを含めた。
- 6： 異常低値変動には、正常値から低値、高値から低値及び不明から低値への変動を含めた。
- 7： 異常高値変動には、正常値から高値、低値から高値及び不明から高値への変動を含めた。
- 出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 43]

表 2.7.4- 20 臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動：血液学的検査  
(998HB102：安全性解析対象集団)

臨床検査	閾値	Arm 1 (N=63) n/m (%)	Arm 2 (N=29) n/m (%)	Arm 3 (N=27) n/m (%)	全被験者 (N=119) n/m (%)
白血球数	$3.0 \times 10^9/L$	2/62 (3.2%)	0/28	2/27 (7.4%)	4/117 (3.4%)
	$\geq 16 \times 10^9/L$	0/62	0/28	0/27	0/117
リンパ球	$<0.8 \times 10^9/L$	1/60 (1.7%)	2/28 (7.1%)	3/26 (11.5%)	6/114 (5.3%)
	$>12 \times 10^9/L$	0/60	0/28	0/26	0/114
好中球	$<1.5 \times 10^9/L$	2/60 (3.3%)	0/28	1/26 (3.8%)	3/114 (2.6%)
	$>13.5 \times 10^9/L$	0/60	0/28	0/26	0/114
単球	$>2.5 \times 10^9/L$	0/60	0/28	0/26	0/114
好酸球	$>1.6 \times 10^9/L$	0/60	0/28	0/26	0/114
好塩基球	$>1.6 \times 10^9/L$	0/60	0/28	0/26	0/114
赤血球数	$\leq 3.5 \times 10^{12}/L$	1/62 (1.6%)	0/28	0/27	1/117 (0.9%)
	$\geq 6.4 \times 10^{12}/L$	0/62	0/28	0/27	0/117
ヘモグロビン	$\leq 115 \text{ g/L}$	1/62 (1.6%)	0/28	0/27	1/117 (0.9%)
	$\geq 190 \text{ g/L}$	0/62	0/28	0/27	0/117
ヘマトクリット	$\leq 37\%$	4/62 (6.5%)	0/28	2/27 (7.4%)	6/117 (5.1%)
	$\geq 60\%$	0/62	0/28	0/27	0/117
血小板数	$\leq 75 \times 10^9/L$	0/62	0/28	1/27 (3.7%)	1/117 (0.9%)
	$\geq 700 \times 10^9/L$	0/62	0/28	0/27	0/117

1： n/m は、臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動を示した被験者数 (n) / 1 つ以上の投与後データを有する被験者数 (m) とした。

2： ベースラインの定義は、rFIXFc 初回投与前直近の非欠測評価とした。

3： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。

4： 投与後の値には、rFIXFc の  $\geq 100 \text{ U/L}$  及び  $\geq 100 \text{ U/L}$  製剤投与後の値を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 44]

### 3.1.2 第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者の結果

#### (1) ベースラインからの変化

998HB102 に組み入れられた日本人被験者 6 例では、血液学的検査値のベースラインから低値又は高値への異常変動はみられなかった (表 2.7.4- 21)。

全被験者を対象とした場合、ベースラインからベースライン後の低値への異常変動及び高値への異常変動が共に認められたが、ほとんどの血液学的パラメータでは、これらの異常変動が認められた被験者の割合は小さかった (表 2.7.4- 19)。日本人被験者数が非常に少ないことを考慮すれば、日本人サブグループの結果と全被験者の結果には大差はないと考えられる。

表 2.7.4- 21 日本人被験者におけるベースラインから投与後異常最高値及び異常最低値への臨床検査値変動：血液学的検査（998HB102：安全性解析対象集団）

臨床検査	異常 変動 方向	Arm 1	Arm 2	Arm 3	計
		(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
		n/m	n/m	n/m	n/m
白血球数	低	0/3	0/2		0/5
	高	0/4	0/2		0/6
リンパ球	低	0/2	0/2		0/4
	高	0/2	0/2		0/4
好中球	低	0/2	0/2		0/4
	高	0/2	0/2		0/4
単球	低	0/2	0/2		0/4
	高	0/2	0/2		0/4
好酸球	低	0/2	0/2		0/4
	高	0/2	0/2		0/4
好塩基球	低	0/2	0/2		0/4
	高	0/2	0/2		0/4
赤血球数	低	0/3	0/1		0/4
	高	0/4	0/2		0/6
ヘモグロビン	低	0/3	0/2		0/5
	高	0/4	0/2		0/6
ヘマトクリット	低	0/3	0/2		0/5
	高	0/4	0/2		0/6
血小板数	低	0/4	0/2		0/6
	高	0/4	0/2		0/6

- 1： n/m は、異常（低値又は高値）変動を示した被験者数（n）／リスクを有する被験者数（m）とした。異常（低値又は高値）変動のリスクを有する被験者数は、ベースラインが正常値（不明も含む）を示し、1つ以上の投与後データを有する被験者数とした。
- 2： ベースラインの定義は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3： 低値変動は、投与後に観察された最低値に基づき、高値変動は投与後に観察された最高値に基づき解析した。
- 4： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 5： 投与後の値は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）投与後の値のみを含めた。
- 6： 異常低値変動には、正常値から低値、高値から低値及び不明から低値への変動を含めた。
- 7： 異常高値変動には、正常値から高値、低値から高値及び不明から高値への変動を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 22]

## (2) 臨床的に意義を有する可能性のある異常値

日本人被験者におけるベースライン後の血液学的検査で、臨床的に意義を有する可能性のある異常値が認められた被験者数（%）の要約を表 2.7.4- 22 に示した。

日本人被験者 2 例に血液学的検査の臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動が認められた。1 例（XXXXXXXXXX）は赤血球低値及びヘマトクリット低値、別の 1 例（XXXXXXXXXX）はヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値であった。なお、被験者 XXXXXXXXXX は、スクリーニング時も赤血球低値を示しており、また、被験者 XXXXXXXXXX はスクリーニング時にヘモグロビン低値及びヘ

マトクリット値は臨床的に意義を有する可能性のある異常値を示していた。

臨床的に意義を有する可能性のある異常値の見られた被験者一覧を表 2.7.4- 23 に示す。

表 2.7.4- 22 日本人被験者における臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：  
血液学的検査（998HB102：安全性解析対象集団）

臨床検査	閾値	Arm 1 (N=4) n/m (%)	Arm 2 (N=2) n/m (%)	Arm 3 (N=0) n/m (%)	Total (N=6) n/m (%)
白血球数	$<3.0 \times 10^9/L$	0/4	0/2		0/6
	$\geq 16 \times 10^9/L$	0/4	0/2		0/6
リンパ球	$<0.8 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
	$>12 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
好中球	$<1.5 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
	$>13.5 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
単球	$>2.5 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
好酸球	$>1.6 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
好塩基球	$>1.6 \times 10^9/L$	0/2	0/2		0/4
赤血球数	$\leq 3.5 \times 10^{12}/L$	1/4 (25.0%)	0/2		1/6 (16.7%)
	$\geq 6.4 \times 10^{12}/L$	0/4	0/2		0/6
ヘモグロビン	$\leq 115 \text{ g/L}$	1/4 (25.0%)	0/2		1/6 (16.7%)
	$\geq 190 \text{ g/L}$	0/4	0/2		0/6
ヘマトクリット	$\leq 37\%$	2/4 (50.0%)	0/2		2/6 (33.3%)
	$\geq 60\%$	0/4	0/2		0/6
血小板数	$\leq 75 \times 10^9/L$	0/4	0/2		0/6
	$\geq 700 \times 10^9/L$	0/4	0/2		0/6

1： n/m は、臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動を示した被験者数（n）／1 つ以上の投与後データを有する被験者数（m）とした。

2： ベースラインの定義は、rFIXFc 初回投与前直近の非欠測評価とした。

3： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。

4： 投与後の値には、rFIXFc の L 製剤投与後の値を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 23]

表 2.7.4- 23 日本人被験者で見られた血液学的検査の異常値

被験者番号 年齢（歳） 体重（kg）	検査項目	スクリーニング	ベースライン	Week 26	Week 52
Arm 1 [redacted] 3 [redacted] 歳 45.2 kg	赤血球数 (10 <sup>12</sup> /L)	<u>3.38 (L)</u>	<u>3.25 (L)</u>	<u>3.22 (L)</u>	<u>3.21 (L)</u>
	ヘマトクリット (L/L)	0.41	0.39	0.400	<u>0.370</u>
Arm 1 [redacted] 6 [redacted] 歳 51.0 kg	ヘモグロビン (g/L)	117 (L)	<u>111 (L)</u>	<u>110 (L)</u>	<u>99 (L)</u>
	ヘマトクリット (L/L)	<u>0.360</u>	<u>0.350 (L)</u>	<u>0.370</u>	<u>0.310 (L)</u>

(L) : 低値

下線：臨床的に意義のある異常値の境界値

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 7]

### 3.1.3 第 1/2a試験SYN-FIXFc-07-001

血液学的パラメータの実測値及びベースラインからの変化量は、評価時点別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.1 に示した。血液学的パラメータの実測値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.1 に、治験責任医師による臨床的異常変動の有無及び正常範囲外値と共に示した。

いずれの血液学的パラメータにも、臨床的に問題となるベースラインからの変化や、投与群間の差は認められなかった。

## 3.2 血液生化学的検査の結果

### 3.2.1 肝機能、腎機能、電解質及び他のパラメータ

#### 3.2.1.1 第 3 相試験 998HB102 — 全被験者

##### (1) 実測値とベースラインからの経時変化量

3 投与群それぞれ（Arm 1、Arm 2、Arm 3）及び 3 投与群合計の肝機能、腎機能、電解質及び他のパラメータの実測値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を時点別に第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 151 に示した。

いずれの投与群にも、3 投与群合計にも、血液生化学的パラメータの平均実測値及びベースラインからの平均経時変化量に関して、臨床的に意義を有する変化は認められなかった。

## (2) ベースラインからの変化

血液生化学的パラメータのベースラインからベースライン後の最小値及び最大値への変化を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 152 に示した。低値への変化及び高値への変化は、臨床検査値の正常範囲を基準として、それぞれ被験者ごとのベースライン後の最小値、最大値に基づいた。ベースラインからベースライン後に低値又は高値へと変化した被験者数 (%) を表 2.7.4- 24 に示した。ベースライン後のデータには、rFIXFc ■■■■■ L 製剤の初回投与を受けた被験者データを使用した。

高値への変化は、肝機能検査の一部で認められた。高値への変化が認められた被験者は 3 投与群合計で、ALT が 11.9%、AST が 12.6%、間接ビリルビンが 5.7%、総ビリルビンが 5.5%であった。肝機能検査の変化はおおむね小さく、肝機能検査 (AST、ALT) のひとつ又は双方の変動であり、rFIXFc 投与継続中に正常値に回復することが多かった。臨床的に意義を有する可能性のある値に到達した肝機能検査異常は、6 例に認められた (次項)。

グルコースの高値への変化は、3 投与群合計の 31.0%に認められたが、グルコース検査は任意検査であったため、得られた結果の適切な評価・解釈が実施できない。

総じて、ベースラインからの変化に関して、臨床的に意義を有する変動は認められなかった。

## (3) 臨床的に意義を有する可能性のある異常値

ベースライン後の血液生化学的検査にて、臨床的に意義を有する可能性のある異常値が認められた被験者数 (%) の要約を表 2.7.4- 25 に示した。

臨床的に意義を有する可能性のある AST 高値とグルコース高値は、3 投与群合計のそれぞれ 3.4%、4.3%に認められた。2~3 のパラメータで、臨床的に意義を有する可能性のある異常値が認められたが、いずれも被験者数の 2%未満であった。臨床的に意義を有する可能性のある値 (正常範囲の上限値の 3 倍以上) に到達した肝機能検査異常値は 6 例に認められ、その内訳は臨床的に意義を有する可能性のあるトランスアミナーゼ高値 5 例 [被験者番号 ■■■■■ (AST)、■■■■■ (AST)、■■■■■ (AST)、■■■■■ (AST、ALT)、■■■■■ (ALT)]、臨床的に意義を有する可能性のあるビリルビン高値 1 例 (被験者番号 ■■■■■) であった。これらの各被験者では、パラメータがベースライン又はスクリーニング時点で上昇しており、治験中に臨床的に意義を有する可能性のある値に到達した。肝機能検査の最高値は、被験者番号■■■■■ (31歳、男性、アジア人、既往歴：HCV 感染) で認められた。この被験者の場合、ALT と AST がスクリーニング時点 (Day-46) (ALT: 188 IU/L、AST: 107 IU/L、ビリルビン：正常) とベースライン時点 (Day 1) (ALT: 202 IU/L、AST: 141 IU/L、ビリルビン：正常) で上昇しており、治験中の Week 26 に最大値 (ALT: 356 IU/L、AST: 306 IU/L、ビリルビン: 26.0  $\mu$ mol/L) となったが、

治験終了時点でトランスアミナーゼはベースラインの上昇値にまで回復し、ビリルビンは正常値に回復した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 4 の肝機能パラメータの被験者一覧表及び付録 16.2.4 Table 9 の病歴・手術歴の被験者一覧表）。

注目すべき被験者が他に 2 例存在した。1 例は被験者 [REDACTED]（既往歴：慢性 HCV）で、ベースラインの ALT が 189 IU/L、治験終了時の ALT が 215 IU/L であり、他方は被験者 [REDACTED]（既往歴：B 型肝炎、C 型肝炎）で、ベースラインでは AST 高値（106 IU/L）と ALT 高値（77 IU/L）を認め、Week 26 でも AST 高値（211 IU/L）を認めた。臨床的に意義を有する可能性のあるトランスアミナーゼ高値が認められた被験者 5 例のうち、4 例には HCV 又は B 型肝炎の既往歴があった（被験者 [REDACTED] に HCV 又は B 型肝炎の既往歴なし）。被験者 [REDACTED] で Week 52 にビリルビンの最高値 44.0 µmol/L が認められた。この被験者は、ベースライン（Day 1）にビリルビン高値（24.0 µmol/L）を認めたが、他の肝機能検査は正常であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.4 Table 9 病歴・手術歴の被験者一覧表及び付録 16.2.8、Table 4 肝機能パラメータの被験者一覧表参照）。

以上より、臨床的に意義を有する可能性のある肝機能検査高値は、3 投与群合計の被験者 6 例（3.4%）に認められた。これらの被験者 6 例のうち、5 例は 1 つのパラメータ異常であった。6 例全例において、肝機能検査高値の既存又は肝炎の既往歴が認められた。rFIXFc 投与が肝機能検査に悪影響を及ぼす可能性は低いと思われる。



表 2.7.4- 24 ベースラインから投与後最高値及び最低値までの臨床検査値異常変動  
：生化学検査（998HB102：安全性解析対象集団）

臨床検査	異常 変動 方向	Arm 1 (N=63) n/m (%)	Arm 2 (N=29) n/m (%)	Arm 3 (N=27) n/m (%)	全被験者 (N=119) n/m (%)
肝機能					
ALT	高	6/53 (11.3%)	4/24 (16.7%)	2/24 ( 8.3%)	12/101 (11.9%)
AST	高	7/55 (12.7%)	4/24 (16.7%)	2/24 ( 8.3%)	13/103 (12.6%)
アルカリホスファターゼ	高	0/62	0/26	1/27 ( 3.7%)	1/115 ( 0.9%)
総ビリルビン	高	2/60 ( 3.3%)	2/25 ( 8.0%)	2/25 ( 8.0%)	6/110 ( 5.5%)
直接ビリルビン	高	2/62 ( 3.2%)	0/25	1/26 ( 3.8%)	3/113 (2.7%)
間接ビリルビン	高	2/57 ( 3.5%)	2/24 ( 8.3%)	2/25 ( 8.0%)	6/106 ( 5.7%)
腎機能					
尿素窒素	高	1/62 ( 1.6%)	0/25	0/27	1/114 ( 0.9%)
クレアチニン	高	2/61 ( 3.3%)	0/25	0/27	2/113 ( 1.8%)
電解質					
ナトリウム	低	0/59	0/25	0/27	0/111
	高	0/62	0/26	0/27	0/115
カリウム	低	3/62( 4.8%)	1/26 ( 3.8%)	0/27	4/115 ( 3.5%)
	高	0/62	0/26	0/27	0/115
クロール	低	2/62( 3.2%)	0/25	0/26	2/113 ( 1.8%)
	高	0/61	0/25	0/27	0/113
重炭酸塩	低	2/61( 3.3%)	0/26	0/25	2/112 ( 1.8%)
	高	0/62	0/26	0/27	0/115
その他					
リン酸	低	3/60 ( 5.0%)	3/25 (12.0%)	4/24 (16.7%)	10/109 ( 9.2%)
	高	5/59 ( 8.5%)	2/25 ( 8.0%)	1/27 ( 3.7%)	8/111 ( 7.2%)
グルコース	低	4/58 ( 6.9%)	1/25 ( 4.0%)	4/27 (14.8%)	9/110 ( 8.2%)
	高	11/45 (24.4%)	8/21 (38.1%)	8/21 (38.1%)	27/87 (31.0%)
アルブミン	低	0/61	0/26	0/27	0/114
	高	1/62( 1.6%)	0/26	0/27	1/115 ( 0.9%)
総タンパク	低	0/62	0/26	0/27	0/115
	高	0/61	0/26	0/27	0/114

- 1： n/m は、異常（低値又は高値）変動を示した被験者数（n）／リスクを有する被験者数（m）とした。異常（低値又は高値）変動のリスクを有する被験者数は、ベースラインが正常値（不明も含む）を示し、1つ以上の投与後データを有する被験者数とした。
- 2： ベースラインの定義は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3： 低値変動は、投与後に観察された最低値に基づき、高値変動は投与後に観察された最高値に基づき解析した。
- 4： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 5： 投与後の値は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）投与後の値のみを含めた。
- 6： 異常低値変動には、正常値から低値、高値から低値及び不明から低値への変動を含めた。
- 7： 異常高値変動には、正常値から高値、低値から高値及び不明から高値への変動を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 45]

表 2.7.4- 25 臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：生化学検査  
(998HB102：安全性解析対象集団)

臨床検査	閾値	Arm 1 (N=63) n/m (%)	Arm 2 (N=29) n/m (%)	Arm 3 (N=27) n/m (%)	全被験者 (N=119) n/m (%)
肝機能					
ALT	≥ 基準値上限 の 3 倍	0/62	0/28	2/27 ( 7.4%)	2/117 ( 1.7%)
AST	≥ 基準値上限 の 3 倍	2/62 ( 3.2%)	1/28 ( 3.6%)	1/27 ( 3.7%)	4/117 ( 3.4%)
アルカリホスファターゼ	≥ 基準値上限 の 3 倍	0/62	0/28	0/27	0/117
総ビリルビン	≥ 34.2 umol/L	1/62 ( 1.6%)	0/28	0/27	1/117 ( 0.9%)
腎機能					
尿素窒素	≥ 10.7 mmol/L	1/62 ( 1.6%)	0/28	0/27	1/117 ( 0.9%)
クレアチニン	≥ 176.8 umol/L	1/62 ( 1.6%)	0/28	0/27	1/117 ( 0.9%)
電解質					
ナトリウム	≥ 126 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
	≥ 156 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
カリウム	≤ 3 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
	≥ 6 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
クロール	≤ 90 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
	≥ 118 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
その他					
リン酸	≤ 0.55 mmol/L	0/62	0/28	1/27 ( 3.7%)	1/117 (0.9%)
	≥ 1.71 mmol/L	1/62 ( 1.6%)	1/28 ( 3.6%)	0/27	2/117 ( 1.7%)
グルコース	≤ 2.22 mmol/L	0/62	0/28	0/27	0/117
	≥ 9.71 mmol/L	4/62 ( 6.5%)	1/28 ( 3.6%)	0/27	5/117 ( 4.3%)
アルブミン	≤ 25 g/L	0/62	0/28	0/27	0/117
総タンパク	≤ 45 g/L	0/62	0/28	0/27	0/117
	≥ 100 g/L	0/62	0/28	0/27	0/117

- 1： n/m は、臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動を示した被験者数 (n) / 1 つ以上の投与後データを有する被験者数 (m) とした。
- 2： ベースラインの定義は、rFIXFc 初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 4： 投与後の値には、rFIXFc の 100 mg/L 及び 200 mg/L 製剤投与後の値を含めた。
- 出典 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 46]

### 3.2.1.2 第 3 相試験 998HB102 の日本人被験者の結果

#### (1) ベースラインからの変化

第 3 相試験 998HB102 に組み入れられた日本人 6 例において、血液生化学的検査値がベースラ

インからの高値又は低値への異常変動が認められたのは、AST 高値 2 例、ALT 高値 2 例、グルコース高値 2 例、クロール低値 1 例であった（表 2.7.4-26）。

AST 高値、ALT 高値及びグルコース高値への異常変動は、本項 第 3.1.1 章で述べたとおり、全被験者の約 10%に認められており、またクロール低値への異常変動も日本人以外でも認められている。血液生化学的検査値の異常変動に日本人サブグループと全被験者との違いは認められなかった。

表 2.7.4- 26 日本人被験者におけるベースラインから投与後最高値及び最低値までの  
臨床検査値異常変動：生化学検査（998HB102：安全性解析対象集団）

臨床検査	異常 変動 方向	Arm 1	Arm 2	Arm 3	合計
		(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
		n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
肝機能					
ALT	高	1/4 ( 25.0%)	1/2 ( 50.0%)		2/6 ( 33.3%)
AST	高	1/4 ( 25.0%)	1/2 ( 50.0%)		2/6 ( 33.3%)
アルカリホスファターゼ	高	0/4	0/2		0/6
総ビリルビン	高	0/3	0/2		0/5
直接ビリルビン	高	0/4	0/2		0/6
間接ビリルビン	高	0/2	0/2		0/4
腎機能					
尿素窒素	高	0/4	0/2		0/6
クレアチニン	高	0/4	0/2		0/6
電解質					
ナトリウム	低	0/3	0/1		0/4
	高	0/4	0/2		0/6
カリウム	低	0/4	0/2		0/6
	高	0/4	0/2		0/6
クロール	低	1/4 ( 25.0%)	0/1		1/5 ( 20.0%)
	高	0/4	0/2		0/6
重炭酸塩	低	0/4	0/2		0/6
	高	0/4	0/2		0/6
その他					
リン酸	低	0/3	0/2		0/5
	高	0/4	0/2		0/6
グルコース	低	0/4	0/2		0/6
	高	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)		2/2 (100.0%)
アルブミン	低	0/4	0/2		0/6
	高	0/4	0/2		0/6
総タンパク	低	0/4	0/2		0/6
	高	0/4	0/2		0/6

- 1： n/m は、異常（低値又は高値）変動を示した被験者数（n）／リスクを有する被験者数（m）とした。異常（低値又は高値）変動のリスクを有する被験者数は、ベースラインが正常値（不明も含む）を示し、1つ以上の投与後データを有する被験者数とした。
- 2： ベースラインの定義は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3： 低値変動は、投与後に観察された最低値に基づき、高値変動は投与後に観察された最高値に基づき解析した。
- 4： 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 5： 投与後の値は、rFIXFc（XXXXXXXXXX L 製剤）投与後の値のみを含めた。
- 6： 異常低値変動には、正常値から低値、高値から低値及び不明から低値への変動を含めた。
- 7： 異常高値変動には、正常値から高値、低値から高値及び不明から高値への変動を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 24]

## (2) 臨床的に意義を有する可能性のある異常値

臨床的に意義を有する可能性のある異常値はグルコース高値を示した 1 例 ( ) のみであった (表 2.7.4- 27)。本被験者はスクリーニング及びベースラインを含め、試験期間中のグルコース値が全て異常高値であった。なお、血液採取は絶食下ではなかった。臨床的に意義を有する可能性のある異常値の見られた被験者一覧を表 2.7.4- 28 に示す。

表 2.7.4- 27 日本人被験者における臨床的意義を有する可能性のある臨床検査異常値：生化学検査 (998HB102：安全性解析対象集団)

臨床検査	閾値	Arm 1 (N=4) n/m (%)	Arm 2 (N=2) n/m (%)	Arm 3 (N=0) n/m (%)	Total (N=6) n/m (%)
肝機能					
ALT	≥3 x ULN	0/4	0/2		0/6
AST	≥3 x ULN	0/4	0/2		0/6
アルカリホスファターゼ	≥3 x ULN	0/4	0/2		0/6
総ビリルビン	≥34.2 umol/L	0/4	0/2		0/6
腎機能					
尿素窒素	≥10.7 mmol/L	0/4	0/2		0/6
クレアチニン	≥176.8 umol/L	0/4	0/2		0/6
電解質					
ナトリウム	≤126 mmol/L	0/4	0/2		0/6
	≥156 mmol/L	0/4	0/2		0/6
カリウム	≤3 mmol/L	0/4	0/2		0/6
	≥6 mmol/L	0/4	0/2		0/6
クロール	≤90 mmol/L	0/4	0/2		0/6
	≥118 mmol/L	0/4	0/2		0/6
その他					
リン酸	≤0.55 mmol/L	0/4	0/2		0/6
	≥1.71 mmol/L	0/4	0/2		0/6
グルコース	≤2.22 mmol/L	0/4	0/2		0/6
	≥9.71 mmol/L	1/4 (25.0%)	0/2		1/6 (16.7%)
アルブミン	≤25 g/L	0/4	0/2		0/6
総タンパク	≤45 g/L	0/4	0/2		0/6
	≥100 g/L	0/4	0/2		0/6

- 1: n/m は、臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値異常変動を示した被験者数 (n) / 1 つ以上の投与後データを有する被験者数 (m) とした。
- 2: ベースラインの定義は、rFIXFc 初回投与前直近の非欠測評価とした。
- 3: 周術期及びリハビリテーション期間に測定した臨床検査値は本解析に含めていない。
- 4: 投与後の値には、rFIXFc の L 製剤投与後の値を含めた。

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版 (第 5.3.5.2.2 項) Table 25]

表 2.7.4- 28 日本人被験者で見られた血液生化学的検査の異常値

投与群 被験者番号 年齢（歳） 体重（kg）	検査項目	スクリーニング	ベースライン	Week 26	Week 52
Arm 1 [REDACTED] 51 歳 60.4 kg	グルコース (mmol/L)	<u>10.70 (H)</u>	<u>11.20 (H)</u>	<u>12.20 (H)</u>	<u>11.40 (H)</u>

(H) : 高値

下線：臨床的に意義を有する可能性のある異常値

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 8]

### 3.2.1.3 第 1/2a相SYN-FIXFc-07-001 試験

血液生化学的パラメータの実測値及びベースラインからの変化量は、評価時点別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.2 に示した。血液生化学的パラメータの実測値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 一覧表 16.2.6.2 に、臨床的異常変動の有無及び正常範囲外値と共に示した。

いずれの血液生化学的パラメータにも、臨床的に問題となるベースラインからの変化や、投与群間の差は認められなかった。

## 3.2.2 凝固活性化パラメータ

### 3.2.2.1 第 3 相試験 998HB102

Arm 1 の逐次的 PK サブグループを対象として、プロトロンビンフラグメント 1+2 ( $F_{1+2}$ )、トロンビン - アンチトロンビン複合体 (TAT)、D-ダイマーをスクリーニング時点、ノナコグアルファの投与前と投与から 1、6、24 時間後、Day 1 と Week 26 の rFIXFc の投与前と投与 1、6、24 時間後、Week 52 の rFIXFc の投与前に評価した。Arm 1 の逐次的 PK サブグループを対象として、PT (プロトロンビン時間) をスクリーニング時点、ノナコグアルファの投与前と投与 6、24 時間後、Day 1 の rFIXFc の初回投与後に評価した。検査結果は、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 155 に示した。

いずれの凝固活性化パラメータも、rFIXFc 投与後の平均値及び投与前からの平均変化量に関して、明確な傾向は認められなかった。

ノナコグアルファ療法の場合、平均  $F_{1+2}$  値は、投与前では 134.1 pmol/L [標準偏差：±64.93、範囲：80～272] であったのに対し、投与 1 時間後に 207.5 pmol/L (標準偏差：±182.88、範囲：80～796) に増加した。しかし、 $F_{1+2}$  は標準偏差が高値で、かつ幅広いことからわかるように、被験者間のバラツキが大きかった。TAT データでも同様であった。

凝固活性化パラメータの被験者一覧表（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 8）で、 $F_{1+2}$ 、TAT 又は D-ダイマーの異常高値が持続した被験者を特定した。その結果、rFIXFc 投与後に、病的な可能性のある凝固活性化パラメータ増加のエビデンスは、データから示されなかった。

凝固活性化パラメータには、特定の傾向は認められなかった。血管性血栓性有害事象は、治験中に報告されなかった。

### 3.2.2.2 第 1/2a相 SYN-FIXFc-07-001

PT（プロトロンビン時間）及び PTT（部分トロンボプラスチン時間）の実測値及びベースラインからの変化量を、評価時点別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.4 に示した。D-ダイマー及び TAT の実測値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.5 に、また PT 及び PTT の実測値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.6 に、治験責任医師による臨床的異常変動の有無の評価及び正常範囲外値と共に示した。

いずれの凝固活性化パラメータにも、臨床的に問題となるベースラインからの変化や、投与群間の差は認められなかった。TAT III 複合体増加が発現した 2 例及びこれらの事象は本項 第 2.1.4 章で考察した。

### 3.2.3 血清免疫グロブリン

総 IgG と IgG サブクラスをスクリーニング時点、ベースライン時点、治験治療期間中の各来院時点で評価した。被験者別の結果の一覧表は、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 11 に示した。各投与群の総 IgG 及び IgG サブクラスの実測値とベースラインからの変化量の要約統計量は、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 147 に評価時点別に示した。

いずれの投与群にも、3 投与群合計にも、総 IgG や 4 種類の IgG サブクラスの平均実測値及びベースラインからの平均経時変化量に関して、臨床的に意義を有する変化は認められなかった。

### 3.3 検尿

検尿は第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 のみで実施し、第 3 相試験 998HB102 では実施しなかった。

検尿パラメータの実測値及びベースラインからの変化量は、評価時点別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.3.3.1 (連続変数のデータ) 及び Table 14.3.3.3.2 (カテゴリー変数のデータ) に示した。検尿パラメータの実測値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.3 に、治験責任医師による臨床的異常変動の有無評価及び正常範囲外値と共に示した。

いずれの検尿パラメータにも、臨床的に問題となるベースラインからの変化や、投与群間の差は認められなかった。

### 3.4 免疫原性の評価結果

#### 3.4.1 インヒビター (中和抗体)

##### 3.4.1.1 第 3 相試験 998HB102

ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定により、中和抗体を頻回に検出し (スクリーニング時点、ベースライン時点、治療期間中の各来院時点)、インヒビター発生をモニタリングした。インヒビター発生の定義は、中和抗体価が 0.6 BU/mL 以上とした。インヒビター発生率の 95%信頼区間 (95%CI) は、妥当なインヒビター検査を受けた被験者の二項分布の比率に Clopper-Pearson の直接確率検定を適用して評価した (FIX 活性度が 20%未満の標本を義務付け、また rFIXFc が曝露日数 50 日以上の被験者の場合、50 回目の投与以降に検査を受けていることを義務付けた)。

rFIXFc を投与した被験者 123 例のうち、治験中に FIX に対するインヒビターを発生した被験者はいなかった。4 投与群のうち、rFIXFc █████ L 剤の曝露日数が 50 日以上であり、妥当なインヒビター検査を受けた被験者 55 例では、中和抗体価が 0.6 BU/mL 以上に基づく、インヒビターが確認された被験者はいなかった (95%CI: 0~6.49%)。本治験のインヒビター推定発生率の 95%CI の上限値 (6.49%) は、血友病 B 患者の臨床試験で標準的に採用されているインヒビター基準発現率 (インヒビター発生被験者: 1/50 例) の 95%CI の上限値 (10.65%) を下回っている。曝露日数とは無関係に、全被験者のインヒビター推定発生率の 95%CI は 0~3.00%であった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 47)。

##### 3.4.1.2 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001

治験実施施設ではベセスダ法により、中央検査ではナイメゲン変法を用いたベセスダ測定によ



り、インヒビター発生を分析した（血液採取：スクリーニング時点、Day 1 の投与前、Day 8、Day 30（±7 日）。本分析結果の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.7 に示した。治験実施施設で測定した値が 0～1 BU/mL であった場合、陰性とみなした。中央検査でナイメゲン変法を用いたベセスダ測定によって測定した結果、全被験者の全時点のインヒビター測定結果は 0.7 BU/mL 未満であった。したがって、全被験者の血液検体は FIX インヒビター陰性と判明した。

### 3.4.2 抗 rFIXFc 抗体

#### 3.4.2.1 第 3 相試験 998HB102

抗 rFIXFc 抗体 [ADA (抗 rFIXFc 薬物抗体：anti-rFIXFc drug antibody)] は、スクリーニング時点、ベースライン時点、試験治療期間中の各来院時点で評価した。陽性／陰性率の結果及び初回陽性結果の時点は、投与群別に第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 127 に要約し、第 5.3.5.2.1 項 998HB102 治験総括報告書 第 11.3.3 章にて考察した。

抗 rFIXFc 抗体が治験中のいずれかの時点で検出された被験者は 4 例（スクリーニング時点での検出：3 例、治療中の検出：1 例）であった。被験者 3 例（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）の ADA は、スクリーニング時点とベースライン時点では弱陽性であったが、治験中に陰性化した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Table 11）。

Arm 2 の被験者 1 例（XXXXXXXXXX）は、試験治療下の試験終了時点（Day 338）で ADA が境界域の陽性となった。本被験者の ADA は、スクリーニング時点、ベースライン時点（Day 1）、Week 4（Day 35）、Week 16（Day 113）、Week 26（Day 183）、Week 39（Day 263）では境界域の陰性であった。ADA 確認検査の閾値は 19.7%に設定した（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.1.10.5）。本被験者 XXXXXXXXXX の ADA は治験薬投与前では 4.8～28.2%であり、治験中では 2.0～23.5%であった（第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 11.3.3 章 Figure 8）。本被験者の結果は、ベースラインでは陰性に、来院終了時点では陽性に、それぞれ分類されたが、抗体価の実質的な経時変化は治験中に認められなかった。本被験者の場合、インヒビター検査では、スクリーニング時点、ベースライン時点（Day 1）、Week 4（Day 35）、Day 57（予定外検査）、Week 16（Day 113）、Week 26（Day 183）、Week 39（Day 263）に陽性結果は得られなかった。試験終了時点（Day 338）に測定した本被験者の FIX 活性度は 15.4%であり、この値はベースラインの PK プロファイル及び投与記録に基づく推定値（13.5%）と同程度であった。本被験者は治験中に以下の有害事象を発現した：味覚異常（各投与開始時に「口内で塩気を感じないこと」として報告）（Day 15）、節足動物咬傷アレルギー（Day 50）、鼻咽頭炎（Day 146）、関節炎（体重負荷による右足関節の間欠性急性疼痛として報告）（Day 169）。これらの事象は全て非重篤で、重症度は軽度であり、rFIXFc と「おそらく関連なし」又は「関連な

し」と判定された〔ただし、味覚異常は例外であり、rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定された〕。本被験者は、治験中に薬物に対する過敏症反応を示唆する症状、出血性の重篤な有害事象、重篤アレルギー反応の有害事象を発現しなかった。

### 3.4.2.2 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001

血液検体をスクリーニング時点、Day 1 の投与前、Day 8、Day 30（±7 日）に採取して、バリデートされている ECLA 法（電気化学発光に基づくブリッジング ELISA 法）（感度：< 40 ng/mL）によって、抗 rFIXFc 抗体アッセイを中央検査施設で行った。抗 rFIXFc 抗体測定は次の連続した 3 段階から構成した：1) スクリーニング検査、2) 確認検査、3) 抗体価測定。本アッセイの結果の被験者一覧表は、[第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.6.8](#)に記載した。

rFIXFc を投与された被験者 14 例のうち、1 例を除く全被験者の抗 FIXFc 結合抗体の検査結果は、全 4 評価時点〔スクリーニング時点、Day 1 の投与前、Day 8、Day 30（±7 日）の投与後〕で陰性であった。25 IU/kg 投与群の被験者 1 例（XXXXXXXXXX）の抗 rFIXFc 抗体は、全 4 評価時点のスクリーニング検査で陽性であった。しかし、この全 4 評価時点のスクリーニング検査陽性結果は、確認検査で陰性となった。したがって、本治験のいずれの時点においても、抗 rFIXFc 抗体の検査結果が陽性になった被験者はいなかった。

## 4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 4.1 バイタルサイン

#### 4.1.1 第 3 相試験 998HB102

バイタルサインは、治験実施計画書第 1.0、2.0、3.0 版に基づいて各来院時点で評価し、また治験実施計画書第 4.0 版（XXXX 年 XX 月 XX 日更新）、5.0 版に基づいて、スクリーニング時点及び投与来院時点の rFIXFc 初回投与 10 分後に評価した。バイタルサインの臨床的に問題となる異常又は臨床的に問題となるベースラインからの変化〔基準は SAP（統計解析計画書）にあらかじめ規定し、Day 1 測定をベースラインとした〕を[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 157](#)に示した。有害事象の報告は、個々の治験責任医師の判断に基づいて決定した。

バイタルサインの変化に関して、明確な傾向は認められなかった。バイタルサインの臨床的に問題となる異常又は臨床的に問題となるベースラインからの変化は、上昇と低下共に認められた。ベースライン後に 1 回以上評価可能であった 3 投与群合計の 113～114 例のうち、1 例（0.9%）（被験者 XXXXXXXXXX）はベースライン後に収縮期血圧が 180 mmHg よりも高値に上昇し、ベースラ

インからの上昇は 40 mmHg を超えた。被験者 3 例 (2.6%) (被験者 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) は、ベースライン後に拡張期血圧が 105 mmHg よりも高値に上昇したか又はベースラインからの上昇が 30 mmHg を超えた。これら 4 例のうち 2 例 ([REDACTED]、[REDACTED]) は高血圧の既往歴があり、治験中に高血圧を発現したが、この有害事象は非重篤で、重症度は軽度であり、rFIXFc 投与と「関連なし」と判定された。残りの 2 例 ([REDACTED]、[REDACTED]) は高血圧の病歴は報告されておらず、高血圧も報告されなかった (第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 付録 16.2.4 Table 9 の病歴・手術歴の被験者一覧表及び付録 16.2.8 Table 10 のバイタルサイン測定値の被験者一覧表参照)。

別の被験者 5 例 (Arm 1、Arm 2、Arm 3 の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び Arm 4 の [REDACTED]) は高血圧を発現したが、これら 5 例の血圧は臨床的に問題となる異常又は臨床的に問題となるベースラインからの変化の SAP に定義した基準を満たしていなかった [高血圧の詳細については、本項 第 2.1.1.1(3)を参照すること]。なお、これら 5 例のうち 1 例 ([REDACTED]) は日本人被験者であった。

以上より、バイタルサインに関しては、一定の変化の傾向 (血圧上昇を含む) も認められなかった。収縮期血圧がベースラインから 40 mmHg を超えて上昇した被験者又は拡張期血圧がベースラインから 30 mmHg を超えて上昇した被験者を 4 例 (3.5%) に認めた。この 4 例中 2 例には、高血圧の既往歴及び/又は高血圧の危険因子 (外科治療を含む) が存在した。観測された血圧上昇が rFIXFc 投与と関連している可能性は低いと思われる。

日本人被験者に臨床的意義のあるバイタルサインの異常値は見られなかった。

#### 4.1.2 第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc 07 001

バイタルサインのパラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量を第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4 に要約した。バイタルサインの測定値の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.7 に示した。いずれのバイタルサインのパラメータにおいても、臨床的に問題となるベースラインからの変化や、投与群間の差は認められなかった。

#### 4.2 ECG (心電図)

ECG は SYN-FIXFc-07-001 試験では評価したが、998HB102 試験では評価しなかった。SYN-FIXFc-07-001 試験の ECG 結果を以下に記載する。

12 誘導 ECG を FIX 活性度のデータ収集と同時点で全試験期間にわたって行い、中央検査施設で判読した。ECG の解析には、QTcB (心拍数で Bazett 補正した QT 間隔) と QTcF (心拍数で

Fridericia 補正した QT 間隔) を取り入れた。ECG パラメータ (PR、RR、QRS、QT、QTcB、QTcF の各間隔) は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.5 に要約した。さらに、ベースラインで補正した QT 間隔の経時変化を被験者別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 Figure 14.3.1.1 に、投与群別に Figure 14.3.1.2 にそれぞれ示し、ベースラインで補正した QTcB の経時変化を被験者別に Figure 14.3.1.3 に、投与群別に Figure 14.3.1.4 にそれぞれ示し、ベースラインで補正した QTcF の経時変化を被験者別に Figure 14.3.1.5 に、投与群別に Figure 14.3.1.6 にそれぞれ示した。12 誘導 ECG パラメータの被験者一覧表は、評価時点別に第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.9.1 に示し、各 3 回測定 ECG の被験者一覧表は付録 16.2.8 Listing 16.2.9.2 に示した。QTc (ベースラインで補正した QT) の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.9.3 に示した。治験責任医師による ECG の結果の全般的解釈の被験者一覧表は、第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.8 Listing 16.2.9.4 に示した。

いずれの被験者の ECG の全般的結果においても、臨床的に問題となるベースラインからの変化 (正常→異常) は認められなかった。

## 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 (第 3 相試験 998HB102 のデータに基づく)

本項では、rFIXFc の安全性の経験を報告し、有害事象を以下のサブグループ別に解析した：内因性要因 [年齢、BMI、人種、ベースラインの HIV/HCV、進行した肝疾患歴]、外因性要因 (静注ポートの使用、治験実施地域)、大手術を受けた被験者。

### 5.1 内因性要因

#### 年齢

3 投与群合計の 119 例を対象として、年齢サブグループ [青少年 11 例 (12～17 歳)、成人 106 例 (18～64 歳)、高齢者 2 例 (65 歳以上)] 別の有害事象の発現率、SOC、基本語を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 141 に要約した。

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、年齢サブグループを通じて同程度で、青少年群 72.7% (8/11 例)、成人群 73.6% (78/106 例)、高齢者群 100.0% (2/2 例) であった。各年齢サブグループの有害事象の種類は、各年齢層の典型と思われた。たとえば、狭心症は高齢者群の 1 例 (50%) に発現したが、成人群や青少年群には発現しなかった。青少年群では、有害事象は主に SOC の「胃腸障害」 [消化不良、嚥下痛、歯の脱落、嘔吐各 1 例 (9.1%)]、SOC の「感染症および寄生虫症」 [インフルエンザ 2 例 (18.2%)、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、レンサ球菌性咽頭炎、

肺炎、上気道感染、水痘、ウイルス性咽頭炎各 1 例（9.1%）] であった。12～17 歳の青少年群の場合、有害事象の分布にも種類にも、異常なパターンは認められなかった。

## BMI

3 投与群合計の 119 例のうち、BMI データが得られた 118 例を対象として、BMI サブグループ [低 BMI ( $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) 104 例、高 BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) 14 例] 別の有害事象（SOC、基本語）の発現率を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 142 に示した。

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、両 BMI サブグループで同程度であり、低 BMI 群では 72.1% (75/104 例)、高 BMI 群では 85.7% (12/14 例) であった。高 BMI 群で 2 例以上 (14.3%以上) の被験者に発現し、低 BMI 群よりも発現率の高かった有害事象は、口の錯感覚、上気道感染、筋骨格痛、高血圧各 2 例 (14.3%以上) であった。高 BMI 群で認められた有害事象の種類に関して、異常なパターンは認められなかった。

## 人種

3 投与群合計の 119 例を対象として、人種サブグループ [白人 70 例、黒人 10 例、アジア人 28 例、その他 11 例] 別の有害事象（SOC、基本語）の発現率を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 143 に示した。

人種サブグループを通じて、有害事象の発現率に関して、明らかなパターンも、意義のある差も認められなかった。

## 試験前の HIV/HCV の状況

3 投与群合計の 119 例を対象として、臨床検査結果又は病歴に基づくスクリーニング時点の HIV/HCV に関するサブグループ (HIV 又は HCV 又は HIV+HCV 陽性 67 例 vs HIV 及び HCV ともに陰性 52 例) 別の有害事象（SOC、基本語）の発現率を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 144 に示した。

有害事象の全発現率は、ベースラインの HIV/HCV の状況別に見た 2 つのサブグループで同程度であり、有害事象を 1 件以上報告した被験者は、HIV/HCV 陽性群では 50/67 例 (74.6%) であったのに対し、HIV/HCV 陰性群では 38/52 例 (73.1%) であった。2 つのサブグループ間に発現率 5% を超える差が認められた有害事象 (HIV/HCV 陽性群、HIV/HCV 陰性群) は、非心臓性胸痛 [0 例、3 例 (5.8%)]、インフルエンザ [3 例 (4.5%)、6 例 (11.5%)]、鼻咽頭炎 [13 例 (19.4%)、5 例 (9.6%)]、副鼻腔炎 [5 例 (7.5%)、0 例]、裂傷 [0 例、3 例 (5.8%)]、体重増加 [0 例、3 例 (5.8%)]、関節痛 [6 例 (9.0%)、2 例 (3.8%)]、背部痛 [0 例、3 例



(5.8%) ]、高血圧 [6 例 (9.0%)、0 例] であった。血友病患者では、高血圧と HIV/HCV との関連についての文献報告には一貫性がない [6、9、5]。

### 進行した肝疾患歴

病歴データより、進行した肝疾患歴のある被験者は 3 例（被験者番号 ■■■■、■■■■、■■■■）が特定された。これらの被験者 3 例が報告した有害事象は、病歴及び基礎疾患に基づいて予測できるものではなかった。

## 5.2 外因性要因

### 静注ポートの使用

病歴と併用処置に関するデータより、治験登録時点で中心静脈カテーテルを留置中であった被験者は 1 例（■■■■）であった。この被験者は Arm 4 の男性被験者（61 歳）であり、多種多様な病歴（ポート・カテーテル真菌感染症、B 型肝炎、HIV、感染性大腸炎、う歯、尿閉、左膝関節形成）を有していた。本被験者は Day 290（口腔外科手術から 2 日後）に細菌性敗血症を、Day 313 に別のエピソードをそれぞれ発現し、これらは共に重篤な有害事象と報告された。本治験の周術期の補充療法期間中、本被験者は創合併症、蜂巣炎、薬物過敏症（医師記載用語：レボクインに対するアレ르기ー反応による蕁麻疹）、低血圧、頻脈（重篤な有害事象）と他にも数多くの有害事象を発現し、このうち 3 事象は重篤であった（これらの周術期の補充療法期間中に報告された重篤な有害事象の詳細については、表 2.7.4- 29 を参照）。治験責任医師の判定によると、全ての有害事象は rFIXFc 投与と「関連なし」であり、被験者の基礎疾患及び手術によるものであった。留置カテーテル静脈穿刺ポート感染症（細菌感染症、敗血症性合併症など）は十分に知られているものであり、予測できないものではない。rFIXFc が本リスクを増大させる可能性があるとのエビデンスは存在しない。

### 被験者の治験実施地域

被験者の治験実施地域別の有害事象（SOC、基本語）の発現率を第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験治験総括報告書 Table 145 に示した。この治験実施地域別のサブグループ分類は、あらかじめ規定した以下の分類に従った。

- 欧州（ベルギー、フランス、ドイツ、英国、イタリア、ポーランド、ロシア、スウェーデン）
- 北米（米国、カナダ）
- その他（オーストラリア、ブラジル、中国、香港、インド、日本、南アフリカ）

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、治験実施地域別サブグループを通じて同程度であった [欧州 (65.7%)、北米 (77.8%)、その他の国 (77.1%)]。治験実施地域により、有害事象の発現は、明らかなパターンも、意義のある差も認められなかった。

## 5.2.1 大手術

周術期の補充療法期間（外科処置及びリハビリ期間）の定義は、手術のための rFIXFc の初回投与（すなわち術前投与）から、術後管理又はリハビリの最終日（Arm 3 の被験者の場合、リハビリの最終日）後の最初の定期補充療法の 1 分前までの期間とし、術後管理又はリハビリ終了日前に試験が全面的に終了してしまう場合は試験終了日までの期間とした。

大手術及びリハビリ期間中に Arm 4 の被験者から報告された有害事象一覧表を[第 5.3.5.2.1 項、998HB102 試験 治験総括報告書 Table 146](#)に記載した。大手術及びリハビリ期間中に報告された各重篤な有害事象の要約表は表 2.7.4- 29 に示した。

Arm 4 の被験者 12 例の内訳は、周術期の補充療法期間前又は後に Arm 1 又は Arm 3 であった被験者が 8 例、Arm 4 のみに参加した被験者が 4 例であった。この Arm 4 の被験者 12 例のうち、周術期の補充療法期間中に重篤な有害事象を 1 件以上報告した被験者は 3 例 (25.0%) であり、重篤な有害事象は計 6 件報告された（[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 Table 128](#)）。

治験責任医師の判定によると、これらの重篤な有害事象全 6 件は、rFIXFc 投与と「関連なし」であり、回復（又は回復したが後遺症あり）した。重篤な有害事象の発現を受けて、治験薬の処置は取られなかった。周術期の補充療法期間中に報告された各重篤な有害事象の要約表を表 2.7.4- 29 に示した。これらの事象の完全な叙述は、[第 5.3.5.2.1 項 998HB102 試験 治験総括報告書 第 14.3.3 章](#)に記載されている。

Arm 4 の被験者 12 例のうち、周術期の補充療法期間中に有害事象を 1 件以上報告した被験者は 10 例 (83.3%) であった。Arm 4 の被験者 12 例のうち、2 例に認められた有害事象は貧血と浮動性めまいであった。他の有害事象は各 1 例に発現した。周術期の補充療法期間中に報告された大半の有害事象は、重症度が軽度又は中等度であった。治験責任医師の判定によると、周術期の補充療法期間中に報告された全有害事象は、rFIXFc 投与と「関連なし」であった。有害事象の発現を受けて、治験薬の処置は取られなかった。

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 29 周術期又はリハビリテーション期間に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

被験者識別番号 投与群 年齢	有害事象 (基本語)	rFIXFc との因 果関係	rFIXFc 投与に対 する措置	発現日	転帰	備考
<div> <div></div> <div>Arm 4</div> <div>6 歳</div> </div>	細菌性敗血症	関連なし	なし	Day 290	回復	発現日 : Day 290、回復 : Day 296
	頻脈	関連なし	なし	Day 313	回復	歯科手術から 2 日後にグラム陰性菌敗血症 (gram negative sepsis) を発現
	細菌性敗血症	関連なし	なし	Day 313	回復	発現日 : Day 313、回復 : Day 321.
<div> <div></div> <div>Arm 1、Arm 4</div> <div>(事象は Arm 4 で 発現した外科的事 象)</div> <div>2 歳</div> </div>	毛巣嚢胞	関連なし	なし	Day 165	回復	膿瘍ドレナージを実施 [トラネキサム酸 (抗線溶薬) を投与]。
	歯膿瘍	関連なし	なし	Day 194	回復	疼痛性歯膿瘍 (painful dental abscess) に対し、全身麻酔下でドレナージを実施。膿瘍に接触している 2 本の歯を抜き、根尖肉芽腫 (apical granuloma) を治療した。
<div> <div></div> <div>Arm 1、Arm 4</div> <div>(事象は Arm 4 で 発現した外科的事 象)</div> <div>2 歳</div> </div>	四肢圧挫損傷	関連なし	なし	Day 330	回復したが後遺症あり	炭坑事故に遭い、左手の指が圧挫された。被験者は入院し、外科的デブリードマン処置後、左手中指を近位指節間関節から切断した。

出典 : 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 146、Appendix 16.2.4, Table 9、第 14.3.3 章]



### 5.3 薬物相互作用

一般に、生物学的治療には分解・排泄機序に基づく薬物間相互作用試験は適用されない。したがって、薬物間相互作用試験は実施しなかった。998HB102 試験及び SYN-FIXFc-07-001 試験で rFIXFc との薬物相互作用の可能性を示唆するようなデータは認められなかった。

### 5.4 妊娠時の使用

試験対象集団が男性であったため、妊娠は調査しなかった。治験治療期間中の受胎について、出生児の先天異常の報告はなかった。

### 5.5 過量投与

998HB102 試験では、過量投与の定義は、150 IU/kg を超える用量の治験薬を被験者に投与したか又は被験者自身が使用したものとした。

本治験では、外傷性損傷の状況下で rFIXFc の企図的過量投与 (intentional overdose) を受けた被験者が 2 例 (■■■■■、■■■■■) 報告された。

- Arm 2 の被験者番号■■■■■ は、オートバイ乗車中にスリップして膝から転倒し、それにより膝損傷を負ったため、rFIXFc を 24 時間以内に 3 回投与され、計 209.9 IU/kg の企図的過量投与 (通常用量 : 100 IU/kg) を受けた。治験責任医師の報告によると、本過量投与による有害事象は発現しなかった。
- Arm 1 の被験者番号■■■■■ は、炭鉱での労働時に事故に遭遇して左手指を挫傷し、その損傷と手術のために rFIXFc を 24 時間以内に企図的過量投与 (計 303.6 IU/kg) された。損傷の時点では、治験分担医師が安全担当医務官の指導の下、rFIXFc 106.2 IU/kg を損傷後及び他院への搬送中に投与した。rFIXFc の 2 回目の投与 (49.4 IU/kg) は術前に行った。rFIXFc の 3 回目の投与 (98.7 IU/kg) は、外科医が手術 (デブリードマン、脱臼骨折、部分切断) 後に行った。手術の翌日 (rFIXFc の初回投与から 24 時間以内)、rFIXFc を追加投与 (49.3 IU/kg) した。治験責任医師は以下の 3 項目を確認した : 1) 被験者が切断のための入院中に治験薬を過量投与されたこと、2) この過量投与によって、入院期間は延長しなかったこと、3) この過量投与の事象は重篤基準を満たさなかったこと。

試験期間中に rFIXFc の過量投与の事象は他に報告されなかった。これらの過量投与の報告に特別な安全性上の問題は認められなかった。

## 5.6 薬物乱用

rFIXFc は、FIX（凝固カスケードに関与している凝固因子）と Fc 領域（FcRn と結合可能な IgG フラグメント）の 2 成分から構成される融合タンパクである。これらの双方の極めて特異的な作用が、中枢神経系に影響を及ぼしたり、脳に特定の薬理学的作用部位（すなわち、受容体、輸送体、又はイオン依存性チャネル）を有していたりすることは予測されないため、乱用の可能性と関連している神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

臨床試験データに基づく、rFIXFc の安全性プロファイルは主に凝固と関連している。rFIXFc 使用に伴ういかなる種類の報酬効果も他の乱用関連行為も、安全性プロファイルによって示されていない。薬物乱用と関連している可能性のある MedDRA 用語一覧表〔高揚状態、多幸症、幻覚、鎮静、傾眠、不眠症、認知障害、不安〕を評価した。その結果、第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 の被験者 1 例（50 IU/kg 投与群の ████████）が不安（anxiety）1 件を発現していた。治験責任医師の判定によると、本事象は rFIXFc 投与と「関連なし」であり、その日のうちに回復した（第 5.3.3.2.1 項 SYN-FIXFc-07-001 試験 治験総括報告書 付録 16.2.7 Listing 16.2.5.1）。また、第 3 相試験 998HB102 の被験者 1 例（Arm 1 の後 Arm 4 の ████████）が、人工左膝関節全置換術後 4 日目（Day 32）に不安（anxiety）を発現していた。治験責任医師の判定によると、本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、rFIXFc 投与と「関連なし」であった。本事象は Day 41 に回復した。術後期間中に本被験者は他の有害事象〔多汗症、呼吸困難、浮動性めまい、（手術）切開部位痛、無力症、回転性めまい〕も発現していたが、これらの有害事象は全て、rFIXFc 投与と「関連なし」と治験責任医師によって判定された。Arm 4 の被験者 1 例（██████）は、人工左膝関節全置換術後 7 日目（Day 32）に不眠症を発現していた。治験責任医師の判定によると、本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、rFIXFc 投与と「関連なし」であった。本事象は翌日（Day 33）に回復した。完了した 2 試験では、術後期間中に発現した事象は、不安（anxiety）2 件中 1 件及び不眠症（insomnia）1 件であり、これらの事象は全て rFIXFc 投与と「関連なし」と判定された。

以上より、薬物乱用と関連している可能性のある有害事象は、SYN-FIXFc-07-001 試験でも、998HB102 試験でも認められなかった。被験薬の化学的特性と作用機序及び薬物乱用と関連している可能性のある有害事象についての臨床試験安全性データの検討結果に基づく、rFIXFc には乱用の可能性はないと考えられる。

## 5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱作用や反跳作用は、血漿由来因子製剤とも、組換え因子製剤とも関連していない。第 3 相試験 998HB102 と第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 は、rFIXFc が離脱作用や反跳作用をもたらす可能性を評価するよう特別にデザインされていない。血友病患者が出血を治療しないと、生命を脅かされるため、治験を中止した被験者は代替の FIX 製剤による治療を再開したことが予測される。したがって、出血性事象に関するデータは治療中止後に収集しなかった。しかし、血友病 B の病態が FIX 欠乏であること及び rFIXFc の作用機序に基づく、rFIXFc が離脱作用や反跳作

用を発揮することは予測されない。

## 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 と第 3 相試験 998HB102 は、rFIXFc が自動車運転、機械操作、精神機能障害に対して影響を及ぼす可能性を評価するようデザインされていない。単回投与試験と反復投与試験の結果、感覚、協調運動、認知の各障害と関連している事象〔浮動性めまい、眠気、失神寸前の状態、失神、傾眠、低血糖症など〕には、rFIXFc 投与関連リスクは認められなかった。第 3 相試験 998HB102 の 3 投与群合計 (Arm 1+Arm 2+Arm 3) では、非重篤な浮動性めまいが 5 例 (4.2%) にみられ、1 件のみ rFIXFc 投与と関連ありと評価された。血管迷走神経反応である失神 (被験者■■■■■) と失神寸前の状態 (Arm 1 の被験者■■■■■) は各 1 例に発現したがいずれも非重篤であり、rFIXFc 投与と関連なしと判定された。これらの事象からは、rFIXFc 投与が自動車運転や機械操作に影響を及ぼしたり、精神機能を障害したりすることは示唆されていない。

## 5.9 全般的な考察及び結論

### 5.9.1 考察

血友病 B に対する rFIXFc の臨床開発計画による安全性データは rFIXFc の安全性を頑健に評価のに十分である。完了した第 3 相反復試験 998HB102 では、治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 B 患者 123 例を対象として、曝露日数 50 日以上であった被験者は 60 例であった。rFIXFc を少なくとも 39 週投与された被験者は 100 例を超え、rFIXFc を少なくとも 52 週投与された被験者は 50 例を超えた。完了した第 1/2a 相単回投与試験 SYN-FIXFc-07-001 の rFIXFc 投与例は 14 例であった。長期的安全性については、進行中の継続試験 9HB01EXT を実施中であり、■■■■年■■月■■日の時点では、rFIXFc 投与例は 87 例であった。治療歴のある重症血友病 B の 12 歳以下の小児における安全性については、進行中の小児試験 9HB02PED を実施中であり、■■■■年■■月■■日の時点では、6~12 歳未満の登録被験者 15 例のうち 13 例に rFIXFc を投与していた。rFIXFc の臨床開発計画全体を通じて、被験者を注意深く追跡調査 (1~3 ヶ月ごとの有害事象モニタリング、来院、臨床検査など) している。血友病 B 及び治療関連の医学的に重要な有害事象〔インヒビター発生、アナフィラキシー又はアレルギー反応 (グレード 2 以上)、血管性血栓性事象、感染因子の伝播など〕を注意深くモニタリングしているため、血友病 B 被験者における rFIXFc の安全性プロファイルは詳細に評価できる。

一般的な血友病 B 患者集団に対し、rFIXFc の安全性プロファイルは許容できるものであり、使用に適していることが臨床開発計画の安全性データから示されている。rFIXFc は忍容性が良好であり、完了した試験で有害事象により rFIXFc 投与を中止した被験者はいなかった。忍容性に関する問題は特定されず、rFIXFc の作用機序と矛盾しない所見であり、また rFIXFc の標的器官が特定されなかった非臨床毒性試験の結果とも矛盾しない所見である。進行中の継続試験と小児

試験に由来するデータからは、新規の安全性上の懸念は示されていない。

今日、血友病被験者が直面している最も重篤な治療関連の有害事象は、インヒビター発生である。インヒビターが存在すると、血友病被験者の罹病に甚だしい悪影響が及ぶと共に、治療に際して経済的負担が生じると思われる [10、11、12]。インヒビターは、血友病B患者の 1～3%に発現すると推定されている [10、12、13]。rFIXFcの臨床試験では、インヒビター発生を注意深くモニタリングした。完了した 2 試験及び現時点で進行中の試験では、FIXに対するインヒビターを発生した被験者はいなかった。第 3 相試験では、曝露日数 50 日以上が得られ、インヒビター検査を受けた被験者では、中和抗体価が 0.6 BU/mL以上の基準でのインヒビターの推定発生率は 0% [95%CI (95%信頼区間) : 0～6.49%] であることが確認された。このインヒビターの推定リスクは、血友病B被験者の臨床試験で採用されているインヒビター基準発生率（インヒビター発生被験者：1/50 例）の 95%CIの上限値（10.65%）を下回っている。

アナフィラキシーも、重篤な過敏症性事象も、臨床試験では報告されていない。

第 3 相試験 998HB102 では、個別投与間隔の定期補充療法群の被験者 1 例が rFIXFc 投与を約 48 週間受けた後、抗 rFIXFc 抗体の結果が試験終了時点で境界域の陽性となったが、過敏症性反応や出血性の重篤な有害事象を示唆するような症状は治験中に発現しなかった。抗 rFIXFc 抗体の境界域の陽性所見が得られた時点の FIX 活性度は、本被験者のベースラインの PK プロファイル及び投与記録から予測される FIX 活性度と同程度であった。

血管性血栓性事象は報告されなかった。完了した臨床試験では、凝固活性化パラメータ（F1+2、D-ダイマー、TAT）の変化に関して、特定の傾向は認められなかった。非臨床試験では、rFIXFcは血栓形成能が比較的弱く、rFIXFc投与時の活性化FIXの強度は、ノナコグアルファ及び Profilnine投与時の活性化FIXの強度の 1/10 未満であることが示されている [14、15]。評価した rFIXFcの投与量では、血管性血栓症のリスクは増大しないことが、試験の集計データから示唆される。

第 3 相試験 998HB102 では、Arm 2（個別投与間隔の定期補充療法群）の被験者 1 例が、出血性の重篤な有害事象（上部消化管出血）を発現したが、rFIXFc の追加投与によって回復した。治験責任医師の判定によると本事象は rFIXFc 投与と「関連なし」であり、症状は試験開始前から存在していた可能性があった。これは、rFIXFc の初回投与直後に事象が発現したこと及び事象発現前のヘモグロビン値が低値であったことによって裏付けられた。進行中の継続試験 9HB01EXT では、被験者 1 例が重篤な有害事象（外傷後硬膜下出血）を発現した。治験責任医師は、本事象を rFIXFc 投与と「関連なし」と判定した。本被験者は試験を継続しており、引き続きモニタリングしている。

臨床試験で認められた有害事象の種類と発現率は、血友病 B 患者集団から予測されるものと一致していた。第 3 相試験 998HB102 で最も多く認められた有害事象（発現率：5%以上）は、鼻咽頭炎（15.1%）、インフルエンザ（7.6%）、関節炎（6.7%）、上気道感染（5.9%）、頭痛（5%）、高血圧（5%）であった。多く認められた有害事象の評価は、対照群を設定しなかったため限界があるが、治験責任医師が報告した因果関係及び時間的関連性の双方に基づいて全有害事象を評価した。治験責任医師の判定によると、これらの多く認められた有害事象は全て、rFIXFc 投与と「関連なし」又は「おそらく関連なし」であったが、例外として、被験者 2 例（1.7%）に見られ

た頭痛は rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定された。第 3 相試験 998HB102 で被験者 1 例（既往歴：有痛性血尿）から報告された重篤な有害事象 1 件（閉塞性尿路疾患）は、rFIXFc 投与と「関連の可能性あり」と判定された。治験責任医師が rFIXFc 投与と「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判定した有害事象を副作用と定義すると、副作用の内訳は頭痛（1.7%）、口の錯感覚（1.7%）、呼気臭、浮動性めまい、味覚異常、疲労、低血圧、注入部位疼痛、閉塞性尿路疾患、動悸（各 0.8%）であった。完了した第 1/2a 相試験 SYN-FIXFc-07-001 から報告された有害事象の種類は、第 3 相試験 998HB102 から報告されたものと一致していた。■年 ■月までに入手した重篤な有害事象データに基づくと、進行中の継続試験 9HB01EXT と小児試験 9HB02PEDからは、新規の予測できない重篤な有害事象は報告されていない。

治験中に報告された感染症のパターンは、検討した患者集団に典型的なものであり、免疫障害は示唆されなかった。この観測所見は、IgG の臨床検査データと血液学的検査データによって裏付けられ、これらの検査では rFIXFc 投与後の変化に関して明らかな傾向は示されなかった。

HIV、HCV 又は肝疾患に既に罹患している被験者において、特定の安全性上の問題は認められなかった。これらの被験者の有害事象プロファイルは、基礎疾患から予測される所見と一致していた。

12～17 歳の青少年被験者において、独特の安全性上の問題は認められなかった。

血液生化学的検査、血液学的検査、凝固パラメータの異常に関して、一定の傾向は何ら認められなかった。

バイタルサインの異常に関しても、何ら傾向は認められなかった。

なお、日本人被験者 6 例全例に有害事象が認められ、うち 1 例に重篤な有害事象（蜂巣炎）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしであった。また、死亡例、中止例は認められなかった。

## 5.9.2 結論

- 治療歴のある重症血友病 B を対象として、rFIXFc の臨床試験を実施した。これらの臨床試験で、rFIXFc の安全性は頑健に評価することが可能である。
- rFIXFc が投与された 130 例以上の被験者（このうち 50 例以上が曝露日数 50 日以上）から、インヒビターは検出されなかった。
- 本被験者集団を対象として、特に注目すべき事象をモニタリングした結果、アナフィラキシー、重篤過敏症、血管性血栓性の各事象は報告されなかった。
- 有害事象プロファイルは、血友病 B 患者集団の被験者背景と一致していた。年齢、BMI、人種、治験実施地域、他の人口統計学的特性の各サブグループにおいて、特定の安全性に関する懸念は認められなかった。
- 第 3 相非盲検試験 998HB102 における副作用は、頭痛（1.7%）、口の錯感覚（1.7%）、呼気臭、浮動性めまい、味覚異常、疲労、低血圧、注入部位疼痛、閉塞性尿路疾患、動悸（各 0.8%）であった。

- 進行中の継続試験及び小児試験由来の予備的データからは、新規の安全性に関する懸念は示されていない。
- 日本人被験者における安全性データを検討したところ、全体の結果と同様であり、日本人被験者で特に懸念する事項は認められなかった。

以上より、rFIXFc の臨床試験における忍容性はおおむね良好であり、その安全性プロファイルは許容できると考える。

## 6. 市販後データ

いずれの国においても、rFIXFc は承認も市販もされていない。

## 7. 付録

表 2.7.4- 30 進行中の小児試験 9HB02PEDの概要（第 5.3.5.2.3 項）

試験の標題	小児血友病 B 患者を対象とした出血エピソードの予防及び治療における遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 rFIXFc の安全性、薬物動態及び有効性を評価する多施設共同非盲検試験
試験番号	9HB02PED
叙述	<p>進行中の小児試験 9HB02PEDは、治療歴のある重症小児血友病B患者〔内在性FIX 活性<math>\leq 2</math> IU/dL (<math>\leq 2\%</math>) 又は重症血友病Bとして知られている遺伝子型を有することが診療録から確認された場合〕を対象として、出血エピソードの予防及び治療におけるrFIXFcの安全性、PK、有効性を評価する多施設共同非盲検試験である。本試験は、12 歳未満で本試験登録前のFIX製剤の曝露日数が 50 日以上であった被験者を対象としている。各被験者の試験参加期間は、rFIXFc治療期間として曝露日数 50 日以上を得るための約 50 週間及び追跡調査期間を含む約 54 週間である。スクリーニングとPK評価に約 3 か月の時間を要する。本試験の第 1 症例は 年 月 日に登録された。小児試験は、EU（欧州連合）〔16EMA（欧州医薬品庁）2011〕の承認済みPIP（小児調査計画）（EMA決定No.P/123/2011）の一環である。</p> <p>本試験の主要目的は、安全性（インヒビター発生の頻度を含む）を評価することである。</p> <p>はじめに、6 歳以上 12 歳未満の被験者登録を開始した。6 歳以上 12 歳未満の最初の被験者 5 例の PK データを入手した後、6 歳未満の被験者登録を開始した。適格被験者に対しては、スクリーニング来院前の 14 ヶ月以内に行った PK 評価が十分であった場合を除いて、前治療として使用していた FIX の PK 評価を行った後、rFIXFc の PK 評価を行う。それぞれの PK 評価前にウォッシュアウト期間を設けた。PK 評価が終了した後、rFIXFc の週 1 回の定期補充療法（第 1 週目の投与量：約 50～60 IU/kg）を行う。以後の用量は、登録時の PK データ、その後の FIX のトラフ値及びピーク値、身体活動のレベル、出血パターン、定期補充療法を実施している現地の標準的治療法に基づいて、調整することが可能である。投与期間中の来院日は Week 3、Week12、その後約 12 週ごとである。試験中の手術施行は可能であるが、rFIXFc の PK 評価が完了しており、被験者が安全性上の懸念なく曝露日数が 3 日以上でないとならない（第 5.3.5.2.1 項 9HB02PED Protocol V3.0）。</p> <p>20 例以上（6 歳未満 10 例、6 歳以上 12 歳未満 10 例）の適切な PK データが得られれば、試験を完了するよう計画された。試験を完了した被験者は継続試験で rFIXFc による治療を継続する選択肢が与えられる。</p>
被験者数	登録被験者数 15 例（ 年 月 日時点）



表 2.7.4- 30 進行中の小児試験 9HB02PEDの概要（第 5.3.5.2.3 項）（続き）

<p>予備的安全性 データ</p>	<p>■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日カットオフのデータを以下に述べる。</p> <p><b>被験者の内訳</b></p> <p>■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日カットオフ時点で、登録された被験者は 15 例であった。このうち、13 例（全て 6 歳以上 12 歳未満）が rFIXFc を 1 回以上投与し、投与後の安全性評価がなされた。他の 2 例（6 歳未満 1 例、6 歳以上 12 歳未満 1 例）は、治験前の FIX 投与のみである。試験を完了した被験者はなく、また試験を中止した被験者もない。</p> <p><b>被験者背景</b></p> <p>登録された 15 例のうち、6 歳未満は 1 例、6 歳以上 12 歳未満は 14 例であり、2 歳の被験者が最年少である。被験者の多く（73.3%）が白人であり、アジア人は 13.3%、黒人は 6.7%、その他 6.7%であった。</p> <p><b>治験薬の曝露</b></p> <p>本試験で rFIXFc を 1 回以上投与した被験者は 13 例である。13 例の rFIXFc 投与期間の中央値は 4.71 週（範囲：1.0 週～26.1 週）であった。投与期間が 13 週以上であったのは 2 例（15.4%）、26 週以上であったのは 1 例（7.7%）であった。曝露日数の中央値は 5 日（範囲：1 日～31 日）であり、曝露日数が 50 日を超えた被験者はいなかった。</p> <p><b>有害事象</b></p> <p>rFIXFc を 1 回以上投与した被験者は 13 例であった。2 例は試験前の FIX 投与のみであったため rFIXFc 投与に関連する有害事象の評価ができない。rFIXFc を投与された 13 例に、死亡、投与中止や試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。また特に注目すべき有害事象もなく、インヒビターの検出もなく、グレード 2 以上のアレルギー反応や血栓性の事象も報告されていない。</p> <p>4 例（30.8%）に 5 件の有害事象が報告された。複数例に報告された有害事象は認められず、いずれの有害事象も治験担当医師により重症度は軽度で、rFIXFc との因果関係もなしと判定された。</p> <p><b>結論</b></p> <p>本試験中に報告された有害事象のパターン（種類、重症度）は本試験の対象患者の典型的なものであり、安全性に関する特有の問題は認められなかった。（第 5.3.5.3.1 項 120 DAY SAFETY UPDATE REPORT）</p>
-----------------------	---

表 2.7.4- 31 進行中の継続試験 9HB01EXTの概要（第 5.3.5.2.5 項）

試験の標題	治療歴のある血友病 B 患者を対象とした出血エピソードの予防及び治療における遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 rFIXFc の長期安全性及び有効性を評価する多施設共同非盲検試験
試験番号	9HB01EXT
叙述	<p>進行中の継続試験 9HB01EXT は、完了した第 3 相試験（998HB102）及び小児試験（9HB02PED）の継続試験である。本試験は治療歴のある血友病 B 患者を対象として出血エピソードの予防及び治療における rFIXFc の安全性及び有効性を評価する長期投与多施設共同非盲検試験である。本継続試験の主な除外基準は、高力価〔<math>\geq 5.00</math> BU/mL〕のインヒビターが発生した者である。試験中の手術施行は可能である。第 1 症例は 年 月 日に登録された。約 120 例（第 3 相試験から 100 例、小児試験から 20 例）の被験者が、本継続試験の適格者であることが予測される。</p> <p>継続試験の被験者は、定期補充療法又は急性出血の補充療法のいずれかの療法を治験担当医師と被験者で被験者の臨床プロファイルに基づき決定した。継続試験の開始用量は、先行試験の被験者の PK プロファイルに基づくものとする。試験組入れの際、あるいは試験中に、治験担当医師及び被験者（小児の場合は親又は保護者とともに）と検討し治験依頼者のメディカル 모니터の承認の上、被験者は定期補充療法から急性出血の補充療法に切り替えてもかまわないものとし、その逆も可能とする。本治験参加中に外科治療が必要になった場合、外科治療の種類に対して適切とみなされる rFIXFc の用法・用量で治療してよい。</p> <p>先行試験の治療終了時点来院を、本継続試験のスクリーニング来院としてよい。被験者は 6 ヶ月（<math>\pm 2</math> 週間）ごとに来院し、安全性及び有効性評価を受け、FIX 活性を測定しトラフ値とピーク値（上昇値）を評価する。また、治験実施施設は有害事象、重篤な有害事象、投与遵守状況、併用薬、併用療法又はその他問題を確認するために、2 ヶ月ごとに電話で被験者又は保護者に連絡する。外科治療が必須である、又は必要とみなされると治験責任医師が判断した場合、被験者はより高頻度に来院してよい。</p> <p>被験者は最長 4 年間の継続又は rFIXFc が当該参加国で市販されるまで継続することができる。本継続試験で各被験者は少なくとも rFIXFc の曝露日数が 50 日を超えると予測される。本継続試験の Visit 1（スクリーニング来院）又は先の試験の治療終了時点来院（本継続試験のスクリーニング来院の代替）の終了後、rFIXFc の曝露日数が 50 日未満の被験者の場合、規定どおりに、曝露日数 10 日～15 日と曝露日数 50 日～75 日に到達した時点で、インヒビター検査を行うこととする。</p>
被験者数	登録被験者数 87 例（ 年 月 日時点）

表 2.7.4- 31 進行中の継続試験 9HB01EXTの概要（第 5.3.5.2.5 項）（続き）

<p>予備的安全性 データ</p>	<p>■■■年■■月■■日カットオフのデータを以下に述べる。</p> <p><b>被験者の内訳</b></p> <p>■■月■■日カットオフ時点で、第3相試験から87例の被験者が本継続試験へ登録され、全87例がrFIXFcを1回以上投与されており、そのうち41例が投与後6ヵ月の安全性評価を完了している。試験を完了した被験者はいなかった。1例（■■■■）が同意を撤回し脱落したが、試験中、本被験者に有害事象は認められなかった。小児試験からの登録例は今回のカットオフ時点では、みられなかった。</p> <p><b>被験者背景</b></p> <p>本試験に登録された87例のうち、12歳～17歳が6例（6.9%）含まれる。年齢の中央値は29歳（範囲：13歳～63歳）であった。多くの被験者は白人（54.0%）であり、アジア人は24.1%、黒人は10.3%、その他が11.5%であった。</p> <p><b>試験薬の曝露</b></p> <p>第3相試験から87例が本継続試験に登録された。全87例（100%）の被験者が13週間以上rFIXFcを投与されており、うち33例（37.9%）は26週以上、12例（13.8%）は39週以上、1例（1.1%）は52週以上の投与がなされていた（■■■年■■月■■日現在）。rFIXFcの投与期間（平均値±標準偏差）は28.26±7.703週（範囲：14.0週～53.3週）であった。</p> <p>個々の投与回数情報が不十分であったため、曝露日数の算定から被験者1例が除外された。被験者86例における曝露日数（平均値±標準偏差）は25.6±16.14日（範囲：1日～106日）であり、曝露日数50日～100日が6例（7.0%）、曝露日数100日を超えた被験者は1例（1.1%）であった。</p> <p>被験者86例に基づいて算出された第3相試験及び本継続試験期間のrFIXFc累積曝露日数（平均値±標準偏差）は、70.6±29.35日（範囲：13日～193日）であり、曝露日数50日～100日が53例（61.6%）、曝露日数が100日を超えた被験者は11例（12.8%）であった。</p> <p><b>有害事象</b></p> <p>■■■年■■月■■日時点で、重篤な有害事象が7例に10件認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも試験担当医師により、試験薬との因果関係はなしと判定された。死亡例及び中止に至った有害事象は見られていない。また特に注目すべき有害事象もなく、インヒビターの検出もなく、グレード2以上のアレルギー反応や血栓性の事象も報告されていない。</p> <p>■■■年■■月■■日時点で、30例に60件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も試験担当医師により試験薬との因果関係はなしと判定された。複数例に見られた有害事象は、疼痛、頭痛〔各3例（3.4%）〕及びインフルエンザ、鼻咽頭炎、血尿〔各2例（2.3%）〕であった。周術期の管理期間に1例に2件の有害事象（硬膜下出血、痙攣）が報告された。</p> <p>12歳～17歳の6例のうち、1例（■■■■）に第3相試験及び進行中の継続試験で重篤ではない体重増加が認められた。本事象は試験担当医師により、重症度は中等度、rFIXFcとの因果関係はなしと判定され、処置なく回復した。また、本事象のために試験薬の投与調整はしなかった。</p>
-----------------------	--

表 2.7.4- 31 進行中の継続試験 9HB01EXTの概要（第 5.3.5.2.5 項）（続き）

<p>予備的安全性 データ（続き）</p>	<p>多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度と判定された有害事象は 4 例（4.6%）に 5 件であった〔胃腸出血、疼痛、痛風、頭痛、幻痛（右膝上部切断術既往の被験者）〕。これら 5 件の有害事象は治験担当医師により rFIXFc との因果関係はなしと判定された。これらの事象のために治験薬の投与調整はなく、カットオフ時点でこれら 5 件の有害事象は回復していた。これらの事象においてパターンは見られなかった。これら 5 件の有害事象の重症度は重度と判定されており、うち 1 件（胃腸出血）は SAE として報告された。</p> <p>さらに 3 件の重度の有害事象が報告されているが、これらは、前試験から本試験開始時に継続している事象か周術期に報告された事象である。被験者 ■■■■ の悪性肝新生物は第 3 相試験中に診断され、被験者 ■■■■ の硬膜下出血及び痙攣は周術期に報告された。これら 3 件の有害事象は治験担当医師により rFIXFc との因果関係はなしと判定され、これらの事象のために治験薬の投与調整も実施していない。硬膜下出血と悪性肝新生物は重篤な有害事象として報告された。</p> <p>■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日時点で、7 例に 10 件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象は、定期補充療法及び急性出血の補充療法で報告された 8 事象（血腫、疼痛、細菌性敗血症（1 例に 2 件）、てんかん、尿管結石、蜂巣炎、胃腸出血）と、周術期の管理期間に報告された 1 事象（外傷後の硬膜下出血）及び第 3 相試験から継続している 1 事象（悪性肝新生物）であった。これら 10 件の重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。</p> <p>日本人被験者について、第 3 相試験から日本人被験者 5 例が本継続試験に登録された。そのうち 2 例に 2 件（尿管結石、蜂巣炎、各 1 例各 1 件）の有害事象が見られた。いずれの事象も重症度は中等度で、rFIXFc との因果関係はなしと判定された。</p> <p><b>結論</b></p> <p>本試験中に報告された有害事象のパターン（種類、重症度）は本試験の対象患者の典型的なものであり、安全性に関する特有の問題は認められなかった。周術期間中に rFIXFc に関連する新たな安全性の懸念は見られなかった。</p> <p>12 歳～17 歳の被験者が 6 例（6.9%）登録された。これらの年齢層特有の安全性の問題はカットオフ時には見られなかった。</p>
---------------------------	--

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1 : 週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群											
[3], A, 59]	03AUG / 06SEP 同年*	71/105/ 56/90	感染症および寄生虫症/ 急性気管支炎/ 気管支炎	1	1	0	1	1	N	N	1
	24OCT 同年* / 06NOV 同年*	153/166/ 138/151	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	N	N	1
	01DEC 同年* / 04DEC 同年*	191/194/ 176/179	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	N	N	1
	14DEC 同年* / 26DEC 同年*	204/216/ 189/201	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	15DEC 同年* / 26DEC 同年*	205/216/ 190/201	胃腸障害/ 痔核/ 痔核	2	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	10JAN 翌年* / 28JAN 翌年*	231/249/ 216/234	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	05FEB 翌年* / 13FEB 翌年*	257/265/ 242/250	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	24FEB 翌年* / 13MAR 翌年*	276/294/ 261/279	感染症および寄生虫症/ 急性鼻炎/ 鼻炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1

\*:新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1：週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群（続き）											
[3], A, 59] (続き)	24FEB翌年*/ 13MAR翌年*	276/294/ 261/279	感染症および寄生虫症/ 副鼻腔炎/ 副鼻腔炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	26MAR翌年*/ 05APR翌年*	307/317/ 292/302	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷（両膝、右肘、右大腿部）/ 挫傷	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	03APR翌年*/ 10APR翌年*	315/322/ 300/307	感染症および寄生虫症/ 扁桃炎/ 扁桃炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	18APR翌年*/ 04MAY翌年*	330/346/ 315/331	傷害、中毒および処置合併症/ 挫傷（右下肢）/ 挫傷	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	27APR翌年*/ 10MAY翌年*	339/352/ 324/337	神経系障害/ 坐骨神経痛/ 坐骨神経痛	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	20JUN翌年*/ -	393/-/ 378/-	胃腸障害/ 胃痛 上腹部痛	2	1	0	1	1	非重 篤	無	3
	23JUN翌年*/ -	396/-/ 381/-	神経系障害/ 坐骨神経痛/ 坐骨神経痛	2	1	0	1	1	非重 篤	無	3

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1：週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群（続き）											
[3], A, 45]	30MAR -	31/-/ 23/-	血管障害/ 高血圧/ 高血圧	1	0	0	1	1	非重 篤	無	3
	26APR同年*/ 03MAY同年*	58/65/ 50/57	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	26JUN同年*/ 05JUL同年*	119/128/ 111/120	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	3	0	1	1	非重 篤	無	1
	27JUN同年*/ 28JUN同年*	120/121/ 112/113	神経系障害/ 頭痛/ 頭痛	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	30JUN同年*/ 05JUL同年*	123/128/ 115/120	感染症および寄生虫症/ 気管支炎/ 気管支炎	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	10JUL同年*/ 10JUL同年*	133/133/ 125/125	胃腸障害/ 胃腸不快感/ 腹部不快感	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	16AUG同年*/ 02SEP同年*	170/187/ 162/179	筋骨格系および結合組織障害/ 抗 HIV 薬による横紋筋融解症/ 横紋筋融解症	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1：週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群（続き）											
[3], A, 45] (続き)	21AUG同年*/ 22AUG同年*	175/176/ 167/168	腎および尿路障害/ 両側腎結石症の悪化/ 腎結石症	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	23AUG同年*/ 02SEP同年*	177/187/ 169/179	臨床検査/ ALT 増加/ アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	23AUG同年*/ 02SEP同年*	177/187/ 169/179	臨床検査/ AST 増加/ アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	01SEP同年*/ 28SEP同年*	186/213/ 178/205	筋骨格系および結合組織障害/ 左膝関節浮腫/ 関節腫脹	2	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	09NOV同年*/ 23DEC同年*	255/299/ 247/291	皮膚および皮下組織障害/ 貨幣状湿疹/ 貨幣状湿疹	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	28NOV同年*/ 12DEC同年*	274/288/ 266/280	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	06DEC同年*/ 12DEC同年*	282/288/ 274/280	感染症および寄生虫症/ 気管支炎/ 気管支炎	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1

\*：新薬承認情報提供時に置き換え



2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1：週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群（続き）											
[3], A, 45] (続き)	14DEC同年*/ 23DEC同年*	290/299/ 282/291	皮膚および皮下組織障害/ 自家感作性皮膚炎/ 皮膚炎	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	18FEB翌年*/ -	356/-/ 348/-	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	0	0	1	1	非重 篤	無	3
[6], A, 51]	07JUL / 08JUL同年*	NA/ 95/96	胃腸障害/ 下痢/ 下痢	2	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	14JUL同年*/ -	NA/ 102/-	胃腸障害/ 胃部不快感/ 腹部不快感	1	1	0	1	1	非重 篤	無	3
	25AUG同年*/ 31AUG同年*	NA/ 144/150	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	2	1	0	1	1	非重 篤	無	1
	01NOV同年*/ 01DEC同年*	NA/ 212/242	胃腸障害/ 下痢/ 下痢	2	1	0	1	1	非重 篤	無	1

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 1：週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法群（続き）											
[5], A, 60]	24MAY / 24MAY	NA/ 82/82	感染症および寄生虫症/ 右前腕蜂巣炎/ 蜂巣炎	1	0	0	1	2	非重 篤	無	2
	25MAY同年* / 31MAY同年*	NA/ 83/89	感染症および寄生虫症/ 右前腕蜂巣炎/ 蜂巣炎	1	1	0	1	2	重篤	無	1
	29MAY同年* / 31MAY同年*	NA/ 87/89	胃腸障害/ 痔核/ 痔核	2	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	22JUN同年* / 22JUN同年*	NA/ 111/111	神経系障害/ 血管迷走神経性反応/ 失神寸前の状態	1	1	0	1	2	非重 篤	無	1
	25NOV同年* / 12DEC同年*	NA/ 267/284	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	1

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4 臨床的安全性  
オルプロリクス® 静注用

表 2.7.4- 32 日本人被験者の有害事象一覧（続き）

被験者番号 [A/R/W]	発現日/ 消失日	各治験薬投与日 からの日数 (a)	器官別大分類/ 医師記載用語/ 基本語 (b)	頻度 (c)	処置 (d)	治験 薬投 与 (e)	因果 関係 (f)	重症 度 (g)	重篤 度	中止 の有 無	転帰 (h)
Arm 2：個別投与間隔の定期補充療法群											
■ [5, A, 50]	23SEP■/ 28DEC同年*	NA/ 131/227	耳および迷路障害/ 回転性めまい/ 回転性めまい	2	0	0	1	1	非重 篤	無	1
■ [3, A, 76]	11MAR■/ -	NA/ 15/-	筋骨格系および結合組織障害/ 血友病性関節症による疼痛/ 血友病性関節症	1	1	0	1	1	非重 篤	無	3
	18AUG同年*/ 15MAR翌年*	NA/ 175/385	肝胆道系障害/ 肝機能障害/ 肝機能異常	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	08OCT同年*/ 17OCT同年*	NA/ 226/235	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	05MAR翌年*/ 09MAR翌年*	NA/ 375/379	感染症および寄生虫症/ 感冒/ 鼻咽頭炎	1	0	0	1	1	非重 篤	無	1
	14APR翌年*/ -	NA/ 415/-	肝胆道系障害/ 胆管結石/ 胆管結石	1	0	0	1	1	非重 篤	無	3
	13JUN翌年*/ -	NA/ 475/-	胃腸障害/ 胃炎/ 胃炎	1	1	0	1	1	非重 篤	無	3

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.4 臨床的安全性

### オルプロリクス® 静注用

被験者欄の[A/R/W]は、A：年齢（歳）、R：人種、W：体重（kg）を示した。また、人種の A はアジア人を意味する。

- (a) 上段はノナコグアルファの PK 評価日を起点日とした発現日／消失日を示した。なお、ノナコグアルファが投与されていない場合は「NA」と記した。  
下段は rFIXFc の初回投与日を起点日とした発現日／消失日を示した。発現日が負の値の場合は、有害事象が TEAE でないことを意味している。
- (b) 有害事象名には MedDRA ver. 15.0 を用いた。なお、ノナコグアルファ PK 評価期間に発現した有害事象には「\*」を、術後及びリハビリテーション期間中に発現した有害事象には、有害事象名に「#」を付した。
- (c) 頻度：1 = 継続的、2 = 間欠的
- (d) 処置：0 = なし、1 = 併用薬投与、2 = 薬剤以外による処置、3 = 併用薬投与及び薬剤以外による処置
- (e) 治験薬投与：0 = 継続して投与、1 = 中止、2 = 一時中断
- (f) rFIXFc 投与との因果関係：1 = 関連なし、2 = おそらく関連なし、3 = 関連の可能性あり、4 = 関連あり
- (g) 重症度：1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 重度
- (h) 転帰：1 = 回復、2 = 回復したが後遺症あり、3 = 継続中、4 = 致命的

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Table 18]

## 参考文献

- 1 ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method] package insert. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation; July 2007.
- 2 BeneFIX® [Coagulation Factor IX (Recombinant)] prescribing information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; Nov 2011.
- 3 Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1895-902.
- 4 van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12(2):147-53.
- 5 van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost.* 2012b;108(4):750-5.
- 6 Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B, et al. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia.* 2003;9(6):703-10.
- 7 World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. (Offset publication no. 48). Available from: [http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO\\_OFFSET\\_48.pdf](http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf).
- 8 Adamowicz-Salach A, Pawelec K, Loch T, et al. Incidence and treatment of hepatitis C virus infection in children with haemophilia in Poland. *Haemophilia.* 1999;5(6):436-40.
- 9 van de Putte D, Fischer K, Makris M, et al. History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia. *European Journal of Haematology.* 2012a;89(4):336-9.
- 10 Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia.* 2009;15(5):1027-31.
- 11 Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, et al. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2010;16(1):e190-201.
- 12 DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol.* 2007;138(3):305-15.
- 13 High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. *Adv Exp Med Biol.* 1995;386:79-86.
- 14 Buyue Y, Chhabra ES, Wang L. The Effect of Factor IXa on Thrombin Generation Activity Determination: rFIXFc Vs. BeneFIX (R). *Blood.* 2011;118(21):984-.
- 15 Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, et al. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood.* 2010;115(10):2057-64. Epub 10 Jan 7.
- 16 European Medicines Agency. P/123/2011: EMA decision of 7 June 2011 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral for recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG1 (rFIXFc) (EMA-000914-PIP01-10) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500108743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500108743.pdf). Published 2011. Accessed June, 2011.