イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

2.5　臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症 6
2.5.1.2　臨床的／病態生理学的病態及び根拠 7
2.5.1.2.1　疾患に関する説明及び疫学的特徴 7
2.5.1.2.2　適応症に対する治療の根拠 8
2.5.1.3　臨床開発プログラムの概要 9
2.5.1.4　申請時期 13
2.5.1.5　規制当局との協議 13
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準 13
2.5.1.7　外国の臨床データの使用 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1　製剤及び製造工程に関する概括評価 13
2.5.2.2　生物学的分析法 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　薬物動態 16
2.5.3.1.1　成人患者（18～65 歳以下）における薬物動態プロファイル 16
2.5.3.1.2　小児患者（0～12 歳未満）及び青年患者（12～18 歳未満）における薬物動態プロファイル 17
2.5.3.2　母集団薬物動態 18
2.5.3.2.1　母集団 PK 解析（全体） 18
2.5.3.2.2　母集団 PK 解析（日本人） 19
2.5.3.3　吸収、分布、代謝及び排泄 20
2.5.3.3.1　本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響 21
2.5.3.4　薬物動態の結論 21
2.5.4　臨床的有効性の概括評価 21
2.5.4.1　人口統計学的特性及びベースライン時の試験対象集団の疾患特性 21
2.5.4.2　臨床試験の結果 24
2.5.4.2.1　定期補充療法に対する有効性 24
2.5.4.2.2　出血エピソードの管理と抑制に対する有効性 28
2.5.4.2.3　周術期における出血エピソードの管理と抑制に対する有効性 30
2.5.5　臨床的安全性の概括評価 32
2.5.5.1　曝露状況 32
2.5.5.2　有害事象 33
2.5.5.2.1　有害事象の概括評価 33

2.5.5.2.2　特に注目すべき有害事象.....35
2.5.5.2.2.1　免疫原性事象（インヒビター産生を含む）.....35
2.5.5.2.2.2　過敏症反応.....35
2.5.5.2.2.3　血栓形成事象.....35
2.5.5.2.2.4　局所忍容性.....36
2.5.5.2.3　投与中止に至った有害事象.....36
2.5.5.2.4　重篤な有害事象.....36
2.5.5.2.5　外科手術を受けた被験者における有害事象.....36
2.5.5.3　臨床検査値の結果及び安全性に関連するその他の所見.....37
2.5.5.4　市販後の使用経験.....37
2.5.5.5　特別な患者集団.....37
2.5.5.6　安全性に関する結論.....37
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....38
2.5.6.1　ベネフィット.....38
2.5.6.2　リスク.....40
2.5.6.3　結論.....41
2.5.7　参考文献.....41

表目次

表 2.5-1　血友病 B の重症度及び出血症状 8
表 2.5-2　本剤の臨床開発プログラムを構成する試験の概要 12
表 2.5-3　本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 単回投与時における FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（18～65 歳以下の成人被験者）（ノンコンパートメント解析；日本人及び全 PK 解析集団） 16
表 2.5-4　小児及び青年被験者での本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 単回投与時における FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（PK 解析集団） 17
表 2.5-5　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg 反復投与後の外因性 FIX 活性トラフ予測値の要約 19
表 2.5-6　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日に 1 回投与した後の PK パラメーターの シミュレーション及びバラツキの結果（日本人 vs 非日本人被験者） 20
表 2.5-7　個別の臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団の被験者の人口統計学的特性 23
表 2.5-8　3001 試験：本剤の定期補充療法及びオンデマンド療法中の年間出血回数（ABR）（日本人有効性解析集団及び全有効性解析集団） 26
表 2.5-9　3002 試験：定期補充療法期間中の年間出血回数（ABR）（有効性解析集団） 27
表 2.5-10　2004 及び 3001 試験：出血エピソードの管理と抑制に対する本剤の 有効性評価（有効性解析集団） 29
表 2.5-11　周術期における本剤の止血効果 30
表 2.5-12　3001 試験：日本人被験者での基本語別の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）（日本人安全性解析集団） 34
表 2.5-13　器官別大分類別及び基本語別の副作用（全安全性解析集団） 35

図目次

図 2.5-1　rIX-FP の構造及び構成要素 14
図 2.5-2　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日に 1 回投与した後の定常状態での FIX 活性の PK の推移（日本人 vs 非日本人被験者） 20

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	自然出血の年間出血回数
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
ED	Exposure day	投与日
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FIX	Factor IX	第 IX 因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IR	Incremental recovery recorded 30 minutes after injection	投与から 30 分後に記録された生体内回収率
IV	Intravenous	静脈内
pdFIX	Plasma-derived factor IX	血漿由来第 IX 因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
rFIX	Recombinant Factor IX	遺伝子組換え第 IX 因子
rIX-FP	Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half-life	血中半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連合

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

血友病 B［第 IX 因子（factor IX：FIX）欠乏症］は、X 染色体連鎖劣性遺伝性の出血性疾患であり、FIX タンパク質の欠損又は機能低下により生じる希少疾患である。血友病 B は、関節、筋肉、又は体内の組織器官において前触れや原因のない自然出血や、偶発的外傷及び手術時の出血を主な臨床症状とする。そのため、血友病 B に対する治療の主要目的は、出血を予防することである。FIX 補充療法は、FIX レベルを上昇させることにより血液凝固因子の欠乏を一時的に補正し、その結果、出血が減少する（World Federation of Hemophilia [WFH] Guidelines, 2012）。

現在の補充療法には、血漿由来の血液凝固第 IX 因子（plasma-derived coagulation factor IX：pdFIX）製剤及び遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（recombinant coagulation factor IX：rFIX）製剤が使われている。pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、定期補充療法、及び周術期を含む出血エピソードに対する急性期の治療のいずれの場合も適応となる。pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、概して安全かつ有効であるが、血中半減期が比較的短いため（Ewenstein et al., 2002; Alamelu et al., 2014）、出血エピソードの予防及び管理のためには、頻回に投与する必要がある。安全性が高く、良好な薬物動態（pharmacokinetic：PK）プロファイルを有し、投与間隔を長くしても効果が持続する FIX 補充製剤を投与することができれば、患者の治療の負担が減り、コンプライアンスが向上し、生活の質（quality of life：QoL）が改善する可能性がある。

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein：rIX-FP、本剤）の臨床プログラムの目的は、改善された PK プロファイル、及び良好な安全性と高い有効性を有する FIX 補充製剤を開発し、より長い投与間隔での定期補充療法、及び周術期の出血及び出血エピソードに対する有効な急性期治療を実現することであった。

2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症

rIX-FP（アルブトレペノナコグアルファ、CSL654、以下、本剤とする）は、血友病 B 患者に欠乏している止血に必要な血液凝固第 IX 因子を効果的に補充する、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質である。アルブミンは血漿タンパク質で、血中半減期が約 20 日間と長く、免疫防御にも免疫応答にも関与しない天然の不活性担体である。本剤は FIX が活性化されるまで循環血液中では未変化で、FIX が凝固に必要になった時点でアルブミンが切り離され活性化した FIX が遊離する。このため本剤は、pdFIX 製剤及び半減期の短い rFIX 製剤と比較して血中半減期が長く、全身曝露量が増加することから、定期補充投与における投与と投与の間の効果が、より長く持続するという利点を有する。

本剤の効能・効果（案）：

第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

2.5.1.2　臨床的／病態生理学的病態及び根拠

2.5.1.2.1　疾患に関する説明及び疫学的特徴

血友病 B はクリスマス病とも呼ばれ、FIX の欠乏により生じる X 染色体連鎖劣性遺伝性の希少な出血性疾患である。FIX の欠乏は、該当する血液凝固因子の遺伝子変異により引き起こされる（WFH Guidelines, 2012）。血友病 B の症状は、関節、筋肉、又は体内の組織器官での自然出血、及び偶発性外傷や手術時に付随する出血である。関節内の反復性出血により、慢性的な関節障害、疼痛及び機能喪失に至る場合がある（Bolton-Maggs and Pasi, 2003）。血友病 B は X 染色体連鎖劣性疾患であることから、女性（3%）よりも男性（92%）に多く認められる（注：5%は性別不明；WFH Global Survey, 2013）。罹病は生涯にわたり（全年齢層で発症）、全人種に認められる。本邦では、平成 26 年度の血液凝固異常症全国調査（瀧ら, 2014）において、1034 名（男性患者 1020 名、女性患者 14 名）の血友病 B 患者が確認されている。なお、この調査においては、後天性血液凝固第 IX 因子欠乏症の集計はされていないが、第 VIII 因子欠乏症に関しては、後天性欠乏症の報告は増加傾向にある（計 155 名、2013 年から 14 名増加）。

適切な医学的管理を行うには、血友病の正確な診断が極めて重要である。血友病は、低年齢の小児期における内出血傾向、自然出血（特に関節、筋肉、軟部組織の出血）及び外傷又は手術後の出血過多の既往により診断されることが多い。しかし、確定診断には、患者血液中の凝固因子を測定することにより、FIX の欠乏を示す必要がある（WFH Guidelines, 2012）。

血友病 B は、通常、重症（FIX 活性が基準値の 1%未満）、中等症（FIX 活性 1～5%）、軽症（FIX 活性 5～40%）に分類される（表 2.5-1; WFH Guidelines, 2012）。米国の調査結果では、血友病 B 患者の約 37%は、最も重度の出血症状を伴う重症血友病であることが明らかになった（Katz, 1996）。このような患者では、外傷性及び手術後の出血の他に、頻回の自然出血が認められる。出血エピソードの中には生命を脅かすものがあり、緊急の治療を要する場合がある（WFH Guidelines, 2012）。中等症の患者は、血友病 B 患者全体の 33%を占める。これらの患者では、外傷後に軽度の出血を認めるが、自然出血はほとんどない。軽症の患者は、血友病 B 患者全体の 30%で、出血が認められるのは重大な外傷や手術後に限られる（Katz, 1996）。

表 2.5-1　血友病 B の重症度及び出血症状

重症度	第 IX 因子活性	出血症状
重症	< 1 IU/dL 又は基準値の 1%未満	特定の止血措置が行われていないと、関節及び筋肉の自然出血がほぼ確実に認められる
中等症	1～5 IU/dL 又は基準値の 1～5%	自然出血が時おり認められ、軽度の外傷及び手術の際、出血時間が長い
軽症	5～40 IU/dL 又は基準値の 5～40%	自然出血がまれに認められる 重大な外傷又は手術により、重度の出血が認められる

引用：World Federation of Hemophilia Guidelines, 2012; White et al., 2001

本邦では、平成 26 年度血液凝固異常症全国調査において、516 例の血友病 B 患者のうち、重症 268 名（51.9%）、中等症 124 名（24.0%）及び軽症 91 名（17.6%）と報告された。また、64 例の血友病 B 患者を対象とした別の調査でも、重症 56%（36/64）、中等症 26%（16/64）及び軽症 6%（4/64）と報告されている（瀧ら, 2012）。なお、後者の調査では、補充療法を受けていない患者の年間出血回数［平均±標準偏差（standard deviation：SD）］が、重症 30.0±17.2 回、中等症 20.3±16.9 回及び軽症 6.6±7.5 回と報告された。

2.5.1.2.2　適応症に対する治療の根拠

血友病 B に対する治療の主要目的は、出血を予防することである（WFH Guidelines, 2012）。FIX 補充療法を行うことで、FIX レベルが上昇して血液凝固因子の欠乏が一時的に補正され、その結果出血を予防することができる。定期補充療法を行い FIX 活性の「トラフ値」を 1～5%以上に維持することにより、血友病 B 患者の重症度を重症から中等症に、更には軽症にも変えられる可能性がある（White et al., 2001）。つまり、血友病 B の重症度を下げ、後遺症や合併症を予防するために、FIX 活性の「トラフ値」を 1～5%以上に維持することが、FIX 製剤による補充療法の主要目標の 1 つになる。

現在、FIX 製剤として pdFIX 製剤及び rFIX 製剤が承認されており、これらは出血エピソードに対するオンデマンド療法、若しくは患者ごとに設定された投与間隔での定期補充療法に使用される。定期補充療法を実施することにより、自然出血及び外傷性の出血エピソードを含め、出血エピソード数は減少する（WFH Guidelines, 2012）。しかし、pdFIX 製剤、rFIX 製剤の血中半減期は、いずれも約 18 時間であることから、出血エピソードを大幅に減らすためには週 2～3 回の定期補充療法が必要となる。このような頻回の注射が負担となる患者は少なくない。特に低年齢の小児患者では、頻回の定期補充療法には静脈アクセス用機器の挿入が必要な場合があるが、感染に対する措置や、血栓塞栓イベントを最小限に抑えるための適切な管理が必要となる（WFH Guidelines, 2012）。これらの器具に伴うリスク及び感染や血栓症の罹患率が原因で、小児血友病 B 患者に対して適切な治療を提供できない場合がある（Santagostino and Mancuso, 2010）。定期補充療法に使用する FIX 補充製剤の PK プロファイルが改善され、投与間隔を延長できれば、小児患者で静脈アクセス用機器の挿入の必要がなくなる可能性がある。

本邦においても、小児患者に対する推奨治療は、オンデマンド療法から定期補充療法に切り替わりつつある。2～20 歳の患者の約 60～70%が定期補充療法を受けているとされている（嶋, 2013）。

既承認の rFIX 製剤、オルプロリクス®［(rFIX-Fc) バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社］による定期補充療法は、7 日間に 1 回（50 IU/kg）又は 10 日間に 1 回（100 IU/kg）の投与により FIX 活性のトラフ値 1%以上を維持できるが（Alprolix Prescribing Information, 2014; Powell et al., 2013）、投与間隔を更に延長させつつ FIX 活性のトラフ値を 5%まで引き上げることが、現在でも血友病 B の医学的管理における課題である。オルプロリクス® 50 IU/kg の PK プロファイルは、FIX 活性が 1 IU/dL まで低下する平均時間［95%信頼区間（confidence interval：CI）］は 11.2（10.2, 12.4）日であるが、FIX 活性が 3 IU/dL に低下する平均時間（95% CI）は 5.8（5.1, 6.6）日である（Powell et al., 2013）。

この臨床における課題にこたえ、CSL ベーリング社は、静脈内（intravenous：IV）投与の頻度を 7～14 日間に 1 回まで減らすことを目的として、本剤を開発した。PK プロファイルが改善された FIX 補充製剤を使用できれば、投与回数が減り（必要な場合は FIX 活性トラフ値を高めて）、定期補充療法により出血のない期間が延長し、周術期ではより高い止血効果が期待できる（Santagostino et al., 2012）。さらに、低年齢の小児では、出血の一次予防のために静脈アクセス用機器の留置が必要なくなる可能性がある。これらの利点は、患者のコンプライアンスを改善すると同時に、患者及び治療を行う医師による疾患管理を助け、その結果、患者とその家族の QoL が向上すると考えられる。

2.5.1.3　臨床開発プログラムの概要

本剤の臨床開発プログラムは、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）ヒト用医薬品委員会の Guideline on Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products（EMA, 2011）に従って計画され、米国の食品医薬品局及び日本の医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）のガイダンスも受けて策定した。

本剤の臨床開発プログラムは、成人及び小児の血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象として、本剤の PK プロファイル、安全性及び有効性を検討するよう計画した。プログラムには、以下に示す非盲検、プロスペクティブの 5 試験が含まれる（表 2.5-2）。全試験が評価資料であり、規制当局の審査対象となる：

- 2001 試験：血友病 B を有する被験者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）の非盲検多施設共同用量漸増安全性・薬物動態試験（完了）
- 2004 試験：血友病 B を有する被験者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）の第 I／II 相非盲検多施設共同安全性・有効性試験（完了）。

- 3001 試験：血友病 B 患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 II／III 相試験（完了）。
- 3002 試験：治療歴のある血友病 B 小児患者を対象とした、遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 III 相試験（完了）
- 3003 試験：血友病 B 患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の安全性及び有効性を検討する第 IIIb 相多施設共同非盲検試験（実施中。本申請時に提出した 3003 試験要約 CSR でのデータカットオフは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。その後の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に再度データカットオフが実施されており、3003 試験安全性報告が作成された。本資料において、この安全性報告により更新された箇所の文末に（＊）を付し、申請時の記載と区別した。）

2004、3001、3002 及び 3003 試験のデザインには、外科的 substudy を含めた。

臨床試験に登録された全被験者が、FIX 補充製剤（rFIX 又は pdFIX）による治療歴を有していること、FIX インヒビター発現の既往がないこと、免疫応答性［ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）陽性被験者の場合 CD4 は 200/ μL 超］が確認された。また、試験参加前に被験者が投与を受けていた前治療の FIX 製剤の投与日数（exposure day：ED）が、150 ED 超（3002 試験の 6 歳未満の被験者は 50 ED 超）でなければならなかった。

被験者の年齢は、2004 及び 3001 試験では 12～61 歳、3002 試験では 1～10 歳であった。一般的定義では「小児患者」は 18 歳未満の患者であるが、血友病患者集団においては、小児患者は通常 12 歳未満とされる。血友病患者の大部分は、治療を若年齢で開始する。そのため、小児患者対象の 3002 試験には 12 歳未満の患者を登録した。3001 試験には青年及び成人の患者（12 歳以上）を登録した。

実施中の継続試験（3003 試験）では、12 歳から 70 歳までの患者を登録可能とした。本試験のデータカットオフは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した（＊）。

完了した試験である 2001、2004、3001 及び 3002 試験に参加した被験者は 107 例（全安全性解析集団）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、継続試験である 3003 試験にのみ参加した被験者は 10 例（本剤のリードイン試験に不参加、3003 試験の第 3 群に 7 例、第 4 群に 3 例）であった（＊）。全安全性解析集団（n＝107）における本剤による治療期間の平均（SD）は 483.4（291.9）日であった（＊）。1 例あたりの平均投与日数（SD）は 60.5（38.6）ED であった［75／107 例（70.1%）が 50 ED 以上、16 例（15.0%）が 100 ED 以上］。全安全性解析集団の本剤の累積投与日数は 6471 ED であった（統合した安全性　表 14.2.1 参照）。

3001 試験に、22～61 歳の日本人成人男性被験者を計 10 例登録した。このうち 9 例が継続して 3003 試験に参加した。これらの被験者から収集したデータは本文書中に別途示す。得られた結果

について、可能な限り、日本人解析集団と全世界解析集団（日本人被験者を含む）の比較を記述する。ただし、日本人解析集団の症例数が少ないことから、集団間の統計解析は実施しなかった。

各試験の詳細な説明は第 2.7.3.2 項（2004、3001、3002 及び 3003 試験）並びに第 2.7.4.1.2.1 項（2001 試験）を参照のこと。

表 2.5-2　本剤の臨床開発プログラムを構成する試験の概要

試験番号 進行状況	試験の種類	試験デザイン	主要目的	例数及び 年齢［平均（範囲）］	治療期間	実施施設の場所
2001 試験 完了	安全性及び PK	第 I 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、用量漸増	AE 及び臨床検査値の経時的変化の評価による本剤 IV 投与の安全性の評価	25 例 35（15～58）歳	2～4 箇月	オーストリア、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン
2004 試験 完了	安全性、 有効性及び PK	第 I／II 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検	AE の種類及び発現率、臨床検査値の経時的変化、インヒビター産生及び抗薬物抗体産生を指標とした本剤 IV 投与の安全性の評価	17 例 26（13～46）歳	約 4～11 箇月	ブルガリア、イスラエル
3001 試験 完了	安全性、 有効性及び PK	第 II／III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検（ピボタル）、外科的 substudy を含む	出血エピソードの予防における本剤の有効性、及び FIX に対するインヒビター産生を含む本剤の安全性の評価	63 例 33（12～61）歳 外科的 substudy： 4 例、14～43 歳	約 18 箇月 （最長 27 箇月）	オーストリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国
3002 試験 完了	安全性、 有効性及び PK	第 III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、外科的 substudy を含む（小児）	本剤単回投与時の PK、及び FIX に対するインヒビター産生を含む本剤の安全性の評価	27 例 5.9（1～10）歳 外科的 substudy： 2 例、8～9 歳	約 12 箇月	オーストラリア、オーストリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ロシア、スペイン
3003 試験 実施中 （＊）	安全性及び有効性	第 IIIb 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、外科的 substudy を含む（継続試験）	FIX に対するインヒビターの新規発現の有無を指標とした本剤の安全性の評価。これまで未治療の患者を含む	治療歴のある被験者 83 例及び治療歴のない被験者 3 例 [a] 27.5（2～63）歳	約 3 年間 （予定）	オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、マレーシア、フィリピン、南アフリカ、スペイン、米国

[a] 3003 試験には、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で 86 例（治療歴のある被験者：83 例、治療歴のない被験者：3 例）が登録しており、データカットオフの時点ですでに rIX-FP の投与を受けていた治療歴のない被験者は 1 例のみであった（＊）。

引用：2001 試験 CSR、2004 試験 CSR、3001 試験 CSR、3002 試験 CSR、3003 試験要約 CSR、3003 試験安全性報告

2.5.1.4　申請時期

本申請では、完了した試験（2001、2004、3001 及び 3002 試験）のデータ並びに実施中の試験（3003 試験）のデータを提示している。継続中の試験のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日である（＊）。3003 試験は安全性データ及び外科的 substudy のデータを本申請に含める。

2.5.1.5　規制当局との協議

本剤は、本邦での承認申請時点でいずれの国でも承認されていない。

開発期間中、20[redacted] 年[redacted] 月に、CSL ベーリング株式会社は PMDA との対面助言を実施した。その記録を第 1.13 項に含める。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準

本剤の臨床開発プログラムは、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び日本の GCP 省令及び運用ガイダンス、ヘルシンキ宣言（2008 年）並びに CSL ベーリング社の臨床研究開発に関する標準業務手順書に従って実施されている。

2.5.1.7　外国の臨床データの使用

臨床プログラム全体を通して、血友病 B 患者を全世界で登録し、国際的に認められている標準治療を行った（WFH Guidelines, 2012）。被験者背景及びベースライン時の特性は、血友病 B 患者集団として典型的なものであった。

2001 及び 2004 試験は、ピボタル第 II／III 相試験である 3001 試験、小児対象の 3002 試験、及び継続試験である 3003 試験の計画及び開始を支持するものであった。

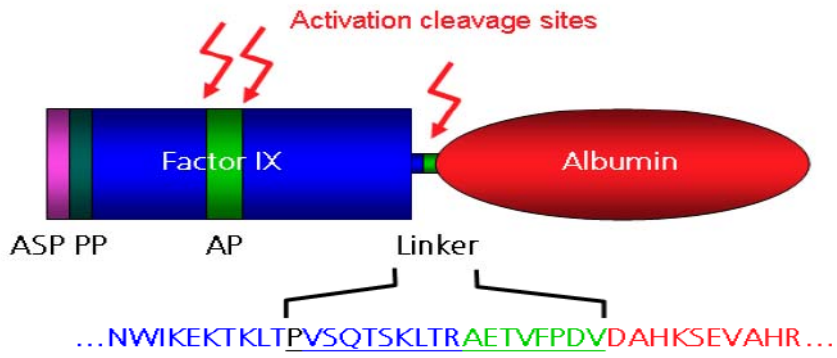
上記の各試験を実施した、及び実施している国を表 2.5-2 に示す。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤及び製造工程に関する概括評価

本剤の有効成分は、遺伝子組換え技術により得られる精製タンパク質であり、遺伝子組換えアルブミンを rFIX に遺伝子融合させることにより生成される。ヒトアルブミン cDNA をヒトの血液凝固第 IX 因子の cDNA に遺伝子融合させることにより、1 つの遺伝子組換えタンパク質として生成させることが可能となり、化学的結合を防ぎ、製品の均一性が保たれる。rFIX 部分は pdFIX を Thr-^{148} で発現させたものと同一である。rFIX とアルブミン部分の間の切断部位であるリンカーは、FIX 活性化に関与する[redacted]（[redacted]）に由来している（図 2.5-1）。

図 2.5-1　rIX-FP の構造及び構成要素



略語：AP, [redacted]；ASP, アルブミンシグナルペプチド；PP, FIX プロペプチド；rIX-FP, 遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質

本剤は血液凝固因子で、1018 のアミノ酸から成る単鎖糖ペプチドであり、分子量は約 125 kDa である。本剤は、遺伝子操作されたチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞株から、動物由来成分を含まない組成が既知である細胞培地を使用して産生する。

培地での発現後、本剤をクロマトグラフィーにより精製、[redacted]ウイルスを不活化するため、[redacted]の存在下で培養する。この段階で、製造工程中最初の中間体（バルク中間体）が得られる。十分なバルク中間体を融解、プールし、更にクロマトグラフィーにより[redacted]。潜在的なウイルを更に除去するため[redacted]にろ過を実施し、希釈後の最終バルク溶液を最終製品容器であるガラスバイアルに充填する。充填したバイアルを凍結乾燥して製剤とし、第 3.2.P.8.1 項に記載の必要な規格に従って保管する。

単回使用のガラスバイアル入り凍結乾燥製剤は、滅菌済みの静脈内注射用として 4 種類の濃度で提供する：滅菌水 2.5 mL で溶解する場合、100 IU/mL（250 IU バイアル）、200 IU/mL（500 IU バイアル）及び 400 IU/mL（1,000 IU バイアル）、滅菌水 5.0 mL で溶解する場合の 400 IU/mL（2,000 IU バイアル）。

製造工程由来不純物（[redacted]、CHO 宿主細胞由来タンパク質 [redacted]）及び目的物質由来不純物（[redacted]、[redacted]）を最小限にするため、クロマトグラフィーによる精製工程を開発した。

製造工程中、発現系での複数のウイルス試験、細胞培養工程における動物の成分を含まない培地の使用及び 3 つのウイルス除去／不活化工程（うち 2 種類はウイルス除去／不活化に特化している）の導入により、本剤のウイルス安全性が確実なものとなる。

臨床開発中、発売時の使用を見据えた製造工程を構築するため、製造施設及びスケールを変更した。製造された製剤バッチ間に同等性が確認され（第 2.3.P.2.3.4.2 項）、それ以降、ピボタル試験である 3001 試験の被験者を含め、本剤による治療を受けたすべての被験者に、実生産スケールで製造された製剤を投与した。

2.5.2.2　生物学的分析法

本剤の PK、有効性及び安全性の評価は、循環血液中の FIX 活性及び FIX 抗原、並びに CHO 宿主細胞タンパク質を含む本剤とその成分（FIX 及びヒトアルブミン）に対する抗体の測定を、バリデートされた測定法により実施した。臨床試験における FIX 活性、抗原量及び PK の結果は国際単位（International units：IU）で示し、新鮮正常ヒト血漿 1 mL 中の FIX 活性及び抗原量を基準とする（1 IU＝ 血漿 1 mL 中の FIX）。

臨床試験で得られた検体を評価した以下のすべての測定方法を CSL ベーリング社内でバリデートした：

- 血漿検体中の FIX 活性測定
- FIX 抗原量の測定
- FIX に対するインヒビターの測定
- 本剤に対する抗体の測定
- FIX に対する抗体の測定（rFIX 及び pdFIX）
- ヒトアルブミンに対する抗体の測定
- CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体の測定

試験系が、適切な線形性、濃度依存性、感度、特異度、精度、及び頑健性を示すデータを含め、各測定法で定められている現行の要件に従って全測定法のバリデーション試験を実施した。真度、マトリックスの影響、残留被験薬の影響も検討した。

製造又は生物学的分析法に関して、臨床評価の妥当性に影響を及ぼすような問題は認められていない（詳細は第 2.7.1 項参照）。

通常の臨床現場（臨床研究ではなく）で使用され、治療の決定に影響を与え得る FIX 活性の分析法は多様であるため、申請する添付文書に明記することとした。詳細は第 2.5.6.2 項及び第 2.7.1 項参照。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床開発プログラムによって、pdFIX 製剤及び rFIX 製剤と比較して、本剤の PK プロファイルが良好であることが確認された。また、本剤の PK プロファイルは反復投与後も安定しており、概して年齢による影響も受けない。2001、2004、3001 及び 3002 試験では、107 例の血友病 B 被験者（FIX 活性 2%以下）を対象として、異なる 3 用量（25、50 又は 75 IU/kg）のうち少なくとも 1 用量を用いて、本剤の PK（FIX 活性）を評価した。また、2001、3001 及び 3002 試験の被験者の部分集団を対象として、既存の FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）50 IU/kg の PK を評価した。成人及び小児患者の FIX 活性測定値を、ノンコンパートメント PK 解析により解析した。ノンコンパートメント解析に加え、母集団 PK 解析を、2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られたデータに対して行った。これらの解析により、本剤の PK の詳細を明らかにし、日本人被験者と全

解析集団における PK プロファイルの差異の有無を確認した。また、母集団 PK 解析によって、本剤 PK のバラツキの決定因子となり得るもの（人口統計学的及び臨床的共変量）が特定され、本剤の様々な投与レジメンにおける FIX 活性－時間プロファイルのシミュレーションが実施された（第 2.7.2.2.4.4 項及び第 5.3.3.5 項、母集団 PK 報告書補遺）。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　成人患者（18～65 歳以下）における薬物動態プロファイル

成人被験者（18～65 歳以下）における単回投与後の FIX 活性測定値に基づく PK パラメーターを、表 2.5-3 に示す。単回投与における本剤 50 IU/kg と被験者が本試験前に使用していた従来の FIX 製剤 50 IU/kg を比較したところ、本剤では、投与 30 分後に得られた生体内回収率（incremental recovery recorded 30 minutes after injection：IR）の平均値は 30%高く、血中半減期の平均（$t_{1/2}$）は 4.8 倍、平均クリアランス（clearance：CL）は 81%低かった。日本人被験者の PK パラメーターを全 PK 解析集団と比較したところ、日本人解析集団で報告された平均値は、すべて全 PK 解析集団で報告された値の変動範囲内であった。0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity：$AUC_{0\text{-inf}}$）、CL、$t_{1/2}$ 及び平均滞留時間（mean residence time：MRT）の平均値にわずかな差異を認めたが、これは日本人 PK 解析集団の被験者数が少ないことによると考えられる。

表 2.5-3　本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 単回投与時における FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（18～65 歳以下の成人被験者）
（ノンコンパートメント解析；日本人及び全 PK 解析集団）

パラメーター、単位	本剤 全 PK 解析集団 50 IU/kg (n = 47)	本剤 3001 試験 日本人解析集団 50 IU/kg (n = 10)	従来の FIX 製剤 全 PK 解析集団 50 IU/kg (n = 23)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	1.30　(23.8)	1.26 (36.7)	1.00　(25.7)
C_{max}, IU/dL	66.6　(26.7)	63.9 (35.3)	50.1　(25.7)
$AUC_{0\text{-inf}}$, h·IU/dL	7482　(28)	6684 (28.3)	1418　(25)
CL[b], mL/h/kg	0.731　(26.8)	0.801 (27.2)	3.75　(26.6)
Vss[b], dL/kg	1.02　(27.9)	1.02 (15.0)	1.14　(24.2)
$t_{1/2}$, h	104　(25.4)	94.6 (19.9)	21.5　(21.7)
MRT, h	143　(22.7)	133 (16.9)	31.4　(22.4)

略語：$AUC_{0\text{-inf}}$，0 時間から無限時間までの血中濃度曲線下面積；CL，クリアランス；CV，変動係数；FIX，凝固第 IX 因子；IR，回収率；MRT，平均滞留時間；PK，薬物動態；$t_{1/2}$，半減期；Vss，定常状態での推定分布容積

[a] 生体内回収率（IU/dL)/(IU/kg）とは、投与量（IU/kg）あたりの投与後 30 分に記録された最大（ピーク）FIX 活性（IU/dL）である。

[b] 定常状態のクリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

注：ベースライン補正値で示されている IR 及び C_{max} を除いて、いずれの値もベースラインで補正していない。

引用：統合 PK 表 14.2.1.1、14.2.1.2、14.2.2.1 及び 14.2.2.2；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.3.7.1.1 及び 14.3.7.2.1

2001 試験では、本剤 25、50 又は 75 IU/kg の単回投与後 Day 14 における FIX 活性平均値が、それぞれ 2.97 IU/dL、5.86 IU/dL 及び 6.65 IU/dL であった（基準値の 2.97%、5.86%及び 6.65%）。また、母集団 PK モデルに基づくシミュレーションでは、本剤 25、50 又は 75 IU/kg の単回投与後 FIX 活性が約 3%まで低下する推定時間（以後、FIX 活性 3%到達時間とする）が、それぞれ 10、15.5、19.5 日であった。

3001 試験では、約 6 箇月間の定期補充療法後、被験者の部分集団で本剤 50 IU/kg 投与後 PK 測定を再度実施した。この結果から、PK プロファイルの経時的安定（投与された期間に依存しない）性が示された（第 2.7.2.3.2 項参照）。

2.5.3.1.2　小児患者（0～12 歳未満）及び青年患者（12～18 歳未満）における薬物動態プロファイル

概して、小児被験者（0～12 歳未満）及び青年被験者（12～18 歳未満）のいずれの年齢層においても、本剤 50 IU/kg 投与後の PK プロファイルは、被験者が本試験前に使用していた従来の FIX 製剤（pdFIX 及び rFIX）と比較して良好な結果を示した。血漿 FIX 活性 PK パラメーターの要約を表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4　小児及び青年被験者での本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 単回投与時における FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（PK 解析集団）

パラメーター（単位）	本剤		前治療の FIX 製剤	
	0～12 歳未満（n = 27）	12～18 歳未満（n = 8）	0～12 歳未満（n = 17）	12～18 歳未満（n = 2）
IR[a] (IU/dL)/(IU/kg)	1.01 (22.5)	1.11 (27.7)	0.738 (26.8)	0.671 (NC)
C_{max} (IU/dL)	50.9 (21.8)	55.3 (28.1)	36.8 (27.3)	33.8 (NC)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·IU/dL)	4894 (32)	5347 (48)	888 (47)	862 (NC)
CL[b] (mL/h/kg)	1.11 (28.2)	1.08 (39.3)	6.40 (33.5)	5.84 (NC)
Vss[b] (dL/kg)	1.36 (21.8)	1.16 (14.0)	1.58 (24.7)	1.78 (NC)
$t_{1/2}$ (h)	91.5 (17.5)	87.3 (35.7)	18.6 (33.0)	20.8 (NC)
MRT (h)	126.5 (17.1)	119 (31.2)	26.3 (31.4)	30.5 (NC)

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$, 0 時間から無限時間までの血中濃度曲線下面積；CL, クリアランス；CV, 変動係数；FIX, 凝固第 IX 因子；IR, 回収率；MRT, 平均滞留時間；NC, 未算出；PK, 薬物動態；$t_{1/2}$, 半減期；Vss, 定常状態での推定分布容積

[a] 生体内回収率(IU/dL)/(IU/kg)とは、投与量（IU/kg）あたりの投与後 30 分に記録された最大（ピーク）FIX 活性（IU/dL）である。

[b] 定常状態のクリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

注：ベースライン補正値で示されている IR 及び C_{max} を除いて、いずれの値もベースラインで補正していない。

引用：統合 PK 表 14.2.1.1、14.2.1.2、14.2.2.1 及び 14.2.2.2；3002 試験 CSR 表 14.2.13.1 及び 14.2.13.2

本剤 50 IU/kg を投与した 0～12 歳未満の被験者では、従来の FIX 製剤と比較して、平均 IR が約 40%高く、平均 $t_{1/2}$ が 4.9 倍、平均 AUC が 5.5 倍、及び平均 CL が 82%低かった。

3002 試験において、0～6 歳未満と 6～12 歳未満の年齢層の間で本剤の平均 CL を検討したところ、低年齢層の平均 CL が約 12%高かった。この傾向は他の FIX 製剤と共通であるが、従来の FIX

製剤（rFIX 及び pdFIX）で認められた CL は 0～6 歳未満の方が 6～12 歳未満より約 23%高く、この CL 値の差と比較すると、3002 試験にける本剤の CL は、年齢による影響がより少ないと考えられた。詳細については、第 2.7.2.2.4.3 項を参照。

また、12～18 歳未満の青年被験者では（表 2.5-4）、成人集団で観察された本剤の PK パラメーターと類似していた（表 2.5-3）。

2.5.3.2　母集団薬物動態

母集団 PK 解析は、2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られた統合データに対して行った（母集団 PK 解析報告書、第 5.3.3.5 項参照）。1～61 歳の被験者計 104 例（2001、2004、3001 及び 3002 試験）から、2555 測定点での FIX 活性データが得られ、これらを FIX 活性データの母集団 PK 解析に使用した。

当該母集団 PK 解析の目的は、母集団全体における PK のバラツキを評価し、被験者背景及び臨床検査値の影響を検討することであった。解析では、小児被験者（0～12 歳未満）の PK データも評価し、その結果は、小児患者集団に対する治療薬として、本剤の開発を支持するものであった。また、日本人集団で個別に解析を実施し、日本人被験者と非日本人被験者（日本人被験者を除いた全解析集団）間の PK 特性の差異を評価した（母集団 PK 解析報告追補、第 5.3.3.5 項参照）。加えて、母集団 PK 解析では、ベースライン補正により生じるバイアスにも対処した。

2.5.3.2.1　母集団 PK 解析（全体）

FIX 活性は、体重及び体重で調整した用量のみを有意な共変量とした 2-コンパートメント母集団 PK モデルにより、適切に表されていた。内因性 FIX 活性の推定レベルは、重度血友病 B（FIX 活性 2%以下）患者で認められるレベルと一致していた。FIX 抗原はアロメトリック・スケーリングによる 2-コンパートメント母集団 PK モデルで適切に表されていた。当 FIX 抗原モデルにより、本剤タンパク質の PK の直線性が確認された。最終的な FIX 活性について母集団 PK モデルを用いてシミュレーションを実施したところ、本剤 50 IU/kg の単回投与後の最大 FIX 活性の中央値は、40 IU/dL 以上と予測された（12 歳以上：約 55 IU/dL、6～12 歳未満：約 45 IU/dL、0～6 歳未満：約 40 IU/dL）。また、全年齢層において、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回、及び 50 IU/kg を 10 日間に 1 回投与する各レジメンで、投与と投与の間の FIX 活性トラフ値中央値の予測値が、約 3%を超えていた（表 2.5-5）。成人／青年及び小児の高年齢層（6～12 歳未満）では、本剤 50 IU/kg を 14 日間に 1 回投与するレジメンで、投与と投与の間の FIX 活性トラフ値中央値の予測値が、約 2%を超えていた。小児の低年齢層（0～6 歳未満）では、本剤 75 IU/kg を 14 日間に 1 回投与するレジメンで、投与と投与の間の FIX 活性トラフ値中央値が、2%超に維持された。

表 2.5-5　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg 反復投与後の外因性 FIX 活性トラフ予測値の要約

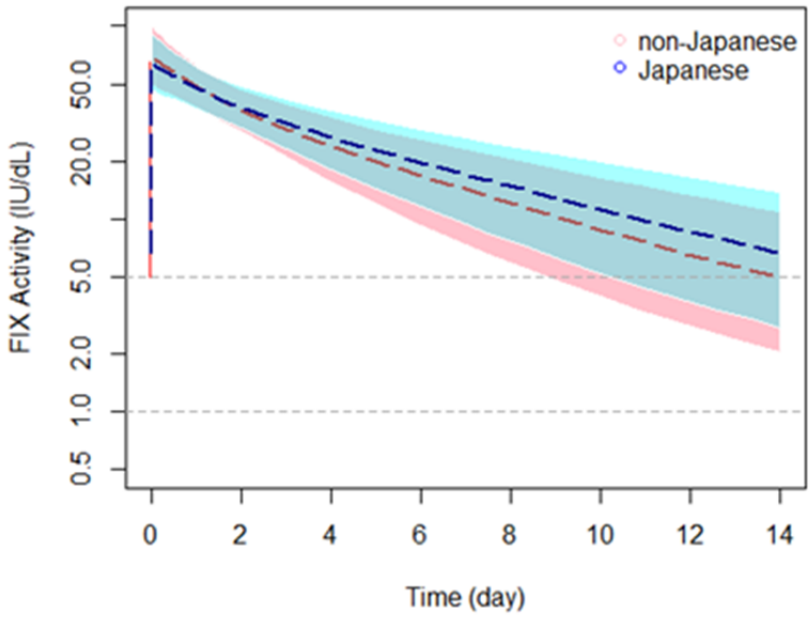
	外因性 FIX 活性トラフ値（IU/dL）				
シミュレーション	0～6 歳未満	6～12 歳未満	12～18 歳未満	12 歳以上	18 歳以上
25 IU/kg 週 1 回					
中央値	2.6	4.3	6.4	7.5	7.7
第 1 四分位値	1.7	3.0	4.6	5.4	5.5
90% PI	0.8 - 6.0	1.6 - 9.4	2.7 - 13.1	3.2 - 15.0	3.3 - 15.2
40 IU/kg 週 1 回					
中央値	4.9	7.9	11.6	13.6	13.9
第 1 四分位値	3.4	5.6	8.5	9.9	10.2
90% PI	1.7 - 10.7	3.2 - 16.5	5.1 - 22.7	6.0 - 26.0	6.2 - 26.3
50 IU/kg 10 日間 1 回					
中央値	2.9	5.1	7.9	9.4	9.6
第 1 四分位値	1.8	3.3	5.4	6.6	6.7
90% PI	0.8 - 7.4	1.6 - 12.1	2.9 - 16.7	3.6 - 19.7	3.7 - 20.0
50 IU/kg 14 日間 1 回					
中央値	1.1	2.1	3.7	4.5	4.6
第 1 四分位値	0.5	1.2	2.3	2.9	3.0
90% PI	0.2 - 3.6	0.4 - 6.2	1.0 - 9.3	1.4 - 11.1	1.4 - 11.2
75 IU/kg 14 日間 1 回					
中央値	2.1	3.9	6.6	8.0	8.2
第 1 四分位値	1.1	2.3	4.2	5.3	5.4
90% PI	0.4 - 6.3	0.9 - 10.6	1.9 - 15.8	2.6 - 18.5	2.7 - 18.8
75 IU/kg 21 日間 1 回					
中央値	0.4	1.1	2.1	2.8	2.8
第 1 四分位値	0.2	0.5	1.1	1.6	1.6
90% PI	0.04 - 2.3	0.1 - 4.5	0.4 - 6.7	0.6 - 8.4	0.6 - 8.5

略語：PI, 予測区間
引用：母集団 PK 報告書補遺、表 4-6

2.5.3.2.2　母集団 PK 解析（日本人）

全体で実施した母集団 PK 解析で用いたのと同様のデータセット及び母集団 PK モデルは、日本人及び非日本人のいずれにおいても、血友病 B 被験者の FIX 活性を適切に表していた。本剤 50 IU/kg を 14 日間に 1 回投与とした定常状態におけるシミュレーションによる PK プロファイルでは、日本人と非日本人被験者間で FIX 活性の PK プロファイルは同等かつ重なっていた（図 2.5-2）。トラフ値（concentration at trough：C_{trough}）の中央値及び 90%予測区間（prediction interval：PI）、最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）及び定常状態の AUC（AUC at steady state：AUC_{ss}）により、日本人と非日本人被験者間で、これらの PK パラメーターが類似しており、予測された PK モデルのバラツキの範囲内であることが示された（表 2.5-6）。また、人種［日本人（アジア人）vs　非日本人］について検討したところ、有意な共変量とはならず、日本人と非日本人間に臨床的に重要な差異はないことを支持するものであった。シミュレーションの結果は、全解析集団の被験者で推奨される用量及び用法が、日本人被験者でも同様に適切であることを裏付けた。

図 2.5-2　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日に 1 回投与した後の定常状態での FIX 活性の PK の推移（日本人 vs 非日本人被験者）



略語：FIX, 第 IX 因子
注：赤と青の破線はシミュレーションによる活性の中央値を表す。ピンクと青の網掛けの部分は 90%予測区間を表す。水平に引かれた破線は 1%と 5%の FIX 活性を表す。
引用：母集団 PK 追加 2 報告書、図 6

表 2.5-6　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日に 1 回投与した後の PK パラメーターのシミュレーション及びバラツキの結果（日本人 vs 非日本人被験者）

PK パラメーター	日本人 中央値（90% PI）	非日本人 中央値（90% PI）
C_{trough}, IU/dL	6.64 (2.74, 13.7)	5.00 (2.02, 10.9)
C_{max}, IU/dL	63.5 (46.2, 90.7)	68.8 (49.3, 100)
AUC_{ss}, IU·h/dL	7211 (4735, 10553)	6610 (4306, 9777)

略語：AUC_{ss}, 定常状態の AUC；C_{max}, 最高血中濃度；C_{trough}；トラフ値濃度, PI；予測区間
引用：母集団 PK 報告書補遺 2、表 5

2.5.3.3　吸収、分布、代謝及び排泄

吸収：本剤は静脈内に投与する。そのため吸収に関して提示すべき関連データはない。

分布：本剤の定常状態での分布容積は、血液量（体重の 7.7%）と比較して、約 1 dL/kg 又は体重の 10%と限定的である。

代謝：本剤は遺伝子組換えタンパク製剤であり、内在性 FIX と同じ異化経路を経て、同じアミノ酸フラグメントとなる（FIX フラグメント及びアルブミンフラグメント）。

排泄及び消失：FIX 及びアルブミンは内在性タンパク質であることから、放射性標識した本剤に関する臨床試験は実施していない。FIX フラグメントに融合したアルブミンが新生児型 Fc 受容

体に結合していることから、本剤の分解が抑制され、FIX タンパク質 $t_{1/2}$ が延長することが予測される。

2.5.3.3.1　本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響

血友病 B 患者を対象とした本剤の母集団 PK 解析により、体格指数、人種／民族、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びクレアチニンクリアランスによる臨床的に重要な影響は、認められないことが示された。中央及び末梢コンパートメントの分布容積及び CL について、体重は有意な共変量であった（低年齢の被験者において体重 kg あたりの FIX 活性の CL が高かった）。しかし、成人／青年層（12 歳以上）の体重の範囲内では、体重は CL の有意な共変量ではなかった。

成人と小児被験者の間で PK パラメーターに若干の差異が認められるものの（表 2.5-3 及び表 2.5-4 参照）、その差異は、推奨用量範囲から外れるような用量調整を必要としない程度であった。

2.5.3.4　薬物動態の結論

本剤の臨床開発プログラムにおいて、PK の特性が明確に示され、従来の FIX 製剤（pdFIX 及び rFIX）と比較して、本剤が一貫して良好な PK プロファイルを有することが確認できた（IR の改善、$t_{1/2}$ の延長、CL の低下及び AUC の増加）。また、本剤の PK プロファイルは反復投与後も安定しており（投与期間の影響を受けない）、年齢による影響は最小限にとどまった。

本剤の改善された PK プロファイル、母集団 PK モデルの予測及び第 III 相臨床試験（3001、3002 試験）で得られた有効性データは、提案されている本剤 25～40 IU/kg を週 1 回及び 50～75 IU/kg を 14 日間に 1 回投与する定期補充療法の裏付けとなる。

日本人と非日本人被験者間で、本剤の PK プロファイルに臨床的な差異は認められなかったことから、全解析集団で提案されている用量及び用法は、日本人の血友病 B 患者でも適切であると考えられる。

2.5.4　臨床的有効性の概括評価

臨床開発プログラムの結果から、定期補充療法又はオンデマンド療法、出血エピソードの予防及び治療、並びに周術期における出血管理を目的として本剤を投与することにより、止血効果が得られることが確認された。

第 II／III 相ピボタル試験である 3001 試験における用量選択の妥当性について、第 2.7.3.2.2 項「治療期間」及び 3001 試験 CSR、第 9.4.4 項で簡潔に記載した。

2.5.4.1　人口統計学的特性及びベースライン時の試験対象集団の疾患特性

本剤の試験に参加した被験者は、世界各国の血友病 B 患者集団から登録され（FIX 活性 2%以下）、世界血友病連合（World Federation of Hemophilia：WFH）ガイドライン（WFH Guidelines, 2012）に従った治療を受け、様々な病歴を有する血友病 B 患者の典型を示している。2001、2004、3001

及び 3002 試験において登録された被験者は、FIX 補充製剤の投与日数として、成人被験者では 150 ED 以上、6 歳未満の被験者では 50 ED 以上の治療歴を有する患者（previously treated patient：PTP）であった。3001 試験には、計 10 例の日本人成人男性被験者を登録し、その平均年齢は 43 歳（最小値、最大値：22 歳、61 歳）であった。このうち 9 例が継続して 3003 試験に参加した。日本では 18 歳以下の被験者の登録はなかった。3003 試験では、治療歴のない患者も対象としているが、本申請では提示可能なデータはない。安全性解析集団（本剤を投与した全被験者）について、人口統計学的特性の要約を表 2.5-7 に示す。

成人被験者において、登録時に最も多く認められた疾患は、筋骨格系および結合組織障害であり、血友病性関節症、滑膜炎及び筋骨格痛等であった。また、3001 試験のオンデマンド療法群で、1 関節以上の慢性出血性関節症と報告されていた被験者の割合が高かった。これらの疾患は、基礎疾患の状態及び登録された被験者の年齢と整合していた。成人／青年被験者（2001、2004 及び 3001 試験の被験者）で、約 30%が C 型肝炎ウイルス検査陽性、約 3%が B 型肝炎ウイルス検査陽性、約 18%がヒト免疫不全ウイルス検査陽性を報告していた。一方、小児被験者では、ウイルス感染症の基礎疾患は認められず、慢性の筋骨格系及び結合組織障害に発展している被験者もいなかった。

表 2.5-7　個別の臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団の被験者の人口統計学的特性（＊）

	2001 試験 (n = 25)	2004 試験 (n = 17)	3001 試験 (n = 63)	3002 試験 (n = 27)	全安全性解析集団 (n = 107)	3003 試験 (n = 83)（＊）
年齢（歳）						
平均（SD）	35.0 (11.7)	26.1 (10.7)	33.0 (13.9)	5.9 (2.9)	25.7 (16.4)	27.7 (17.79)
中央値（最小値、最大値）	31.0 (15, 58)	25.0 (13, 46)	30.0 (12, 61)	6.0 (1, 10)	25.0 (1, 61)	27.0 (2, 63)
年齢群、n (%)						
< 6 歳	0	0	0	12 (44.4)	12 (11.2)	7 (8.8)[a]
6～< 12 歳	0	0	0	15 (55.6)	15 (14.0)	17 (21.3)[a]
< 12 歳	0	0	0	27 (100)	27 (25.2)	24 (30.0)[a]
≥ 12～< 65 歳	25 (100)	17 (100)	63 (100)	0	80 (74.8)	56 (70.0)[a]
≥ 12～< 18 歳	1 (4)	3 (17.6)	7 (11.1)	0	9 (8.4)	NC
≥ 18～< 65 歳	24 (96.0)	14 (82.4)	56 (88.9)	0	71 (66.4)	NC
人種、n (%)						
白人	24 (96.0)	17 (100)	52 (82.5)	26 (96.3)	94 (87.9)	68 (81.9)
アジア人	0	0	10 (15.9)	0	10 (9.3)	12 (14.5)
黒人	0	0	1 (1.6)	1 (3.7)	2 (1.9)	3 (3.6)
その他	1 (4.0)	0	0	0	1 (0.9)	0
民族、n (%)						
ヒスパニック／ラテンアメリカ系	0	0	1 (1.6)	2 (7.4)	3 (2.8)	3 (3.6)
非ヒスパニック系／ラテン系	25 (100)	17 (100)	62 (98.4)	25 (92.6)	104 (97.2)	80 (96.4)
国又は地理的地域 n (%)	オーストリア [redacted] フランス [redacted] ドイツ [redacted] イスラエル [redacted] イタリア [redacted] スペイン [redacted]	ブルガリア [redacted] イスラエル [redacted]	アジア [redacted] 欧州 [redacted] 中東 [redacted] 北米 [redacted]	オーストラリア [redacted] オーストリア [redacted]4) カナダ [redacted] チェコ [redacted] フランス [redacted] ドイツ [redacted] イスラエル [redacted] イタリア [redacted] ロシア [redacted] スペイン [redacted]	未集計	アフリカ [redacted] アジア [redacted] 欧州 [redacted] 中東 [redacted] 北米 [redacted] オセアニア [redacted]

注：地理的地域：アフリカ（南アフリカ）、アジア（日本、マレーシア、フィリピン）、欧州（オーストリア、ブルガリア、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン）、中東（イスラエル）、北米（カナダ、米国）、オセアニア（オーストラリア）

[a] 3003 試験の安全性報告では地域別の年齢層のデータが更新されておらず、そのため、当初申請資料と共に提出した 3003 試験要約 CSR を本情報に反映させた（＊）。

引用：2001 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.2.1；2004 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.2.1；3001 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.3.1；3002 試験 CSR 表 14.1.3.1 及び一覧表 16.2.4.2；3003 試験要約 CSR 表 14.1.1.2 及び 14.1.2 及び一覧表 16.2.4.2；統合安全性に関する表 14.1.2.1 及び 14.3.7.1

2.5.4.2　臨床試験の結果

本剤の臨床試験における有効性評価は、本申請に記載した効能・効果を検討するよう計画した。以下に、実施した方法及び各効能・効果に関する臨床試験結果について述べる。

2.5.4.2.1　定期補充療法に対する有効性

定期補充療法の適応に対する有効性を裏付ける評価項目として、自然出血の年間出血回数（annualized spontaneous bleeding rate：AsBR）及び薬剤投与量を採用した。

2004、3001、3002 試験において、定期補充療法期間中の出血エピソードの発現を記録し、AsBR を求めた。

3001 試験は、定期補充療法群及びオンデマンド療法群のいずれも目標症例数を多く設定し、定期補充療法での本剤の有効性を裏付ける重要な根拠となるよう計画した。3001 試験の主要解析は、26 週間のオンデマンド療法から続けて定期補充療法を受けた被験者を含めた主要有効性解析集団で実施した。このデザインによって、オンデマンド療法と定期補充療法における自然出血発現回数を、同一被験者内で比較することが可能になった。3001 試験では、定期補充療法の投与間隔を 7 日から 10 日又は 14 日間に切り替えた被験者の AsBR も比較した。2004、3002 試験には副次的評価項目として ABR を含めた。

自然出血の年間出血回数

成人及び青年被験者（12～65 歳）

3001 試験において、オンデマンド療法のみ及び定期補充療法の両治療期間に参加した被験者（19 例）では、オンデマンド療法のみから定期補充療法に切り替えた後、自然出血及び全出血エピソードの発現回数が、統計学的に有意に減少した。オンデマンド療法期間中の AsBR 中央値は 15.4（出血エピソード/年/被験者）であった。週 1 回の定期補充療法に切り替えた後は、AsBR 中央値は 0.00 であった。対応する AsBR の減少率の中央値及び平均値は、それぞれ 100%及び 96.0%であった（$P < 0.0001$）。3001 試験の有効性解析集団においても、同様の結果が認められた（表 2.5-8 参照）。

3001 試験において、40 例中 26 例が、7 日間隔の定期補充療法を約 26 週間受けた後、投与間隔がより長い 10 日又は 14 日間隔の定期補充療法に切り替えた（3001 試験 CSR 表 14.2.5.2 参照）。7 日間隔投与レジメンの被験者と同様、投与間隔を延長した被験者の AsBR 中央値も 0.00 であった：10 日間隔レジメン：0.00、14 日間隔レジメン：0.00。14 日間隔での定期補充療法での投与量の中央値は、74.2 IU/kg であった。定期補充療法の大多数の被験者について、14 日間隔レジメンに切り替える前の投与量は、40 IU/kg 以下の一定用量（治験実施計画書に規定）であった。

2004 試験において、週 1 回の定期補充療法を受けていた被験者の AsBR（中央値 1.13、13 例）は、オンデマンド療法のみを受けていた被験者（中央値 22.2、4 例）と比べて低かった。

日本人成人被験者（18～65 歳）

3001 試験の日本人被験者 10 例のうち、オンデマンド群に割付けられ、その後週 1 回の定期補充療法に切り替えたのは 3 例で、日本人主要有効性解析集団に含まれた。オンデマンド療法中の AsBR 中央値は、11.2 であった。週 1 回の定期補充療法に切替え後、AsBR 中央値は 1.58 であった（3001 試験 CSR 補遺表 14.2.1.1.1）。対応する AsBR の減少率の中央値及び平均値は、それぞれ 93%及び 91%であった。日本人有効性解析集団においても、全有効性解析集団と同様の結果が示された（表 2.5-8 参照）。

約 26 週間の 7 日間隔の定期補充療法後、2 例が 7 日間隔から 14 日間隔の定期補充療法に切り替えた。14 日間隔の定期補充療法における AsBR は、7 日間隔の定期補充療法での AsBR よりも低かった（表 2.5-8）。出血回数の経時的な安定を示唆するデータセットは限られていた（n = 2）が、その結果は全解析集団で認められた結果と一致していた。

3001 試験完了後、日本人被験者 10 例中 9 例が継続して 3003 試験に参加した。日本人被験者 9 例全員が、週 1 回投与する際の本剤の用量（IU/kg）を減量、又は投与間隔を延長した（3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.5.4）。これらの被験者における AsBR の暫定値は、より柔軟な治療を可能としながら、ABR を安定させられることを裏付けるものである。

表 2.5-8　3001 試験：本剤の定期補充療法及びオンデマンド療法中の年間出血回数（ABR）
（日本人有効性解析集団及び全有効性解析集団）

	日本人有効性解析集団			全有効性解析集団		
	オンデマンド療法 (n = 4)	**7 日間隔 定期補充療法 (n = 9)** [a]	**14 日間隔 定期補充療法 (n = 2)**	**オンデマンド療法 (n = 23)**	**7 日間隔 定期補充療法 (n = 59)**	**14 日間隔 定期補充療法 (n = 21)**
自然出血の年間出血回数（AsBR）（出血エピソード/年/被験者）						
平均（SD）	11.02 (8.479)	1.75 (1.714)	0.41 (0.575)	13.26 (8.613)	0.59 (1.139)	1.07 (2.114)
中央値（Q1, Q3）	11.22 (3.87, 18.17)	1.58 (0.00, 3.14)	0.41 (0.00, 0.81)	11.57 (7.69, 17.03)	0.00 (0.00, 0.75)	0.00 (0.00, 1.00)
最小値、最大値	2.0, 19.6	0.0, 4.5	0.0, 0.8	0.0, 39.5	0.0, 4.5	0.0, 7.3
全出血の年間発現回数（ABR）（出血エピソード/年/被験者）						
平均（SD）	15.37 (9.787)	1.91 (2.050)	1.35 (0.763)	20.28 (8.616)[b]	1.76 (3.209)[c]	1.96 (2.653)
中央値（Q1, Q3）	16.98 (9.35, 21.39)	1.58 (0.00, 3.14)	1.35 (0.81, 1.89)	18.65 (16.70, 25.53)[b]	0.61 (0.00, 2.57)[c]	1.08 (0.00, 2.70)
最小値、最大値	2.0, 25.5	0.0, 6.0	0.8, 1.9	2.0, 46.1[b]	0.0, 21.1[c]	0.0, 9.1

略語：Q, 四分位値；SD, 標準偏差

[a] n は各治療レジメンに参加した被験者数を表す。3001 試験の日本人被験数は計 10 例で、6 例が 7 日間隔の定期補充療法群（第 1 群）、4 例がオンデマンド療法群（第 2 群）で参加した。オンデマンド群の 1 例が中止し、7 日間隔の定期補充療法に切り替えなかったため、7 日間隔の定期補充療法の被検者数は計 9 例となった。

[b] n = 22

[c] n = 56

引用：3001 試験 CSR 表 14.2.1.2 及び 14.2.1.5；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.2.1.2.1 及び 14.2.1.5.1

小児被験者（0～12 歳未満）

3002 試験では、全 27 例が 7 日間隔の定期補充療法を受けた。全症例での AsBR の中央値は 0.00 回（出血エピソード/年/被験者）であった。7 日間隔での定期補充療法の有効性に関して、2 つの年齢層（6 歳未満及び 6～12 歳未満の被験者）の間に差は認められなかった（表 2.5-9）。

これらの結果が、3001 試験において定期補充療法を受けた成人集団の AsBR と一致していることが重要である（表 2.5-8）。

表 2.5-9　3002 試験：定期補充療法期間中の年間出血回数（ABR）（有効性解析集団）

	6 歳未満 (N = 12)	6～12 歳未満 (N = 15)	合計 (N = 27)
自然出血の年間出血回数（AsBR）（出血エピソード/年/被験者）			
平均（SD）	0.08 (0.287)	0.96 (1.103)	0.57 (0.942)
中央値（Q1、Q3）	0.00 (0.00, 0.00)	0.78 (0.00, 1.99)	0.00 (0.00, 0.91)
最小値、最大値	0.0, 1.0	0.0, 3.5	0.0, 3.5
全出血の年間発現回数（ABR）（出血エピソード/年/被験者）			
平均（SD）	4.22 (3.561)	3.44 (3.178)	3.78 (3.311)
中央値（Q1、Q3）	2.64 (2.00, 6.48)	3.39 (0.76, 5.91)	3.12 (0.91, 5.91)
最小値、最大値	0.0, 10.7	0.0, 9.5	0.0, 10.7

略語：Q, 四分位値；SD, 標準偏差
引用：3002 試験 CSR 表 11-7

薬剤使用量

成人及び青年被験者（12～65 歳）

3001 試験において、本剤の 7 日（n = 28）及び 14 日間隔（n = 17）での定期補充療法を受けた第 1 群の被験者の 1 箇月あたりの薬剤使用量［7 日間隔の平均（SD）：186 (30.6) IU/kg、14 日間隔の平均（SD）：156 (18) IU/kg］は、従来の FIX 製剤による週 1 回定期補充療法における 1 箇月あたりの使用量［7 日間隔の平均（SD）：321 (209) IU/kg、14 日間隔の平均（SD）：245 (110) IU/kg］より、約 50%少なかった。第 2.7.3.3.2.1 項参照。

日本人成人被験者（18～65 歳）

日本人部分集団と全解析集団で、薬剤使用量は同程度であった。実際に、日本における週 1 回定期補充療法の投与量中央値（41.6 IU/kg）は、大多数の被験者が登録されている欧州で報告された投与量中央値（40.0 IU/kg）と同等であった（第 2.7.3 項、表 3-9 参照）。

小児被験者（0～12 歳未満）

本剤による 7 日間隔の定期補充療法を受けた小児被験者での薬剤使用量は、同じ定期補充レジメンを受けた成人被験者と同程度であった。また、1 例あたりの定期補充療法における 1 箇月間使用量は、従来の FIX 製剤よりも少なかった。具体的には、従来の FIX 製剤の 1 箇月間使用量平均値（SD）が 390 (209) IU/kg（n = 24）であったのに対して、本剤の 1 箇月間使用量の平均値（SD）は 200 (40) IU/kg（n = 27）であった。本剤の使用量について、小児の 2 つの年齢層間で差は認められなかった。

定期補充療法に関する結論

3001 試験において、オンデマンド療法から 7 日間隔の定期補充療法に切り替えた被験者では、自然出血及び全出血エピソードの発現回数について、統計学的に有意な減少が認められた。PK、母集団 PK シミュレーション及び臨床有効性データに基づき、すべての患者で十分なトラフ値を維持できる投与量として、週 1 回定期補充療法における推奨用量の範囲を 25～40 IU/kg と設定した。

また、本剤の 10 日又は 14 日間隔の定期補充療法では、7 日間隔の定期補充療法の有効性の成績と同様であった。14 日間隔の定期補充療法における推奨用量の範囲は 50～75 IU/kg であり、これは PK、母集団 PK シミュレーション及び臨床的有効性によって裏付けられている。

本剤の有効性は、日本人解析集団と全解析集団において、同様であった。全解析集団における推奨用量及び用法は、日本人被験者にも適用可能であると考えられた。

2.5.4.2.2　出血エピソードの管理と抑制に対する有効性

出血エピソードの管理と抑制に対する適応を支持する評価項目には、出血治療に要した投与回数及び治験責任医師による有効性評価を採用した。2004、3001、3002 試験の結果を根拠としてこの効能・効果を設定した。

成人及び青年被験者（12～65 歳）

2004 及び 3001 試験では、出血エピソード発現時に本剤を投与した（オンデマンド療法）。出血エピソードの治療成功は、1 回又は 2 回の投与で止血が得られた場合とした。また、止血効果について、治験責任医師が 4 点スケールにより総合的に評価した。

2004 及び 3001 試験の 2 試験で、65 例に発現した計 443 件の出血エピソードに対して本剤を投与した。この 443 件の出血エピソードのうち、412 件（93.0%）は本剤 1 回の投与で止血が得られ、26 件（5.9%）は 2 回の投与で止血が得られた。出血エピソード 5 件（1.1%）は、3 回以上の投与を必要とした。1 回又は 2 回の投与で止血が得られた割合は、全体で 98.9（95% CI : 96.9, 99.6）%であった。治験責任医師による本剤の止血効果の評価は、出血エピソード 443 件中 350 件（79.0%）が優、69 件（15.6%）が良、12 件（2.7%）が可、1 件（0.2%）が不可又は反応なしであった（統合有効性表 14.3.1.1 及び 14.3.6）。また、被験者の 94.6%において、優又は良と評価された。

日本人成人被験者（18～65 歳）

3001 試験の日本人部分集団では、出血エピソードの 92%で本剤 1 回の投与により止血が得られ、2004 及び 3001 試験の統合有効性解析集団から得られた結果と一致していた。また、3001 試験の日本人部分集団では、治験責任医師が出血エピソードの大多数において、本剤の有効性を優（80.0%）又は良（16.0%）と評価した点についても、類似していた（表 2.5-10）。

表 2.5-10　2004 及び 3001 試験：出血エピソードの管理と抑制に対する本剤の有効性評価（有効性解析集団）

	2004 試験＋3001 試験（n = 65）[a]	3001 試験日本人部分集団（n = 10）
治療を要した出血エピソード		
出血エピソード数	443	50
1 回投与、n (%)	412 (93.0)	46 (92.0)
2 回投与、n (%)	26 (5.9)	2 (4.0)
> 2 回投与、n (%)	5 (1.1)	2 (4.0)
成功確率 [b]	98.9 (CI: 96.9 to 99.6)	該当せず
止血効果の評価		
被験者数	65	10
出血エピソード数	443	50
優、n (%)	350 (79.0)	40 (80.0)
良、n (%)	69 (15.6)	8 (16.0)
可、n (%)	12 (2.7)	2 (4.0)
不可／反応なし、n (%)	1 (0.2)	0
欠測、n (%)	11 (2.5)	0

[a] 2004 及び 3001 試験の統合有効性データでは、両方の試験に参加した被験者を 1 名とみなす。
[b] 成功確率は繰り返し測定モデルで算出し（%で表示）、1 回又は 2 回投与して止血が得られる確率と定義する。
注：95%信頼区間
引用：統合有効性表 14.3.1.1 及び 14.3.6；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.2.2.1.1 及び 14.2.3.1.1

小児被験者（0～12 歳未満）

3002 試験では、27 例中 23 例に発現した計 106 件の出血エピソードに対して、本剤を投与した。出血エピソードの大多数（106 件中 103 件；97.2%）で、本剤 1 回又は 2 回の投与により止血が得られた。治療に 3 回以上の投与を要した出血エピソードが、3 例で 3 件報告された。これらの出血エピソードに対しては、治験実施計画書に従った治療が行われていなかった（出血開始後 4 時間を超えてから投与）（3002 試験 CSR 一覧表 16.2.2 及び 16.2.6.1、被験者の叙述第 14.3.3.3 項）。治験責任医師による本剤の止血効果の評価は、治療を要した出血エピソードの大多数において優（104 件中 78 件、75.0%）又は良（104 件中 22 件、21.2%）であった。この結果は両年齢層で一致していた。3002 試験 CSR 第 11.4.2.2 項参照。

出血エピソードの管理と抑制に関する結論

成人及び青年被験者（12 歳以上）において、出血エピソードに対する本剤による治療の成功確率（1 回又は 2 回の投与）は 98.9%であり、本剤 1 回の投与により止血が得られた出血エピソードは 93.0%であった。小児被験者（0～12 歳未満）における出血エピソードの 97.2%は、本剤の投与 1 回又は 2 回で止血が得られた。これらの成功確率は、pdFIX 製剤、rFIX 製剤（平均値約 75～90%；Roth et al., 2001；Shapiro et al., 2005；Valentino et al., 2014；Valentino, 2014）及びオルプロリクス®（約 90%；Powell et al., 2013）について、専門誌の掲載論文で報告された成功率と比べて高い。総合的に、これらの結果は、出血エピソードに対する治療として、本剤の使用を支持するものである。

日本人被験者での出血エピソードに対する本剤による治療の成功確率は、全解析集団と同程度であり、全解析集団において出血の管理と抑制に推奨される用量が、日本人被験者にも適用可能であることを示唆している。

2.5.4.2.3　周術期における出血エピソードの管理と抑制に対する有効性

2004、3001、3002 及び 3003 試験期間中に、被験者が手術を要した場合、その被験者を外科的 substudy に登録可能であった。外科的 substudy において、有効性は、治験責任医師による評価（4 点スケール）、術中の予想及び実際の失血量（推定）、及び 14 日間の周術期の本剤使用量によって評価した。術前の本剤投与量は、個々の IR に基づいた（目標 FIX 活性：60～100%）。手術期間中の再投与を判断する際、必要に応じて、院内測定機関で FIX 活性をモニタリングした。

本剤の臨床開発プログラムでは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、21 件の手術が実施された（＊）。そのうち 18 件が青年及び成人被験者（3001 及び 3003 試験）、3 件が 12 歳未満の小児被験者（3002 及び 3003 試験）での手術であった（＊）。9 件は整形外科手術であった（＊）（表 2.5-11）。3003 試験の日本人被験者 1 例（症例 3920030-0001）は、結腸の内視鏡的粘膜切除術を受けた。

表 2.5-11　周術期における本剤の止血効果（＊）

手術	試験番号；症例番号	止血効果の評価		
		創閉鎖（0 時間）	72 時間後／退院時 [a]	EOS／POD 14
両乳房切除	3001; 2500001-0055	優	優	優
人工膝関節全置換	3001; 2500001-0055	優	優	優
人工膝関節全置換	3001; 2500001-0055	優	優	優
痔核切除	3001; 2500002-0063	優	優	優
智歯抜歯（1 本）[b]	3001; 3800025-0025	優	良	優
抜歯（1 本）[b]	3001; 7240009-0043	優	--	優
抜歯（4 本）[b]	3002; 0400002-2004	--	--	良 [c]
抜歯（2 本）[b]	3002; 0360015-2021	優	--	優 [c]
色素性母斑切除術	3003; 2030006-2022	--	優	--
鼻形成及び粘膜下下鼻甲介切除	3003; 3760001-0036	優	優	--
右足関節形成	3003; 3800023-2054	優	優	--
内視鏡的粘膜切除術	3003; 3920030-0001	優	優	--
人工膝関節全置換	3003; 4580001-2051	良	--	--
人工膝関節全置換	3003; 6080001-2053	優	優	優 [d]
根管治療	3003; 8400191-0045	--	--	優 [d]
右人工膝関節置換	3003; 7240008-0011	--	優	--
包茎環状切除	3003; 3800023-0057	優	--	--
膝エンドプロテーゼ	3003; 0400001-2057	--	良	--
環状切除	3003; 4580001-2052	優	優	--
人工膝関節全置換、右	3003; 7100001-2056	優	優	--
人工膝関節全置換、左	3003; 7100001-2058	優	優	--

略語：EOS, 治験終了日；POD, 術後
[a] 72 時間後、又は 72 時間後の評価前に退院する場合は退院時
[b] 括弧内の数字は抜歯本数
[c] POD 7 の止血効果の評価
[d] 止血効果の総合的評価；評価時期は不明
注：－は治験責任医師が評価結果を報告していない場合を表す。

引用：3001 試験 CSR 表 11-17；3002 試験 CSR 表 11-11；3003 試験要約 CSR 表 11-2、一覧表 16.2.6.4；3003 試験安全性報告一覧表 16.2.6.5　（＊）

手術前の本剤の単回投与により、手術期間の止血を維持することができた。実際の術中失血量（推定）は、非血友病 B 患者に対し治験責任医師が予想する失血量と一致していた。術中や術後に輸血を実施した被験者はおらず、術中にその他の止血措置及び輸血（例：新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体濃縮製剤、血小板、濃厚赤血球、第 VIIa 因子）を必要とした被験者もいなかった。

14 日間の術後期間における本剤の総投与回数の範囲は、2～7 回であった。3001 試験における手術期間中の本剤の総使用量の平均は、239.9 IU/kg（最小値、最大値：106.2、380.4）であった（3001 試験 CSR 第 11.4.2.3 項及び表 14.2.14.1 参照）。3002 試験では、2 例で抜歯が行われ、1 例が 40 IU/kg、他の 1 例が 50 IU/kg の投与を必要とした（3002 試験 CSR 第 14.3.3.2 項参照）。3003 試験では、手術期間中の本剤の総使用量の平均は 270.4 IU/kg（最小値、最大値：160.0、375.3）であった（3003 試験要約 CSR 表 14.4.2 参照）。

表 2.5-11 に示した手術の他、外科的 substudy 登録外の 56 件の外科処置で本剤を投与した。これらの処置の内訳は、歯科的処置（12 例、19 件）、内視鏡検査（7 例、9 件）、関節内注射（1 例、3 件）、縫合［1 例、3 件：1 件は舌損傷の重篤な有害事象（serious adverse event：SAE）報告後全身麻酔を要した］、及びその他（15 例、22 件）であった（3001 試験 CSR 第 11.4.2.3 項及び表 11-18；3002 試験 CSR 第 14.3.3.2 項；　3003 試験　CSR 一覧表 16.2.9 参照）。

周術期出血の管理と抑制に関する結論

本剤の臨床開発プログラムでは、12 歳未満の小児被験者での手術 3 件（3002 及び 3003 試験）、日本人被験者での内視鏡手術 1 件を含む、15 件の手術が実施された。これらの手術時に、本剤を投与した際の止血効果の評価が、優又は良が 100%であった結果が裏付けるとおり、周術期における本剤による止血管理が可能である。総じて、手術 15 件のいずれにおいても、術中の止血を維持するために術前に本剤の単回投与を要したが、輸血を必要としたものはなかった。14 日間の周術期中には、手術の種類に応じて本剤を被験者に 2～7 回投与した。手術期間中の本剤の総使用量の平均は、81 IU/kg（抜歯 2 本；3002 試験）～380 IU/kg（人工膝関節全置換；3001 試験）であった。これらの結果は、pdFIX（Warrier et al., 1995；White et al., 1995；Shapiro et al., 1996；Shapiro et al., 1997）、BeneFIX（Roth et al., 2001；Ragni et al., 2002；Shapiro et al., 2005）、Rixubis（Windyga et al., 2014）及びオルプロリクス®（Powell et al., 2013）に関して報告された結果と比較して、良好である。

日本人解析集団での周術期における本剤の有効性について、全解析集団との間に差はないと予想される。本剤の臨床プログラムにおいて、日本人被験者は 1 例のみが内視鏡手術を受けたが、外科的 substudy で人種及び地域に関して有効性の差は認められなかった。

2.5.5　臨床的安全性の概括評価

曝露量の測定及び安全性解析を、PK 評価、出血エピソードに対するオンデマンド療法、定期補充療法、又は周術期出血管理を目的として本剤の投与を 1 回でも受けた全被験者を対象として実施した。安全性評価は、SAE を含む有害事象（adverse event：AE）並びに生化学検査、血液学的検査、局所忍容性、バイタルサイン測定及び身体検査の評価に基づいて行った。rFIX 濃縮製剤の薬効群共通の作用で特定されている重要及び潜在的なリスクには、過敏症／アナフィラキシー反応、血栓塞栓症イベント、FIX インヒビター産生及び CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体の発現がある。FIX インヒビター及び本剤に対する非中和抗体は全試験で、CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体は、3001 及び 3002 試験で評価した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、計 107 例の重度及び中等度の血友病 B 被験者（FIX 活性 2%以下）が、4 試験（2001、2004、3001 及び 3002 試験）において本剤の投与を 1 回以上受け、全安全性解析集団を構成した（3003 試験は継続中であるため、3003 試験の被験者は全安全性解析集団に含めなかった。3003 試験の個々のデータは第 2.7.4 項に提示する）。本剤の臨床開発プログラムに登録した被験者は、血友病 B 患者集団の典型であった（第 2.5.4.1 項も参照）。本剤の適応を裏付ける妥当なデータを得るのに適切な期間、十分な投与日数を設定して、本剤を被験者に投与した。

2.5.5.1　曝露状況

全安全性解析集団において、被験者は試験期間中央値 469.0 日（最小値、最大値：25 日、986 日）にわたり計 6,480 回の投与を受け、1 回あたりの投与量中央値は 3,000 IU（最小値、最大値：139 IU、10570 IU）であった。本剤の総投与量中央値は 126,810 IU（最小値、最大値：1,900 IU、999,051 IU）であった。全安全性解析集団における本剤の投与日数は計 6,471 ED であった。統合安全性に関する表 14.2.1 及び 14.2.2 を参照。

3001 及び 3003 試験に参加した日本人被験者は、試験期間中央値 902.5 日間で（最小値、最大値：134 日、1031 日）、計 963 回の投与を受け、1 回あたりの投与量中央値は 2,505 IU（最小値、最大値：932 IU、7,505 IU）であった。日本人被験者での本剤の総投与量中央値は 282,605 IU（最小値、最大値：17,200 IU、405,687 IU）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で、3001 及び 3003 試験の日本人被験者に対する本剤の累積投与日数は計 964 ED であった。第 2.7.4 項、付録 3、表 1 及び表 2 を参照。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点では、3003 試験単独で、試験期間中に治療歴のある患者 83 例で平均累積投与日数（SD）が 47.0（15.52）ED となり、34 例（41.0%）の被験者の累積投与日数が 50 ED 以上となった（＊）。平均投与期間（SD）は 390.7（88.50）日［12.84（2.9）箇月］であった（＊）。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、日本人被験者での本剤の累積投与日数はさらに 25～88 ED 増え、合計すると、すべての日本人被験者で本剤の累積投与日数が 50 ED 以上となり、7 例の被験者では 100 ED 以上となった（＊）。3003 試験安全性報告 一覧表 16.2.5.4 を参照（＊）。

全体として（本剤のリードイン試験期間中に達成された ED を含めると）、合計 77 例（92.8%）の被験者で本剤の累積投与日数が 50 ED 以上となり、61 例（73.5%）の被験者では、本剤の累積投与日数が 100 ED 以上となった（＊）。3003 試験安全性報告表 14.1.3 を参照（＊）。

2.5.5.2　有害事象

本文書では「有害事象」（AE）と「試験治療下で発現した有害事象」（treatment-emergent adverse event : TEAE）は区別なく用いており、本剤の投与中又は投与後に発現した AE を意味する。3003 試験では（治験実施計画書に従い）、試験の Day 1 以降に発現した AE は試験治療下で発現した AE と呼ぶ。一貫性を持たせるため、本文書では、3003 試験の試験治療下で発現した AE は TEAE と呼ぶ。

2.5.5.2.1　有害事象の概括評価

全安全性解析集団の 107 例中 94 例（87.9%）において、少なくとも 1 件の TEAE が報告された（計 579 件の AE）。これらの TEAE のうち、483 件が軽度、88 件が中等度、8 件が重度であった。重度の AE は、関節痛（2 件）、滑膜炎（3 件）、前腕骨折であった。8 例（7.5%）で報告された AE が、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。このうち 7 例では、治験薬と関連がある AE が本剤投与後 72 時間以内に発現していた［頭痛（n＝2）、浮動性めまい、発疹、湿疹、熱感、注射部位紅斑、便秘及び過敏症］。6 例（5.6%）で SAE［関節痛（2 件）、単径部痛、滑膜炎、前腕骨折、頭部損傷、舌損傷及び後天性てんかん性失語症］が報告されたが、いずれの症例においても、治験薬との因果関係は治験責任医師により否定された。2 例（1.9%）が AE（頭痛及び過敏症）により治験を中止した（「過敏症」とコード化された事象は、独立データモニタリング委員会によるデータ検討後、過敏症反応ではなく注入に伴う反応である可能性が高いと判断された。症状には、本剤投与後 24 時間以内に発現した蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈及び咳嗽があった）。死亡例はなかった。全試験の AE の要約を第 2.7.4 項、表 2.7.4-5 に示す。

3001 試験の日本人被験者について報告された AE を検討し、全解析集団と比較したが、臨床的に問題となるような差は認められなかった（表 2.5-12）。

表 2.5-12　3001 試験：日本人被験者での基本語別の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
（日本人安全性解析集団）

	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）	
基本語	n（%）	E	n（%）	E	n（%）	E
TEAE	6 (100.0)	32	4 (100.0)	23	10 (100.0)	55
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	9	4 (100)	7	8 (80.0)	16
鼻咽頭炎	2 (33.3)	6	2 (50.0)	4	4 (40.0)	10
気管支炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
蜂巣炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
ヘリコバクター性胃炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
C 型肝炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
インフルエンザ	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
咽頭炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (66.7)	6	1 (25.0)	1	5 (50.0)	7
背部痛	2 (33.3)	3	1 (25.0)	1	3 (30.0)	4
血友病性関節症	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	2
腱鞘炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
胃腸障害	3 (50.0)	5	1 (25.0)	2	4 (40.0)	7
下痢	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
歯肉炎	2 (33.3)	2	0	0	2 (20.0)	2
齲歯	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
消化不良	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	4	1 (25.0)	3	4 (40.0)	7
挫傷	1 (16.7)	1	1 (25.0)	3	2 (20.0)	4
損傷	2 (33.3)	3	0	0	2 (20.0)	3
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	2	1 (25.0)	1	3 (30.0)	3
湿疹	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
皮脂欠乏性湿疹	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
神経系障害	0	0	2 (50.0)	3	2 (20.0)	3
頭痛	0	0	1 (25.0)	2	1 (10.0)	2
片頭痛	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
臨床検査	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
精神障害	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
うつ病	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
心身症	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	2
注射部位びらん	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
発熱	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
貧血	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
眼障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
緑内障	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
アルコール性肝疾患	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
腎および尿路障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
尿閉	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
喘息	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
血管障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
高血圧	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1

略語：AE，有害事象；E，事象件数；MedDRA, ICH 国際医薬用語集；N，被験者数
注：表は、少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者数及び割合［n (%)］並びに有害事象の件数を示す。
割合は各群の被験者数に基づく。
注：MedDRA バージョン 14.1 を用いて有害事象をコード化した。
引用：3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.3.1

表 2.5-13 に本剤の副作用（adverse drug reactions：ADR）を示す。

表 2.5-13　器官別大分類別及び基本語別の副作用（全安全性解析集団）

器官別大分類	頻度	
	1～＜2%	＜1%
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
皮膚および皮下組織障害		発疹
		湿疹
免疫系障害		過敏症

2.5.5.2.2　特に注目すべき有害事象

2.5.5.2.2.1　免疫原性事象（インヒビター産生を含む）

既に完了した 2001、2004、3001 及び 3002 試験に参加し、本剤の投与を受けた被験者において、試験治療下での FIX インヒビター発現及び本剤若しくは断片成分に対する抗体の発現は認められなかった。

要約 CSR 作成のためのデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後、継続中の 3003 試験に登録した治療歴のない 1 例で、約 11 ED 後、FIX に対する低力価インヒビター陽性が認められた。

また、3001、3002 及び 3003 試験において、CHO 宿主細胞タンパク質に関する検査も実施した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、CHO 抗体陽性の被験者はいなかった（＊）。

2.5.5.2.2.2　過敏症反応

本申請の時点で、本剤のいずれの臨床試験においてもアナフィラキシー反応の報告はなかった。2001 及び 2004 試験における過敏症反応の報告はなかった。3001 試験では、1 例 1 件が当初は過敏症反応として治験責任医師により報告された。しかし、独立データモニタリング委員会によるデータの検討後、「過敏症」とコード化された本事象は、過敏症ではなく注入に伴う反応である可能性が高いと判断された。臨床診療において、注入に伴う反応とアレルギー反応との識別が常に明確であると限らないが、治験責任医師による最初の評価（報告事象「アレルギー反応」）に基づけば、アレルギー症状を構成する要素が存在した可能性がある。

2.5.5.2.2.3　血栓形成事象

本申請の時点で、本剤のいずれの臨床試験においても血栓形成事象の報告はなかった。

2.5.5.2.2.4　局所忍容性

全安全性解析集団における注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、及びある程度と報告された被験者の割合が、それぞれ 2.0%、0.3%及び 0.1%であった。重度の注射部位反応の報告はなかった。

2.5.5.2.3　投与中止に至った有害事象

全安全性解析集団において、2 例（1.9%、いずれも 3001 試験）が AE により治療を中止した（日本人被験者 1 例が頭痛、他 1 例は過敏症反応）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、TEAE により 3003 試験を中止した被験者はいなかった（＊）。ただし、日本人被験者 1 例（症例 3920025-0047）で、3003 試験参加前に 3001 試験から継続していた事象（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加；重症度：軽度）が治験責任医師により TEAE と評価され、治験を中止した。当該 AE は、3001 試験実施期間中に発現したものであることから、3003 試験治療下の AE ではなく 3001 試験中に発現した AE（TEAE）とし、投与中止に至った AE の総合的評価に含めなかった。

2.5.5.2.4　重篤な有害事象

全安全性解析集団において 6 例（5.6%）で計 8 件の SAE が報告され、そのうち 5 件の重症度が重度であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった（第 2.7.4 項、表 2.7.4-12 参照）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、3003 試験の 5 例に、試験治療下で発現した SAE が 6 件［頭部損傷（2 件）、硬膜外血腫（1 件）、結腸ポリープ（1 件）、食道炎（1 件）及び鉄欠乏性貧血（1 件）］報告された（＊）。いずれの事象も治験責任医師により本剤の投与と関連なしと判断された。これらの SAE のうち 1 件（結腸ポリープ）は、日本人被験者で発現したものであった。

データカットオフ後、　#9日後　　に、本剤の投与と関連のある SAE として治療歴のない患者での低力価インヒビターが報告された（＊）。詳細については第 2.7.4 項に記載する。

2.5.5.2.5　外科手術を受けた被験者における有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、本剤による定期補充療法中に、計 19 例が 1 回以上の外科手術を受けていた［3001 試験で 4 例（手術 6 回）、3002 試験で 2 例（手術 2 回）、3003 試験で 13 例（手術 13 回、1 例は日本人被験者）］（＊）。これらの被験者のうち、3001 試験の 4 例及び 3003 試験の 6 例で術後期間中に AE が発現した（＊）。3002 試験で、術後に AE が報告された被験者はいなかった。治験責任医師により本剤の投与に関連ありと判断された AE はなかった。外科的 substudy において報告されたすべての AE の要約については第 2.7.4 項、表 2.7.4-10 を参照。（注：3003 試験に関する最新情報は、3003 試験安全性報告の 6 回の手術に関する記載から算出した。）（＊）

2.5.5.3　臨床検査値の結果及び安全性に関連するその他の所見

特に注目すべき全身性又は個別の臨床検査値、バイタルサイン及び身体検査所見は認められなかった（第 2.7.4.3 項及び第 2.7.4.4 項）。

2.5.5.4　市販後の使用経験

本剤の市販後の使用経験はない。

2.5.5.5　特別な患者集団

TEAE 及び局所忍容性データの解析を、全安全性解析集団における年齢、体格指数及び人種の部分集団について実施した。これらの部分集団間の安全性プロファイルについて、臨床的に重要な差は認められなかった。

特に年齢に関しては、検討した 2 つの部分集団（0～12 歳未満の被験者及び 12～65 歳の被験者）間で、AE の種類及び頻度は同様であった。特定の AE の頻度に差が認められたものの、その年齢層の一般集団で予想されるものであった。各年齢層の被験者において最も発現率が高い AE は、基本語（preferred term：PT）別で、0～12 歳未満が発熱、12～65 歳が頭痛であった。詳細については、第 2.7.4.5.1.1 項を参照。

人種についても、全安全性解析集団において検討した。被験者の大多数は白人（107 例中 94 例；87.9%）で、107 例中 10 例（9.3%）がアジア人であった。白人被験者の部分集団では、94 例中 82 例（87.2%；521 件）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。器官別大分類（system organ class：SOC）が「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現率が最も高かった［94 例中 52 例（55.3%）；132 件］。アジア人被験者の部分集団では、全被験者［10 例中 10 例（100%）；54 件］に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。この部分集団でも、SOC が「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現率が最も高かった［10 例中 8 例（80.0%）；16 件］。人種による 2 つの部分集団は症例数に差があったため、統計的比較は行わなかった。

本剤の過量投与を示唆する事象の報告はなかった。本剤の臨床開発プログラムの被験者に投与された最高投与量は、99.87 IU/kg であった。この投与量によって AE を発現することはなかった。

本剤の有効成分は人体にもともと存在する成分であることから、本剤の依存性及び乱用の可能性及び反跳現象はないと考えられる。

2.5.5.6　安全性に関する結論

概して、本剤の臨床プログラムにおいて、本剤は安全かつ忍容性が良好であると判断した。全安全性解析集団を構成する 107 例において、また 3003 試験のデータカットオフ時点で治療歴のある被験者において、抗薬物抗体産生、FIX に対するインヒビター、又は CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体の症例はなく、死亡例、アナフィラキシー反応及び血栓事象の報告もない。

TEAE の大多数は軽度又は中等度であり、本剤の投与に関連ありと判断された TEAE はほとんどなかった。本剤の投与に関連ありと判断された SAE はなかった。AE と本剤の用量、用法又は投与期間との間に、関連性はなかった。特筆すべき点として、18 歳未満の被験者と成人被験者の安全性プロファイルの間に、明らかな差は認められなかった。また、日本人被験者の部分集団が示した安全性プロファイルは、全解析集団の安全性プロファイルと同様であった。

データカットオフ後､継続中の CSL654_3003 試験の治療歴のない患者に FIX に対するインヒビターが発現した（＊）。治療歴のない患者では、インヒビターの発現が予想される（＊）。治療歴のない患者集団を含むこの継続試験は現在も実施しており、臨床開発プログラムも変更なく継続する（＊）。この最新情報による rIX-FP の全体的なベネフィット・リスクプロファイルの変更はない（＊）。

定期補充療法及び出血エピソードに対する急性期治療に現在使用されている薬剤（Shapiro et al., 1996；Roth et al., 2001；Shapiro et al., 2005；Powell et al., 2013；Valentino et al., 2014）並びに手術時の出血管理に使用されている薬剤（Shapiro et al., 1997；Ragni et al., 2002；Powell et al., 2013；Windyga et al., 2014）と、本剤の安全性プロファイルは同等と考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

臨床プログラムの結果は、本剤が、定期補充療法における投与間隔の延長、並びに出血エピソードに対する急性期治療及び周術期治療における有効性を裏付ける良好な PK プロファイルを有し、有効な FIX 補充製剤であることを示している。

標準的な FIX 補充製剤（pdFIX 及び rFIX）と比較して、本剤は $t_{1/2}$ が約 5 倍に延長、CL が 80%低下、IR が 30%上昇しており、PK プロファイルの改善が認められた。

さらに、日本人解析集団と全解析集団を比較し、本剤の有効性及び PK プロファイルに差異は認められなかった。

出血エピソードの管理と抑制

本剤は血中半減期が長く、曝露量が増加することから、人種にかかわらず、7 日、10 日又は 14 日間に 1 回の投与により、有効な定期補充療法が可能になった。ピボタル試験である 3001 試験において、定期補充療法の全レジメン（7、10 及び 14 日間に 1 回の投与）で AsBR の中央値は 0 であった。本剤を週 1 回投与する定期補充療法では、オンデマンド療法と比較して AsBR の中央値が 100%低下し、外傷による ABR も低下した。10 日、14 日間隔の定期補充療法の AsBR を、7 日間隔（週 1 回）の定期補充療法の AsBR と比較したところ、同様の結果が示され、被験者の大多数で自然出血が認められなかった。この結果は、本剤による 14 日間に 1 回の投与の有効性は週 1 回のレジメンと同等であり、母集団 PK シミュレーションの結果が示したとおり、投与と投与の間で FIX 活性のトラフ値が高く維持されていることと有効性が関連していると考えられる。臨床試験において、他の既存の FIX 製剤に比し本剤で投与後のトラフ値の上昇及び投与間隔の延長が認められた。

小児患者において、本剤の週 1 回定期補充療法での AsBR の中央値は、やはり 0.00 回（出血エピソード/年/被験者）であり、2 つの年齢層（6 歳未満及び 6～12 歳未満の被験者）間で結果に差は認められなかった。

14 日間隔の定期補充療法の被験者では、本剤の 1 箇月の使用量は従来の FIX 製剤の使用量と比べて約 50%減少した。PK、母集団 PK シミュレーション及び臨床的有効性の成績に基づき、本剤 25～40 IU/kg を週 1 回投与、及び 50～75 IU/kg を 14 日間に 1 回投与することにより、十分なトラフ値が維持され、結果として血友病 B 患者の出血エピソードの予防、又は出血頻度の減少につながると考えられた。

利便性及び生活の質（QoL）

現在使用されている FIX 製剤による治療で必要な投与頻度は患者にとって大きな負担であり、頻回な投与が不便なため、治療の不遵守につながる場合もある。より長い投与間隔による有効な定期補充療法をもたらし得る本剤の良好な PK プロファイルは、既承認の rFIX 及び pdFIX 製剤と比べて、患者への投与回数を減らすことが可能となる。長期間に及び投与回数が減れば、患者、介護者及び医療提供者の疾患管理の負担が低減するとともに、低年齢の小児患者がカテーテルの挿入をせず、定期補充療法を受けることが可能となる。

さらに、疾患管理の改善は、QoL の改善を意味するとも考えられる。小児患者を対象とした 3002 試験において、4～12 歳の小児被験者で実施した血友病患者の年齢群別 QoL 質問票（hemophilia age group specific Quality of Life questionnaire：Haemo-QoL）による調査の結果、身体的健康で意味のある改善、及び情緒的健康が改善を示した。8～12 歳の年齢層においては、血友病にもかかわらず全被験者（7 例中 7 例；100%）が健康であると感じると回答し、ベースライン時は 50%（8 例中 4 例）であったのに対して改善を示した。4～7 歳の小児患者においても同様の改善を認めた。

このように、良好な PK プロファイルは、次の点から患者の治療に大きく寄与する：出血エピソードの減少、薬剤使用量の減少、治療レジメンの遵守、合併症（標的関節を含む）の減少、低年齢の小児患者の治療の改善、QoL の改善。

出血エピソードの管理と抑制

本剤は、年齢層を問わず、出血の治療に有効であった。ピボタル試験である 3001 試験において、治療を要した出血エピソードの大多数は本剤の 1 回又は 2 回の投与により止血が得られた。全体の治療の成功確率は 98.6%であり、出血エピソードの 93.6%は 1 回の投与で止血が得られた。出血エピソードの種類（自然出血若しくは外傷性）又は部位（関節若しくは筋肉）を問わず、同様の結果が認められた。出血エピソードの治療における本剤の止血効果の治験責任医師による評価は、大多数について優（83.0%）又は良（11.2%）であった。

同様に、小児患者を対象とした 3002 試験において、出血エピソードの 97.2%は本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血が得られ、治験責任医師は、出血の重症度を問わず、出血エピソードの大多数について、本剤による止血効果を優又は良と評価した。

周術期における出血エピソードの管理と抑制

本剤の臨床開発プログラムでは、15 件の手術が実施された。このうち、青年及び成人患者を対象とした手術は 12 件（5 件の整形外科手術を含む；3001、3003 試験）、12 歳未満の小児患者を対象とした手術は 3 件（3002、3003 試験）であった。

全手術（100%）で止血効果が優又は良と評価された結果から明白であるように、本剤による周術期の止血管理が可能である。全手術で、術中の止血維持に要したのは本剤の術前単回投与のみであった。14 日間の周術期中には、手術の種類に応じて本剤を被験者に 2～7 回投与した。

周術期における本剤の使用量は、Rixubis［平均値 1265 IU/kg（最小値、最大値：415、2965 IU/kg）］（Windyga et al., 2014）、オルプロリクス®［中央値 432.2 IU/kg（最小値、最大値：98.6、1084.7 IU/kg）］（Powell et al., 2013）等、大手術中に使用される他の FIX 製剤よりも少なかった。3001 試験（手術 6 件）、3003 試験（手術 7 件）において、周術期の本剤の平均総使用量は、それぞれ 240 IU/kg（最小値、最大値：106、380）、270 IU/kg（最小値、最大値：160、375）であった（3001 試験 CSR 第 11.4.2.3 項及び表 14.2.14.1；3003 試験要約 CSR 表 14.4.2 参照）。3002 試験において、2 例で抜歯が行われ、それぞれ本剤 40 IU/kg、50 IU/kg の投与を要した（3002 試験 CSR 第 14.3.3.2 項参照）。

2.5.6.2　リスク

本剤はあらゆる年齢層（18 歳未満及び成人）において良好な安全性プロファイルを示している。全安全性解析集団を構成する 107 例において、3003 試験のデータカットオフ時点で本剤に対するインヒビター産生、FIX に対する非インヒビター、CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体、アナフィラキシー反応、死亡例は認められなかった。日本人被験者の部分集団に関しても同様の結果が認められた。定期補充療法及び出血エピソードの急性期治療の両方（Powell et al., 2013；Roth et al., 2001；Shapiro et al., 1996；Shapiro et al., 2005；Valentino et al., 2014）並びに手術時の止血（Ragni et al., 2002；Shapiro et al., 1997；Windyga et al., 2014）について、本剤の安全性プロファイルは、既承認の FIX 製剤と同様に良好である。

従来、FIX 補充製剤に関連する特定されたリスク及び潜在的なリスクには、重度過敏症／アナフィラキシー反応、血栓塞栓症イベント、FIX インヒビター産生及び CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体の発現がある。ピボタル試験である 3001 試験において、安全性解析集団におけるインヒビター発現率は 0%（95% CI：0.0, 7.3）であり、あらかじめ定めた基準（上限が 10.65%未満）を達成した。継続中の 3003 試験では、FIX 遺伝子に大きな欠損のある治療歴のない患者 1 例で FIX インヒビターの発現が報告された（＊）。全試験において、血栓塞栓性有害事象の発現はなく、血液凝固活性上昇の徴候も認められなかった。非定型的な症状を呈した非重篤な過敏症が 1 例あった。また、インヒビターの発現を報告した治療歴のない患者で軽度のアレルギー反応が認められた（＊）。

感染性物質の感染リスクは製造工程によって大幅に軽減されている。本剤のいずれの製造工程及び製剤組成にも、ヒト及び動物のタンパク質は添加されておらず、製造工程にはバリデートされたウイルス不活化除去工程を 1 工程含む。

臨床試験中に報告された治療歴のある患者での SAE は限られており、治験責任医師により本剤に関連ありと判断されたものはなかった（＊）。TEAE はほとんどが軽度又は中等度であった。TEAE と用量、用法又は投与期間との間に明らかな関連性は認められなかった。全般的な AE プロファイルは、臨床集団に対する予測及び他剤の文献報告による AE プロファイルと一致していた。

2.5.6.3　結論

本剤の臨床開発プログラムの結果より、本剤 25～40 IU/kg 週 1 回及び 50～75 IU/kg 14 日間に 1 回の定期補充療法の裏付けとなる、良好な PK プロファイルがもたらす止血効果が示された。

母集団 PK シミュレーションにおいて、すべての年齢層で、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回投与レジメンにおける投与と投与の間の FIX 活性トラフ値の中央値の予測値は、約 3%超であった。PK プロファイルは日本人被験者と全解析集団の間で差はなく、全解析集団の被験者に推奨された用量が、日本人被験者にも適用されると考えられる。成人患者及び 6 歳以上の小児患者において、本剤 50 IU/kg 14 日間に 1 回の投与レジメンにおける投与と投与の間の FIX 活性トラフ値の中央値は約 2%超である。6 歳未満の小児患者において、投与と投与の間の FIX 活性トラフ値の中央値を 2%超に維持するのに必要とされるのは、本剤 75 IU/kg14 日間に 1 回の投与である。

母集団 PK シミュレーションの結果は、有効性データによって支持される。定期補充療法での使用では、オンデマンド療法と比較して AsBR が 96%有意に低下した。本剤は血中半減期が長く、曝露量が増加することから、7 日、10 日、14 日間及び一部の患者については 21 日間に 1 回の投与により有効な定期補充療法が可能になり、利便性が向上し、患者の負担が低減される。オンデマンド療法及び出血エピソードに対する予防を目的とした使用では、出血エピソードの 97%超が本剤 1 回又は 2 回の投与で止血が得られた。臨床開発プログラムにおける周術期での使用では、評価を実施した全手術において、本剤の止血効果は優又は良と評価された。

本剤に関連する潜在的なリスクのうち、FIX インヒビター、抗薬物抗体、及び CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体を発現した治療歴のある患者はいなかった（＊）。血栓塞栓症イベント及び重度の過敏性反応を発現した患者はいなかった。

以上より、本剤は、成人及び小児の血友病 B 患者に対する 7 日～14 日間隔の定期補充療法、出血エピソードの管理と抑制、及び周術期の出血エピソードの管理と抑制に有効であり、安全かつ忍容性が良好な FIX 製剤であると考えられる。

2.5.7　参考文献

Alamelu J, Bevan D, Sorensen B and Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12:2044-8.

Alprolix™ Package Insert. Cambridge, MA: Biogen Idec, Inc; 2014.

Bolton-Maggs, PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet 2003;361:1801-1809.

European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009, 21 July 2011.

Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. Hemostasis. 2002;42:190-197.

Katz, J. Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: results of a large-scale North American survey. Haemophilia. 1996;2:28-31.

Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant Factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med. 2013;369:2313-2323.

Ragni MV, Pasi KJ, White GC, et al. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. Haemophilia 2002;8:91-97.

Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, et al. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. Blood 2001;98:3600-3606.

Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. Haemophilia. 2010;16(Suppl 1):20-24.

Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX FP) in hemophilia B patients. Blood 2012;120:2405-2411.

Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, et al. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. Thromb Haemost. 1996;75:30-35.

Shapiro AD, White IGC, Kim HC, et al. The Mononine® Study Group. Efficacy and safety of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in haemophilia B patients undergoing surgical procedures. Haemophilia. 1997;3:247-253.

Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood 2005;105:518-525.

嶋緑倫. 血友病ワールド. 臨床血液. 2013, 54, 736.

瀧正志, 大平勝美, 白幡聡, 杉山真一, 立浪忍, 花井十伍ほか. 厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査 平成 26 年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団. 2015.

瀧正志, 白幡聡, 竹谷英之, 小島賢一, 松本剛史, 立浪忍ほか. 「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 23 年度調査報告書. 2012.

Valentino LA. The role of Rixubis™ in the treatment of hemophilia B. Immunotherapy. 2014;6:381-394.

Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, et al. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. Haemophilia 2014;20:398-406.

Warrier I, Kasper CK, White GC, et al. Safety of high doses of a monoclonal antibody-purified factor IX concentrate. Am J Hematol. 1995;49:92-94.

White GC II, Shapiro AD, Kurczynski EM, et al. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. Thromb Haemost. 1995;73:779-784.

White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001;85:560.

Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia. 2014;20:651-658.

WFH Global Survey. Report on the Annual Global Survey 2012. December 2013 [Internet]. Montreal, Canada. http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf

World Federation of Hemophilia Guidelines. Guidelines for the Management of Hemophilia, 2nd edition. Blackwell Publishing in Haemophilia; Epub 6 Jul 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Available at: http://www.wfh.org.