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

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　緒言 4
2.7.1.1.2　本剤の性状、製造及び製剤化 4
2.7.1.1.3　生物学的分析法の概括評価 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.4　付録 16

表目次

表 2.7.1-1　aPTT試薬及び製造販売会社 7
表 2.7.1-2　院内測定機関における標準参照血漿試験結果（2004 試験） 8
表 2.7.1-3　院内測定機関における血漿検体添加試験結果（3001 試験） 9
表 2.7.1-4　中央測定機関と院内測定機関で使用した試薬 10
表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験 16

図目次

図 2.7.1-1　WHO FIX濃縮標準品に対する本剤のFIX活性 6
図 2.7.1-2　院内測定機関における標準参照血漿試験結果（2004 試験） 7
図 2.7.1-3　院内測定機関における血漿検体添加試験結果（3001 試験） 8
図 2.7.1-4　成人及び小児検体の院内及び中央測定機関での分析結果（施設別） 10

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）
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CSL654	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 一般名：アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え） （以下、本文書内では「本剤」を用いる）
CSLB	CSL Behring	CSL ベーリング社
CV	coefficient of variation	変動係数
CV1	Relative coefficient of variation	相対変動係数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FIX	Factor IX	血液凝固第 IX 因子
IU	international units	国際単位
OD	optical density	光学濃度
pdFIX	plasma-derived Factor IX	血漿由来第 IX 因子
[redacted]	[redacted]	[redacted]
r^2	correlation coefficient	相関係数
rFIX	recombinant Factor IX	遺伝子組換え第 IX 因子
SHPL	standard human plasma	ヒト標準血漿
SPR	surface Plasmon response	表面プラズモン共鳴
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

本項では、血液凝固第 IX 因子欠乏症を有する患者における出血エピソードの予防又は出血抑制を目的とした定期補充療法、オンデマンド療法、および周術期の止血管理を目的として、「血液凝固第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」の効能及び効果（案）でアルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組み換え）（以下、「本剤」とする）を申請するにあたり、生物薬剤学及び関連する分析法について要約する。なお、本剤は静脈投与されること、また臨床開発プログラムで用いた製剤は市販予定の製剤と同じものであるため、正式な臨床生物学的同等性試験は実施しなかった。

2.7.1.1.2　本剤の性状、製造及び製剤化

本剤は、組換え DNA 技術により遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（FIX）と遺伝子組換えアルブミンを融合して創製された融合タンパク質製剤である。化学的結合を用いていない単一組換えタンパク質であり、遺伝子組換え FIX との同質性が示されている。遺伝子組換え FIX と遺伝子組換えアルブミンを連結する開裂可能なリンカーは、実在する内因性 FIX の「活性化ペプチド」に由来する。本剤は、循環血液中に未変化のまま存在し続け、FIX が活性化されると遺伝子組換えアルブミンのリンカー部分が切断され、凝固に必要なときにのみ活性化 FIX（FIXa）が遊離される。

アルブミンは生物学的半減期が長く、天然の担体分子であり、免疫原性反応が低いことが知られている。このような特性により、アルブミンはタンパク製剤を安定させるために広く使用されている（Kratz, 2008；Weimer et al, 2013）。アルブミンの生物学的特性を利用するアルブミン融合技術を用いることで FIX の血漿中半減期を延長させることが可能となり、更に未変化野生型 FIX の生理機能を保持させることが可能となる。

本剤は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準に基づいて製造され、かつウイルス検査が実施されている。製造過程においては、動物及びヒト由来成分を使用しておらず、ウイルス除去及び不活化工程を経ており、本剤のウイルス安全性は担保されている。

本剤は静脈内注射用の凍結乾燥滅菌製剤である。本剤は保存剤や新規添加剤を含有しない。本剤の添加剤は、現在市販されている血漿由来 FIX 製剤（pdFIX）及び遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤において既に承認されているものであり、また本剤に用いられている添加剤の量はこれら既に市販されている FIX 製剤よりも少ない。

本剤の製造工程におけるウイルス検査及び除去工程の詳細な説明については、第 3 項に記載している。原薬及び製剤に関する製造の概観については、第 3 項の第 3.2.S.2.2 項及び第 3.2.P.3.3 項にそれぞれ記載している。

2.7.1.1.3　生物学的分析法の概括評価

本剤の臨床開発プログラムにおいて、FIX 活性、抗原量及び血漿中の本剤又は成分に対する抗薬物抗体の発現量を測定するにあたり、その測定法については事前にバリデーションを行った。

ヒト血漿中における FIX 活性の測定は、凝固一段法が主要な手段として用いられている。加えて、2001 及び 2004 両臨床試験では、臨床検体における FIX 抗原量を測定するために酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）が用いられた。

安全性については、被験者の FIX に対するインヒビターの有無及び本剤に対する抗体について検討した。さらに、3001 試験以降、製造工程由来の不純物であるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞タンパク質由来成分に対するに対する抗体の形成についても検討した。

事前に、試験で用いたすべての測定法のバリデーションを行った。測定法バリデーション試験では、直線性、濃度依存性、感受性、特異度、精度、真度、マトリックス効果、頑健性及び検体中に残存する治験薬の影響等について評価した。すべての生物学的分析法に関するバリデーション試験の結果は付録の表 2.7.1-5 に示す。

臨床試験における FIX 活性及び抗原量の結果は、標準に対する%[100% = 1 IU（国際単位）/ mL]で記載した。なお、これらは新鮮正常ヒト血漿 1 mL 当たりに存在する FIX の活性及び抗原量を意味するものである。

2.7.1.1.3.1　血漿中のFIX活性の定量

ヒト血漿中 FIX 濃度は、[redacted]を用いてバリデートされた凝固一段法により定量した。

内因性凝固経路の FIX 欠乏は、活性化部分トロンボプラスチン時間を濃度依存的に延長させる。被験血漿及び FIX 欠乏血漿の混合物を規定量の[redacted]株式会社、[redacted]ドイツ）で培養し、塩化カルシウムを添加し反応させると、内因性の凝固経路が活性化する。

測定値は、世界保健機関（WHO）FIX 標準品（国際血液凝固因子 II、VII、IX、X、ヒト、血漿）に対してヒト標準血漿（SHPL）をキャリブレーションして作成した基準曲線を用いて評価した。正常範囲と低範囲の両方をカバーするべく、解析には 2 つの異なるアッセイを用いた。また、精度の評価には、FIX 欠乏血漿に本剤、[redacted]、米国）及び Berinin™（CSL ベーリング、King of Prussia、PA、米国）の 3 種類の FIX を添加した。

バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、範囲及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。FIX 欠乏血漿では、本剤の回収率は低濃度アッセイで[redacted]%～[redacted]%、希釈アッセイで[redacted]%～[redacted]%であった。室内再現精度は、低濃度アッセイで[redacted]%、希釈アッセイで[redacted]%であった。両アッセイともに本剤に関して定義された範囲で直線的であり、相関係数（r^2）は低濃度アッセイで[redacted]、希釈アッセイで[redacted]であった。

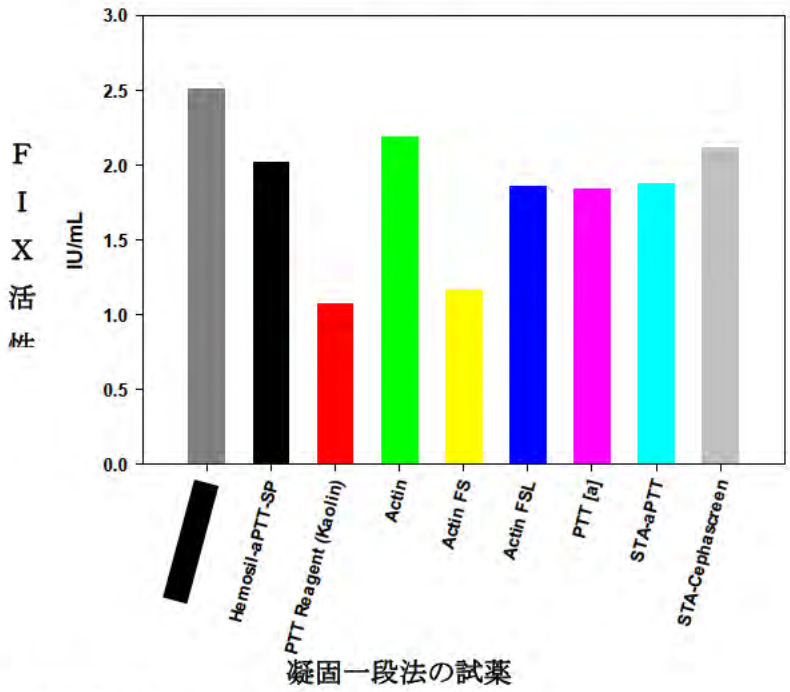
長期安定性試験では、本剤を含有する血漿検体は最長 12 ヵ月間保存できることが示された（第 5 項、変更 1、MEV-85r、1.0 参照）。

結果の要約は付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.1.1　血漿中のFIX活性の定量に用いたaPTT試薬のばらつき

本剤の開発中、凝固一段法において、測定された活性値は用いた試薬に依存することが、血漿由来標準品に対してキャリブレーションを行った際に確認された。凝固一段法における aPTT 試薬の違いによる FIX 活性のばらつきの確認は、CSLB 社の Analytical Services Quality（Assay Development and Optimization）Laboratory で行われた。図 2.7.1-1 に、9 つの異なる aPTT 試薬（表 2.7.1-1）を用いて、WHO 濃縮標準品に対して凝固一段法により測定した本剤の活性を示す。aPTT 試薬としてアクチン FS 及びカオリンを用いると本剤の活性を最大 50%過小評価する可能性があることが示された。

図 2.7.1-1　WHO FIX[redacted]標準品に対する本剤のFIX活性



引用：試験報告書 ADO-09-09-01、第 5.3.1.4 項

表 2.7.1-1　aPTT試薬及び製造販売会社

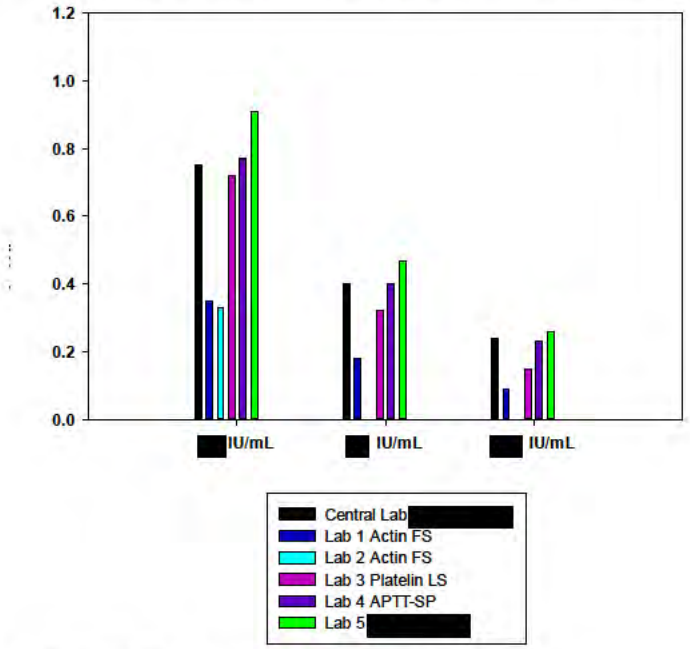
試薬	製造販売会社
[redacted]	[redacted]
HemosIL-aPTT-SP	Instrumentation Laboratory
PTT 試薬（カオリン）	ロシュ
アクチン	シーメンス
アクチン FS	シーメンス
アクチン FSL	シーメンス
PTT (a)	ロシュ
STA-aPTT	ロシュ
STA-Cephascreen	ロシュ

引用：試験報告書 ADO-09-09-01、第 5.1 項、第 5.3.1.4 項

臨床下における各種 aPTT 試薬のばらつきを測定するために、2004 試験及び 3001 試験の実施施設において調査を行った。2004 試験の実施施設で行った調査では、本剤の凍結乾燥標準参照血漿を用い、各施設で[redacted]、[redacted]、[redacted] IU/mL に溶解及び希釈した。なお、3001 試験の 1 施設及びドイツにある 2 施設では標準参照血漿を用いており、これらのデータは 2004 試験の実施施設で行った調査に含まれている。3001 試験の実施施設で行った調査では、CSLB 社の中央測定機関で血漿検体を本剤[redacted]、[redacted]、[redacted] IU/mL に添加した。検体は本剤の臨床試験に参加した施設の測定機関及び本アッセイの実施に参加することに同意した測定機関に提供した。各測定機関では、当該施設において日常的に使用している試薬及び機器を用いて凝固一段法により測定した。

2004 試験実施施設での調査の結果を図 2.7.1-2 及び表 2.7.1-2 に示す。

図 2.7.1-2　院内測定機関における標準参照血漿試験結果（2004 試験）



引用：Comparison Study of CSL654（rIX-FP）、図 2-1、第.3.1.4 項

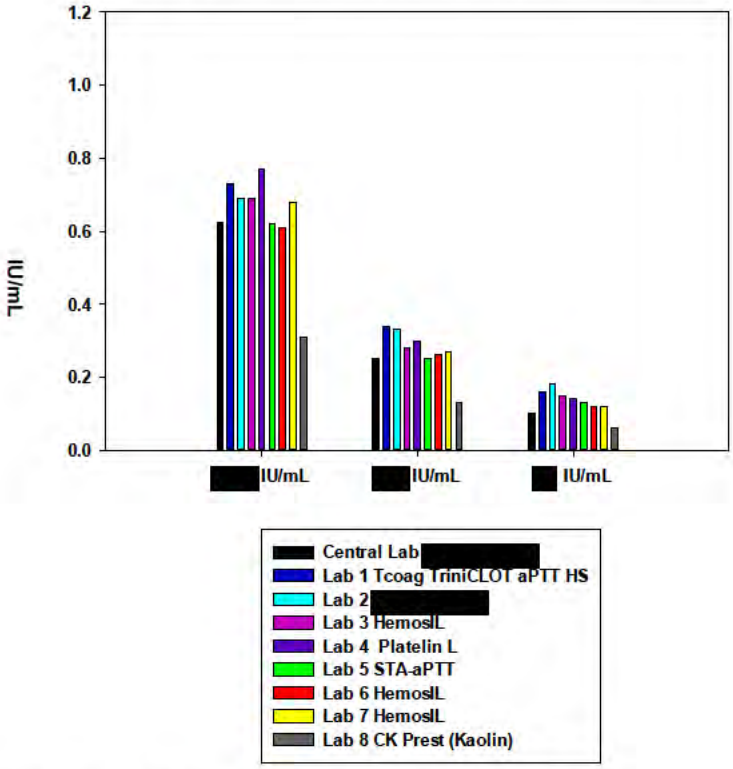
表 2.7.1-2　院内測定機関における標準参照血漿試験結果（2004 試験）

測定機関（国）	結果 [redacted] (IU/mL)	[redacted] (IU/mL)	[redacted] (IU/mL)	aPTT 試薬
中央測定機関（ドイツ）	0.75	0.4	0.24	[redacted]
測定機関 1（イスラエル）	0.35	0.18	0.09	アクチン FS (シーメンス)
測定機関 2（ブルガリア）	0.33	該当せず	該当せず	アクチン FS (シーメンス)
測定機関 3（米国）[a]	0.72	0.32	0.15	プラテリン LS
測定機関 4（ドイツ）[b]	0.77	0.40	0.23	aPTT-SP (IL)
測定機関 5（ドイツ）[b]	0.91	0.47	0.26	パトロンチン SL (シーメンス)

[a] 3001 試験の施設
[b] 外部施設
引用：Comparison Study of CSL654（rIX-FP）表 2-1、第 5.3.1.4 項

3001 試験実施施設での調査の結果を図 2.7.1-3 及び表 2.7.1-3 に示す。

図 2.7.1-3　院内測定機関における血漿検体添加試験結果（3001 試験）



引用：　Comparison Study of CSL654（rIX-FP）、図 4-1、第 5.3.1.4 項

表 2.7.1-3　院内測定機関における血漿検体添加試験結果（3001 試験）

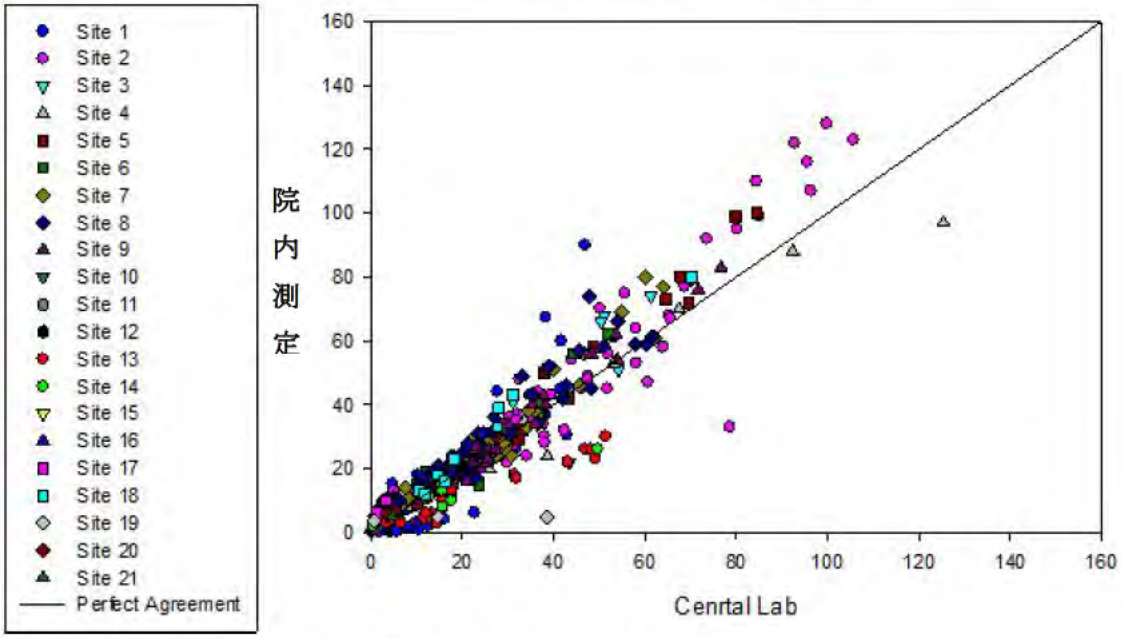
測定機関（国）	結果 [redacted] (IU/mL)	[redacted] (IU/mL)	[redacted] (IU/mL)	aPTT 試薬
中央測定機関（ドイツ）	0.625	0.25	0.1	[redacted]
測定機関 1（フランス）	0.73	0.34	0.16	TriniCLOT aPTT HS（Tcoag）
測定機関 2（ドイツ）	0.69	0.33	0.18	パトロンチン SL（シーメンス）
測定機関 3（スペイン）	0.69	0.28	0.15	ヒーモスアイエル（IL）
測定機関 4（米国）	0.77	0.3	0.14	プラテリン L
測定機関 5（米国）	0.62	0.25	0.13	STA-aPTT (Stago)
測定機関 6（スペイン）	0.61	0.26	0.12	ヒーモスアイエル（IL）
測定機関 7（日本）	0.68	0.27	0.12	ヒーモスアイエル（IL）
測定機関 8（フランス）	0.31	0.13	0.06	CK Prest（カオリン）

引用： Comparison Study of CSL654（rIX-FP）、表 4-1、第 5.3.1.4 項

アクチン FS とカオリンを除いた各種 aPTT 試薬を用いた場合には、各院内測定機関における高、中、低濃度の各々の検体での結果はほぼ同等であった。一方、アクチン FS やカオリンを用いた場合には、本剤の活性は約 50%過小評価された。この所見は、CSLB 社の Analytical Services Quality（Assay Development and Optimization）Laboratory が行った試験結果と一致している。

各施設での測定に加えて、CSLB 社は 3001 試験（成人を対象）及び 3002 試験（小児を対象）で用いられた検体を院内測定機関から入手し CSLB 社内において凝固一段法を用いて分析した。CSLB 社の Analytical Services Quality（Assay Development and Optimization）Laboratory での分析結果においても、アクチン FS 又はカオリン含有の aPTT 試薬を使用した場合に本剤の活性が過小評価されることが示された。他の試薬では、中央測定機関や院内測定機関の結果と同様な結果が得られており、市販されている凝固一段法用試薬のほとんどは本剤の活性を測定可能であることが確認された。成人及び小児での検体について、院内測定機関及び中央測定機関の双方で実施した検体分析の結果を図 2.7.1-4 及び表 2.7.1-4 に示す。

図 2.7.1-4　成人及び小児検体の院内及び中央測定機関での分析結果（施設別）



引用：　Comparison Study of CSL654（rIX-FP）、図 7-1、第 5.3.1.4 項

表 2.7.1-4　中央測定機関と院内測定機関で使用した試薬

施設	場所	試薬
中央測定機関	マールブルク、ドイツ	[redacted]
1	ブルガリア	アクチン FS
2	イスラエル	ヒーモスアイエル（IL）
3	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
4	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
5	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
6	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
7	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
8	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
9	日本	ヒーモスアイエル SynthaSIL aPTT
10	スペイン	ヒーモスアイエル（IL）
11	スペイン	ヒーモスアイエル（IL）
12	オーストラリア	Cephascreen（Stago/ロシュ）
13	オーストリア	アクチン FS
14	カナダ	アクチン FS
15	チェコ共和国	パトロンチン SL
16	チェコ共和国	Pacific Hemostasis APTT-XL
17	チェコ共和国	Stago/ロシュ PTT automate
18	ドイツ	パトロンチン SL
19	ドイツ	パトロンチン SL
20	イスラエル	アクチン FS
21	ロシア	NPF Renam（ロシアの製造者）

引用：　Comparison Study of CSL654（rIX-FP）、表 7-1、第 5.3.1.4 項

2.7.1.1.3.1.2　臨床の実態下での測定のガイダンス

臨床実態下では、血友病 B 被験者における FIX 活性の測定に際し、市販されている複数の凝固一段法キットを用いた。各々のキットには、FXIa を活性化する異なる試薬が用いられており、FXII 及び FXI との相互作用並びに FXII 及び FXI を活性化（それにより FIX を活性化）させる表面活性化因子としての基質が異なる。それら試薬はすべて、pdFIX に対する検出力を安定させるために最適化されているが、新規又は改良された遺伝子組換え FIX 製剤の測定に用いるには必ずしも最適とはいえない。

CSLB 社の Analytical Services Quality（Assay Development and Optimization）Laboratory、試験施設を用いた調査及び中央/院内測定機関での測定結果の比較から、本剤の活性は凝固一段法を用いて測定可能であることが示されている。しかし、使用された aPTT 試薬の種類によっては結果が異なることが示されており、とりわけカオリン含有の aPTT 試薬又はアクチン FS aPTT 試薬を用いた場合に FIX 活性レベルが過小評価されてしまう可能性があるため注意が必要である。

2.7.1.1.3.2　FIX抗原の定量

FIX 抗原量の評価は、異常蛋白血症（FIX の機能障害）や低蛋白血症（FIX の産生低下）の鑑別に役立つ。

バリデートされた ELISA 法により、臨床検体における FIX 抗原量を測定した（第 5 項、MEV-28r 及び変更 MEV-28、1.1 参照）。吸着処理済み抗 FIX ポリクローナル抗体をコーティングしたマイクロタイタープレートを用いて血漿検体を培養後、免疫吸着された FIX に結合する第二ホースラディッシュペルオキシダーゼ結合ポリクローナル抗体を用いて FIX を検出した。ホースラディッシュペルオキシダーゼ触媒反応の生成物は分光光度法で検出した。

バリデーションでは、真度、精度、併行精度、特異性、直線性及び範囲を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。本剤及び WHOFIX 血漿標準品に対する真度は、[redacted]%～[redacted]%の範囲であった。また、室内再現精度は[redacted]%であった。本測定法は規定された範囲で直線的であり、r^2 は[redacted]であった。結果の要約は付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.3　FIXに対するインヒビターの定量

抗体中和能は FIX 力価アッセイを用いて評価した。抗 FIX 中和抗体の定量には、ベセスダ法のナイメゲン変法を用いた（第 5 項の MEV 86r 参照）。被験検体を等量の FIX 含有血漿と混和し、[redacted]C°で[redacted]時間培養した。FIX 活性は凝固一段法（[redacted]使用）により測定した。FIX インヒビターの力価は相対的阻害単位［ベセスダ単位（BU）］/mL を用いて示した。FIX インヒビターが被験検体に存在する場合は、培養期間中に抗体－抗原複合体が形成され、FIX 活性レベルが低下する。FIX の阻害は FIX 含有血漿と混和した検体の FIX 量から FIX を加えていない血漿（陰性対照）の FIX 量を減じて算出し、また残存活性の算出には以下の式を用いた。

（検体の FIX 量÷対照の FIX 量）×100＝ 検体の残存活性（標準に対する%）

バリデーションの過程において、FIX インヒビターを有する被験者の血漿（[redacted]）で pdFIX を培養した際に濃度依存的な FIX 活性の低下が見られた。一方で対照の抗体（[redacted] 社）では FIX 活性に対する影響は見られなかった。

カットオフ値を見直し、バリデーションの方法を改訂した（第 5 項、変更 MEV-86、1.0 参照）。

ヒト血漿中の阻害 FIX 抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、精度、併行精度、特異性、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。本測定法は規定された範囲（[redacted]が[redacted]～[redacted]%）で直線的であり、r^2 は[redacted]であった。また、室内再現精度は[redacted]%であった。本測定法の定量下限は 0.4 BU/mL 未満であった。本測定法における陽性のカットオフ値は、健康被験者から採取したクエン酸加血漿検体を用いた検討に基づいて 0.6 BU/mL とした。すなわち、結果が 0.6 BU/mL 未満であれば FIX インヒビターは陰性とみなされる。結果の要約は付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.4　本剤に対する抗体の定量

本剤に対する抗体の存在を検査するにあたっては段階的なアプローチを用いた。偽陽性率が 5%になるように設計し、一次スクリーニングアッセイにより本剤に対する抗体を検出した。

バリデートされた直接結合 ELISA 法により血漿中の本剤に対する抗体を検出した（第 5 項、020200006 参照）。本剤をコーティングしたマイクロタイタープレートを被験者の血漿検体を用いてプローブし、非結合物質を除去した後に[redacted]（[redacted]、[redacted]社）を用いて本剤に対する抗薬物抗体を検出した。その検出にあたっては、[redacted]株式会社）を用い 450 nm の光学濃度（optical density：OD）で測定した。

ヒト血漿中の本剤の抗薬物抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。陽性対照物質の 1[redacted]、1[redacted] 及び 1[redacted] 希釈での測定法において、室内再現精度は[redacted]%[redacted]であった。本測定法は検体希釈が 1[redacted]～1[redacted] 及び 1[redacted]～1[redacted] では直線的であり、r^2 はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] であった。カットオフ値は、健常被験者から採取した検体を用いた検討に基づいて、450 nm で[redacted] OD とした。本剤及びアルブミンのいずれからもマトリックス効果は認められなかった。結果の要約は付録の表 2.7.1-5 に示す。

本剤に対する抗体の測定値がカットオフ値を超えた場合の確認アッセイ（スクリーニングアッセイ）

本剤に対する抗体がカットオフ値を超えて検出された血漿検体については、更に pdFIX、rFIX 及びアルブミン抗体の特異的な抗体シグナルについて評価した。2 種類の FIX、[redacted]（[redacted] USA）（[redacted]（第 5 項、020200002 参照）と[redacted]）（第 5 項、020200007 参照）、及びアルブミン（第 5 項、020200004 参照）に対するヒト血漿中の FIX 抗体を ELISA 法により検出する方法はバリデートされた。

3 つのアッセイの結果がすべて陰性であれば、最初に得られた陽性との結果は偽陽性とみなされた。

2.7.1.1.3.5　抗FIX（[redacted]）抗体の定量の定量

[redacted] コーティングマイクロタイタープレートを血漿検体でプローブした。非結合物質を除去した後、抗体アイソタイプに非特異的な第二ホースラディッシュペルオキシダーゼ結合ポリクローナル抗体複合体（抗ヒト IgG/M/A）を用いて抗 pdFIX 抗体を検出した[redacted]を用い、OD 450 nm で測定した。なお、本測定法は市販の FIX インヒビター血漿を用いてバリデートした。

ヒト血漿中の抗 pdFIX 抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。陽性対照物質の 1[redacted]、1[redacted] 及び 1[redacted] 希釈において、室内再現精度は[redacted]%未満であった。本測定法は陽性対照の 1[redacted]～1[redacted] 及び 1[redacted]～1[redacted] の希釈では直線的であり、r^2 はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] であった。結果の要約については付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.6　抗FIX（[redacted]）抗体の定量

[redacted]（rFIX）コーティングマイクロタイタープレートを血漿検体でプローブした。非結合物質を除去した後、抗体アイソタイプに非特異的な第二ホースラディッシュペルオキシダーゼ結合ポリクローナル抗体複合体（抗ヒト IgG/M/A）を用いて抗 rFIX 抗体を検出した。[redacted] を用い、OD 450 nm で測定した。なお、本測定法は市販の FIX インヒビター血漿を用いてバリデートした。

ヒト血漿中の抗 rFIX 抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめあらかじめ定義した判定基準を満たした。陽性対照物質の 1[redacted]、1[redacted] 及び 1[redacted] 希釈において、室内再現精度は[redacted]%未満であった。本測定法は陽性対照の 1[redacted]～1[redacted] 及び 1[redacted]～1[redacted] の希釈では直線的であり、r^2 はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] であった。結果の要約については付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.7　ヒトアルブミン抗体の定量

遺伝子組換えヒトアルブミンは、本剤の活性化時に FIX から遊離される。

ヒト血漿中ヒトアルブミン抗体を、ELISA 法により検出した（第 5 項、020200004 参照）。アルブミンコーティングマイクロタイタープレートを用い、被験者の血漿検体を培養し、第二酵素結合抗体複合体（[redacted]、[redacted] 社）を用いてアルブミン抗体を検出した。本測定法は、市販の抗アルブミン抗体（[redacted]、[redacted] 社）を用いてバリデートした。

ヒト血漿中の抗アルブミン抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。陽性対照物質の 1[redacted]、1[redacted] 及び 1[redacted] 希釈において、室内再現精度は 15%未満であった。本測定法は陽性対照の 1[redacted]～1[redacted] 及び 1[redacted]～1[redacted] の希釈では直線的であり、r^2 はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] であった。

結果の要約については付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.3.8　ヒト血漿中の抗CHO宿主細胞抗体の定量

血漿中の本剤の細胞株由来の抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体の産生を測定するために用いる ELISA 法についてバリデートした（第 5 項、020200016r 及び変更 1、020200016r、1.1 参照）。偽陽性率が 5%になるように設定し、一次スクリーニングアッセイにより抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体を検出した。

本剤の Null Harvest Material コーティングマイクロタイタープレートを被験者の血漿検体でプローブした。非結合物質を除去した後、抗体アイソタイプに非特異的な第二ホースラディッシュペルオキシダーゼ結合ポリクローナル抗体複合体（抗ヒト IgG/M/A）を用いて抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体を検出した。[redacted] を用い OD 450 nm で測定した。本測定法は抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体に対する市販のポリクローナル抗体（[redacted]、[redacted] 社）を用いてバリデートした。

ヒト血漿中の抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。陽性対照物質の 1[redacted]、1[redacted] 及び 1[redacted] 希釈において、室内再現精度は[redacted]%[redacted] であった。結果の要約については付録の表 2.7.1-5 に示す。

ヒト血漿中の抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体の測定値がカットオフ値を超えた場合の確認

ELISA 法を用いたスクリーニングアッセイにおいて、抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体がカットオフ値を超えて検出された血漿検体については更に[redacted] を用いて検討した（第 5 項、020200049r を参照）。

[redacted]に本剤の Null Harvest Material を固定し、抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体を定量した。検体の抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体は抗原に結合し、その一方で[redacted]浮遊した。[redacted]除去された。[redacted]を確認した（[redacted]）。[redacted]を記録した。

カットオフ値を超える[redacted]場合、検体は「陽性」と定義し[redacted]がカットオフ値を超えない場合には最初に得られた陽性の結果は偽陽性とみなされた。

ヒト血漿中の抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体の定量方法についてバリデートした。バリデーションでは、真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。すべての評価結果は、バリデーション実施計画書に概説しているあらかじめ定義した判定基準を満たした。結果の要約については付録の表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤の薬物動態及び曝露量に関する個々の試験結果については第 2.7.2 項に示す。

本剤は静注用製剤であり、バイオアベラビリティー及び生物学的同等性に対する食事の影響の検討については実施しなかった。

臨床試験被験者における FIX インヒビターや、本剤、rFIX 及び pdFIX に対する抗体の検査結果に関する詳細は、第 2.7.4.2.1.7.2.1 項を参照。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-5 結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約	
CSLB 報告書番号/試験の表題：MEV-85r：[redacted]を用いた血漿検体及び FIX 濃縮製剤中の FIX 活性の定量に関するバリデーション報告				
頑健性/保存期間：改訂 1、MEV-85r、1.0：SOP 020100013 に基づいて行った、[redacted]を用いたヒト血漿中 FIX の凝固一段法による定量				
真度	添加回収率[redacted]～[redacted]% 添加濃度： FIX[redacted]：標準の[redacted]～[redacted]% FIX[redacted]：標準の[redacted]～[redacted]%	合格	FIX 欠乏血漿中の本剤： FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]% FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]% FIX 欠乏血漿中の[redacted]： FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]% FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]%	SHPL 中の本剤： FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]% FIX 欠乏血漿中の[redacted]： FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]% FIX[redacted]：[redacted]～[redacted]%
精度/ 併行精度	変動係数（day 1） CV≤[redacted]%	合格	FIX[redacted]： 本剤：[redacted]% [redacted]：[redacted]% [redacted]：[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]% WHO FIX 濃縮標準品[redacted]%	FIX[redacted]： 本品：[redacted]% [redacted]：[redacted]% [redacted]：[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]% WHO FIX 濃縮標準品：[redacted]%
精度/ 室内再現精度	変動係数（day 2） CV≤[redacted]% 相対変動係数 CV_1≤[redacted]%	合格	FIX[redacted](CV/CV_1)： 本剤：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]%/[redacted]%	FIX[redacted](CV/CV1)： 本剤：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]% [redacted]：[redacted]%/[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]%/[redacted]%
特異性	NA	NA	NA	
検出限界	NA	NA	NA	
定量限界	NA	NA	NA	
直線性	変動係数 CV≤[redacted]% 相関係数 r^2≥[redacted]	合格	FIX[redacted]/FIX[redacted]の CV (%) 本剤：[redacted] [redacted]：[redacted] [redacted]：[redacted] WHO FIX 血漿標準品：[redacted]	FIX[redacted].low の r^2 本剤：[redacted] [redacted]：[redacted] [redacted]：[redacted] WHO FIX 血漿標準品：[redacted]
範囲	相関係数 r^2≥[redacted]	合格	FIX[redacted]： r^2：[redacted]（標準の[redacted]～[redacted]%）	FIX[redacted]： r^2：[redacted]（標準の[redacted]～[redacted]%）

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
頑健性	健康被験者の正常範囲の定義 凍結/解凍サイクルの定義（CV≤[redacted]%） 室温及び-70℃での保存期間の定義（CV≤[redacted]%） 短期安定性（CV≤[redacted]%） キャリーオーバー：なし	合格	正常範囲：標準の[redacted]～[redacted]% 凍結/解凍：[redacted]サイクルまで 保存期間：[redacted]箇月まで 短期安定性：[redacted]営業日 キャリーオーバー：なし
CSLB 報告書番号/試験の表題： MEV-28r：SOP NTE-91 に基づいて行った ELISA 法による FIX 定量のバリデーション 変更、MEV-28、1.1：SOP NTE-91 に基づいて行った ELISA 法による FIX 定量のバリデーション			
バリデーションの評価項目	判定基準	評価	結果の要約
真度	回収率[redacted]～[redacted]%	合格	本剤：[redacted]%/[redacted]%（day 1/day 2） WHO FIX 血漿標準品：[redacted]%/[redacted]%（day 1/day 2）
精度/ 併行精度	Day 1 変動係数 CV≤[redacted]%	合格	本剤：[redacted]% [redacted]：[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]%
	Day 2 変動係数 CV≤[redacted]%	合格	本剤：[redacted]% [redacted]：[redacted]% WHO FIX 血漿標準品：[redacted]%
精度/ 室内再現精度	相対変動係数 CV_I≤[redacted]% Day 1 + Day 2	合格	Day 1 + Day 2 本剤：[redacted]% [redacted]：[redacted]% WHO FIX 血漿標準品[redacted]%
特異性	偏差濃度 検体 + 添加 ≤25（FII/FVII/FX/Protein C 及び Protein S の影響；CV≤[redacted]）	合格	[redacted]%/[redacted]%
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	NA	NA	NA
直線性	変動係数 CV≤[redacted]% （相関係数[redacted]）	合格	r^2 本剤：[redacted] BeneFIX：[redacted] Mononine：[redacted] WHO FIX 血漿標準品：[redacted]
範囲	[redacted]～[redacted] mU/mL	合格	[redacted]～[redacted]mU/mL
頑健性	NA	NA	NA

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
CSLB 報告書番号/試験の表題 MEV-86r：FIX インヒビターの定量に関するバリデーション報告 変更、MEV-86、1.0：SOP 020100106 に基づいて行った FIX インヒビターの定量のバリデーション			
真度	NA	NA	NA
精度/ 併行精度	試験者 1 CV≤[redacted]% 回収率[redacted]～[redacted]%（SHPL）	合格	CV/回収率（%）：[redacted]
精度/ 室内再現精度	試験者 2 CV≤[redacted]% 回収率[redacted]～[redacted]%（SHPL） 試験者 1 及び 2 CV_I≤[redacted]% 回収率[redacted]～[redacted]%（SHPL）	合格	CV/回収率（%）：[redacted] CV/回収率（%）[redacted]
特異性	抗ヒト FIX 抗体に対して濃度依存的な低下 対照抗体を使用することによる影響なし （目標値は標準の[redacted]%、<[redacted] BU/mL）	合格	残存 FIX 活性（標準に対する%） 抗 FIX 抗体 [redacted]～[redacted] 抗ヒト IgG 抗体：[redacted]～[redacted]；<[redacted]BU/mL 抗ヒトアルブミン抗体：[redacted]～[redacted]；<[redacted]BU/mL
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	SHPL：<[redacted]BU/mL
直線性	BU/mL の算出に関して、あらかじめ規定した範囲（[redacted]～[redacted]%）のチェック グラフ表示	合格	SHPL：r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≤[redacted]% [redacted]℃における検体の安定性 FIX 先天性欠乏血漿に対するマトリックス効果： 残存 FIX 活性が標準の[redacted]～[redacted]% 内在性 FIX レベル/投与前 CV≤[redacted]%	合格	2 サイクル CV（SHPL）： [redacted]℃: [redacted]%～[redacted]% [redacted]℃: [redacted]%～[redacted]% 検体安定性 CV≤[redacted]% 残存 FIX 活性: 標準の[redacted]～[redacted]% CV（%）SHPL：[redacted]～[redacted]

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
CSLB 報告書番号/試験の表題：020200006：ELISA 法を用いた本剤に対する抗体の定量に関するバリデーション報告			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/ 併行精度	CV≦[redacted]% (Day 1)	合格	CV(%)：[redacted]～[redacted]
精度/ 室内再現精度	CV≦[redacted]% (Day 2) CV_I≦[redacted]% (Day 1 及び Day 2)	合格	CV/CV_I(%)：[redacted]～[redacted]/[redacted]～[redacted]
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	健常被験者(n=[redacted])：[redacted]
直線性	CV≧[redacted] グラフ表示	合格	FIX インヒビター血漿に対して 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted] 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≦[redacted]% (=回収率[redacted]～[redacted]%) プレートの均質性 CV≦[redacted]% 製剤に対するマトリックス効果なし	合格	凍結/解凍：[redacted]サイクル 抗 FIX 抗体(-[redacted]/-[redacted]°C)：回収率[redacted]/[redacted]% FIX インヒビター血漿(-[redacted]/-[redacted]°C)：回収率[redacted]/[redacted]% 均質性(CV%)：[redacted] アルブミン、[redacted]、[redacted]、本剤に対するマトリックス効果：なし
CSLB 報告書番号/試験の表題：020200002：ELISA 法を用いた[redacted]に対する抗体の定量に関するバリデーション報告			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/ 併行精度	CV≦[redacted]% (Day 1)	合格	CV(%)：[redacted]～[redacted]
精度/ 室内再現精度	CV≦[redacted]% (Day 2) CV_I≦[redacted]% (Day 1 及び Day 2)	合格	CV/CV_I(%)：[redacted]～[redacted]/[redacted]～[redacted]
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	健常被験者(n=[redacted])：[redacted]

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
直線性	CV≦[redacted] グラフ表示	合格	FIX インヒビター血漿に対して 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted] 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≦[redacted]%（=回収率[redacted]～[redacted]%） プレートの均質性 CV≦[redacted]% 製剤及び先天性 FIX 欠乏血漿に対するマトリックス効果なし	合格	凍結/解凍：[redacted]サイクル FIX インヒビター血漿：回収率[redacted]～[redacted]% 均質性（CV%）：[redacted] アルブミン、[redacted]、[redacted]、本剤に対するマトリックス効果： なし（カットオフ値未満）
CSLB 報告書番号/試験の表題：020200007：ELISA 法を用いた[redacted]に対する抗体の定量に関するバリデーション報告			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/ 併行精度	CV≦[redacted]%（Day 1）	合格	CV（%）：[redacted]～[redacted]
精度/ 室内再現精度	CV≦[redacted]%（Day 2） CV_1≦[redacted]%（Day 1 及び Day 2）	合格	CV/CV_1（%）：[redacted]～[redacted]/[redacted]～[redacted]
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	健常被験者（n=[redacted]）：[redacted]
直線性	CV≦[redacted] グラフ表示	合格	FIX インヒビター血漿に対して 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted] 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≦[redacted]%（=回収率[redacted]%） プレートの均質性 CV≦[redacted]% 製剤及び先天性 FIX 欠乏血漿に対するマトリックス効果なし（カットオフ値未満）	合格	凍結/解凍：[redacted]サイクル FIX インヒビター血漿：回収率[redacted]～[redacted]% 均質性（CV%）：[redacted] アルブミン、[redacted]、[redacted]、本剤、先天性欠乏血漿（n=3）に対するマトリックス効果： なし（カットオフ値未満）

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
CSLB 報告書番号/試験の表題：020200004：ELISA 法を用いたヒトアルブミン抗体の定量に関するバリデーション報告			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/併行精度	CV≦[redacted]% (Day 1)	合格	CV(%)：[redacted]～[redacted]
精度/室内再現精度	CV≦[redacted]% (Day 2) CV_I≦[redacted]% (Day 1 及び Day 2)	合格	CV/CV_I(%)：[redacted]～[redacted]/[redacted]
特異性	NA	NA	NA
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	健常被験者(n=[redacted])：[redacted]
直線性	CV≧[redacted] グラフ表示	合格	希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted] 希釈 1[redacted]～1[redacted]：r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≦[redacted]% (=回収率[redacted]～[redacted]%) プレートコーティングの影響 CV[redacted]% プレートの均質性 CV≦[redacted]% 製剤に対するマトリックス効果なし	合格	凍結/解凍：[redacted]サイクル 回収率(%)：[redacted]/[redacted]℃：[redacted]～[redacted]/[redacted]～[redacted] プレートコーティングの影響 CV(%)：[redacted]～[redacted] 均質性(CV%)：[redacted] アルブミン、[redacted]、[redacted]、本剤に対するマトリックス効果：なし(カットオフ値未満)
CSLB 報告書番号/試験の表題： 020200016r：ELISA 法を用いた CHO 細胞タンパク質に対する抗体の定量に関するバリデーション報告 変更 1、020200016r、1.1：ELISA 法を用いた CHO 細胞タンパク質に対する抗体の定量に関するバリデーション報告(本剤)			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/併行精度	CV≦[redacted]% (Day 1)	合格	CV(%)：[redacted]～[redacted]
精度/室内再現精度	CV≦[redacted]% (Day 2) CV_I≦[redacted]% (Day 1 及び Day 2)	合格	CV/CV_I(%)：[redacted]～[redacted]/[redacted]～[redacted]
特異性	NA	NA	NA

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	閾値の定義	合格	健常被験者（n=[redacted]）：[redacted]
直線性	CV≦[redacted] グラフ表示	合格	希釈 1[redacted]～1[redacted]： 抗体[redacted]：r^2=[redacted] 抗体[redacted]：r^2=[redacted] 希釈 1[redacted]～1[redacted]： 抗体[redacted]；r^2=[redacted]
範囲	NA	NA	NA
頑健性	凍結/解凍サイクルを定義 CV≦[redacted]%（=回収率[redacted]～[redacted]%） プレートの均質性 CV≦[redacted]% 製剤に対するマトリックス効果なし	合格	凍結/解凍：[redacted] サイクル 回収率（%）：[redacted]℃：[redacted]～[redacted] [redacted]～[redacted] 均質性（CV%）：[redacted] アルブミン、[redacted]、[redacted]、本剤に対するマトリックス効果：なし
CSLB 報告書番号/試験の表題： 020200049r：Biacore™ SPR を用いたヒト血漿中の本剤の CHO HCP に対する抗体の定量に関するバリデーション報告			
真度	「精度」、「併行精度」及び「直線性」を参照	合格	下記の「精度/併行精度」及び「直線性」を参照
精度/ 併行精度	Day 1 /[redacted] レポートポイントの[redacted] 各検体の CV：≦[redacted]%	合格	CV[redacted]：[redacted]～[redacted]%
精度/ 室内再現精度	Day 2 /[redacted] 上記の「併行精度」を参照 Day 1+2 /[redacted] レポートポイントの[redacted] 各検体の CV_I：[redacted]%	合格	CV[redacted]：[redacted]～[redacted]% CV_I：[redacted]～[redacted]%
特異性	使用した特定の物質 直線的	合格	下記の「直線性」を参照
検出限界	NA	NA	NA
定量限界	[redacted]値の定義	合格	健常被験者(n=[redacted]) [redacted]値：[redacted] RU
直線性	r^2≧[redacted]([redacted]倍希釈超) グラフ表示 曲線の点の CV：[redacted]%	合格	[redacted]：r^2=[redacted][redacted]倍希釈超) CV：[redacted]-[redacted]%
範囲	NA	NA	NA

表 2.7.1-5　結果の要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーションの評価項目	判定基準	判定	結果の要約
頑健性	A：保存温度の検査 凍結検体の新鮮検体に対する CV： ≤[redacted]% B：凍結/解凍サイクルを定義 凍結検体の新鮮検体に対する CV： ≤[redacted]% C：検体マトリックスの影響（血漿） [redacted] D：薬剤（本剤）の影響 非添加検体との比較による添加検体の回収率 ：[redacted]%～[redacted]%	合格	A：「変更」を参照 B：[redacted]サイクルまで 新鮮検体との相対的差異（%）：両温度（[redacted]℃、[redacted]℃）：[redacted]%～[redacted]% C：[redacted]範囲内 D: 回収率[redacted]～[redacted]%、最大[redacted] IU/mL

略語：BU　ベセスダ単位；CHO　チャイニーズハムスター卵巣；CSLB　CSL ベーリング；CV　変動係数；CV_1　相対変動係数；ELISA　酵素結合免疫吸着測定法；FIX　第 IX 因子；mU　ミリ単位；NA　該当せず；OD　光学濃度；[redacted]；[redacted]；r^2　相関係数；本剤　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；RU　反応単位；SHPL　ヒト標準血漿；WHO　世界保健機関

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

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7　臨床概要 6
2.7.2　臨床薬理の概要 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　背景 6
2.7.2.1.2　臨床薬理試験に関する概括評価 6
2.7.2.1.3　薬物動態解析 9
2.7.2.1.4　内因性要因と外因性要因を検討するための試験 10
2.7.2.1.4.1　特殊な患者集団 10
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　臨床薬理試験と関連する分析試験 10
2.7.2.2.2　In vitro 試験 11
2.7.2.2.3　血友病 B 患者における薬物動態及び初期忍容性試験 11
2.7.2.2.3.1　2001 試験 11
2.7.2.2.4　血友病患者における薬物動態／母集団 PK 及び有効性／安全性試験 16
2.7.2.2.4.1　2004 試験 16
2.7.2.2.4.2　3001 試験 17
2.7.2.2.4.3　3002 試験 27
2.7.2.2.4.4　母集団薬物動態解析 31
2.7.2.2.4.4.1　全 PK 解析集団の薬物動態の結果 32
2.7.2.2.4.4.2　日本人 PK 解析集団の薬物動態解析の結果 38
2.7.2.2.4.4.3　母集団薬物動態の結論 42
2.7.2.2.5　薬力学試験 43
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.2.3.1　血友病 B 患者における薬物動態 44
2.7.2.3.2　薬物動態パラメーター　（単回投与、反復投与） 44
2.7.2.3.2.1　吸収、分布、代謝、排泄 46
2.7.2.3.2.2　定常状態蓄積比 46
2.7.2.3.2.3　用量比例性 46
2.7.2.3.3　薬物動態学的変動の原因 47
2.7.2.3.3.1　内因性要因と外因性要因 47
2.7.2.3.4　薬力学 50
2.7.2.3.5　曝露-反応／濃度-反応関係 50
2.7.2.4　特別な試験 50
2.7.2.4.1　免疫原性 50
2.7.2.5　結論 50

2.7.2.6　付録 50

表目次

表 2.7.2-1　臨床薬理試験に関する概括評価 8
表 2.7.2-2　2001 試験: 本剤 25、50 及び 75 IU/kg、並びに従来の rFIX 及び pdFIX 50 IU/kg の単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約 （ノンコンパートメント解析；PK 解析集団） 13
表 2.7.2-3　2001 試験: 本剤 25、50 又は 75 IU/kg の単回投与後の FIX 活性（IU/dL） 推移の要約（PK 解析集団） 14
表 2.7.2-4　2004 試験: 本剤 25 IU/kg の単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団） 16
表 2.7.2-5　2004 試験：本剤 25 IU/kg の単回投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約 （PK 解析集団） 17
表 2.7.2-6　3001 試験：PK 解析集団の内訳 18
表 2.7.2-7　3001 試験: 本剤 50 IU/kg 及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約 （ノンコンパートメント解析；日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団） 20
表 2.7.2-8　3001 試験: 本剤 50 IU/kg の投与後の個々の FIX 活性 PK パラメーター（日本人 PK 解析集団） 21
表 2.7.2-9　3001 試験：本剤 50 IU/kg の単回投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約 （日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団） 26
表 2.7.2-10　3001 試験：本剤を 50 IU/kg の用量で初回投与及び反復投与したときの FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（青年及び成人 12～65 歳以下） （全 PK 解析集団） 26
表 2.7.2-11　3001 試験：本剤を 50 IU/kg の用量で初回投与及び反復投与したときの FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約 27
表 2.7.2-12　3002 試験：年齢群で層別した本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約 （ノンコンパートメント解析；PK 解析集団） 29
表 2.7.2-13　3002 試験：年齢群で層別した本剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約（PK 解析集団） 31
表 2.7.2-14　最終的な FIX 活性母集団 PK モデルのパラメーター推定値 33
表 2.7.2-15　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg の単回投与後に外因性 FIX 活性が 1%、3% 及び 5%を超えて維持された時間のシミュレーション結果の要約 35
表 2.7.2-16　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg の反復投与後の外因性 FIX 活性のトラフ値に関するシミュレーション結果の要約 36

表 2.7.2-17　日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の体重で補正した PK パラメーターの比較 41
表 2.7.2-18　日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団における本剤 50 IU/kg を 静注で 14 日間投与した後の PK パラメーターのシミュレーション 42
表 2.7.2-19　用量別の要約（統合 PK 解析集団） 44
表 2.7.2-20　単回投与後の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（成人 18～65 歳以下）（統合 PK 解析集団） 45
表 2.7.2-21　年齢で層別した本剤 50 IU/kg 単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）（統合 PK 解析集団） 49
表 2.7.2-22　本剤の各臨床試験から得られた FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（PK 解析集団） 51

図目次

図 2.7.2-1　2001 試験：本剤 25、50 及び 75 IU/kg 又は rFIX 若しくは pdFIX 50 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性平均値（SD）の推移 （PK 解析集団） 15
図 2.7.2-2　本剤及び従来の FIX 製剤投与後の投与量別に見た生体内回収率、半減期、クリアランス及び滞留時間平均値（SD） （日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団） 22
図 2.7.2-3　本剤 25 IU/kg 及び 50 IU/kg 並びに従来の FIX 製剤 50 IU/kg の単回 IV 投与後の平均（SD）血漿中 FIX 活性の推移 （日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団） 25
図 2.7.2-4　3002 試験：年齢群で層別した本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の平均（SD）血漿中 FIX 活性推移 （PK 解析集団） 30
図 2.7.2-5　FIX 活性母集団 PK モデル–体重で補正したクリアランス／分布容積の日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の比較 39
図 2.7.2-6　FIX 活性母集団 PK モデル–日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の 総分布容積の比較 40
図 2.7.2-7　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日間投与した後の定常状態での FIX 活性の PK の推移（日本人 PK 解析集団 vs 非日本人 PK 解析集団） 42

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）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
IR	Incremental recovery recorded 30 minutes after injection	投与から 30 分後に記録した生体内回収率
IV	Intravenous	静脈内
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
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、本文中では「本剤」とする
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal half-life	半減期
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

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、遺伝子組換え第 IX 因子（recombinant factor IX：rFIX）と遺伝子組換えアルブミンを融合して創製された融合タンパク質製剤である。アルブミンは新生児型 Fc 受容体（neonatal Fc receptor：FcRn）に対して pH 依存的に結合することで分解されにくくなっており（Andersen et al., 2010； Kuo et al., 2010）、本剤の血中半減期は rFIX 単独よりも長くなる。

本剤は、以下の効能・効果に対して CSL ベーリング社が開発している。

第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

非臨床試験の結果からは、現在市販されている rFIX 製剤よりも、回収率（IR）の向上、半減期（$t_{1/2}$）の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）の拡大が示されている（第 4.3-22 項；Metzner at al., 2009 を参照）。また、臨床試験の結果からも、本剤の薬物動態（PK）の改善とともに、優れた有効性と安全生が示されている。本項では、男性の血友病 B（FIX 活性が 2%以下）患者における本剤の薬物動態学的特徴について要約する。

日本人の患者については、3001 試験において検討されている。本試験により得られたデータから、日本人と非日本人での PK データを比較することで日本人に特異的な PK を評価することが可能であった。PK の解析の結果、日本人と非日本人では大きな差は認められなかった。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験に関する概括評価

本文書内に示すデータは、安全性／臨床薬理試験 1 試験と有効性／安全性試験 3 試験から得られたものである。

- 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。第 5.3.3.2 項、2001 試験総括報告書（clinical study report：CSR）に示す。
- 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。第 5.3.5.2 項、2004 試験 CSR に示す。
- 3001 試験（pivotal 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（日本人 10 例を含む）。第 5.3.5.2 項、3001 試験 CSR に示す。

- 3002 試験（小児試験）：治療歴のある血友病 B 小児患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）の PK、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。第 5.3.5.2 項、3002 試験 CSR に示す。

いずれの試験においても、本剤の用量 25、50 又は 75 IU/kg についての PK を評価した。2001、3001 及び 3002 試験では、従来の FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX；50 IU/kg）が投与された患者を対象に、追加で PK を評価した。PK を評価した 4 件の臨床試験の一覧表を表 2.7.2-1 示す。試験デザインを含めた詳細については、第 2.7.3.2 項（2004、3001 及び 3002 試験）及び第 2.7.4.1.1.2 項（2001 試験）に記載するとおりである。

初期に行われた 2001 及び 2004 試験では、1）血漿 FIX 濃度（1 IU/dL FIX = 1% FIX 活性）の指標としての血漿中 FIX 活性と 2）FIX 抗原量を用いて PK 解析を実施した（第 2.7.1.1.3 項）。それに続く 3001 及び 3002 試験では、日常診療に合わせて、FIX 活性のみを用いて PK 解析を行った。本項では、FIX 活性に基づく PK パラメーターを示すことに焦点を当てる。FIX 抗原測定値に関する詳細については、各 CSR に記載されているとおりである。

「従来の FIX 製剤」とは、被験者が本剤の試験に参加する前に使用した第 IX 因子（FIX）製剤を示すものであり、半減期が短い遺伝子組換え FIX 製剤又は血漿由来 FIX 製剤等である。また、12 歳以上の小児は、年長児又は青年と称する。12 歳未満の小児は、年少児又は小児と称する。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験に関する概括評価

試験番号 記載箇所 進行状況	フェーズ 試験デザイン	主要目的	解析集団 年齢：平均（範囲） PK 解析集団（n）	治療、経路、用量 [a]	PK 評価時点
2001 試験 第 5.3.3.2 項 完了	第 1 相、プロスペクティブ、MC、OL、 用量漸増	本剤 IV 投与の安全性（AE 及び臨床検査値の経時的変化）を評価	血友病 B を有する男性患者 25 例 35（15～58）歳 全 PK 解析集団（n = 22） 本剤 PK 解析集団（n = 22） 従来の FIX 製剤 PK 解析集団 (n = 15)	本剤、IV、25、50 又は 75 IU/kg 従来の FIX 製剤（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	本剤の投与前及び投与 30 分後、3、6、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後
2004 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 I/II 相、プロスペクティブ、MC、OL	本剤 IV 投与の安全性（AE、AE の発現率、臨床検査値の経時的変化、インヒビターの産生、及び本剤に対する抗体の産生）を評価	血友病 B を有する男性患者 17 例 26（13～46）歳 全 PK 解析集団（n = 13）	本剤、IV、25 IU/kg	本剤の投与前及び投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後
3001 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 II/III 相、プロスペクティブ、MC、OL（pivotal）	本剤の有効性（定期補充療法による出血抑制）及び安全性（FIX インヒビターの産生）を評価	血友病 B を有する男性患者 63 例 33（12～61）歳 日本人 10 例 43（22～61）歳 全 PK 解析集団（n = 57） 本剤 PK 解析集団（n = 57） 従来の FIX 製剤 PK 解析集団 (n = 13)	本剤、IV、25、50 及び 75 IU/kg 従来の FIX 製剤（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	本剤の投与前及び投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後
3002 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 III 相、プロスペクティブ、MC、OL（小児）	本剤単回投与後の PK 及び安全性（FIX インヒビターの産生）を評価	血友病 B を有する男性患者 27 例 6 (1～10)歳 全 PK 解析集団（n = 27） 本剤 PK 解析集団（n = 27） 従来の FIX 製剤 PK 解析集団 (n = 17)	本剤、IV、50 IU/kg 従来の FIX 製剤（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	本剤の投与前及び投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後

[a] 用量は PK 評価期間中に投与された用量である。

引用：2001 試験 CSR、2004 試験 CSR、3001 試験 CSR、3002 試験 CSR

2.7.2.1.3　薬物動態解析

欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の Guideline on Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products に従い、いずれの試験においても、FIX 製剤の有効性の重要なマーカーとみなされる PK データ［IR、$t_{1/2}$、AUC 及びクリアランス（clearance：CL）］を算出した（EMA、2011）。

ノンコンパートメント解析（NCA）

7～14 日間の各臨床薬理試験において、ノンコンパートメント PK 解析を実施した。FIX は内在性タンパク質であるため、血漿中の FIX 活性のノンコンパートメント PK 解析を行うにあたり、ベースライン値により補正した場合と補正しなかった場合について検討した。なお、投与後の各時点で得られた FIX 活性から投与前の FIX 活性を減算することにより補正した。

過去又は現在の内在性 FIX レベルが 2%以下である患者では、従来の FIX 製剤の投与により循環血液中に残存する薬剤の影響で患者の投与前の FIX 活性が想定されるよりも高い値を示す可能性があった。これらの患者では、投与前の FIX 活性測定値は真の内在性 FIX 活性レベルを表していない可能性があり、PK 評価において過度の補正によりバイアスが生じる可能性があった。種々の投与前 FIX レベルでベースライン補正を行ったため、個々の被験者の PK 解析にベースライン補正後の NCA を用いたことは適切でなかった。このベースライン補正による NCA は、投与前 FIX 活性は内在性の因子（FIX 活性< 2%）を厳密に反映するとの想定に基づき計画され、実行されたものであった。しかし、短期作用型の FIX 製剤の影響が残存していることは明らかである（一部の患者に対しては EMA のガイドラインにも推奨されているように 96 時間の wash-out 期間中に投与可能である）。従来の FIX 製剤は消失半減期が短い（約 18 時間；BeneFIX 添付文書、2011）ため、過度な補正は試験期間後半（Day 7～Day 14）のバイアスを拡大させる可能性があった。過度な補正によるバイアスを避けるため、7～14 日に得られた PK パラメーター［AUC、CL、定常状態での分布容積（volume of distribution at steady state：Vss）、$t_{1/2}$、平均滞留時間（mean residence time：MRT）］についてはベースライン値により補正しない値を示すこととした。なお、試験期間前半の PK パラメーター［最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）及び IR］については、補正した値を示す。

母集団 PK 解析

母集団 PK 解析は、2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られたデータを複合して行った（第 5.3.3.5 項を参照）。本解析には、PK 解析を意図して測定された FIX 活性値とこれら 4 つの試験中に得られた FIX 活性トラフ値の両方を含めた。本母集団 PK 解析の目的は、母集団全体における PK のばらつきを評価し、かつ FIX 補充製剤の PK に対する人口統計的及び臨床的なパラメーター（体重、年齢、人種及び腎機能等）の影響を検討することとした（Björkman, 2013）。本解析では、小児患者（0～12 歳未満）の PK データも評価したが、その結果は小児集団における本剤の推奨用法を支持するものであった。また、日本人患者での PK データを評価するために日本人患者を

対象としたサブ解析を行い、日本人患者と非日本人患者の PK データを比較した。さらに、母集団解析によりベースライン補正によるバイアスに対処するためのよりよい方法が得られた。

母集団 PK 解析の方法及び結果については、第 2.7.2.2.4.4 項及び母集団 PK 報告書（母集団 PK 報告書原本、母集団 PK 補遺報告書及び母集団 PK 補遺 2 報告書、第 5.3.3.5 項）に記載する。

2.7.2.1.4　内因性要因と外因性要因を検討するための試験

血友病 B は比較的まれな疾患であるため、本剤投与後の FIX 活性の PK に影響を及ぼし得る内因性要因と外因性要因の検討を目的とした正式な試験は行わなかった。しかし、母集団 PK 解析を行い、本剤投与後の FIX 活性の PK に影響を及ぼし得る内因性要因［体重、年齢、人種／民族、体格指数（BMI）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びクレアチニンクリアランス］について検討した。母集団 PK 解析の結果は、第 2.7.2.2.4.4 項に要約する。また内因性要因については第 2.7.4.5.1 項でより詳細に述べる。

2.7.2.1.4.1　特殊な患者集団

腎機能障害又は肝障害を合併する血友病 B 患者はほぼいないと考えられたため、腎機能障害又は肝障害を合併する患者を対象とした試験は計画・実施しなかった。母集団 PK 解析では、間接的に評価した肝及び腎機能（AST、ALT 及びクレアチニンクリアランスにより評価）は、本剤の PK に影響を及ぼさないことが示された（第 5.3.3.5 項、母集団 PK 報告書、第 5 項を参照）。

65 歳以上の患者はいずれの臨床試験にも登録されておらず、高齢者の PK／曝露に関するデータは得られていない。

12 歳未満の小児患者 27 例（6 歳未満 12 例と 6 歳～12 歳未満 15 例）が 3002 試験に登録された。これらの年齢群における患者の PK／曝露の解析結果は、3002 試験の結果に含まれており、第 2.7.2.2.4.3 項に示す。計 11 例の青年患者（12 歳～18 歳未満）が、2001 試験（1 例）、2004 試験（3 例）及び 3001 試験（7 例）に登録された。この年齢群の患者の PK／曝露の解析結果は、統合 PK 解析集団とともに第 2.7.2.3.3.1 項に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

全試験を通して、本剤の PK プロファイルは、半減期の短い従来の FIX 製剤（pdFIX 及び rFIX）のプロファイルと比較して良好であることが示された。本剤の PK は、6～65 歳の患者で一貫しており、さらに Day 14 の FIX 活性のトラフ値は年齢に関係なく全ての患者で 1%超であった。したがって、定期補充療法としては、全患者において週 1 回～2 週に 1 回の投与で有効であると考えられた。

2.7.2.2.1　臨床薬理試験と関連する分析試験

血漿中 FIX 活性及び FIX 抗原量の評価に用いた生物学的分析測定法については、第 2.7.1 項、生物薬剤学及び関連する分析法の概要に示すとおりである。

2.7.2.2.2　In vitro 試験

本剤は、内在性の FIX やアルブミンと同様な代謝経路により代謝される。したがって、In vitro チトクロム P450 肝薬物代謝試験、薬物相互作用試験、透過性試験、及び輸送試験の実施対象製剤には該当せず、血漿タンパク結合試験も不要とみなされた。

2.7.2.2.3　血友病 B 患者における薬物動態及び初期忍容性試験

血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象に薬物動態及び初期忍容性試験を実施した。

本剤の臨床開発プログラムにおいて、本剤は IV 投与したため、C_{max} は投与終了後～投与開始後 30 分時点の PK 評価の前に到達する可能性が考えられた。したがって、投与開始後 30 分時点に PK 用検体をサンプリングすることにより、正確な C_{max} と IR を得ることができると考えた。

2.7.2.2.3.1　2001 試験

治療歴のある成人及び青年（年齢：15～58 歳）の血友病 B 患者 25 例を対象とした第 I 相用量漸増試験では、本剤 25、50 及び 75 IU/kg の安全性及び PK について評価した。本剤の投与前並びに投与 30 分後、3、6、9、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後の時点で採血した。全患者が試験を完了し、中止した患者はいなかった。

PK 解析集団は、本剤 25、50 又は 75 IU/kg が少なくとも 1 回投与され、本剤の PK プロファイルを評価できる十分な血液検体が採取されており、かつ試験期間中に出血の治療のために本剤又は他の FIX 製剤が投与されていない患者とした。7 例では本剤 25 IU/kg を 7 日間以上投与した際の PK の評価、13 例では本剤 50 IU/kg を 10 日間以上投与した際の PK の評価、8 例では本剤 75 IU/kg を 14 日間以上投与した際の PK の評価が可能であった。これらの患者のうち、7 例は 2 つの異なる投与群に参加しており、異なる 2 用量の本剤が投与された。15 例で、従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与の PK を評価した。そのうち 12 例を PK 解析集団に含めた（8 例で rFIX、4 例では pdFIX の投与あり）。残りの 3 例については、1 例は PK プロファイルを評価できる十分な血液検体が採取されておらず、1 例は PK 評価期間中に出血事象に対する治療を必要とし、1 例は採取された血漿検体では評価困難という理由により PK 解析集団全体から除外された。したがって、PK 解析集団は計 22 例であった（2001 試験 CSR 第 11.1 項を参照）。

患者の内訳及び解析集団の要約は第 2.7.6 項に示す。2001 試験に関する詳細については第 2.7.4.1.1.2.1 項に示す。

3 つの異なる用量（25、50 及び 75 IU/kg）が投与された患者集団及び従来の FIX 製剤（50 IU/kg）が投与された患者における本剤の薬物動態パラメーターを、ノンコンパートメント解析を用いて評価した（表 2.7.2-2 を参照）。本剤 50 IU/kg の投与 30 分後の補正後平均 IR は 1.38（IU/dL）/（IU/kg）であり、rFIX 50 IU/kg よりも 46%高く、pdFIX 50 IU/kg よりも 25%高かった（2001 試験 CSR、表 10 参照）。本剤 50 IU/kg（13 例）の平均 $t_{1/2}$ は 100 時間であり、rFIX 50 IU/kg（22.4 時間）及び pdFIX

50 IU/kg（19.6 時間）よりも長かった。本剤 50 IU/kg 投与後の 0 時間から無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）平均値は 7670 IU*h/dL であり、rFIX 50 IU/kg（1330 IU*h/dL）と pdFIX 50 IU/kg（1503 IU*h/dL）のいずれよりも大きかった。本剤 50 IU/kg 投与後の平均 CL（0.682 mL/h/kg）は、rFIX 50 IU/kg（3.87 mL/h/kg）及び pdFIX 50 IU/kg（3.56 mL/h/kg）よりも低かった（表 2.7.2-2；2001 試験 CSR の表 14.2.2.1.2 参照）。生体内回収率は用量の増加によりいくらか低下する傾向があった。しかし、パワーモデルを用いた結果、用量に比例した FIX 活性の $AUC_{0\text{-}t}$ の拡大は 3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）内で認められた。

FIX 抗原は血中の FIX 分子の量を反映することから、用量比例性については、FIX 抗原量も合わせて検討した。本剤の 0 時間から投与後 t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、検討した用量範囲内では用量に比例することが示された（2001 試験 CSR、第 11.4.2.1 項を参照）。

血漿中 FIX 活性 PK パラメーターの要約を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2　2001 試験: 本剤 25、50 及び 75 IU/kg、並びに従来の rFIX 及び pdFIX 50 IU/kg の単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約
（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団）

	本剤			rFIX	pdFIX
パラメーター、単位	25 IU/kg （n = 7）[a]	50 IU/kg （n = 13）	75 IU/kg （n = 8）	50 IU/kg （n = 8）	50 IU/kg （n = 4）
IR[b], (IU/dL)/(IU/kg)	1.65 (11.3)	1.38 (20.1)	1.08 (19.8)	0.945 (25.3)	1.10 (18.0)
$C_{max,}$ IU/dL	41.1 (12.7)	69.3 (18.7)	82.0 (19.7)	47.3 (25.3)	54.8 (18.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	4658 (36)	7670 (22)	9345 (20)	1330 (18)	1503 (31)
CL[c], mL/h/kg	0.574 (31.1)	0.682 (22.3)	0.836 (19.8)	3.87 (18.3)	3.56 (30.9)
Vss[c], dL/kg	0.856 (31.6)	0.923 (17.4)	1.20 (22.6)	1.25 (20.9)	0.975 (17.2)
$t_{1/2}$, h	118 (38.0)	100 (21.1)	104 (17.7)	22.4 (19.8)	19.6 (14.9)
MRT, h	153 (23.8)	138 (17.1)	144 (13.7)	32.8 (20.4)	28.3 (15.7)

[a] AUC0-inf、CL、Vss、t1/2 及び MRT は n = 6
[b] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[c] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値の補正を行っていない。
引用：2001 試験 CSR、表 14.2.2.1.1 及び 14.2.2.1.2

投与開始 14 日後（最終採血時）の FIX 活性中央値は、全患者集団で投与前の値よりも高かった（表 2.7.2-3）。本剤 50 IU/kg（n = 13）を投与した際の FIX 活性中央値は、Day 7、Day 10 及び Day 14 でそれぞれ 14.4、9.00 及び 5.50 IU/dL であった。25 及び 75 IU/kg を投与した際の FIX 活性中央値は、Day 7 時点でそれぞれ 8.70 及び 17.3 IU/dL であった。従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与 32～48 時間後（Day 2）の FIX 活性中央値は、rFIX で 6.00 IU/dL、pdFIX では 5.90 IU/dL であった（2001 試験 CSR、表 9）。

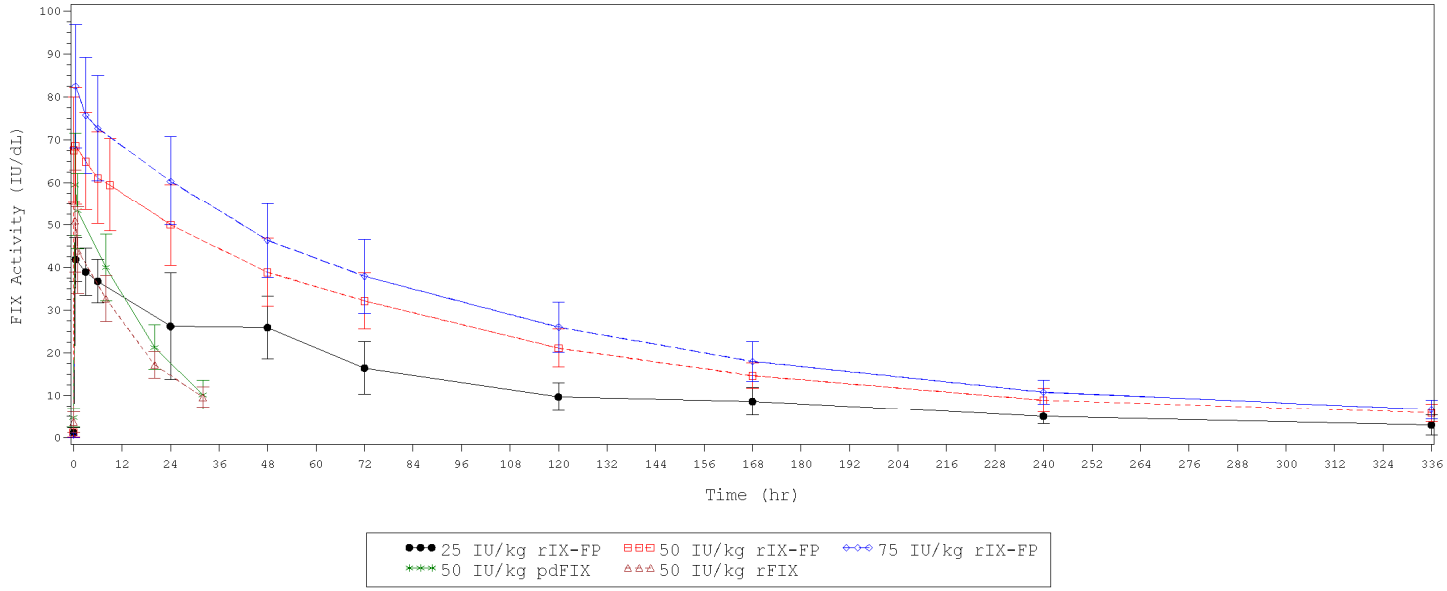
FIX 活性推移を図 2.7.2-1 に、血漿中 FIX 活性推移の要約を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　2001 試験: 本剤 25、50 又は 75 IU/kg の単回投与後の FIX 活性（IU/dL）推移の要約（PK 解析集団）

	Day 1（投与前）	**Day 1（30 分）**	**Day 7（168 時間）**	**Day 10（240 時間）**	**Day 14（336 時間）**
本剤 25 IU/kg					
n	7	7	7	4	3
平均（SD）	1.21 (1.17)	41.9 (5.15)	8.63 (3.31)	5.03 (1.75)	2.97 (2.37)
中央値	0.700	40.5	8.70	4.60	2.30
最小値、最大値	0.100, 3.40	37.1, 50.0	4.60, 14.1	3.60, 7.30	1.00, 5.60
本剤 50 IU/kg					
n	13	13	13	13	5
平均（SD）	1.26 (1.17)	68.6 (13.7)	14.7 (2.95)	8.89 (2.81)	5.86 (2.07)
中央値	0.700	64.5	14.4	9.00	5.50
最小値、最大値	0.100, 3.00	52.2, 97.8	10.7, 18.7	3.70, 14.2	3.50, 8.70
本剤 75 IU/kg					
n	8	8	8	8	8
平均（SD）	0.638 (0.590)	82.6 (14.4)	18.0 (4.67)	10.8 (2.79)	6.65 (2.30)
中央値	0.450	85.9	17.3	10.9	5.95
最小値、最大値	0.100, 1.60	53.7, 101	12.1, 27.0	6.30, 15.0	3.90, 10.2

注：いずれの値もベースライン値の補正を行っていない。
引用：2001 試験 CSR、表 14.2.1.1.2

図 2.7.2-1　2001 試験：本剤 25、50 及び 75 IU/kg 又は rFIX 若しくは pdFIX 50 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性平均値（SD）の推移（PK 解析集団）



注：いずれの値もベースライン値の補正を行っていない。
引用：2001 試験 CSR、図 14.2.2.1

以上から、本剤の PK プロファイルは従来の FIX 製剤よりも良好であり、本剤は血友病 B 患者における出血の管理と抑制に適し、pdFIX 及び rFIX 製剤よりも少ない頻度で投与可能であると考えられた。

2.7.2.2.4　血友病患者における薬物動態／母集団 PK 及び有効性／安全性試験

2.7.2.2.4.1　2004 試験

血友病 B 患者（FIX 活性が 2%以下）における出血エピソードの治療に対する定期補充療法及びオンデマンド療法としての本剤の安全性、PK 及び有効性を評価した第 I/II 相試験で、13 例（15～46 歳）に本剤 25 IU/kg を単回静脈内投与し、投与前、並びに投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後に血漿中 FIX 活性を測定した。

2004 試験についての詳細は、第 2.7.3.2.1 項に示す。

第 2.7.2.1.3 項に示すとおり、2004 試験を含む各試験において PK の評価に用いたベースライン補正後の NCA 解析は、至適な方法ではなかった。2004 試験では、内因性 FIX の影響により、ベースラインの補正を行った場合と行わなかった場合との間で不整合が生じる可能性は予測されていた。しかし、従前の FIX 製剤の残余分のために、ベースライン補正が過剰に行われるという可能性は想定されていなかったため、補正された NCA 解析による PK データの解釈にあたっては注意が必要である。

ベースラインで補正されていない $t_{1/2}$ 及び AUC、Vss、並びに MRT データは、終末相及び $t_{1/2}$ の評価に用いられた全ての FIX 活性値が被験者の内因性 FIX 値より高い場合には、本剤における FIX の PK データを正確に予測することが可能であった。

本剤 25 IU/kg を投与した際、平均 IR は 1.45（IU/dL）/（IU/kg）、平均 $t_{1/2}$ は 94.8 時間、CL は 0.744 mL/h/kg であった。C_{max}、AUC 及び IR の患者間のばらつきは小さかった［変動係数（CV）15%未満］（2004 試験 CSR、第 11.4.1.2 項を参照）。

本剤 25 IU/kg 単回投与後の PK パラメーターの要約を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4　2004 試験：本剤 25 IU/kg の単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団）

パラメーター、単位	本剤 25 IU/kg (n = 13)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	1.45 (8.30)
C_{max}, IU/dL	36.1 (8.02)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	3414 (13)
CL[b], mL/h/kg	0.744 (13.2)
Vssb, dL/kg	0.923 (26.1)
$t_{1/2}$, h	94.8 (37.5)
MRT, h	127 (30.2)

[a] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[b] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値の補正を行っていない。
引用：2004 試験 CSR、表 14.2.7.1 及び 14.2.7.2

本剤 25 IU/kg 投与後、血漿中 FIX 活性は 30%超に上昇し、その後、時間の経過とともに急激に低下した。FIX 活性中央値は Day 10 で 3.8%、Day 14 で 3.0%であり、 平均 $t_{1/2}$ は約 95 時間であった。なお、Day 14 の FIX 活性の結果はオンデマンド療法群の限られた数の患者（3 例）から得られたものであるため、その結果の解釈には注意が必要である。さらに、オンデマンド療法が行われた 3 例と定期補充の被験者 10 例では内因性の差異は認められず、若干の違いとして検体を採取した日がそれぞれ 10 日後と 14 日後であったことが挙げられる。

血漿中 FIX 活性推移の要約を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5　2004 試験：本剤 25 IU/kg の単回投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約（PK 解析集団）

	Day 1（投与前）	Day 1（30 分）	Day 7（168 時間）	Day 10（240 時間）	Day 14（336 時間）
全体					
n	13	13	13	13	3
平均（SD）	1.83 (1.32)	38.0 (3.91)	5.58 (0.993)	3.88 (1.02)	2.90 (0.458)
中央値	1.70	37.0	5.60	3.80	3.00
最小値、最大値	0.1, 4.1	32.6, 44.7	3.1, 7.2	2.1, 6.2	2.4, 3.3

注：いずれの値もベースライン値の補正を行っていない。
引用：2004 試験 CSR、表 14.2.6.2

2004 試験の結果から、本剤の IR は増加し、$t_{1/2}$ は延長していたことから、本剤を用いることで、半減期の短い従来の FIX 製剤（rFIX 及び pdFIX）よりも長い投与間隔で定期補充療法を行うことが可能と考えられた。

2.7.2.2.4.2　3001 試験

ピボタル試験である第 II/III 相試験では、血友病 B（FIX 活性 2%以下）患者における出血エピソードの管理及び抑制を目的とした定期補充療法及びオンデマンド療法としての本剤の安全性、有効性及び PK について検討した。計 63 例が登録され、定期補充療法群（第 1 群）に 40 例、オンデマンド療法群（第 2 群）に 23 例を組み入れた。これら 63 例のうち、8 例が 2001 試験に、14 例が 2004 試験に、1 例が 2001 試験と 2004 試験に参加していた（CSL654 統合総括安全性、表 14.1.8）。PK 解析集団における患者の内訳を表 2.7.2-6 に要約する。

表 2.7.2-6　3001 試験：PK 解析集団の内訳

	患者数		
	定期補充療法（第 1 群）（N = 40）	**オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）**	**全体（N = 63）**
本剤 PK	34	23	57
25 IU/kg	1	5	6
50 IU/kg	28	18	46
75 IU/kg	5	0	5
従来の FIX 製剤 PK（50 IU/kg）	13	0	13
PK の複数回測定（50 IU/kg）	15	0	15
日本人 PK 解析集団			
50 IU/kg	6	4	10

引用：3001 試験 CSR 図 11-1 及び表 11-1

3001 試験には、日本人患者 10 例を登録した。うち 6 例が定期補充療法群（第 1 群）、4 例がオンデマンド療法群（第 2 群）であった。全日本人患者において本剤 50 IU/kg の PK を評価した。なお、以前に本剤の治験に登録された患者はいなかった。

3001 試験については第 2.7.3.2.2 項で詳述する。

第 2.7.2.1.3 項に示すとおり、3001 試験を含む各試験において PK の評価に用いたベースライン補正後の NCA 解析は、至適な方法ではなかった。3001 試験では、内因性 FIX の影響により、ベースラインの補正を行った場合と行わなかった場合との間で不整合が生じる可能性は予測されていた。しかし、従前の FIX 製剤の残余分のために、ベースライン補正が過剰に行われるという可能性は想定されていなかったため、補正された NCA 解析による PK データの解釈にあたっては注意が必要である。

第 2.7.2.2.4.1 項に示すとおり、ベースラインで補正されていない $t_{1/2}$ 及び AUC、Vss、並びに MRT データは、終末相及び $t_{1/2}$ の評価に用いられた全ての FIX 活性値が被験者の内因性 FIX 値より高い場合には、本剤における FIX の PK データを正確に予測することが可能であった。

本剤 50 IU/kg の PK パラメーターを rFIX 50 IU/kg の PK パラメーターと比較したところ、平均 IR（ベースラインを補正）は 52%高く［1.27 vs 0.834（IU/dL）/（IU/kg）］、平均 $t_{1/2}$ は 4.2 倍長く（102 vs 24.2 時間）、平均血漿中 MRT は 4 倍長く（140 vs 35.3 時間）、平均血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 5.1 倍長く（7176 vs 1396 IU*h/dL）、平均 CL は 81%低かった（0.769 vs 4.03 mL/h/kg）（表 2.7.2-7 ; 3001 試験 CSR の第 11.4.1.2 項も参照）。本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の血漿中 FIX 活性の PK パラメーターの要約を表 2.7.2-7 に示す。

本剤 50 IU/kg が投与された日本人患者の PK パラメーターは、本剤 50 IU/kg が投与された全 PK 解析集団で得られた結果と類似していた（表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8）。$AUC_{0\text{-}inf}$、CL、$t_{1/2}$ 及び MRT の平均値にわずかな差異が認められたが（表 2.7.2-7）、これは日本人 PK 解析集団のサンプル数が少ないことが理由であると考えられた。日本人 PK 解析集団で報告された全パラメーターの平均値は全 PK 解析集団で報告された値の範囲内であった（図 2.7.2-2）。 日本人患者 1 例（症例 3920026-0030）で FIX 活性のピークが高かった（図 2.7.2-7）。しかし、それは血友病 B ではない

健常人で見られる FIX 活性の範囲内であった。さらに、本症例のほかの PK パラメーターは、他患者で見られた PK パラメーター（3001 試験 CSR の表 14.3.7.1 及び 14.3.7.2）の範囲内であった。本症例における本剤の有効性及び安全性については、予期される範囲内であった。

全体的に、本剤（50 IU/kg）の PK プロファイルは従来の FIX 製剤の PK プロファイルよりも良好であり、IR（ベースラインを補正）は 30%高く［平均：1.27 vs 0.980（IU/dL）/（IU/kg）］、平均 $t_{1/2}$ は 4.7 倍長く（102 vs 21.6 時間）、平均血漿中 MRT は 4.5 倍長く（140 vs 31.3 時間）、$AUC_{0\text{-inf}}$ は 5.1 倍大きく（7176 vs 1400 IU*h/dL）、平均血漿中 CL は 80%低かった（0.769 vs 3.93 mL/h/kg）（3001 試験 CSR の第 11.4.1.2 項）。

表 2.7.2-7　3001 試験：本剤 50 IU/kg 及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約
（ノンコンパートメント解析；日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団）

	本剤 全 PK 解析集団	本剤 日本人 PK 解析集団	従来の FIX 全 PK 解析集団		
パラメーター、単位	50 IU/kg （n = 45）[a]	50 IU/kg （n = 10）[b]	50 IU/kg rFIX （n = 8）[c]	50 IU/kg pdFIX （n = 4）	合計 （n = 12）[d]
IR[e] [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.27 (23.9)	1.26 (36.7)	0.834 (18.1)	1.27 (25.3)	0.980 (30.6)
C_{max} (IU/dL)	63.9 (23.4)	63.9 (35.3)	41.7 (18.0)	63.7 (25.3)	49.1 (30.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	7176 (30)	6684 (28.3)	1396 (35)	1408 (27)	1400 (31)
CL[f] (mL/h/kg)	0.769 (33.5)	0.801 (27.2)	4.03 (38.2)	3.75 (26.4)	3.93 (33.5)
Vss[f] (dL/kg)	1.02 (18.7)	1.02 (15.0)	1.35 (23.0)	0.893 (17.9)	1.18 (29.0)
$t_{1/2}$ h	102 (21.8)	94.6 (19.9)	24.2 (19.7)	17.0 (20.3)	21.6 (25.5)
MRT, h	140 (19.5)	133 (16.9)	35.3 (20.6)	24.4 (16.1)	31.3 (26.1)

[a] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 43
[b] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 9
[c] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 7
[d] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 11
[e] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[f] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：ベースラインで補正する IR 及び Cmax を除いて、いずれの値もベースラインの補正を行っていない。
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.7.1、14.3.7.2、14.3.9.1、14.3.9.2、14.3.9.3、14.3.9.4、14.3.9.5、及び 14.3.9.6；3001 試験補遺 2、表 14.3.7.1.1 及び 14.3.7.2.1

表 2.7.2-8　3001 試験：本剤 50 IU/kg の投与後の個々の FIX 活性 PK パラメーター（日本人 PK 解析集団）

症例 ID	PK パラメーター（単位）					
	IR (IU/dL)/(IU/kg)	C_{max} (IU/dL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)	CL (mL/h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
3920026-0030	2.467	123.3	10277.2	35.1069	129.30	167.16
3920027-0003	1.316	65.8	7914.8	42.9577	108.11	147.66
3920028-0038	1.010	50.5	5129.4	44.6448	81.94	118.82
3920029-0023	1.030	58.7	6641.8	37.7156	92.77	133.46
3920030-0001	1.082	57.8	5288.4	60.7934	78.17	107.99
3920031-0040	1.480	74.0	7635.1	40.7332	83.74	126.48
3920025-0047	1.184	59.2	4321.1	55.5414	78.91	110.28
3920029-0059	0.842	42.1	NC	NC	NC	NC
3920030-0050	1.176	58.8	7758.7	38.7952	116.61	165.91
3920030-0058	0.994	49.7	5197.7	57.9100	82.07	119.64

注：ベースラインを補正する IR 及び Cmax を除いて、いずれの値もベースラインを補正していない。
引用：3001 試験 CSR、一覧表 16.2.5.9

図 2.7.2-2　本剤及び従来の FIX 製剤投与後の投与量別に見た生体内回収率、半減期、クリアランス及び滞留時間平均値（SD）
（日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団）

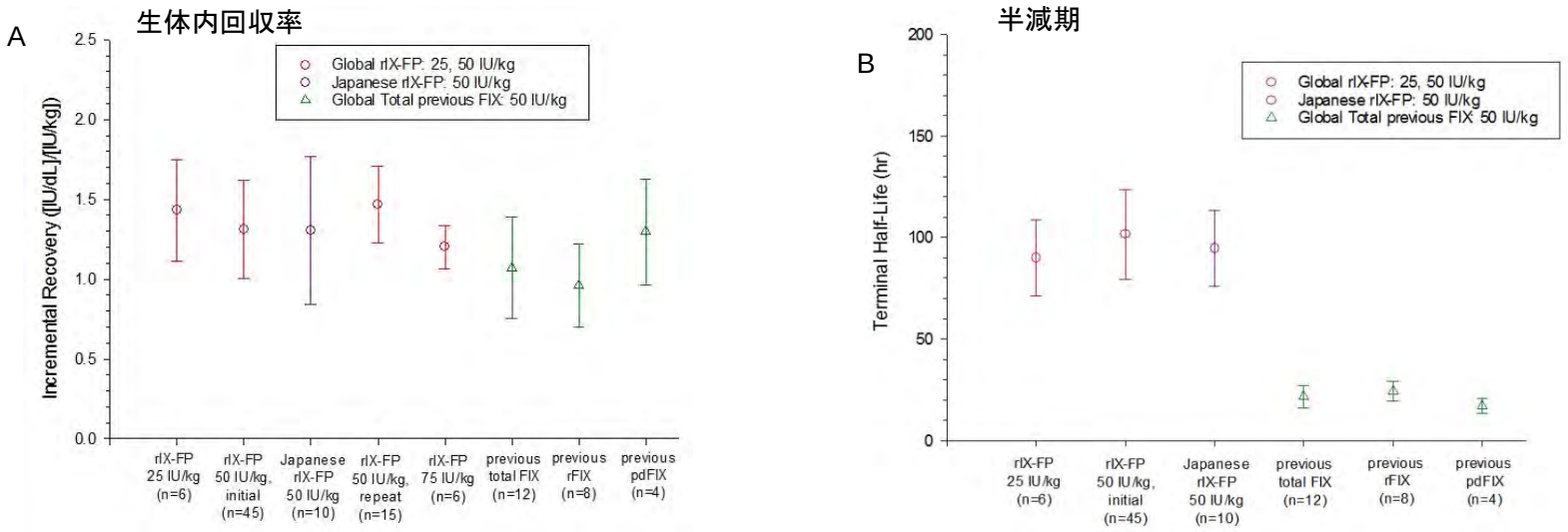
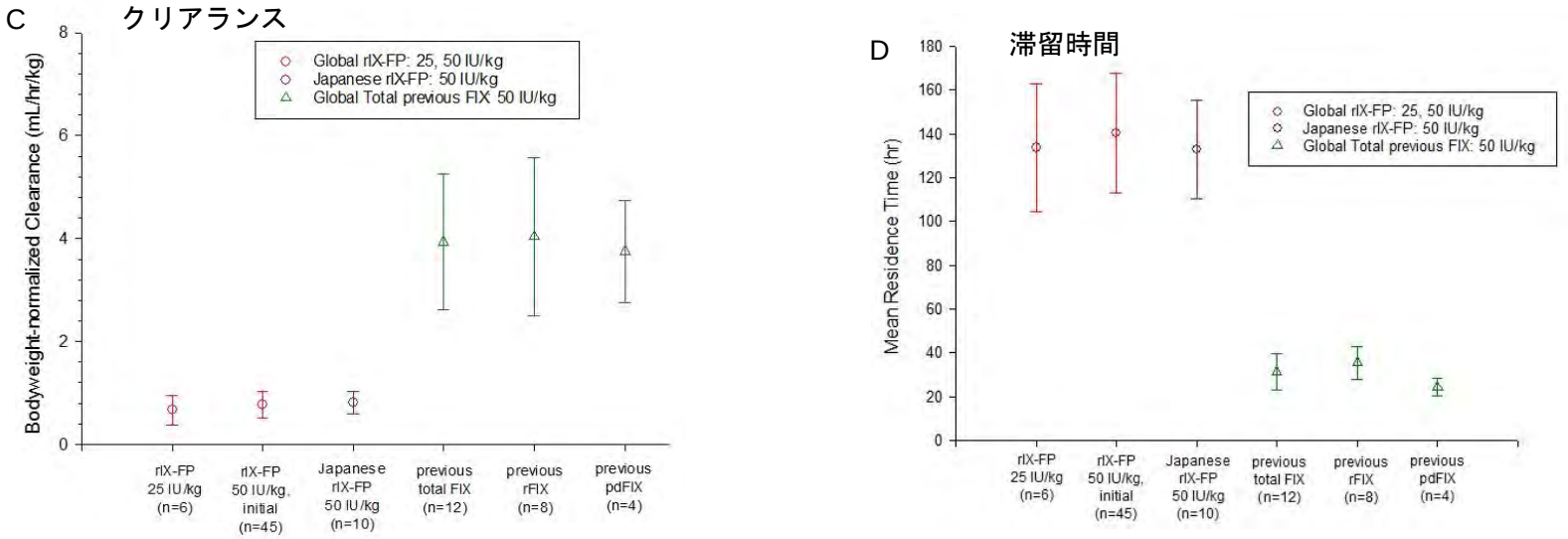


図 2.7.2-2　本剤及び従来の FIX 製剤投与後の投与量別に見た生体内回収率、半減期、クリアランス及び滞留時間平均値（SD）（日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団）（続き）



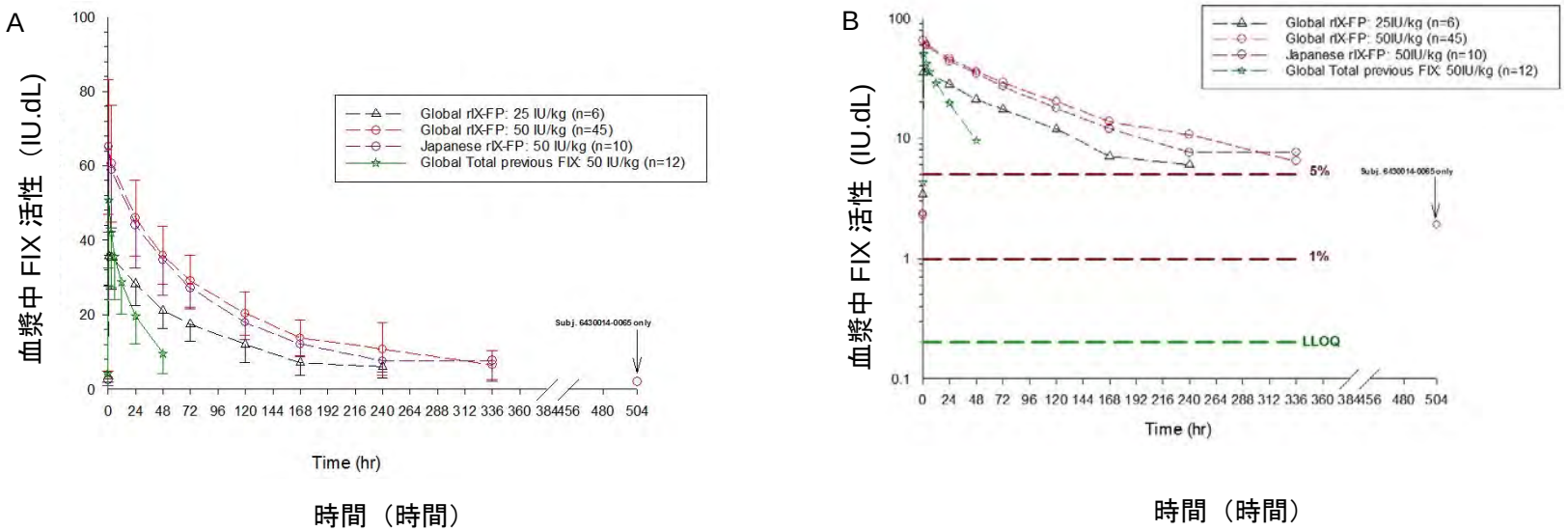
略語：FIX、 血液凝固 IX 因子；PK、 薬物動態；rIX-FP、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD、標準偏差
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.6.1、14.3.7.1、14.3.9.1、14.3.9.3、及び 14.3.9.5、3001 試験補遺 2、表 14.3.7.1.1

本剤 25 IU/kg の投与後の平均 IR（ベースラインで補正）は 1.29（IU/dL）/（IU/kg）、平均 $t_{1/2}$ は 90.0 時間、平均 MRT は 134 時間、平均血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 4253 IU*h/dL、平均 CL は 0.665 mL/h/kg であった（n = 6）（3001 試験 CSR、表 14.3.6.1 及び 14.3.6.2 を参照）。本剤 75 IU/kg の投与後のベースラインで補正した平均 IR 及び C_{max} は、それぞれ 1.04（IU/dL）/（IU/kg）及び 77.3 IU/dL であった（n = 5）（3001 試験 CSR、表 14.3.8.2 を参照）。

本剤 50 IU/kg の単回 IV 投与後、平均 FIX 活性は Day 14 まで 5%以上を維持しており、このことは 2 週に 1 回の投与が実現可能であることを裏付けるものである。本剤 25 IU/kg 及び 50 IU/kg 並びに従来の FIX 製剤 50 IU/kg の IV 投与後の血漿中 FIX 活性の推移を図 2.7.2-3 に示す。各特定の時点の血漿中 FIX 活性測定値を表 2.7.2-9 に要約する。

日本人 PK 解析集団について同様の結果が認められた。具体的には、本剤 50 IU/kg の投与後の平均 FIX 活性レベルは Day 14 まで 5%を維持していた。これらの結果は、本剤 50 IU/kg の 14 日に 1 回の投与は日本人患者においても有用であることを確認するものである。

図 2.7.2-3　本剤 25 IU/kg 及び 50 IU/kg 並びに従来の FIX 製剤 50 IU/kg の単回 IV 投与後の平均（SD）血漿中 FIX 活性の推移
（日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団）



注：線形プロットはパネル A に、片対数プロットはパネル B に示す。いずれの値もベースラインを補正していない。
注：被検者 6430014-0065（第 2 群）については、本剤 50 IU/kg の投与から約 504 時間後に PK 用検体を採取した（パネル A 及び B に表示あり）。この値は 1 名の患者のみから得られた値であるため、平均値の算出に入れていない。
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.1.1、14.3.2.1 及び 14.3.4.1；3001 試験 CSR 補遺 2、表 14.3.2.1.1

表 2.7.2-9　3001 試験：本剤 50 IU/kg の単回投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約（日本人 PK 解析集団及び全 PK 解析集団）

	Day 1（投与前）	Day 1（30 分）	Day 2（48 時間）	Day 7（168 時間）	Day 10（240 時間）	Day 14（336 時間）
日本人 PK 解析集団						
n	10	10	7	10	8	5
平均（SD）	2.37 (1.32)	65.3 (23.0)	35.4 (10.1)	12.3 (3.30)	7.96 (3.06)	5.72 (2.17)
中央値	2.40	58.1	34.3	12.0	8.30	5.80
最小値、最大値	0.0, 4.4	46.5, 125	23.9, 53.1	7.4, 17.6	4.6, 12.0	2.8, 8.7
全 PK 解析集団						
n	45	45	40	44	38	35
平均（SD）	2.35 (2.55)	65.8 (15.5)	35.8 (7.88)	13.8 (4.73)	9.59 (4.14)	6.10 (3.29)
中央値	1.80	64.3	35.9	13.5	10.2	5.30
最小値、最大値	0.0, 14.1	41.2, 125	22.1, 53.1	4.9, 24.5	3.4, 24.8	1.9, 19.7

注：いずれの値もベースラインを補正していない。
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.2.1；3001 試験補遺 2、表 14.3.2.1.1

定期補充療法が行われた患者 15 例において、本剤 50 IU/kg 投与後の初回 PK 評価から約 6 ヵ月後（定期補充療法が約 6 ヵ月間行われた後）に、本剤 50 IU/kg の PK の再評価を行った（表 2.7.2-10 を参照）。再評価時の PK 値は、初回評価時の PK 値と類似しており、本剤の PK は反復投与による時間の影響を受けないことが示唆された。

表 2.7.2-10　3001 試験：本剤を 50 IU/kg の用量で初回投与及び反復投与したときの FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（青年及び成人 12～65 歳以下）（全 PK 解析集団）

パラメーター、単位	本剤 50 IU/kg 初回 PK（n = 14）[b]	本剤 50 IU/kg 反復 PK[a]（n = 15）[c]
IR[d], (IU/dL)/(IU/kg)	1.28 (16.7)	1.40 (19.5)
C_{max}, IU/dL	64.7 (15.8)	71.0 (19.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	7904 (23)	9979 (25)
CL[e], mL/h/kg	0.666 (24.5)	NC
Vss[e], dL/kg	1.01 (17.4)	1.43 (23.8)
$t_{1/2}$, h	112 (15.1)	128 (26.8)
MRT, h	156 (15.2)	172 (25.7)
AR based on AUC	1.15 (13.1)	
LI	0.775 (12.3)	

[a] PK の初回評価から約 6 ヵ月後に実施した。
[b] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、t1/2 及び MRT は n = 13
[c] AR は n = 14、LI は n = 13
[d] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[e] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値を補正していない。
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.7.5 及び 14.3.7.6

本剤 50 IU/kg 投与の PK 再評価時の血漿中 FIX 活性は、初回評価時の血漿中 FIX 活性とは大きく異なるものでなかった。14 日間を通しての FIX 活性平均値は、PK の再評価時の方が初回評価

時よりもわずかに高かった（表 2.7.2-11）。本結果から、本剤の反復投与により試験期間中のインヒビターの発現はなく FIX 活性は低下しないと考えられた。

表 2.7.2-11　3001 試験：本剤を 50 IU/kg の用量で初回投与及び反復投与したときの FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約

	Day 1（投与前）	Day 1（30 分）	Day 2（48 時間）	Day 7（168 時間）	Day 10（240 時間）	Day 14（336 時間）
本剤 50 IU/kg 初回 PK						
n	14	14	14	14	14	13
平均（SD）	3.40 (3.60)	67.5 (10.2)	36.9 (6.45)	15.9 (4.08)	10.7 (4.86)	7.62 (4.11)
中央値	2.30	68.8	36.7	14.9	10.3	6.30
最小値、最大値	0.0, 14.1	49.0, 85.8	26.9, 48.6	10.6, 24.5	4.6, 24.8	4.0, 19.7
本剤 50 IU/kg 反復 PK[a]						
n	15	15	14	15	14	14
平均（SD）	11.1 (6.59)	73.4 (12.1)	41.9 (9.02)	19.9 (5.18)	13.3 (4.40)	8.13 (3.45)
中央値	9.80	73.6	40.9	19.6	12.7	8.05
最小値、最大値	2.1, 27.4	53.9, 96.3	26.8, 60.6	10.8, 28.9	3.6, 22.7	2.0, 14.8

[a] PK の初回評価から約 6 ヵ月後に実施した。
注：いずれの値もベースライン値を補正していない。
引用：3001 試験 CSR、表 14.3.2.5

3001 試験において、本剤（50 IU/kg）の PK プロファイルは従来の FIX 製剤の PK プロファイルよりも良好であることが示され、また人種に関係なく 14 日間に 1 回の投与で治療が可能であると考えられた。

2.7.2.2.4.3　3002 試験

小児患者（12 歳未満）を対象とした第 III 相試験では、血友病 B 患者 27 例（6 歳未満 12 例、6～12 歳未満 15 例）を対象に本剤の PK を評価した。これらの患者のうち、17 例（6 歳未満 8 例、6～12 歳未満 9 例）を対象に、従来の FIX 製剤の薬物動態についても評価した。

3002 試験についての詳細は第 2.7.3.2.3 項に示すとおりである。

従来の FIX 製剤（50 IU/kg）と比較して、本剤（50 IU/kg）の平均 IR は約 40%高く、平均 $t_{1/2}$ は 4.9 倍長く、平均 $AUC_{0-\infty}$ は 5.5 倍大きく、平均 CL は約 80%低かったことから、本剤（50 IU/kg）の PK プロファイルは従来の FIX 製剤のものよりも良好であることが示された。本剤の平均 CL（体重で正規化）は、0～6 歳未満の患者の方が 6～12 歳未満の患者よりも約 12%高く、本所見は他の FIX 製剤と一致したものであった（3002 試験 CSR、表 14.2.13.1；Björkman et al.、2001）。一方で rFIX 及び pdFIX の CL は 0～6 歳未満の方が 6～12 歳未満よりも CL が約 23%高いことから、本剤の CL は rFIX や pdFIX よりも年齢による影響が小さいと考えられた。

血漿中 FIX 活性の PK パラメーターの要約を表 2.7.2-12 に示す。
いずれの年齢群（0～6 歳未満と 6～12 歳未満）においても、血漿中 FIX 活性は従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与後よりも本剤 50 IU/kg 投与後の方が高かった（図 2.7.2-4 を参照）。また、本剤 50 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性平均値は、0～6 歳未満の患者では 6～12 歳未満の患者よりも数値上は低

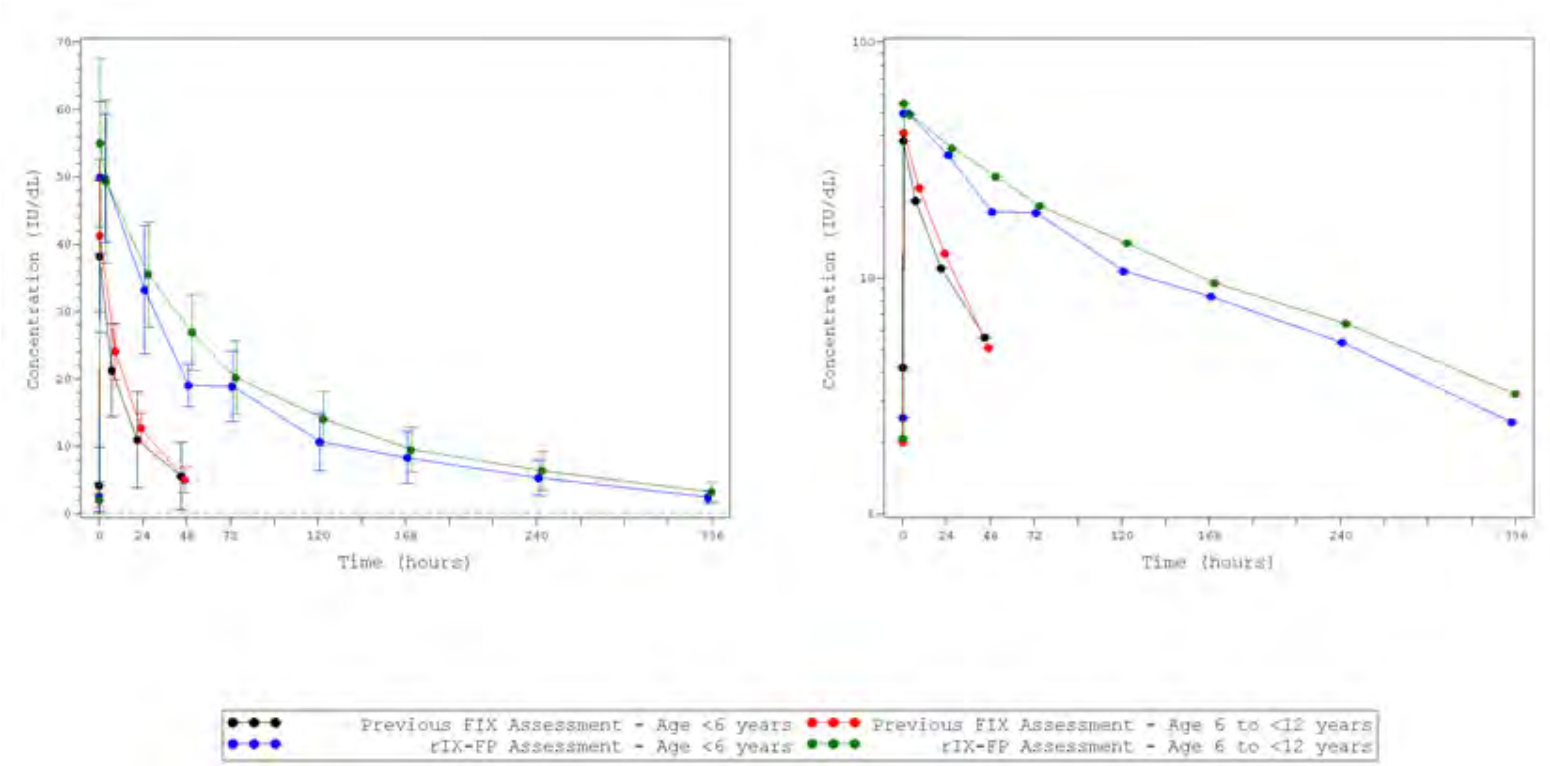
かった（表 2.7.2-13 を参照）。それにもかかわらず、本剤 50 IU/kg 単回投与後の血漿中 FIX 活性平均値と中央値は、年齢に関係なく Day 14 で 2%超となった。

表 2.7.2-12　3002 試験：年齢群で層別した本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）の要約（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団）

	本剤 50 IU/kg			従来の FIX 50 IU/kg		
パラメーター、単位	0～< 6 歳（n = 12）[a]	6～< 12 歳（n = 15）[b]	合計（n = 27）[c]	0～< 6 歳（n = 8）[d]	6～< 12 歳（n = 9）	合計（n = 17）[e]
IR[f], (IU/dL)/(IU/kg)	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.01 (22.5)	0.676 (20.7)	0.793 (29.3)	0.738 (26.8)
C_{max}, IU/dL	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	50.9 (21.8)	34.0 (21.4)	39.3 (30.2)	36.8 (27.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	4583 (33)	5123 (31)	4894 (32)	886 (70)	890 (21)	888 (47)
CL[g], mL/h/kg	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.11 (28.2)	7.16 (39.0)	5.81 (23.7)	6.40 (33.5)
Vss[g], dL/kg	1.42 (24.1)	1.32 (19.7)	1.36 (21.8)	1.77 (24.8)	1.43 (20.5)	1.58 (24.7)
$t_{1/2}$, h	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	91.4 (17.5)	19.9 (40.3)	17.7 (25.6)	18.6 (33.0)
MRT, h	123 (14.2)	129 (19.0)	126 (17.1)	27.7 (40.9)	25.2 (21.2)	26.3 (31.4)

[a] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 11
[b] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 14
[c] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 26
[d] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 7
[e] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 16
[f] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[g] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値を補正していない。
引用：3002 試験 CSR、表 14.2.13.1 及び 14.2.13.2

図 2.7.2-4　3002 試験：年齢群で層別した本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後の平均（SD）血漿中 FIX 活性推移
（PK 解析集団）



略語：FIX、血液凝固第 IX 因子；PK、薬物動態；本剤、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；SD、標準偏差
注：線形プロットは左側に、片対数プロットは右側に示す。いずれの値もベースライン値を補正していない。点線は定量下限を示す（0.2 IU/dL）。
a）引用：3002 試験 CSR、図 11-1

表 2.7.2-13　3002 試験：年齢群で層別した本剤 50 IU/kg の投与後の FIX 活性濃度（IU/dL）推移の要約（PK 解析集団）

	Day 1（投与前）	Day 1（30 分）	Day 2（48 時間）	Day 7（168 時間）	Day 10（240 時間）	Day 14（336 時間）
本剤 50 IU/kg　0～< 6 歳						
n	12	12	7	11	10	8
平均（SD）	2.56 (2.15)	50.0 (11.2)	19.1 (3.14)	8.35 (3.88)	5.33 (2.66)	2.45 (0.941)
中央値	1.90	50.0	18.7	6.60	5.10	2.10
最小値、最大値	0.7, 8.3	34.7, 72.3	15.6, 23.8	2.9, 16.2	1.9, 11.7	1.5, 4.2
本剤 50 IU/kg　6～< 12 歳						
n	15	15	12	15	14	7
平均（SD）	2.09 (2.24)	55.0 (12.4)	26.9 (5.65)	9.51 (3.34)	6.41 (2.99)	3.23 (1.45)
中央値	1.60	51.8	26.4	9.80	5.80	2.90
最小値、最大値	0.3, 9.4	36.5, 74.7	17.1, 34.5	4.8, 14.6	3.1, 11.7	2.2, 6.4
本剤 50 IU/kg 合計						
n	27	27	19	26	24	15
平均（SD）	2.30 (2.17)	52.8 (12.0)	24.0 (6.16)	9.02 (3.55)	5.96 (2.85)	2.81 (1.23)
中央値	1.60	51.4	23.8	8.65	5.30	2.40
最小値、最大値	0.3, 9.4	34.7, 74.7	15.6, 34.5	2.9, 16.2	1.9, 11.7	1.5, 6.4

注：いずれの値もベースライン値を補正していない。
引用：3002 試験 CSR、表 14.2.12.1

3002 試験の結果から、0～6 歳未満の患者における PK パラメーターは、6～12 歳未満の患者のものと類似していることが示された。CL は 0～6 歳未満の患者でわずかに高かった。さらに、本剤 50 IU/kg 投与 14 日後の PK プロファイルと FIX 活性（平均値 2.81 IU/dL）について評価した結果から、12 歳未満の小児患者においては定期補充療法として用いた際の投与間隔を 14 日とすることが可能であることが示唆された。

小児患者（12 歳未満）と青年／成人患者（12 歳以上）の PK データの比較は第 2.7.2.3.3.1 項に示す。

2.7.2.2.4.4　母集団薬物動態解析

成人及び小児血友病患者における本剤の PK についてさらなる検討を行い、かつ本剤の PK のばらつきの決定因子［患者背景（人種を含む）、臨床的共変量］を特定し、さらに本剤各用法・用量別の FIX 活性の時間的推移のシミュレーションを行った。2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られたデータに基づき、FIX 活性に関して母集団 PK モデルを構築し（第 2.7.2.2.4.4.1 項）、日本人集団と非日本人集団（日本人を除く全 PK 解析集団）との PK データの差異を評価するために日本人患者を対象としたサブ解析を行った（第 2.7.2.2.4.4.2 項）。

補足的解析として、2001 試験から得られたデータを用いて、FIX 抗原量について別の PK モデルを構築した。主に本剤投与後の FIX タンパク質の PK 直線性を評価し、FIX 抗原モデルに対する共変量解析は行わなかった。

さらに、FIX 活性の母集団 PK 解析は、本剤投与前に投与されていた従来の FIX 製剤による残存 FIX 活性を考慮するために活用され、ベースラインの補正／非補正により発生したバイアスを説明した（第 2.7.2.1.3 項を参照）。このため、FIX 活性の実測値はベースラインでの内在性 FIX

活性（2%以下とする）、従来の FIX 製剤による残存 FIX 活性、及び本剤投与による FIX 活性の 3 者の合計である、とするモデルを構築した。このようなモデルを用いることは、従来の FIX 製剤による残存レベルが高く真の内在性 FIX 活性レベルを表していないと考えられる場合に有用であった。2001 試験と 2004 試験から得られた FIX 抗原量データについては、真の内在性 FIX 抗原量に関するデータが不足していたため、従来の FIX 製剤による残存レベルは推定不能であった。したがって、本剤投与前の FIX 抗原量は、真の内在性 FIX 抗原量と従来の FIX 製剤に由来する残存 FIX 抗原量の合計とした。

2.7.2.2.4.4.1　全 PK 解析集団の薬物動態の結果

母集団解析モデリングによる結果の全てを以下に示す。モデルに基づいた FIX 活性の PK シミュレーションの結果は、本剤の臨床用法として成人及び小児（6 歳超）では 25～40 IU/kg を週 1 回、成人及び 6 歳超の小児では 50 IU/kg を 14 日に 1 回、また 6 歳未満の小児では 50～70 IU/kg を 14 日に 1 回投与することを支持するものであった。

FIX 活性

2001、2004、3001 及び 3002 試験に登録された 1～61 歳の患者 104 例から 2555 件の FIX 活性データが得られ、これらデータを FIX 活性データの母集団 PK 解析に使用した。NONMEM Version VII Level 3.0 を用いて、非線形混合効果モデルを適用した。本剤の FIX 活性の PK は付加＋比例残差モデルを組み込んだ 2-コンパートメント IV モデルにより適切に表され、それは、投与後の FIX 活性が二相性の指数関数的に低下するという所見と一致していた。最終的なモデルは観測データを適切に表し、予測結果に系統的バイアスは認められなかった。共変量として体重、年齢、BMI、AST、ALT 及びクレアチニンクリアランスを検討した結果、体重のみが CL 及び中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V1 及び V2）に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。CL に対して、体重のほかに年齢の影響について検討した結果、モデル適合度に有意な影響は認められなかった。年齢の影響が認められなかった理由として、小児集団における年齢と体重間の相関が強かったことが挙げられる。体重 1 kg あたりの FIX 活性の CL は、12 歳未満の小児患者でより高かった。加えて、体重で補正した用量は V1 に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。最終的な母集団 PK FIX 活性モデルのパラメーター推定値を表 2.7.2-14 に示す。標準的な成人（体重 70 kg）の CL、V1 及び V2 の予測値は、それぞれ 0.813 mL/h/kg、0.926 dL/kg 及び 0.226 dL/kg であった。

表 2.7.2-14　最終的な FIX 活性母集団 PK モデルのパラメーター推定値

	NONMEM 推定値			
パラメーター、単位	**点推定値**	**%RSE**	**95% CI**	**CV%**
CL, dL/h	0.569	2.72	0.539 - 0.599	-
V1, dL	64.8	3.15	60.8 - 68.8	-
Q, dL/h	0.294	36.4	0.0843 - 0.504	-
V2, dL	15.8	12.1	12.1 - 19.5	-
BASE, IU/dL	1.06	11.6	0.819 -1.30	-
V1 に対する DWT の影響	0.377	16.9	0.252 - 0.502	-
V1 及び V2 に対する WT の影響	0.792	6.58	0.690 - 0.894	-
CL に対する WT の影響	0.532	9.25	0.436 - 0.628	-
個体間変動				
ω^2_{CL}	0.0446	22.0	0.0254 - 0.0638	21.1
ω^2_{V1}	0.0673	30.2	0.0275 - 0.107	25.9
ω^2_{BASE}	0.156	41.5	0.0292 - 0.283	39.5
残差変動				
σ^2_{prop}（2001 ＆ 2004 試験）	0.177	11.4	0.137 - 0.217	17.7
σ^2_{add}（2001 ＆ 2004 試験），IU/dL	0.662	27.6	0.303 - 1.02	-
σ^2_{prop}（3001 & 3002 試験）	0.352	7.16	0.303 - 0.401	35.2
σ^2_{add}（3001 ＆ 3002 試験）, IU/dL	1.24	16.5	0.840 - 1.64	-

注：PK パラメーター（V1、V2 及び CL）の参照集団の WT は 70 kg の患者であり、V1 の DWT は 50 IU/kg である。
引用：母集団 PK 報告書補遺、表 4-4

注目すべきこととして、また疾患の臨床症状と合致していることでもあるが、モデルにより予測された内在性 FIX 活性レベルは、各試験で観察された投与前の活性レベルよりも低かった。これは、この母集団 PK モデルが、先にも述べたように、従来の FIX 製剤投与を説明できるからである。比例及び付加の推定残差変動は 3001 及び 3002 試験の方が 2001 及び 2004 試験よりも大きかったが、これは 3001 及び 3002 試験で観察された変動がより大きかったことと一致するものである。

モデルに基づく FIX 活性のシミュレーション

出血エピソードの管理及び抑制、並びに定期補充療法における本剤の用量を検討するために、母集団 PK モデルを用いて単回投与及び反復投与の FIX 活性についてシミュレーションを行った。各治験の PK 評価では本剤 25、50 及び 75 IU/kg を投与したことから、これらの用量についてシミュレーションを行った。また、本剤の臨床開発プログラムにおいては、治験責任医師の判断に基づき用量が調節されており、3001 試験では、より長い間隔の投与レジメンに切り替える際には、40 IU/kg が最も多くの症例で投与されていた用量であったことから、40 IU/kg 週 1 回でのシミュレーションを実施した。

特に小児患者で年齢及び体重の両方に強い相関性があることが示されたものの、成人及び小児の血友病 B 患者において、体重のみで本剤投与後の FIX 活性の PK を予測することができる。このため、母集団 PK モデルに組み入れる共変量は体重のみとした（すなわち年齢は共変量にはしなかった）。本剤（25、40、50 及び 75 IU/kg）単回投与後の FIX 活性推移、及び本剤 25 IU/kg 週 1 回、40 IU/kg 週 1 回、50 IU/kg 10 日に 1 回、50 IU/kg 14 日に 1 回、75 IU/kg 14 日に 1 回、及び

75 IU/kg 21 日に 1 回反復投与後の定常状態についてシミュレーションを行った。本 2.7.2 項には、外因性 FIX 活性レベルのシミュレーション結果のみを示す。

本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg の単回投与後の内在性 FIX 活性推移のシミュレーション結果を表 2.7.2-15 に示す。定常状態における外因性 FIX 活性のトラフ値のシミュレーション結果は表 2.7.2-16 に要約する。

表 2.7.2-15　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg の単回投与後に外因性 FIX 活性が 1%、3%及び 5%を超えて維持された時間のシミュレーション結果の要約

本剤用量のシミュレーション FIX 活性	時間のシミュレーション（日数）[a]				
	0 歳～ < 6 歳	**6 歳～ < 12 歳**	**12 歳～ < 18 歳**	**≥ 12 歳**	**≥ 18 歳**
25 IU/kg					
> 1%	9.5 (8)	12 (10)	14.5 (12.5)	16 (13.5)	16.5 (13.5)
> 3%	6 (5)	7.5 (6)	9 (7.5)	10 (8.5)	10 (8.5)
> 5%	4 (3.5)	5 (4.5)	6.5 (5.5)	7 (6)	7 (6)
40 IU/kg					
> 1%	12.5 (10.5)	15.5 (13)	19 (16)	20.5 (17)	20.5 (17)
> 3%	8 (6.5)	10 (8.5)	12.5 (10.5)	13.5 (11.5)	14 (11.5)
> 5%	6 (5)	7.5 (6.5)	9.5 (8)	10.5 (8.5)	10.5 (9)
50 IU/kg					
> 1%	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)	23 (19)	23 (19.5)
> 3%	9 (7.5)	11.5 (9.5)	14 (12)	15.5 (13)	16 (13)
> 5%	7 (6)	9 (7.5)	11 (9.5)	12.5 (10)	12.5 (10.5)
75 IU/kg					
> 1%	17 (14)	21 (17.5)	25.5 (21.5)	27.5 (23)	28 (23.5)
> 3%	12 (10)	15 (12.5)	18 (15)	19.5 (16.5)	20 (16.5)
> 5%	9.5 (8)	12 (10)	14.5 (12.5)	16 (13.5)	16(13.5)

[a] 値は中央値を示し、（　）内は（第 1 四分位値）を示す。

引用：母集団 PK 報告書補遺、表 4-5

表 2.7.2-16　本剤 25、40、50 及び 75 IU/kg の反復投与後の外因性 FIX 活性のトラフ値に関するシミュレーション結果の要約

	内因性 FIX 活性のトラフ値(IU/dL)				
シミュレーション	0 歳～< 6 歳	6～< 12 歳	12 歳～< 18 歳	≥ 12 歳	≥ 18 歳
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 日に 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 日に 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 日に 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 日に 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、推測区間
引用：母集団 PK 報告書補遺、表 4-6

2-コンパートメント母集団 PK モデルを用いて行った単回投与及び反復投与のシミュレーション結果は以下のとおりであった。

－成人／青年の年齢集団（12 歳以上）

本剤 50 IU/kg 単回 IV 投与では、最大 FIX 活性中央値は約 55 IU/dL となり、FIX 活性中央値は約 16 日で約 3 IU/dL（基準値の 3%程度）に低下するとされた。

成人／青年の解析集団の 75%（第 1 四分位）で最大 FIX 活性レベルは約 45 IU/dL となり、約 13 日で約 3 IU/dL（基準値の約 3%）に低下するとされた。

成人／青年のグループにおいては、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 6 IU/dL（基準値の約 6%）を超え、本剤 50 IU/kg 14 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 4 IU/dL（基準値の約 4%）を超えるとされた。

75%（第 1 四分位）の被験者 FIX 活性に基づき、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 5 IU/dL（基準値の約 5%）を超え、本剤 50 IU/kg 14 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 2 IU/dL（基準値の約 2%）を超えるとされた。

－小児（6～12 歳未満と 0～6 歳未満）

本剤 50 IU/kg の単回 IV 投与では、最大 FIX 活性中央値は 6～12 歳未満の小児では約 45 IU/dL、0～6 歳未満の小児では約 40 IU/dL となり、FIX 活性中央値はそれぞれ約 12 日と約 9 日で 3 IU/dL（基準値の 3%）に低下するとされた。

小児の 75%（25 パーセンタイル）において、最大 FIX 活性レベルは 6～12 歳未満の小児では約 40 IU/dL、0～6 歳未満の小児では約 35 IU/dL となり、FIX 活性中央値はそれぞれ約 10 日と約 8 日で約 3 IU/dL（基準値の約 3%）に低下するとされた。

本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回投与では、本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 3 IU/dL（基準値の約 3%）を超え、6～12 歳未満の少児への本剤 50 IU/kg 又は 0～6 歳未満の小児への 75 IU/kg14 日に 1 回投与では、本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 2 IU/dL（基準値の約 2%）を超えるとされた。

小児の 75%（25 パーセンタイル）の FIX 活性に基づき、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 2 IU/dL（基準値の約 2%）を超え、6～12 歳未満の小児への本剤 50 IU/kg 又は 0～6 歳未満の小児への 75 IU/kg14 日に 1 回投与では本剤投与間の FIX 活性トラフ中央値は約 1 IU/dL（基準値の約 1%）を超えるとされた。

FIX 抗原

主として集団レベルでの本剤のタンパク質としての PK を明らかにするとともに、2001 試験のノンコンパートメント解析で導き出された FIX 抗原の用量比例性により示唆される直線性を確認するため、抗原データの母集団 PK 解析を行った（2001 試験 CSR、第 11.4.2.1 項を参照）。2004 及び 3001 試験で得られた FIX 抗原データは限られているため、2001 試験で得られた抗原データのみを用いて解析した。FIX 抗原データは、25～75 IU/kg の用量範囲内で線形 2-コンパートメントモデルに最も適合し、比例残差、CL 及び Vss に対する体重の影響を受けた。抗原の母集団 PK モデルにより、本剤の PK の直線性が確認された。抗原データの PK パラメーター及び詳細なモデリング手順については、母集団 PK 報告書に示す（第 5.3.3.5 項、母集団 PK 報告書第 4.6 項を参照）。

2.7.2.2.4.4.2　日本人 PK 解析集団の薬物動態解析の結果

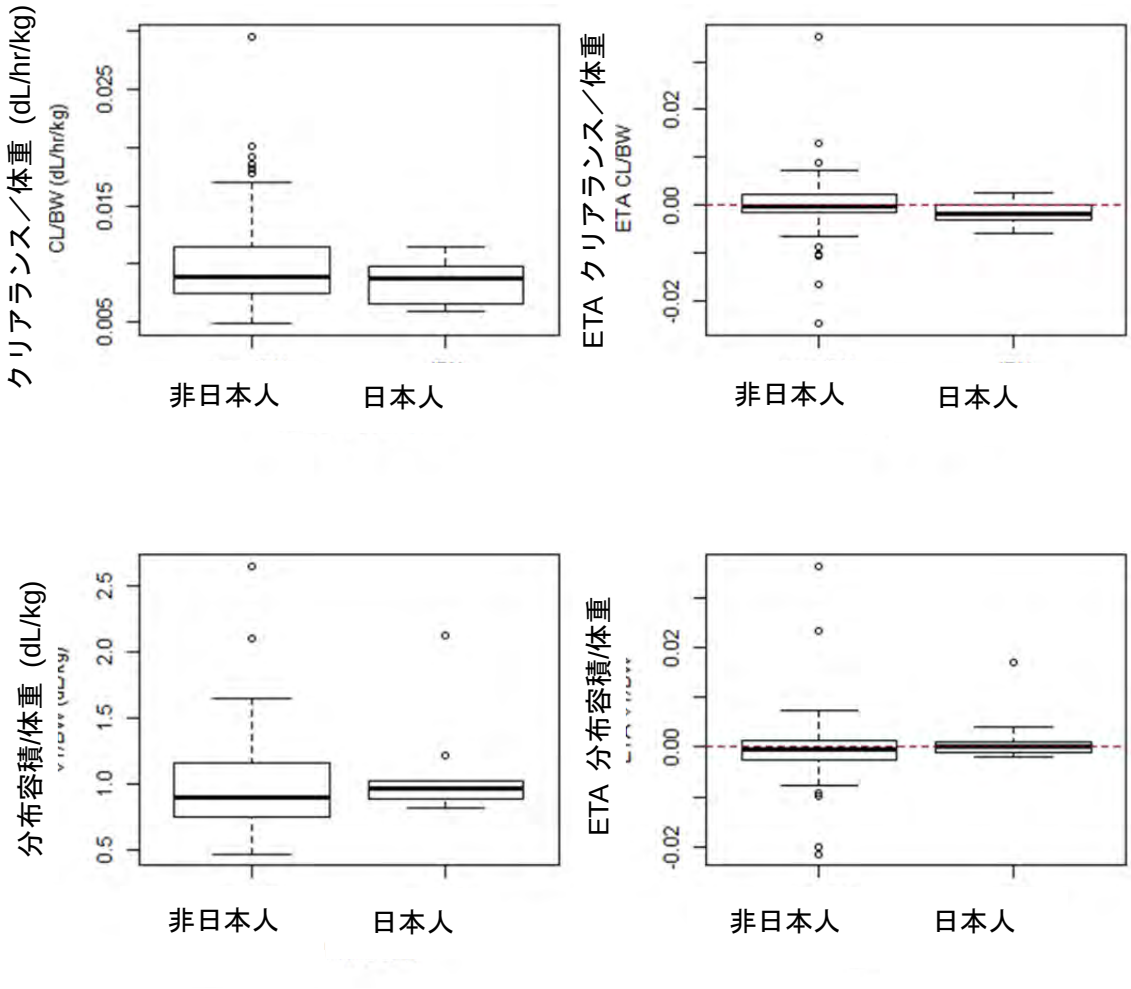
最終的な母集団 PK モデルは、日本人及び非日本人の両方の血友病 B 患者における FIX 活性を表し、以下の結果が示された。これらの比較により、日本人患者を対象とした FIX 活性モデルに基づく PK のサブ解析の結果は、全 PK 解析集団で推奨された同じ用量及び用法が支持された。

FIX 活性

全 PK 解析集団における PK 解析に用いたのと同じデータセット及び非線形混合モデルを適用し、日本人（アジア人）解析集団と非日本人 PK 解析集団における人種差について検討した（母集団 PK 報告書補遺 2）。本剤による FIX 活性の PK は、体重及び体重により補正した投与量のみを有意な共変量とする 2 コンパートメントモデルにより特性が示された。人種差［日本人（アジア人） vs 非日本人］は有意な共変量ではないことが示された。

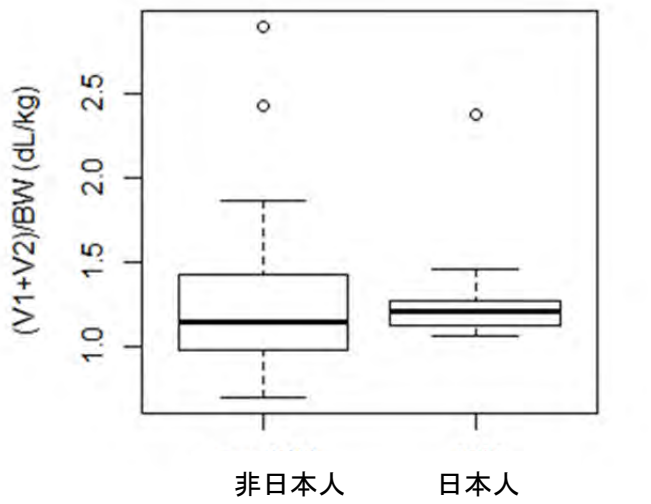
最終的な母集団 PK モデルでは、体重が有意な共変量であることが明らかになったため、体重により補正したクリアランス及び分布容積について日本人及び非日本人の血友病 B 患者群間で比較したところ、体重により補正したクリアランス及び分布容積は 2 群間で類似していた（図 2.7.2-5）。中央及び末梢の両コンパートメントから得られた個々の総分布容積も、日本人と非日本人の血友病 B 患者で類似していた（図 2.7.2-6）。

図 2.7.2-5　FIX 活性母集団 PK モデル–体重で補正したクリアランス／分布容積の日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の比較



注：四角は、中央値（黒の実線）及び第 1 四分位数及び第 3 四分位数を示している。四角の上下の線は、最大値と最小値を表す。四角の上下の線の外側の点は外れ値である。水平に引かれた黒の点線は 0 を中心とする。
ETA = Random effect describing the deviation of the individual empirical Bayes estimate of the parameter from the typical population parameter estimate
引用：母集団 PK 報告書補遺 2、図 3

図 2.7.2-6　FIX 活性母集団 PK モデル–日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の総分布容積の比較



注：四角は、中央値（黒の実線）及び第 1 四分位数及び第 3 四分位数を示している。四角の上下の線は、最大値と最小値を表す。四角の上下の線の外側の点は外れ値である。水平に引かれた黒の点線は 0 を中心とする。
引用：母集団 PK 報告書補遺 2、図 4

日本人患者と非日本人患者での PK パラメーターの平均／中央値を比較した概要を表 2.7.2-17 に示す。クリアランスは、日本人患者で 0.00836 dL/hr/kg、非日本人患者では 0.0101 dL/hr/kg であった。中央値（中心傾向）が類似していたことから、本剤の PK の特性が日本人と非日本人の血友病 B 患者間で類似することが示唆された。

表 2.7.2-17　日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団間の体重で補正した PK パラメーターの比較

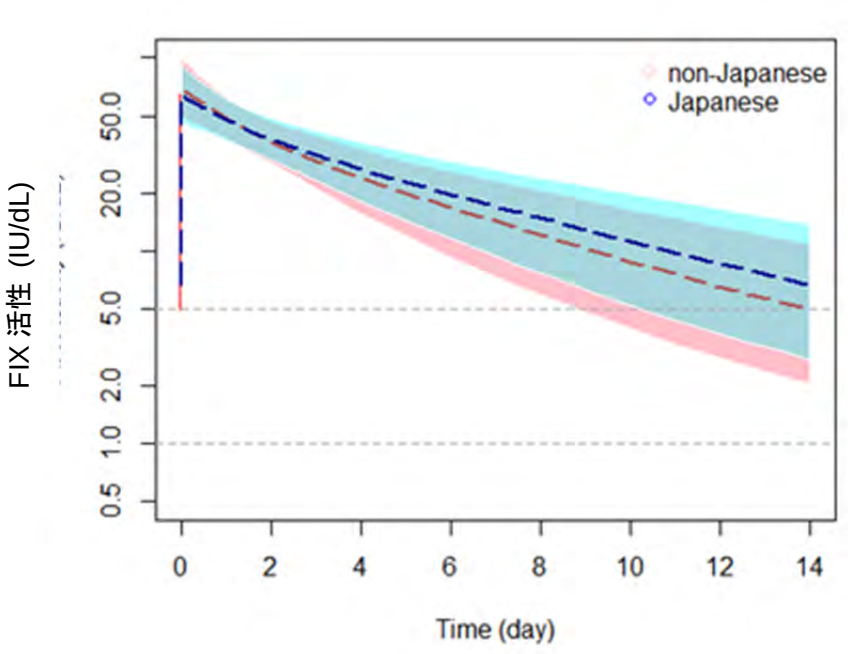
パラメーター、単位	日本人患者	非日本人患者
CL (dL/hr/kg)		
平均（SD）	0.00836 (0.00174)	0.0101 (0.00392)
中央値	0.00874	0.00904
最小値、最大値	0.00560, 0.0114	0.00490, 0.0296
V1 (dL/kg)		
平均 (SD)	1.08 (0.383)	0.973 (0.322)
中央値	0.968	0.899
最小値、最大値	0.824, 2.12	0.471, 2.65
V2 (dL/kg)		
平均 (SD)	1.32 (0.389)	1.22 (0.339)
中央値	1.21	1.14
最小値、最大値	1.05, 2.37	0.690, 2.90

引用：母集団 PK 報告書補遺 2、図 4

モデルに基づく FIX 活性のシミュレーション

日本人と非日本人の血友病 B 患者の FIX 活性の推移を、最終的な母集団 PK モデル及びこれら 2 つの患者集団の平均体重をもとに、日本人と非日本人の血友病 B 患者それぞれの患者背景から推定した各パラメーター（CL、V1 及び V2）の平均値に基づきシミュレーションを行った（図 2.7.2-7）。50 IU/kg 隔週投与の定常状態における PK のシミュレーションプロファイルでは、日本人患者と非日本人患者間で FIX 活性の PK プロファイルが同等かつ重複した。トラフ濃度（C_{trough}）、C_{max} 及び定常状態における AUC（AUC_{ss}）の中央値及び 95%予測区間（PI）を表 2.7.2-18 に示す。日本人患者と非日本人患者の PK パラメーターは類似しており、そのばらつきは予測の範囲内であった。また、人種差［日本人（アジア人） vs 非日本人］は有意な共変量ではないことが示され、これら日本人と非日本人では臨床的に重要な PK の差はないと考えられた。これらのシミュレーション結果から、日本人患者と非日本人患者間では、個々の被験者の PK における薬剤投与の結果が同様といえることが確認された。

図 2.7.2-7　本剤 50 IU/kg を静注で 14 日間投与した後の定常状態での FIX 活性の PK の推移（日本人 PK 解析集団 vs 非日本人 PK 解析集団）



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 補遺 2 報告書、図 6

表 2.7.2-18　日本人 PK 解析集団と非日本人 PK 解析集団における本剤 50 IU/kg を静注で 14 日間投与した後の PK パラメーターのシミュレーション

PK パラメーター	日本人 PK 解析集団 中央値（90% PI）	非日本人 PK 解析集団 中央値（90% PI）
Ctrough, 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：AUCss、定常状態における AUC；Cmax、最高血中濃度；Ctrough、トラフ濃度；PI、推測区間
引用：母集団 PK 解析補遺 2 報告書表 5

2.7.2.2.4.4.3　母集団薬物動態の結論

FIX 活性は、体重及び体重で補正した投与量を有意な共変量とした 2 コンパートメントモデルにより特徴が示された。CL は若い患者の方が高く、その中央値は、0～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満、12 歳以上及び 18 歳以上の年齢群でそれぞれ 1.64、1.13、1.04、0.799 及び 0.833 mL/h/kg であった。体重の影響をモデルに含めたところ、本剤の PK パラメーターに年齢の影響はなかった。同様に、人種差の影響についても検討したが、本剤の PK パラメーターに対する影響はなかった。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 コンパートメントモデルにより特徴が示された。本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 歳以上の青年及び成人患者では、最大 FIX 活性中央値の予測値は約 55 IU/dL であり、約 16 日で 3 IU/dL（基準値の約 3%）に低下した。小児患者では、最大 FIX 活性中央値の予測値は約 45 IU/dL（6～12 歳未満）と約 40 IU/dL（0～6 歳未満）であり、それぞれ 12 日と 9 日で 3 IU/dL（基準値の 3%）に低下した。小児患者では体重あたりの CL がより高いことを反映して、FIX 活性レベルが 3%以上に維持される期間が短くなると予測される。

全ての年齢群で、25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回投与の各用法における投与間の FIX 活性トラフ値の中央値の予測値は約 3%を超えていた。青年及び成人患者並びに高い年齢の小児患者（6～12 歳未満）では、本剤 50 IU/kg 14 日に 1 回投与の用法における投与間の FIX 活性トラフ値の中央値の予測値は約 2%を超えていた。低年齢の小児患者（0～6 歳未満）では、投与間の FIX 活性トラフ値の中央値を 2%以上に維持するためには、本剤 75 IU/kg を 14 日に 1 回投与する必要があった。

最終的な母集団 PK モデルは、日本人と非日本人の双方の血友病 B 患者における FIX 活性の特徴を示すものであった。シミュレーションの結果は、全 PK 解析集団の患者で推奨されたのと同じ用量及び用法が、日本人患者に対しても適切であることを示すものであった。

全体的に、母集団 PK シミュレーションの結果は、年齢や人種に関係なく、25～40 IU/kg 週 1 回投与、50 IU/kg 10 日に 1 回投与ごと、及び 50～75 IU/kg 14 日に 1 回投与の用法・用量を支持するものである。言い換えれば、FIX 活性推移のシミュレーションに基づいて、望ましい FIX 活性トラフ値を得るための用量を選択することができる：低用量を短期間隔で投与した場合には高用量を長期間隔で投与した場合よりも高いトラフ値が得られるということを理解した上で、いずれの年齢群でも、月間投与量を固定し、投与間隔を調整することで望ましい FIX 活性トラフ値が効果的に得られる。

2.7.2.2.5　薬力学試験

本剤の臨床開発プログラムにおいて、薬力学試験及び PK／薬力学試験は特に行わなかった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2001、2004、3001 及び 3002 試験の患者背景及び試験デザインが類似していたため、データの統合に適しており、統合解析が実施可能であると考えられた。そこで、2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られた PK データを統合して解析した。

各試験の本剤単回投与時及び反復投与時の PK 及び、可能な場合は従来の FIX 製剤単回投与時の PK に関して、血漿中 FIX 活性レベルのノンコンパートメント解析を行い、各試験から得られた PK パラメーターを統合して検討した。PK パラメーターは以下の部分集団について集団別に要約

する。

- 年齢区分：0～6 歳未満、6～12 歳未満、12～18 歳未満、18～65 歳以下及び 12～65 歳以下
- FIX 製剤の種類：本剤、pdFIX 又は rFIX

年齢別の部分集団解析を行うに当たっては、幅広い年齢の患者において用量及び用法を検討できるようにデザインを組んだ。年齢区分ごとの PK 解析の結果と考察は第 2.7.2.3.3.1 項に示す。

2.7.2.3.1　血友病 B 患者における薬物動態

統合解析では、それぞれ個別の試験で PK パラメーターが得られた全患者を解析の対象とした。解析対象となる患者の基準は、以下のとおりである。

- PK 評価のために本剤が少なくとも 1 回投与された患者
- 本剤の PK プロファイルを評価できる十分な血液検体が採取された患者

PK 評価期間中に出血の治療のために本剤又は他の FIX 製剤が投与された患者においては、治療後に採取された検体は PK 解析から除外した。複数の試験に参加している患者で、PK 評価のための投与を複数回受けた場合、PK データは、本統合解析では重複してカウントすることとした。用量別の統合解析の対象となった患者の要約を表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19　用量別の要約（統合 PK 解析集団）

	本剤			従来の FIX	合計 [a]
	25 IU/kg (N = 24)	50 IU/kg (N = 80)	75 IU/kg (N = 9)	50 IU/kg (N = 46)	(N = 107)
統合 PK 解析集団 [b]、n (%)	23 (95.8)	80 (100)	8 (88.9)	46 (100)	104 (97.2)
試験完了例 [c]、n (%)	22 (91.7)	72 (90.0)	9 (100)	44 (95.7)	97 (90.7)
中止例 [c]、n (%)	2 (8.3)	8 (10.0)	0	2 (4.3)	10 (9.3)

[a] 合計は 2001、2004、3001 及び 3002 試験の患者の総数を示す。
[b] 統合 PK 解析集団は、PK 評価のために本剤が少なくとも 1 回投与され、本剤の PK プロファイルを評価できる十分な血液検体が採取され、PK 評価期間中に出血の治療のために本剤又は他の FIX 製剤が投与されなかった患者とした。
[c] 全ての試験における完了又は中止した患者の総数
引用：統合 PK、表 14.1.1

2.7.2.3.2　薬物動態パラメーター （単回投与、反復投与）

本剤の単回投与後の薬物動態パラメーター

本剤の単回投与により $t_{1/2}$ の延長や IR の増加が得られ、本剤の PK プロファイルは従来の FIX 製剤のものよりも良好であった。本剤 50 IU/kg を rFIX 50 IU/kg と比較したとき、平均 IR は 1.4 倍高く、平均 $t_{1/2}$ は 4.4 倍長く、平均 CL は 81%低かった。

18～65 歳以下の成人患者に本剤を単回投与した際の FIX 活性に基づく PK パラメーターを表 2.7.2-20 に示す。

本剤の PK に対する年齢の影響については、第 2.7.2.3.3.1 項で考察する。

表 2.7.2-20　単回投与後の PK パラメーター平均値（CV%）の要約（成人 18～65 歳以下）（統合 PK 解析集団）

	本剤			従来の FIX		
パラメーター、単位	25 IU/kg （n = 19）[a]	50 IU/kg （n = 47）[b]	75 IU/kg （n = 3）	50 IU/kg rFIX （n = 15）[c]	50 IU/kg pdFIX （n = 8）	Total （n = 23）[d]
IR[e], (IU/dL)/(IU/kg)	1.47 (14.6)	1.30 (23.8)	0.994 (31.8)	0.904 (22.0)	1.19 (22.4)	1.00 (25.7)
C_{max}, IU/dL	36.8 (14.7)	66.6 (26.7)	74.7 (31.1)	45.2 (22.0)	59.3 (22.4)	50.1 (25.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	3662 (25)	7482 (28)	8285 (20)	1396 (25)	1455 (25)	1418 (25)
CL[f], mL/h/kg	0.715 (23.9)	0.731 (26.8)	0.933 (19.5)	3.81 (26.8)	3.66 (27.9)	3.75 (26.6)
Vss[f], dL/kg	0.934 (28.3)	1.02 (27.9)	1.27 (34.4)	1.26 (20.6)	0.934 (17.0)	1.14 (24.2)
$t_{1/2}$, h	102 (43.3)	104 (25.4)	88.6 (12.6)	23.4 (19.0)	18.3 (17.4)	21.5 (21.7)
MRT, h	134 (30.8)	143 (22.7)	133 (16.2)	34.2 (19.8)	26.3 (16.3)	31.4 (22.4)

[a] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 18
[b] CL は n = 46
[c] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 14
[d] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 22
[e] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[f] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値を補正していない。
引用：統合 PK、表 14.2.1.1、14.2.1.2、14.2.1.5、14.2.1.6、14.2.1.9、14.2.1.10、14.2.2.1 及び 14.2.2.2

本剤反復投与後の薬物動態パラメーター

本剤反復投与後の PK パラメーターの測定値は、3001 試験において定期補充療法が行われた 15 例から得られたものである。これらの患者では、本剤 50 IU/kg 投与後の初回 PK 評価から約 6 ヵ月後に PK の再評価を行った。解析対象患者の年齢の範囲は 12～65 歳であり、これらの患者のうち 1 例（症例 7240007-0006）が 12 歳、その他は 18 歳超であった。本剤 50 IU/kg 投与後の初回 PK 評価の結果と約 6 ヵ月後に行った PK の再評価の結果は同等であった（第 2.7.2.2.4.2 項を参照）。本解析から得られた結果から、本剤の PK は、反復投与の期間に関わらず安定しており、週 1 回の投与による本剤の体内への蓄積が極めて限定的であることが示唆された。これは、本剤の臨床開発プログラム中に得られた所見（本剤の活性のプロファイルは投与開始から長期間経過しても変化しないこと及び中和抗体又はインヒビターが報告されなかったこと）と一致するものである。

青年／成人患者に本剤 50 IU/kg を単回投与及び反復投与した際の FIX 活性の測定値に基づく PK パラメーターを表 2.7.2-10 に示す。

2.7.2.3.2.1　吸収、分布、代謝、排泄

吸収：本剤は静脈内投与されるため、吸収に関するデータはない。

分布：本剤の Vss 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質であり、内在性 FIX と同じ異化経路をたどるため、FIX 断片及びアルブミン断片両方ともに同じアミノ酸断片となる。

排泄：本剤の FIX 及びアルブミンは内在性タンパク質であるため、放射線標識した本剤を用いた検討は特に行わなかった。アルブミンは FIX に融合し、またアルブミン自身が FcRn 受容体に結合していることから、本剤の分解が抑制され、その結果 FIX の $t_{1/2}$ が延長する。

2.7.2.3.2.2　定常状態蓄積比

3001 試験で反復して PK 評価が行われた 15 例のうち、第 1 群 B ブロックの 3 例には、初回 PK 評価時から約 6 ヵ月後の PK の再評価時までに本剤 50 IU/kg（10%）週 1 回が 60 日以上投与された。この部分集団を対象に、定常状態の PK プロファイル及び本剤の蓄積について評価した（詳細については 3001 試験 CSR、第 11.4.1.1 項を参照）。14 日間の PK サンプル収集期間を通じてこれら 3 例の血漿中 FIX 活性は、初回評価時よりも約 6 ヵ月後の PK の再評価時にわずかに高いのみであり、本剤の蓄積は限定的であると考えられた。[蓄積比の平均（SD）：1.30（0.257）；3001 試験 PK 報告書、表 4]。

2.7.2.3.2.3　用量比例性

2001 試験では、パワーモデルにより、本剤の 3 用量（25、50 及び 75 IU/kg）間で、FIX の AUC_{0-t} が用量依存的に増加することが確認された。FIX 抗原データは FIX 活性よりも血中 FIX 分子の濃度を反映するため、FIX 抗原量のデータを用いて本剤タンパク質の PK の直線性について検討し

た。2001 試験の抗原データのノンコンパートメント解析では 25～75 IU/kg で $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び C_{max} で用量に対して比例することが示された。用量に対する比例性については、FIX 抗原データの母集団 PK 解析によって確認された。

2.7.2.3.3　薬物動態学的変動の原因

2.7.2.3.3.1　内因性要因と外因性要因

内因性要因

- 実体重

CL 及び中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V1 及び V2）には、体重が統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。体重 1 kg あたりの FIX 活性の CL は、若年の患者においてより高かったが（母集団 PK 報告書補遺を参照）、12 歳以上の青年／成人患者の体重の範囲では、体重は CL の有意な共変量ではなかった（母集団 PK 報告書）。

- 年齢

成人患者と小児患者間の PK パラメーターには差があるが、それにより投与量の調整が必要であるとは考えられなかった。

統合解析及び母集団 PK 解析から得られた FIX 活性の PK データについて以下にまとめる。統合解析に組み入れられた患者の多くに本剤 50 IU/kg が投与されていたことから、本用量が投与された患者の PK データを用いて年齢の影響について検討した。年齢の影響は、入手可能な全てのデータを用いて母集団 PK 解析により評価した。

個体発生論及び入手可能な他の FIX 製剤を用いた臨床試験から得られた所見と同様に本剤の PK は年齢による影響を受けることが示された（Björkman et al., 2001）。ノンコンパートメント解析（表 2.7.2-21）及び母集団 PK 解析（第 2.7.2.2.4.4 項）より、0～12 歳未満の患者における CL 値は増加し $t_{1/2}$ 及び MRT は減少することが示された。小児患者における CL 値（0～6 歳未満で平均 1.18 mL/h/kg、6～12 歳未満では平均 1.06 mL/h/kg）は、青年／成人患者における CL 値（12～65 歳以下で平均 0.765 mL/h/kg）よりも高かった。

本剤の IR 平均値は 12～65 歳以下の青年／成人患者［1.28 (IU/dL)/(IU/kg)]よりも 0～6 歳未満の小児患者［0.95 (IU/dL)/(IU/kg)]の方が低かった（表 2.7.2-21）。しかし、本剤の IR 平均値は同じ年齢群における rFIX と pdFIX のいずれの IR よりも顕著に高かった。rFIX 又は pdFIX 50 IU/kg が投与された 0～6 歳未満の小児患者の IR 平均値はそれぞれ 0.660 及び 0.725 (IU/dL)/(IU/kg)であった（3002 試験 CSR、表 11 6 を参照）。一方、本剤 50 IU/kg が投与された 0～6 歳未満の小児患者の IR 平均値は約 1 (IU/dL)/(IU/kg)であった。0～6 歳未満の小児患者においては、本剤の IR は rFIX 及び pdFIX よりも年齢の影響を受けないと考えられた（3002 試験 CSR；BeneFIX 添付文書；Björkman et al., 2001）。

母集団 PK 解析において年齢の CL への影響、さらに体重への影響について検討した結果、モデル適合度に年齢による有意な影響は認められず、その他の PK パラメーターへも年齢の影響は

認められなかった。年齢の影響が認められない原因として、小児集団における年齢と体重との間に強い相関関係があることが考えられた。

- その他の要因

母集団 PK 報告書では、104 例を対象に BMI、AST 値、ALT 値、クレアチニンクリアランスについて解析したところ、問題となる影響は認められなかった（母集団 PK 報告書補遺、図 9-8 を参照）。

- 人種

母集団 PK 報告書では、日本人集団に関する解析も含めて人種について解析したところ、問題となる影響は認められなかった。

表 2.7.2-21　年齢で層別した本剤 50 IU/kg 単回投与後の FIX 活性 PK パラメーター平均値（CV%）（統合 PK 解析集団）

パラメーター、単位	0～< 6 歳 (N = 12)	6～< 12 歳 (N = 15)	12～< 18 歳 (N = 8)	18～≤ 65 歳 (N = 69)	12～≤ 65 歳 (N = 77)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)					
n	12	15	5	47	52
平均値 n（CV%）	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.11 (27.7)	1.30 (23.8)	1.28 (24.3)
C_{max}, IU/dL					
n	12	15	5	47	52
平均値（CV%）	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)	66.6 (26.7)	65.5 (27.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL					
n	11	15	5	47	52
平均値（CV%）	4583 (33)	5123 (31)	5347 (48)	7482 (28)	7276 (31)
CL[b], mL/h/kg					
n	11	15	5	46	51
平均値（CV%）	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.08 (39.3)	0.731 (26.8)	0.765 (31.9)
Vss[b], dL/kg					
N	11	15	5	47	52
平均値（CV%）	1.42 (24.1)	1.32 (19.7)	1.16 (14.0)	1.02 (27.9)	1.03 (26.8)
$t_{1/2}$, h					
n	11	15	5	47	52
平均値（CV%）	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)	104 (25.4)	103 (26.4)
MRT, h					
n	11	15	5	47	52
平均値（CV%）	123 (14.2)	129 (19.0)	119 (31.2)	143 (22.7)	141 (23.7)

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；Cmax、最高血漿中濃度；CV、変動係数；FIX、第 IX 因子；IR、生体内回収率；MRT、平均滞留時間；N、総患者数；n、PK パラメーターを得るのに十分なデータを有する患者数；PK、薬物動態；$t_{1/2}$、半減期；Vss、定常状態での分布容積

[a] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。

[b] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。

注：IR 及び Cmax を除き、いずれの値もベースライン値を補正していない。

引用：統合 PK、表 14.2.2.1 及び 14.2.2.2

2.7.2.3.4　薬力学

FIX 活性は、本剤の薬理活性を反映する薬力学的マーカーである。これらのパラメーターは、補充療法剤としての FIX 製剤の特性を規定するものであることから、FIX 製剤の有効性及び投与方法を検討する上で重要な因子である（EMA, 2011）。第 2.7.3 項 参照。

2.7.2.3.5　曝露-反応／濃度-反応関係

本剤の臨床開発プログラムにおいて曝露-反応解析は行わなかった。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

本剤の PK データの所見は、免疫原性試験の所見を支持するものである（すなわち、本剤に対する阻害抗体、試験中の本剤又はチャイニーズハムスター卵巣宿主細胞タンパク質に対する抗体発現は、本剤が投与されたいずれの患者においても認められなかった）。PK パラメーターの経時的な安定性（とりわけ CL に関して）は、免疫介在性の相互反応がないとする結論を支持するものである。

本剤の臨床開発プログラムにおいて行われた免疫原性の測定に関する記述は第 2.7.1 項に示すとおりである。

2.7.2.5　結論

本剤の PK プロファイルは、従来の FIX 製剤の PK プロファイルよりも良好であった（IR の増加、$t_{1/2}$ の延長、CL の低下及び AUC の増加）。さらに、本剤反復投与の PK は反復投与による影響を受けずに安定であり、また年齢による影響は小さいと考えられた。

FIX 製剤の補充療法における PK パラメーターが有効性のサロゲートマーカーであることは広く受け入れられており、これは長時間作用型 FIX 製剤においても同様である。したがって、これら臨床試験で示された結果は、母集団 PK モデル及びシミュレーション結果とともに、本剤の有効性及び用法・用量（週 1 回の定期補充療法では 25～40 IU/kg、14 日に 1 回の定期補充療法では 50～75 IU/kg）を支持するものと考えられた。

日本人患者と非日本人患者とでは本剤の PK プロファイルに差は認められなかったことから、全 PK 解析集団で予定される用量・用法は日本人の血友病 B 患者に対しても適応可能であると考えられる。

2.7.2.6　付録

第 2.7.2 項の付録として、本剤の臨床開発プログラム内の各治験における FIX 活性の PK パラメーターを示した要約表を含める（表 2.7.2-22）。

表 2.7.2-22　本剤の各臨床試験から得られた FIX 活性 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							
試験	**製剤、用量**	**n**	**IR[a] [(IU/dL)/(IU/kg)]**	**C_{max} (IU/d)**	**$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*h/dL)**	**CL[b] (mL/h/kg)**	**Vss[b] (dL/kg)**	**$t_{1/2}$,h**	**MRT, h**
2001	本剤 25 IU/kg	7[c]	1.65 (11.3)	41.1 (12.7)	4658 (36)	0.574 (31.1)	0.856 (31.6)	118 (38.0)	153 (23.8)
	本剤 50 IU/kg	13	1.38 (20.1)	69.3 (18.7)	7670 (22)	0.682 (22.3)	0.923 (17.4)	100 (21.1)	138 (17.1)
	本剤 75 IU/kg	8	1.08 (19.8)	82.0 (19.7)	9345 (20)	0.836 (19.8)	1.20 (22.6)	104 (17.7)	144 (13.7)
	rFIX 50 IU/kg	8	0.945 (25.3)	47.3 (25.3)	1330 (18)	3.87 (18.3)	1.25 (20.9)	22.4 (19.8)	32.8 (20.4)
	pdFIX 50 IU/kg	4	1.10 (18.0)	54.8 (18.0)	1503 (31)	3.56 (30.9)	0.975 (17.2)	19.6 (14.9)	28.3 (15.7)
2004	本剤 25 IU/kg	13	1.45 (8.30)	36.1 (8.02)	3414 (13)	0.744 (13.2)	0.923 (26.1)	94.8 (37.5)	127 (30.2)
3001	本剤 25 IU/kg（全集団）	6	1.29 (21.5)	33.6 (22.9)	4253 (36)	0.665 (42.6)	0.831 (22.3)	90.0 (20.9)	134 (21.7)
	本剤 50 IU/kg（全集団）	45[d]	1.27 (23.9)	63.9 (23.4)	7176 (30)	0.769 (33.5)	1.02 (18.7)	102 (21.8)	140 (19.5)
	本剤 50 IU/kg（日本人）	10	1.26 (36.7)	63.9 (35.3)	6684 (28)	0.801 (27.2)	1.02 (15.0)	94.6 (19.9)	133 (16.9)
	本剤 75 IU/kg（全集団）	5	1.04 (12.1)	77.3 (12.4)	NC	NC	NC	NC	NC
	従来の FIX 製剤 50 IU/kg（全集団）	12[e]	0.980 (30.6)	49.1 (30.5)	1400 (31)	3.93 (33.5)	1.18 (29.0)	21.6 (25.5)	31.3 (26.1)
	rFIX 50 IU/kg（全集団）	8[f]	0.834 (18.1)	41.7 (18.0)	1396 (35)	4.03 (38.2)	1.35 (23.0)	24.2 (19.7)	35.3 (20.6)
	pdFIX 50 IU/kg（全集団）	4	1.27 (25.3)	63.7 (25.3)	1408 (27)	3.75 (26.4)	0.893 (17.9)	17.0 (20.3)	24.4 (16.1)
3002	本剤 50 IU/kg	27[g]	1.01 (22.5)	50.9 (21.8)	4894 (32)	1.11 (28.2)	1.36 (21.8)	91.4 (17.5)	126 (17.1)
	従来の FIX 製剤 50 IU/kg	17[h]	0.738 (26.8)	36.8 (27.3)	888 (47)	6.40 (33.5)	1.58 (24.7)	18.6 (33.0)	26.3 (31.4)
	rFIX 50 IU/kg	12[i]	0.731 (25.0)	36.4 (25.7)	916 (53)	6.36 (36.5)	1.64 (26.4)	19.7 (31.8)	27.6 (32.0)
	pdFIX 50 IU/kg	5	0.756 (33.6)	37.8 (33.6)	828 (29)	6.48 (30.0)	1.45 (18.6)	16.3 (36.2)	23.6 (29.3)

[a] 生体内回収率とは、投与量（IU/kg）あたりの単回投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義される。
[b] クリアランス及び Vss は体重で正規化した。
[c] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 6
[d] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 43
[e] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 11
[f] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 7
[g] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 26
[h] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 16
[i] $AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Vss、$t_{1/2}$ 及び MRT は n = 11
注：ベースラインを補正する IR 及び Cmax を除いて、いずれの値もベースラインを補正していない。
引用 : 2001 試験 CSR、表 10 及び 14.2.2.1.2 ; 2004 試験 CSR、表 14.2.7.13 及び 14.2.7.2 ; 3001 試験 CSR、表 14.3.6.2、14.3.7.2、14.3.8.2、14.3.9.2、14.3.9.4、14.3.9.6、14.3.6.1、14.3.7.1、14.3.8.1、14.3.9.1、14.3.9.3 及び 14.3.9.5 ; 3002 試験 CSR、表 11-5 及び 11-6 ； 3001 試験補遺 2、表 14.3.7.1.1 及び 14.3.7.2.1

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

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

CSL ベーリング株式会社

#資料中の置き換えた日付について
断りが無いものについては、発現日/Start Dateからの経過時間を示す。（新薬承認情報公開時注釈）

目次

2.7　臨床概要 6
2.7.3　臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1　背景及び臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1.1　背景 6
2.7.3.1.2　臨床的有効性を評価した試験の概要 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1　2004 試験：定期補充療法及び出血エピソードの治療における、安全性、薬物動態及び有効性を検討した第 I／II 相試験 15
2.7.3.2.2　3001 試験：出血エピソードの抑制及び治療に対する安全性、薬物動態及び有効性を検討する第 II／III 相試験 18
2.7.3.2.3　3002 試験：小児に定期補充療法及び出血エピソードの治療を行った際の安全性、薬物動態及び有効性を検討する第 III 相試験 26
2.7.3.2.4　3003 試験：出血エピソードの抑制及び治療に対する長期安全性及び有効性を検討する第 IIIb 相試験 30
2.7.3.2.5　外科的 substudy 35
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.3.3.1　試験対象集団 39
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 46
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 62
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 62
2.7.3.4.1　薬物動態の結果 62
2.7.3.4.2　定期補充療法の用法・用量 65
2.7.3.4.3　出血エピソードの管理及び抑制に関する用法・用量 65
2.7.3.4.4　周術期の出血の管理及び抑制に関する用法・用量 66
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 67
2.7.3.6　結論 67
2.7.3.7　付録 68

表目次

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略 9
表 2.7.3-2　人口統計学的特性－本剤の有効性を検討した試験 40
表 2.7.3-3　本剤の有効性評価に用いた完了した試験における被験者のベースライン時の被験者背景 43
表 2.7.3-4　有効性を評価した本剤の臨床試験における被験者の内訳 46
表 2.7.3-5　3001 試験：本剤投与後の自然出血の年間発現回数（主要有効性解析対象集団） 47
表 2.7.3-6　2004 試験及び 3001 試験：本剤の定期補充療法に関する有効性評価（有効性解析対象集団） 49
表 2.7.3-7　3001 試験：本剤による定期補充療法全レジメンの年間出血回数　（有効性解析対象集団） 51
表 2.7.3-8　3001 試験の日本人被験者集団：本剤による定期補充療法全レジメンの 年間出血回数（日本人有効性解析集団） 51
表 2.7.3-9　3002 試験：定期補充療法中の年間出血回数（有効性解析集団） 53
表 2.7.3-10　3001 試験：7 日間隔の定期補充療法における地域別の投与 1 回あたりの使用量（有効性解析集団） 54
表 2.7.3-11　3002 試験:治験参加前の FIX 製剤と比較した本剤の 1 箇月あたりの使用量(IU/kg)（有効性解析対象集団） 55
表 2.7.3-12　2004 試験及び 3001 試験:本剤による出血エピソードの管理及び抑制に関する 有効性評価（有効性解析集団） 56
表 2.7.3-13　3002 試験：本剤による出血エピソードの管理及び抑制に関する有効性評価　（有効性解析集団） 57
表 2.7.3-14　本剤による周術期の止血効果 58
表 2.7.3-15　周術期の本剤の使用量 61
表 2.7.3-16　2004 試験及び 3001 試験：止血に要した本剤の投与回数の部分集団解析　（有効性解析集団） 62
表 2.7.3-17　3002 試験：小児被験者に本剤又は治験参加前に使用していた FIX 製剤 50 IU/kg を投与した時の FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約 64
表 2.7.3-18　出血エピソードの管理及び抑制のための本剤の投与 66
表 2.7.3-19　手術中の出血エピソードの管理及び抑制のための本剤の投与 66

図目次

図 2.7.3-1　2004 試験：試験デザイン 15
図 2.7.3-2　3001 試験：試験デザイン 19
図 2.7.3-3　3002 試験：試験デザイン 26
図 2.7.3-4　3003 試験：試験デザイン 31

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
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 x time curve	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration time curve at time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CSLB	CSL Behring	CSL ベーリング社
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
ED	Exposure day (s)	投与日
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FIX	Factor IX	凝固第 IX 因子
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IR	Incremental recovery	回収率
IV	Intravenous	静脈内
Max	Maximum	最大値
Min	Minimum	最小値
pdFIX	Plasma-derived factor IX	血漿由来第 IX 因子
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
PUP	Previously untreated patient	治療を受けたことがない患者
Q1	Quartile 1	第 1 四分位値
Q3	Quartile 3	第 3 四分位値
QoL	Quality of life	生活の質
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（CSL654、以下、本文書内では「本剤」を用いる）
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
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連合

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び臨床的有効性の概要

2.7.3.1.1　背景

血友病 B［凝固第 IX 因子（Coagulation factor IX：FIX）欠乏症］は、X 連鎖劣性出血性疾患であり、FIX タンパクの欠損又は機能低下により生じる。外因性 FIX 製剤による補充療法は、FIX レベルを一時的に増加させることにより血液凝固因子欠乏を補う。したがって、血友病 B 患者への FIX 製剤投与による治療の主要目的は、出血の管理と抑制となる。

血友病 B の症状は、臨床において懸念すべき事象である。軽症の患者（FIX 活性 5～40%）では、自然出血は少ないが、大外傷に伴い重度の出血が生じることがある（White et al., 2001）。中等症の患者（WHO の定義で FIX 活性 1～5%）では、自然出血を生じたり、軽度外傷後に毛細血管性出血が延長したり、止血が遅れることがある。重症の患者（FIX 活性 1%未満）では、関節及び筋肉内に自然出血が生じることが多い（Gater et al., 2011）。そのため、血友病 B における FIX 製剤の定期補充療法は、重症度の改善及び後遺症や合併症の軽減を目的としており、重要な目標の 1 つは、FIX 活性のトラフ値を 1～5%又はそれ以上に保つことである。

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（rIX-FP : Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin、以下、本剤）は、薬物動態（pharmacokinetic： PK）プロファイルが改善され、血友病 B の治療において、標準的な FIX 補充療法より投与回数と投与頻度を少なくできるよう開発されている。本剤の臨床開発プログラムでは、成人及び小児の血友病 B 患者に対する本剤投与時の評価を行った。

本剤は以下の効能・効果を目標として開発された。

第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

欧州医薬品庁のガイダンス（2011）に則し、12 歳以上及び 12 歳未満のいずれの年齢層においても、少なくとも 20 例の被験者が最低 50 投与日（Exposure Day：ED）を満たすようにし、治療の有効性を評価した。本剤臨床開発プログラムでは、以下に示す臨床的有効性を 2004 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で評価した。

- 自然出血の年間出血回数（Annualized spontaneous Bleeding Rate：AsBR）
- 止血効果が得られるまでに要した本剤の投与回数
- 治験責任医師による総合的な臨床評価
- 1 箇月あたりの使用量

臨床的有効性のサロゲート・エンドポイントとして、回収率（Incremental Recovery：IR）、血中半減期（half-life : $t_{1/2}$）、血中濃度-時間曲線下面積（Area Under the Concentration x time curve : AUC）及びクリアランス（Clearance：CL）も評価した。FIX 活性レベルは、止血効果に相応するため、

これらの 4 つの PK パラメーターは、新規 FIX 補充療法製剤の重要なサロゲート・エンドポイントとされている（欧州医薬品庁ガイダンス、2011）。

周術期の出血の管理と抑制の適応症に関して有効性を示す主な項目としては、治験責任医師による出血コントロールの包括的な有効性評価とした。予測及び実際の推定失血量、ヘモグロビン値の変化、術中及び術後に要した輸血も、本適応に関する有効性評価の一部とした。

2.7.3.1.2　臨床的有効性を評価した試験の概要

本剤の全試験が、プロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験であった。データカットオフである 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で、安全性評価集団に含まれる男性血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）107 名全員を評価した（＊）。本開発プログラムに組み入れられた全被験者が、FIX 補充製剤（遺伝子組み換え FIX［Recombinant Factor IX : rFIX］製剤又は血漿由来 FIX［Plasma derived Factor IX：pdFIX］製剤）による治療歴を有していた。また、全被験者において FIX インヒビターの発現の既往はなく、免疫機能は保持されていた（HIV［ヒト免疫不全ウイルス］陽性の被験者の場合、CD4 200/μL 超）。被験者の年齢は、2004 試験及び 3001 試験では 12～61 歳、3002 試験では 1～10 歳であった。3003 試験では、以前に本剤の投与を受けたことのない 12～70 歳の患者を Arm3 に組み入れた。また、リードイン試験（3001 試験及び 3002 試験）に参加していた被験者も登録可能とした。3003 試験において、データカットオフ時点での被験者の年齢は 2～63 歳であった。被験者は、FIX 製剤による治療歴を 150 ED 超有することとした（注：3002 試験の 6 歳未満の被験者では 50 ED 超とした）。

日本人被験者は 10 名が 3001 試験に組み入れられ、年齢は 22～61 歳であった。これらの被験者のうち 9 名が 3003 試験にも継続して参加した。

第 I 相試験である 2001 試験で良好な PK プロファイルが示された。その後、第 I／II 相試験である 2004 試験で、PK プロファイルと臨床効果（週 1 回の定期補充療法による出血エピソードの抑制）の関連性を探索的に検討した。第 II／III 相試験である 3001 試験においても、それ以前の試験と同様に PK パラメーターが測定され、従前に得られた結果が確認された。3001 試験では、定期補充療法（7、10 及び 14 日間隔投与レジメン）、出血エピソードに対するオンデマンド療法及び周術期の止血に使用した際の本剤の有効性を評価した。また、3002 試験では、小児患者集団において、出血エピソード抑制のための定期補充療法（7 日間隔投与レジメン）及び出血エピソードに対する治療に本剤を使用した際の安全性、PK 及び有効性を評価した。3003 試験は継続試験であり、現在進行中である。データカットオフは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し、3003 試験の治療歴のある患者［PTP: previously treated patient］83 例の安全性データが得られた（3003 試験安全性報告表 14.1.1.1 参照、なお、本資料において、この安全性報告により更新された箇所に（＊）を付し、申請時の記載と区別した）。3003 試験の 13 例の被験者は外科的 substudy にも参加した（＊）。データカットオフの時点で、3003 試験には 83 例の PTP の他に 3 例の治療歴のない患者［PUP: previously untreated patient］が登録しており、うち 1 例はすでに本剤の投与を受けていた（＊）。本申請には、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験において周術期に本剤を使用した際の有効性デ

ータを含める。各試験の詳細を第 2.7.3.2 項及び第 5.3.5.2 項の各治験の総括報告書（Clinical Study Report：CSR）に示す。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略

試験番号 CSR 参照 進行状況	フェーズ 試験デザイン	実施国 （施設数）	主要目的	被験者集団[a] 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、用量	組入れ基準	主要・副次的 有効性評価項目
2004 試験 5.3.5.2 完了	第 I/II 相、 プロスペクティブ、MC、OL	ブルガリア （[redacted]） イスラエル （[redacted]）	AE の種類と発現頻度、臨床検査値の変化、インヒビターの産生及び本剤に対する抗体の発生を指標とした本剤 IV 投与の安全性の評価	血友病 B を有する男性被験者 17 名；FIX 活性 ≤2% 26（13～46）歳 日本人被験者なし	本剤、IV、 定期補充療法： 15～35 IU/kg （最大 75 IU/kg） OD： 最小 25 IU/kg PK：25 IU/kg	• 12～65 歳の男性 • 重度の血友病 B（FIX 活性 ≤2%）であることが医療記録に記載されている、あるいはスクリーニング時に中央測定機関で確認されている患者 • FIX 製剤 （pdFIX 及び／又は rFIX）の投与日数が 150 ED を超える患者（担当医の確認による） • FIX インヒビター産生の既往が確認されていない患者、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビターが確認されていない患者、FIX インヒビター産生の家族歴がない患者 • 署名入りの同意文書を入手できた患者	主要：なし 副次：PP 解析集団において過去 12 週間に本剤の定期補充療法を受けた被験者における破綻出血エピソードの件数 （他にも有効性評価項目を追加して評価した。詳細は CSR を参照。）

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略（続き）

試験番号 CSR 参照 進行状況	フェーズ 試験デザイン	実施国 （施設数）	主要目的	被験者集団[a] 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、 用量	組入れ基準	主要・副次的 有効性 評価項目
3001 試験 5.3.5.2 完了	第 II/III 相、 プロスペクティブ、MC、OL、 （pivotal）	オーストリア （[redacted]） ブルガリア （[redacted]） フランス （[redacted]） ドイツ （[redacted]） イスラエル （[redacted]） イタリア （[redacted]） 日本 （[redacted]） ロシア （[redacted]） スペイン （[redacted]） 米国 （[redacted]）	出血抑制（定期補充療法）における本剤の有効性及び FIX インヒビターの産生に関する本剤の安全性の評価	血友病 B を有する男性被験者 63 名；FIX 活性 ≤2% 33（12～61）歳 日本人被験者 10 名 43（22～61）歳	本剤、IV 7 日間隔定期補充療法： 35～50 IU/kg； （最大 75 IU/kg） 10 日間隔定期補充療法： 75 IU/kg 14 日間隔定期補充療法： 75 IU/kg OD：35～50 IU/kg （最大 75 IU/kg） （PK 25、50 及び 75 IU/kg） PK 試験参加前に使用していた FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	• 12～65 歳の男性 • 重度の血友病 B（FIX 活性 ≤ 2%）であることが医療記録に記載されている、あるいはスクリーニング時に中央測定機関で確認されている患者 • FIX 製剤（pdFIX 及び／又は rFIX）の投与日数が 150 ED を超える患者（担当医の確認による） • FIX インヒビター産生の既往が確認されていない患者、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビターが確認されていない患者、FIX インヒビター産生の家族歴がない患者 • 治験の手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者 オンデマンド被験者のみ： • 過去 3～6 箇月にわたって自然出血を月に平均 2 回以上引き起こし、FIX 製剤による治療を要した医療記録がある患者 • 定期補充療法に切り替えることが可能な患者 外科的 substudy： • 緊急性のない外科的処置が必要となった患者 • substudy の手順を実施する前に署名入りの同意文書を入手できた患者	主要：オンデマンド療法期間と定期補充療法期間の AsBR 副次：止血が得られるまでに本剤を 1 又は 2 回投与した出血エピソードの割合；出血エピソードの処置に対する止血効果の治験責任医師による総合的な臨床評価；定期補充療法における本剤の使用量；被験者ごとの治療を要する自然出血エピソードの回数 外科的 substudy： 主要：本剤の周術期の出血抑制効果に対する治験責任医師の評価 副次：予想及び実際の（推定）術中失血量の比較；予想及び実際の輸血要件の比較；ヘモグロビン値の変化

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略（続き）

試験番号 CSR 参照 進行状況	フェーズ 試験デザイン	実施国 （施設数）	主要目的	被験者集団[a] 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、 用量	組入れ基準	主要・副次的 有効性 評価項目
3002 試験 5.3.5.2 完了	第 III 相、 プロスペクティブ、MC、OL、 （小児）	オーストラリア（[redacted]） オーストリア（[redacted]） カナダ（[redacted]） チェコ共和国（[redacted]） フランス（[redacted]）[b] ドイツ（[redacted]） イスラエル（[redacted]） イタリア（[redacted]） ロシア（[redacted]） スペイン（[redacted]）	本剤単回投与後の PK 及び FIX インヒビターの産生に関する安全性の評価	血友病 B を有する男性被験者 27 名；FIX 活性≤ 2% 6（1～10）歳 日本人被験者なし	本剤、IV 7 日間隔の定期補充療法又は OD： 35～50 IU/kg、（最大 75 IU/kg）（PK 50 IU/kg） 試験参加前に使用していた FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	• 12 歳未満（Day 1 が 12 回目の誕生日前）かつスクリーニング時の体重 ≥ 10 kg の男児 • 重度の血友病 B（FIX 活性 ≤ 2%） であることが医療記録に記載されている患者 • FIX 製剤の定期補充療法を現在受けていて、FIX 製剤の投与日数が 150 ED（6～12 歳未満）又は 50 ED （6 歳未満）を超える患者（担当医の確認による） • FIX インヒビター産生の既往が確認されていない患者、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビターが確認されていない患者、FIX インヒビター産生の家族歴がない患者 • 治験に関連する何らかの手順を実施する前に文書による治験参加への同意が得られる患者 • 被験者又は保護者／介護人が出血エピソードを評価し、電子患者日誌に記録できる	定期補充療法期間の AsBR；定期補充療法及び OD のための本剤の使用量；止血が得られるまでに本剤を 1 回、2 回又は 2 回を超えて投与した出血エピソードの割合；出血エピソードの処置に対する止血効果の治験責任医師による総合的な臨床評価

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略（続き）

試験番号 CSR 参照 進行状況	フェーズ 試験デザイン	実施国 （施設数）	主要目的	被験者集団[a] 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、 用量	組入れ基準	主要・副次的 有効性 評価項目
3003 試験 5.3.5.2 継続中 （データカット 20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日） （＊）	第 IIIb 相 プロスペクティブ、MC、OL、 （延長）	オーストラリア（[redacted]） オーストリア（[redacted]） ブルガリア（[redacted]） カナダ（[redacted]） チェコ共和国（[redacted]） フランス（[redacted]） ドイツ（[redacted]） イスラエル（[redacted]） イタリア（[redacted]） 日本（[redacted]） マレーシア（[redacted]） フィリピン（[redacted]） 南アフリカ（[redacted]） スペイン（[redacted]） 米国（[redacted]）	主試験： FIX に対するインヒビターの新規症例を指標とした、重症血友病 B 被験者（PUP を含む）での本剤の安全性の評価 外科的 substudy：血友病 B 被験者における外科的処置の出血抑制及び管理における本剤の有効性の評価	血友病 B の治療歴のある男性被験者 83 名及び治療歴のない男性被験者 3 例； FIX 活性 ≤2% 28（2～63）歳 日本人被験者 9 名	本剤、IV 7 日間隔定期補充療法 25～50 IU/kg （最大 50 IU/kg） 10 日間隔定期補充療法 50～75 IU/kg （最大 75 IU/kg） 14 日間隔定期補充療法 75 IU/kg 21 日間隔定期補充療法 100 IU/kg OD：最小 35 IU/kg （最大 75 IU/kg） 手術： 50～100 IU/kg （PK 50、75 又は 100 IU/kg）	• 全群：治験の手順を実施する前に文書による治験参加への同意が得られる患者 • 第 1 群及び第 2 群のみ：CSLB が依頼者となった本剤の試験（3001 及び 3002 試験を含む）を完了した患者 • 全群：被験者若しくはその親又は代諾者が、電子患者日誌の正しい使用を含む、治験実施計画書の要件を遵守する意思があり、かつ遵守できると治験責任医師が考える場合 第 3 群のみ： • 本剤の初回投与の予定日から約 8 週間以内に緊急性のない大手術の予定がある患者 • CSLB が依頼者となった本剤のリードイン試験をこれまでに完了していない患者 • 12～70 歳の男性被験者 • 重度の血友病 B（FIX 活性 ≤ 2%）であることが医療記録に記載されている、あるいはスクリーニング時に中央測定機関で確認されている患者 • FIX 製剤（pdFIX 及び／又は rFIX）の投与日数が 150 ED を超える患者（担当医の確認による）	ABR（総出血及び特発性）；本剤の総使用量；周術期の大出血エピソードの管理及び治療に対する止血効果の治験責任医師による総合的な臨床評価；止血に要した本剤の投与回数 外科的 substudy 主要：周術期の本剤の出血抑制効果に対する治験責任医師の評価 副次：予想及び実際の（推定）術中失血量の比較；予想及び実際の輸血要件の比較；ヘモグロビン値の変化

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた試験の概略（続き）

試験番号 CSR 参照 進行状況	フェーズ 試験デザイン	実施国 （施設数）	主要目的	被験者集団[a] 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、 用量	組入れ基準	主要・副次的 有効性 評価項目
						• FIX インヒビター産生の既往が確認されていない患者（2 回の連続した陽性検査により判定される。その検査では、1 回目の検査で陽性となった場合、その直後に別に採血したサンプルを用いて確定検査を実施することが必要）、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビター（0.6 BU/mL 未満）が確認されていない患者、FIX インヒビター産生の家族歴がない患者 第 4 群のみ： • 18 歳以下の男性 • 重度の血友病 B（FIX 活性 ≤ 2%）であることが医療記録に記載されている、あるいはスクリーニング時に院内測定機関又は中央測定機関で確認されている患者 • FIX 凝固因子製剤による治療を受けたことがない患者（血液成分に対する過去の曝露を除く） • FIX インヒビター産生の既往が確認されていない患者 外科的 substudy に適格であるためには、被験者は主試験に適格であり、緊急性のない大手術を必要とし、かつ文書による同意が得られていなければならない	

略語： ABR, 年間出血回数；AE, 有害事象；AsBR, 自然出血の年間出血回数；CSR, 治験総括報告書；FIX, 凝固第 IX 因子；IV, 静脈内；max, 最大値； MC, 他施設共同；min, 最小値；OD, オンデマンド療法；OL, オープンラベル；pdFIX, 血漿由来第 IX 因子；PK, 薬物動態；PP, 治験実施計画書適合；PUP, 治療を受けたことがない患者；rFIX, 遺伝子組換え第 IX 因子

a　3003 試験については、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点における安全性解析集団の被験者数及び年齢。注：データカットオフ時点で、3003 試験には治療歴のある被験者（PTP）83 例及び治療歴のない被験者（PUP）3 例が登録されていたが、本剤の投与を受けていたのは 84 例のみであり、うち 1 例は PUP であった（＊）。
b　1 施設については、参加はしたが症例登録はなかった。
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（＊）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、血友病 B 患者での本剤の下記の有効性を支持する 4 試験の結果を要約する。

- 出血エピソードの抑制又は回数の低減を目的とした定期補充療法
- 出血エピソードの管理と抑制
- 周術期における出血の管理と抑制

2.7.3.2.1　2004 試験：定期補充療法及び出血エピソードの治療における、安全性、薬物動態及び有効性を検討した第 I／II 相試験

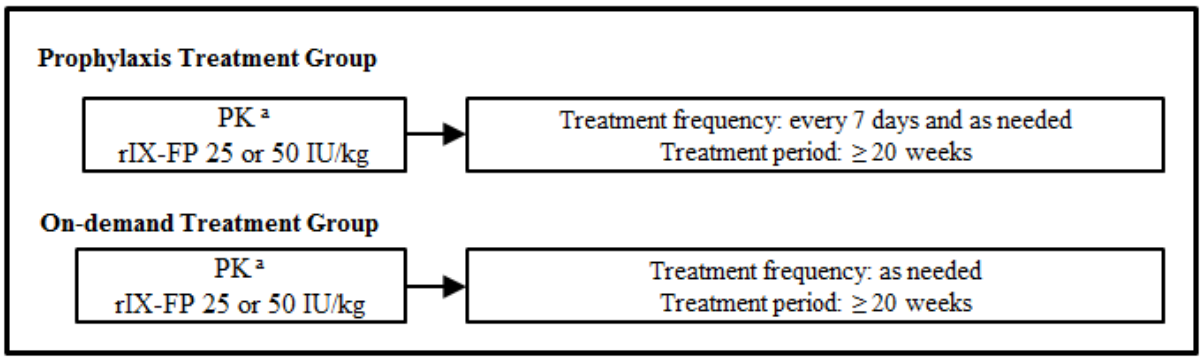
試験デザイン

概要

本試験は、血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象としたプロスペクティブ、非盲検、第 I／II 相試験であり、定期補充療法及び出血エピソードに対しオンデマンド療法で治療した際における本剤の安全性、PK 及び有効性を評価するデザインとした。主要目的は、有害事象（Adverse Event：AE）の種類、発現割合、臨床検査の経時変動、インヒビターの産生及び本剤の抗体産生などに基づき本剤の安全性を評価することであった。副次的及びその他の評価項目は、本剤の PK パラメーター、週 1 回の定期補充療法時の臨床効果［年間出血回数（Annualized Bleeding Rate：ABR）により評価］、及び本剤での出血エピソードに対する治療効果（「止血に要した本剤の投与回数」及び「治験責任医師による止血効果の評価」により評価）を検討することであった。

本試験は、スクリーニング期間最長 30 日、PK 評価期間 7～14 日、治療期間最短 20 週から構成される。治療期間には、定期補充療法（必要に応じてオンデマンドでの投与も可能とした）又はオンデマンド療法で本剤を被験者に投与した（図 2.7.3-1）。

図 2.7.3-1　2004 試験：試験デザイン



略語：PK、薬物動態；rIX-FP、本剤
[a] 2001 試験において本剤の PK 評価を完了した被験者は、治療期間前の PK 評価期間を完了する必要はなかった。

PK 評価期間

本剤 25 IU/kg を単回静脈内投与し、投与前、投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後の血漿中の FIX 活性を測定した。2001 試験において本剤の PK 評価を完了した被験者は、PK 評価期間を完了する必要はなかった。血漿中の FIX 活性は凝固一段法を用いて測定した（第 2.7.1.1.3.1 項）。なお、PK 測定の方法の詳細及び関連する評価指標に関する詳細は第 2.7.2.2.4.1 項を参照。

治療期間

本剤を定期補充療法とオンデマンド療法（定期補充療法群とする）又はオンデマンド療法のみ（オンデマンド療法群とする）で投与した。

定期補充療法群では、本剤を週 1 回静脈内投与し、投与量は 15～35 IU/kg とした。ただし、トラフ値での FIX 活性 1%超を保持するため 75 IU/kg まで調整可能とした。当群では、出血エピソードに対する治療（オンデマンド療法）及び活動前に出血抑制を目的とした投与も可能とした。オンデマンド療法群では、出血エピソードに対する治療として本剤を投与し、投与量は 25 IU/kg 以上とした。

結果

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景

計 17 例が本試験で治療を受け、全例が安全性及び有効性評価対象であった。内訳は、定期補充療法群 13 例及びオンデマンド療法群 4 例であった。治療期間の範囲は、定期補充療法群が 281～349 日、オンデマンド療法群が 119～169 日であった。17 例中 15 例（88.2%）は試験を完了した（表 2.7.3-4）。

PK 評価期間には 15 例が参加し、そのうち 13 例が PK 評価対象であった。PK 評価対象は、本剤の投与を少なくとも 1 回受け、本剤の PK プロファイルを評価できる十分な PK 検体が得られた症例とした。

全例が男性かつ白人であった。また、大部分の症例（14/17 例、82.4%）が 18 歳以上であった。18 歳未満の症例は 3 例（年齢：13、15 及び 16 歳）で、すべて定期補充療法群であった（表 2.7.3-2）。全例が血友病 B と診断を受けており、本試験参加前に FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴を有していた。

試験登録前 12 箇月間に起こった出血エピソードの合計回数平均値は、定期補充療法群（n=13）で 14.0 件、オンデマンド療法群（n=4）で 27.0 件であった。定期補充療法群（n=13）のうち、試験参加以前にも定期補充療法を受けていた症例（n=10）では 5.2 件、オンデマンド療法を受けていた症例（n=3）では 43.3 件であった。2004 試験 CSR、第 11.2 項及び表 14.1.5.2 を参照。

PK 評価

本剤 25 IU/kg を単回静脈内投与した 13 例（年齢：15～46 歳）で PK を評価した。ベースラインで補正した FIX 活性の Cmax の平均値は 36 IU/dL、投与 30 分後の IR は 1.45 (IU/dL)/(IU/kg)であった。FIX 活性は $t_{1/2}$ が平均 94.8 時間で時間の経過とともに減少した。Day 7 及び Day 14 の FIX 活性の平均値は、5.58 IU/dL 及び 2.90 IU/dL であり、ベースラインの平均値 1.83 IU/dL より高かった（2004 試験 CSR、表 14.2.6.2 を参照）。

本試験の PK 評価は第 2.7.2.2.4.1 項に詳述する。

有効性：定期補充療法及びオンデマンド療法

AsBR の中央値（最小値、最大値）は、定期補充療法群が 1.1（0、4.5）、オンデマンド療法群が 22.2（16.6、25.9）であり、定期補充療法群の方がオンデマンド療法群より低かった。定期補充療法群では、13 例中 6 例（46.2%）には、治療を要する自然出血エピソードが起こらなかった。年間出血回数（Annualized Bleeding Rate：ABR）の中央値（最小値、最大値）は、定期補充療法群で 2.3（0、14.0）、オンデマンド療法群で 26.9（23.6、29.9）であり、ABR についても定期補充療法群の方がオンデマンド療法群より低かった（第 2.7.6.2 項）。

出血エピソードは、大部分（76/85 件；89.4%）が本剤を 1 回投与することにより止血できた。2 回より多い投与回数を要した出血エピソードは見られなかった（表 2.7.3-12）。治療を要した出血エピソードに対する本剤の有効性は、治験責任医師により大部分が優（53/85 件、62.4%）若しくは良（29/85 件、34.1%）と評価された（表 2.7.3-12）。

有効性：周術期の止血

試験期間中、1 例が黒子除去（mole removal）の施術前に本剤の単回投与を受けた。術中及び術後は、本剤の投与を受けなかった。有効性評価は行われなかった（2004 試験 CSR、第 11.4.3.4 項を参照）。

安全性：曝露状況

定期補充療法群（n=13）において、本剤を定期補充として計 593 回投与した［投与量平均値（SD）：55.1（13.9）　IU/kg］。治療期間終了時までに、9 例（69.2%）における本剤の累積投与日が 50 ED（最小値：45 ED、最大値：59 ED）を超えていた（第 2.7.6.2 項）。

オンデマンド療法の総投与回数は計 94 回であり、計 85 件の出血エピソードに対する治療として使用した（定期補充療法群：8 例、オンデマンド療法群：4 例）。投与量平均値（SD）は、本剤 1 投与あたり 46.0（17.9）IU/kg、出血エピソード 1 件あたり 50.9（29.5）IU/kg であった。治療期

間完了時、オンデマンド療法群（出血エピソードに対しオンデマンド療法のみで治療）の症例の累積投与日は、12～14 ED であった（第 2.7.6.2 項）。

安全性：有害事象及び臨床検査値評価

本試験期間中、インヒビターの産生及び本剤の抗体産生を認めた症例はなかった。また、試験期間中の死亡例を含め重篤な有害事象（Serious Adverse Event：SAE）の報告はなく、AE による中止例もなかった（第 2.7.6.2 項）。

本試験期間中の AE は 17 例中 14 例（82.4%）で報告され、発現件数は 46 件であった。すべての報告について、本剤投与との因果関係は治験責任医師により否定された。発現頻度が最も高かった AE は関節痛（5 例、11 件）であった。AE の重症度は大部分が軽度であった（43/46 件、12 例）。3 件の AE（筋痙縮、関節痛、橈骨骨折：2 例）は、中等度と判断された。AE として報告された臨床検査値異常変動はなかった（第 2.7.6.2 項）。

結論

本試験の結果は、2001 試験で得られた PK 及び安全性の結果（第 2.7.4.1.1.2.1 項）と類似していた。また、小児を対象とした試験を開始するための EMA 規制要件を満たした。本試験の結果から、定期補充療法又はオンデマンド療法で使用した際、本剤は出血エピソードの抑制又は治療に有効であることが示唆された。

2.7.3.2.2　3001 試験：出血エピソードの抑制及び治療に対する安全性、薬物動態及び有効性を検討する第 II／III 相試験

試験デザイン

概要

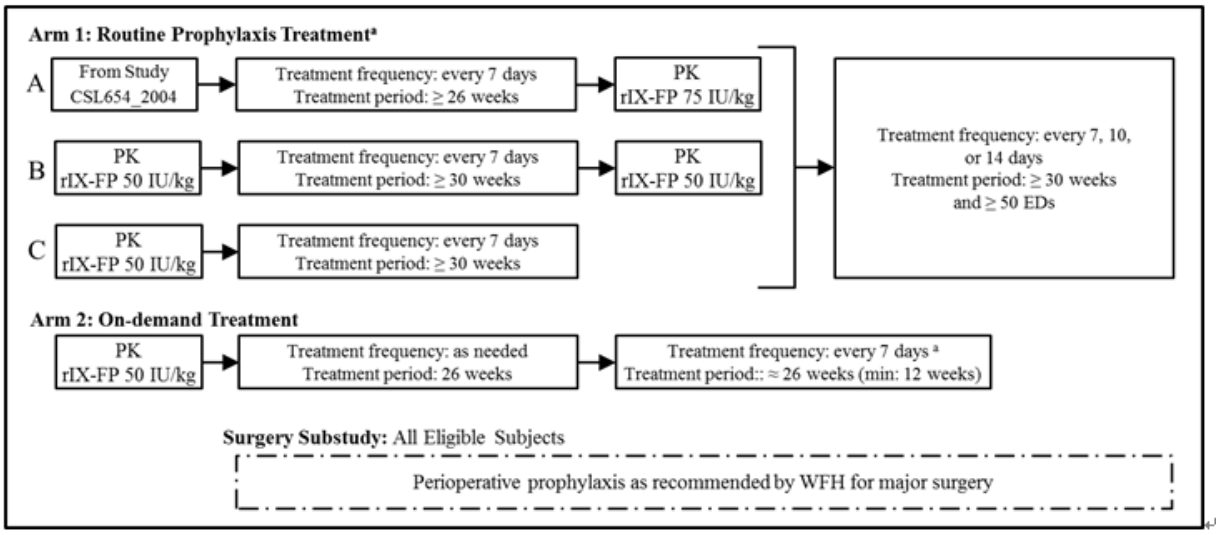
本試験は血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象としたプロスペクティブ、非盲検の II／III 相試験で、定期補充療法及び出血エピソードに対するオンデマンド療法における本剤の安全性、PK 及び有効性を評価するデザインとした。本試験の主要目的は、出血エピソードに対する本剤の定期補充療法における有効性の検討、及び FIX インヒビターの産生に関する安全性を評価することであった。

副次的評価項目には以下の項目を含めた：本剤単回投与後の PK の検討、本剤の出血治療に対する臨床効果、AE 及び本剤の抗体産生に基づく安全性の評価、周術期の出血抑制としての投与における本剤の有効性の検討。

本試験は、スクリーニング期間 1 箇月、PK 評価期間最長 14 日、治療期間 12～14 箇月から構成された。治療期間には、本剤を定期補充療法とオンデマンド療法又はオンデマンド療法で投与

した（図 2.7.3-2）。試験期間中、緊急ではない手術を要する被験者は、外科的 substudy に登録できることとした。外科的 substudy の詳細は第 2.7.3.2.5 項に示す。

図 2.7.3-2　3001 試験：試験デザイン



略語：ED, 投与日；PK, 薬物動態；rIX-FP, 本剤；WFH, 世界血友病連合
[a] 定期補充療法期間中、必要に応じて、出血エピソードの治療のためのオンデマンド療法及び出血抑制を目的とした投与を可能とした。

PK 評価期間

PK 評価期間には、本剤 25、50 又は 75 IU/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態を検討した。投与前、投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後の血漿 FIX 活性を測定した。また、血漿 FIX 活性のトラフ値を月 1 回測定した。

定期補充療法群（Arm 1：第 1 群）の被験者を以下の 3 治療ブロック（A、B 又は C）に分け、PK 評価を行った。

- A ブロック：2004 試験で本剤の PK 評価を受けた被験者。本剤 75 IU/kg の PK 評価を完了した。
- B ブロック：　2001 試験又は 2004 試験で本剤の投与を受けていない被験者。B ブロックの被験者は、本試験参加前に使用していた FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）を用いて 2 日間の PK 評価を受けた。その後全被験者が治療期間開始前に本剤 50 IU/kg 投与時の 14 日間 PK 評価を受けた。約 6 箇月後に再び本剤 50 IU/kg 投与時の PK 評価を実施した。
- C ブロック：C ブロックの全被験者は、治療期間開始前に本剤 50 IU/kg 投与時の PK 評価を完了した。

オンデマンド療法群（Arm 2：第 2 群）の全被験者は、治療期間開始前に本剤 50 IU/kg 投与時の PK 評価を受けた。

治療期間

本剤を定期補充療法又はオンデマンド療法で被験者に投与した。各群の投与方法を以下に示す。

- 第 1 群（Arm 1 : 定期補充療法群）: 第 1 群の被験者は、週 1 回で定期補充療法を開始し、26～30 週間投与を受けた。投与量は 35～50 IU/kg とし、FIX 活性のトラフ値 1%超を保持するため最大 75 IU/kg まで調整可能とした。この間の投与量が安定し（週 1 回 40 IU/kg 以下の投与量を維持）、この期間を完了する前 4 週にわたり自然出血エピソードがなかった被験者は、投与間隔を 10 又は 14 日間のレジメンへの切換えを可能とした。当群では、出血エピソードに対するオンデマンド療法又は活動前の出血抑制を目的とした投与（月 1 回）を可能とした。
- 第 2 群（Arm 2：オンデマンド療法群）：第 2 群の被験者は、26 週間又は出血エピソードが 12 回起きた場合のいずれか早いタイミングまで、本剤によるオンデマンド療法を必要に応じて実施した（投与量：35 IU/kg。75 IU/kg まで調整可能とした）。その後、週 1 回の定期補充療法に切り替えた。切替え後の治験期間には、出血エピソードに対するオンデマンド治療を可能とした。

外科的 substudy

被験者に緊急性のない外科的処置が必要となった場合、手術時の補充療法として本剤を使用できることとした。外科的 substudy の手順及び結果は第 2.7.3.2.5 項に示す。

結果

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景

本試験に 63 例を組み入れた。全例が有効性及び安全性評価対象であった。PK 評価対象は 57 例であった。63 例中 55 例（87.3%）の症例が試験を完了した（表 2.7.3-4）。

全例が男性であり、大部分（52/63 例、82.5%）が白人であった。平均年齢は 33 歳（最小値 12 歳、最大値 61 歳）であった。18 歳未満の症例は 7 例で、その全例が定期補充療法群（第 1 群：Arm1）に組み入れられた。全被験者が血友病 B と診断されており、FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴を有していた（表 2.7.3-2）。

定期補充療法群（第 1 群：Arm 1）では、大部分の症例（34 例、85%）が本試験参加以前に FIX 製剤の定期補充療法を受けていた。第 1 群で、本剤のオンデマンド療法又は定期補充療法のいずれも受けたことがない症例（2004 試験に参加していない）の多くは、試験参加前に使用していた

FIX 製剤による定期補充療法を 3 日間隔（7/28 例、25%）又は週 2 回（11/28 例、39%）の投与を受けていた（第 2.7.3 項付録 1、表 1 を参照）。

オンデマンド療法群（第 2 群：Arm 2）では、大部分の症例（17/23 例、73.9%）が本試験参加以前に FIX 製剤（rFIX 又は pdFIX）によるオンデマンド療法を受けていた。活動前の抑制投与として FIX 製剤の投与を受けていた症例は 23 例中 5 例（21.7%）であった。当群で FIX 製剤による定期補充療法の治療歴を有する症例はいなかった。本試験参加前 12 箇月間に起きた出血エピソード件数の平均値は、定期補充療法群（第 1 群）で 3.4 件、オンデマンド療法群（第 2 群）で 24.3 件であった（3001 試験 CSR、第 11.2 項、表 14.1.3.4 及び 14.1.3.5）。

本試験参加時における各投与レジメンの症例数、及び治療期間中に投与レジメンを切り替えた症例数を 3001 試験 CSR、表 14.2.5.2 に示す。

日本人被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景

日本人部分集団の内訳及びベースライン時の被験者背景は、全体の被験者と比べて差はなかった。18 歳以下の日本人被験者はいなかった。

3001 試験に組み入れられた日本人症例は 10 例、全例男性で、平均年齢は 43 歳（最小値 22 歳、最大値 61 歳）であった。全 10 例が安全性、有効性及び PK 評価対象であった。3 例を主要有効性解析集団に含めた。1 例（10.0%）が試験を中止した。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.1.1.1.1 に示す。

日本人部分集団における本試験参加前の FIX 製剤による治療は、全体の集団と類似していた。定期補充療法群（第 1 群）では、日本人全症例（6/6 例、100%）が試験参加前に FIX 製剤による定期補充療法を受けていた。オンデマンド療法群（第 2 群）では、2 例（50.0%）が従来の FIX 製剤によるオンデマンド療法、1 例（25.0%）が活動前の出血抑制を目的とした投与を受けていた。また、オンデマンド療法群（第 2 群）で、本試験参加前に FIX 製剤による定期補充療法を受けていた日本人症例はいなかった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.1.3.5.1 に示す。

薬物動態

ベースラインで補正した IR の平均値は、本剤 50 IU/kg 投与後が 1.27 [IU/dL]/[IU/kg]、従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与後が 0.980 [IU/dL]/[IU/kg]であり、従来の FIX 製剤より本剤の方が 30%高かった。$t_{1/2}$ の平均値は、本剤が 102 時間、従来の FIX 製剤が 21.6 時間であり、従来の FIX 製剤より本剤の方が長かった。0 時間から無限時間までの AUC（AUC time curve at time 0 extrapolated to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）の平均値は、本剤が 7176 IU*h /dL、従来の FIX 製剤が 1400 IU*h/dL であり、FIX 製剤より本剤の方が大きかった。CL の平均値は、本剤が 0.769 mL/h/kg、従来の FIX 製剤が

3.93 mL/h/kg であり、本剤の方が従来の FIX 製剤より低かった。詳細は 3001 試験 CSR、第 11.4.1.2 項に示す。

Day 10 の FIX 活性の平均値は、本剤 25 IU/kg 投与後が 6.02 IU/dL、50 IU/kg 投与後が 9.59 IU/dL であった。Day 14 の FIX 活性の平均値は、本剤 50 IU/kg 投与後が 6.10 IU/dL であった。詳細は 3001 試験 CSR、第 11.4.1.1 項及び第 2.7.2 項、第 2.7.2.2.4.2 項に示す。

本剤 25 及び 75 IU/kg 投与後の PK パラメーターの詳細は 3001 試験 CSR、第 11.4.1.2 項に示す。

日本人被験者の薬物動態

本剤 50 IU/kg 投与後において、薬物動態は日本人被験者集団と全体で類似していた。ベースラインで補正した IR の平均値は 1.26 [IU/dL]/[IU/kg]、$t_{1/2}$ の平均値は 94.6 時間、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は 6685 IU*h/dL 及び CL の平均値は 0.801 mL/h/kg であった。

Day 10 及び Day 14 において、日本人被験者集団での本剤 50 IU/kg 投与後の FIX 活性の平均値は、全体と類似していた。日本人被験者の Day 10 及び Day 14 の FIX 活性の平均値は、7.96 IU/dL 及び 5.72 IU/dL であった。

有効性：定期補充療法

主要有効性解析集団［n=19；第 2 群のオンデマンド療法期間及び定期補充療法期間の両期間で、少なくとも 1 回本剤の投与を受けた被験者］での AsBR の中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法期間で 15.43（7.98、17.96）、定期補充療法期間で 0.00（0.00、0.96）であり、オンデマンド療法期間が定期補充療法期間より高かった。同一被験者内におけるオンデマンド療法期間と定期補充療法期間の AsBR の減少率の中央値（Q1、Q3）は 100%（90.53、100）であった（p <0.0001）。自然出血エピソードが少なくとも 1 件あった例数は、オンデマンド療法期間で 19 例全例（100%）、定期補充療法期間で 9 例（47.4%）であった。治療期間の中央値は、オンデマンド療法期間で 187 日、定期補充療法期間で 316 日であった（3001 試験 CSR、表 14.2.1.1）。

主要有効性解析集団での ABR の中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法期間（n=22）で 18.65（16.70、25.53）、定期補充療法期間（n=18）で 1.19（0.00、4.06）であり、オンデマンド療法期間が定期補充療法期間より高かった。主要有効性解析集団における関節出血の年間出血回数中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法期間で 15.30（9.77、20.82）、定期補充療法期間で 1.19（0.00、3.85）であった。

定期補充療法の投与間隔を 7 日から 10 日又は 14 日に切り替えた場合の AsBR に、臨床的に意義のある変化はなかった（表 2.7.3-7）。第 1 群（定期補充療法群）の AsBR の中央値（Q1、Q3）

は、7 日間隔で 0.00（0.00, 0.00）、切換え後 10 日間隔が 0.00（0.00, 0.00）、14 日間隔が 0.00（0.00, 1.00）であり、いずれも類似していた。

本剤の 1 箇月あたりの使用量平均値（SD）は、週 1 回の定期補充療法で 202.7（47.9） IU/kg、14 日間隔の定期補充療法で 157.4（16.3）IU/kg であった。第 1 群（定期補充療法群）で 14 日間隔での投与（投与量の範囲：50～75 IU/kg）における 1 箇月あたりの使用量は、被験者が試験参加前に投与を受けていた従来の FIX 製剤の定期補充療法（平均値［SD］：320.7［208.8］ IU/kg）と比較して、約 50%低かった（3001 試験 CSR、表 14.2.4.5）。

有効性：日本人被験者における定期補充療法

日本人被験者において本剤を定期補充療法で使用した際の有効性は、全体集団での有効性と類似していた。なお、日本人被験者数が少ないため、同一被験者内におけるオンデマンド療法期間と定期補充療法期間の AsBR の差に関する統計学的解析は行われなかった。

第 2 群（オンデマンド療法群）で主要有効性解析集団に含めた日本人被験者（n=3）の AsBR の中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法期間で 16.70（2.0、19.6）、定期補充療法期間で 1.58（0.0、2.3）であり、オンデマンド療法期間において定期補充療法期間より高かった（表 2.7.3-5）。同一被験者内におけるオンデマンド療法期間と定期補充療法期間の AsBR の減少率の中央値（Q1、Q3）は 90.53%（88.2、100.0）であった。同様に、ABR の中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法期間（n=4）で 16.98（9.35、21.39）、定期補充療法期間（n=3）で 1.58（0.00、2.31）であり、オンデマンド療法期間において定期補充療法期間より高かった（表 2.7.3-6）。

第 1 群（定期補充療法群）の日本人被験者で、投与間隔を 7 日から 10 日に切り替えた症例はいなかった。2 例が 7 日から 14 日間隔の投与に切り替えた。AsBR の中央値（Q1、Q3）は、7 日間隔で 1.89（0.0、4.5）、14 日間隔で 0.41（0.0、0.8）であり、投与間隔延長後も低値であった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.2.1.2.1 に示す。

日本人被験者における本剤の 1 箇月あたりの使用量の平均値（SD）は、週 1 回定期補充療法期間（n=9）で 181.7（36.2）IU/kg、14 日間隔の定期補充療法期間（n=2）で 161.6（1.0） IU/kg であった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.2.4.1.1 に示す。

有効性：出血の抑制及び止血

出血エピソードの大部分［353/358 件、98.6%（95%CI：96.2～99.5%）］は本剤 1 回又は 2 回投与で止血が可能であった。投与回数別では、本剤 1 回投与 335/358 件（93.6%）、2 回投与 18/358 件（5.0%）であった。止血に至るまでに本剤の投与が 2 回超必要であった出血エピソードは、4 例において 5 件（1.4%）報告された。治療を要した出血エピソードの大部分で、治験責任医師に

よるオンデマンド療法の有効性評価は優（297/358 件、83.0%）若しくは良（40/358 件、11.2%）であった。詳細は 3001 試験 CSR、第 11.4.2.2 項に示す。

有効性：日本人被験者における出血の抑制及び止血

日本人被験者における出血エピソードの抑制及び止血に本剤を使用した場合の有効性は、全体と類似していた。日本人被験者で治療を要した出血エピソード 50 件のうち、大部分（48/50 件、96%）は本剤 1 回（46/50 件、92%）又は 2 回投与（2/50 件、4%）で止血が可能であった（表 2.7.3-12）。止血に至るまでに 2 回を超える本剤の投与が必要であった出血エピソードは 2 件報告された。

有効性：手術時の止血

試験期間中、4 例が合計 6 件の手術（両乳房切除及び両人工膝関節全置換：1 例、痔核切除：1 例、抜歯：2 例）を受けた（表 2.7.3-14）。詳細は第 2.7.3.2.5 項に示す。

本試験期間中、手術を受けた日本人被験者はいなかった。

安全性：曝露状況

全体の投与日数の平均値は 65 ED（最小値：4 ED、最大値：103 ED）であった。大部分の症例（49/63 例、77.8%）の投与日数は 50 ED 以上であった。63 例中 24 例（38.1%）で 75 ED 以上、63 例中 2 例（3.2%）で 100 ED 以上であった。全体の治療期間の平均値（SD）は 551（194）日であった。

第 1 群（定期補充療法群）における投与日数の平均値（SD）は 72（22.1）ED であり、大部分の症例において 50 ED 以上であった（37/40 例、92.5%）。オンデマンド療法群における投与日数の平均値（SD）は 52（30.6）ED であり、約半数の症例で投与日数が 50 ED 以上であった（12/23 例、52.2%）。詳細は 3001 試験 CSR、第 12.1 項及び表 14.1.4 に示す。

安全性：日本人被験者の曝露状況

日本人被験者集団における本剤の曝露状況は、全体と類似していた。日本人被験者の投与日数の平均値は 67 ED であった。大部分の症例で投与日数が 50 ED 以上であり（8/10 例、80%）、5 例（50%）においては 75 ED 以上であった。投与日数が 100 ED 以上の症例はいなかった。日本人被験者集団の治療期間の平均値（SD）は 539.5（166.03）日であった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.1.4.1 に示す。

安全性：有害事象及び臨床検査値評価

本試験期間中、インヒビターの産生及び本剤の抗体産生が報告された症例はなかった。安全性解析対象集団でのインヒビター産生に関する Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間は、0.0～5.7 であった。これは、信頼区間の上限が許容限界 10.65%未満の場合、安全性に関する主要評

価項目を達成したとする事前の規定を満たした（3001 試験 CSR、表 14.4.3 を参照）。死亡例はなかった。2 例が AE（頭痛及び過敏症）により試験を中止した。2 例において 2 件の SAE（滑膜炎及び後天性てんかん性失語症）が報告されたが、いずれの事象も治験責任医師により本剤投与との因果関係は否定された。

本試験期間中、AE は 63 例中 55 例（87.3%）で 364 件報告された。5 例において 11 件の AE が治験責任医師により本剤投与との因果関係がありと判断された。発現頻度が最も高かった AE は鼻咽頭炎（16 例、38 件）であった。AE の重症度は軽度又は中等度が大部分であった（357/364 件；77 例）（第 2.7.6.3 項）。外科的 substudy では、4 例において 5 件の AE（消化管損傷、処置による疼痛、貧血、齲歯、及び尿路感染）が報告された。大部分の臨床検査値異常は臨床的に意義なしと判断された（3001 試験 CSR、第 12.7.2.4 項）

安全性：日本人被験者部分集団の有害事象及び臨床検査値評価

日本人被験者における本剤投与の安全性及び忍容性は高く、安全性プロファイルは全体と類似していた。1 例が AE（頭痛）により中止した。日本人被験者において SAE の報告はなかった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2、第 12.3.1 項に示す。

日本人症例で 10 例 55 件の AE が報告された。1 例において 3 件の AE（頭痛［2 件］、湿疹［1 件］）が本剤との因果関係ありと判断された。本症例は AE（頭痛）により試験を中止した。発現頻度が最も高かった AE は鼻咽頭炎（4 例、10 件）であった。日本人症例で報告された AE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2、第 12.3.1 項に示す。

臨床検査値については、大部分が全体の結果と類似していた。治験責任医師が臨床的に問題ありと判断した臨床検査値が 3 例に 3 件認められ、これらは AE として報告された。いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。詳細は 3001 試験 CSR、補遺 2、第 12.7.2.4 項に示す。

本剤の安全性の詳細は第 2.7.4 項、第 2.7.4.2.1.1.2 項に示す。

結論

本剤を定期補充療法（7、10 又は 14 日間隔）及びオンデマンド療法で使用した場合、本剤が有効であると考える。本試験参加前に使用していた FIX 製剤と比較して、本剤の定期補充療法での使用量は少なく、AsBR が低く抑えられた。また、出血エピソードは 2 回以下の本剤の投与で止血に至った。手術時の補充療法として使用した場合、治験責任医師による有効性評価は優若しくは良であった。これらの結果から、本剤は有効であると考えられ、良好な安全性及び忍容性プロファイルを有することが示唆された。PK プロファイルにおいても従来の FIX 製剤と比べて、改善が示されている。

また、日本人被験者集団における PK、有効性又は安全性の結果は、全体と比較して差がないことが認められた。

2.7.3.2.3　3002 試験：小児に定期補充療法及び出血エピソードの治療を行った際の安全性、薬物動態及び有効性を検討する第 III 相試験

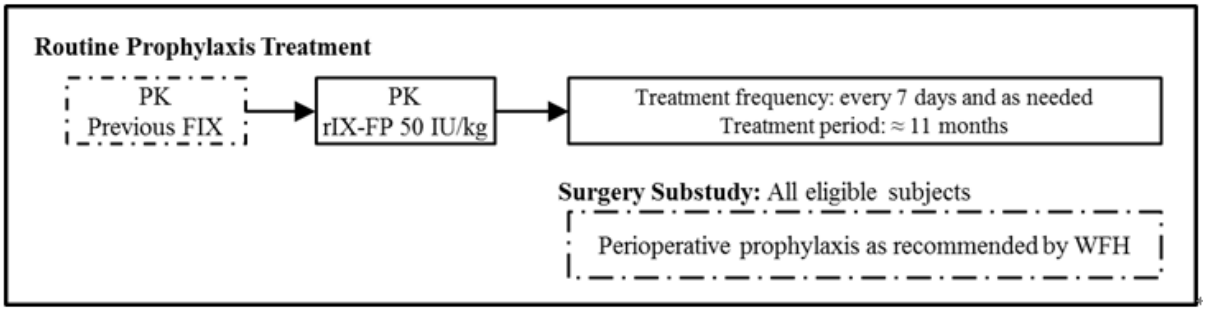
試験デザイン

概要

本試験は、血友病 B を有する患児（12 歳未満、FIX 活性 2%以下）を対象としたプロスペクティブ、非盲検、第 III 相試験であり、本剤による週 1 回定期補充療法の際の安全性、PK 及び有効性を評価するデザインとした。主要目的は、小児における本剤の PK 及び安全性（FIX に対するインヒビターの産生）の評価であった。副次的有効性評価項目は、本剤による週 1 回定期補充療法を行った際の臨床効果、及び出血エピソードに対し本剤を投与した際の臨床効果とした。副次的安全性評価項目は、AE 及び本剤に対する抗体産生に基づく安全性評価とした。Haemo QoL（血友病における年齢群に特異的な生活の質に関するアンケート）を、4 歳以上の被験者を対象に本剤の定期補充療法開始前後に実施した。Haemo QoL では、被験者の身体的、心理的、社会的な健康状態を評価した（詳細は 3002 試験 CSR、第 9.5.1.5 項を参照）。

本試験は、スクリーニング期間（1 箇月未満）及び PK 評価期間（14 日間）、並びに安全性及び有効性評価期間約 11 箇月間からなる（図 2.7.3-3 を参照）。治療期間には、本剤を週 1 回定期補充療法と必要に応じたオンデマンド療法で投与した。

図 2.7.3-3　3002 試験：試験デザイン



略語：PK, 薬物動態；rIX-FP, 本剤；WFH, 世界血友病連合

「EMA clinical study guidelines」に従い、本試験では 6 歳以上 12 歳未満の被験者を最初に 4 名組み入れた。この 4 名の被験者が PK 評価期間及び Week 4 の安全性評価を完了した時点で、独立データモニタリング委員会がデータをレビューした。その後本委員会の推奨に基づき、6 歳未満の被験者を組み入れた。

PK 評価期間

全症例を対象に、本剤 50 IU/kg 単回静脈内投与時の PK 評価を実施した。本剤投与前、投与 30 分後、3、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後の血漿中 FIX 活性を測定した。試験参加前に使用していた FIX 製剤の PK 評価がない症例では、以前に使用していた FIX 製剤の PK 評価も合わせて実施した。FIX 製剤投与前、投与 30 分後、10、24 及び 48 時間後の血漿中 FIX 活性を測定した。

定期補充療法 11 箇月間は、3 箇月に 1 回血漿中 FIX 活性のトラフ値を測定した。PK 測定及びエンドポイントの詳細は、第 2.7.2.2.4.3 項に示す。

治療期間

治療期間中、本剤を週 1 回静脈内単回投与した。本剤の投与量は 35～50 IU/kg としたが、FIX 活性のトラフ値を 3～5%に保つため 75 IU/kg まで増量可能とした。また、出血エピソードに対し、オンデマンド療法で本剤 35～50 IU/kg（最大 75 IU/kg まで増量可能）を投与できることとした。

外科的 substudy

被験者に緊急性のない外科的処置が必要な場合、本剤を手術時の補充療法として使用できることとした。外科的 substudy の手順及び結果は第 2.7.3.2.5 項に示す。

結果

被験者の内訳及びベースラインベースライン時の被験者背景

計 27 例が治療を受け、全例が安全性、PK 及び有効性評価対象となった。また、全例が本試験を完了した（表 2.7.3-4）。

全例が男性であり、大部分が白人であった（26/27 例、96.3%）。平均年齢は 5.9 歳（最小値：1 歳、最大値：10 歳）であった。年齢層別の症例数は、6 歳未満が 12 例、6 歳以上 12 歳未満が 15 例であった（表 2.7.3-2）。

全被験者が血友病 B と診断されており、FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴を有していた。本試験参加前の FIX 製剤による治療は、27 例中 24 例（88.9%）が定期補充療法、27 例中 3 例（11.1%）が出血エピソードに対するオンデマンド療法であった（第 2.7.3 項付録 2、表 1）。

試験参加前 12 箇月間に起こった出血エピソード回数の平均値は 7.0 であり、6 歳未満と 6 歳以上 12 歳未満の被験者間で類似していた（3002 試験 CSR、表 14.1.3.4）。本試験参加前の標的関節（連続する 6 箇月間に 3 回以上自然出血が生じた関節と定義）は、3 例（2 例が 6 歳未満、1 例が 6 歳以上 12 歳未満）で報告されていた。3002 試験 CSR、表 14.1.3.4 及び一覧表 16.2.4.6）。

薬物動態

全 27 例の PK 評価を行った。ベースラインで補正した IR の平均値は、本剤 50 IU/kg 投与後（以下、本剤群）で 1.01 [IU/dL]/[IU/kg]、試験参加前に使用していた FIX 製剤 50 IU/kg 投与後で 0.738 [IU/dL]/IU/kg]であり、以前の FIX 製剤より本剤の方が約 40%高かった。$t_{1/2}$ の平均値は、本剤群で 91.4 時間、以前の FIX 製剤で 18.6 時間であり、以前の FIX 製剤より本剤の方が長かった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は、本剤が 4894 h*IU/dL、以前の FIX 製剤が 888 h*IU/dL であり、以前の FIX 製剤より本剤の方が大きかった。CL の平均値は、本剤が 1.11 mL/h/kg、以前の FIX 製剤が 6.40 mL/h/kg であり、以前の FIX 製剤より本剤の方が低かった。年齢層別の PK パラメーターの詳細は第 2.7.2.2.4.3 項、表 2-11 に示す。

本剤 50 IU/kg 投与後の FIX 活性の Day7、Day10 及び Day14 における平均値は、それぞれ 9.02 IU/dL、 5.96 IU/dL 及び 2.81 IU/dL であった。詳細は第 2.7.2.2.4.3 項、表 2-12 に示す。

有効性：定期補充療法

有効性解析集団において、全体の AsBR の中央値は 0.00 であった。治療期間中 51.9%の被験者に自然出血エピソードが起こらなかった。治療を要した自然出血エピソードは 6 歳以上 12 歳未満の症例に多く見られた（60.0%）。総出血エピソードの ABR の中央値は、全体で 3.12 であった。また、年齢層別の総出血エピソードの ABR の中央値は、6 歳未満が 2.64、6 歳以上 12 歳未満が 3.39 であり、類似していた（表 2.7.3-9）。関節内出血の ABR の中央値は、全体で 0.99 であり、年齢層間で類似していた。詳細は、3002 試験 CSR、第 11.4.2.1 項に示す。

1 箇月あたりの投与回数の平均値は全体で 4.31 であり、年齢層間で類似していた。全体の 1 箇月あたりの投与量の平均値は 205.1 IU/kg であった。年齢層別の 1 箇月あたりの投与量の平均値は、6 歳未満が 213.5 IU/kg、6 歳以上 12 歳未満が 198.3 IU/kg であり、6 歳未満の方が 6 歳以上 12 歳未満の年齢層より若干高かった。被験者全体における 1 年あたりの投与量平均値は 2461 IU/kg であった。年齢層別の 1 年あたりの投与量の平均値は、6 歳未満が 2562 IU/kg、6 歳以上 12 歳未満のが 2380 IU/kg であり、6 歳未満の方が 6 歳以上 12 歳未満の年齢層より若干高かった。被験者全体の投与 1 回あたりの投与量の平均値は 46.7 IU/kg であった。年齢層別の投与 1 回あたりの投与量の平均値は、6 歳未満が 49.0 IU/kg、6 歳以上 12 歳未満が 45.2 IU/kg であり、6 歳未満の方が 6 歳以上 12 歳未満の年齢層より若干高かった。詳細は、3002 試験 CSR、第 11.4.2.1 項に示す。

有効性：出血の抑制及び止血

出血エピソードの大部分は本剤 1 回又は 2 回投与で止血効果が得られた（103/106 件、97.2%［95%CI：92.0～99.0%］）。投与回数別では、本剤 1 回投与 94/106 件（88.7%）、2 回投与 9/106 件（8.5%）であった。本剤の投与を 3 回以上要した出血エピソードが 3 例に 3 件認められたが、い

ずれも治験実施計画書の規定（出血開始から 4 時間以内に本剤を投与）外の治療であった（3002 試験 CSR、一覧表 16.2.2、16.2.6.1、及び第 14.3.3.3 項の「被験者の詳細」）。治験責任医師によるオンデマンド療法の有効性評価は、優が 78/104 件（75.0%）、良が 22/104 件（21.2%）であり、大部分が優若しくは良であった。優と評価された年齢層別の出血エピソードの割合は、6 歳未満で 83.7%、6 歳以上 12 歳未満で 68.9%であり、6 歳未満の方が 6 歳以上 12 歳未満の年齢層より高かった。詳細は 3002 試験 CSR、第 11.4.2.2 項に示す。

有効性：手術時の止血

試験期間中 2 例（各 1 件、計 2 件）が手術（ともに抜歯）を受けた。詳細は第 2.7.3.2.5 項に示す。

有効性：QoL 評価

QoL 評価（Haemo-QoL）は、週 1 回定期補充療法開始前（ベースライン）及び定期補充療法開始約 12 箇月後（最終来院時）に実施した。年齢 8～12 歳の症例（n=7）において、Haemo-QoL Transformed Scale Score がベースラインより最終来院時の方が低かった（低スコアは QoL が高いことを示す）。最も意義のある改善が、身体的及び心理的健康関連項目において見られた。年齢 4～7 歳の症例（n=11）では、Haemo-QoL Transformed Scale Score がベースラインと最終来院時が同等であった。その一方で、身体的健康に関連するスコアが改善し、疾患に対応することに対して、より肯定的に感じるという傾向が認められた。3002 試験 CSR、第 11.4.9 項、及び表 14.3.5.1、14.3.5.2 に示す。

安全性：曝露状況

全体の総投与回数は 1673 回であった。投与日数の平均値は 61.9 ED（最小値：42 ED、最大値：94 ED）であった。大部分の症例（25/27 例、92.6%）は、投与日数が 50 ED 以上であった。年齢層別で投与日数が 50ED 以上の例数は、6 歳未満で 12 例中 10 例（83.3%）、6 歳以上 12 歳未満で 15 例中 15 例（100.0%）であった。詳細は 3002 試験 CSR、第 12.1 項に示す。

安全性：有害事象及び臨床検査値評価

本試験期間中、インヒビターの産生及び本剤の抗体産生が認められた被験者はいなかった。死亡例及び AE による試験中止例もなかった。SAE は 6 件（4/27 例、14.8%）報告された。内訳は、関節痛 2 件、前腕骨折 1 件、頭部損傷 1 件、尿径部痛 1 件及び舌損傷 1 件であった。重症度はすべて軽度又は中等度であった。いずれの SAE も、治験責任医師により本剤投与との因果関係を否定された。詳細は 3002 試験 CSR、第 12.3 項に示す。

本試験期間中に 27 例中 26 例（96.3%）で 152 件の AE が報告された。すべての AE は、治験責任医師により本剤投与との因果関係を否定された。発現頻度が最も高かった AE は発熱（9 例、

14 件）であった。AE の重症度は大部分が軽度であった（126/152 件、24 例）。重症度が中等度であった AE は、11 例 23 件報告され、2 例で 3 件の重度 AE が報告された。詳細は 3002 試験 CSR、第 12.3.3 項に示す。臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動はなかった。詳細は 3002 試験 CSR、第 12.7.2.3 項及び第 12.8.1 項に示す。

本剤の安全性情報の詳細は第 2.7.4.2.1.1.2 項に示す。

結論

血友病 B を有する 12 歳未満の患児に対して、本剤を週 1 回定期補充療法、手術時も含めた出血エピソードの治療及び補充療法として投与した際、安全かつ有効であることが示された。中等症又は重症血友病 B を有する 12 歳未満の患児に対し、本剤の週 1 回又は 14 日に 1 回定期補充療法を実施した場合、本剤の $t_{1/2}$ の延長、曝露量の増加及び CL の減少により、出血の程度が軽症の血友病 B に相当するレベルまで変化する可能性が示唆された。

2.7.3.2.4　3003 試験：出血エピソードの抑制及び治療に対する長期安全性及び有効性を検討する第 IIIb 相試験

試験デザイン

概要

本試験は血友病 B を有する小児（12 歳未満）及び青年及び成人（12 歳以上）被験者（FIX 活性 2%以下）を対象とした、プロスペクティブ、非盲検の第 IIIb 相試験であり、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を評価するデザインとした。小児被験者のうち 10 名において投与日が 50 ED を超えた後、FIX 凝固因子製剤（成分輸血を除く）による治療を受けたことがない患者（PUPs：previously untreated patients；18 歳未満を被験者とする）も組入れ可能とした。本試験の主要目的は、重症の血友病 B の被験者を対象として、新規の症例及びレジメンにおける FIX に対するインヒビター産生の有無の評価による本剤の安全性を検討することである。副次的評価項目は、以下を含む：

- 本剤を様々な投与間隔で投与した際の有効性評価
- 本剤の定期補充療法の有効性を異なる投与間隔において、またオンデマンド療法と比較する
- 本剤の安全性評価
- PUPs で出血エピソードの治療に使用した際の本剤の有効性評価

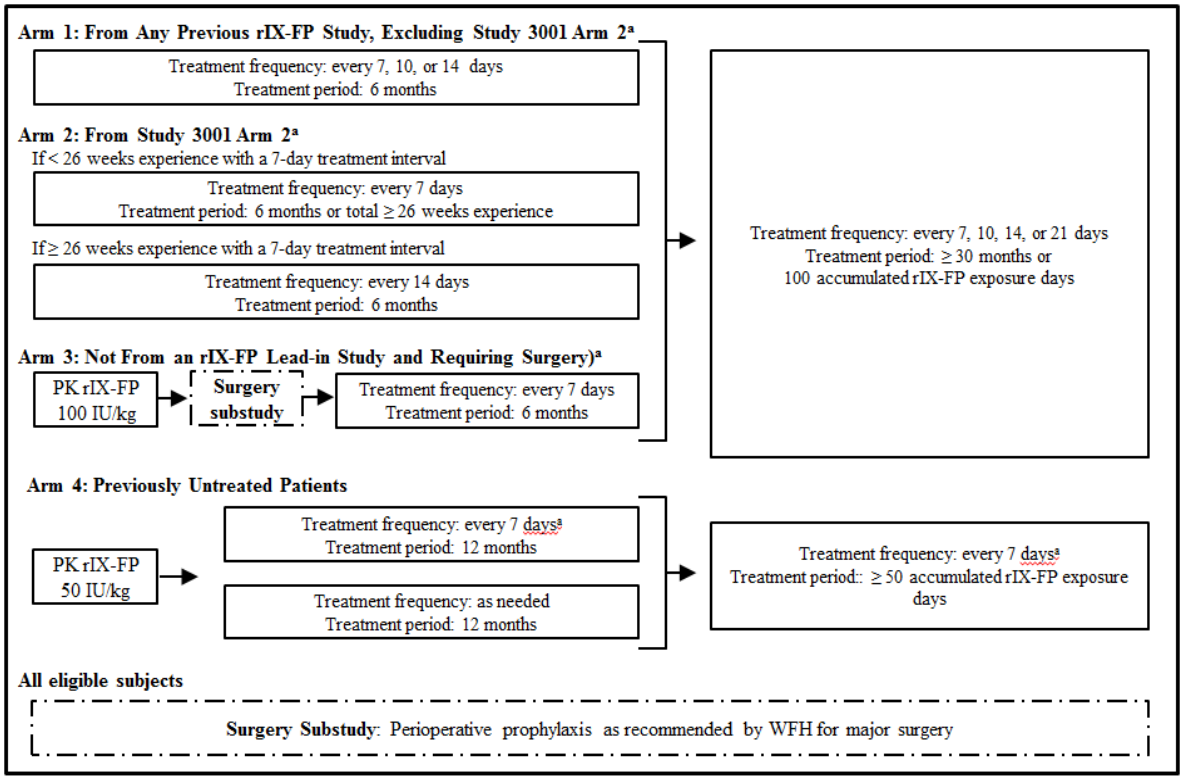
本試験には以下の群を含む：

- 第 1 群（Arm 1）：3001 試験の第 1 群（Arm 1）及び 3002 試験若しくは CSL が依頼者となった本剤のリードイン試験を完了した被験者

- 第 2 群（Arm 2）：3001 試験の第 2 群（Arm 2）に組み入れられた被験者
- 第 3 群（Arm 3）：CSL が依頼者となった本剤のリードイン試験を完了していない、かつ、緊急性のない大手術を受ける予定がある被験者
- 第 4 群（Arm 4）：重症血友病 B（FIX 活性 2%以下）を有する PUPs

本試験は、スクリーニング期間 28 日間及び約 3 年継続する治療期間からなる。治療期間中、被験者は 7、10、14 又は 21 日の投与間隔の定期補充療法で本剤の投与を受けた。被験者の一部（第 3 及び 4 群並びに 21 日間隔定期補充療法に参加する被験者）では、最長 21 日の PK 評価期間を実施する。試験期間中に緊急性のない手術が必要である被験者は、外科的 substudy に参加可能とした（図 2.7.3-4 を参照）。外科的 substudy の実施に関する詳細は、第 2.7.3.2.5 項に示す。

図 2.7.3-4　3003 試験：試験デザイン



略語：PK, 薬物動態；rIX-FP, 本剤；WFH, 世界血友病連合
[a] 定期補充療法期間では、必要に応じて、出血エピソードの治療としてオンデマンド療法及び出血抑制を目的とした投与を可能とした。

薬物動態評価期間

第 3 群（Arm 3）の被験者及び初めて 21 日間隔で定期補充療法を受ける被験者では、本剤 100 IU/kg 単回投与時の PK 評価を行う。第 4 群（Arm 4）の被験者では、本剤 50 IU/kg 単回投与時の

PK 評価を行う。血漿中 FIX 活性は、投与前、本剤投与後 30 分、72、168、336 及び 504 時間後に測定する。

治療期間

治療期間開始後 6 箇月間は、第 1、2 及び 3 群（Arm 1、Arm 2 及び Arm 3）の被験者は、以下の投与間隔で本剤を定期補充療法で投与を受ける：

- 第 1 群（Arm 1）：7、10 又は 14 日
- 第 2 群（Arm 2）：
  - 3001 試験の第 2 群（Arm 2）で週 1 回定期補充療法が 26 週間未満の被験者： 26 週間の定期補充療法を完了するまで 7 日、その後 14 日の投与間隔への切替えが可能
  - 3001 試験の第 2 群（Arm 2）で少なくとも 26 週間の週 1 回定期補充療法を完了した被験者：14 日
- 第 3 群（Arm 3）：7 日（注：第 3 群［Arm 3］の被験者は、外科的 substudy が完了してから、治療期間を開始する（第 2.7.3.2.5 項を参照）。

治療期間開始から 6 箇月間経過後、第 1、2 及び 3 群のすべての被験者は、後半の約 30 箇月間において、投与間隔 7、10 又は 14 日で本剤の投与を受ける。18 歳以上で 14 日間隔での定期補充療法を少なくとも 6 箇月間完了した被験者は、投与間隔を 21 日にできることとした。

第 4 群（PUPs）の被験者は、治療期間開始後 12 箇月間は定期補充療法又はオンデマンド療法で本剤の投与を受ける。ただし、定期補充療法を受ける被験者では、オンデマンド療法での投与も可能とする。その後、当群の全被験者は少なくとも 50 ED の投与日を完了するまで、週 1 回の定期補充療法で本剤の投与を受ける。

定期補充療法での本剤の投与量は、被験者のリードイン試験中の投与量及び目標とする FIX 活性トラフ値に基づく。目標とする FIX 活性トラフ値は 2%超とするが、最適値は 5～15%である。本剤の定期補充療法の最大用量は、投与間隔 7 日が 50 IU/kg、10 日又は 14 日が 75 IU/kg、21 日が 100 IU/kg とする。

オンデマンド療法で本剤を投与する際の投与量は 35～75 IU/kg とする。投与量は、リードイン試験で効果を認めた用量及び被験者の PK データに基づき決定する。

外科的 substudy

被験者が緊急性のない小手術又は大手術を要する場合、手術時の補充療法として本剤の投与が可能である。外科的 substudy の手順及び結果は第 2.7.3.2.5 項に示す。

結果

3003 試験は現在進行中であり、データカットオフは、最新の安全性情報を示すため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した（＊）。以下に要約した被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景に当初の承認申請時からの変更はない（＊）。

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景（＊）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点までに、計 86 例が 3003 試験に組み入れられた。日本人症例は 9 例であった。83 例が PTP の安全性評価対象であった。83 例が定期補充療法で本剤の投与を受けていた（28 例が 7 日レジメン；10 例が 10 日間レジメン；5 例が本剤月 3 回投与；31 例が 14 日間投与レジメン；9 例が 21 日間レジメン）。また、日本人 1 例が AE のため試験を中止した。詳細は 3003 試験安全性報告、表 14.1.1.1 及び一覧表 16.2.5.4 に示す。

全被験者が男性で、大部分が白人であった（68/83 例、81.9%）。平均年齢は 27.7 歳（最小値 2 歳、最大値 63 歳）であった（3003 試験安全性報告表 14.1.2.1 を参照）。7 例が 6 歳未満、17 例が 6 歳以上 12 歳未満、57 例が 12～65 歳であった（3003 試験要約 CSR、表 14.1.1.2）。全被験者が試験参加前に血友病 B と診断されており、FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴を有していた。

有効性：定期補充療法

本試験においては、中間解析を規定していないため、正式な有効性解析は実施されていないが、本試験期間中に 3003 試験に組み入れられたすべての日本人被験者において、本剤の投与量（IU/kg）を減量又は投与間隔を 14 日又は 21 日に延長した（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.5.4）。さらに、本剤申請時に提出した 3003 試験要約 CSR におけるデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降、さらに 2 例の日本人被験者が 21 日間隔の定期補充療法に切り替え、当レジメンで継続している日本人被験者は合計 3 例となった（＊）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点での AsBRs は低値であった。

有効性：手術時の止血

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、13 例が外科的 substudy 期間中に 13 件の手術を受けた（色素性母斑の切除：1 例、鼻形成及び下鼻甲介切除術による粘膜下切除：1 例、内視鏡的粘膜切除術：1 例、根管：1 例、右足関節形成： 1 例、人工膝関節全置換：4 例、右膝関節プロテーゼ置換：1 例、包茎環状切除：1 例、人工膝関節全エンドプロテーゼ：1 例、環状切除：1 例）（＊）。この 13 例のうち、1 例が日本人症例であった。詳細は第 2.7.3.2.5 項に示す（＊）。

安全性：曝露状況（＊）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、3003 試験単独で、試験期間中に 83 例の PTP の平均累積投与日数（SD）が 47.0（15.52）ED となり、34 例（41.0%）が 50 ED 以上の累積投与日数を達成した。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までに、3003 試験の日本人被験者での本剤の累積投与日数はさらに 25～88 ED 増加していた。合計すると、すべての日本人被験者での本剤の累積投与日数が 50 ED 以上となり、7 例では 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 と合せて）、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%）では本剤の累積投与日数が 100 ED 以上となった。詳細は 3003 試験安全性報告、表 14.1.3 に示す。

安全性：有害事象及び臨床検査値評価（＊）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、3003 試験の治療歴のある被験者（PTP）では FIX に対するインヒビターは認められなかった（3003 試験要約 CSR 表 14.3.2 を参照）。継続中の 3003 試験に登録していた治療歴のない被験者（PUP）1 例で、本剤を約 13 回投与した後 FIX に対する低力価インヒビターの検査結果が陽性となった。死亡例はなかった。治験責任医師により本剤投与との因果関係ありと判断された AE が 2 件（MedDRA 基本語で浮動性めまい及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）報告された。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の AE は日本人被験者で発現し、3001 試験中に報告されたものであったが、本試験開始時に継続中であったため、本被験者は試験中止に至った。5 例の被験者に治療下で発現した SAE が 6 件［頭部損傷（2 件）、硬膜外血腫（1 件）、鉄欠乏性貧血（1 件）、急性食道炎（1 件）及び結腸ポリープ（1 件）］認められたが、いずれも治験責任医師により本剤投与との因果関係は否定された。結腸ポリープは日本人症例での報告であった。詳細は、3003 試験要約 CSR、表 14.2.5、14.2.9、14.3.2、及び一覧表 16.2.7.2、16.2.7.3、3003 試験安全性報告第 6 項及び一覧表 16.2.7.2 に示す。

データカットオフ時点で、178 件の AE が治療歴のある被験者（PTP）54/83 例（65.1%）に認められた。報告件数が最も多かった AE は鼻咽頭炎（9 例、12 件）であった。AE の重症度は、ほとんどが軽度（49/83 例 147 件、59.0%）又は中等度（19/83 例 28 件、22.9%）（3003 試験安全性報告表 14.4.1.1）であった。

外科的 substudy 中、6 例に 11 件の AE［陰茎痛、頻脈、発熱（2 件）、外耳炎、術後創感染、処置による疼痛、水疱（2 件）、貧血及び腹部膨満］が認められた。外科的 substudy 中に手術を受けた日本人症例で 2 件の AE（腹部膨満及び外耳炎）が認められた。これらの AE は、いずれも重症度は軽度、転帰は回復、治験責任医師により本剤投与との因果関係は否定された。詳細は、3003 試験要約 CSR、表 14.2.1、14.2.2、14.4.5、及び一覧表 16.2.7.1、16.2.7.5 に示す。

本剤の安全性の詳細は第 2.7.4 項、第 2.7.4.2.1.1.2 項に示す。

結論

3003 試験のデータカットオフ時点で、本剤は周術期に定期補充療法で使用した場合に安全かつ有効であることが示された。14 日又は 21 日間隔に延長した定期補充療法の結果から、治療法選択の幅が増えると考えられた。また、本剤は、安全性が高く忍容性が良好であると考えられた。

2.7.3.2.5　外科的 substudy

試験デザイン

概要

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験では、試験期間中に被験者に手術が必要な場合、外科的 substudy に参加可能とした。外科的 substudy の主要目的は、本剤による手術時の出血抑制及び管理における有効性の検討とした。副次的評価項目は、手術中及び手術後の本剤の安全性評価とした。

大手術は、麻酔（全身、脊椎、硬膜外又は局部）又は呼吸補助を行う手術（整形外科的手術、心臓手術を含むがこの限りではない）、若しくは 5 連続日を超える期間の止血サポートを必要とする外科的処置と定義した。小手術は、麻酔（全身、脊椎、硬膜外又は局部）を必要としない、又は呼吸補助を伴わない外科的処置（整形外科的手術、心臓手術を含むがこの限りではない）と定義した。

外科的 substudy の治療期間は 1～14 日間とし、術前、術中及び術後を含めた。外科的 substudy 終了後、被験者は外科的 substudy 開始前の投与方法を再開した。ただし、3003 試験では、被験者は術後 28 日（±7 日）後に外科的 substudy 開始前の投与方法を再開した。

PK 評価期間

全被験者に対し、手術前 12 箇月以内の本剤単回投与時の PK 評価を必須とした。試験参加前 12 箇月間の PK 評価がなかった被験者では、外科的 substudy の一部として本剤 50 IU/kg の PK 評価を行った。3003 試験では、過去に本剤の投与を受けていなかった第 3 群（Arm 3）の被験者には、手術前に本剤（100 IU/kg）単回投与時の PK 評価を行った。

治療期間

全試験において、被験者は FIX 活性を 60～80%又はそれ以上に上昇させるため、手術前に本剤の単回ボーラス静脈内投与を受けた。投与量は 50～100 IU/kg までとし、必要に応じ 100 IU/kg 超投与できることとした。手術中、追加投与が必要となった場合、FIX 活性を測定した。術後（創縫合開始が起点）、世界血友病連合の推奨（付録 3、表 1）に従い、必要とされる FIX 活性レベルを保つための本剤の追加投与を可能とした。

結果

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景

3001 試験では、4 例が 6 件の手術を受けた。内訳は、両乳房切除及び人工膝関節全置換（1 例で 3 回施術）、痔核切除（1 例）、抜智歯（1 例）及び抜歯（1 例）（3001 試験 CSR、第 14.3.3.3 項の表 3-13 及び「被験者の詳細」）であった。被験者の年齢の範囲は 14～43 歳であった（3001 試験 CSR、一覧表 16.2.4.2）。

3002 試験では、2 例が 2 件の手術を受けた。内訳は、膿瘍による 4 本の抜歯（1 例）及び 2 本の抜歯（1 例）（3002 試験 CSR、第 14.3.3.2 項の表 3-13 及び「被験者の詳細」）であった。これらの症例の年齢は 8 歳及び 9 歳であった（3002 試験 CSR、一覧表 16.2.4.2）。

3003 試験では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ日までに、13 例が 13 件の手術を受けた（＊）。内訳は、色素性母斑の切除（1 例）、鼻形成及び下鼻甲介切除術による粘膜下切除（1 例）、内視鏡的粘膜切除術（1 例、日本人症例）、根管（1 例）、右足関節形成（1 例）、右膝関節プロテーゼ置換（1 例）、包茎環状切除（1 例）、人工膝関節全エンドプロテーゼ（1 例）、環状切除（1 例）、及び人工膝関節全置換（4 例）であった（表 2.7.3-14）（＊）。被験者の年齢の範囲は 5～57 歳であった（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.4.2 及び 3003 試験安全性報告第 6 項）（＊）。

有効性：3001 試験での周術期止血管理

外科治療時の止血管理に対する本剤の有効性評価は、すべての手術で治験責任医師が優若しくは良と評価した。FIX レベルを測定した際、術前、術中及び術後で許容範囲のレベルであった。

手術中の実際の失血量（推定）は、治験責任医師が予想した失血量の範囲内であった。手術中又は手術後に輸血を受けた被験者はいなかった。すべての症例が手術前に本剤の投与を 1 回受けた。手術中における本剤の投与はなかった。施術された手術の種類を考慮すると、手術後の本剤の使用量は低かった。手術時（手術前から手術後 336 時間後まで）の総使用量の中央値（Q1、Q3）は、217 IU/kg（179、340）であった。第 2.7.3 項、付録 1 表 3 に示す。

有効性：3002 試験での周術期止血管理

外科治療時の止血管理に対する本剤の有効性評価は、両手術の治験責任医師が優及び良と評価した。いずれも止血措置又は輸血の必要はなかった。手術中の実際の失血量（推定）の記録はなかった。FIX レベルは、術前、術中及び術後で許容範囲であった。外科的排出は要さず、血腫はなかった。72 時間以内の再出血はなかった。いずれの症例も手術前に本剤の投与を 1 回受けた。手術中に本剤の投与はなかった。施術された手術の種類を考慮すると、手術後の使用量は低かった。手術時（術前から術後 336 時間後まで）の総使用量の中央値（Q1、Q3）は、130 IU/kg（81、180）であった。第 2.7.3 項、付録 2 表 5 に示す。

有効性：3003 試験での周術期止血管理

外科治療時の止血管理に対する本剤の有効性評価は、すべての手術で治験責任医師が優若しくは良と評価した。手術中の実際の失血量（推定）は、治験責任医師が予想した失血量の範囲内であった。1 例（症例 No.6080001 2053）が人工膝関節置換術（人工膝関節全置換）の手術中に赤血球 280 mL の輸血を受けた。輸血量は、手術前の予想量（500 mL）より少なかった。全症例が手術前に本剤の投与を 1 回受けた。手術中の本剤の投与はなかった。施術された手術の種類を考慮すると、術後の使用量は低かった。手術時（術前から術後 336 時間後まで）の総使用量の中央値（Q1、Q3）は、278 IU/kg（193、339）であった。3003 試験要約 CSR、表 14.4.2 に示す。

日本人症例における外科治療時の止血管理に対する本剤の有効性評価は、手術後 2 時点（創閉鎖時［術後 0 hours］及び退院時）で治験責任医師が優と評価した。3003 試験要約 CSR、一覧表 16.3.2.6.4 に示す。

安全性：曝露状況

3001 試験では、4 例（手術 6 件）が手術前に本剤の投与を 1 回受けた。手術中の投与はなかった。いずれの症例も、手術後 14 日間に本剤の投与を 1～6 回受けた（3001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.12）。

3002 試験では、2 例（手術 2 件）が手術前に本剤の投与を 1 回受けた。手術中の投与はなかった。2 例は、手術後 14 日間に本剤の投与をそれぞれ 1 回及び 3 回受けた（3002 試験 CSR、第 11.4.2.3 項及び一覧表 16.2.5.2）。

3003 試験では、13 例が手術前に本剤の投与を 1 回受けた（＊）。いずれの症例も手術中の投与はなかった。被験者は、手術後 14 日間に本剤の投与を 2～13 回受けた（3003 試験要約 CSR、表 14.4.1、一覧表 16.2.8.5 及び 3003 試験安全性報告一覧表 16.2.6.5）（＊）。

手術を受けた日本人症例に対する本剤の投与回数は、手術を受けた被験者全体における投与回数の範囲内であった。日本人症例は、手術前に本剤の投与を 1 回受けた。また、手術後 14 日間に本剤の投与を 3 回受けた（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.3.2.8.5）。

安全性：有害事象及び臨床検査値評価

3001 試験では、外科的 substudy 期間中に 4 例で 5 件の AE が認められた。内訳は、消化管損傷、処置による疼痛、貧血、齲歯及び尿路感染であった。重症度はすべて軽度又は中等度であった。すべての AE は治験責任医師により本剤投与との因果関係が否定された。バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学検査を手術前、手術中及び手術後に測定した。1 例（被験者 2500001-0055）で臨床的に問題となるヘモグロビン低値が手術 24 時間後に認められた（ヘモグロビン値：112 g/L）。

本事象は AE（貧血）と記録された。これ以外に AE として報告された臨床的に問題となる臨床検査値の異常値はなかった。3001 試験 CSR、第 12.3.3.2 項及び一覧表 16.2.8.5 に示す。

3002 試験では、外科的 substudy 期間中に AE は見られなかった。臨床検査値はすべて正常範囲内であった。3002 試験 CSR、第 12.9 項、及び第 14.3.3.2 項の「被験者の詳細」に示す。

3003 試験では、外科的 substudy 期間中に 6 例で 11 件の AE［1 例で陰茎痛、1 例で頻脈、1 例で処置による疼痛、1 例で腹部膨満及び外耳炎、1 例で貧血及び発熱、1 例で水疱（2 件）及び術後創感染］が報告された（＊）。日本人症例 1 例で腹部膨満及び外耳炎が見られた（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.3.2.7.5）。AE の重症度はすべて軽度又は中等度であった。本剤投与との因果関係はすべての事象において否定された。バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学検査を術前、術中及び術後に測定した。1 例（症例 No.4580001-2051）で、臨床的に問題となるヘモグロビン低値が手術 24 時間後に認められた（ヘモグロビン値：102 g/L）。本事象は AE（貧血）として記録された。これ以外に有害事象として報告された臨床検査値の異常値はなかった。3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.7.5、16.2.8.1、16.2.8.3 に示す。

結論

各試験を通して、治験責任医師による外科治療に対する有効性評価は、全手術のすべての測定時点で優若しくは良であった。この結果から、周術期に本剤を使用した際、止血管理が可能であると考えられる。手術中に本剤の追加投与が必要であった手術はなかった。外科的 substudy で見られた AE の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、いずれの事象も本剤投与との因果関係は治験責任医師により否定された。これらの結果から、人種を問わず、本剤を手術時に止血管理として使用した場合、安全かつ忍容性が高いことが示された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

結果の比較と解析は、想定する用法に従い構成した。2004 試験及び 3001 試験では、共に PK データ及びオンデマンド療法で治療した際の有効性を収集しているため、これらを統合した（第 5.3.5.3 項の有効性統合解析表）。この統合データは、用法に関連しているため、本第 2.7.3 項では各試験のデータとともに提示した。

有効性及び用量選択を支持する PK データを示す。詳細は第 2.7.2 項及び第 5.3.3.5 項のポピュレーション PK 報告書及びポピュレーション PK 報告書補遺に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景

2004 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験の被験者背景及びベースライン時の被験者背景を表 2.7.3-2 及び表 2.7.3-3 に要約する。2004 試験及び 3001 試験の両方に参加した被験者は、統合したデータのみを示し、ベースライン時のデータは 2004 試験のデータのみを使用した。各試験の部分集団解析のデータは各 CSR に示す。

平均年齢は、統合した 2004 試験と 3001 試験では 32 歳、3002 試験（小児被験者）で 6 歳、3003 試験で 28 歳であった。本剤の臨床開発プログラムを通して、被験者の大部分が白人であった（統合した 2004 試験と 3001 試験が 83.1%、3002 試験が 96.3%、3003 試験が 83.8%）。全試験において被験者は男性であった。体重及び体格指数（BMI：Body Mass Index）は、試験間でわずかにばらつきが見られた。3002 試験で体重及び体格指数が低かったのは、対象が小児患児であるためであった。

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景は、全体の被験者と類似していた。日本人成人男性被験者 10 名が 3001 試験に組み入れられた。平均年齢が 43 歳、平均 BMI が 20.1 kg/m^2、平均体重が 56.9 kg であった。3001 試験 CSR、補遺 2 表 14.1.3.1.1、14.1.3.2.1 及び 14.1.3.5.1 に示す。

表 2.7.3-2　人口統計学的特性－本剤の有効性を検討した試験

	2004 試験 (N = 17)	3001 試験		2004 + 3001 試験 [a] (N = 65)	3002 試験 (N = 27)	3003 試験 (N = 80)
		3001 試験 (N = 63)	日本人部分集団 (N = 10)			
年齢（歳）						
平均（SD）	26.1 (10.7)	33.0 (13.9)	43.0 (13.6)	32.2 (14.1)	5.9 (2.93)	27.5 (17.96)
中央値（最小値、最大値）	25.0 (13, 46)	30.0 (12, 61)	43.5 (22, 61)	29.0 (12, 61)	6.0 (1, 10)	27.0 (2, 63)
年齢、n（%）						
<18 歳	3 (17.6)	7 (11.1)	0	8 (12.3)	27 (100)	NC
≥ 18 歳	14 (82.4)	56 (88.9)	10 (100)	57 (87.7)	0	NC
人種、n（%）						
白人	17 (100)	52 (82.5)	0	54 (83.1)	26 (96.3)	67 (83.8)
アジア人	0	10 (15.9)	10 (100)	10 (15.4)	0	11 (13.8)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	1 (3.7)	2 (2.5)
民族、n（%）						
ヒスパニック系／ラテン系	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	2 (7.4)	3 (3.8)
非ヒスパニック系／ラテン系	17 (100)	62 (98.4)	10 (100)	64 (98.5)	25 (92.6)	77 (96.3)
身長（cm）						
平均（SD）	173 (8.90) [b]	173 (8.76)	168 (8.10)	173 (9.17) [c]	119 (18.82) [d]	159 (25.43)
中央値（最小値、最大値）	172 (148.0, 187.0) [b]	174 (144.8, 190.0)	169 (156.0, 181.5)	174 (144.8, 190.0) [c]	124 (77.5, 158.0)	169 (91.5, 190.0)
体重（kg）						
平均（SD）	66.8 (13.47)	71.6 (17.05)	56.9 (9.84)	70.5 (17.09)	24.6 (10.87)	58.6 (24.50)
中央値（最小値、最大値）	63.6 (36.0, 93.0)	70.0 (39.0, 130.0)	59.3 (43.0, 70.3)	68.0 (36.0, 130.0)	22.0 (11.0, 51.6)	64.0 (13.5, 122.0)
BMI（kg/m^2）						
平均（SD）	21.8 (3.47) [b]	24.0 (6.48)	20.1 (2.95)	23.6 (6.43) [c]	16.8 (3.19) [d]	21.9 (5.19)
中央値（最小値、最大値）	21.4 (16.4, 31.4) [b]	23.1 (16.7, 62.0)	19.2 (17.1, 26.5)	22.0 (16.4, 62.0) [c]	15.9 (12.7, 26.9) [d]	21.7 (13.1, 39.8)
BMI 区分、n（%）						
<30 kg/m^2	NC	57 (90.5)	10 (100)	58 (89.2)	27 (100)	76 (95.0)
≥ 30 kg/m^2	NC	6 (9.5)	0	6 (9.2)	0	4 (5.0)

表 2.7.3-2　人口統計学的特性－本剤の有効性を検討した試験（続き）

	2004 試験 (N = 17)	3001 試験		2004 + 3001 試験 [a] (N = 65)	3002 試験 (N = 27)	3003 試験 (N = 80)
		3001 試験 (N = 63)	日本人部分集団 (N = 10)			
国又は地理的地域、n（%）	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]		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] 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]	アフリカ [redacted] アジア [redacted] 欧州 [redacted] 中東 [redacted] 北米 [redacted] オセアニア [redacted]

略語：BMI, 体格指数；NC, 算出せず；SD, 標準偏差
[a] 2004 試験と 3001 試験の両試験に参加した症例は 1 例と数えた。
[b] n = 16
[c] n = 64
[d] n = 26
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、ロシア、スペイン）、中東（イスラエル）、北米（カナダ、アメリカ）、オセアニア（オーストラリア）
引用：2004 試験 CSR 表 11.1 及び表 14.1.2.1；3001 試験 CSR 表 11-2 及び表 14.1.3.1；有効性統合解析表 14.1.2；3002 試験 CSR 表 11-1, 表 14.1.1.2 及び表 14.1.3.1；3003 試験要約 CSR 表 14.1.2；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.1.3.1.1

2.7.3.3.1.2　ベースライン時の被験者背景

各試験に参加した被験者集団の医学的に重要なベースライン時の被験者背景を表 2.7.3-3 に示す。詳細は各 CSR に示す（2004 試験 CSR、3001 試験 CSR、3002 試験 CSR、3003 試験要約 CSR 及び有効性統合解析表）。

病歴

2004 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験において、試験参加時に共通して最も多く見られた医学的な所見は筋骨格系及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が含まれた。これらの所見は、被験者の基礎疾患と一貫していた。2004 試験及び 3002 試験では、被験者の約 1/3 が HCV 陽性、19%が HIV 陽性、3%が HBV 陽性であった（有効性統合解析表 14.1.3）。3002 試験の小児被験者では、HIV、HBV 又は HCV 陽性の被験者はいなかった。また、小児被験者であるため年齢が低く、疾患が初期であることから、慢性関節症は少なく、滑膜炎が認められた被験者はいなかった。

現病治療歴

すべての被験者が FIX 補充製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴を有していた。2004 試験及び 3001 試験における、治験参加前までの FIX 製剤の累積 ED の中央値は、600 ED（最小値：151 ED、最大値：4000 ED）であった。3002 試験における治験参加前までの FIX 製剤の累積 ED の中央値は、300 ED（最小値：53 ED、最大値：1200 ED）であり、2004 試験及び 3001 試験より低かった。これは被験者の年齢が低いという事実に合致している。

治験参加前 12 箇月間における自然出血エピソード発現件数の中央値に、ばらつきが見られた。これは、定期補充療法とオンデマンド療法で投与を受けていた被験者が混在しており、出血エピソード発現件数の最大値にばらつきがあるためである。

日本人被験者の病歴及び現病治療歴は、全体の集団とほぼ類似していた。詳細は 3001 試験 CSR 補遺 2、第 11.2 項に示す。

表 2.7.3-3　本剤の有効性評価に用いた完了した試験における被験者のベースライン時の被験者背景

	2004 試験 (N = 17)	3001 試験		2004 + 3001 試験 [a] (N = 65)	3002 試験 (N = 27)
		3001 試験 (N = 63)	日本人部分集団 (N = 10)		
全ウイルス陽性所見、n（%）	6 (35.3)	28 (44.4)	6 (60.0)	28 (43.1)	0
HIV 陽性、n（%）	0	12 (19.0)	3 (30.0)	12 (18.5)	0
HBV 陽性、n（%）	1 (5.9)	2 (3.2)	0	2 (3.1)	0
HCV 陽性、n（%）	5 (29.4)	23 (36.5)	6 (60.0)	23 (35.4)	0
筋骨格系及び結合	8 (47.1)	36 (57.1)	9 (90.0)	36 (55.4)	3 (11.1)
組織障害、n（%）					
血友病性関節症	5 (29.4)	24 (38.1)	8 (80.0)	24 (36.9)	2 (7.4) [b]
滑膜炎	3 (17.6)	2 (3.2)	0	2 (3.1)	0
筋骨格痛	1 (5.9)	2 (3.2)	0	2 (3.1)	0
治験参加前までの FIX 製剤の累積 ED					
平均（SD）	815.0 (323.5)	773.3 (697.8)	237.5 (194.88)	758.7 (685.7)	392.2 (332.4)
中央値（最小値、最大値）	730 (415, 1450)	621.0 (151, 4000)	151.0 (151, 780)	600.0 (151, 4000)	300.0 (53, 1200)
関節別の慢性出血性関節症、n / N（%）					
左足首	該当せず	13/62 (21.0)	1/10 (10.0)	該当せず	0 / 27 (0)
左肘	該当せず	10/62 (16.1)	3/10 (30.0)	該当せず	0 / 27 (0)
左膝	該当せず	13/60 (21.7)	3/10 (30.0)	該当せず	0 / 27 (0)
右足首	該当せず	14/61 (23.0)	1/10 (10.0)	該当せず	1 / 27 (3.7)
右肘	該当せず	15/62 (24.2)	4/10 (40.0)	該当せず	0 / 27 (0)
右膝	該当せず	14/61 (23.0)	3/10 (30.0)	該当せず	0 / 27 (0)
治験参加前 12 箇月間における総出血エピソード					
平均（SD）	17.1 (16.63)	10.8 (11.40) [c]	10.2 (9.43)	12.6 (13.37) [d]	7.0 (11.9)
中央値（最小値、最大値）	12.0 (0, 50)	5.5 (0, 50) [c]	5.5 (0, 23)	6.5 (0, 50) [d]	3.0 (0, 42)
治験参加前 12 箇月間における自然出血エピソード					
平均（SD）	13.4 (15.0)	7.0 (9.13)	9.6 (8.93)	8.5 (11.0)	3.9 (9.18)
中央値（最小値、最大値）	8.0 (0, 45)	2.0 (0, 29)	5.5 (0, 23)	2.0 (0, 45)	0 (0, 34)

[a] 2004 試験及び 3001 試験の両方に参加した症例は 1 例と数えた。
[b] 基本語「関節障害」として記録した。
[c] n = 62
[d] 2004 試験及び 3001 試験の n の合計= 64
注：データは完了した試験のみ示してある。3003 試験のベースライン時の被験者背景の要約データはまだまとめられていない。

引用：2004 試験 CSR、表 14.1.4 及び 14.1.5.1；3001 試験 CSR、表 11-3、11-4、14.1.3.3 及び 14.1.3.4；有効性統合解析表 14.1.3、14.1.4 及び 14.1.5；3002 試験 CSR、表 14.1.3.2、14.1.3.3 及び 14.1.3.4；3001 試験 CSR 補遺 2、表 14.1.3.3.1 及び 14.1.3.4.1

2.7.3.3.1.3　被験者の内訳

本申請には、血友病 B（FIX 活性 2%以下）を有する男性患者を対象とした本剤の臨床試験 5 試験の PK 及び有効性の結果を含む。2001 試験に参加した被験者のうち、2 名が 2004 試験、9 名が 3001 試験に継続して参加した。これらの被験者は、2001 試験完了から 2004 試験又は 3001 試験の開始までの間も継続して本剤の投与を受けた。2004 試験に参加した被験者のうち、15 名が 3001 試験に継続して参加し、1 名は 2001 試験にも参加していた。全被験者が試験の間も継続して本剤の投与を受けた。2001 試験、2004 試験、3001 試験、3002 試験のいずれかに参加した被験者の詳細を安全性統合解析表 14.1.8 に示す。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、本剤のリードイン試験（例えば、3001 試験又は 3002 試験）から被験者 76 名が 3003 試験に参加していた（3003 試験要約 CSR、表 14.1.1.1）。3001 試験に参加した日本人被験者 10 名のうち 9 名が 3003 試験に参加した（3001 試験 CSR、一覧表 16.2.4.2、及び 3003 試験要約 CSR、一覧表 16.3.2.1.1）。

全試験にわたり、投与中止例は少なかった。3002 試験では投与中止例はいなかった。投与を中止した 11 例のうち、日本人症例は 2 例であった。その内訳は、3001 試験 1 例、3003 試験 1 例であり、両被験者とも AE のため投与を中止した。2004 試験、3001 試験 3002 試験及び 3003 試験における被験者の内訳を表 2.7.3-4 に示す。2001 試験の被験者の内訳は第 2.7.4.1.1.2.1 項に示す。

表 2.7.3-4　有効性を評価した本剤の臨床試験における被験者の内訳

	2004 試験	3001 試験	3002 試験	3003 試験 [a]
スクリーニングした被験者	17	69	29	83
登録した被験者	17	63	27	81
PK 評価に参加した被験者	15	57	27	該当せず
解析集団				
安全性	17	63	27	80
有効性	17	63	27	0
Per protocol	15	61	27	0
PK	13	57	27	0
外科手術	0	4	2b	7
試験完了例、n（%）	15 (88.2)	55 (87.3)	27 (100)	0
試験中止例、n（%）	2 (11.8)	8 (12.7)	0	1 (1.3)
有害事象	0	2 (3.2)	0	1 (1.3)
死亡	0	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0
追跡不能	0	3 (4.8)	0	0
その他	0	0	0	0
医師の判断	0	0	0	0
治験依頼者の判断	2 (11.8)	0	0	0
治験実施計画書違反	0	1 (1.6)	0	0
治験依頼者による治験の中止	0	0	0	0
同意撤回	0	2 (3.2)	0	0

略語：PK, 薬物動態
注：パーセントは登録例数に対して算出した。
[a] 3003 試験のデータは本剤申請時に提出した 3003 試験要約 CSR におけるデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）時点のものである。
[b] 3002 試験の統計解析計画書に外科手術を受けた集団の定義はなかった。しかし、2 名が小手術に対して本剤の投与を少なくとも 1 回受けた。
引用：2004 試験 CSR、図 10.1 及び表 14.1.1；3001 試験 CSR、表 11-1 及び表 14.1.1.1；3002 試験 CSR、表 10-1；3003 試験要約 CSR、表 14.1.1.1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本剤の有効性を支持するデータを、用法ごとに以下に示す。本剤の定期補充療法を支持するデータとして、3001 試験で検討したオンデマンド療法期間と定期補充療法期間の AsBR の差をプロスペクティブな解析を用いて示す。また、投与間隔（7、10 及び 14 日）ごとの ABR の結果を 3001 試験から示す。小児患者における出血エピソードの治療及び抑制を目的とした定期補充療法の有効性は 3002 試験の結果から示す。

2004 試験及び 3001 試験から、出血エピソードの管理に対する本剤の使用を支持するデータを得たので、これらのデータを統合し、有効性統合解析表（第 5.3.5.3 項）に示す。さらに、記述統計量を試験ごとに示す。

周術期止血管理に関する本剤使用を支持するデータは 3001 試験、3002 試験及び 3003 試験から得られた。

2.7.3.3.2.1　定期補充療法に対する反応

12 歳以上～65 歳の被験者（成人及び青年）

3001 試験は、本剤による定期補充療法の有効性を検証するためのデザインとした。主要解析は、3001 試験の主要有効性解析集団で実施した。本解析集団には、本試験の前半にオンデマンド療法による治療を受け、その後定期補充療法を受けた被験者（第 2 群）を含めた。これにより、オンデマンド療法治療期間と定期補充療法治療期間の AsBR が同一被験者で比較できる（表 2.7.3-5）。

AsBR（定期補充療法／オンデマンド療法）の減少率を算出し、帰無仮説を定期補充療法／オンデマンド療法の比 ≥0.50、片側 0.025 の条件で、ウィルコクソン符号和順位検定を行った。本剤の週 1 回定期補充療法は、オンデマンド療法と比較し、AsBR の中央値を 100%有意に減少させた（p <0.0001）。すべての感度解析の結果は、主要有効性解析結果を支持するものであった（3001 試験 CSR、第 11.4.2.1 項）。

定期補充療法期間とオンデマンド療法期間における同一被験者内での AsBR の減少を、全体と日本人被験者集団で比較した場合、類似した結果が得られた。AsBR 減少率の中央値は 90.53%であった（表 2.7.3-5）。被験者数が少ないため検定は行わなかった。

表 2.7.3-5　3001 試験：本剤投与後の自然出血の年間発現回数（主要有効性解析対象集団）

	3001 試験		3001 試験の日本人部分集団	
	オンデマンド（N = 19）	週 1 回定期補充療法（N = 19）	オンデマンド（N = 3）	週 1 回定期補充療法（N = 3）
AsBR（出血エピソード/年/被験者）				
平均（SD）	14.6 (8.42)	0.73 (1.17)	12.78 (9.451)	1.30 (1.182)
中央値	15.4	0	16.70	1.58
Q1、Q3	7.98, 17.96	0, 0.96	2.00, 19.64	0.00, 2.31
最小値、最大値	2.0, 39.5	0, 4.2	2.0, 19.6	0.0, 2.3
定期補充療法での AsBR の減少（%）				
平均（SD）		96.0 (5.54)		92.92 (6.239)
中央値		100		90.53
Q1、Q3		90.53, 100		88.23, 100.00
最小値、最大値		82.8, 100		88.2, 100.0
p 値 [a]		<0.0001		NC[b]

略語：AsBR, 年換算の自然出血の年間発現回数；Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値；SD, 標準偏差

[a] ウィルコクソン符号和順位検定による帰無仮説：定期補充療法／オンデマンド療法の AsBR 比 ≥0.50

[b] 比較を統計学的に行うための検出力は設定されていない。

引用： 3001 試験 CSR 表 14.2.1.1 及び 3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.2.1.1.1

3001 試験の主要解析結果を支持する結果が、2004 試験の記述データ及び両試験で評価した関連する結果の記述データから得られた（表 2.7.3-6）。2004 試験及び 3001 試験の両試験から、本

剤のオンデマンド療法と定期補充療法で治療を受けた各群間の AsBR を比較するデータが示された。2004 試験では、比較は異なる被験者間であった。3001 試験の第 2 群（Arm 2）では、週 1 回の定期補充療法に切り替える前にオンデマンド療法を受けたため、同一被験者内での比較であった。結果は、試験及び出血エピソードの種類を問わず、一貫性があり、7 日間隔の定期補充療法において、オンデマンド療法より出血エピソードが少ないことが示された（表 2.7.3-6）。

3001 試験の日本人被験者集団の ABR 及び AsBR を全体の結果と比較した場合、結果は類似していた。

表 2.7.3-6　2004 試験及び 3001 試験：本剤の定期補充療法に関する有効性評価（有効性解析対象集団）

	2004 試験		3001 試験		3001 試験の日本人部分集団	
	オンデマンド (N = 4)	週 1 回 定期補充療法 (N = 13)	オンデマンド (N = 23)	週 1 回 定期補充療法 (N = 59)	オンデマンド (N = 4)	週 1 回 定期補充療法 (N = 9)
投与期間（日）						
n	4	13	23	59	4	9
平均（SD）	131.3 (27.50)	314.7 (20.13)	177.4 (41.22)	338.7 (183.32)	167.8 (27.56)	414.7 (165.73)
中央値	132.5	322.0	186.0	284.0	179.0	330.0
Q1、Q3	107.5, 155.0	315, 323	175.0, 192.0	210.0, 523.0	151.0, 184.5	266.0, 577.0
最小値、最大値	105, 155	259, 335	77, 278	14, 640	127, 186	231, 610
治療が必要な自然出血エピソードを有した被験者の総数、n（%）	4 (100)	7 (53.8)	22 (95.7)	17 (28.8)	4 (100)	6 (66.7)
自然出血の年間出血回数（AsBR）（出血エピソード/年/被験者）						
n	4	13	22	56	4	9
平均（SD）	21.74 (3.998)	1.26 (1.497)	13.26 (8.613)	0.59 (1.139)	11.02 (8.479)	1.75 (1.714)
中央値	22.22	1.13	11.57	0	11.22	1.58
Q1、Q3	18.74, 24.74	0.00, 2.27	7.69, 17.03	0, 0.75	3.87, 18.17	0.00, 3.14
最小値、最大値	16.60, 25.92	0, 4.52	0, 39.5	0, 4.5	2.0, 19.6	0.0, 4.5
外傷性出血の年間出血回数（出血エピソード/年/被験者）						
n	4	13	22	56	4	9
平均（SD）	5.06 (6.388)	3.10 (3.851)	6.33 (5.197)	1.16 (2.522)	4.35 (5.520)	0.17 (0.497)
中央値	3.48	2.26	5.69	0	2.95	0
Q1、Q3	0.00, 10.12	0.00, 4.52	2.00, 10.38	0, 1.58	0.00, 8.70	0.00, 0.00
最小値、最大値	0, 13.28	0, 12.73	0, 18.4	0, 16.9	0.0, 11.5	0.0, 1.5
年間出血回数（ABR）（出血エピソード/年/被験者）						
n	4	13	22	56	4	9
平均（SD）	26.80 (2.696)	4.352 (4.674)	20.28 (8.616)	1.76 (3.209)	15.37 (9.787)	1.91 (2.050)
中央値	26.88	2.27	18.65	0.61	16.98	1.58
Q1、Q3	24.74, 28.86	0.00, 8.09	16.70, 25.53	0, 2.57	9.35, 21.39	0.00, 3.14
最小値、最大値	23.56, 29.88	0, 14.00	2.0, 46.1	0, 21.1	2.0, 25.5	0.0, 6.0

略語：Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値；SD, 標準偏差

引用：2004 試験 CSR、表 14.2.2.1；3001 試験 CSR、表 14.2.1.2、14.2.1.3 及び 14.2.1.5；3001 試験 CSR 補遺 2、表 14.2.1.2.1、14.2.1.3.1 及び 14.2.1.5.1

3001 試験の有効性解析集団及び Per-protocol 集団の両集団における出血の種類（特発性、外傷、関節）による解析から、表 2.7.3-6 に示すように一貫した結果が得られた（3001 試験 CSR、表 14.2.1.1～14.2.1.15 を参照）。

3001 試験では、治験実施計画書の切替え基準（投与量が 40 IU/kg 以下で安定し、直前 1 箇月間自然出血がない）を満たした第 1 群の被験者は、投与間隔を 10 日又は 14 日に延長することができた。7 日間隔で約 26 週間の定期補充療法を受けた後、40 例中 26 例が投与間隔を延長した。これらの症例の ABR の結果を、全体（第 1 群及び第 2 群の投与間隔 7 日間のデータ）のデータとともに表 2.7.3-7 に示す。

3001 試験の第 1 群の日本人部分集団において、6 例中 2 例が 7 日間隔レジメンから 14 日間隔レジメンに切り替えた。10 日間隔レジメンに切り替えた症例はなかった。14 日間隔レジメンでの ABR は 7 日間レジメンで報告された ABR と比べて、すべて低かった（表 2.7.3-8）。全体で報告されたすべての ABR の中央値は、日本人症例の ABR の中央値より低くみえたが、7 日及び 14 日間隔レジメンにおける日本人症例数が少ないため（それぞれ n=6、n=2）、これらの結果に基づき引き出される結論には制限がある。興味深い事実としては、大部分の日本人症例において、試験参加前に報告された過去の ABR と比べ、本剤投与中の ABR が減少したことがあげられる（3001 試験 CSR 補遺 2、表 11-8）。

表 2.7.3-7　3001 試験：本剤による定期補充療法全レジメンの年間出血回数（有効性解析対象集団）

	7 日間隔レジメンの合計（第 1 群+第 2 群）（N = 59）	第 1 群 被験者内		
		7 日間隔レジメン（N = 26）	10 日間隔レジメン（N = 7）	14 日間隔レジメン（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）				
n	56	26	7	21
平均（SD）	0.59 (1.139)	0.23 (0.911)	0.13 (0.334)	1.07 (2.114)
中央値（Q1、Q3）	0.00 (0.00, 0.75)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 4.5	0.0, 0.9	0.0, 7.3
年間関節出血回数（出血エピソード／年／被験者）				
n	56	26	7	21
平均（SD）	1.39 (2.483)	0.39 (0.991)	0.34 (0.615)	1.42 (2.708)
中央値（Q1、Q3）	0.00 (0.00, 2.30)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.88)	0.00 (0.00, 1.04)
最小値、最大値	0.0, 15.5	0.0, 4.5	0.0, 1.5	0.0, 9.1
年間総出血回数（ABR）（出血エピソード／年／被験者）				
n	56	26	7	21
平均（SD）	1.76 (3.209)	0.67 (1.327)	0.82 (1.195)	1.96 (2.653)
中央値（Q1、Q3）	0.61 (0.00, 2.57)	0.00 (0.00, 1.53)	0.00 (0.00, 1.78)	1.08 (0.00, 2.70)
最小値、最大値	0.0, 21.1	0.0, 6.0	0.0, 3.0	0.0, 9.1

略語：SD, 標準偏差；Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値
引用：3001 試験 CSR、表 14.2.1.2、表 14.2.1.4、表 14.2.1.5、表 14.2.6.1、表 14.2.6.2 及び表 14.2.6.3

表 2.7.3-8　3001 試験の日本人被験者集団：本剤による定期補充療法全レジメンの年間出血回数（日本人有効性解析集団）

	7 日間隔レジメンの合計定期補充療法（第 1 群+第 2 群）（N = 9）	第 1 群 被験者内	
		7 日間隔レジメン（N = 6）	14 日間隔レジメン（N = 2）
自然出血の年間出血回数（AsBR）（出血エピソード／年／被験者）			
n	9	6	2
平均（SD）	1.75 (1.714)	1.97 (1.990)	0.41 (0.575)
中央値（Q1、Q3）	1.58 (0.00, 3.14)	1.89 (0.00, 3.59)	0.41 (0.00, 0.81)
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 4.5	0.0, 0.8
年間関節出血回数（出血エピソード／年／被験者）			
n	9	6	2
平均（SD）	1.68 (1.778)	1.87 (2.090)	0.88 (0.094)
中央値（Q1、Q3）	1.58 (0.00, 3.14)	1.57 (0.00, 3.59)	0.88 (0.81, 0.95)
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 4.5	0.8, 0.9
年間総出血回数（ABR）（出血エピソード／年／被験者）			
n	9	6	2
平均（SD）	1.91 (2.050)	2.22 (2.413)	1.35 (0.763)
中央値（Q1、Q3）	1.58 (0.00, 3.14)	1.89 (0.00, 3.59)	1.35 (0.81, 1.89)
最小値、最大値	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.8, 1.9

略語：SD, 標準偏差；Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値
引用：3001 試験 CSR 補遺 2、表 14.2.1.2.114.2.1.4.1 及び 14.2.1.5.1

定期補充療法群（第 1 群）の被験者において、7 日間隔（週 1 回）レジメンの AsBR と延長したレジメン（10 日又は 14 日）の AsBR を比較した。この解析は、定期補充療法群（第 1 群）に

おける主要有効性解析集団で、治療期間が最低 12 週間あり、切替え後の投与を最低 1 回受けた被験者（n=26）を比較対象として実施した。

7 日間隔レジメンと投与間隔を延長したレジメン（10 日又は 14 日レジメンを統合）の AsBR の各平均値間の非劣性（95%CI の下限> -6）が示された。AsBR の平均値の差は、1 件／年未満であった（3001 試験 CSR、表 14.2.6.1 及び第 9.7.1.2 項）。これらの解析の、関節内及び総出血エピソードでの解析結果も同様であった。これらのデータから、本剤の定期補充療法の投与間隔は、AsBR に影響を及ぼすことなく 7 日から 14 日に延長できることを示す。

日本人集団の被験者数が少なかったため、非劣性の評価は不可能であったが、ABR の結果は全体集団と概して一致していた。すなわち、ABR は定期補充療法の投与間隔レジメンを問わず低いままであった。さらに、3003 試験では、日本人被験者 3 名が投与間隔を 21 日間隔に切り替えた。現時点で正式な有効性解析は実施していないが、概算の ABR は低いままである。

12 歳未満の被験者（小児集団）

3002 試験では、全被験者が週 1 回の定期補充療法を受けた。ABR は被験者ごとに算出し、総出血、自然出血、関節出血について全体及び年齢層別にまとめられた。全体における AsBR の中央値は 0.00（表 2.7.3-9）であった。治療期間 11 箇月間において、半数以上の被験者（52%）で自然出血エピソードがなかった（3002 試験 CSR、第 11.4.2.1 項）。週 1 回の定期補充療法での有効性に関して、年齢層間（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者）に差はなかった。これらの結果の重要な点は、3001 試験で定期補充療法を受けた成人／青年被験者集団と一貫性があることである（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-9　3002 試験：定期補充療法中の年間出血回数（有効性解析集団）

	< 6 歳 (N = 12)	6～<12 歳 (N = 15)	計 (N = 27)
年間総出血回数（ABR）（出血エピソード／年／被験者）			
n	12	15	27
平均（SD）	4.22 (3.561)	3.44 (3.178)	3.78 (3.311)
中央値	2.64	3.39	3.12
Q1、Q3	2.00, 6.48	0.76, 5.91	0.91, 5.91
最小値、最大値	0.0, 10.7	0.0, 9.5	0.0, 10.7
自然出血の年間出血回数（AsBR）（出血エピソード／年／被験者）			
n	12	15	27
平均（SD）	0.08 (0.287)	0.96 (1.103)	0.57 (0.942)
中央値	0.00	0.78	0.00
Q1、Q3	0.00, 0.00	0.00, 1.99	0.00, 0.91
最小値、最大値	0.0, 1.0	0.0, 3.5	0.0, 3.5
年間関節出血回数（出血エピソード／年／被験者）			
n	12	15	27
平均（SD）	1.20 (1.993)	1.60 (1.722)	1.42 (1.822)
中央値	0.50	1.13	0.99
Q1、Q3	0.00, 1.45	0.00, 2.36	0.00, 2.33
最小値、最大値	0.0, 6.9	0.0, 6.0	0.0, 6.9

略語：Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値；SD, 標準偏差
引用：3002 CSR 表 11-7

薬剤使用量

12 歳以上～65 歳の被験者（成人及び青年）

3001 試験で検討した定期補充療法の各投与間隔のレジメンにおいて、薬剤使用量は、7 日間隔と 10 日間隔で類似しており、14 日間隔で若干低かった。14 日間隔で本剤の定期補充療法を受けていた第 1 群の被験者において、1 箇月あたりの使用量の平均値は、本剤が 157 IU/kg（n=21）、試験参加前に使用していた FIX 製剤が 321 IU/kg（n=40）であり、本剤の使用量は試験参加前に使用していた FIX 製剤より約 50%少なかった。3001 試験 CSR、表 14.2.4.1 及び表 14.2.4.5 に示す。

3001 試験に参加した大部分の症例（63 例中 52 例）が継続試験である 3003 試験に組み入れられ、本剤の定期補充療法を継続した。3001 試験完了時点で 7 日間隔の定期補充療法を受けていた被験者のうち、大部分が 3003 試験で投与間隔を 10、14 又は 21 日に延長した（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.5.5）。投与間隔の延長（例：7 日間隔で 50 IU/kg から 14 日間隔で 75 IU/kg）により、薬剤の使用量は変化なし、若しくは減少すると考えられる。

3001 試験の 7 日間隔の定期補充療法における、治験実施地域別の投与 1 回あたりの使用量を表 2.7.3-10 に示す。使用量の中央値にばらつきが認められた。高値であった中東は、イスラエルの投与量が高かったことに起因する。イスラエルは、2004 試験においても投与量が比較的高かった（2004 試験 CSR、表 14.2.1.1 を参照）。投与間隔を 14 日に切替えた被験者のすべては、投与量が安定しているという切替え基準を満たしており、その多くの場合の投与量は 1 週間で 40 IU/kg であった。日本人被験者の平均値は、全体と類似しており、欧州とも同様であった。

表 2.7.3-10　3001 試験：7 日間隔の定期補充療法における地域別の投与 1 回あたりの使用量（有効性解析集団）

	アジア [a]	欧州 [b]	中東 [c]	北米 [d]
被験者数	9	34	11	5
投与回数	559	1466	707	215
平均（SD）（IU/kg）	43.46 (9.273)	44.30 (8.809)	63.27 (11.248)	52.48 (12.551)
中央値（IU/kg）	41.61	40.00	68.67	50.00
Q1、Q3（IU/kg）	35.01, 48.57	38.17, 49.73	50.96, 73.86	49.88, 51.40
最小値、最大値（IU/kg）	32.33, 62.52	2.14, 99.87	39.09, 82.26	25.33, 81.28

略語：SD, 標準偏差；Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値
[a] アジア：日本
[b] 欧州：オーストリア、ブルガリア、ドイツ、スペイン、フランス、イタリア、ロシア
[c] 中東：イスラエル
[d] 北米：米国
引用：3001 試験 CSR、表 14.2.4.3

3001 試験の有効性解析集団全体（n=51）で、7 日間隔定期補充療法における自然出血エピソードが起こる直近の投与から出血エピソードまでの時間の中央値（Q1、Q3）は、99.72（54.53、131.92）時間であった（3001 試験 CSR、表 14.2.8.6）。また、第 1 群では、7 日間隔定期補充療法で自然出血エピソードが起こる直近の投与から出血エピソードまでの時間の中央値（Q1、Q3）は 105.00（80.78、143.17）時間であり、14 日間隔では 207.07（128.79、280.83）時間であった（3001 試験 CSR、表 14.2.8.6）。

12 歳未満の被験者（小児集団）

使用量は、3002 試験の小児年齢層 2 群間で類似していた（3002 試験 CSR、表 11-8）。さらに、小児被験者の使用量は、3001 試験の成人被験者における 7 日間隔定期補充療法での使用量と類似していた。

3002 試験の有効性解析集団において、本剤と治験参加前に他の FIX 製剤の投与を受けた被験者での一対比較により、7 日間隔定期補充療法での 1 箇月あたりの薬剤使用量を比較した。本剤の使用量は、治験参加前の FIX 製剤と比較して少なかった。1 箇月あたりの使用量の平均値は、本剤で 200 IU/kg、治験参加前の FIX 製剤で 390 IU/kg であった（表 2.7.3-11）。Per-protocol 集団でも同様の結果が得られた（第 2.7.3 項付録 2、表 3）。この使用量の減少は、3001 試験の成人集団と類似していた。

表 2.7.3-11　3002 試験：治験参加前の FIX 製剤と比較した本剤の 1 箇月あたりの使用量（IU/kg）（有効性解析対象集団）

	本剤 (N = 27)	治験参加前の FIX 製剤 (N = 24)
7 日間隔レジメン		
定期補充療法を受けている被験者数、n（%）	24 (88.9)	24 (100.0)
1 被験者あたりの 1 箇月の定期補充療法における使用量（IU/kg）のペア比較		
n	24	24
平均（SD）	199.9 (39.84)	390.0 (208.98)
中央値	193.3	330.5
Q1、Q3	176.17, 219.07	213.06, 591.02
最小値、最大値	126.39, 301.02	130.45, 791.38

略語：SD，標準偏差；Q1，第 1 四分位値；Q3，第 3 四分位値
注：平均の変化率は、100 × (390 – 200) / 390 = 48.7%である。
引用：第 2.7.3 項、付録 2、表 2

3002 試験に参加した症例の多く（24/27 例）が進行中の 3003 試験に組み入れられ、継続して本剤の定期補充療法を受けた。本剤申請時に提出した 3003 試験要約 CSR におけるデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、7 例が投与間隔を 10 日又は 14 日に延長しており、17 例は 7 日間隔で継続していた（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.5.5）。

2.7.3.3.2.2　出血エピソードの抑制及び止血

12 歳以上～65 歳の被験者（成人及び青年）

2004 試験及び 3001 試験の両試験で、出血エピソードの 93.0%を本剤 1 回の投与で治療することができた。3001 試験での第 2 群のオンデマンド療法の成功率は 98.6%（95% CI：94.3～99.7%）、第 2 群の定期補充療法の成功率は 94.6%（95% CI：76.9～98.9%）であった（3001 試験 CSR、表 14.2.2.1）。2 試験を通して、出血エピソードに対する 2 回以下の投与での治療成功率は 98.9%（95% CI：96.9～99.6%）であった。

2004 試験及び 3001 試験の両試験において、出血に対する止血効果の総合的な臨床評価は、治験責任医師により大部分が優又は良と評価された。（表 2.7.3-12）。治験責任医師による止血効果の評価は、止血が得られるまでの投与回数（主要因子）、被験者による止血効果の評価（本剤の初回投与から約 24 時間後の痛みの緩和）、及びその他の客観的な出血の症状の評価に基づいて行った。

3001 試験の日本人被験者集団では、出血エピソードの 92%を 1 回の投与で治療でき、試験全体の被験者の結果と一貫していた（表 2.7.3-12）。しかし、得られた日本人のデータは限られているため、日本人被験者における出血エピソードを 2 回以下で治療できた成功率は算出しなかった。3001 試験の日本人被験者集団において、出血エピソードに対する治験責任医師による有効性の評価は、大部分が優（80.0%）若しくは良（16.0%）であった（表 2.7.3-12）。

出血エピソードの治療に要した投与回数、有効性の治験責任医師による評価及び止血に要した総投与量の解析結果は、有効性集団と Per-protocol 集団で類似していた。出血の種類で見た場合も同様の結果であった（有効性統合解析表 14.3.1.1～ 表 14.3.1.7、14.3.2 及び 14.3.3）。部分集団解析の結果は第 2.7.3.3.3.1 項に示す。

両試験でのすべての出血エピソードは軽度又は中等度で、重度（生命を脅かす）はなかった（有効性統合解析表 14.3.1.3 及び 14.3.1.7）。3001 試験中に、4 例で腸腰筋出血が 5 件報告された。いずれも重度とはみなされず（5 件すべてが「軽度の出血」と報告された）、5 件中 4 件は本剤 1 回の投与で止血に至った（3001 試験 CSR、第 11.4.2.2 項）。出血エピソードの管理に関するデータを表 2.7.3-12 に示す。

表 2.7.3-12　2004 試験及び 3001 試験：本剤による出血エピソードの管理及び抑制に関する有効性評価（有効性解析集団）

	2004 試験（N = 17）	**3001 試験（N = 63）**	**2004 + 3001 試験（N = 65）** [a]	**3001 試験 日本人部分集団（N = 10）**
治療を必要とした出血エピソード				
出血エピソード件数	85	358	443	50
1 回投与、n（%）	76 (89.4)	335 (93.6)	412 (93.0)	46 (92.0)
2 回投与、n（%）	9 (10.6)	18 (5.0)	26 (5.9)	2 (4.0)
> 2 回投与、n（%）	0	5 (1.4)	5 (1.1)	2 (4.0)
成功率 [b]	該当せず	98.6 (CI：96.2～99.5)	98.9 (CI：96.9～99.6)	該当せず
止血効果の評価				
被験者数	12	63	65	10
出血エピソード件数	85	358	443	50
優、n（%）	53 (62.4)	297 (83.0)	350 (79.0)	40 (80.0)
良、n（%）	29 (34.1)	40 (11.2)	69 (15.6)	8 (16.0)
可、n（%）	3 (3.5)	9 (2.5)	12 (2.7)	2 (4.0)
不可／反応なし、n（%）	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0
欠測、n（%）	0	11 (3.1)	11 (2.5)	0

[a] 2004 試験と 3001 試験の有効性データの統合では、両方の試験に参加した症例は 1 例と数えた。
[b] 成功率(%で表す)は繰り返し測定モデルから導かれ、1 回又は 2 回投与により止血を達成する確率である。
注：信頼区間は 95%で算出した。
引用：2004 試験 CSR、表 14.2.4.1 及び 14.2.4.4；3001 試験 CSR、表 14.2.2.1 及び 14.2.3.1；有効性統合解析表 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

本剤投与による出血エピソードの治療成功率が高いことは、IR が高いこと及び出血イベント後の FIX 活性レベルが高く維持されることと一貫性がある。全試験の PK データの統合解析の結果から、IR の平均値（変動係数［coefficient of variation : CV］）は、本剤 50 IU/kg 投与時で 1.30 (23.8) (IU/dL)/(IU/kg)、pdFIX 50 IU/kg 投与時で 1.19 (22.4) (IU/dL)/(IU/kg)、rFIX 50 IU/kg 投与時で 0.90 (22.0) (IU/dL)/(IU/kg)であった（第 2.7.2 項、表 2.7.2-20）。

12 歳未満の被験者（小児集団）

3002 試験において、27 例中 23 例で 106 件の出血エピソードがおこり、本剤による治療を受けた。出血エピソードのほぼすべて（103/106 件、97.2%）が本剤 1 回又は 2 回の投与で止血に至った（表 2.7.3-13）。この成功率の高さは、3001 試験の成人被験者から得られた結果と一貫性があった（表 2.7.3-12）。

出血の重症度を問わず、治験責任医師による止血効果の評価は、出血エピソードの大部分で優若しくは良であった（表 2.7.3-13）。

本試験で重度の出血エピソードが 2 件あった（2 件とも外傷性、部位は臀部）。治験責任医師による止血効果の評価は良であった。また、腸腰筋出血が 2 例 2 件報告された。止血に至るまでに要した本剤の投与回数は、1 回であった（3002 試験 CSR 第 11.4.2.2 項）。

小児被験者に週 1 回の定期補充療法で使用した際の本剤の有効性は、PK 結果から支持される（2.7.2.2.4.3）。

表 2.7.3-13　3002 試験：本剤による出血エピソードの管理及び抑制に関する有効性評価（有効性解析集団）

	<6 歳 (N = 12)	**6～<12 歳 (N = 15)**	**計 (N = 27)**
治療を必要とした出血エピソード			
出血エピソード件数	45	61	106
1 回投与、n（%）	40 (88.9)	54 (88.5)	94 (88.7)
2 回投与、n（%）	5 (11.1)	4 (6.6)	9 (8.5)
> 2 回投与、n（%）	0	3 (4.9)	3 (2.8)
成功確率 [a]	NC	95.1 (CI： 86.7～98.3)	97.2 (CI： 92.0～99.0)
止血効果の評価：軽度／中等度の出血エピソード			
治療を必要とした出血エピソード件数	43	61	104
優、n（%）	36 (83.7)	42 (68.9)	78 (75.0)
良、n（%）	6 (14.0)	16 (26.2)	22 (21.2)
可、n（%）	0	1 (1.6)	1 (1.0)
不可／反応なし、n（%）	0	0	0
欠測、n（%）	1 (2.3)	2 (3.3)	3 (2.9)
止血効果の評価：大出血エピソード			
治療を必要とした出血エピソード件数	2	0	2
優、n（%）	0	0	0
良、n（%）	2 (100)	0	2 (100)
可、n（%）	0	0	0
不可／反応なし、n（%）	0	0	0
欠測、n（%）	0	0	0

略語：CI, 信頼区間

[a]　成功確率（%で表す）は繰り返し測定モデルから導かれ、1 回又は 2 回投与により止血を達成する確率である。

引用：3002 試験 CSR、表 11-9 及び 11-10

2.7.3.3.2.3　周術期の止血管理

3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で手術を受け、本剤を使用した被験者の結果を表 2.7.3-14 に示す。手術中及び手術後の有効性及び安全性データを記録した。その記録には、本剤の投与量、4 点順序尺度の治験責任医師による有効性評価、予測された術中失血量及び実際の失血量（推定）、血液学的検査、併用療法及び AE を含めた。外科的 substudy の実施に関する詳細は第 2.7.3.2.5 項に示す。

表 2.7.3-14　本剤による周術期の止血効果（＊）

外科的処置	試験番号；症例番号	止血効果の評価		
		創閉鎖（0 時間）	72 時間／退院[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
抜智歯（1）[b]	3001；3800025-0025	優	良	優
抜歯（1）	3001；7240009-0043	優	--	優
膿瘍による抜歯（4）	3002；0400002-2004	--	--	良[c]
抜歯（2）	3002；0360015-2021	優	--	優[c]
色素性母斑の切除	3003；2030006-2022	--	優	--
鼻形成及び下鼻甲介切除術による粘膜下切除	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	3003；8400191-0045	--	--	優[d]
右膝関節プロテーゼ置換	3003；7240008-0011	--	優	--
包茎環状切除	3003；3800023-0057	優	優[e]	--
人工膝関節全エンドプロテーゼ	3003；0400001-2057	--	良[e]	--
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	良	--

略語：EOS，治験終了日；POD，術後
[a] 72 時間、又は 72 時間評価前であれば退院時
[b] 括弧内の数字は抜歯数
[c] POD 7 に行われた止血反応の評価
[d] 止血反応の総合的な評価；評価時期は不明
[e] 術後 24 時間での評価（＊）
注：--は治験責任医師による評価の報告がなかったことを示す。
引用：3001 試験 CSR、表 11-17；3002 試験 CSR、表 11-11；3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.6.4；3003 試験安全性報告一覧表 16.2.6.5（＊）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに、本剤の臨床開発プログラムにおける外科的 substudy の対象となった手術が 21 件あった（＊）。その内訳は、18 件が青年及び成人（3001 試験及び 3003 試験）、3 件が 12 歳未満の小児（3002 試験及び 3003 試験）であった（＊）。

本剤申請時に提出した 3003 試験要約 CSR におけるデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに、表 2.7.3-14 に示した外科的 substudy における手術以外に、56 件の外科的処置が施術された。その内訳は、3001 試験 21 件、3002 試験 21 件、3003 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点）14 件であった。

- 3001 試験：歯科処置（6 例 8 件）、内視鏡検査（5 例 7 件）、関節内注射（1 例 3 件）、母斑切除（1 例 1 件）、レーザー眼手術（1 例 1 件）及び抜糸（1 例 1 件）（3001 試験 CSR、第 11.4.2.3 項及び表 11-18）
- 3002 試験：歯科処置（3 例 7 件）、縫合（1 例 3 件、うち 1 件は全身麻酔が必要であった）及びその他の非侵襲性処置（6 例 11 件）（3002 試験 CSR、第 11.4.2.3 項及び表 11-12）
- 3003 試験：歯科処置（3 例 4 件）、内視鏡検査（2 例 2 件）及びその他の非侵襲性処置（6 例 8 件）（3003 試験要約 CSR、一覧表 16.2.9）

治験責任医師又は外科医による止血の評価は、創閉鎖時、術後 72 時間又は退院時、外科的 substudy 完了時に、4 点順序尺度（優、良、可、不可／なし）に基づき評価した。治験責任医師による外科治療に対する有効性評価は、いずれの手術においても全時点で優若しくは良であった（表 2.7.3-14）。術前、術中及び術後に FIX レベルを測定した場合、そのレベルは許容範囲にあった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、3 例の被験者が RBC の投与を受けた（3003 試験安全性報告一覧表 16.2.6.4 を参照）（＊）。すべての手術において、報告された実際の推定失血量は、術前に外科医により予測された失血量より少なかった。手術中に追加の止血措置又は輸血（新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体濃縮製剤、血小板、濃厚赤血球又は第 VIIa 因子）は必要としなかった。各 CSR の手術の詳細を参照（3001 試験 CSR、第 14.3.3.3 項；3002 試験 CSR、第 14.3.3.2 項；3003 試験要約 CSR、第 14.3.3.3 項）。

大部分の手術において、術中及び術後のヘモグロビン値は安定していた。2 例［3001 試験 1 例（症例 No.2500001-0055；連続して施術した人工膝関節置換、ただし 5 日間離れている）及び 3003 試験 1 例（症例 No.4580001-2051； 人工膝関節全置換）］で、術中及び術後に臨床的に問題となるヘモグロビン低値が見られた。両症例とも貧血が AE として報告され、本事象に対し治療を受けた（3001 試験 CSR、第 14.3.3.3 項；3003 試験要約 CSR、第 14.3.3.3 項）。

すべての外科処置で、手術中の止血を保つために術前に要した本剤の投与は、1 回のみであった（表 2.7.3-15）。3001 試験では、周術期の本剤の使用量の平均値は 240 IU/kg（最小値 106 IU/kg、最大値 380 IU/kg）であった（3001 試験 CSR、第 11.4.2.3 項及び表 14.2.14.1）。3002 試験では、2 例に抜歯が施術され、それぞれ 40 IU/kg、50 IU/kg の本剤の投与を要した（3002 試験 CSR、第 14.3.3.2

項)。3003 試験では、14 日間の周術期（手術前の投与を含む）における本剤の使用量の平均値は 270 IU/kg（最小値 160 IU/kg、最大値 375 IU/kg）であった（3003 試験要約 CSR、表 14.4.2)。

3001 試験では、1 例（症例 No.3800025-0025、抜智歯）で術後に出血エピソード 2 件が認められた。2 件とも本剤を 1 回投与し、治療された（3001 試験 CSR、第 14.3.3.3 項)。

3002 試験では、1 例（症例 No.0400002-2004、4 本の抜歯）で手術後に出血エピソード 1 件が見られた。当出血エピソードは本剤を 1 回投与し、治療された（3002 試験 CSR、第 14.3.3.2 項)。

3003 試験では、5 例（症例 No.3760001-0036、3920030-0001、0400001-2057、4580001-2052 及び 4580001-2051）で 1 件、術後に出血エピソードが見られた（＊)。本剤 1 回（症例 No.3760001-0036、0400001-2057 及び 4580001-2051）又は 2 回（症例 No.3920030-0001）の投与により治療された（＊)。症例 No. 4580001-2052 で認められた出血には本剤の投与は必要なかった（3003 試験要約 CSR、第 14.3.3.3 項及び 3003 試験安全性報告第 6 項）（＊)。

表 2.7.3-15　周術期の本剤の使用量（＊）

外科的処置	試験番号；症例番号	総投与回数[a]	手術中の本剤の使用量（IU/kg）						
			手術前	手術中	術後 ≤ 72 時間	術後 ≤ 168 時間	術後 > 168 時間～ ≤ 336 時間	術後 ≤ 336 時間	総投与量（IU/kg）
両乳房切除	3001；2500001-0055	3	80.85	0	0	47.74	50.23	97.96	178.81
人工膝関節全置換	3001；2500001-0055	7[b]	127.66	0	38.30	109.78	142.97	252.75	380.41
人工膝関節全置換	3001；2500001-0055	7	45.95	0	51.06	142.97	150.64	293.61	339.57
痔核切除	3001；2500002-0063	2	139.87	0	0	40.88	0	40.88	180.75
抜智歯（1）[c]	3001；3800025-0025	4	75.00	0	0	51.90	126.90	178.79	253.79
抜歯（1）	3001；7240009-0043	2	64.89	0	0	0	41.32	41.32	106.21
抜歯（2）	3002；0360015-2021	2	40.34	0	0	0	40.34	40.34	80.69
膿瘍による抜歯（4）	3002；0400002-2004	4	49.80	0	48.98	80.95	48.98	129.93	179.73
色素性母斑の切除	3003；2030006-2022	3	82.29	0	55.10	110.21	0	110.21	192.50
鼻形成及び下鼻甲介切除術による粘膜下切除	3003；3760001-0036	4	73.89	0	0	56.30	147.54	203.84	277.72
右足関節形成	3003；3800023-2054	6	87.20	0	106.25	146.04	106.25	252.29	339.49
内視鏡的粘膜切除術	3003；3920030-0001	4	70.38	0	77.87	130.08	52.22	182.30	252.68
人工膝関節全置換	3003；4580001-2051	6	105.51	0	53.95	161.85	107.90	269.75	375.25
人工膝関節全置換	3003；6080001-2053	7	80.59	0	26.86	80.59	134.32	214.92	295.51
根管	3003；8400191-0045	3	53.32	0	53.32	53.32	53.32	106.63	159.95
右膝関節プロテーゼ置換	3003；7240008-0011	11[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
包茎環状切除	3003；3800023-0057	3[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
人工膝関節全エンドプロテーゼ	3003；0400001-2057	13[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
環状切除	3003；4580001-2052	2[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
人工膝関節全置換、右	3003；7100001-2056	13[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
人工膝関節全置換、左	3003；7100001-2058	12[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[a] 総投与回数は手術前及び術後 14 日（336 時間）までの投与から算出する。

[b] 1 回目の人工膝関節全置換の開始から 14 日以内に投与された、2 回目の人工膝関節全置換に対する 4 回の投与を含む。

[c] 括弧内の数字は抜歯数。

[d] 術後 28 日目までの投与回数（＊）。

引用：3001 試験 CSR、表 11-17；第 2.7.3 項付録 1、表 2；3002 試験 CSR、表 11-11；第 2.7.3 項付録 2、表 4；3003 試験要約 CSR 表 14.4.1 及び一覧表 16.2.8.5；3003 試験安全性報告一覧表 16.2.6.5（＊）

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　部分集団別の結果（12 歳以上～65 歳の被験者）

2004 試験及び 3001 試験を統合した有効性解析集団のデータから、止血に要した投与回数の部分集団解析の結果を表 2.7.3-16 に示す。

表 2.7.3-16　2004 試験及び 3001 試験：止血に要した本剤の投与回数の部分集団解析（有効性解析集団）

分類	総被験者数／出血エピソード件数	1 回投与 n（%）	2 回投与 n（%）	2 回を超える投与 n（%）
年齢（歳）				
≥ 12～<18	8 / 27	22 (81.5)	5 (18.5)	0
≥ 18	57 / 416	390 (93.8)	21 (5.0)	5 (1.2)
人種				
白人	54 / 391	365 (93.4)	23 (5.9)	3 (0.8)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 / 2	1 (50.0)	1 (50.0)	0
アジア人	10 / 50	46 (92.0)	2 (4.0)	2 (4.0)
BMI（kg/m^2）				
<30	58 / 366	338 (92.3)	23 (6.3)	5 (1.4)
≥ 30	6 / 77	74 (96.1)	3 (3.9)	0
地理的地域				
アジア	10 / 50	46 (92.0)	2 (4.0)	2 (4.0)
欧州	36 / 247	232 (93.9)	12 (4.9)	3 (1.2)
中東	13 / 84	77 (91.7)	7 (8.3)	0
北米	6 / 62	57 (91.9)	5 (8.1)	0

略語：BMI, 体格指数
引用：有効性統合解析表 14.1.2、14.3.11、14.3.12、14.3.13 及び 14.3.14

各部分集団での止血に要した本剤の投与回数は、概ね類似していた。年齢にかかわらず、本剤は出血の治療に有効であった。青年（12 歳以上 18 歳未満）で 1 例あたりの出血エピソード発現率が高かったことは、年齢に応じた身体活動が影響を及ぼしていると考えられる。ただし、青年被験者の例数が少ないため、18 歳以上の被験者との比較には制限がある。

本剤の使用量の地域別の考察は、第 2.7.3.3.2.1 項及び表 2.7.3-10 に示す。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　薬物動態の結果

12 歳以上～65 歳の被験者（青年及び成人）

本剤の PK プロファイルから、本剤の CL は治験参加前に使用していた FIX 製剤より低いことが示された。本項では、投与量に関して、本剤の PK プロファイルから考察する。

成人被験者で CL の平均値（CV%）を比較した場合、本剤で 0.731（26.8） mL/h/kg、治験参加前に使用していた FIX 製剤で 3.75（26.6） mL/h/kg であった。CL が低かったことに加え、本剤

の投与を受けた被験者では、治験参加前の FIX 製剤と比較して、$t_{1/2}$ が長く、AUC が大きかった（第 2.7.2 項、表 2.7.2-20）。

日本人被験者での本剤の PK は全体と類似していた（第 2.7.2.2.4.2 項）。したがって、被験者全体での投与量及びレジメンが日本人被験者にも適応できると考えられる。

12 歳未満の被験者（小児集団）

小児被験者での本剤の PK パラメーターは、$t_{1/2}$、IR 及び AUC が、6 歳以上 12 歳未満と 6 歳未満の年齢層で同様であった。本剤の IR の平均値は、小児被験者で 1.01 [IU/dL]/[IU/kg]、成人被験者で 1.30 [IU/dL]/[IU/kg]であり、小児被験者において成人被験者より低かった。しかし、本剤の IR の平均値は、小児被験者のいずれの年齢層においても、治験参加前に使用していた FIX 製剤の IR より顕著に高かった。治験参加前の FIX 製剤の IR の平均値は 0.738 [IU/dL]/[IU/kg]であった（表 2.7.3-17）。IR 及びその他の小児被験者の PK パラメーターは表 2.7.3-17 に示す。

小児被験者での CL の平均値は、本剤が 1.11 mL/h/kg、治験参加前に使用していた FIX 製剤で 6.40 mLh/kg であり、その差は顕著であった（表 2.7.3-17）。

さらに、本剤 50 IU/kg 単回投与後の FIX 活性レベルの平均値は、Day 7 及び Day 14 でそれぞれ 9%、2.8%と維持されていたことは、12 歳未満の被験者に対して最大 14 日までの投与間隔での定期補充療法が実行可能な選択肢であることを示唆している（3002 試験 CSR、表 14.2.12.1）。

結論として、これらの結果は、年齢にかかわらず必要となる投与量は同じであることを示唆している。

表 2.7.3-17　3002 試験：小児被験者に本剤又は治験参加前に使用していた FIX 製剤 50 IU/kg を投与した時の FIX 活性の PK パラメーター平均値（CV%）の要約

	本剤 50 IU/kg			治験参加前の FIX 製剤 50 IU/kg		
	0～<6 歳 N = 12	6～<12 歳 N = 15	全体 N = 27	0～<6 歳 N = 8	6～<12 歳 N = 9	全体 N = 17
IR[a]、（IU/dL)/(IU/kg）						
n	12	15	27	8	9	17
平均（CV%）	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.01 (22.5)	0.676 (20.7)	0.793 (29.3)	0.738 (26.8)
$t_{1/2}$（時間）						
n	11	15	26	7	9	16
平均（CV%）	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	91.4 (17.5)	19.9 (40.3)	17.7 (25.6)	18.6 (33.0)
CL[b]、mL/hr/kg						
n	11	15	26	7	9	16
平均（CV%）	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.11 (28.2)	7.16 (39.0)	5.81 (23.7)	6.40 (33.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$、IU*hr/dL						
n	11	15	26	7	9	16
平均（CV%）	4583 (33)	5123 (31)	4894 (32)	886 (70)	890 (21)	888 (47)

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；PK, 薬物動態；Q1, 第 1 四分位値；Q3, 第 3 四分位値；$t_{1/2}$, 血中半減期

[a] 生体内回収率は、投与後 30 分に得られた最大（ピーク）FIX 活性（IU/dL）の投与量（IU/kg）あたりの値と定義される。

[b] クリアランスは体重で正規化した。

注：ベースラインで補正する IR 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：3002 試験 CSR、表 11-5 及び表 14.2.13.1 並びに 14.2.13.2

母集団薬物動態解析

母集団 PK シミュレーションを、FIX 活性−時間のプロファイルのモデルに基づいたシミュレーションを用いて、本剤の単回投与及び反復投与レジメンについて行った。本剤を 25、40、50 及び 75 IU/kg を反復投与したときの FIX 活性推移を、25 IU/kg 週 1 回、40 IU/kg 週 1 回、50 IU/kg 10 日に 1 回、50 IU/kg 14 日に 1 回、75 IU/kg 14 日に 1 回、及び 75 IU/kg 21 日に 1 回の各定期補充療法についてシミュレーションを行った。

成人／青年（12 歳以上）被験者において、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回の各レジメンにより、本剤の投与と投与の間の FIX 活性トラフ値の中央値は約 6 IU/dL を超え、本剤 50 IU/kg 14 日に 1 回の用法により、本剤の投与間の FIX 活性トラフ値の中央値は約 4 IU/dL を超えた。

小児の 2 つの年齢層において、本剤 25 IU/kg 又は 40 IU/kg 週 1 回及び 50 IU/kg 10 日に 1 回の各レジメンにより、本剤投与間の FIX 活性トラフ値の中央値は約 3 IU/dL を超え、本剤 50 IU/kg（年齢：6〜12 歳未満）又は 75 IU/kg（年齢：0〜6 歳未満）14 日に 1 回の用法により、本剤投与間の FIX 活性トラフ値の中央値は約 2 IU/dL を超えた。

2.7.3.4.2　定期補充療法の用法・用量

定期補充療法の有効性が 3001 試験において確認され、投与量の中央値は、7 日間隔で 49.7 IU/kg、14 日間隔で 75.0 IU/kg であった（3001 試験 CSR、表 14.2.4.1）。3002 試験では、週 1 回定期補充療法の投与量の中央値は 46.0 IU/kg であった（3002 試験 CSR、表 11-8）。これらの結果は、ポピュレーション PK 解析から得られた結果を支持し、12 歳未満の年齢の患者に対する投与量の調整は必要ないことを示唆する。

患者が FIX 補充療法を開始する際、一般的に初期に投与量の変動があり、時間が経過すると安定したレジメンとなる（World Federation of Hemophilia Guidelines, 2012）。本剤の治療期間中、40 例中 21 例が、14 日定期補充療法レジメンへ切り替える前に、週 1 回あたりの投与量を 40 IU/kg 又はそれ以下に維持していた。出血エピソードの抑制や頻度を減少させるための定期補充療法レジメンに関して、投与方法は週 1 回 25〜40 IU/kg 又は 14 日に 1 回 50〜75 IU/kg が推奨される。いずれのレジメンでも、個々の反応に基づき調整可能であり、年齢、出血パターン及び身体活動によっても変更できる。

2.7.3.4.3　出血エピソードの管理及び抑制に関する用法・用量

2004 試験と 3001 試験を統合した有効性解析データから、本剤 1 回又は 2 回投与により出血エピソードの約 99%の管理において有効であり、統合データの投与量中央値が 45.5 IU/kg であることが示された（有効性統合解析表 14.3.2）。3002 試験でも類似した結果が得られ、本剤 1 回又は 2 回投与により出血エピソードの約 97%の管理において有効であり、初回投与量の中央値が 45.0 IU/kg であった（3002 試験 CSR、表 11- 9 及び表 14.2.6.1）。

本臨床プログラムの経験に基づき本剤の必要投与量を算出すると、体重 1 kg あたり本剤 1 IU を投与した場合、循環血漿中の FIX レベルが 12 歳以上の患者では 1.3 IU/dL（1.3%）、12 歳未満の患者では 1.0 IU/dL（1.0%）上昇すると期待できる。

出血エピソードの治療に必要な投与量は、以下の式から決定した：

必要な単位（IUs）= 体重（kg）x FIX 目標上昇値（%又は IU/dL）x 回収率の逆数（IU/dL あたりの IU/kg）

又は

FIX の上昇値 IU/dL（又は%）＝投与量（IU）x 回収率（IU/dL あたりの IU/kg）／体重（kg）

投与量及び投与頻度は、常に、個々の症例の臨床的有効性に基づき決定すべきである。

表 2.7.3-18 及び表 2.7.3-19 に反復投与時のガイダンスを示す。

表 2.7.3-18　出血エピソードの管理及び抑制のための本剤の投与

出血エピソードの種類	必要とされる 循環血液中 FIX レベル （%）　（IU/dL）	投与頻度（時間） 及び治療期間（日）
軽度又は中等度 　出血性関節症、筋肉内出血（腸腰筋を除く）　又は 　口腔出血	30 - 60	大半の出血は、単回投与で十分と思われる。更なる出血の証拠がある場合は、48～72 時間後に維持用量を投与
重度 　生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部筋肉内出血	60 - 100	第 1 週目は 48～72 時間ごとに繰り返し、その後は出血が止まって治癒が得られるまで週 1 回の維持用量を投与

表 2.7.3-19　手術中の出血エピソードの管理及び抑制のための本剤の投与

手術の種類	必要とされる循環血液中 FIX レベル（%）（IU/dL）	投与頻度（時間） 及び治療期間（日）
小手術 （例、簡単な抜歯）	50 - 80 （初期レベル）	大半の小手術は、単回投与で十分と思われる。必要であれば、48～72 時間から、出血が止まって治癒が得られるまで維持用量の投与が可能
大手術	60 - 100 （初期レベル）	第 1 週目は 48～72 時間ごとに繰り返し、その後は出血が止まって治癒が得られるまで 1 週間あたり 1～2 回の維持用量を投与

2.7.3.4.4　周術期の出血の管理及び抑制に関する用法・用量

本剤の臨床開発プログラムの外科的処置中の出血は、本剤単回投与により有効に管理された（2.7.3.3.2.3 を参照）。周術期の投与の推奨を表 2.7.3-19 に示す。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2004 試験と 3001 試験を統合した有効性解析において、65 例の本剤の投与日数が 4769 ED であり、試験期間の平均値（SD）は 604.2（264.7）日であった（有効性統合解析表 14.2.1 を参照）。3001 試験では、第 1 群（定期補充療法群）の被験者において治療期間の平均値（SD）は 602.9（168.2）日であった（3001 試験 CSR、第 10.1.1 項を参照）。被験者が週 1 回の定期補充療法から、より長い投与間隔に切り替えた場合、効果が減弱することはなかった（表 2.7.3-7）。PK 解析から、有効性評価項目と一貫したサロゲート評価項目のプロファイルが示された。3001 試験の反復投与時の PK 解析結果から、$t_{1/2}$ の延長、AUC の増加及び安定した IR の保持が示された（第 2.7.2 項、表 2.7.2-9）。

2.7.3.6　結論

結果として、本剤の臨床プログラムから、血友病 B 患者の手術時の出血を含む出血エピソードの管理と抑制において、本剤の投与が有効な治療法であることが示された。定期補充療法のレジメンを受けている被験者では、出血回数が低かった。これは、投与間の FIX 活性トラフレベルが高く保持されていることに関連していると考えられた。日本人被験者集団の結果は、全体の被験者と有効性を比較した場合に差はなかった。さらに、本剤を小児被験者に投与した場合、成人の結果と比較して有効性の差は認められなかったことも、重要な結果であった。本剤の $t_{1/2}$ の延長及び曝露量の増加により、週 1 回、10 日及び 14 日間隔の定期補充療法は有効であると考える。

2.7.3.7　付録

付録 1

3001 試験の追加解析から得られたデータを表及び一覧で示す。

Table 1 FIX Treatment History for Safety Population (Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)
Table 2 Consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)
Table 3 Summary on consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)
Listing 16.2.9.1 FIX Treatment History (Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)
Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)

付録 2

3002 試験の追加解析から得られたデータを表及び一覧で示す。

Table 1 FIX Treatment History (Safety Population)
Table 2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (Efficacy Population)
Table 3 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (PP Population)
Table 4 Consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)
Table 5 Summary on consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)
Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History (Safety Population)
Listing 16.2.10.2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (Efficacy Population)
Listing 16.2.10.3 Consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)

付録 3

WFH Recommended Plasma Factor Level and Duration of Administration for Hemophilia B Patient

2.7.3.7 APPENDICES

APPENDIX 1

Appendix 1 contains supplemental tables presenting additional post-hoc analyses conducted for Study 3001.

Table 1 FIX Treatment History for Safety Population (Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

Table 2 Consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)

Table 3 Summary on consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)

Listing 16.2.9.1 FIX Treatment History (Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery (Surgical Population)

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Table 1 FIX Treatment History for Safety Population:
(Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

	Prophylaxis Arm 1 Excluding rIX-FP (N=28)
Type of Product (n (%))	
pdFIX	9 (32.1)
rFIX	19 (67.9)
Frequency of Administration (n (%))[1]	
QOD	1 (3.6)
Q3D	7 (25.0)
BIS	11 (39.3)
Q4D	2 (7.1)
Q5D	1 (3.6)
QS	4 (14.3)
Q8D	1 (3.6)
OTHER	1 (3.6)

[1] QOD=Every other day, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, Q4D=Every 4 days, Q5D=Every 5 days, QS=Every week, Q8D=Every 8 days

Source: Listing 16.2.9.1

Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_fixtrthx_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Table 1 FIX Treatment History for Safety Population:
(Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

	Prophylaxis Arm 1 Excluding rIX-FP (N=28)
Total Dose (IU) Per Infusion Prior to Study Entry	
n	28
Mean (SD)	2517.68 (1301.015)
Median	2000.00
Q1, Q3	1800.00, 2750.00
Min, Max	1000.0, 6495.0
Previous FIX treatment dose prior to study entry (IU/kg)	
n	28
Mean (SD)	37.264 (18.1957)
Median	29.800
Q1, Q3	27.000, 45.000
Min, Max	15.00, 81.00

[1] QOD=Every other day, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, Q4D=Every 4 days, Q5D=Every 5 days, QS=Every week, Q8D=Every 8 days
Source: Listing 16.2.9.1
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_fixtrthx_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Table 2 Consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

Site - Subject ID	Surgery Identifier	Number of Infusions	Pre-Surgery	Intra-op	Post-Surgery to <=72 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=168 hrs Post-Surgery	>168 hrs Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Pre-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery
2500001-0055	1	3	80.85	0	0	47.74	50.23	97.96	178.81
	2*	7	127.66	0	38.30	109.78	142.97	252.75	380.41
	3	7	45.95	0	51.06	142.97	150.64	293.61	339.57
2500002-0063	1	2	139.87	0	0	40.88	0	40.88	180.75
3800025-0025	1	4	75.00	0	0	51.90	126.90	178.79	253.79
7240009-0043	1	2	64.89	0	0	0	41.32	41.32	106.21

Note: * Includes 4 doses from surgery no. 3 which were infused within 14 days after start of surgery no. 2.
Source: Listing 16.2.9.2
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_consum_surg_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Table 3 Summary on consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

	Total (N=4)					
Statistic	Pre-Surgery	Post-Surgery to <=72 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=168 hrs Post-Surgery	>168 hrs Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Pre-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery
Total dose (IU/kg)						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	89.04 (36.820)	14.89 (23.423)	65.54 (51.691)	85.34 (62.875)	150.89 (108.105)	239.92 (104.857)
Median	77.92	0.00	49.82	88.56	138.38	217.27
Q1, Q3	64.89, 127.66	0.00, 38.30	40.88, 109.78	41.32, 142.97	41.32, 252.75	178.81, 339.57
Min, Max	46.0, 139.9	0.0, 51.1	0.0, 143.0	0.0, 150.6	40.9, 293.6	106.2, 380.4
Number of Infusions	6	2	9	10	19	25

Note: Includes 4 doses from Subject 2500001-0055 surgery no. 3 which were infused within 14 days after start of surgery no. 2.
Source: Listing 16.2.9.2
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_consum_surg_sum_sp.sas • CPearson
Page 1 of 1

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.1 FIX Treatment History:
(Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

Site - Subject ID	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Administration	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
0400001-0020	rFIX	IMMUNINE	[redacted]19[redacted]	#13Y	1200	QS	15
2500001-0055	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day50	2000	QS	25.6
2500015-0042	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#4.7Y	5000	BIS	80
2500017-0053	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day200	3000	QS	36
2760001-0017	pdFIX	BERININ	[redacted]20[redacted]	#11.6Y	1200	BIS	30
2760034-0015	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day280	2000	Q3D	22
2760034-0016	rFIX	IMMUNINE	[redacted]20[redacted]	#Day162	1800	Q4D	28
2760034-0060	pdFIX	IMMUNINE	[redacted]20[redacted]	#Day429	2400	Q3D	28
2760065-0018	pdFIX	IMMUNINE	[redacted]20[redacted]	#8.2Y	1800	OTHER	20
2760066-0002	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#8Y	2000	Q5D	27
2760066-0004	pdFIX	OCTANINE	[redacted]20[redacted]	#2.6Y	5000	Q8D	64

[1] QOD=Every other day, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, Q4D=Every 4 days, Q5D=Every 5 days, QS=Every week, Q8D=Every 8 days

Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton

#新薬承認情報提供時に置き換え

CONFIDENTIAL

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.1 FIX Treatment History:
(Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

Site - Subject ID	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Administration	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
2760067-0024	pdFIX	BERININ	[redacted]19[redacted]	#22.2Y	2400	Q3D	29.6
3800015-0056	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#10.1Y	1500	BIS	40
3800023-0009	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#11.2Y	2000	Q3D	32
3800023-0051	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day49	4000	Q3D	50
3800023-0057	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#2.3Y	2000	BIS	28
3800025-0025	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#4.6Y	2500	BIS	44
3920026-0030	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#2.2Y	2000	BIS	28.6
3920027-0003	pdFIX	CHRISTMASSIN M	[redacted]20[redacted]	#Day47	2000	BIS	29
3920028-0038	pdFIX	NOVACT M	[redacted]19[redacted]	#19.8Y	1600	Q4D	35.6
3920029-0023	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day367	4000	BIS	81
3920030-0001	pdFIX	NOVACT M	[redacted]20[redacted]	#3.9Y	1600	BIS	24

[1] QOD=Every other day, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, Q4D=Every 4 days, Q5D=Every 5 days, QS=Every week, Q8D=Every 8 days

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.1 FIX Treatment History:
(Prophylaxis Arm 1 excluding rIX-FP subjects)

Site - Subject ID	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Administration	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
3920031-0040	pdFIX	BENEFIX INTRAVENOUS2000	[redacted]	#1.8Y	2000	QS	33
7240007-0006	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#7Y	2500	BIS	46
7240009-0005	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#12.9Y	2000	Q3D	27
7240009-0043	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#11Y	1000	Q3D	15
8400160-0021	rFIX	INVESTIGATIONAL PRODUCT	[redacted]	#3.3Y	6495	BIS	75
8400184-0044	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#Day62	3500	QOD	50

[1] QOD=Every other day, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, Q4D=Every 4 days, Q5D=Every 5 days, QS=Every week, Q8D=Every 8 days
Chiltern • [redacted] :5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton

#新薬承認情報提供時に置き換え

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

Site - Subject ID	Sg #	Surgery Name	Surgery Start Date: Time/ End Time	Dose Start Date: Time	Time Between Surgery to Dose (hr)	Time Category	Dose (IU/kg)
2500001-0055	1	Double Mastectomy Liposuction after sterile adrenalized saline solution - Under nipple incision and periareolar deepidermisation - Glandular resection and cutaneous envelope decrease.	[redacted] 20[redacted]: / 13:15	#Day0	-3.50	Pre-surgery	80.85
				#Day5	121.50	168 hrs post-surgery	47.74
				#Day12	287.83	POD 8-14 days	50.23
	2	Installation of Left Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	[redacted] 20[redacted]: / 13:50	#Day0	-4.33	Pre-surgery	127.66
				#Day2	50.17	72 hrs post-surgery	38.30

#新薬承認情報提供時に置き換え

CONFIDENTIAL

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

Site - Subject ID	Sg #	Surgery Name	Surgery Start Date: Time/ End Time	Dose Start Date: Time	Time Between Surgery to Dose (hr)	Time Category	Dose (IU/kg)
2500001-0055	2	Installation of Left Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	[redacted] 20[redacted]: / 13:50	#Day4	96.20	168 hrs post-surgery	25.53
				#Day1	116.92	168 hrs post-surgery	45.95
				#Day3	168.33	POD 8-14 days	51.06
				#Day5	220.33	POD 8-14 days	56.17
				#Day7	268.23	POD 8-14 days	35.74
	3	Installation of Right Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	[redacted] 20[redacted]: / 13:30	#Day0	-3.25	Pre-surgery	45.95
				#Day2	48.17	72 hrs post-surgery	51.06

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

Site - Subject ID	Sg #	Surgery Name	Surgery Start Date: Time/ End Time	Dose Start Date: Time	Time Between Surgery to Dose (hr)	Time Category	Dose (IU/kg)
2500001-0055	3	Installation of Right Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	[redacted] 20[redacted]: / 13:30	#Day4	100.17	168 hrs post-surgery	56.17
				#Day2	148.07	168 hrs post-surgery	35.74
				#Day5	221.25	POD 8-14 days	56.17
				#Day8	293.00	POD 8-14 days	38.30
				#Day10	332.50	POD 8-14 days	56.17
2500002-0063	1	Ligature of stage IV hemorrhoidal prolapse. Hemorrhoidal ligation and rectopexy (Doppler - HAL RAR)	[redacted] 20[redacted]: / 09:27	#Day0	-1.83	Pre-surgery	139.87
				#Day6	145.63	168 hrs post-surgery	40.88

CSL Behring
2.7.3 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.2 Consumption (IU/kg) during surgery
(Surgical Population)

Site - Subject ID	Sg #	Surgery Name	Surgery Start Date: Time/ End Time	Dose Start Date: Time	Time Between Surgery to Dose (hr)	Time Category	Dose (IU/kg)
3800025-0025	1	tooth extraction	[redacted]20[redacted]: / 11:30	#Day-1	-11.98	Pre-surgery	75.00
				#Day5	95.25	168 hrs post-surgery	51.90
				#Day9	193.00	POD 8-14 days	51.90
				#Dat14	311.00	POD 8-14 days	75.00
7240009-0043	1	Supernumerary #13 tooth extraction	[redacted]20[redacted]: / 14:05	#Day0	-2.30	Pre-surgery	64.89
				#Day14	340.27	POD 8-14 days	41.32

APPENDIX 2

Appendix 2 contains supplemental tables presenting additional post-hoc analyses conducted for Study 3002.

Table 1 FIX Treatment History (Safety Population)

Table 2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (Efficacy Population)

Table 3 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (PP Population)

Table 4 Consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)

Table 5 Summary on consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)

Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History (Safety Population)

Listing 16.2.10.2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (Efficacy Population)

Listing 16.2.10.3 Consumption (IU/kg) during surgery (Subjects with Surgeries)

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 1 FIX Treatment History
(Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Most Recent Modality (n (%))			
Routine Prophylaxis	11 (91.7)	13 (86.7)	24 (88.9)
On-Demand	1 (8.3)	2 (13.3)	3 (11.1)
Type of Product (n (%))			
pdFIX	2 (16.7)	4 (26.7)	6 (22.2)
rFIX	10 (83.3)	11 (73.3)	21 (77.8)
rIX-FP	0	0	0
Investigational Product	0	0	0
Frequency of Administration of Routine Prophylaxis (n (%)) [1]			
QD	1 (9.1)	0	1 (4.2)
QOD	1 (9.1)	0	1 (4.2)
TIS	0	3 (23.1)	3 (12.5)
Q3D	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (8.3)
BIS	7 (63.6)	7 (53.8)	14 (58.3)
QS	1 (9.1)	2 (15.4)	3 (12.5)

Notes: If subject has more than one regimen, the most recent is summarized in the table. Frequency of Administration percentages are based on the number of subjects with the Routine Prophylaxis Modality.
[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Source: Listing 16.2.10.1
Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:13 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_fixtrthx_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 1 FIX Treatment History
(Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Total Dose (IU) Per Infusion Prior to Study Entry			
n	12	15	27
Mean (SD)	750.00 (282.038)	1300.00 (609.742)	1055.56 (558.041)
Median	875.00	1200.00	1000.00
Q1, Q3	500.00, 1000.00	750.00, 2000.00	500.00, 1250.00
Min, Max	250.0, 1000.0	500.0, 2000.0	250.0, 2000.0
Previous FIX treatment dose prior to study entry (IU/kg) - Routine Prophylaxis			
n	11	13	24
Mean (SD)	51.455 (15.9459)	39.720 (22.5248)	45.098 (20.2716)
Median	50.000	30.000	44.000
Q1, Q3	41.000, 69.000	24.000, 50.000	29.000, 56.500
Min, Max	25.00, 75.00	14.36, 91.00	14.36, 91.00

Notes: If subject has more than one regimen, the most recent is summarized in the table. Frequency of Administration percentages are based on the number of subjects with the Routine Prophylaxis Modality.
[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Source: Listing 16.2.10.1
Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:13 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_fixtrthx_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 1 FIX Treatment History
(Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Previous FIX treatment dose prior to study entry (IU/kg) - On-Demand			
n	1	2	3
Mean (SD)	69.440	89.760 (17.3100)	82.987 (16.9544)
Median	69.440	89.760	77.520
Q1, Q3	69.440, 69.440	77.520, 102.000	69.440, 102.000
Min, Max	69.44, 69.44	77.52, 102.00	69.44, 102.00

Notes: If subject has more than one regimen, the most recent is summarized in the table. Frequency of Administration percentages are based on the number of subjects with the Routine Prophylaxis Modality.
[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Source: Listing 16.2.10.1
Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:13 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_fixtrthx_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product
(Efficacy Population)

Regimen	rIX-FP (N=27)	Previous FIX (N=24)
7-Day Regimen		
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment (n (%))	24 (88.9)	24 (100.0)
Paired Prophylaxis Dose Administered per Subject per Month (IU/kg)		
n	24	24
Mean (SD)	199.916 (39.8396)	390.044 (208.9822)
Median	193.258	330.464
Q1, Q3	176.172, 219.065	213.063, 591.023
Min, Max	126.39, 301.02	130.45, 791.38

The mean for rIX-FP is 200 IU/kg, and Previous FIX is 390 IU/KG, and the percentage change for the means is 100*(390-200)/390= 48.7%.

Source: Listing 16.2.10.2

Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:13 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_mconsum_sp.sas • CPearson

Page 1 of 1

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 3 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product
(PP Population)

Regimen	rIX-FP (N=27)	Previous FIX (N=24)
7-Day Regimen		
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment (n (%))	24 (88.9)	24 (100.0)
Paired Prophylaxis Dose Administered per Subject per Month (IU/kg)		
n	24	24
Mean (SD)	199.916 (39.8396)	390.044 (208.9822)
Median	193.258	330.464
Q1, Q3	176.172, 219.065	213.063, 591.023
Min, Max	126.39, 301.02	130.45, 791.38

The mean for rIX-FP is 200 IU/kg, and Previous FIX is 390 IU/KG, and the percentage change for the means is 100*(390-200)/390= 48.7%.

Source: Listing 16.2.10.2

Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:13 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_mconsum_sp.sas • CPearson

Page 1 of 1

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 4 Consumption (IU/kg) during surgery
(Subjects with Surgeries)

Site - Subject ID	Surgery Identifier	Number of Infusions	Pre-Surgery	Intra-op	Post-Surgery to <=72 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=168 hrs Post-Surgery	>168 hrs Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Pre-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery
0360015-2021	1	2	40.34	0	0	0	40.34	40.34	80.69
0400002-2004	1	4	49.80	0	48.98	80.95	48.98	129.93	179.73

Source: Listing 16.2.10.3
Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:12 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_consum_surg_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Table 5 Summary on consumption (IU/kg) during surgery
(Subjects with Surgeries)

	Total (N=2)					
Statistic	Pre-Surgery	Post-Surgery to <=72 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=168 hrs Post-Surgery	>168 hrs Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Post-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery	Pre-Surgery to <=336 hrs Post-Surgery
Total dose (IU/kg)						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	45.07 (6.687)	24.49 (34.637)	40.48 (57.241)	44.66 (6.109)	85.14 (63.350)	130.21 (70.037)
Median	45.07	24.49	40.48	44.66	85.14	130.21
Q1, Q3	40.34, 49.80	0.00, 48.98	0.00, 80.95	40.34, 48.98	40.34, 129.93	80.69, 179.73
Min, Max	40.3, 49.8	0.0, 49.0	0.0, 81.0	40.3, 49.0	40.3, 129.9	80.7, 179.7
Number of Infusions	2	1	2	2	4	6

Source: Listing 16.2.10.3
Chiltern • [redacted] 20[redacted]:9:12 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_consum_surg_sum_sp.sas • CPearson
Page 1 of 1

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History
(Safety Population)

Site - Subject ID	Most Recent Modality	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Admin.	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
0360014-2020	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#Day381	1000	QS	40
0360015-2021	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#Day381	2000	BIS	75
0400002-2004	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#Day261	750	TIS	24
0400002-2007	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#3.4Y	500	TIS	14.36
1240021-2018	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#4.8Y	1000	QOD	50
2030006-2022	Routine Prophylaxis	pdFIX	OCTANINE	[redacted]	#Day387	500	BIS	30
2030007-2011	Routine Prophylaxis	pdFIX	IMMUNINE	[redacted]	#Day366	1200	BIS	24

[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Chiltern • [redacted] :11:16 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton
Page 1 of 4

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History
(Safety Population)

Site - Subject ID	Most Recent Modality	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Admin.	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
2030008-2001	Routine Prophylaxis	pdFIX	IMMUNINE	[redacted]	#2Y	1800	QS	35
2500017-2016	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#8Y	1000	BIS	28
2500017-2025	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#5.7Y	1000	BIS	41
2500026-2005	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#Day4	1000	TIS	30
2500026-2006	Routine Prophylaxis	pdFIX	BETAFACT	[redacted]	#2.5Y	2000	BIS	91
2500026-2008	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#3Y	500	BIS	50
2500029-2012	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]	#7.3Y	500	BIS	75

[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Chiltern • [redacted] :11:16 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton

#新薬承認情報提供時に置き換え

CONFIDENTIAL

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History
(Safety Population)

Site - Subject ID	Most Recent Modality	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Admin.	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
2760078-2009	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day389	500	BIS	30
2760078-2019	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day70	1000	Q3D	58
2760079-2024	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day782	1000	BIS	69
3760001-2026	On-Demand	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day0	2000	QD	77.52
3760001-2027	On-Demand	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day0	2000	QD	102
3760001-2028	On-Demand	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day0	1000	QD	69.44
3760001-2029	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day0	1000	QD	70
3800022-2002	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#7.3Y	2000	Q3D	55

[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Chiltern • [redacted]20[redacted]:11:16 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton

#新薬承認情報提供時に置き換え

CONFIDENTIAL

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.1 FIX Treatment History
(Safety Population)

Site - Subject ID	Most Recent Modality	Type of Product	Name of Product	Start Date	End Date	Total Dose (IU) Per Infusion	Frequency of Admin.	Previous FIX Treatment Dose (IU/kg)
3800023-2010	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day20	750	BIS	47
3800023-2030	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#Day177	500	QS	51
6430014-2014	Routine Prophylaxis	pdFIX	OKTANINE	[redacted]20[redacted]	#Day384	500	BIS	20
6430014-2015	Routine Prophylaxis	pdFIX	OCTANINE	[redacted]20[redacted]	#Day285	250	BIS	25
7240007-2017	Routine Prophylaxis	rFIX	BENEFIX	[redacted]20[redacted]	#5.4Y	1250	BIS	50

[1] QD=Every day, QOD=Every other day, TIS=Three times per week, Q3D=Every 3 days, BIS=Twice per week, QS=Every week
Chiltern • [redacted]20[redacted]:11:16 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\l_fixtrthx_sp.sas • BSutton
Page 4 of 4

#新薬承認情報提供時に置き換え

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product
(Efficacy Population)

Site - Subject ID	Paired Prophylaxis Dose Administered Per Subject Per Month (IU/kg) rIX-FP	Previous FIX	Percent Reduction in Monthly Prophylaxis Dose (%)
0360014-2020	167.65	173.93	3.6
0360015-2021	176.69	652.23	72.9
0400002-2004	185.19	600.05	69.1
0400002-2007	194.95	187.32	-4.1
1240021-2018	301.02	760.94	60.4
2030006-2022	126.39	260.89	51.6
2030007-2011	165.06	208.71	20.9
2030008-2001	216.52	152.19	-42.3
2500017-2016	178.49	243.50	26.7
2500017-2025	214.90	356.55	39.7
2500026-2005	134.26	130.45	-2.9

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product
(Efficacy Population)

Site - Subject ID	Paired Prophylaxis Dose Administered Per Subject Per Month (IU/kg) rIX-FP	Previous FIX	Percent Reduction in Monthly Prophylaxis Dose (%)
2500026-2006	182.95	791.38	76.9
2500026-2008	162.82	434.82	62.6
2500029-2012	212.45	652.23	67.4
2760078-2009	175.65	260.89	32.7
2760078-2019	198.77	581.99	65.8
2760079-2024	246.33	600.05	58.9
3760001-2029	207.16	304.38	31.9
3800022-2002	221.62	551.89	59.8
3800023-2010	242.53	408.73	40.7
3800023-2030	190.65	221.76	14.0
6430014-2014	256.98	173.93	-47.8

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.2 Monthly Consumption (IU/kg) of rIX-FP Compared with Monthly Consumption (IU/kg) of the Previous FIX Product (Efficacy Population)

Site - Subject ID	Paired Prophylaxis Dose Administered Per Subject Per Month (IU/kg) rIX-FP	Previous FIX	Percent Reduction in Monthly Prophylaxis Dose (%)
6430014-2015	247.38	217.41	-13.8
7240007-2017	191.57	434.82	55.9

CSL Behring
2.7.3 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.3 Consumption (IU/kg) during surgery
(Subjects with Surgeries)

Site - Subject ID	Sg #	Surgery Name	Surgery Start Date: Time/ End Time	Dose Start Date: Time	Time Between Surgery to Dose (hr)	Time Category	Dose (IU/kg)
0360015-2021	1	Extraction of 2 teeth	[redacted]20[redacted]: / 15:00	#Day0	-1.67	Pre-surgery	40.34
				#Day8	197.67	POD 8-14 days	40.34
0400002-2004	1	teeth extraction of 4 teeth after tooth abscess	[redacted]20[redacted]: / 16:55	#Day0	-3.92	Pre-surgery	49.80
				#Day2	39.42	72 hrs post-surgery	48.98
				#Day5	112.42	168 hrs post-surgery	31.97
				#Day9	208.92	POD 8-14 days	48.98

Chiltern • [redacted]20[redacted]:9:12 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\l_consum_surg_sp.sas • BSutton

Page 1 of 1

CONFIDENTIAL

#新薬承認情報提供時に置き換え

APPENDIX 3

Table 1 WFH Recommended Plasma Factor Level and Duration of Administration for Hemophilia B Patients

Type of Hemorrhage	Desired FIX Activity Level	Duration (days)
Joint	40% to 60%	1 to 2
Muscle (except iliopsoas)	40% to 60%	2 to 3
Iliopsoas		
initial	60% to 80%	1 to 2
maintenance	30% to 60%	3 to 5
Central Nervous System and Head		
initial	60% to 80%	1 to 7
maintenance	30%	8 to 21
Throat and Neck		
initial	60% to 80%	1 to 7
maintenance	30%	8 to 14
Gastrointestinal		
initial	60% to 80%	7 to 14
maintenance	30%	7 to 14
Renal	40%	3 to 5
Deep laceration	40%	5 to 7
Surgery (major)		
preoperative	60% to 80%	
postoperative	40% to 60%	1 to 3
	30% to 50%	4 to 6
	20% to 40%	7 to 14

Abbreviations: FIX, factor IX; WFH, World Federation of Hemophilia.
Source: World Federation of Hemophilia, 2012

.

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

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7　臨床概要 6
2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に寄与した試験 6
2.7.4.1.1.2　本剤の安全性データが得られた試験の文章による説明 11
2.7.4.1.1.2.1　2001 試験：第 I 相用量漸増安全性・PK 試験 11
2.7.4.1.1.3　安全性データ 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1　統合データ解析 14
2.7.4.1.2.2　試験別の本剤に対する曝露状況 15
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景 19
2.7.4.1.3.2　その他のベースライン時特性 22
2.7.4.1.3.2.1　病歴 22
2.7.4.1.3.2.2　併用薬 24
2.7.4.2　有害事象 24
2.7.4.2.1　有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1　有害事象の全体的な要約 24
2.7.4.2.1.1.1　統合データ解析 24
2.7.4.2.1.1.2　試験別の有害事象の全般的な要約 25
2.7.4.2.1.2　よく見られた有害事象 28
2.7.4.2.1.2.1　統合データ解析 28
2.7.4.2.1.2.2　試験別の主な有害事象の全体的要約 33
2.7.4.2.1.3　経時的有害事象発現率 37
2.7.4.2.1.4　外科手術を受けた症例に認められた有害事象 40
2.7.4.2.1.5　副作用 46
2.7.4.2.1.6　死亡 46
2.7.4.2.1.7　その他の重篤な有害事象 46
2.7.4.2.1.7.1　統合データ解析 46
2.7.4.2.1.7.2　試験別のその他の重篤な有害事象 47
2.7.4.2.1.8　その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.8.1　中止に至った有害事象 51
2.7.4.2.1.8.1.1　統合データ解析 51
2.7.4.2.1.8.1.2　試験別の中止に至った有害事象 51

2.7.4.2.1.8.2　注目すべき有害事象.....53
2.7.4.2.1.8.2.1　免疫原性事象（インヒビター産生を含む）.....53
2.7.4.2.1.8.2.2　過敏症反応.....53
2.7.4.2.1.8.2.3　血栓形成事象.....54
2.7.4.2.1.8.3　局所忍容性.....54
2.7.4.2.1.8.3.1　統合データ解析.....54
2.7.4.2.1.8.3.2　試験別の局所忍容性.....55
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明.....56
2.7.4.3　臨床検査値の評価.....56
2.7.4.3.1　血液学的検査.....57
2.7.4.3.2　生化学検査.....58
2.7.4.3.3　尿検査.....59
2.7.4.3.4　血液凝固活性マーカー.....60
2.7.4.3.5　ウイルス安全性.....60
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....60
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....61
2.7.4.5.1　内因性要因.....61
2.7.4.5.1.1　年齢.....62
2.7.4.5.1.2　体格指数.....63
2.7.4.5.1.3　人種.....63
2.7.4.5.2　外因性要因.....64
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....64
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....64
2.7.4.5.5　過量投与.....64
2.7.4.5.6　薬物乱用.....65
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....65
2.7.4.5.8　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.....65
2.7.4.5.9　治療歴のない患者.....65
2.7.4.6　市販後データ.....65
2.7.4.7　結論.....65
2.7.4.8　付録.....67

表目次

表 2.7.4-1　本剤の臨床試験の概要.....9
表 2.7.4-2　各臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団における本剤への曝露.....17
表 2.7.4-3　本剤の臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団の人口統計学的特性.....20

表 2.7.4-4　本剤の各臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団の現病歴.....23
表 2.7.4-5　個々の試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団における TEAE の全体的な要約.....26
表 2.7.4-6　個々の試験（安全性解析集団）又は全安全性解析集団において 5%超で報告された SOT 別及び PT 別の TEAE の発現頻度・発現率.....29
表 2.7.4-7　関連のある TEAE の要約（全安全性解析集団）.....33
表 2.7.4-8　2001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE 発現頻度及び発現率 （安全性解析集団）.....35
表 2.7.4-9　期間別 TEAE 発現頻度及び発現率（日本人及び全集団、安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.4-10　本剤での治療中に手術を受けた症例に認められた有害事象の要約.....40
表 2.7.4-11　全安全性解析集団における器官別大分類別及び基本語別の副作用.....46
表 2.7.4-12　個々の TESAE（治験治療下で認められた重篤な有害事象）発現症例の一覧.....48
表 2.7.4-13　個々の TESAE 症例の記述.....49
表 2.7.4-14　臨床試験で測定された臨床検査値.....56

図目次

図 2.7.4-1　2001 試験：試験デザイン.....11

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）
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration time curve from time 0 extrapolated to a defined point in time	0 時間から投与後 t 時間までの血中濃度時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
ED	Exposure day	投与日数
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
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
max	Maximum	最大値
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
min	Minimum	最小値
pdFIX	Plasma-derived factor IX	ヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
rFIX	Recombinant factor IX	遺伝子組換え血液凝固第 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（本剤）
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TAT	Thrombin-antithrombin	トロンビンアンチトロンビン
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

血友病 B は、血液凝固第 IX 因子（factor IX：FIX）の欠乏に至る希な X 染色体連鎖劣性遺伝性出血性疾患である。血友病の最も一般的な症状は再発性自然出血であり、足関節、肘又は膝などの関節に見られることが多い（Mulder and Llinás, 2004）。1960 年までは、遺伝性凝固障害に対する唯一の治療法は血漿輸血であった。これらの患者の平均寿命は 30 歳未満であり、主要な死亡原因は頭蓋内又はその他の出血であった。ウイルス学的に安全な FIX 補充製剤が開発される前は、多くの血友病患者でヒト免疫不全ウイルス（HIV）や C 型肝炎ウイルス（HCV）への感染が問題となっていた。現在でも、これらのウイルス感染の影響は依然として血友病患者集団において主要な死亡原因となっている。しかし、精製遺伝子組換え FIX（rFIX）補充製剤等の新たな治療選択肢が登場し、血友病 B 患者の平均寿命は大きく延長している。

rFIX 補充製剤の薬効群共通の作用には、インヒビター［FIX に対する高親和性中和 IgG（immunoglobulin G：IgG）抗体］産生、過敏性反応、血栓塞栓性事象の可能性が含まれる。インヒビターの発現は血友病 B 患者の約 1.5%～3%に見られ、その発現リスクは治療の初期段階が最も高い（DiMichele, 2007）。文献によると、過敏性反応はインヒビターの発現と関連しており（Warrier et al., 1997；Tengborn et al., 1998）、血栓塞栓性事象の発現は非精製製剤の使用と関連していることが示されている（Kim et al., 1992；　Shapiro et al., 2005）。

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、CSL ベーリング社が開発中の半減期が長い血液凝固 FIX 補充療法であり、その効能・効果は以下に示すとおりである。

- 第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制

本剤の曝露量及び安全性の解析対象は、薬物動態（PK）評価、出血エピソードのオンデマンド治療、定期補充療法又は出血エピソードの周術期管理の一貫として治験薬が最低 1 回投与されたすべての症例とした。安全性評価は、重篤な有害事象（SAE）を含む有害事象（AE）報告、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的検査の評価に基づいて行った。また、FIX インヒビター、非中和抗体及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞由来タンパク質抗体の存在について評価した。

安全性についての検討から、概して本剤の安全性及び忍容性プロファイルは良好であることが示された。

2.7.4.1.1.1　安全性評価に寄与した試験

本剤の臨床開発プログラムは、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会の Guideline on Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products（EMA/CHMP/BPWP/144552/2009、2011 年 7 月）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（PMDA）のガイダンスも受けて策定した。

この「臨床的安全性の概要」では、血友病 B の患者を対象として行われた以下の 5 つの臨床試験から得られた安全性データを示す。

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（本剤）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（本剤）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（本剤）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、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（本剤）の PK、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（本剤）の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 IIIb 相継続試験（継続中、本申請時に提出した 3003 試験要約 CSR におけるデータカットオフは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であったがその後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施したデータカットオフに基づき、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に（＊）を付し、申請時の記載と区別した。）

本申請における全安全性解析集団は、2001 試験、2004 試験、3001 試験及び 3002 試験に登録された 107 例とした。すべての試験はプロスペクティブ多施設共同非盲検試験であり、その対象患者は FIX インヒビター産生の既往が確認されていない治療経験のある血友病 B 男性症例（FIX 活性 2%以下）とした。対象患者の年齢は、2001 試験、2004 試験及び 3001 試験では 12～65 歳、3002 試験では 12 歳未満とした。なお、患者の FIX の投与日数（暴露日数：ED）は、150 ED 超（3002 試験における 6 歳未満の患者では 50 ED 超）とした。

2001 試験と 2004 試験は、第 I／II 相試験として行われた。これらの試験では、本剤の安全性を評価するだけでなく、本剤の PK プロファイル及び週 1 回の定期補充療法による出血エピソードの予防における本剤の有効性について検討した。3001 試験は、第 II／III 相ピボタル試験として行われた。本剤の更なる安全性及び有効性について検討し、更に外科的 substudy を行い周術期使用における本剤の安全性及び有効性についても検討した。3002 試験では、12 歳未満の小児患者を対象に本剤の安全性、PK 及び有効性について検討し、3001 試験と同様に外科的 substudy を行い、周術期使用における本剤の安全性及び有効性についても検討した。

3003 試験は、3001 試験と 3002 試験から延長して行われている第 IIIb 継続試験である。現在進行中の本試験には、3001 試験と 3002 試験から適格とされる患者を登録するとともに、本剤未投与の患者も登録している。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフとし、3001 試験と 3002 試験か

ら継続している症例 76 例を含む、治療歴のある患者（Previously treated patients: PTP）83 例についての安全性データが得られた（3003 試験安全性報告 一覧表 16.2.1.1 及び表 14.1.1.1 を参照）（＊）。また、3003 試験の 13 例は外科的 substudy にも参加した（＊）。PTP 83 例に加え、データカットオフ時点では、治療歴のない患者（Previously untreated patients: PUP）3 例が本試験に登録しており、この時点で 1 例がすでに本剤の投与を受けていた（＊）。

3001 試験に登録された日本人患者 10 例中 9 例は、続けて 3003 試験に登録された。うち、1 例は周術期使用における本剤の安全性及び有効性について検討した外科的 substudy の対象であった。3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.4.2 及び 16.2.6.4 に示す。

本剤の臨床開発プログラムにおける試験の概要については表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　本剤の臨床試験の概要

試験番号 記載項 進行状況	フェーズ 試験デザイン	試験施設の場所（N）	主要目的	患者集団 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、用量	安全性評価項目
2001 試験 第 5.3.3.2 項 完了	第 I 相、MC、OL、用量漸増	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]）	本剤 IV 投与の安全性の評価（AE 及び臨床検査値の経時的変化）	血友病 B を有する男性患者 25 名； FIX 活性 ≤2% 35（15～58）歳	本剤、IV、25、50 又は 75 IU/kg （PK：25、50、75 IU/kg） 既存の FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	AE、生化学検査、血液学的検査、尿検査、凝固活性検査、FIX インヒビター、本剤に対する抗体、局所忍容性、身体的検査及びバイタルサイン
2004 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 I/II 相、MC、OL	ブルガリア（[redacted]） イスラエル（[redacted]）	本剤 IV 投与の安全性の評価（AE の種類と発現率、臨床検査値の経時的変化、インヒビターの発現及び本剤に対する抗体の発現）	血友病 B を有する男性患者 17 名； FIX 活性 ≤2% 26（13～46）歳	本剤、IV 定期補充療法： 15～35 IU/kg （最大 75 IU/kg） OD： 最小 25 IU/kg PK：25 IU/kg	AE、生化学検査、血液学的検査、尿検査、FIX インヒビター、本剤に対する抗体、局所忍容性、身体的検査及びバイタルサイン
3001 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 II/III 相、MC、OL （pivotal）	オーストリア（[redacted]） ブルガリア（[redacted]） ドイツ（[redacted]） スペイン（[redacted]） フランス（[redacted]） イスラエル（[redacted]） イタリア（[redacted]） 日本（[redacted]） ロシア（[redacted]） 米国（[redacted]）	本剤の有効性（定期補充療法による出血抑制）及び安全性（FIX インヒビターの発現）の評価	血友病 B を有する男性患者 63 例； FIX 活性 ≤2% 33（12～61）歳 外科的 substudy： 4 名； 14～43 歳	本剤、IV 7 日間隔の定期補充療法： 35～50 IU/kg （最大 75 IU/kg） 10 日間隔の定期補充療法： 75 IU/kg 14 日間隔の定期補充療法： 75 IU/kg OD：35～50 IU/kg （最大 75 IU/kg） （PK 25、50 及び 75 IU/kg） PK：既存の FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	AE、生化学検査、血液学的検査、尿検査、FIX インヒビター、本剤に対する抗体、抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体、局所忍容性、身体的検査及びバイタルサイン

表 2.7.4-1　本剤の臨床試験の概要（続き）

試験番号 記載項 進行状況	フェーズ 試験デザイン	試験施設の場所　(N)	主要目的	患者集団 年齢：平均（範囲）	製剤、経路、用量	安全性評価項目
3002 試験 第 5.3.5.2 項 完了	第 III 相、 MC、OL、 （小児）	オーストラリア（[redacted]） オーストリア（[redacted]） カナダ（[redacted]） チェコ（[redacted]） ドイツ（[redacted]） スペイン（[redacted]） フランス（[redacted]）[b] イスラエル（[redacted]） イタリア（[redacted]） ロシア（[redacted]）	本剤単回投与後の PK 及び安全性（FIX インヒビターの発現）の評価	血友病 B を有する男性患者 27 例； FIX 活性≤ 2% 5.9（1～10）歳 外科的 substudy： 2 名； 8～9 歳	本剤、IV 7 日間隔の定期補充療法又は OD： 35～50 IU/kg、 （最大 75 IU/kg） （PK 50 IU/kg） 既存の FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	AE、生化学検査、血液学的検査、FIX インヒビター、本剤に対する抗体、抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体、局所忍容性、身体的検査及びバイタルサイン
3003 試験 第 5.3.5.2 項 完了 （データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） （＊）	第 IIIb 相、 MC、OL、 （継続試験）	オーストラリア（[redacted]） オーストリア（[redacted]） ブルガリア（[redacted]） 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]） 日本（[redacted]） マレーシア（[redacted]） フィリピン（[redacted]） 南アフリカ（[redacted]） スペイン（[redacted]） 米国（[redacted]）	主試験： 重症血友病 B 患者（PUP を含む）を対象とした本剤の安全性（FIX に対するインヒビターの発現）の評価 外科的 substudy： 手術中の血友病 B 患者を対象とした本剤の有効性（出血の抑制及び管理）の評価	血友病 B の治療歴のある男性患者 83 例及び治療歴のない男性患者 3 例； FIX 活性 ≤ 2% 28 (2～63) 歳 [a]	本剤、IV 7 日間隔の定期補充療法 25～50 IU/kg （最大 50 IU/kg） 10 日間隔の定期補充療法 50～75 IU/kg （最大 75 IU/kg） 14 日間隔の定期補充療法 75 IU/kg 21 日間隔の定期補充療法 100 IU/kg OD：最小 35 IU/kg （最大 75 IU/kg） 手術：50～100 IU/kg （PK 50、75 又は 100 IU/kg）	AE、生化学検査、血液学的検査、FIX インヒビター、本剤に対する抗体、抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体、局所忍容性、身体的検査及びバイタルサイン

略語：AE, 有害事象；FIX, 凝固第 IX 因子；IV, 静脈内；MC, 多施設共同；OD, オンデマンド療法；OL, オープンラベル；pdFIX, 血漿由来第 IX 因子；PK, 薬物動態；rFIX, 遺伝子組換え第 IX 因子

[a]データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点では、86 例が 3003 試験に登録されていた［治療歴のある被験者（PTP）83 例及び治療歴のない被験者（PUP）3 例］。データカットオフ時点ですでに本剤の投与を受けていた PUP は 1 例のみであった（＊）。

[b]1 施設については、試験に参加したが症例登録はなかった。

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（＊）

2.7.4.1.1.2　本剤の安全性データが得られた試験の文章による説明

2004、3001、3002 及び 3003 試験については第 2.7.3 項の第 2.7.3.2 項で詳細に説明する。2001 試験については以下に詳述する。

2.7.4.1.1.2.1　2001 試験：第 I 相用量漸増安全性・PK 試験

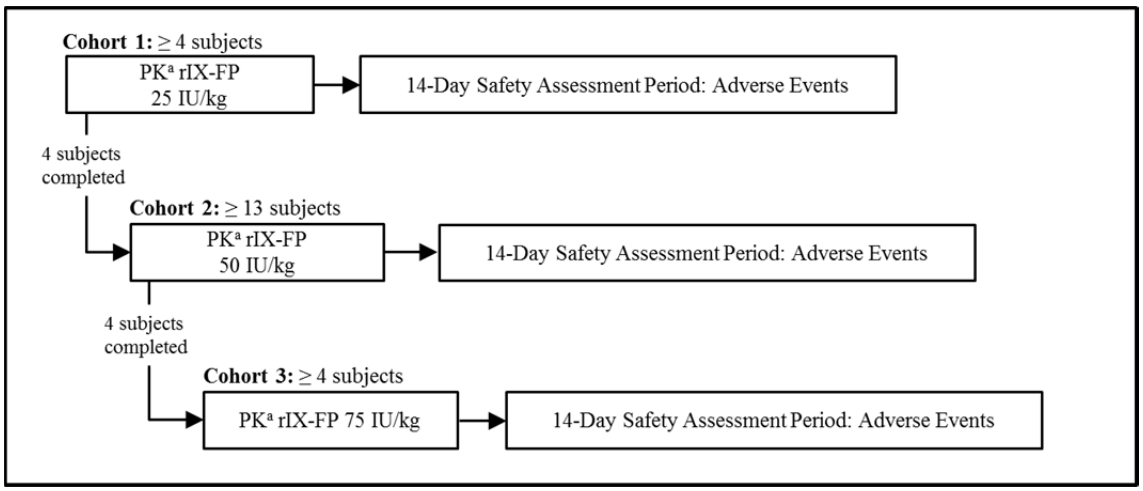
試験デザイン

概要

ヒトを対象とした最初の試験である本剤の用量漸増によるプロスペクティブ、非盲検、第 I 相試験では、治療歴のある血友病 B 患者を対象に本剤の安全性及び PK を検討した（FIX 活性 2%以下）。本試験の主要目的は、AE、インヒビター産生、本剤に対する抗体の発現、局所忍容性、身体的検査、バイタルサイン、尿検査及び臨床検査値の経時的変化を評価し、本剤の安全性について検討するものであった。副次的目的及びその他の目的は、本剤の PK パラメーターの評価、及び本剤と既存の FIX 製剤［ヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子（plasma derived Factor IX：pdFIX）又は rFIX］50 IU/kg 間の PK パラメーターの比較等とした。

本試験はスクリーニング期間 28 日間と PK 評価期間 7～14 日から構成され、安全性は本剤の最後の投与から最長 28 日間を評価期間とした。投与量の異なる 3 群（25、50 及び 75 IU/kg 群）に、25 IU/kg 群から順に、各群 4 例以上登録した（図 2.7.4-1）。50 IU/kg 群と 75 IU/kg 群への本剤の投与はそれぞれ 25 IU/kg 群と 50 IU/kg 群での安全性データをデータ審査委員会が評価した後に行った。なお、本試験に登録された患者は、最大で用量の異なる 2 群への参加が可能であった。

図 2.7.4-1　2001 試験：試験デザイン



[a] 既存の FIX 製剤の PK は本剤の PK 評価期間前又は後のいずれかに実施した。各 PK 評価期間は少なくとも 10 日間空けることとした。

本剤 25、50 又は 75 IU/kg を投与した。全症例に対し、既存の FIX 製剤の最終投与から 4 日間以上休薬した後に本剤を投与した。血漿中 FIX 活性レベル及び FIX 抗原量を本剤の投与前及び投

与から 30 分後、3、6、24、48、72、120、168、240 及び 336 時間後に測定した。本剤 50 IU/kg が投与された患者においては、前治療で投与した既存の FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）50 IU/kg の PK についても評価した。既存の FIX 製剤の PK 評価は、本剤の PK 評価前後のいずれにおいても実施可能とした。既存の FIX 製剤の血漿中 FIX 活性は、既存の FIX 製剤の投与前及び投与から 30 分後、1～3、8～12、20～26、32～48 時間後に測定した。

PK 測定値及び関連評価項目の詳細な記述については第 2.7.2 項、第 2.7.2.2.3.1 項に示す。

結果

患者の内訳及びベースライン時の患者背景

本試験では本剤が投与された 25 例を安全性解析集団とした。なお、これらすべての症例は試験を完了した。

これらの症例のうち、22 例を PK 解析集団とした。本剤 25 IU/kg が投与された 7 例が 7～14 日間の PK 評価期間を完了、本剤 50 IU/kg が投与された 13 例が 10～14 日間の PK 評価期間を完了、本剤 75 IU/kg が投与された 8 例が 14 日間の PK 評価期間を完了した。7 例が用量の異なる 2 群へ参加したため、これらの患者には本剤が 2 回投与された。既存の FIX 製剤 50 IU/kg の PK 評価は 15 例を対象に行い、うち 12 例を PK 解析集団とした（8 例に rFIX が投与され、4 例に pdFIX が投与された）。除外された 3 例の除外理由は、評価時点不足、PK 評価期間中の出血イベント発生、血漿検体の質の低さであった。2001 試験、治験総括報告書（Clinical study report：CSR）、第 11.1 項に示す。

全症例は男性であり、24/25 例（96%）は白人であった。また、24/25 例（96%）は 18 歳以上であり、1 例は 15 歳であった。PK 解析集団の症例は 15～58 歳であった。なお、全症例は血友病 B と診断されており、FIX 補充製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療歴があった。

薬物動態

本剤 50 IU/kg の投与 30 分後に記録したベースラインで補正した平均生体内回収率（incremental recovery：IR）［1.38（IU/dL)/(IU/kg)］は、rFIX 及び pdFIX 50 IU/kg の投与後の IR よりそれぞれ 46%及び 25%高かった（2001 試験 CSR、表 10 参照）。また、本剤 50 IU/kg の平均 $t_{1/2}$ は 100 時間であり、rFIX 50 IU/kg（22.4 時間）及び pdFIX 50 IU/kg（19.6 時間）よりも長いことが示された。本剤 50 IU/kg 投与後の 0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線下面積（mean area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）は 7670 h·IU/dL であり、rFIX 50 IU/kg（1330 h·IU/dL）及び pdFIX 50 IU/kg（1503 h·IU/dL）よりも高いことが示された。さらに、本剤 50 IU/kg 投与後のクリアランスの平均値（CL）は 0.682 mL/h/kg であり、rFIX 50 IU/kg（3.87 mL/h/kg）及び pdFIX 50 IU/kg（3.56 mL/h/kg）よりも低いことが示された。第 2.7.2 項、第 2.7.2.2.3.1 項、表 2-2 及び 2001 試験 CSR 表 14.2.2.1.2 参照。

FIX 抗原量について検討した結果は、2001 試験 CSR に示すとおりである。FIX 活性レベル及び FIX 抗原量を用いて用量比例性について検討した結果、本剤の 0 時間から投与後 t 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 a defined point in time：AUC_{0-t}）、AUC_{0-inf}及びC_{max}は、検討した用量範囲内において用量に比例することが示された（2001 試験 CSR 第 11.4.2.1 項参照）。

採血期間の終了時点（14 日後）のベースラインで未補正の平均 FIX 活性は、全群において投与前値（1.3 IU/dL）よりも高かった。平均 FIX 活性は、本剤 50 IU/kg の投与後 Day 7、Day 10 及び Day 14 でそれぞれ 14.7、8.89 及び 5.86 IU/dL、本剤 25 IU/kg の投与後 Day 7、Day 10 及び Day 14 でそれぞれ 8.63、5.03 及び 2.97 IU/dL、本剤 75 IU/kg の投与後 Day 7、Day 10 及び Day 14 でそれぞれ 18.0、10.8 及び 6.65 IU/dL であった。2001 試験 CSR 表 14.2.1.1.2 参照。

有効性

本試験では有効性については評価しなかった。

安全性：曝露状況

安全性解析集団は、試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した 25 例とした。9 例に本剤 25 IU/kg、14 例に 50 IU/kg、9 例に本剤 75 IU/kg を投与した。なお、本剤は計 32 回投与しており、7 例では本剤を 2 回投与した。25 例中 15 例には、既存の FIX 製剤 50 IU/kg を少なくとも 1 回投与した。

安全性：有害事象及び臨床検査値の評価

試験期間中、いずれの症例にも FIX インヒビター及び本剤に対する抗体発現の報告はなかった。試験期間中、死亡例及びその他の SAE の報告はなく、AE により試験中止に至った症例もなかった。

25 例中 17 例（68.0%）で計 33 件の AE が報告された。うち 3 例（12.0%）に認められた 4 件の AE［便秘（1 例）、頭痛及び熱感（1 例）、注射部位紅斑（1 例）］の発現は、治験責任医師により治験薬と関連性ありと判断された。これらはすべて軽度であった。最も多く報告された AE は関節痛（4 例、5 件）であった。また、AE の多く（15 例、28/29 件）は軽度であったが、1 件の腹痛は中等度であった。本剤の投与後、顕著な局所刺激性や過敏性反応は認められなかった。臨床検査値の評価からは AE としての報告はなく、いずれの臨床検査評価項目においても臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。2001 試験 CSR 第 12.6 項参照。

結論

以上から、本剤は、既存の FIX 補充製剤よりも安全性に優れ、良好な PK が得られることが示された。本試験成績から最長 14 日間又はそれ以上の投与間隔の定期補充療法が実施可能であることが示唆され、開発継続の根拠となり得るデータが得られた。

2.7.4.1.1.3　安全性データ

本項では、安全性データを統合して示すとともに試験別にも示す。2001、2004、3001 及び 3002 試験から得られた安全性データの統合解析の全結果については、第 5.3.5.3 項の統合安全性に関する表に、すべての一覧表とともに詳細に示す。

統合解析では、2001、2004、3001 及び 3002 試験において、出血エピソードに対するオンデマンド治療、定期補充療法、PK 評価又は出血エピソードの周術期管理の一環として本剤を投与した 107 例を全安全性解析集団とした。3003 試験については、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフとした（＊）。この試験の結果は個別に提示する。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 は試験下で発現した AE とし、一貫性を持たせるため、本文書では、3003 試験の実施下で発現した AE は TEAE とすることとした。

本項で示す表中のデータは治療歴のある患者（PTP）に関するものであり、本剤の投与を受けた治療歴のない患者（PUP）1 例については第 2.7.4.5.9 項に記載する（＊）。

第 2.7.4.2 項では、AE データは全安全性解析集団と個別の試験について示す。全安全性解析集団では、AE 報告については各症例において 1 回のみカウントする。個々の試験の提示では、報告された AE は試験内で 1 回カウントしたが、患者が複数の試験に参加した場合には、患者が参加した試験それぞれでの AE 件数としてカウントされることがある。

安全性評価項目には、FIX インヒビターの発現、TEAE 及び副作用（adverse drug reactions：ADR）の種類と発現率、本剤及び抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体の発現、過敏症反応及び局所忍容性を含めた。加えて、全安全性解析集団において、曝露量、試験期間、患者背景及びその他のベースライン特性の要約統計量を算出した。TEAE 及び局所忍容性については、年齢（12 歳未満及び 12 歳以上～65 歳以下）、人種（白人、黒人、アジア人その他）及び BMI（30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上）で層別した部分集団でも評価した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　統合データ解析

全安全性解析集団では、治療歴のある患者 107 例について評価した。試験期間（中央値）469 日（最小値、最大値：25 日、986 日）で、本剤が計 6480 回投与された。投与量（中央値）は 1 回あたり 3000 IU（最小値、最大値：138.9 IU、10570 IU）であった。本剤の総投与量（中央値）は 126810 IU（最小値、最大値：1900 IU、999051 IU）であった。統合安全性に関する表 14.2.1 及び表 14.2.2 に示す。

日本人患者 10 例が全安全性解析集団に含まれており、これらの患者には試験期間（中央値）903 日（最小値、最大値：134 日、1031 日）で本剤が計 963 回投与された。日本人患者に対する本剤の総投与量（中央値）は 282605 IU（最小値、最大値：17200 IU、405687 IU）であった。第 2.7.4 項、付録 3 表 1 及び表 2 に示す。

全安全性解析集団において本剤の投与日数は計 6471 ED であり、16 例で 100 ED 以上、75 例（70%）では 50 ED 以上であった。平均投与日数［±標準偏差（±SD）］は 60.5（±38.6）日であり、平

均試験期間（SD）は 483（±292）日であった。全安全性解析集団及び 2004、3001、3002 及び 3003 試験での本剤に対する曝露の状況を表 2.7.4-2 に要約する。

全安全性解析集団における日本人患者 10 例では、本剤の投与日数は計 964 ED であり、6 例が 100 ED 以上、7 例が 75 ED 以上であった。平均投与日数（±SD）は 96.4（±40.56）日であり、平均試験期間（±SD）は 805（±258）日であった。第 2.7.4 項、付録 3 表 1 及び表 2 に示す。

2.7.4.1.2.2　試験別の本剤に対する曝露状況

2004、3001、3002 及び 3003 試験における曝露状況は、割り当てられた投与レジメン、出血エピソード数及び試験参加期間別において異なるものであった（表 2.7.4-2）。データカットオフ時点で投与日数が 50 ED 以上の症例数は、2004、3001、3002 及び 3003 試験でそれぞれ 9 例、49 例、25 例及び 34 例であった（＊）。3001 試験では、2 例が 100 ED 以上であった。なお、2001 試験は用量漸増試験であり、本剤は 1 回又は 2 回しか投与されていないため、表 2.7.4-2 には個別試験として含めなかった。

2001 試験

計 25 例に、本剤が計 32 回投与された。18 例には 1 回投与され（1 ED）、7 例には 2 回投与された（2 ED）。2001 試験 CSR 第 12.1 項及び表 14.1.6 に示す。

2004 試験

定期補充療法が行われた患者群及びオンデマンド療法が行われた患者群の平均試験期間（±SD；最小値、最大値）は、それぞれ 325.5（±19.3；281 日、340 日）日と 145.3（±27.5；119 日、169 日）日であった（第 2.7.4 項付録 1、表 2）。

17 例の投与日数は計 722 ED であった（第 2.7.4 項付録 1、表 3）。定期補充療法が行われた患者 13 例には、計 593 回投与された。治療期間の終了時点で、9/13 例（69.2%）で本剤の投与日数が 50 ED 以上（最小値、最大値：45 ED、59 ED）であった。 出血エピソードに対するオンデマンド療法が行われた患者 12 例（定期補充療法 8 例、オンデマンド療法 4 例）では、計 85 件の出血エピソードに対する治療が行われ、計 94 回の本剤の投与を要した。治療期間の終了時点で、出血エピソードに対するオンデマンド療法が行われた患者での本剤の投与日数は 12～14 ED であった。2004 試験 CSR 第 10.1 項及び 12.1 並びに表 14.2.1.1 に示す。

3001 試験

試験集団全体（定期補充療法が行われた患者＋オンデマンド療法が行われた患者）の、平均投与日数（±SD）は 64.8（±27.3）日であり、投与日数が 50 ED 以上であった患者は 49 例（77.8%）、投与日数が 75 ED 以上であった患者は 24 例（38.1%）、投与日数が 100 ED 以上であった患者は 2 例（3.2%）であった。試験集団全体の平均治療期間（±SD）は 550.6（±194.0）日［18.1（±6.4）箇月］であった。第 2.7.4 項付録 1、表 1 に示す。

定期補充療法が行われた患者の平均投与日数（±SD）は 72.4（±22.1）日であり、大部分が 50 ED 以上であった[50 ED 以上 37 例(92.5%)、75 ED 以上 16 例(40.0%)、100 ED 以上 2 例(5.0%)]。定期補充療法が行われた患者のうち 3 例（7.5%）では 50 ED 未満であった。

オンデマンド療法が行われた患者の平均投与日数（±SD）は 51.5（±30.6）日であった。約半数では投与日数が 50 ED 以上であった［50 ED 以上 12 例（52.2%）、75 ED 以上 8 例（34.8%）]。オンデマンド療法が行われた患者のうち 11 例（47.8%）では 50 ED 未満であった。3001 試験 CSR 第 12.1 項及び表 14.1.4 に示す。

3001 試験の日本人患者における平均投与日数（±SD）は 67（±26.6）日であった。大多数（8/10 例；80%）では投与日数が 50 ED 以上であり、75 ED 以上は 5 例（50%）であった。なお、投与日数が 100 ED 以上の症例はいなかった。3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.1.4.1 に示す。

3002 試験

平均投与日数（±SD）は 61.9（±12.6）日であった。試験集団全体の平均治療期間（±SD）は 397.4（±77.4）日であった（第 2.7.4 項付録 2、表 1）。投与日数が 50 ED 以上であった患者は 25 例（92.6%）であった［6 歳未満の症例 10/12 例（83.3%）及び 6 歳以上 12 歳未満の症例 15/15 例（100.0%)]。試験集団全体の平均治療期間（±SD）は 397.4（±77.4）日［13.1（±2.5）箇月］であった。3002 試験 CSR 第 12.1 項及び表 14.1.4 に示す。

3003 試験（＊）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、試験期間中の PTP 83 例の平均累積投与日数（±SD）は 47.0（±15.52）ED であった。平均治療期間（±SD）は 390.7（±88.50）日［12.84（±2.9）箇月］であった。データカットオフ時点では、試験期間中に 34 例（41.0%）が 50 ED 以上の投与日数を達成した。全体では、計 77 例（92.8%）で本剤の累積投与日数が 50 ED 以上（本剤のリードイン試験中の投与日数を含む）であり、本剤の投与日数が 100 ED 以上であった症例は 61 例（73.5%）であった。3003 試験安全性報告表 14.1.3 に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、3003 試験の日本人患者では、本剤の累積投与日数はさらに 25～88 ED 増加した。全体では、すべての日本人患者で本剤の累積投与日数が 50 ED 以上となり、7 例では 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。

表 2.7.4-2　各臨床試験（安全性解析集団）及び全安全性解析集団における本剤への曝露

	2004 試験 (N = 17)	3001 試験 (N = 63)	3001 試験 日本人部分集団 (N = 10)	3002 試験 (N = 27)	全安全性解析集団 [a] (N = 107)	3003 試験 [b] (N = 83) (＊)
投与日数（ED） [c]						
平均（SD）	42.5 (17.28)	64.8 (27.27)	67.1 (26.58)	61.9 (12.63)	60.5 (38.64)	47.0 (15.52)
中央値（最小値、最大値）	50.0 (12, 59)	71.0 (4, 103)	73.5 (8, 95)	58.0 (42, 94)	63.0 (1, 158)	44.5 (18, 88)
<50 ED、n（%）		14 (22.2)	2 (20.0)	2 (7.4)	32 (29.9)	46 (55.4)
≥ 50 ED、n（%）	9 (52.9)	49 (77.8)	8 (80.0)	25 (92.6)	75 (70.1)	34 (41.0)
≥ 75 ED、n（%）	0	24 (38.1)	5 (50.0)	0	33 (30.8)	5 (6.0)
≥ 100 ED、n（%）	0	2 (3.2)	0	0	16 (15.0)	0
ED の総数	722	4080	NC	1672	6471	NC
治験期間（日）						
平均値（SD）	283.1 (81.45)	550.6 (193.96)	539.5 (166.03)	397.4 (77.36)	483.4 (291.93)	390.7 (88.5) (73.11)
中央値（最小値、最大値）	326.0 (119, 340)	617.0 (42, 844)	590.0 (134, 722)	382.0 (287, 554)	469.0 (25, 986)	391 (186, 538)
治験期間（月）						
平均値（SD）	NC	18.1 (6.37)	17.7 (5.46)	13.1 (2.54)	15.9 (9.59)	12.84 (2.91)
中央値（最小値、最大値）	NC	20.3 (1.4, 27.7)	19.4 (4.4, 23.7)	12.6 (9, 18)	15.4 (0.8, 32.4)	12.85 (6.1, 17.7)
全症例・年 [d]	NC	NC	NC	NC	141.6	NC
投与回数						
平均値（SD）	NC	NC	67.1 (26.58)	61.0 (12.58)	60.6 (38.67)	NC
中央値（最小値、最大値）	NC	NC	73.5 (8, 95)	57.0 (41, 93)	63.0 (1, 158)	NC
総投与 IU						
平均値（SD）	NC	247884 (136653.5)	180416 (88842)	79971 (42796.5)	190257 (185557.3)	152277 (72983.8)
中央値（最小値、最大値）	NC	253688 (9758.9, 662353.0)	187964 (17200.0, 280696.0)	66942 (22332.0, 198491.8)	126810 (1900.0, 999051.4)	165702 (31494.0, 385091.0)
総 IU／投与						
平均（SD）	NC	NC	NC	1290.6 (580.0)	3146.0 (1653.7)	NC
中央値（最小値、最大値）	NC	NC	NC	1064.0 (250.0, 3190.0)	3000.0 (138.9, 10570.0)	NC

略語：NC, 未算出

[a] 全安全性解析集団には、2001、2004、3001 及び 3002 試験の症例が含まれる。

注：2001 試験は用量漸増試験であり、本剤は 1 回（n = 18）又は 2 回（n = 7）しか投与されなかったため、当該試験の曝露データは個別に提示しない。

[b] カットオフ日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の曝露（＊）

[c] 本剤を投与した日を 1 投与日とし、当日の投与回数又は合計の投与回数は考慮しない。

[d] 症例・年=（治験の最後の来院日-最初の投与日）／365.25

引用 : 2004 試験 CSR 第 12.1 項 ; 第 2.7.4 項付録 1、表 2 及び表 3 ; 3001 試験 CSR 第 12.1 項及び表 14.1.4 ; 第 2.7.4 項付録 1、表 1 ; 3001 試験補遺 2 表 14.1.4.1 ; 3002 試験、CSR 第 12.1 項及び表 14.1.4、3003 試験安全性報告表 14.1.3（＊）; 統合安全性に関する表 14.2.1 及び表 14.2.2

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景

全安全性解析集団 107 例の平均年齢は 25.7 歳（最小値、最大値：1 歳、61 歳）であり、12 歳未満は 27 例（25.2%）であった。すべて男性の症例であり、大多数（87.9%）は白人で、非ヒスパニック／非ラテン系（97.2%）であった。3003 試験の症例における人口統計学的特性は、全安全性解析集団と類似していた（表 2.7.4-3 参照）。

概して、日本人患者における人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景は、成人の全安全性解析集団の患者背景と類似していた。3001 試験に登録された日本人で成人男性患者 10 例の平均年齢は 43 歳（最小値、最大値：22 歳、61 歳）であった。これらの患者のうち 9 例は継続して 3003 試験に登録された。これら日本人患者のうち、18 歳以下の症例はいなかった。3001 試験 CSR 補遺 2 第 11.2.1 項及び 3003 試験 CSR 一覧表 16.2.4.2 に示す。

全安全性解析集団、2001、2004、3001、3002 及び 3003 試験の安全性解析集団の人口統計学的特性及びベースライン時の患者背景を表 2.7.4-3 に要約する。統合安全性に関する表 14.1.2.1;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 第 11.2 項及び表 14.1.3.1 ; 3003 試験要約 CSR 表 14.1.2 に示す。