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

	2001 試験 (N = 25)	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) (＊)
年齢（歳）							
平均値（SD）	35.0 (11.69)	26.1 (10.7)	33.0 (13.91)	43.0 (13.6)	5.9 (2.93)	25.7 (16.39)	27.7 (17.79)
中央値（最小値、最大値）	31.0 (15, 58)	25.0 (13, 46)	30.0 (12, 61)	43.5 (22, 61)	6.0 (1, 10)	25.0 (1, 61)	27.0 (2, 63)
年齢群、n（%）							
<6 歳	0	0	0	0	12 (44.4)	12 (11.2)	7 (8.8)[c]
≥ 6～<12 歳	0	0	0	0	15 (55.6)	15 (14.0)	17 (21.3)[c]
<12 歳	0	0	0	0	27 (100)	27 (25.2)	24 (30.0)[c]
≥ 12～≤ 65 歳	25 (100)	17 (100)	63 (100)	10 (100)	0	80 (74.8)	56 (70.0)[c]
≥ 12～<18 歳	1 (4.0)	3 (17.6)	7 (11.1)	0	0	9 (8.4)	NC
≥ 18～≤ 65 歳	24 (96.0)	14 (82.4)	56 (88.9)	10 (100)	0	71 (66.4)	NC
人種、n（%）							
白人	24 (96.0)	17 (100)	52 (82.5)	0	26 (96.3)	94 (87.9)	68 (81.9)
アジア人	0	0	10 (15.9)	10 (100)	0	10 (9.3)	12 (14.5)
黒人	0	0	1 (1.6)	0	1 (3.7)	2 (1.9)	3 (3.6)
その他	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (0.9)	0
民族、n（%）							
ヒスパニック系／ラテン系	0	0	1 (1.6)	0	2 (7.4)	3 (2.8)	3 (3.6)
非ヒスパニック系／ラテン系	25 (100)	17 (100)	62 (98.4)	10 (100)	25 (92.6)	104 (97.2)	80 (96.4)

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（続き）

	2001 試験 (N = 25)	2004 試験 (N = 17)	3001 試験 (N = 63)	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) (＊)
国又は地理的地域、n (%)	オーストリア [redacted] フランス [redacted] ドイツ [redacted] イスラエル [redacted] イタリア [redacted] スペイン [redacted]	ブルガリア [redacted] イスラエル [redacted]	アジア [redacted] 欧州 [redacted] 中東 [redacted] 北米 [redacted]		オーストラリア [redacted] オーストリア [redacted] 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]	集計なし	アフリカ [redacted] アジア [redacted] 欧州 [redacted] 中東 [redacted] 北米 [redacted] オセアニア [redacted]

[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。
[b] 3003 試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点までにデータが得られている PTP 83 例についての患者背景を示す（＊）。
[c] 3003 試験の安全性報告では「地域別の年齢層」のデータが更新されておらず、そのため、本情報には当初申請資料と共に提出した 3003 試験要約 CSR が反映されている。
注：地理的地域：アフリカ（南アフリカ）、アジア（日本、マレーシア、フィリピン）、欧州（オーストリア、ブルガリア、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン）、中東（イスラエル）、北米（カナダ、米国）、オセアニア（オーストラリア）
引用：2001 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.2.1；2004 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.2.1；3001 試験 CSR 第 11.2 項及び表 14.1.3.1；3002 試験 CSR 表 14.1.3.1 及び一覧表 16.2.4.2；3003 試験安全性報告表 14.1.2.1（＊）及び一覧表 16.2.4.2；統合安全性に関する表 14.1.2.1 及び 14.3.7.1

2.7.4.1.3.2　その他のベースライン時特性

試験に登録された全症例は、rFIX 又は pdFIX による治療歴を有しており、FIX 活性が 2%以下で、かつ FIX インヒビター産生の既往が認められなかった。

2.7.4.1.3.2.1　病歴

全症例の病歴は一般的な血友病 B 患者集団に見られる典型的なものであった。小児の症例では現病歴は異なり、罹患期間が比較的短いことや FIX 治療期間が短いことによる影響があったと考えられた（表 2.7.4-4）。

腎又は肝機能障害を有する患者は特には試験対象から除外しなかった［ただし、スクリーニング時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍を超える、若しくは血清中クレアチニン濃度が ULN の 2 倍を超える患者は除外した］。7 例が肝胆道系障害［胆石症（n = 3）；胆嚢ポリープ（n = 3）；アルコール性肝疾患（n = 1；日本人）；肝線維症（n = 1）；肝障害（n = 1）］、2 例が腎及び／又は尿路障害［血尿（n = 1）及び尿失禁（n = 1）］を有した。統合安全性に関する表 14.1.3 に示す。

全安全性解析集団において、病歴として最も多く見られたものは器官別大分類（system organ class：SOC）の「筋骨格系および結合組織障害」［46 例（43.0%）］に属するものであり、次いで血友病性関節症［25 例（23.4%）］及び関節障害［7 例（6.5%）］であった。全安全性解析集団において、HIV、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）及び HCV 感染の検査陽性が認められた症例は、それぞれ 12 例（11.2%）、2 例（1.9%）及び 23 例（21.5%）であった。一方で、3002 試験では SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に属する現病歴を有する症例は 3 例であった（関節障害 2 例及び成長痛 1 例）。3002 試験では、HIV、HBV 又は HCV 感染の検査陽性であった症例はいなかった。統合安全性に関する表 14.1.3 及び表 14.1.4 並びに 3002 試験 CSR 表 14.1.3.2 に示す。

全安全性解析集団では、試験参加前 12 箇月間での総出血エピソード回数は 0～50 回［平均値（±SD）：10.4（±12.98）］であった（表 2.7.4-4）。2001、2004 及び 3001 試験の症例における過去の FIX 曝露（総投与日数を指標とした）は類似していた。一方で、3002 試験の小児症例では、過去の FIX 曝露は約 50%低かったが、これは低年齢であることを考慮すると当然である。

概して、3001 試験の日本人患者の病歴は全安全性解析集団と類似していた。現病歴として最も多く見られたものは SOC の「筋骨格系および結合組織障害」（9 例；90%］に属するものであり、次いで血友病性関節症（8 例；80%）であった。HIV 及び HCV の検査陽性が認められた症例は、それぞれ 3 例（30.0%）及び 6 例（60.0%）であった。3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.1.3.2.1 に示す。

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

	2001 試験 (N = 25)	**2004 試験** (N = 17)	**3001 試験** (N = 63)	**3002 試験** (N = 27)	**全安全性解析集団 [a]** (N = 107)	**3003 試験** (N = 83) （＊）
ウイルス検査陽性、n（%）						
HIV	3 (12.0)	0	12 (19.0)	0	12 (11.2)	7 (8.4)
HBV	7 (28.0)	1 (5.9)	2 (3.2)	0	2 (1.9)	3 (3.6)
HCV	16 (64.0)	5 (29.4)	23 (36.5)	0	23 (21.5)	30 (36.1)
筋骨格系および結合組織障害、n（%）[b]	10 (40.0)	8 (47.1)	36 (57.1)	3 (11.1)	46 (43.0)	35 (42.2)
血友病性関節症	3 (12.0)	5 (29.4)	24 (38.1)	0	25 (23.4)	24 (28.9)
関節障害	5 (20.0)	0	0	0	7 (6.5)	2 (2.4)
関節摩擦音	0	0	3 (4.8)	0	3 (2.8)	0
関節可動域低下	0	0	3 (4.8)	0	3 (2.8)	0
滑膜炎	1 (4.0)	3 (17.6)	2 (3.2)	0	3 (2.8)	4 (4.8)
背部痛	1 (4.0)	0	2 (3.2)	0	3 (2.8)	1 (1.3)
骨減少症	0	0	3 (4.8)	0	3 (2.8)	1 (1.3)
過去の FIX の総投与日数						
平均値（SD）	780.3 (519.43)	815.0 (323.46)	773.2 (697.8)	392.2 (332.42)	665.7 (596.44)	NC
中央値（最小値、最大値）	540.0 (150, 2084)	730.0 (415, 1450)	621.0 (151, 4000)	300.0 (53, 1200)	520.0 (53, 4000)	NC
過去 12 箇月の出血エピソード						
平均値（SD）	9.5 (13.92)	17.1 (16.63)	10.8 (11.4)	7.0 (11.89)	10.4 (12.98)	NC
中央値 （最小値、最大値）	3.0 (0, 50)	12.0 (0, 50)	5.5 (0, 50)	3.0 (0, 42)	3.0 (0, 50)	NC

[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。

[b] PT で示した AE は、全安全性解析集団の症例の 3%（四捨五入）以上で報告されたものである。

引用：2001 試験 CSR 第 11.2 項、表 14.1.3.1、及び表 14.1.3.3.1；2004 試験 CSR 第 11.2 項、表 14.1.4 及び表 14.1.5.1；3001 試験 CSR 第 11.2 項、表 14.1.3.2、表 14.1.3.3 及び表 14.1.3.4；3002 試験 CSR 表 14.1.3.2 及び表 14.1.3.4；3003 試験安全性報告表 14.1.2.2（＊）；統合安全性に関する表 14.1.3、14.1.4 及び 14.1.5

2.7.4.1.3.2.2　併用薬

併用薬は、試験期間中に使用した本剤以外のすべての薬剤（試験前に開始したものを含む）のうち、本剤の初回投与時に継続しているものを記録した。試験集団（すなわち、血友病 B 患者）の特徴を考慮すると、4 試験で使用された併用薬に関して注目すべきものは特になかった。詳細については、第 5 項の各 CSR に示す。

全安全性解析集団では、92.5%で併用薬が投与されていた。(併用率が 10%超であった併用薬(一般名)は、アセトアミノフェン［パラセタモール；47 例(43.9%)］、イブプロフェン［19 例(17.8%)］及びトラネキサム酸［13 例（12.1%)］であった。統合安全性に関する表 14.1.7 に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

この項では、2001、2004、3001、3002 及び 3003 試験で報告された AE に加えて、全安全性解析集団で報告された AE について要約する。なお、AE は SOC 別及び基本語（preferred term : PT）別に記載する。試験ごとに 1 回、SOC ごとに 1 回、ただし（該当する場合は）1 試験内の各 SOC 内では複数回カウントした。死亡例、SAE 及び試験中止に至る AE についても要約する。特に注目すべき有害事象［免疫原性の事象（FIX インヒビター、本剤及び抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体)、過敏症反応及び血栓形成事象］や局所忍容性関連の AE についても要約する。

すべての AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の SOC 及び PT を用いてコード化し、2001 試験では MedDRA バージョン 13.1、2004 試験では MedDRA バージョン 15.0、3001、3002 及び 3003 試験では MedDRA バージョン 14.1 を用いた。統合解析では、2001 及び 2004 試験で報告された AE をバージョン 14.1 に再コード化した。

2.7.4.2.1.1　有害事象の全体的な要約

2.7.4.2.1.1.1　統合データ解析

全安全性解析集団 107 例中、94 例（87.9%）で少なくとも 1 件の TEAE が認められた（AE 計 579 件)。これらの AE のうち、483 件が軽度、88 件が中等度、8 件が重度であった。8 例（7.5%）で認められた AE は、治験責任医師により治験薬と関連する可能性ありと判断された。これらの症例のうち 7 例で認められた AE［頭痛（n＝2)、浮動性めまい、発疹、湿疹、熱感、注射部位紅斑、便秘及び過敏症］は、本剤投与後 72 時間以内に認められた。統合安全性に関する表 14.3.2.1、14.3.2.2、14.3.2.3 及び 14.3.2.5 に示す。SAE は 6 例（5.6%）で認められたが、治験責任医師によりいずれも治験薬とは関連なしと判断された（2.7.4.2.1.7)。2 例（1.9%）が AE により試験中止に至った（2.7.4.2.1.8.1)。死亡例は認められなかった。統合安全性に関する表 14.3.1 及び 14.3.2.7 に示す。概して、12 歳未満の症例 (3002 試験) の安全性プロファイルと成人／青年の症例 (2001、2004 及び 3001 試験）の安全性プロファイルに顕著な差異は見られなかった。関節痛や発熱等の特定の AE の頻度に差があった場合でも、その差はその年齢群の一般的な集団においてで予想されるものであった。

2.7.4.2.1.1.2　試験別の有害事象の全般的な要約

5 つの臨床試験及び全安全性解析集団で報告された AE の概要を表 2.7.4-5 に示す。

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

	2001 試験 (N = 25)		**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) (＊)**	
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
TEAE	13 (52.0)	22	14 (82.4)	46	54 (85.7)	347	10 (100)	55	26 (96.3)	152	94 (87.9)	579	54 (65.1)	178
関連のある TEAE	3 (12.0)	4	0	0	5 (7.9)	11	1 (10.0)	3	0	0	8 (7.5)	15	1 (1.2)[c]	1[c]
TESAE	0	0	0	0	2 (3.2)	2	0	0	4 (14.8)	6	6 (5.6)	8	5 (6.0)	6
関連のある TESAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った TEAE	0	0	0	0	2 (3.2)	2	1 (10.0)	1	0	0	2 (1.9)	2	0[c]	0[c]
死亡に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与後 72 時間以内の TEAE	7 (28.0)	11	12 (70.6)	27	44 (69.8)	111	8 (80.0)	21	22 (81.5)	59	75 (70.1)	213	15 (18.8)[d]	22[d]

[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。

[b] 治験参加前から継続していた有害事象は含まれない。

[c] 3003 試験の 1 例では、3003 試験に参加する前に 3001 試験から AE が継続して認められた。3003 試験において、本 AE は治験責任医師により治験薬に関する可能があると判断され、最終的には試験中止に至った。本 AE は 3003 試験において TEAE とみなされなかったため、中止に至った AE としてカウントしなかった。

[d] 3003 試験の安全性報告では「投与後 72 時間以内の TEAE」に関するデータは更新されておらず、そのため本表には当初申請資料と共に提出した 3003 試験要約 CSR の情報が反映されている（＊）。

引用：2001 試験 CSR 第 12.2 項、表 14.3.1.2、及び表 14.3.2.5；2004 試験 CSR 第 12.2 項、表 14.3.1.2、及び表 14.3.2.5；3001 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.4.1.2、表 14.4.1.5 及び表 14.4.1.10；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.2.1 及び 14.4.1.5.1；3002 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.2、14.3.1.5、14.3.1.6 及び 14.3.1.7；3003 試験安全性報告表 14.4.1.1（＊）及び 14.2.4；統合安全性に関する表 14.3.1

2001 試験

本剤投与期間中、13 例（52%）で 22 件の TEAE が認められた。3 例で認められた 4 件の AE（熱感、注射部位紅斑、頭痛、便秘）は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。死亡例はなく、また SAE、AE により試験中止に至った症例もなかった。本剤 75 IU/kg が投与された 1 例で認められた中等度の腹痛 1 件を除き、すべての AE は軽度であった（表 2.7.4-5）。2001 試験 CSR 第 12.2 項、表 14 及び表 14.3.1.2 に示す。

2004 試験

本剤投与期間中、14 例（82.4%）で 46 件の TEAE が認められたが、これらの TEAE はいずれも治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。死亡例、SAE はなく、AE による投与中止例もなかった。報告された 46 件の AE のうち、43 件は軽度で、3 件は中等度であった（表 2.7.4-5）。2004 試験 CSR 第 12.2 項及び表 14.3.1.2 に示す。

3001 試験

本剤投与期間中、54 例（85.7%）で 347 件の TEAE が認められた。うち、AE による試験中止は 2 例（3.2%）であった。5 例（7.9%）で認められた 11 件の AE［発疹（5 件）、湿疹、頭痛（2 件）、浮動性めまい、注射部位血腫及び過敏症］は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された（3001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.1）。これらの AE のほぼすべてが軽度又は中等度であり、重度のものは 4 例（6.3%）で認められた 5 件の AE であった。死亡例はなかった。また、SAE は 2 例（3.2%）で 2 件認められた（表 2.7.4-5）。3001 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.4.1.2、表 14.4.1.4、表 14.4.1.8 及び表 14.4.1.11 に示す。

日本人患者 10 例で、55 件の TEAE が認められた。うち 1 例に認められた TEAE 3 件［頭痛（2 件）、湿疹（1 件）］は試験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。本症例は、AE として認められた頭痛により試験中止に至った（3001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.1）。日本人患者に認められた AE はすべて軽度又は中等度であった。死亡例はなく、SAE の発現は認められなかった。この AE の詳細は、3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.2.1 に示す。

3002 試験

26 例（96.3%）で 152 件の TEAE が認められた。AE による試験中止は認められず、治験責任医師により治験薬と関連する可能性あると判断された AE の発現も認められなかった。認められた AE のほぼすべてが軽度又は中等度であり、重度のものは 2 例（7.4%）で認められた 3 件の AE であった。死亡例はなかった。4 例（14.8%）6 件の SAE が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された（表 2.7.4-5）。3002 試験 CSR 第 12.3 項、及び表 14.3.1.2、14.3.1.4.1、14.3.1.4.2、14.3.1.6 及び 14.3.1.8 に示す。

3003 試験（＊）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに 54 例（65.1%）で 178 件の TEAE が認められた。これらの TEAE はほとんどが軽度又は中等度であり、1 件が治験責任医師により治験薬と関連すると判断された。死亡例はなかった。5 例（6.0%）で 6 件の SAE が認められた（表 2.7.4-5）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに、日本人患者 9 例で 40 件の TEAE が認められ、それらのすべてが軽度又は中等度であった（3003 試験安全性報告一覧表 16.2.7.1）。1 件の AE［γ－グルタミルトランスフェラーゼ（gamma glutamyltransferase：GGT）増加］は治験責任医師により治験薬に関連する可能性があると判断された（3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.1）。（本症例についての詳細については、2.7.4.2.1.8.1.2 参照）。日本人患者 1 例に 1 件の SAE（結腸ポリープ）が認められた。

3003 試験要約 CSR 表 14.2.1、14.2.3、14.2.5、14.2.6、14.2.8 及び 14.2.9 を参照。

3003 試験安全性報告第 3.2 項表 14.4.1.1、14.4.1.9、及び一覧表 16.2.7.1 も参照。

2.7.4.2.1.2　よく見られた有害事象

2.7.4.2.1.2.1　統合データ解析

全安全性解析集団で最も多く認められた AE は、SOC の「感染症および寄生虫症」（57%、149 件）、「筋骨格系および結合組織障害」（40.2%、104 件）及び「傷害、中毒および処置合併症」（39.3%、92 件）に属するものであった。PT 別に最も多く認められた AE は、鼻咽頭炎（20.6%、46 件）、頭痛（20.6%、44 件）及び関節痛（17.8%、40 件）であった（統合安全性に関する表 14.3.2.1 を参照）。全安全性解析集団の 5%超に認められた SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-6 に示す（統合安全性に関する表 14.3.2.9 も参照）。

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

器官別大分類 基本語	2004 試験 (N = 17) n（%）	E	3001 試験 (N = 63) n（%）	E	3001 試験 日本人部分集団 (N = 10) n（%）	E	3002 試験 (N = 27) n（%）	E	全安全性 解析集団 [a] (N = 107) n（%）	E	3003 試験 [b] (N = 83) （＊） n（%）	E
全ての TEAE	14 (82.4)	46	54 (85.7)	347	10 (100)	55	26 (96.3)	152	94 (87.9)	579	54 (65.1)	178
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	6	40 (63.5)	97	8 (80.0)	16	18 (66.7)	42	46 (43.0)	97	24 (28.9)	35
鼻咽頭炎	--	--	16 (25.4)	38	4 (40.0)	10	4 (14.8)	6	22 (20.6)	46	9 (10.8)	12
インフルエンザ	--	--	7 (11.1)	10	1 (10.0)	1	--	--	8 (7.5)	13	--	--
上気道感染	2 (11.8)	4	5 (7.9)	7	--	--	2 (7.4)	2	8 (7.5)	13	--	--
胃腸炎	--	--	--	--	--	--	3 (11.1)	3	6 (5.6)	7	--	--
気管支炎	--	--	5 (7.9)	5	1 (10.0)	1	3 (11.1)	4	8 (7.5)	9	--	--
咽頭炎	1 (5.9)	1	5 (7.9)	5	1 (10.0)	1	2 (7.4)	3	8 (7.5)	9	--	--
扁桃炎	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
耳感染	--	--	--	--	--	--	3 (11.1)	4	--	--	--	--
ウイルス感染	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	3	--	--	--	--
伝染性軟属腫	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	2	--	--	--	--
蜂巣炎	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
ヘリコバクター性胃炎	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
C 型肝炎	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
筋骨格系および結合組織障害	7 (41.2)	17	28 (44.4)	68	5 (50.0)	7	8 (29.6)	10	29 (27.1)	57	19 (22.9)	25
関節痛	5 (29.4)	11	9 (14.3)	19	--	--	4 (14.8)	5	19 (17.8)	40	12 (14.5)	13
背部痛	--	--	6 (9.5)	8	3 (30.0)	4	--	--	8 (7.5)	10	--	--
滑膜炎	1 (5.9)	2	4 (6.3)	7	--	--	--	--	--	--	--	--
四肢痛	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	2	6 (5.6)	7	--	--
骨痛	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
軟骨疾患	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
関節可動域低下	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
筋痙縮	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
血友病性関節症	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
腱鞘炎	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
神経系障害	4 (23.5)	4	22 (34.9)	48	2 (20.0)	3	3 (11.1)	5	22 (20.6)	44	7 (8.4)	13
頭痛	3 (17.6)	3	15 (23.8)	34	1 (10.0)	2	2 (7.4)	4	22 (20.6)	44	6 (7.2)	8
片頭痛	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--

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（続き）

器官別大分類 基本語	2004 試験 (N = 17) n (%)	E	3001 試験 (N = 63) n (%)	E	3001 試験 日本人部分集団 (N = 10) n (%)	E	3002 試験 (N = 27) n (%)	E	全安全性 解析集団 [a] (N = 107) n (%)	E	3003 試験 [b] (N = 83) (＊) n (%)	E
浮動性めまい	1 (5.9)	1	4 (6.3)	5	--	--	--	--	--	--	--	--
傷害、中毒および処置合併症	7 (41.2)	9	22 (34.9)	40	4 (40.0)	7	10 (37.0)	35	22 (20.6)	34	17 (20.5)	32
手骨折	2 (11.8)	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
裂傷	2 (11.8)	2	--	--	--	--	--	--	6 (5.6)	6	--	--
四肢損傷	1 (5.9)	1	6 (9.5)	6	--	--	--	--	10 (9.3)	10	--	--
挫傷	1 (5.9)	1	4 (6.3)	8	2 (20.0)	4	5 (18.5)	9	10 (9.3)	18	--	--
頭部損傷	1 (5.9)	1	--	--	--	--	3 (11.1)	3	--	--	5 (6.0)	5
損傷	1 (5.9)	1	--	--	2 (20.0)	3	2 (7.4)	4	--	--	--	--
橈骨骨折	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	5	10 (15.9)	14	1 (10.0)	2	9 (33.3)	15	10 (9.3)	15	10 (12.0)	14
注射部位腫脹	1 (5.9)	3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
注射部位紅斑	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
注射部位血腫	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
注射部位びらん	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
発熱	--	--	--	--	1 (10.0)	1	9 (33.3)	14	10 (9.3)	15	8 (9.6)	11
胃腸障害	1 (5.9)	1	21 (33.3)	29	4 (40.0)	7	10 (37.0)	15	14 (13.1)	15	16 (19.3)	23
下痢	--	--	5 (7.9)	6	2 (20.0)	2	2 (7.4)	2	7 (6.5)	8	--	--
消化不良	1 (5.9)	1	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
歯不快感	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	2	--	--	--	--
歯痛	--	--	5 (7.9)	5	--	--	2 (7.4)	2	7 (6.5)	7	--	--
嘔吐	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	2	--	--	--	--
歯肉炎	--	--	--	--	2 (20.0)	2	--	--	--	--	--	--
齲歯	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
胃食道逆流性疾患	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--

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（続き）

器官別大分類 基本語	2004 試験 (N = 17) n (%)	E	3001 試験 (N = 63) n (%)	E	3001 試験 日本人部分集団 (N = 10) n (%)	E	3002 試験 (N = 27) n (%)	E	全安全性 解析集団 [a] (N = 107) n (%)	E	3003 試験 [b] (N = 83) (*) n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	--	--	9 (14.3)	10	1 (10.0)	1	7 (25.9)	10	7 (6.5)	7	8 (9.6)	11
咳嗽	--	--	--	--	--	--	4 (14.8)	4	7 (6.5)	7	--	--
口腔咽頭痛	--	--	--	--	--	--	2 (7.4)	2	--	--	--	--
喘息	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
眼障害	2 (11.8)	2	--	--	1 (10.0)	1	2 (7.4)	2	--	--	--	--
結膜炎	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
眼痛	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
緑内障	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
臨床検査	1 (5.9)	1	4 (6.3)	4	2 (20.0)	2	--	--	--	--	--	--
体重減少	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
ヘモグロビン減少	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	1	10 (15.9)	17	3 (30.0)	3	3 (11.1)	7	--	--	5 (6.0)	5
毛孔性皮疹	1 (5.9)	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
湿疹	--	--	--	--	2 (20.0)	2	--	--	--	--	--	--
皮脂欠乏性湿疹	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
血液およびリンパ系障害	--	--	--	--	1 (10.0)	1	4 (14.8)	4	6 (5.6)	6	--	--
貧血	--	--	--	--	1 (10.0)	1	2 (7.4)	2	6 (5.6)	6	--	--
精神障害	--	--	4 (6.3)	4	2 (20.0)	2	--	--	--	--	--	--
うつ病	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
心身症	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
肝胆道系障害	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
アルコール性肝疾患	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
腎および尿路障害	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
尿閉	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--

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（続き）

器官別大分類 基本語	2004 試験 (N = 17) n（%）	E	3001 試験 (N = 63) n（%）	E	3001 試験 日本人部分集団 (N = 10) n（%）	E	3002 試験 (N = 27) n（%）	E	全安全性 解析集団 [a] (N = 107) n（%）	E	3003 試験 [b] (N = 83) （＊） n（%）	E
血管障害	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--
高血圧	--	--	--	--	1 (10.0)	1	--	--	--	--	--	--

[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。
[b] リードイン試験から継続して認められた TEAE は有害事象に含めない。
注：データは、いずれかの試験又は全安全性解析集団の 5%超で報告された TEAE を示す。『--』は、当該 TEAE が個別の試験又は全安全性解析集団の 5%以下で認められたことを意味する。2001 試験で認められた有害事象は別途提示するが（表 2.7.4-8）、全安全性解析集団には含まれている。
引用：2004 試験 CSR 表 14.3.2.1；3001 試験 CSR 表 14.4.1.3；3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.3.1；3002 試験 CSR 表 14.3.1.3；3003 試験安全性報告表 14.4.1.2（＊）；統合安全性に関する表 14.3.2.1 及び 14.3.2.9

表 2.7.4-7　関連のある TEAE の要約（全安全性解析集団）

器官別大分類 基本語	合計 (N = 107) n（%）	 E
関連のある TEAE	8 (7.5)	15
神経系障害	3 (2.8)	4
頭痛	2 (1.9)	3
浮動性めまい	1 (0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.8)	3
熱感	1 (0.9)	1
注射部位紅斑	1 (0.9)	1
注射部位血腫	1 (0.9)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9)	6
発疹	1 (0.9)	5
湿疹	1 (0.9)	1
胃腸障害	1 (0.9)	1
便秘	1 (0.9)	1
免疫系障害	1 (0.9)	1
過敏症	1 (0.9)	1

注：統合解析には、2001 試験、2004 試験、3001 試験及び 3002 試験が含まれる。
注：AE として報告された中で、本剤の初回投与前に認められており、その後重症度が悪化した場合、又は初回投与前に存在しなかったがその後現れた場合に TEAE とした。治験薬に関連ありとされた AE は、治験責任医師の判断に基づいて関連あり、恐らく関連あり、又は関連があるかもしれないと判断されたものである。表には、症例数と割合［n（%）］及び事象発現数（E）を示す。割合（%）は、当該解析対象集団の被験者数から算出したものである。
引用：統合安全性に関する表 14.3.2.2

全安全性解析集団における TEAE の追加解析の結果については、以下のように、第 5.3.5.3 項の統合安全性に関する表に示すとおりである。

- すべての TEAE を表 14.3.2.1 に示す。
- SOC 別及び PT 別のすべての TEAE をそれぞれ表 14.3.2.11 及び表 14.3.2.12 に発現頻度順に示す。

2.7.4.2.1.2.2　試験別の主な有害事象の全体的要約

2004、3001、3002 及び 3003 試験において、5%超に認められた SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-6 に示す。2001 試験は、用量漸増試験であったため、TEAE に関するデータは本剤の用量別に要約しており全安全性解析集団として要約されていないことから、別途表 2.7.4-8 に示す。

2001 試験

本剤投与期間中、13 例（52%）で 22 件の TEAE が認められた。本剤 25 IU/kg が投与された 3 例（33.3%）で 4 件、本剤 50 IU/kg が投与された 6 例（42.9%）で 9 件、本剤 75 IU/kg が投与され

た 5 例（55.6%）で 9 件の AE がそれぞれ認められた。これらの AE のほとんどは軽度であり（腹痛 1 件は中等度であった）、すべての AE は後遺症なく回復した。2001 試験 CSR 第 12.2 項及び表 14.3.1.2 に示す。

SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-8 に示す。最も多く認められた AE は SOC の「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」に属するものであった。本剤 25 IU/kg が投与された 2 例、本剤 50 IU/kg が投与された 3 例及び本剤 75 IU/kg が投与された 2 例で認められた AE は、本剤投与後 72 時間以内に認められた。2001 試験 CSR 表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.5 に示す。

3 例（12.0%）に認められた 4 件の AE［便秘（本剤 25 IU/kg が投与された 1 例）、軽度頭痛及び熱感（本剤 50 IU/kg が投与された 1 例）、注射部位紅斑（本剤 75 IU/kg が投与された 1 例）］が治験責任医師により治験薬との関連性の可能性ありと判断された。すべての事象は 1 日で回復した。2001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.2 に示す。

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）

器官別大分類 基本語	本剤 25 IU/kg (N = 9) n (%)	E	本剤 50 IU/kg (N = 14) n (%)	E	本剤 75 IU/kg (N = 9) n (%)	E	前治療の FIX 50 IU/kg (N = 15) n (%)	E
TEAE	3 (33.3)	4	6 (42.9)	9	5 (55.6)	9	5 (33.3)	7
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (14.3)	3	3 (33.3)	4	1 (6.7)	2
関節痛	0	0	1 (7.1)	1	2 (22.2)	3	1 (6.7)	1
背部痛	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1
筋肉痛	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (22.2)	2	2 (14.3)	2	1 (11.1)	1	1 (6.7)	1
関節損傷	1 (11.1)	1	0	0	1 (11.1)	1	0	0
四肢損傷	1 (11.1)	1	1 (7.1)	1	0	0	0	0
筋断裂	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (14.3)	2	1 (11.1)	2	0	
熱感	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (7.1)	1	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0
神経系障害	0	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1	2 (13.3)	2
頭痛	0	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1	1 (6.7)	1
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	1	1 (7.1)	1	0	0	1 (6.7)	1
鼻咽頭炎	1 (11.1)	1	1 (7.1)	1	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1
胃腸障害	1 (11.1)	1	0	0	1 (11.1)	1	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0
便秘	1 (11.1)	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1

注：同一の症例において同じ AE が複数回認められた場合は、1 例とカウントした。
引用：2001 試験 CSR 第 12.2 項 及び表 14.3.2.1

2004 試験

本剤投与期間中、14 例（82.4%）で 46 件の AE が認められたが、これらの AE はすべて治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。これら 46 件の AE のうち、43 件は軽度であり、3 件（筋痙縮、関節痛及び橈骨骨折）は中等度であった。認められた AE の多く（46 件中 39 件）は試験期間中に後遺症なく回復した。2004 試験 CSR 第 12.2 項及び表 14.3.1.2 に示す。

SOC 及び PT で分類した TEAE を表 2.7.4-6 に示す。最も多く認められた AE は、SOC の「筋骨格系および結合組織障害」（41.2%、17 件）及び「傷害、中毒および処置合併症」（41.2%、9 件）に属するものであった。認められた AE の多くは本剤投与中又は投与後 72 時間以内で認められた［筋骨格系および結合組織障害（35.3%、10 件）、傷害、中毒および処置合併症（29.4%、6 件）］。最も多く認められた AE は関節痛（29.4%、11 件）であった。2004 試験 CSR 第 12.2 項、表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.5 に示す。

3001 試験

TEAE の多くは軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連がある可能性はないと判断された。5 例に認められた 11 件の AE［発疹（5 件）、頭痛（2 件）、湿疹、浮動性めまい、注射部位血腫及び過敏症（各 1 件）］は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。これらの症例のうち 2 例は、AE（頭痛及び過敏症）により試験中止に至った（詳細については、第 2.7.4.2.1.8.1 項及び第 2.7.4.2.1.8.2.2 項を参照）。滑膜炎が 2 例で 3 件（AE：2 件、SAE：1 件）に認められた。いずれも重度のものであったが、治験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された。44 例で認められた 111 件の AE は、本剤投与後 72 時間以内に認められた。3001 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.4.1.2、表 14.4.1.4、表 14.4.1.5、表 14.4.1.9 及び表 14.4.1.13 に示す。

SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-6 に示す。患者群別に見た SOC 別及び PT 別の TEAE は第 2.7.6 項、付録第 A-3 項に示す。最も多く認められた TEAE は、以下の SOC に属するものであった：感染症および寄生虫症［40 例（63.5%）、97 件］、筋骨格系および結合組織障害［28 例（44.4%）、68 件］、神経系障害［22 例（34.9%）、48 件］、傷害、中毒および処置合併症［22 例（34.9%）、40 件］及び胃腸障害［21 例（33.3%）、29 件］。PT 別に見て最も多く認められた AE は、鼻咽頭炎［16 例（25.4%）、38 件］、頭痛［15 例（23.8%）、34 件］及び関節痛［9 例（14.3%）、19 件］であった。うち 2 例に認められた AE は治験責任医師により治験薬に関連する可能性があると判断され、試験中止に至った［症例 2760034-0016：過敏症、症例 3920029-0059：頭痛（2 件）］（3001 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.4.1.3、表 14.4.1.4、表 14.4.1.6 及び一覧表 16.2.7.3 を参照）。

日本人患者で認められた TEAE は、すべて軽度又は中等度であった（3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.2.1）。1 例で認められた 3 件の TEAE［頭痛（2 件）；湿疹（1 件）］は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された（3001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.1）。AE として認められた頭痛により、試験中止に至った。日本人患者の計 8 例（80%）で認められた 21 件の TEAE は、本剤投与後 72 時間以内に認められた（3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.5.1）。

日本人患者で最も多く認められた TEAE は、以下の SOC に属するものであった。感染症および寄生虫症［8 例（80.0%）、16 件］、筋骨格系および結合組織障害［5 例（50.0%）、7 件］、胃腸障害［4 例（40.0%）、7 件］、傷害、中毒および処置合併症［4 例（40.0%）、7 件］及び皮膚および皮下組織障害［3 例（30.0%）、3 件］。3001 試験 CSR 補遺 2 表 14.4.1.3.1 参照。

3002 試験

TEAE の多くは軽度（126/152 件）又は中等度（23/152 件）であった。重度の AE は 3 件［腕骨折（1 例）、関節痛（1 例、2 件））であり、これらの事象は SAE とされた。また、2 例に認められた SAE［鼡径部痛及び頭部損傷（1 例）、舌損傷（1 例））は、軽度又は中等度であった。3002 試験 CSR 第 12.3.3 項に示す。

認められた TEAE は、いずれも治験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された。また、試験中止に至った AE はなかった。22 例（81.5%）に認められた 59 件の AE は、本剤投与後 72 時間以内に認められた。3002 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.3.1.4.1、表 14.3.1.4.2、表 14.3.1.5、表 14.3.1.6 及び表 14.3.1.8 に示す。

SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-6 に示す。最も多く認められた TEAE は、以下の SOC に属するものであった：感染症および寄生虫症［18 例（66.7%）、42 件］、胃腸障害［10 例（37.0%）、15 件］、傷害、中毒および処置合併症［10 例（37.0%）、35 件］及び一般・全身障害および投与部位の状態［9 例（33.3%）、15 件］。PT 別に最も多く認められた TEAE は、発熱［9 例（33.3%）、14 件］、挫傷［5 例（18.5%）、9 件］及び鼻咽頭炎［4 例（14.8%）、6 件］であった。3002 試験 CSR 第 12.3 項、表 14.3.1.3、表 14.3.1.4.1 及び表 14.3.1.4.2 に示す。

3003 試験（＊）

3003 試験では、リードイン試験終了時から継続して認められた AE は、TEAE とはみなさなかった。本試験では、3003 試験の Day 1 以降に認められた AE のみを、TEAE としてカウントすることとした。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、54/83 例（65.1%）で 178 件の AE が報告され、そのすべてが軽度又は中等度であった。1 件の TEAE（浮動性めまい）が、治験責任医師により治験薬に関連すると判断された。

SOC 別及び PT 別の TEAE を表 2.7.4-6 に示す。データカットオフ時点までに最も多く認められた TEAE は以下の SOC に属するものであった：感染症および寄生虫症［24 例（28.9%）、35 件］、筋骨格系および結合組織障害［19 例（22.9%）、25 件］、傷害、中毒および処置合併症［17 例（20.5%）、32 件］及び胃腸障害［16 例（19.3%）、23 件］。PT 別に見て最も多く認められた TEAE は関節痛［12 例（14.5%）、13 件］であった。3003 試験安全性報告表 14.4.1.2 に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、日本人症例 9 例中 8 例で 40 件の TEAE が認められ、そのすべてが軽度又は中等度であった（3003 試験安全性報告一覧表 16.2.7.1）。1 件の AE（GGT 上昇）が治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された（3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.1）。（本症例についての詳細については 2.7.4.2.1.8.1.2 を参照）。最も多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」（24 例、35 件）及び「筋骨格系および結合組織障害」（19 例、25 件）の SOC に属するものであった。PT 別に見て最も多く認められた TEAE は関節痛（12 例、13 件）及び鼻咽頭炎（9 例、12 件）であった。3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.1 及び 3003 試験安全性報告 表 14.4.1.2 を参照。

2.7.4.2.1.3　経時的有害事象発現率（＊）

全安全性解析集団で認められた TEAE を 6 箇月ごとに評価したところ、本剤の長期使用による、TEAE の発現、重篤な TEAE の発現又は試験中止の増加は認められなかった（表 2.7.4-9）。さら

に、各評価時点における日本人の安全性解析集団に認められた TEAE の発現率は、全安全性解析集団と類似していた。

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）（＊）

	0～6 箇月目		6～12 箇月目		12～18 箇月目		18～24 箇月目		24～30 箇月目		全体	
	N（%）	E	N（%）	E	N（%）	E	N（%）	E	N（%）	E	N（%）	E
TEAE												
日本人	6 (60.0)	32	10 (100.0)	37	6 (60.0)	20	3 (30.0)	5	0	0	10 (100)	84
全体	91 (79.8)	355	71 (62.3)	310	43 (37.7)	104	22 (19.3)	55	1 (0.9)	4	100 (87.7)	768
重篤な TEAE												
日本人	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1
全体	4 (3.5)	4	8 (7.0)	11	0	0	0	0	0	0	10 (8.8)	14
TEAE による中止												
日本人	2 (20.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2
全体	3 (2.6)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.6)	3

注：統合解析には、2001 試験、2004 試験、3001 試験、3002 試験及び継続中の 3003 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の概略に基づく）が含まれる（＊）。
注：表は少なくとも 1 件の事象の発現が認められた症例数及び割合［N（%）］並びに該当する事象件数（E）を示す。割合は各群の症例数に基づく。
引用：更新した第 2.7.4 項付録 3、表 14.3.2（＊）

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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに、19 例が本剤による定期補充療法中に 1 回以上の外科手術を受けた［3001 試験で 4 例（手術 6 回）、3002 試験で 2 例（手術 2 回）、3003 試験で 13 例（手術 13 回）］（＊）。これらの症例において、3001 試験の 4 例及び 3003 試験の 6 例で周術期に AE が認められた（表 2.7.4-10）（＊）。3002 試験においては、周術期に AE が認められた症例はなかった。また、すべての AE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性がないと判断された。

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（＊）

試験番号；症例番号	手術	有害事象
3001；　2500001-0055	両人工膝関節置換術	貧血
		尿路感染
3001；　2500002-0063	痔核切除	消化管損傷
3001；　3800025-0025	智歯抜歯	齲歯
3001；　7240009-0043	抜歯	処置による疼痛
3003；　3760001-0036	鼻形成及び下鼻甲介骨切除術による粘膜下切除	処置による疼痛
3003；　3920030-0001	内視鏡的粘膜切除術	腹部膨満
		外耳炎
3003；　4580001-2051	人工膝関節全置換	貧血
		発熱
		発熱
3003；　6080001-2053	人工膝関節全置換	水疱
		水疱
		術後創感染
3003；　3800023-0057	包茎環状切除	陰茎痛
3003；　0400001-2057	人工膝関節全エンドプロテーゼ	頻脈

引用：3001 試験 CSR 表 14.4.1.7、一覧表 16.2.6.10 及び 16.2.7.4；3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.6.4 及び 16.2.7.5

周術期に AE が認められた症例について、試験ごとに説明する。3001、3002 及び 3003 試験で手術を受けたすべての症例についての完全な記述については、各 CSR の手術の記述項に示す（3001 試験 CSR 第 14.3.3.3 項；3002 試験 CSR 第 14.3.3.2 項及び 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（＊））。

3001 試験

手術を受けた 4/7 例（57.1%）で周術期に 9 件の AE が認められた。

症例 2500001-0055：両人工膝関節全置換

本症例は、すべての大関節の関節障害（20[redacted]年以降）及び女性化乳房（19[redacted]年以降）等の病歴があり、血友病 B を有する 43 歳白人男性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3001 試験に登録し、本剤 50 IU/kg の週 1 回の定期補充療法に割り付けられた。　#1年後の　に、女性化乳房の矯正手術として両乳房切除脂肪吸引の大手術を行った。手術の 3 時間前に本剤 81 IU/kg を投与し、手術中及び術後 48 時間以内の本剤の追加投与は行わなかった。手術前、手術中及び手術後にバイ

タルサイン、血液学的検査値及び生化学検査値を観察した。手術直後にヘモグロビン値が低下した（121 g/L）が、臨床的に意味のある変化とはみなされず、手術前～手術後まで他に臨床的に意味のある異常値はなかった。 #登録後94日目 に、14 日間の術後期間を終了し、定期補充療法を再開した。

両乳房切除術の成功から 52 週後に、本症例は血友病性関節症の矯正のために 2 回連続で人工膝関節全置換術を行った。#登録後447日 に左膝、#登録後 452日目 に右膝を置換した。手術の 3 箇月前（ #登録後347日目 ）に、本剤の週 1 回の定期補充療法を 75 IU/kg の 10 日ごと投与に切り替えた。最初の手術の 4 時間前に本剤 127 IU/kg を投与し、手術中に本剤の追加投与は行わなかった。術後 48 時間と 4 日目（1 回目の人工膝関節置換術の術後期間終了時）に本剤の追加投与（38 IU/kg 及び 25 IU/kg）を行った。

2 回目の人工膝関節置換術の 1 時間前の血漿中 FIX 活性は 84.4%であった。手術中に本剤の追加投与は行わなかった。術後 48 時間と 4 日目に本剤の追加投与（51 IU/kg 及び 56 IU/kg）を行った。術後 9 日目、12 日目及び 14 日目（術後期間の終了時）に本剤を追加投与した。

両手術前、手術中及び手術後にバイタルサイン、血液学的検査値及び生化学検査値をモニターした。1 回目の手術中及び手術直後、ヘモグロビン値は正常範囲内であったが、手術後 24 時間（112 g/L）及び 48 時間（94 g/L）時点でのヘモグロビン値は臨床的に意義のある異常変動と判断された#登録後452日目 の 2 回目の手術の開始時点では、ヘモグロビン値は依然として低く（92 g/L）、術後 72 時間（65 g/L）まで臨床的に意義のある異常変動が認められ、その後、術後 14 日目（100 g/L）までには上昇したが、依然として低く、臨床的に問題があった。このヘモグロビン低値は貧血の AE として記録した（発現日：#登録後448日目 ）。貧血の治療として、 登録後452日目 から #登録後454日目 まで Venofer（300 mg）を隔日で静脈内（intravenous：IV）投与し、 #登録後452日目 から #登録後461日目 までエポエチン（254 IU）を 1 日 1 回 IV 投与し、更に #登録後463日目 に Venofer 300 mg を単回で IV 投与した。貧血の重症度は中等度であり、治験薬と関連する可能性はないと判断され、 #登録後505日目 までに回復した。本症例では、AE として 14 日間の術後期間（1 回目の人工膝関節置換術）に尿路感染［報告用語は「尿感染（urinal infection）」］も認められた（発現日： #登録後458日目 ）。本 AE は、中等度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。本 AE の治療のために併用薬を用いた。尿路感染は #登録後484日目 に回復した。本 AE の治療中に本剤の用量は変更しなかった。

8 週間の理学療法期間中、本剤 74 IU/kg を週 1 回投与し、#登録後516日目 に 14 日間隔の定期補充療法（本剤 75 IU/kg）を再開した。3001 試験 CSR 第 14.3.3 項に示す。

症例 2500002-0063：痔核切除

本症例は、痔核（20[redacted] 年以降）等の病歴があり、血友病 B を有する 39 歳白人男性であった。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に 3001 試験に登録し、オンデマンド療法群に割り付けられた。 #登録後7か月13日目 、本剤 43 IU/kg による週 1 回の定期補充療法に切り替えた。#登録後11か月6日目 、ステージ 4 の痔核に対する痔核切除の大手術を行った。この手術は血友病 B とは関連なしと判断された。手術

の 2 時間前に本剤 140 IU/kg を投与し、手術中に本剤の追加投与は行わなかった。術後 6 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本剤 41 IU/kg を追加投与し、同日退院した。手術前、手術中及び手術後にバイタルサイン及び血液学的検査を測定した。手術中及び手術直後のヘモグロビン値は正常範囲内であった。＃登録後11か月7日目に AE として消化管損傷［報告用語「便中の血塊（clot in stool）」］が認められた。本 AE は、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。登録後11か月 9日目に介入及び治療をせずに回復した。2014 年 6 月 30 日に 14 日間の術後期間を無事に終え、登録後11か月19日目に 7 日間隔の定期補充療法を再開した。3001 試験 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

症例 3800025-0025：抜智歯

本症例は、血友病 B を有する 42 歳白人男性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3001 試験に登録し、本剤 43 IU/kg による週 1 回の定期補充療法に割り付けられた。7 箇月後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、本剤 75 IU/kg による 14 日間隔レジメンに切り替え、その後本剤 75 IU/kg による週 1 回の定期補充療法に戻した。登録 後 1 年24 日目 、齲歯のため抜智歯の手術を行った。手術の 1 日前（定期補充療法の予定日）、本剤 75 IU/kg を投与した。血漿中 FIX 活性は測定しなかった。術後 3 日目に術後出血が認められた、17 時間後に本剤 51.9 IU/kg を単回投与した。術後 7 日目（最初の術後出血治療から 4 日後）、2 回目の術後出血が認められ、出血から 4 時間後に本剤 51.9 IU/kg を単回投与した。 登録後1年37日目 、14 日間隔の定期補充療法を再開した。3001 試験 CSR 第 14.3.3 項に示す。

症例 7240009-0043：抜歯

本症例は、過剰歯及び片頭痛（20[redacted]年以降）等の病歴があり、血友病 B を有する 14 歳白人男性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3001 試験に登録し、本剤 44 IU/kg による週 1 回の定期補充投与に割り付けられた。登録後8か月3日目 本剤 75 IU/kg による 14 日間隔レジメンに切り替えた ＃登録後5か 月30 日 、過剰歯に対する抜歯の手術を行った。また、定期補充療法の予定日に本剤 64.9 IU/kg の術前投与を行った。手術中及び手術後に本剤の追加投与は行わなかった。手術前、手術中及び手術後にバイタルサイン及び血液学的検査を測定した。手術中及び手術直後のヘモグロビン値は正常範囲内であった。手術後、AE として抜歯後痛が認められ、2 日間（＃登録後5か月30日から32日目）持続したことから、パラセタモール及びメタミゾールマグネシウムを経口投与した。本 AE は、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断さ た。登録後6か月13日目 、7 日間隔の定期補充療法を再開した。3001 試験 CSR 第 14.3.3 項に示す。

3002 試験

2 例で 2 件の手術（歯の膿瘍後の 4 本の抜歯及び 2 本の抜歯）が行われた。これら 2 例において、周術期に AE は認められなかった。

3003 試験

手術を受けた 6/13 例で周術期に 11 件の AE が認められた（3003 試験要約 CSR 表 14.4.5 及び安全性報告第 6 項）（＊）。うち 1 例は（3920030-0001）は日本人であった（3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.5）。

症例 3760001-0036：鼻形成及び下鼻甲介骨切除術による粘膜下切除

本症例は、2004 試験と 3001 試験に登録された血友病 B を有する 19 歳白人男性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3003 試験に参加し、引き続き本剤 75 IU/kg 3 回/月による定期補充療法を行った。

登録後7日目　、鼻中隔弯曲症を矯正するため、鼻形成及び下鼻甲介骨切除術による粘膜下切除の大手術を行った。手術の 3 時間前に本剤 73.8 IU/kg を投与し、手術の 73 時間後に本剤 56.3 IU/kg を投与するまで、本剤の追加投与は行わなかった。手術前、手術中及び手術後にバイタルサインを観察した。バイタルサインに問題となる値は認められなかった。手術中及び手術直後のヘモグロビン値は正常範囲内であった。退院 8 日後に低ヘモグロビン値が認められたが、臨床的に問題はないと判断された。手術後、AE として処置による疼痛が報告された。本 AE は、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。イブプロフェンを頓用し、本 AE は術後 10 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に回復した。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

症例 3920030-0001：内視鏡的粘膜切除術

本症例は、C 型肝炎、高血圧、血友病性関節症、花粉症及び心身症の病歴があり、血友病 B を有する 56 歳日本人男性であった。3001 試験を完了後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3003 試験に登録した。3001 試験に引き続き本剤 75 IU/kg による 14 日間隔の定期補充療法を行った ＃登録後４か月21日目 、結腸内視鏡検査により結腸ポリープが発見された。その後入院し、＃登録後5か月14日目 に内視鏡的粘膜切除術を行った。入院及び内視鏡的粘膜切除を必要としたため、結腸ポリープは SAE として報告された。本 SAE は、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。ポリープの消失日は＃登録後４か月24日目であった。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

手術前に本剤 70.4 IU/kg が投与され、手術中に本剤の追加投与は行わなかった。実際の失血量（推定）は 0 mL であり、追加の止血措置及び輸血は必要なかった。手術中の併用薬はこの種の手術に典型的なものであった。＃登録後5か月15日目 に退院し、14 日間隔の定期補充療法が再開され、現在でも試験を継続中である。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

症例 4580001-2051：両人工膝関節全置換

本症例は、C 型肝炎、左膝の慢性関節障害及び右膝の慢性滑膜炎の病歴があり、血友病 B を有する 51 歳アジア人男性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 3003 試験に登録した。3003 試験への登録前、Prothrombinex（30 IU/kg ; 2000 IU）によるオンデマンド療法を受けていた。 #登録後49日目 、左膝の人工膝関節全置換の大手術を行った。緊急性がない手術であったが、血友病 B に関連

ありと判断された。手術前に本剤 105.5 IU/kg を投与し、手術中に本剤の追加投与は行わなかった。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

実際の失血量（推定）は 200 mL であり、追加の止血措置及び輸血は必要なかった。併用薬は人工膝関節置換術に典型的なものであった。

手術後、創傷の血腫は認められず、外科用ドレーンによる実際の失血量（推定）は予想の範囲（200 mL）であった。72 時間以内の遅発性再出血エピソードは認められなかった。術後 10 日目に出血が認められ、本剤を単回投与した。

術後のヘモグロビン値とヘマトクリット値は低く、AE として貧血が認められた（期間：#登録後49日目～ 84日目　　）。本 AE は、中等度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。用量の変更や追加投与は必要なかった。その後、ヘモグロビン値とヘマトクリット値は正常範囲内に回復した。

#登録後83日目　に本剤 52.9 IU/kg による週 1 回の定期補充療法を開始した。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

症例 6080001-2053：人工膝関節全置換

本症例は、関節障害、高血圧及び右膝の変形性関節症の病歴があり、血友病 B を有する 49 歳アジア人男性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 3003 試験に登録した。試験参加前の 6 箇月間、本症例は Benefix™（3.16～19 IU/kg）によるオンデマンド療法を受けていた。

#登録後35日目　、右膝の人工膝関節全置換の大手術を行った。緊急性がない手術であったが、血友病 B に関連ありと判断された。手術前に本剤 80.6 IU/kg が投与され、手術中又は術後 48 時間以内に本剤の追加投与は行わなかった。

実際の失血量（推定）は 50 mL であった。実際の輸血量（濃厚赤血球 280 mL）は予想値（500 mL）よりも少なかった。手術中の併用薬はこの種の手術によく用いられるものであった。手術後、72 時間内に術後創傷の血腫は認められず、外科的排出の必要はなく、外科用ドレーンを介しての術後出血又は遅発性再出血エピソードは認められなかった。

手術前、手術中及び手術後にバイタルサイン及び血液学的検査値を観察した。臨床的に問題のある異常値はなかった。手術前及び手術中のヘモグロビン値は低かったが、臨床的に問題はなかった。外科的 substudy 終了時のヘモグロビン値は正常範囲内であった。

術後期間中、AE として右大腿内側の水疱、右大腿外側の水疱（報告日はいずれも #登録後27日目　　；中等度）及び周術期創感染（報告日は #登録後45日目　　；軽度）が認められた。これらの AE はすべて治験薬と関連する可能性はないと判断された。これら 3 件の AE の治療として抗生物質が投与され、外科的 substudy 終了前に回復した。

#登録後56日目　、本症例は 28 日間の術後期間を無事完了し、本剤 49.6 IU/kg による週 1 回の定期補充療法を開始した。3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.3 項に示す。

症例 3800023-0057（包茎環状切除）（＊）

#新薬承認情報提供時に置き換え

本症例は、年齢 13 歳の白人男性血友病 B 患者であった。3002 試験を完了し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に 3003 試験に移行した。関連する病歴又は併用薬の使用は報告されていない。#3002登録18日前、血友病 B とは関連のない包茎治療のために待機的手術を受けた。#3002登録18日前、手術の約 3 時間前に本剤 78 IU/kg が単回投与された。#3002登録16日前、本症例は定期補充療法を再開し、術後 14 日以内に追加的な術後投与は受けなかった。

実際の推定失血量は 5 mL で、治験責任医師／外科医の予測した範囲（0～50 mL）内であり、追加的な止血介入又は輸液は必要としなかった。併用薬は、青年期男子の環状切除で通常使用されるものであった（3003 試験安全性報告第 6 項を参照）。

術後 24 時間の時点で、治験責任医師により止血効果が「優」と評価された。

術後、創傷血腫は認められず、72 時間以内に遅発性出血エピソードも認められなかった。

#3002登録11日前 から#3002登録17日前 までの間、本剤の投与と関連のない軽度な有害事象（AE）として陰茎痛が報告されたが、本剤の投与量の変更は行われなかった。術後最初の投与は 3 日後に実施され、本症例は週 1 回の定期的な予防投与を再開した。

症例 0400001-2057（人工膝関節全エンドプロテーゼ）（＊）

本症例は、年齢 48 歳の白人血友病 B 患者（1968 年）であり、関連する病歴として慢性 C 型肝炎、右膝骨切り術、右膝変形性関節症、慢性出血性関節症、右膝の標的関節及び股関節全エンドプロテーゼを有し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 3003 試験に登録した。登録時、関連する併用薬は使用していなかった。登録前は、出血時に血漿由来第 IX 因子製剤の投与を受けていた。#登録84日前、薬物動態評価のために本剤 50 IU/kg の単回投与を受けた。#登録29日前、血友病 B に関連する人工膝関節全置換手術を受けた。手術の約 2 時間前に本剤 83 IU/kg が単回投与された。約 2 時間続いた手術中に本剤 41 IU/kg が単回投与された。術後最初の投与は約 48 時間後に行われた（3003 試験安全性報告第 6 項）。

実際の推定失血量は 500 mL であり、治験責任医師／外科医の予測量（300～400 mL）よりも多かったが、追加的な止血介入は実施されなかった。手術中の併用薬はこの種の手術で通常使用されるものであった（3003 試験安全性報告第 6 項）。

止血効果は、術後 24 時間の時点で治験責任医師により「良」と評価された。

術後 72 時間以内に手術による創傷血腫は認められず、外科的排出も必要なく、再出血も認められなかった。本症例では、14 日間の外科的 substudy の期間中に 2 件の出血事象が報告された。いずれの出血事象も手術部位である関節（右膝）で報告され、それぞれ rIX-FP の単回投与（63.0 IU/kg 及び 41.8 IU/kg）で効果的に止血が達成された（3003 試験安全性報告第 6 項）。

術前、術中及び術後に本症例のバイタルサイン及び血液学的検査結果をモニタリングした。術後、ヘモグロビン値、赤血球値及びヘマトクリット値が低く、臨床的に重要と考えられたが、治験責任医師は、血液学的検査でのこれらの低下は手術に関連するものであると判断した（3003 試験安全性報告第 6 項）。

#登録27日前　、術後期間中に治験責任医師により頻脈（116 bpm）の AE が報告された。本 AE は軽度であり、2 時間後に消失した。本 AE は本剤の投与とは関連しないと判断され、投与量の変更も行われなかった。　#登録１日目　、本被験者は治験実施計画書に従い本剤での週 1 回定期補充療法を開始した（3003 試験安全性報告第 6 項）。

2.7.4.2.1.5　副作用

治験依頼者の幅広い専門家で構成されたチームがすべての TEAE について検討し、ADR に分類され得る TEAE を特定した。この検討は、本剤の臨床プログラムの枠内で実施し、AE と本剤の作用機序との関係性の評価に加え、さらに他の FIX 補充用製剤も考慮に加えて検討した［根拠資料（Justification Document）を参照］。また、本剤の投与と AE 発現の時間的関連性、再投与時の結果（実施した場合）についても検討した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、本剤の臨床開発プログラムの全安全性解析集団（すなわち 2001、2004、3001 及び 3002 試験）に対する本剤の投与回数は計 6480 回であった（統合安全性に関する表 14.2.2）。投与後のすべての TEAE を慎重に検討した結果、表 2.7.4-11 に示す PT が ADR として分類された。

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

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

2.7.4.2.1.6　死亡

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、2001、2004、3001、3002 及び 3003 試験において死亡例は認められなかった（＊）。2001 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.2；2004 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.1；3001 試験 CSR 第 12.4 項及び一覧表 16.2.7.5；3002 試験 CSR 第 12.4.3.1 項及び一覧表 16.2.7.5；3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.6；3003 試験安全性報告表 14.1.1.1（＊）

2.7.4.2.1.7　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1　統合データ解析

全安全性解析集団（2001、2004、3001 及び 3002 試験の症例を含めた）において、6 例（5.6%）で 8 件の SAE が認められた。このうち 5 件は重度であった（表 2.7.4-12）。3003 試験では 6 例で 5 件の SAE が認められ、このうち 3 件は重度であった（＊）。これらの SAE はいずれも試験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された（＊）。統合安全性に関する表 14.3.2.20 及び 14.3.2.21 参照。

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

試験番号	症例番号	投与群	年齢	TESAE（PT）	重症度	発現日	試験治療との関連性	転帰
3001	2500002-0066	オンデマンド	55	後天性てんかん性失語症	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3001	1000008-0022	オンデマンド	18	滑膜炎	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3002	1240021-2018	定期補充療法	5	関節痛	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
				関節痛	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3002	3800023-2010	定期補充療法	5	前腕骨折	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3002	2500026-2006	定期補充療法	8	鼡径部痛	軽度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
				頭部損傷	中等度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3002	7240007-2017	定期補充療法	6	舌損傷	中等度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3003	3920030-0001	定期補充療法	56	結腸ポリープ	軽度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3003	3760001-0027	定期補充療法	28	食道炎	中等度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3003（＊）	2500026-2006	定期補充療法	10	頭部損傷	軽度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3003（＊）	2500029-2012	定期補充療法	2	硬膜外血腫	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
3003（＊）	3760001-2029	定期補充療法	2	頭部損傷	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復
				鉄欠乏性貧血	重度	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	関連なし	回復

引用：3001 試験 CSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.4 及び 16.2.7.2；3002 試験 CSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.3 及び 16.2.7.2；3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.4 及び 16.2.7.2；3003 試験安全性報告一覧表 16.2.4.2、16.2.5.1 及び 16.2.7.2（＊）

2.7.4.2.1.7.2　試験別のその他の重篤な有害事象

2001 試験及び 2004 試験では SAE は認められなかった。2001 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.2；2004 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.1 参照。

表 2.7.4-13　個々の TESAE 症例の記述

試験番号	症例番号	TESAE（PT）	要約
3001	2500002-0066	後天性てんかん性失語症	後天性てんかん性失語症が認められた。入院後、レベチラセタムを併用投与した。SAE としての後天性てんかん性失語症は、試験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された。失語症の回復後に定期補充療法を継続し、試験を完了した。
3001	1000008-0022	滑膜炎	外傷後に左膝の出血が認められた。治験責任医師により左膝の滑膜炎と判断され、入院した。入院 3 日目、病状の大きな改善が認められたため、退院した。その後、左膝の疼痛や腫脹といった症状は認められなかった。滑膜炎はこの時点で回復したと判断され、また本 SAE は試験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された。
3002	1240021-2018	関節痛	氷上での外傷性転倒後、関節痛［報告用語「氷上での外傷性転倒による股関節の疼痛（pain in the hip due to traumatic fall on ice）」］が認められた。疼痛のため病院に搬送され、超音波検査の結果、右股関節は正常であったが、左股関節に 8 mm 幅の出血性関節症が認められた。入院後、モルヒネ、アセトアミノフェン、ロラゼパム／プレドニゾン及び本剤（毎日）が投与された。入院中に行われた磁気共鳴断層撮影の結果、両股関節の出血性関節症が認められた。本 SAE は、治験責任医師により、重度で、治験薬と関連する可能性はないと判断され、後に回復した。
		関節痛	雪の中で再び転倒した後、関節痛［報告用語「雪だまりでの転倒による股関節痛（hip pain due to fall on snowbank）」］が認められた。股関節痛の評価のためにクリニックに搬送され、左股関節の超音波検査により左股関節の出血性関節症の新規発現が認められた。約 1 箇月後の超音波検査により回復したと判断された。本 SAE は、治験責任医師により、重度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。
3002	3800023-2010	前腕骨折	転倒後入院と手術を要する前腕骨折［報告用語「左前腕の骨折（fracture forearm left）」］が認められた。骨折治療として非観血的整復及び鋼線による固定を伴う手術を行った。手術中及び入院中には、抗生剤と鎮痛剤を投与した。本 SAE は、治験責任医師により、重度で、治験薬と関連する可能性はないと判断され、後に回復した。
3002	2500026-2006	鼠径部痛	自転車運転中の鼠径部痛［報告用語「歩行に影響する鼠径部の重要な疼痛（important pain of the inguinal region with an impact on walking）」］を訴えた 2 日後、依然として鼠径部に疼痛があり、クリニックに搬送された。一晩入院して経過を観察し、超音波検査を実施したところ、腸腰筋は正常であった。本 SAE は、治験責任医師により、軽度で、治験薬と関連する可能性はなく、回復したと判断された。
		頭部損傷	頭部外傷［報告用語「頭部の外傷（trauma capitis）」］が認められた。一晩入院して経過を観察し、断層撮影を実施したが、追加の処置や介入は行わなかった。本 SAE は、治験責任医師により、中等度で、治験薬と関連する可能性はなく、回復したと判断された。
3002	7240007-2017	舌損傷	深部舌損傷が認められた翌日に舌を 2 針縫合した。3 日経過後も癒合が不十分であったため、もう 1 針縫合した。更に 3 日後に入院し、舌の縫合糸を除去した上で、新たに 3 針縫合した。入院中、薬剤の追加はなかった。本 SAE は、治験責任医師により、中等度で、治験薬と関連する可能性はなく、回復したと判断された。

表 2.7.4-13　個々の TESAE 症例の記述（続き）

試験番号	症例番号	TESAE（PT）	要約
3003	3920030-0001	結腸ポリープ	3 kg の体重減少が認められ、便潜血検査を行ったところ、陽性であった。結腸内視鏡検査を行ったところ、結腸ポリープが認められた。入院及び内視鏡的粘膜切除術を必要としたため、結腸ポリープは SAE として報告された。本 SAE は、治験責任医師により、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。
3003	3760001-0027	食道炎	AE として胸やけが報告されたが、治験責任医師により、軽度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。本 AE は回復しなかったが、治験薬に関しての変更はなかった。1 週間後、逆流及び脱力の症状にて入院した。内視鏡検査を行ったところ、本 SAE（食道炎）は、治験責任医師により、中等度で、治験薬と関連する可能性はないと判断された。オメプラゾール連日の併用及び週 1 回の鉄スクロース注射にて治療した後に退院した。当該 SAE は　#発現40日後　に回復したと判断された。
3003（＊）	2500026-2006	頭部損傷	外傷の結果として本被験者の頭部損傷の SAE が報告された。被験者は頭蓋内出血の可能性を排除するため入院した。本剤の投与量は本 SAE の治療のため増量された。治験責任医師は、本 SAE は軽度であり、回復したと判断した。また、治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与に関連しないと判断した。
3003（＊）	2500029-2012	硬膜外血腫	定期補充療法で本被験者の通常の投与量である本剤 50 IU/kg の投与を受けた 2 日後、本被験者は転倒し、入院及び手術を要する外傷後硬膜外血腫が発現した。本被験者は入院し、開頭が実施された。本 SAE は生命を脅かす、重度の SAE であったが、本剤の投与量の変更は行われなかった。本 SAE は回復し、治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与に関連しないと判断した。入院中、本剤の追加投与が行われた。被験者は回復し、試験への参加を継続した。
3003（＊）	3760001-2029	頭部損傷	本被験者は交通事故に遭った。シートベルトをせずに後部座席に座っていたため、事故の結果、車のフロントガラスに頭部からぶつかった。救急車で緊急治療室へ到着時、本被験者には意識があり、軽度の切り傷及び挫傷が認められた。本被験者は入院し、頭部損傷の SAE が診断され、抗線溶薬（Hexacapron^{TM}）及び抗生物質が静注内投与された。本 SAE は重度であったが、本剤の投与量は変更されず、回復した。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連しないと判断した。本被験者は定期補充療法での投与を再開し、試験への参加を継続した。
		鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血の SAE が認められ、本被験者は入院した。本 SAE は重度であったが、本剤の投与量は変更されず、回復した。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連しないと判断した。

引用：3001 試験 CSR 第 14.3.3 項；3002 試験 CSR 第 14.3.3 項；3003 試験要約 CSR 第 14.3.3 項；3003 試験安全性報告第 6 項及び一覧表 16.2.7.2（＊）

#新薬承認情報提供時に置き換え

3001 試験

2 例（いずれもオンデマンド療法群）で 2 件の TESAE が認められ、両 TESAE とも入院を必要としたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された（表 2.7.4-12）。1 例（2500002-0066）で後天性てんかん性失語症が認められ、更にもう 1 例（1000008-0022）では滑膜炎が認められた。これら SAE はいずれも重度であった。

表 2.7.4-13 及び 3001 試験 CSR 表 14.4.1.9、表 14.4.1.10、及び一覧表 16.2.7.2 に示す。

3002 試験

4 例で 6 件の TESAE が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との関連性の可能性なしと判断された（表 2.7.4-12）。1 例（1240021-2018）で 2 件の重度の関節痛が認められ、その内 1 件は入院を必要とした。1 例（3800023-2010）で重度の前腕骨折が認められ、入院を必要とした。1 例（2500026-2006）で軽度の尺径部痛と中等度の頭部損傷が認められ、いずれも入院を必要とした。1 例（7240007-2017）で中等度の舌損傷が認められ、入院を必要とした。

表 2.7.4-13 及び 3002 試験 CSR 表 14.3.1.8 及び一覧表 16.2.7.2 に示す。

3003 試験（＊）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、5 例で 6 件の TESAE が認められた［頭部損傷（2 件）、硬膜外血腫（1 件）、結腸ポリープ（1 件）、食道炎（1 件）、鉄欠乏性貧血（1 件）］。いずれも入院を必要としたが、治験責任医師により本剤の投与と関連しないと判断された。

表 2.7.4-13 及び 3003 試験要約 CSR 表 14.2.6 及び一覧表 16.2.7.2；3003 試験安全性報告第 3.3 項及び一覧表 16.2.7.2 を参照。

2.7.4.2.1.8　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.8.1　中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1　統合データ解析

全安全性解析集団において、2 例（1.9%）が AE（頭痛及び過敏症）により試験中止に至った（統合安全性に関する表 14.3.2.6 を参照）。

2.7.4.2.1.8.1.2　試験別の中止に至った有害事象

2001 試験、2004 試験、3002 試験及び 3003 試験では、TEAE により試験中止に至った症例はなかった。2001 試験 CSR 第 12.2 項及び表 14.3.1.2；2004 試験 CSR 第 12.2 項及び表 14.3.1.2；3002 試験 CSR 第 12.3 項及び表 14.3.1.6；3003 試験要約 CSR 表 14.2.5 に示す。

3001 試験

2 例が AE により試験中止に至った。1 例（2760034-0016）で過敏症反応が認められ（簡潔な叙述については第 2.7.4.2.1.8.2.2.2 項を参照）、日本人の症例 1 例（3920029-0059）で頭痛が認められ

た。いずれの AE も中等度で、治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。3001 試験 CSR 表 14.4.1.6 及び一覧表 16.2.7.3 に示す。簡潔な叙述を以下に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、30 歳の日本人男性を 3001 試験のオンデマンド療法群（第 2 群）に登録した。本症例には、 #登録後28日目 に PK の評価として、及び #登録後42日目 の出血エピソードに対するオンデマンド療法として、本剤 50 IU/kg を投与した。 #登録後4か月6日 、AE として頭痛と湿疹が認められた。いずれも軽度と判断され、治療をせずに #登録後4か月10 日目 には回復し、本症例は試験を継続した。これらの AE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。#登録後6か月11日目 、AE として頭痛が認められた。本 AE は中等度と判断され、同日に治療なしで回復した。本 AE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断され、結果として同日に本症例は試験中止に至った。

3003 試験

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、TEAE により 3003 試験を中止した症例はいなかった（＊）。

日本人の症例 1 例（3920025-0047）で、3001 試験から継続して認められた TEAE（GGT 上昇；重症度：軽度）により 3003 試験の中止に至った。本症例では、3001 試験の登録前より肝疾患も継続してみられた（発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。3003 試験期間中、本 AE は治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。本症例に関する簡潔な叙述を以下に示す。本症例の完全な叙述については 3003 試験要約 CSR 第 14.3.3.1 項に示す。

本症例は、HIV（19[redacted] 年）、C 型肝炎（19[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年）、皮膚そう痒症（20[redacted] 年）、アルコール性肝疾患（20[redacted] 年）及び血友病性関節症の関連病歴があり、血友病 B を有する 58 歳日本人男性である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からリードイン 3001 試験において本剤を投与した。本試験の完了後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 3003 試験に登録し、本剤 45 IU/kg を 14 日ごとに投与した。3001 試験期間中、アルコール性肝疾患悪化（発現日： #3001投与53日後 ）及び GGT 上昇（発現日：#3001投与109日後）が認められ、これらはいずれも試験期間中に回復しなかった。これらのは、3003 試験において AE として報告された。GGT は時間の経過とともに大きく変動し、値はすべての測定時点において ULN を上回っていた。#3002投与11か月7日後 が本剤の最終投与となり、GGT 増加により 3003 試験の中止に至った。臨床プログラム中の本剤の投与日数は 100 ED であった。本 AE はこの報告の時点で継続してみられた。本 AE は軽度と判断され、因果関係を否定できなかったため治験薬と関連する可能性があると判断された。

2.7.4.2.1.8.2　注目すべき有害事象

本剤の安全性プロファイルを評価するにあたり、免疫原性事象（最も重要なのはインヒビター産生）、過敏症反応及び血栓形成事象を、注目すべき有害事象とした。

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）

2001、2004、3001 及び 3002 試験では、FIX インヒビターの発現は認められなかった。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、3003 試験においても FIX インヒビターの発現は認められなかった（3003 試験要約 CSR 表 14.3.2 を参照）。2004、3001 及び 3002 試験では、主要安全性評価項目として FIX インヒビターの発現について評価した。インヒビターの発現は認められなかったため、これら 3 試験すべてにおいて主要評価項目は満たされたものと判断した。更に、3001 及び 3002 試験では、安全性解析集団におけるインヒビターの発現について統計学的に評価した。Clopper-Pearson 正確信頼区間は、3001 試験では 0.0%～5.7%（3001 試験 CSR 表 14.4.3 を参照）、3002 試験では 0.0%～12.8%（3002 試験 CSR 表 14.3.3.1 を参照）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、FIX に対するインヒビターは 3003 試験の治療歴のある被験者（PTP）では認められていなかった（3003 試験要約 CSR 表 14.3.2 を参照）（＊）。継続中の 3003 試験に登録した治療歴のない患者（PUP）1 例が、本剤の投与を約 13 回受けた後 FIX に対する低力価インヒビター検査で陽性となった（＊）。第 2.7.4.5.9 項を参照。

全安全性解析集団では、本剤投与中に本剤に対する抗体が発現した治療歴のある患者はいなかった。統合安全性に関する表 14.3.6 に示す。

2004 試験では、1 例（40010004）で本剤の初回投与前（Day 1）と PK 評価中（Day 10）に、BeneFIX、pdFIX 及び本剤に対する抗体の検査結果が陽性となった。その後、4 週目では pdFIX に対する抗体の検査結果のみ陽性となり、12 週目では BeneFIX、pdFIX 及び本剤に対する抗体の検査結果は陰性となった。2004 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

3001、3002 及び 3003 試験では、CHO 宿主細胞タンパク質に対するインヒビターの検査も実施した。データカットオフ時点で、検査結果が陽性となった症例はいなかった。

2.7.4.2.1.8.2.2　過敏症反応

2.7.4.2.1.8.2.2.1　統合データ解析

全安全性解析集団では、TEAE として過敏症反応が 1 件認められた（2760034-0016）。しかし、独立データモニタリング委員会（IDMC）による検討に基づき、本 TEAE は過敏症反応ではなく注入に伴う反応と判断された。本 TEAE の簡潔な叙述については第 2.7.4.2.1.8.2.2.2 項に示すとおりである。

2.7.4.2.1.8.2.2.2　試験別の過敏症反応

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、いずれの臨床試験でも治療歴のある患者（PTP）でアナフィラキシー反応は認められなかった（＊）。治療歴のない患者（PUP）1 例で低力価インヒビターが検出される前に軽度のアレルギー反応が認められた（＊）。2001 試験 CSR 第 12.2.3.1

項；2004 試験 CSR 表 14.3.2.1；3002 試験 CSR 第 12.4.3.3 項；及び 3003 試験要約 CSR 表 14.2.12、及び 3003 試験安全性報告（＊）を参照。

3001 試験

1 例で、IDMC により注入に伴う反応とみなされた AE が認められた（治験責任医師からは過敏症反応として報告された）。本 TEAE の簡潔な叙述を以下に示す。

症例 2760034-0016

本症例は、血友病 B を有する 22 歳白人男性であった。3001 試験で定期補充療法群に割り付けられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PK 評価のために本剤 50 IU/kg を単回投与し、#単回投与14日後 に本剤による定期補充療法を開始した。#定期補充療法開始14日後 本剤約 0.7 mL を投与したところで「アレルギー反応」により本剤 4 回目の投与を中止した。認められた症状は、「悪心、動悸及び味覚異常」であった。心拍数は 51bpm から 60bpm へとやや増加し、血圧は 110/69 mm Hg から 134/78 mm Hg へと増加した。生理食塩水を静脈内投与し、本 AE は追加の処置やサポーティブ・ケアを必要とすることなく発現から 23 分以内に回復した。本 AE は、中等度で、治験薬と関連する可能性があると判断された。その結果、本症例は試験の中止に至った。#定期補充療法開始28日後 の中止時点で、FIX インヒビター及び本剤に対する抗体は陰性であった。IDMCによるその後の評価により、本事象はタンパク質注射に対する反応である可能性が高く、本剤に伴う反応である可能性は低いと判断された。3001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.1 及び第 14.3.3.1 項に示す。

2.7.4.2.1.8.2.3　血栓形成事象

全安全性解析集団（2001、2004、3001 及び 3002 試験）及び 3003 試験（データカットオフ日時点）では、血栓形成と考えられる事象は報告されていない。

2.7.4.2.1.8.3　局所忍容性

2001 試験を除き、注射部位の局所忍容性の評価は、患者が 5 段階スケールを用いて、及び／又は治験責任医師が（反応に応じて各種スケールを用いて）行った。2001 試験では、治験責任医師のみが局所忍容性について評価した。

2.7.4.2.1.8.3.1　統合データ解析

全安全性解析集団で認められた注射部位反応の発現率は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いが、それぞれ 2.0%、0.3%、0.1%及び 0%であった。治験責任医師による 776 回の評価のうち、非常にわずかな紅斑が 2 件（0.3%）報告された。これら以外の注射部位反応は認められなかった。統合安全性に関する表 14.3.4 に示す。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.8.3.2 試験別の局所忍容性

2001 試験

1 例で、本剤投与から 30 分後に非常にわずかな紅斑が認められた。本症例では、同注射部位に血腫も認められた。これらの AE は、軽度で、治験薬と関連する可能性があると判断され、治療を行わずに回復した。これら以外の注射部位反応は認められなかった。2001 試験 CSR 第 12.2.3 項、及び一覧表 16.2.7.1 に示す。

2004 試験

2004 試験期間中、3 例が治験薬と関連する可能性があると判断された注射部位反応を報告したが、これらはほとんどなし又はわずかであった。これら以外の注射部位反応は認められなかった。1 例で、治験責任医師により Day 1 の本剤投与から 30 分後に非常にわずかな紅斑の発現が報告された。これら以外の注射部位反応は認められなかった。2004 試験 CSR 第 12.5.3 項に示す。

3001 試験

治験責任医師により報告された注射部位反応はなかった。本剤の投与後に発現した注射部位反応の発現は、ほとんどなし又はわずかであり、それぞれ 9 例（14.3%）及び 3 例（4.8%）により報告された。1 例では、本剤の投与後にある程度の反応 4 件と耐え難い反応 2 件が認められた。その簡潔な要約を以下に示す。

本症例は、30 歳日本人男性（3920029-0059）であった。自宅にて本剤を 6 回投与後にある程度の又は耐え難い注射部位反応が報告された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にクリニックで 1 回目を投与し、#投与14日後 に自宅にて 2 回目を投与したが、いずれにおいても反応は見られなかった。本症例は、AE として頭痛により試験中止に至った。本 AE は、治験責任医師により治験薬と関連する可能性があると判断された。3001 試験 CSR 第 12.6 項及び表 14.4.2 並びに一覧表 16.2.5.2 に示す。

3002 試験

本剤投与後に認められた注射部位反応の発現は、ほとんどなし（42 件）又はわずか（5 件）であり、それぞれ 4 例（14.8%）により報告された。1 例では、本剤投与後にある程度の反応が認められた。治験責任医師による紅斑、硬結、浮腫、そう痒及び熱感の報告はなかった。3002 試験 CSR 第 12.6 項及び表 14.3.2 に示す。

3003 試験

20[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、本剤の投与後、ほとんどなし、わずか、又はある程度の注射部位反応が、それぞれ 5 例（6.0%）、2 例（2.4%）及び 1 例（1.2%）に認められた

（＊）。治験責任医師による紅斑、硬結、浮腫、そう痒、局所疼痛及び熱感の報告はなかった。3003 試験安全性報告表 8 を参照。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

TESAE が認められた症例についての簡潔な文章による要約を表 2.7.4-13 に示す。SAE 及びその他の重要な AE が認められた症例についての完全な叙述は個別試験の CSR に示す通りである（第 5.3 項を参照）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床試験中に測定した臨床検査値を表 2.7.4-14 に示す。解析は試験実施施設の院内測定機関にて標準化された手法で実施した。

表 2.7.4-14　臨床試験で測定された臨床検査値

血液学的検査	生化学検査	尿検査 [a、b]	免疫原性
ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 b、赤血球数、白血球数（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球分画も含まれる）及び血小板数	ナトリウム [b]、カリウム [b]、カルシウム [b]、リン酸 [b、c]、重炭酸塩 [b、c]、尿素窒素（又は尿素）、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ [d]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素 [b]、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、総タンパク、グルコース [b] 及びアルブミン	尿比重、pH 、潜血、タンパク質、グルコース、ケトン及びビリルビン	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 [c、e]

[a] 3002 試験では測定せず。
[b] 3003 試験では測定せず。
[c] 2001 試験では測定せず。
[d] 2001 試験でのみ測定した。
[e] 2004 試験では測定せず。
引用：2001 試験 CSR 第 9.5.1.2 項；2004 試験 CSR 第 9.5.1.2 項；3001 試験 CSR 第 12.7.2 項；3002 試験 CSR 第 9.5.1.6 項；3003 試験要約 CSR 第 9.5.1.3 項

安全性に関する臨床検査項目については、測定値が基準範囲又はアラートリミットから外れているもの、若しくは治験責任医師が「臨床的に問題あり」と判断したものを、AE として報告した。なお、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の異常は、たとえその数値が基準範囲内又はアラートリミット内であっても、AE として報告した。

現時点では、3003 試験の臨床検査値についての結果は外科的 substudy に登録された症例のデータのみが入手可能である。しかし、AE として報告された臨床的に問題がある検査値は、3003 試験に参加したすべての症例について以下に示す。

2001、2004、3001、3002 及び 3003 試験中における臨床検査値の変化は概して小さく、臨床的に問題があるとはみなされなかった。正常範囲から外れ、臨床的に問題があると治験責任医師により判断された検査値の変化については以下に要約する。

2.7.4.3.1　血液学的検査

2001 試験

1 例（21010101）において、治験責任医師により臨床的に問題があると評価された臨床検査値の変化に、Day 7 の平均赤血球容積（MCV）があった（スクリーニング時の 78.8 fL から Day 7 の 76.6 fL へと変化）。本臨床検査値の異常は、AE を伴うものではなかった。Day 28 に、MCV は異常値（76.9 fL）を示したが、スクリーニング時からの変化を見ると臨床的に問題となるものではなかった。その他、臨床的に問題がある血液学的検査値の変化は認められなかった。2001 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

2004 試験

本試験では、血液学的検査項目に関して、異常又は臨床的に問題ありとの報告はなく、また治療期間中を通してベースラインからの変化量に臨床的に問題となるものは認められなかった。2004 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

3001 試験

概して、ベースラインから試験終了時までに血液学的検査値のベースラインからの変化量に臨床的に問題となるものは認められなかった。3001 試験 CSR 第 12.7.2.1 項、表 14.4.4.1 及び表 14.4.4.3 に示す。

手術を受けた症例（n＝4）で異常な臨床検査値（例：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び白血球）がいくつか見られたが、手術と関連するものであり、予測できる範囲内であった。1 例（2500001-0055）で、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球が低いまま推移し、これらの項目すべてが治験責任医師により臨床的に問題があると評価され、AE として貧血が報告された。一方で、治験薬に関連する可能性があると判断される臨床検査値異常は認められなかった。3001 試験 CSR 一覧表 16.2.8.5 に示す。

3002 試験

17 例で治験薬投与開始後に臨床検査異常値が認められ、うち 4 例で臨床的に問題があると判断された。1 例（2500026-2008）で、白血球増加、低ヘマトクリット、低ヘモグロビン、低 MCV 及び赤血球減少の異常が認められた。1 例（3800023-2010）で低 MCV、1 例（0360014-2020）で赤血球減少、低ヘマトクリット及び低ヘモグロビン、1 例（7240007-2017）で赤血球減少が認められた。 これら 4 例のうち、3 例で AE として軽度貧血が認められたが、いずれも治験責任医師に

より治験薬と関連する可能性はないと判断された。3002 試験 CSR 第 12.7.2.3 項、表 14.3.3.4、一覧表 16.2.4.2、16.2.7.1 及び 16.2.8.7 に示す。

3003 試験

外科的 substudy に登録された 1 例（4580001-2051）に、本剤投与開始後に臨床的に問題がある血液学的検査異常値（低ヘマトクリット、低ヘモグロビン、単球低下、好中球低下、赤血球低下及び白血球低下）が認められた。本症例では、AE として中等度の貧血が認められたが、治療をせずに回復した。本 AE は、治験責任医師により治験薬と関連する可能性はないと判断された。3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.7.5 及び 16.2.8.1 に示す。

2.7.4.3.2　生化学検査

2001 試験

スクリーニング時及び本剤の投与後の両時点において、臨床的に問題がある ALT 及び GGT の異常値が、慢性肝炎を有する 2 例（22080101 及び 22080202）で認められた。これらの症例のうち 1 例（22080202）では、スクリーニング時及び本剤の投与後の両時点で臨床的に問題がある AST の異常値も認められた。もう 1 例では、本剤投与後（Day 28）に臨床的に問題がある AST の異常値も認められた。2001 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

2004 試験

4 例で血清ビリルビン値の上昇が見られ、異常かつ臨床的に問題があると判断された。このうち 3 例（40010003、40010009 及び 40010010）は、スクリーニング時に血清ビリルビン値の上昇が見られた。もう 1 例（40010005）では、Day 10 に血清ビリルビン値の上昇が見られた。4 例共に血清ビリルビン値はその他すべての測定時点で高いままであったが、異常だが臨床的に問題でないと判断された。これら 4 例には Gilbert 症候群の病歴があった。

1 例（40010006）で、スクリーニング時に臨床的に問題がある ALT と AST 両方の異常値が認められた。いずれも Day 10、Week 4、Week 12 及び試験終了来院時でも高いままであったが、これらの測定時点では異常だが臨床的には問題ないと判断された。本症例の病歴には、合併症として HCV キャリアの記載があった。2004 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

3001 試験

概して、生化学検査項目のベースラインから試験終了来院までの変化は臨床的に問題ないと判断された。3001 試験 CSR 第 12.7.2.2 項、表 14.4.5.1 及び表 14.4.5.3 に示す。

試験期間中、日本人の症例 1 例（3920025-0047）で ALT 又は AST の高値が認められたが、スクリーニング時にも高い値であった。また、本症例には慢性 C 型肝炎、HIV 感染及びアルコール性肝疾患の病歴があった（3001 試験 CSR 補遺 2 表 12-7）。さらに、1 例（3800023-0010）では、

試験期間を通してビリルビンの変動が見られ、その背景には慢性肝疾患の病歴があった。ビリルビンの高値は、治験責任医師により臨床的に問題がないと判断された。

2004 試験から継続して登録された 6 例（3760001-0027、3760001-0028、3760001 0029、3760001-0031、3760001-0036 及び 3760001-0037）で、スクリーニング時及び試験期間を通して血清ビリルビン値の上昇が見られた。3001 試験 CSR 一覧表 16.2.8.5 に示す。これらの症例のうち 5 例には Gilbert 症候群の病歴があった。その他の傾向は認められなかった。

3002 試験

11 例で、治験薬投与後に ALT、AST、クレアチニン及び／又はビリルビンの異常値が認められたが、いずれも臨床的に問題はないと判断された（3002 試験 CSR 表 14.3.3.7 及び一覧表 16.2.4.2 及び 16.2.8.7 を参照）。加えて、3 例では尿素の異常値が見られ、2 例ではアルブミンの異常値が見られた。これらの臨床検査値の異常は、他に AE に伴うものではなかった。3002 試験 CSR 表 14.3.3.7 及び一覧表 16.2.8.7 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は、外科的 substudy に登録された症例で生化学検査の AE の報告基準を満たした者はいなかった（3003 試験安全性報告一覧表 16.2.8.2 を参照）（＊）。また、生化学検査値の異常に伴って報告された AE もなかった。

2.7.4.3.3　尿検査

3002 試験と 3003 試験の試験デザインには尿検査の測定項目は含まれなかった。

2001 試験

慢性尿路感染が認められた 1 例（21020101）で、スクリーニング時及び本剤投与後の両時点で、臨床的に問題がある尿中白血球エステラーゼの異常値が報告された。2001 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

2004 試験

尿検査項目（ビリルビン、グルコース、ケトン、潜血、pH 、タンパク質又は尿比重）に関しては、いずれも異常ではない又は臨床的に問題でないと判断された。治療期間中、いずれの尿検査項目のベースラインからの変化量にも臨床的に問題があるものは見られなかった。2004 試験 CSR 第 12.4.2 項に示す。

3001 試験

尿検査の結果、尿比重及び pH を除いた他項目では、治験薬投与開始後に異常は認められなかった。尿比重及び pH の異常はいずれも臨床的に問題ないと判断された。3001 試験 CSR 第 12.7.2.3 項、表 14.4.6.2 及び表 14.4.6.4 に示す。

2.7.4.3.4　血液凝固活性マーカー

2001 試験と 3001 試験では、プロトロンビンフラグメント 1+2、トロンビン－抗トロンビン（TAT）及び D ダイマーを含む血液凝固活性マーカーを本剤の投与前後に測定した。2004、3002 及び 3003 試験では、これらのマーカーは測定しなかった。

2001 試験

2001 試験では、いずれの症例においても血液凝固活性マーカーの上昇は AE を伴わなかった。本剤の投与後、1 例（24030101）で血液凝固活性マーカー3 つのうち 2 つに軽度で一過性の上昇が見られ、治験責任医師により臨床的に問題があると判定された。しかし、血栓症の臨床所見はなかった。2001 試験 CSR 第 12.4.2 項及び表 18 に示す。

3001 試験

3001 試験（外科的 substudy を含む）では、正常範囲外の血液凝固活性マーカーはなかった。血液凝固活性の上昇の兆候は見られず、血栓塞栓性の AE の報告はなかった。3001 試験 CSR 第 12.7.2.5 項に示す。

2.7.4.3.5　ウイルス安全性

本剤の製造工程では、2 種類のウイルス不活化工程を採用して安全性を保証している。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、2001、2004、3001、3002 又は 3003 試験に登録された症例はいずれにおいても、ウイルスマーカーの有無を調べるために保管された試験血液検体の検査を必要とするような事象は認められていない（＊）。

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

本剤の臨床プログラムの試験のいずれにおいても、心電図（ECG）は評価しなかった。下記に基づき、本剤の QT / QTc 延長及び催不整脈作用の潜在的可能性の検討は必要ないと判断した。

- 本剤は高分子タンパク質であり、イオンチャンネルに直接的な影響を及ぼす可能性は低い。
- 本剤の非臨床試験において、ECG を用いた電気生理学的パラメーターに対する潜在的影響を、カニクイザルに 4 週間にわたり本剤を連日 IV（ボーラス）投与して評価した（試

験番号 APQ0001）。その結果、心臓に対する本剤による電気生理学的な影響は認められなかった（第 2.6.2.4.2 項）。

- その他の遺伝子組換え血液凝固因子において、関連のある AE として QT / QTc 延長の事象の報告はなかった。

2001 試験及び 2004 試験

2001 試験及び 2004 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び体温に臨床的に問題がある変化はなかった。2001 試験 CSR 第 12.5.1 項及び 2004 試験 CSR 第 12.5.1 項に示す。

3001 試験

3001 試験期間中、平均収縮期血圧及び拡張期血圧は正常範囲内であり、すべての測定時点でベースラインからの変化は最小限であった。3001 試験 CSR 第 12.8 項、表 14.4.8.1 及び表 14.4.8.2 に示す。

3002 試験

3002 試験期間中、平均収縮期血圧及び拡張期血圧は正常範囲内であり、すべての測定時点でベースラインからの変化は最小限であった。臨床的に問題となる可能性があるバイタルサイン（低血圧及び心拍数上昇）がわずかながら認められたが、いずれも TEAE として報告されなかった。3002 試験 CSR 第 12.8 項及び表 14.3.4.1 及び 14.3.4.2 に示す。

3003 試験

3003 試験では、データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点においてバイタルサインは外科的 substudy に登録された症例についてのみ入手可能であった。しかし、AE と判断され、臨床的に問題があるバイタルサインの変化については、3003 試験に参加したすべての症例でデータ入手可能であった。

3003 試験の外科的 substudy では平均収縮期血圧及び拡張期血圧は正常範囲内であった。臨床的に問題があると判断されたバイタルサインの変化はなかった。3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.8.3 に示す。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下における安全性の評価は、全安全性解析集団（すなわち 2001、2004、3001 及び 3002 試験の統合データ）で行い、継続中の 3003 試験のデータは含まない。

2.7.4.5.1　内因性要因

いずれの症例にもインヒビターや血栓塞栓性事象は認められなかったため、TEAE 及び局所忍容性データの解析は全安全性解析集団における以下の部分集団について実施した。

年齢：0～< 12 歳 (n = 27) 及び≥ 12～≤ 65 歳 (n = 80)
BMI：< 30 kg/m^2 (n = 100) 及び≥ 30 kg/m^2 (n = 6)
人種：白人 (n = 94)、黒人 (n = 2)、アジア人 (n = 10)、及びその他 (n = 1)

BMI 及び人種については症例数が限られているため、部分集団間の統計解析を行わなかった。したがって、部分集団間の比較を行う際は注意が必要である。人種の部分集団（アジア人［日本人］の部分集団を含む）間では、AE の発現率にパターンの違いも有意差も認められなかった。

2.7.4.5.1.1　年齢

全安全性解析集団は、1 歳から 61 歳までの 107 例で構成された。このうち 27 例が 12 歳未満、9 例が 12 歳から 18 歳未満、71 例が 18 歳から 65 歳であった（統合安全性に関する表 14.1.2.1 及び 14.3.7.1 を参照）。

有害事象

0 歳から 12 歳未満の症例では、96.3%（n = 26）で少なくとも 1 件の AE が認められ、12 歳以上 65 歳の症例では 85.0%（n = 68）で認められた。概して、AE の種類及び頻度は 2 つの年齢群で類似しており、特定の AE の頻度に差があった場合でも、その差はその年齢群の一般集団で予想されるものであった。両部分集団で最も多く認められた AE は、「感染症および寄生虫症」の SOC に属するものであった［若年齢群及び高年齢群で、それぞれ 66.7%（n = 18）及び 53.8%（n = 43）］。PT 別に見ると、各年齢群で最も多く認められた AE は、0 歳から 12 歳未満の症例では発熱［33.3%（n = 9）; 12 歳以上 65 歳の症例で 1.3%（n = 1）］、12 歳以上 65 歳の症例では頭痛［25%（n = 20）; 0 歳から 12 歳未満の症例で 7.4%（n = 2）］であった。統合安全性に関する表 14.3.7.1 に示す。

局所忍容性

0 歳から 12 歳未満の症例で認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 3.5%、0.4%、0.1%及び 0%であった。治験責任医師による評価で紅斑発現の報告はなかった。12 歳以上 65 歳の症例でも同様の結果が得られており、これらの症例に認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 1.5%、0.2%、0.1%及び 0%であった。治験責任医師による評価では、非常にわずかな紅斑の発現が 2 件報告された（0.5%）。高年齢群において、その他に治験責任医師が報告した注射部位反応はなかった。統合安全性に関する表 14.3.8.1 に示す。

2.7.4.5.1.2　体格指数

有害事象

BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団の 89/100 例（89.0%；553 件）及び BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団の 4/6 例（66.7%；22 件）で少なくとも 1 件の TEAE が認められた。BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団で最も多く認められた AE は、「感染症および寄生虫症」の SOC に属するものであった［58/100 例（58%）；144 件］。BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団で最もよく認められた AE は、「感染症および寄生虫症」［2/6 例（33.3%）；4 件］、「筋骨格系および結合組織障害」［2/6 例（33.3%）；4 件］、「傷害、中毒および処置合併症」［2/6 例（33.3%）；7 件］、及び「神経系障害」［2/6 例（33.3%）；3 件］の SOC に属するものであった PT 別に見ると、BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団で最も多く認められた AE は鼻咽頭炎［20/100 例（20%）；43 件］及び頭痛［20/100 例（20%）；42 件］であった。BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団において複数の症例で認められた AE は鼻咽頭炎［2/6 例（33.3%）；3 件］及び頭痛［2/6 例（33.3%）；2 件］のみであった。統合安全性に関する表 14.3.7.2 に示す。

局所忍容性

BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団で認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 2.0%、0.2%、0.1%及び 0%であった。治験責任医師による評価では、非常にわずかな紅斑の発現が 2 件報告された（0.3%）。BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団で認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 1.4%、0.7%、0%及び 0%であった。治験責任医師により認められた紅斑はなかった。統合安全性に関する表 14.3.8.2 に示す。

2.7.4.5.1.3　人種

有害事象

全安全性解析集団の症例の大多数は白人（94/107 例；87.9%）であった。白人の症例の部分集団では、82/94 例（87.2%；521 件）で少なくとも 1 件の TEAE が認められた。最も多く認められたものは、「感染症および寄生虫症」の SOC に属するものであった［52/94 例（55.3%）；132 件］。PT 別に見ると、最も多く認められた AE は頭痛［21/94 例（22.3%）；42 件］、関節痛［19/94 例（20.2%）；40 件］及び鼻咽頭炎［18/94 例（19.1%）；36 件］であった。統合安全性に関する表 14.3.7.3 に示す。

アジア人の症例の部分集団では、全症例 10 名とも日本人で、全例（10/10 例；54 件）において少なくとも 1 件の TEAE が認められた。この部分集団でも、最も多く認められた TEAE は「感染症および寄生虫症」の SOC に属するものであった［8/10 例（80.0%）；16 件］。PT 別に見ると、最も多く認められた AE は鼻咽頭炎［4/10 例（40.0%）；10 件］及び背部痛［3/10 例（30.0%）；4 件］であった。統合安全性に関する表 14.3.8.3 に示す。

局所忍容性

白人の症例の部分集団に認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 2.2%、0.3%、0%及び 0%であった。治験責任医師による評価では、非常にわずかな紅斑の発現が 2 件報告された（0.3%）。アジア人の症例の部分集団に認められた注射部位反応は、ほとんどなし、わずか、ある程度及び耐え難いがそれぞれ 0.5%、0.3%、0.6%及び 0.3%であった。治験責任医師の評価で認められた紅斑の症例はなかった。黒人の 2 例及び人種カテゴリーとして「その他」と報告された 1 例では、患者又は治験責任医師のいずれからも注射部位反応は報告されなかった。統合安全性に関する表 14.3.8.3 に示す。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因との関連で、本剤の使用について報告すべき事項はない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤は代謝されるとより小さなペプチド断片とアミノ酸になり、本剤が代謝に基づく薬物相互作用に関与する可能性は低い。本剤は IV 投与するため、食物と相互作用する可能性はない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

血友病 B は女性では非常にまれにしか起こらないため、本剤の臨床開発プログラムの症例はすべて男性であった。したがって、現時点では、本剤が投与された妊婦及び授乳婦のデータはなく、本剤が発育中の胎児に影響を与えるかどうか及び本剤が母乳に移行するかどうかは不明である。妊婦及び授乳婦に対しては、明らかに必要な場合にのみ本剤を投与することとする。

2.7.4.5.5　過量投与

血友病 B の治療を目的とした FIX 補充製剤の投与は、年齢、静脈アクセス、出血表現型、活性及び凝固因子濃縮物の入手可能性に基づいて、できる限り個々の患者に合わせて行うことが望ましい。本剤の臨床プログラムという制限の中であっても、最大推奨投与量及び治療ガイドラインを導入し、各試験の試験期間を通して標準化を維持した。なお、本臨床プログラムでは過量投与に相当する本剤の投与量は定められていない。2001、2004、3001 及び 3002 試験では、100 IU/kg 以上の用量での投与（手術以外の使用）は電子症例報告書に記録し、治験責任医師が確認後 72 時間以内に治験依頼者に報告した。3003 試験では、すべての投与間隔について、定期補充療法において 28 日間の総投与量は、治験依頼者の許可なく 250 IU/kg を超えないこととした。

これまでの臨床プログラムにおいて、手術以外で用いられた（治験実施計画書に適合した）本剤の最高投与量は 3003 試験における 100 IU/kg である（21 日間レジメンの定期補充療法の一症例；3003 試験要約 CSR 一覧表 16.2.5.4）。本臨床プログラムでは、手術時における本剤の最大投与量は事前に定めなかった。実施する手術の種類に応じて、血漿中因子のピークレベル及び補充期間を世界血友病連合が定めるところに維持することを推奨した。その結果、本剤の臨床プログ

ラムにおいて投与された手術時の最高投与量は 139.9 IU/kg（3001 試験に登録された症例 2500002 0063）であり、AE は伴わなかった（第 2.7.4 項付録 1、一覧表 16.2.9.3 を参照）。

一般集団における FIX の正常値は 50%～150%超の活性の範囲である。血友病 B 患者では FIX が欠乏しているため、本剤投与によって一般集団の範囲をを上回る血漿中 FIX 活性レベルに至る可能性に乏しく、臨床的に問題が生じるような高 FIX 活性レベルは不明である。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤を投与した症例において、薬物の乱用、誤用、多幸症及び嗜癖の報告はない。本剤の使用に関して知られている不正な目的はない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び／又は反跳作用に関する安全性データはない。

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

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響に関する試験は実施していない。

2.7.4.5.9　治療歴のない患者（＊）

安全性報告のためのデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、3 例の治療歴のない患者（PUP）が 3003 試験に登録しており、うち 1 例はすでに本剤の投与を受けていた。

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後、本試験で本剤の投与を受けたこの最初の PUP で低力価インヒビターの発現が 1 件報告された。本被験者は年齢 11 歳のアジア人男性（被験者 6080001-3002）であり、20[redacted]年[redacted]月に血友病 B（FIX 活性が 2%未満）の診断を受けていた。本剤の投与前、本被験者は血友病 B の治療のために全血製剤の投与を受けていたが、FIX 補充製剤の投与は受けたことがなかった。本被験者には軽度のアレルギー反応が発現し、本剤を 13 回投与した後 FIX に対する低力価インヒビターが発現した。本低力価インヒビターは本剤の投与に関連する SAE として 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された。遺伝子検査の結果から、FIX 遺伝子の大きな欠損が示された（CIOMS 2015053085）。

2.7.4.6　市販後データ

本剤の市販後データはない。

2.7.4.7　結論

概して、臨床プログラム内において本剤の安全性及び忍容性は良好であると判断した。今日まで、全安全性解析集団を構成する 107 例において、また 3003 試験についてはデータカットオフ時点で、本剤に対する抗体産生、FIX に対する抗体及び抗 CHO 宿主細胞由来タンパク質抗体が認められた症例はなかった。加えて、死亡例、アナフィラキシー反応及び血栓事象の報告もなかっ

た。TEAE の大多数は軽度又は中等度であり、本剤と関連があると判断された TEAE はほとんどなかった。AE と用量、用法又は投与期間との間に明らかな関連性はなかった。さらに、重要な点として、18 歳未満の症例の安全性プロファイルと成人の安全性プロファイルとの間に明らかな差は認められなかった。人種について検討したところ、日本人の 10 例において認められた安全性プロファイルは全安全性解析集団の安全性プロファイルと異なるものではなかった。

データカットオフ後、継続中の 3003 試験の治療歴のない患者（PUP）において FIX インヒビターの発現が認められた（＊）。PUP では、インヒビターの発現が予想される（＊）。PUP 集団を対象とした本継続試験は現在も実施中である（＊）。臨床開発プログラムも変更なく継続している。この最新情報により本剤の全体的なベネフィット・リスクプロファイルが変わることはない（＊）。

定期補充療法及び出血エピソードの急性期治療の両方（Shapiro et al., 1996；Shapiro et al., 1997；Roth et al., 2001；Shapiro et al., 2005；Powell et al., 2013；Valentino et al., 2014）並びに手術（Ragni et al., 2002；Windyga et al., 2014）における本剤の安全性プロファイルは、その他の現在入手可能な既存の FIX 製剤の安全性プロファイルと類似するものである。

2.7.4.8　付録

付録 1

付録 1 は、2004 試験及び 3001 試験において追加で行った事後解析の結果を示す補足表を含む。

表 1　　曝露及び試験参加期間

表 2　　試験参加期間（2004 試験；安全性解析集団）

表 3　　投与日数（2004 試験；安全性解析集団）

一覧表 16.2.9.3　曝露及び試験参加期間

付録 2

付録 2 は、3002 試験において追加して行った事後解析の結果を示す補足表を含む。

表 1　　曝露及び試験参加期間

一覧表 16.2.10.4　曝露及び試験参加期間

付録 3

付録 3 は、全安全性解析集団における日本人の患者を対象に追加して行った事後解析の結果を示す補足表を含む。

表 1　曝露及び試験参加期間（日本人安全性解析集団）

表 2　本剤に対する曝露状況（日本人安全性解析集団）

表 3　TEAE の要約（日本人安全性解析集団）

表 4　期間別の TEAE の要約（日本人安全性解析集団及び世界各国の全安全性解析集団）（＊）

2.7.4.8 APPENDICES

APPENDIX 1

Appendix 1 contains supplemental tables presenting additional post-hoc analyses conducted for studies 2004 and 3001.

Table 1 Exposure and Time on Study

Table 2 Time on study (Study 2004; Safety Population)

Table 3 Exposure days (Study 2004; Safety Population)

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Table 1 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

	Prophylaxis Arm			On-demand Arm			
	Adolescent (N=7)	Adult (N=33)	Total (N=40)	Adolescent (N=0)	Adult (N=23)	Total (N=23)	Total (N=63)
Exposure Days (EDs)							
n	7	33	40	0	23	23	63
Mean	67.6	73.4	72.4		51.5	51.5	64.8
SD	12.69	23.65	22.11		30.63	30.63	27.27
Median	63.0	73.0	72.0		51.0	51.0	71.0
Q1	58.0	65.0	63.0		27.0	27.0	58.0
Q3	73.0	91.0	91.0		84.0	84.0	87.0
Min	58	4	4		4	4	4
Max	94	103	103		91	91	103
Total	473	2423	2896		1184	1184	4080
Total Exposure Days [1]							
n	7	33	40	0	23	23	63
Mean	82.7	87.7	86.8		53.8	53.8	74.8
SD	37.64	36.64	36.37		33.77	33.77	38.64
Median	63.0	84.0	81.0		51.0	51.0	74.0
Q1	58.0	70.0	64.5		27.0	27.0	58.0
Q3	123.0	108.0	108.5		85.0	85.0	100.0
Min	58	4	4		4	4	4
Max	150	161	161		105	105	161
Total	579	2894	3473		1238	1238	4711

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Source: Listing 16.2.9.3
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_expdys_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Table 1 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

	Prophylaxis Arm			On-demand Arm			
	Adolescent (N=7)	Adult (N=33)	Total (N=40)	Adolescent (N=0)	Adult (N=23)	Total (N=23)	Total (N=63)
Time on Study (days)							
n	7	33	40	0	23	23	63
Mean	573.7	609.0	602.9		459.8	459.8	550.6
SD	78.94	181.86	168.17		205.69	205.69	193.96
Median	596.0	624.0	623.0		426.0	426.0	617.0
Q1	505.0	600.0	593.5		292.0	292.0	464.0
Q3	624.0	722.0	684.0		670.0	670.0	680.0
Min	464	42	42		119	119	42
Max	688	844	844		736	736	844
Total	4016	20098	24114		10576	10576	34690
Time on Study (weeks)							
n	7	33	40	0	23	23	63
Mean	81.96	87.00	86.12		65.69	65.69	78.66
SD	11.278	25.980	24.024		29.385	29.385	27.709
Median	85.14	89.14	89.00		60.86	60.86	88.14
Q1	72.14	85.71	84.79		41.71	41.71	66.29
Q3	89.14	103.14	97.71		95.71	95.71	97.14
Min	66.3	6.0	6.0		17.0	17.0	6.0
Max	98.3	120.6	120.6		105.1	105.1	120.6
Total	573.7	2871.1	3444.9		1510.9	1510.9	4955.7

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Source: Listing 16.2.9.3
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\t_expdys_sp.sas • CPearson

Module 2.7.4 Appendix 1

Table 2 Time on study (Study 2004; Safety Population)

		Modality	
Statistic	all subjects	On-demand	Prophylaxis
n	17	4	13
mean	283.1	145.3	325.5
sd	81.45	27.50	19.25
median	326.0	146.5	332.0
min	119	119	281
max	340	169	340

Module 2.7.4 Appendix 1

Table 3 Exposure days (Study 2004; Safety Population)

Statistic	all subjects
n	17
mean	42.5
sd	17.28
median	50.0
min	12
max	59
q1	45.0
q3	51.0
total number of EDs	722
>= 50 EDs (n)	9
>= 50 EDs (%)	52.94%

Source: Study 2004 CSR Listing 16.2.6.10
26JUN2014 Page 1 of 1

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 1: Prophylaxis					
0400001-0020	Adult	71	72	723	103.3
2500001-0055	Adult	79	79	582	83.1
2500015-0042	Adult	91	91	649	92.7
2500017-0053	Adult	72	72	633	90.4
2760001-0017	Adolescent	64	64	522	74.6
2760034-0015	Adult	85	85	762	108.9
2760034-0016	Adult	4	4	50	7.1
2760034-0060	Adult	62	62	496	70.9
2760065-0018	Adult	65	65	732	104.6
2760066-0002	Adult	95	95	844	120.6
2760066-0004	Adult	73	74	813	116.1
2760067-0024	Adult	28	28	196	28.0

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 1: Prophylaxis					
3760001-0026	Adult	93	145	620	88.6
3760001-0027	Adult	72	121	626	89.4
3760001-0028	Adult	98	157	620	88.6
3760001-0029	Adult	91	138	625	89.3
3760001-0031	Adult	63	114	624	89.1
3760001-0032	Adult	88	139	617	88.1
3760001-0034	Adult	62	109	622	88.9
3760001-0035	Adolescent	94	150	624	89.1
3760001-0036	Adolescent	73	123	617	88.1
3760001-0037	Adult	103	161	622	88.9
3760001-0039	Adult	58	108	615	87.9
3800015-0056	Adolescent	58	58	464	66.3

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 1: Prophylaxis					
3800023-0009	Adult	69	70	764	109.1
3800023-0010	Adult	73	74	765	109.3
3800023-0051	Adult	59	59	600	85.7
3800023-0057	Adolescent	58	58	505	72.1
3800025-0025	Adult	99	100	734	104.9
3920026-0030	Adult	83	83	589	84.1
3920027-0003	Adult	68	68	680	97.1
3920028-0038	Adult	84	84	591	84.4
3920029-0023	Adult	92	92	596	85.1
3920030-0001	Adult	72	72	722	103.1
3920031-0040	Adult	95	95	624	89.1
7240007-0006	Adolescent	63	63	688	98.3

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 1: Prophylaxis					
7240009-0005	Adult	67	69	652	93.1
7240009-0043	Adolescent	63	63	596	85.1
8400160-0021	Adult	101	101	668	95.4
8400184-0044	Adult	8	8	42	6.0

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton
Page 4 of 6

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 2: On-Demand					
1000008-0007	Adult	87	100	736	105.1
1000008-0008	Adult	91	105	735	105.0
1000008-0012	Adult	88	101	722	103.1
1000008-0013	Adult	85	97	722	103.1
1000008-0022	Adult	69	69	385	55.0
1000008-0064	Adult	16	16	324	46.3
2500001-0019	Adult	90	90	725	103.6
2500002-0063	Adult	27	27	334	47.7
2500002-0066	Adult	33	33	306	43.7
2500002-0068	Adult	14	14	292	41.7
2500002-0069	Adult	33	33	277	39.6
3800015-0033	Adult	84	85	670	95.7

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton

CSL Behring
2.7.4 Appendix 1
CSL654_3001

Listing 16.2.9.3 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Total Exposure Days [1]	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
Treatment Arm 2: On-Demand					
3920025-0047	Adult	75	75	512	73.1
3920029-0059	Adult	8	8	134	19.1
3920030-0050	Adult	51	51	527	75.3
3920030-0058	Adult	43	43	420	60.0
6430014-0065	Adult	6	6	119	17.0
7240007-0061	Adult	42	42	426	60.9
7240008-0011	Adult	73	74	666	95.1
8400154-0049	Adult	60	60	485	69.3
8400184-0062	Adult	4	4	177	25.3
8400184-0067	Adult	29	29	290	41.4
8400191-0045	Adult	76	76	592	84.6

Notes: [1] across all CSL654 studies.
Chiltern • [redacted]20[redacted]:5:34 PM • K:\CSL_Behring\33176\21_Stat\Programs\Scratch\l_expdys_sp.sas • BSutton

APPENDIX 2

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

Table 1 Exposure and Time on Study

Listing 16.2.10.4 Exposure and Time on Study

CSL Behring
2.7.4 Appendix 2
CSL654_3002

Table 1 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Exposure Days (EDs)			
n	12	15	27
Mean	55.3	67.3	61.9
SD	8.88	12.87	12.63
Median	54.5	67.0	58.0
Q1	50.0	57.0	52.0
Q3	57.0	72.0	69.0
Min	42	51	42
Max	78	94	94
Total	663	1009	1672
Time on Study (days)			
n	12	15	27
Mean	347.1	437.6	397.4
SD	39.75	77.28	77.36
Median	356.0	456.0	382.0
Q1	313.0	361.0	330.0
Q3	373.5	492.0	469.0
Min	287	323	287
Max	416	554	554
Total	4165	6564	10729

Source: Listing 16.2.10.4
Chiltern • [redacted]20[redacted]:9:12 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_expdys_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.4 Appendix 2
CSL654_3002

Table 1 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Time on Study (weeks)			
n	12	15	27
Mean	49.58	62.51	56.77
SD	5.679	11.039	11.052
Median	50.86	65.14	54.57
Q1	44.71	51.57	47.14
Q3	53.36	70.29	67.00
Min	41.0	46.1	41.0
Max	59.4	79.1	79.1
Total	595.0	937.7	1532.7

Source: Listing 16.2.10.4
Chiltern • [redacted]20[redacted]:9:12 AM • K:\CSL_Behring\33177\21_Stat\Programs\Scratch\t_expdys_sp.sas • CPearson

CSL Behring
2.7.4 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.4 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
0360014-2020	6 - <12 Years	62	382	54.6
0360015-2021	6 - <12 Years	60	414	59.1
0400002-2004	6 - <12 Years	85	501	71.6
0400002-2007	6 - <12 Years	69	480	68.6
1240021-2018	0 - <6 Years	78	297	42.4
2030006-2022	0 - <6 Years	63	416	59.4
2030007-2011	6 - <12 Years	64	456	65.1
2030008-2001	6 - <12 Years	67	469	67.0
2500017-2016	6 - <12 Years	67	442	63.1
2500017-2025	0 - <6 Years	49	351	50.1
2500026-2005	6 - <12 Years	85	547	78.1
2500026-2006	6 - <12 Years	94	554	79.1

Listing 16.2.10.4 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
2500026-2008	0 - <6 Years	56	330	47.1
2500029-2012	0 - <6 Years	55	365	52.1
2760078-2009	6 - <12 Years	72	492	70.3
2760078-2019	0 - <6 Years	58	389	55.6
2760079-2024	0 - <6 Years	52	361	51.6
3760001-2026	6 - <12 Years	52	323	46.1
3760001-2027	6 - <12 Years	51	323	46.1
3760001-2028	0 - <6 Years	50	323	46.1
3760001-2029	0 - <6 Years	50	287	41.0
3800022-2002	6 - <12 Years	72	483	69.0
3800023-2010	0 - <6 Years	56	382	54.6
3800023-2030	0 - <6 Years	42	303	43.3

CSL Behring
2.7.4 Appendix 2
CSL654_3002

Listing 16.2.10.4 Exposure and Time on Study
(Safety Population)

Site - Subject ID	Age Group	Exposure Days	Time on Study (days)	Time on Study (weeks)
6430014-2014	6 - <12 Years	52	361	51.6
6430014-2015	0 - <6 Years	54	361	51.6
7240007-2017	6 - <12 Years	57	337	48.1

APPENDIX 3

Appendix 3 contains supplemental tables presenting additional post-hoc analyses conducted for Japanese subjects in the Overall Safety population.

Table 1 (table 14.2.1)	Japanese Exposure Days and Time in Study (Japanese Safety Population)
Table 2 (table 14.2.2)	Japanese Extent of Exposure to rIX-FP (Japanese Safety Population)
Table 3 (table 14.3.1)	Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Japanese Safety Population)
Table 4 (table14.3.2)	Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Time Interval (Japanese Safety Population and Overall Global Safety Population)

CSL Behring
CSL654 Integrated Summary of Safety
Final Analysis

Table 14.2.1 Japanese Exposure Days and Time in Study
(Japanese Safety Population)

	Total (N=10)
Exposure Days (EDs) [1]	
n	10
Mean (SD)	96.4 (40.56)
Median	102.0
Q1, Q3	74.0, 129.0
Min, Max	8, 143
< 50 EDs (n (%))	1 (10.0)
>= 50 EDs (n (%))	9 (90.0)
>= 75 EDs (n (%))	7 (70.0)
>= 100 EDs (n (%))	6 (60.0)
Total Number of EDs	964
Study Duration (days)	
n	10
Mean (SD)	804.5 (258.42)
Median	902.5
Q1, Q3	723.0, 915.0
Min, Max	134, 1031

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
[1] An exposure day (ED) is any day that the subject receives an Infusion of rIX-FP regardless of the number of Infusions on that day or reason for the Infusion(s). Exposure days that fall in the gaps between studies are not counted.
[2] Subject-years = (Last visit day on the study – First infusion day + 1)/365.25.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_exp.sas • WMorgan

Table 14.2.1 Japanese Exposure Days and Time in Study
(Japanese Safety Population)

	Total (N=10)
Study Duration (weeks)	
n	10
Mean (SD)	114.93 (36.916)
Median	128.93
Q1, Q3	103.29, 130.71
Min, Max	19.1, 147.3
Study Duration (months)	
n	10
Mean (SD)	26.43 (8.490)
Median	29.65
Q1, Q3	23.75, 30.06
Min, Max	4.4, 33.9
< 3 months (n (%))	0
>= 3 months and < 6 months (n (%))	1 (10.0)
>= 6 months and < 9 months (n (%))	0
>= 9 months and < 12 months (n (%))	0
>= 12 months and < 15 months (n (%))	0
>= 15 months and < 18 months (n (%))	0
>= 18 months and < 21 months (n (%))	0
>= 21 months and < 24 months (n (%))	2 (20.0)
>= 24 months (n (%))	7 (70.0)
Total Subject-Years [2]	22.0

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
[1] An exposure day (ED) is any day that the subject receives an Infusion of rIX-FP regardless of the number of Infusions on that day or reason for the Infusion(s). Exposure days that fall in the gaps between studies are not counted.
[2] Subject-years = (Last visit day on the study – First infusion day + 1)/365.25.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_exp.sas • WMorgan

CSL Behring
CSL654 Integrated Summary of Safety
Final Analysis

Table 14.2.2 Japanese Extent of Exposure rIX-FP
(Japanese Safety Population)

	Total (N=10)
Number of Infusions	
n	10
Mean (SD)	96.3 (40.54)
Median	101.5
Q1, Q3	74.0, 129.0
Min, Max	8, 143
Total IU Administered	
n	10
Mean (SD)	274099.80 (123281.258)
Median	282605.00
Q1, Q3	208523.00, 377515.00
Min, Max	17200.0, 405687.0
Total IU per Infusion	
n	963
Mean (SD)	2846.31 (1077.547)
Median	2505.00
Q1, Q3	2116.00, 3126.00
Min, Max	932.0, 7505.0
Total Number of Infusions	963

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_exprix.sas • WMorgan
Page 1 of 1

CSL Behring
CSL654 Integrated Summary of Safety
Final Analysis

Table 14.3.1 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Japanese Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=10) n (%)	E
Any Treatment-Emergent AEs	10 (100.0)	74
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9 (90.0)	22
NASOPHARYNGITIS	4 (40.0)	14
BRONCHITIS	1 (10.0)	1
CELLULITIS	1 (10.0)	1
HELICOBACTER GASTRITIS	1 (10.0)	1
HEPATITIS C	1 (10.0)	1
INFLUENZA	1 (10.0)	1
OTITIS EXTERNA	1 (10.0)	1
PHARYNGITIS	1 (10.0)	1
TINEA INFECTION	1 (10.0)	1

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Notes: An AE is regarded as treatment emergent (TEAE) if it was present prior to the first dose of rIX-FP and subsequently worsened in severity, or was not present prior to the first dose but subsequently appeared. Related AEs are those events whose relationship to study treatment is related, probably related, or possibly related, in the opinion of the investigator. Table presents number and percentage of subjects (n(%)) and number of events (E). Percentages are based on the number of subjects in the population.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_aeclas.sas • WMorgan

Table 14.3.1 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Japanese Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=10) n (%)	E
GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (50.0)	12
DIARRHOEA	2 (20.0)	3
GINGIVITIS	2 (20.0)	2
ABDOMINAL DISTENSION	1 (10.0)	2
COLONIC POLYP	1 (10.0)	1
DENTAL CARIES	1 (10.0)	1
DYSPEPSIA	1 (10.0)	1
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	1 (10.0)	1
HAEMORRHOIDS	1 (10.0)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	5 (50.0)	9
BACK PAIN	3 (30.0)	4
HAEMOPHILIC ARTHROPATHY	1 (10.0)	2
ARTHRALGIA	1 (10.0)	1
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (10.0)	1
TENOSYNOVITIS	1 (10.0)	1

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Notes: An AE is regarded as treatment emergent (TEAE) if it was present prior to the first dose of rIX-FP and subsequently worsened in severity, or was not present prior to the first dose but subsequently appeared. Related AEs are those events whose relationship to study treatment is related, probably related, or possibly related, in the opinion of the investigator. Table presents number and percentage of subjects (n(%)) and number of events (E). Percentages are based on the number of subjects in the population.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_aeclas.sas • WMorgan

CSL Behring
CSL654 Integrated Summary of Safety
Final Analysis

Table 14.3.1 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Japanese Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=10) n (%)	E
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	5 (50.0)	8
CONTUSION	3 (30.0)	5
INJURY	2 (20.0)	3
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	3 (30.0)	4
ECZEMA	2 (20.0)	2
ECZEMA ASTEATOTIC	1 (10.0)	1
PSORIASIS	1 (10.0)	1
INVESTIGATIONS	3 (30.0)	3
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	1 (10.0)	1
HAEMOGLOBIN DECREASED	1 (10.0)	1
WEIGHT DECREASED	1 (10.0)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (20.0)	3
PYREXIA	2 (20.0)	2
INJECTION SITE EROSION	1 (10.0)	1

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Notes: An AE is regarded as treatment emergent (TEAE) if it was present prior to the first dose of rIX-FP and subsequently worsened in severity, or was not present prior to the first dose but subsequently appeared. Related AEs are those events whose relationship to study treatment is related, probably related, or possibly related, in the opinion of the investigator. Table presents number and percentage of subjects (n(%)) and number of events (E). Percentages are based on the number of subjects in the population.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_aeclas.sas • WMorgan

Table 14.3.1 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Japanese Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=10) n (%)	E
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (20.0)	3
HEADACHE	1 (10.0)	2
MIGRAINE	1 (10.0)	1
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (20.0)	2
DEPRESSION	1 (10.0)	1
PSYCHOSOMATIC DISEASE	1 (10.0)	1
EYE DISORDERS	1 (10.0)	2
GLAUCOMA	1 (10.0)	1
SCLERITIS	1 (10.0)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (10.0)	2
ASTHMA	1 (10.0)	2
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (10.0)	1
ANAEMIA	1 (10.0)	1

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Notes: An AE is regarded as treatment emergent (TEAE) if it was present prior to the first dose of rIX-FP and subsequently worsened in severity, or was not present prior to the first dose but subsequently appeared. Related AEs are those events whose relationship to study treatment is related, probably related, or possibly related, in the opinion of the investigator. Table presents number and percentage of subjects (n(%)) and number of events (E). Percentages are based on the number of subjects in the population.

CSL Behring
CSL654 Integrated Summary of Safety
Final Analysis

Table 14.3.1 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events
(Japanese Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Total (N=10) n (%)	E
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (10.0)	1
ALCOHOLIC LIVER DISEASE	1 (10.0)	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (10.0)	1
URINARY RETENTION	1 (10.0)	1
VASCULAR DISORDERS	1 (10.0)	1
HYPERTENSION	1 (10.0)	1

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot.
Notes: An AE is regarded as treatment emergent (TEAE) if it was present prior to the first dose of rIX-FP and subsequently worsened in severity, or was not present prior to the first dose but subsequently appeared. Related AEs are those events whose relationship to study treatment is related, probably related, or possibly related, in the opinion of the investigator. Table presents number and percentage of subjects (n(%)) and number of events (E). Percentages are based on the number of subjects in the population.
Chiltern • [redacted] :11:01 AM • K:\CSL_Behring\33184\21_Stat\Programs\Tables_ISS_4MSU_Japan\t_aeclas.sas • WMorgan

Table 14.3.2 Japanese Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Time Interval
(PTPs-Safety Population)

	Month 0-6		Month 6-12		Month 12-18		Month 18-24		Month 24-30		Overall	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAEs												
Japanese	6 (60.0)	32	10 (100.0)	37	6 (60.0)	20	3 (30.0)	5	0	0	10 (100.0)	84
Global	91 (79.8)	355	71 (62.3)	310	43 (37.7)	104	22 (19.3)	55	1 (0.9)	4	100 (87.7)	768
Serious TEAEs												
Japanese	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1
Global	4 (3.5)	4	8 (7.0)	11	0	0	0	0	0	0	10 (8.8)	14
Discontinuation due to TEAEs												
Japanese	2 (20.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2
Global	3 (2.6)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.6)	3

Studies Pooled: 2001, 2004, 3001, 3002 and ongoing 3003 based on [redacted] snapshot ([redacted] datacut).
Note: Table presents number and percentage of subjects (n (%)) with at least one specified event and number of specified events (E). Percentages are based on the number of subjects in the respective group.

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
2.7.5　参考文献

CSL ベーリング株式会社

2.7.5　参考文献

Alamelu J, Bevan D, Sorensen B and Rangarajan S.　Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12:2044-2048.

Andersen JT, Pehrson R, Tolmachev V, Daba MB, et al. Extending half-life by indirect targeting of the neonatal Fc receptor (FcRN) using a minimal albumin binding domain. Journal of Biological Chemistry. 2010;286(7):5234-5241.

BeneFIX® Package Insert. Philadelphia PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc, a subsidiary of Pfizer Inc; 2011.

Björkman S, Shapiro AD, and Berntorp E. Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. Haemophilia. 2001;7:133-139.

Björkman S. Pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor IX - implications for prophylaxis and on-demand therapy. Haemophilia. 2013;19:808-813.

Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van Den Berg HM, and Srivastava A, for The Subcommittee On Factor VIII , Factor IX and Rare Coagulation Disorders.
Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014;12:1935-1939.

DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. British Journal of Haematology. 2007;138(3):305-315.

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

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

Gater A, Thomson TA, Strandberg-Larsen M. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. Thrombosis and Haemostasis. 2011;106:398-404.

Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. Blood. 1992;79(3):568-575.

Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. 2008;132(3):171-183.

Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, et al. Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. Journal of Clinical Immunology. 2010;30:777-789.

Metzner HJ, Weimer T, Kronthaler U, Lang W, and Schulte S. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. Thrombosis and Haemostasis. 2009;102(4):634-644.

Mulder K and Llinás A. The target joint. Haemophilia 2004;10(Suppl. 4):152-156.

National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) Document #179. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). Available at: http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/All-MASAC-Recommendations/Recommendation-Concerning-Prophylaxis.

Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, et al. Phase 3 study of recombinant Factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. New England Journal of Medicine. 2013;369:2313-2323.

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

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

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

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

Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood. 2005;105(2):518-525.

Tengborn L, Hansson S, Fasth A, Lübeck PO, et al. Anaphylactoid reactions and nephrotic syndrome--a considerable risk during factor IX treatment in patients with haemophilia B and inhibitors: a report on the outcome in two brothers. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 1998;4(6):854-859.

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

Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. Journal of pediatric hematology/oncology. 1997;19(1):23-27.

Weimer T, Metzner HJ, and Schulte S. Recombinant albumin fusion proteins. In: Schmidt SR, editor. Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges. 1st ed. John Wiley & Sons, Inc; 2013:163 178.

White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, et al. Definitions in hemophilia: Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2001;85(3):560.

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

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

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
2.7.6　個々の試験のまとめ

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

2.7.6　個々の試験のまとめ.....10
2.7.6.1　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.....10
2.7.6.2　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.....22
2.7.6.3　3001：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.....35
2.7.6.3.1　3001 試験：治験対象集団全体のデータ.....45
2.7.6.3.2　3001 試験：日本人被験者集団のデータ.....70
2.7.6.4　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（rIX-FP）の薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 III 相試験.....99
2.7.6.5　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（rIX-FP）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　（治験総括報告書は要約版）.....123

表目次

表 2.7.6-1　2001 試験:　被験者の内訳及び解析対象集団（全被験者）.....14
表 2.7.6-2　2001 試験：ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター要約表　（PK 解析集団）.....16
表 2.7.6-3　2001 試験：本剤 25、50 又は 75 IU/kg のベースライン値で補正した 血漿中 FIX 活性（IU/dL）要約表（PK 解析集団）.....19
表 2.7.6-4　2004 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析集団）.....28
表 2.7.6-5　2004 試験：本剤 25 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性持続時間.....29
表 2.7.6-6　2004 試験：本剤（25 IU/kg）単回投与後の FIX 活性（ベースライン未補正）の PK パラメーター.....29
表 2.7.6-7　2004 試験：年間出血回数（総出血エピソード、自然出血エピソード及び 外傷性出血エピソード）.....31
表 2.7.6-8　2004 試験：軽度及び中等度の出血エピソードに対する止血効果の治験責任医師による評価（有効性解析集団）.....32

表 2.7.6-9　2004 試験：オンデマンド療法の初回及び最終投与時の本剤処方用量.....32
表 2.7.6-10　3001 試験：解析対象集団（全被験者）.....47
表 2.7.6-11　3001 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析集団）.....48
表 2.7.6-12　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤投与後の FIX のベースライン値で補正した PK パラメーターの製剤別・用量別要約　（PK 解析集団）.....51
表 2.7.6-13　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤投与後の FIX のベースライン値で補正していない PK パラメーターの製剤別・用量別 要約（PK 解析集団）.....52
表 2.7.6-14　3001 試験：本剤投与後の FIX の PK パラメーター平均値（%CV）の要約　（PK 解析集団）.....53
表 2.7.6-15　3001 試験：本剤 25 IU/kg 及び 50 IU/kg 単回投与後の特定時点における、 ベースライン値で補正していない FIX 活性濃度（IU/dL）の要約　（PK 解析集団）.....54
表 2.7.6-16　3001 試験：自然出血の年間出血回数（主要有効性解析集団）.....55
表 2.7.6-17　3001 試験：出血の種類別年間出血回数（有効性解析集団）.....57
表 2.7.6-18　3001 試験：定期補充療法中の本剤の投与量（有効性解析集団）.....60
表 2.7.6-19　3001 試験：止血を得るのに要した本剤の投与回数（有効性解析集団）.....62
表 2.7.6-20　3001 試験：治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価　（有効性解析集団）.....63
表 2.7.6-21　3001 試験：周術期止血管理に対する反応.....64
表 2.7.6-22　3001 試験：症例 1000008-0022：出血イベントの要約.....66
表 2.7.6-23　3001 試験：重篤な有害事象が発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）.....68
表 2.7.6-24　3001 試験：本剤及び既承認の FIX 製剤を投与したときの FIX のベースライン値で補正していない PK パラメーター平均値（%CV）の要約　（日本人及び全体の PK 解析集団）.....71
表 2.7.6-25　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤を投与したときの FIX のベースライン値で補正した PK パラメーター平均値（%CV）の要約（日本人及び全体の PK 解析集団）.....72
表 2.7.6-26　3001 試験：自然出血の年間出血回数（日本人及び全体の主要有効性解析集団）...76
表 2.7.6-27　3001 試験：出血カテゴリー別の年間出血回数（日本人有効性解析集団）.....78
表 2.7.6-28　3001 試験：日本人症例の試験登録前と試験中の ABR の比較.....80
表 2.7.6-29　3001 試験　定期補充療法期間中の本剤投与量（日本人有効性解析集団）.....82
表 2.7.6-30　3001 試験：止血に要した本剤の投与回数（日本人有効性解析集団）.....84
表 2.7.6-31　3001 試験：治験責任医師による出血エピソードに対する止血効果の 総合的な臨床評価（日本人有効性解析集団）.....85
表 2.7.6-32　3001 試験：TEAE の要約（日本人及び全体の安全性解析集団）.....86
表 2.7.6-33　症例 3920025-0047：出血の要約.....87
表 2.7.6-34　症例 3920030-0058：血清生化学検査値.....89

表 2.7.6-35　症例 3920030-0050：出血の要約 89
表 2.7.6-36　3001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（≥ 5%）（日本人及び全体の安全性解析集団） 91
表 2.7.6-37　3001 試験：日本人被験者に発現した基本語別の TEAE（日本人安全性解析集団） 95
表 2.7.6-38　3001 試験：期間別の TEAE の要約（日本人及び全体の安全性解析集団） 97
表 2.7.6-39　3002 試験：被験者の内訳（全ての被験者） 105
表 2.7.6-40　3002 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景 （安全性解析集団） 107
表 2.7.6-41　3002 試験：本剤及び従来の FIX 製剤の投与後の平均（%CV） FIX PK パラメーターの年齢群別の要約（PK 集団） 108
表 2.7.6-42　3002 試験：年齢層別による本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与後の 各評価時点における FIX 活性濃度（IU/dL）の要約（PK 解析集団） 109
表 2.7.6-43　3002 試験：定期補充療法期間中の年間出血回数（有効性解析集団） 110
表 2.7.6-44　3002 試験：定期補充療法期間中の本剤の投与量（有効性解析集団） 111
表 2.7.6-45　3002 試験：治験組入れ前の定期補充療法の週間投与量及び投与間隔 （安全性解析集団） 112
表 2.7.6-46　3002 試験：止血が得られるまでの本剤の投与回数（有効性解析集団） 112
表 2.7.6-47　3002 試験：治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価（有効性解析集団） 113
表 2.7.6-48　3002 試験：周術期の止血効果 113
表 2.7.6-49　3002 試験：曝露状況（安全性解析集団） 114
表 2.7.6-50　3002 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（安全性解析集団） 116
表 2.7.6-51　3002 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体） 119
表 2.7.6-52　3003 試験：被験者の内訳（全 PTP） 128
表 2.7.6-53　3003 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景 （PTP 安全性解析集団） 129
表 2.7.6-54　3003 試験：周術期の出血抑制効果（周術期患者集団） 130
表 2.7.6-55　3003 試験：曝露状況及び試験参加期間（PTP 安全性解析集団） 131
表 2.7.6-56　3003 試験：TEAE の要約（PTP 安全性解析集団） 133
表 2.7.6-57　3003 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体） 134

図目次

図 2.7.6-1　2004 試験：試験デザイン 23
図 2.7.6-2　2004 試験：被験者の内訳 27
図 2.7.6-3　3001 試験：試験の流れ 36

図 2.7.6-4　3001 試験：試験の流れ：定期補充療法群（第 1 群）.....37
図 2.7.6-5　3001 試験：被験者の内訳.....46
図 2.7.6-6　3001 試験 : 本剤及び従来の FIX 製剤を投与したときのベースラインで補正していない生体内回収率、半減期、クリアランス 及び滞留時間の用量別・治療別平均値（SD）（日本人及び全体の PK 解析集団）.....73

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）
AE	Adverse event	有害事象
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	自然出血の年間発現回数
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 x time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC to the last sample with quantifiable drug concentration	0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
AUMC	Incremental recovery; area under the first moment versus time curve	0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線の 1 次モーメント下面積
BU	Bethesda Units	ベセスダ単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence intervals	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Observed maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
dL	Deciliter	デシリットル
EDs	Exposure days	投与日数
FIX	Factor IX	第 IX 因子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IMP	Investigational medicine product	治験薬
IR	Incremental recovery	生体内回収率
IV	Intravenous	静脈内
IU	International Units	国際単位
Kg	Kilogram	キログラム
Max	Maximum	最大、最高
MC	Multicenter	多施設共同
Min	Minimum	最小、最低
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
OD	On-demand treatment	オンデマンド療法
OL	Open-label	非盲検
pdFIX	Plasma-derived factor IX	血漿由来第 IX 因子
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred term	基本語

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）
PUPs	Previously untreated patients	治療を受けたことがない患者
rIX-FP	Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin	遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質
rFIX	Recombinant factor IX	遺伝子組換え第 IX 因子
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to C_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Half-life	血中半減期
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
Vss	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
Vz	Volume of distribution	分布容積
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連合
λz	Elimination constant	消失速度定数

本剤の臨床試験一覧表

試験番号	試験の種類	主要目的	試験デザイン	製剤、経路、用量	例数	診断名	治療期間	進行状況、報告書	CSR
2001 試験	安全性及び PK	AE 及び臨床検査値の経時的変化の評価による本剤（rIX-FP）IV 投与の安全性評価	第 I 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、用量漸増	本剤、IV、25、50 又は 75 IU/kg（PK: 25、50 及び 75 IU/kg）、IV 従来の FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	25	血友病 B FIX 活性 ≤ 2%	2～4 箇月	完了；CSR	第 5.3.3.2 項
2004 試験	安全性、有効性及び PK	AE の性質と発現率、臨床検査値の経時的変化、インヒビター産生及び本剤に対する抗体産生を指標とした本剤 IV 投与の安全性の評価	第 I/II 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検	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）	17	血友病 B FIX 活性 ≤ 2%	約 4～11 箇月	完了；CSR	第 5.3.5.2 項
3001 試験	安全性、有効性及び PK	出血エピソードの定期補充療法における本剤の有効性、及び FIX に対するインヒビター産生に関する本剤の安全性の評価	第 II/III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、（ピボタル）	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 従来の FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	63	血友病 B FIX 活性 ≤ 2%	約 18 箇月（最長 27 箇月）	完了；CSR	第 5.3.5.2 項

本剤の臨床試験一覧表（続き）

試験番号	試験の種類	主要目的	試験デザイン	製剤、経路、用量	例数	診断名	治療期間	進行状況、報告書	CSR
3002 試験	安全性、有効性及び PK	本剤単回投与時の PK、及び FIX に対するインヒビター産生に関する本剤の安全性の評価	第 III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、（小児）	本剤、IV 7 日間隔定期補充療法又は OD： 35～50 IU/kg （最大 75 IU/kg） （PK 50 IU/kg） PK これまでの FIX（rFIX 又は pdFIX）、IV、50 IU/kg	27	血友病 B FIX 活性 ≤2%	約 12 箇月	完了； CSR	第5.3.5.2項
3003 試験	安全性及び有効性	主試験： 新規症例における FIX に対するインヒビター産生を指標とした、重症血友病 B 患者（PUP を含む）での本剤の安全性の評価 外科的 substudy： 血友病 B 患者に対する外科的処置中の出血管理における本剤の有効性の評価	第 3b 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検、（継続）	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）	84[a]	血友病 B FIX 活性 ≤2%	約 3 年間 （予定）	継続中； 要約 CSR	第5.3.5.2項

略語：AE，有害事象；CSR，治験総括報告書；FIX，第 IX 因子；IV，静脈内；OD，オンデマンド療法；pdFIX，血漿由来第 IX 因子；PK，薬物動態；PUP，未治療患者；rIX-FP，遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；
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）における安全性解析集団の例数。データカットオフ時点では、86 例が 3003 試験に登録されていたが、本剤の投与を受けていたのは 84 例であった（本申請時に提出した 3003 試験要約 CSR でのデータカットオフは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。その後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再度データカットオフが実施され、3003 試験安全性報告が作成された。この安全性報告により、第 2 項の安全性情報が更新された）。

引用：2001 試験 CSR、2004 試験 CSR、3001 試験 CSR、3002 試験 CSR、3003 試験要約 CSR

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　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

治験調整医師：

[redacted] Italy

治験実施施設：本治験はオーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イスラエルの 21 施設で実施した。

公表文献（引用文献）：

Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. BLOOD 2012 (120) No.12:2405-11.

治験期間（年数）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発のフェーズ： 第 I 相

目的：主要目的は、本剤静脈内投与の安全性を評価することであった。副次的目的は、体重 1 kg あたり本剤 50 IU を静脈内単回投与した際の薬物動態（Pharmacokinetic ：PK）パラメーターを評価することであった。

探索的目的は、本試験参加前に被験者に投与されていた血液凝固第 IX 因子製剤（FIX 製剤）50 IU/kg を単回静脈内投与した際の PK データの収集、また、本剤 25 又は 75 IU/kg 単回静脈内投与した際の PK データの収集、及び投与後の本剤の抗原量を測定することであった。

方法：

本試験は、安全性及び PK の検討を目的としたプロスペクティブ、非盲検、多施設共同、用量漸増試験であった。本試験は、用量漸増安全性（本剤投与量：25、50、75 IU/kg）の評価と、本剤 25、50、75 IU/kg 単回投与後の PK 評価により構成された。また、本試験参加前に投与されていた従来の FIX 製剤［遺伝子組換え第 IX 因子（rFIX）製剤又は血漿由来第 IX 因子（pdFIX）製剤］50 IU/kg を投与した際の PK も、対照薬として評価した。

患者数（計画時及び解析時）：予定症例数は 24 例であったが、25 例を組み入れて投与し、25 例中 22 例を PK 解析対象とした。

診断及び主要な組入れ基準：

重度の血友病 B（FIX 活性が 2%以下）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、体重 30～120 kg で 12～65 歳の男性、FIX 製剤の投与日数（ED）が 150 ED を超えていること、FIX インヒビター産生の既往（2 回連続して検査が陽性であったことと定義）がないこと、スクリーニング時に検出可能なインヒビターが確認されていないこと［中央測定機関で測定されたインヒビター力価が BU（Bethesda Units：ベセスダ単位）0.6 未満と定義］。本試験参加前の FIX 製剤による治療は、オンデマンド療法及び定期補充療法のいずれも組入れ可能とし、患者から署名入りの同意文書／アセント文書による同意を取得するものとした。

除外基準：

FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応又はアナフィラキシー）を有する患者、先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者、血小板数が 100,000/μL 未満の患者、血清クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える患者、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍を超える患者は除外した。免疫不全症患者（CD4 リンパ球数が 200/mm^3 未満の患者）も除外対象となるが、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性患者は、治験責任医師の判断により本試験に参加し、プロテアーゼ阻害剤による抗ウイルス療法を受けられることとした。さらに、免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者、登録前 3 箇月以内に深部静脈血栓症、脳卒中、肺動脈塞栓症、心筋梗塞及び動脈塞栓症を含む血栓症を発症した患者、又は本剤の初回投与前 30 日以内に本剤以外の治験薬を使用した患者も、除外対象とした。本試験への組入れ前 3 箇月以内に、生命を脅かす出血エピソードを認めた患者、大手術、整形外科手術を受けた患者、また、FIX 製剤の投与を受けている患者で、PK 採血期間中の治療中断のために大出血のリスクが上昇する可能性がある患者も除外した。治験手順を実施することが困難と考えられる患者（言語能力又は精神状態）、あるいは治験手順を遵守する意思がない、又は不遵守の経歴がある患者は本治験への参加不適格とした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本剤は、溶解用の希釈液（注射用水）と共に凍結乾燥粉末として供給される長時間作用型の遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質である。本治験では、次のロット番号の治験薬を使用した：000380911A、00380911A、00386911A 及び 00480911A。

本剤は、投与（Day 1）前の体重、及びバイアルのラベルに表示された実際の FIX の力価（単位）に基づく用量で静脈内投与した。

治療期間：各被験者における本試験参加期間は、2～4 箇月を予定した。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：
対照薬は、被験者が本試験参加前に投与を受けていた FIX 製剤（遺伝子組換え又は血漿由来）であった。従来の FIX 製剤を、投与前の体重及びバイアルに表示された FIX の力価（単位）に基づく用量で静脈内投与した。

評価項目：
安全性：
安全性は、有害事象（Adverse Event：AE）、忍容性、安全性に関する臨床検査項目（血液検査、尿検査）、バイタルサイン、身体検査所見、ウイルス学的検査、本剤に対する抗体の測定、及び FIX インヒビターの産生に基づいて評価した。

PK：
本剤（25、50、75 IU/kg）及び従来の FIX 製剤（50 IU/kg）静脈内投与後の PK は、血漿中の FIX 活性の測定値に基づいて評価した。

統計手法：
安全性：
安全性は記述的分析により評価し、注入部位反応（紅斑、浮腫、硬結、そう痒、局所疼痛、局所発熱）の発現頻度と重症度も評価して、投与群別に表に要約した。安全性評価項目は、試験治療下で発現した有害事象（Treatment-Emergent Adverse Events：TEAE）の発現率、局所忍容性の評価（発現頻度と重症度）、臨床検査値のベースラインから治験薬初回投与後の最小値、最大値及び最終値までの変化、試験治療下で認められた臨床的に問題となり得るバイタルサイン値、身体検査所見のベースラインからの変化、及び FIX 又は本剤のインヒビター産生であった。

PK：
PK データは、平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲を含む標準的な記述統計量で要約した。記述統計量の計算に際しては、必要に応じて信頼区間（CI；95%）を示した。
本剤、rFIX 又は pdFIX の PK は、血漿中 FIX 活性濃度の測定値に基づいて評価した。PK パラメーターは、ベースライン値で補正した血漿中 FIX 活性及び補正していない血漿中 FIX 活性について、ノンコンパートメントモデルを用い個別に評価した。標準的な式（例：WinNonlin®に内蔵されているもの）を用いて、存在するものの測定することができない各被験者の内因性 FIX の調節を行い、又は行わずに、個々の PK の変数を算出した。以下の PK パラメーターを、本剤 25、50 及び 75 IU/kg 投与後に得られた PK 測定用の検体を用いて算出した：

- 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度曲線下面積（AUC_{0-t}）；0 時間から無限時間までの血中濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 外挿した面積のパーセント（$\%AUC_{Extrap}$）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 最高血漿濃度到達時間（T_{max}）
- 消失速度定数（λz）；血中半減期（$t_{1/2}$）
- 生体内回収率
- 0 時間から無限時間（$AUMC_{0-\infty}$）までの血中濃度時間曲線の 1 次モーメント下面積（AUMC）
- 平均滞留時間（MRT）
- クリアランス（CL）
- 及び定常状態の分布容積（Vss）

従来の FIX 製剤 50 IU/kg の投与後も、同じ PK パラメーターを算出した。従来の FIX 製剤の PK 測定は、a）50 IU/kg の本剤投与の 4 日以上前、b）本剤投与後、Day 14 の来院時、c）Day 14～Day 28 の間で従来の FIX 製剤投与 4 日後、d）従来の FIX 製剤投与 4 日後の Day 28 の来院時、又は e）従来の FIX 製剤投与 4 日後、Day 28 の来院日以降で任意の時点に開始して良いとした。従来の FIX 製剤の PK パラメーターは、製剤別（rFIX 及び pdFIX）に要約した。本剤及び従来の FIX 製剤の PK 評価は、厳密な比較を目的とするものではなく、記述的に要約することを目的とした。

要約：安全性の結果、結論

被験者の内訳：

計 25 例を安全性及び PK 評価に組み入れ、本剤 25、50 及び 75 IU/kg を、それぞれ 9 例、14 例及び 9 例に投与した（表 2.7.6-1）。このうち 7 例は、異なる 2 用量の投与を受けた。内訳は、3 例が 25 及び 50 IU/kg、1 例が 25 及び 75 IU/kg、3 例が 50 及び 75 IU/kg であった（表 14.1.6）。例数は、各用量投与群で 1 例と数えたが、全体では 1 回のみカウントした。また、15 例が従来の FIX 製剤の 50 IU/kg 単回投与を受けた。製剤別の内訳は、5 例が血漿由来 FIX 製剤、10 例が遺伝子組換え FIX 製剤（BeneFIX®）の投与であった。全ての症例が試験を完了し、中止例はなかった。

安全性解析集団は、試験期間中に本剤の投与を 1 回以上受けた全 25 例で構成され、このうち 7 例は異なる 2 用量で本剤の投与を受けた。PK 解析集団は、本剤 25、50 及び 75 IU/kg の投与を 1 回以上受け、PK プロファイルの評価のための十分な血液検体が採取されており、PK 測定用の採血期間中に、出血に対する治療として他の FIX 製剤投与を受けなかった 22 例で構成された。

表 2.7.6-1　2001 試験:　被験者の内訳及び解析対象集団（全被験者）

	本剤 25 IU/kg n（%）	本剤 50 IU/kg n（%）	本剤 75 IU/kg n（%）	FIX 製剤 50 IU/kg n（%）	合計 n（%）
登録例数	9	14	9	15	25
解析対象集団					
安全性解析集団[1]	9 (100.0)	14 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	25 (100.0)
PK 解析集団[2]	7 (77.8)	13 (92.9)	8 (88.9)	12 (80.0)	22 (88.0)
完了例数	9 (100.0)	14 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	25 (100.0)
中止例数	0	0	0	0	0
本剤 2 用量投与例［n (%)］	--	--	--	--	7 (28.0)
25 及び 50 IU/kg	--	--	--	--	3 (12.0)
25 及び 75 IU/kg	--	--	--	--	1 (　4.0)
50 及び 75 IU/kg	--	--	--	--	3 (12.0)

引用：2001 試験 CSR　表 14.1.1 及び 14.1.6

[1] 安全性解析集団は、治験期間中に本剤の投与を少なくとも 1 回受けた全症例

[2] 本剤 25、50 若しくは 75 IU/kg の投与を少なくとも 1 回受け、PK プロファイルの評価のための十分な血液検体が採取されており、PK 測定用の採血期間中に、出血に対する治療として他の FIX 製剤投与を受けなかった症例

注：解析対象集団及び試験の進行状況におけるパーセンテージは、登録被験者数に対して算出された。

治験実施計画書からの逸脱：

25 例中 16 例において、治験実施計画書からの逸脱が 47 件報告された。

28 件の逸脱は、安全性に関する臨床検査（血液生化学検査、血液検査又は尿検査）の項目の一部が院内測定機関により実施されていなかった。

9 件の逸脱は、来院又は治験手順実施の時期が、治験実施計画書に規定された許容範囲外であった。

4 件の逸脱は、PK 測定時の投与用量が、予定されていた用量から－2%から+4%の範囲で逸脱していた。

4 件は治験実施計画書に規定された注入速度からの逸脱であり、最高速度は 1 分間に 1165 IU、すなわち 1 分間に 5.8 mL であった。

2 例（症例 21010101、22080101）において Day 1 前に出血が発現し、従来の FIX 製剤により治療を受けた。症例 21010101 が、出血エピソード発現 9 日後に本剤の投与を受けた。これは、出血イベントと PK 解析に要する本剤投与との間隔を最低 2 週間は空けるとした治験実施計画書からの逸脱であった。症例 22080101 は、出血エピソード発現の 12 日後に本剤の投与を受けた。（引用：一覧表 16.2.2.2）

治験実施計画書からの逸脱に関連する AE は認められなかった。

解析対象データセット：

安全性解析集団は、試験期間中に本剤の投与を少なくとも 1 回受けた全 25 例で構成された。PK 解析集団は、25、50 又は 75 IU/kg の用量で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血液検体が採取されており、PK 測定用の採血期間中に、出血に対する治療として本剤又は他の FIX 製剤の投与を受けなかった 22 例で構成された。

安全性の結果：

本試験期間中、計 25 例に本剤を 32 回投与した。用量別の例数は、25 IU/kg が 9 例、50 IU/kg が 14 例、75 IU/kg が 9 例であった。25 例中 7 例は、異なる 2 用量の投与を受けていた。全症例が試験を完了した。本剤の忍容性は、試験期間を通して良好であった。本剤投与と恐らく関連ありと判断された AE の発現率は低く、報告されたのは 25 例中 3 例（12%）で、重症度はいずれも軽度であった。本試験において、重篤な有害事象（Serious adverse event：SAE）の発現はなく、FIX インヒビター産生及び本剤に対する抗体産生は、いずれも報告されなかった。本剤投与後の局所忍容性に関する重要な所見や、過敏症反応は認められなかった。バイタルサイン、身体検査所見、血液検査値、血清生化学検査値及び尿検査値について、臨床的に問題がある変化はなかった。1 例において本剤及び rFIX 製剤投与後に、血液凝固活性マーカーの上昇が認められたが、血栓症の徴候や症状は報告されなかった。

器官別大分類・基本語別集計については表 A.1-1 を、器官別大分類・基本語による TEAE と治験薬との関連性の要約については表 A.1-2 を参照のこと。

PK 評価の結果：

PK 評価に組み入れ、本剤 25、50、75 IU/kg を投与した 9 例、14 例、9 例のうち、それぞれ 7 例、13 例、8 例を PK 解析対象とした。評価期間は、本剤 50 IU/kg 投与を受けた 13 例は 10～14 日間、本剤 25 IU/kg 投与を受けた 7 例は 7～14 日間、本剤 75 IU/kg 投与を受けた 8 例は 14 日間であった。さらに、従来の FIX 製剤 50 IU/kg の単回投与を受けた 15 例中 12 例（rFIX 製剤：8 例、pdFIX 製剤：4 例）を、PK 解析集団に含めた（表 2.7.6-1）。本剤 50 IU/kg 投与後（n＝13）、測定した FIX 活性は急速にピーク値まで上昇し、平均生体内回収率（IR）は投与 30 分後で投与量（IU/kg）あたり 1.38IU/dL（表 2.7.6-2）、ベースライン値で補正した FIX トラフ値の平均値（SD）は、7 及び 14 日後でそれぞれ 13.4（2.9）IU/dL 及び 5.5（2.0）IU/dL であった（表 2.7.6-3）。

表 2.7.6-2　2001 試験：ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター要約表

（PK 解析集団）

	本剤			従来の FIX 製剤	
パラメーター（単位）	25 IU/kg (n=7)	50 IU/kg (n=13)	75 IU/kg (n=8)	rFIX (n=8)	pdFIX (n=4)
AUC $_{0\text{-}t}$（hr·IU/dL）					
n	7	13	8	8	4
平均値	3233.23	6176.91	8100.85	826.52	969.08
SD	1149.94	1363.42	1546.50	152.91	172.58
幾何平均	3025.64	6041.92	7970.99	814.07	956.45
CV（%）	43.95	22.11	19.52	18.87	19.34
中央値	3341.97	6149.97	7819.88	827.99	1024.86
最小値	1314.73	4079.96	5702.65	602.96	729.09
最大値	5115.82	8485.74	10739.21	1066.68	1097.53
95% CI 下限値	2051.27	5294.81	6781.34	696.20	705.05
95% CI 上限値	4462.84	6894.45	9369.34	951.89	1297.49
AUC $_{0\text{-}\infty}$（hr·IU/dL）					
n	6	13	8	8	4
平均値	4192.42	7089.87	8995.24	976.76	1086.55
SD	1627.90	1622.83	1757.80	164.82	207.65
幾何平均	3798.71	6912.18	8849.66	964.99	1069.77
CV（%）	59.14	24.20	19.41	16.66	21.26
中央値	4705.51	6914.16	8597.98	979.44	1156.63
最小値	1327.07	4124.88	6560.34	793.32	787.24
最大値	5882.32	9677.06	11991.06	1273.62	1245.71
95% CI 下限値	2138.17	5984.11	7535.18	840.35	765.60
95% CI 上限値	6748.85	7984.19	10393.43	1108.12	1494.78
AUC $_{Extrap}$（%）					
n	6	13	8	8	4
平均値	18.17	12.43	9.85	15.53	10.56
SD	11.61	5.50	4.07	4.43	2.91
幾何平均	12.06	10.50	8.81	15.02	10.25
CV (%)	214.49	88.05	62.37	27.87	29.02
中央値	16.84	12.31	9.98	15.46	10.61
最小値	0.93	1.09	2.41	10.90	7.39
最大値	32.26	21.62	16.49	23.99	13.62
95% CI 下限値	3.04	6.64	5.46	11.95	6.52
95% CI 上限値	47.80	16.59	14.23	18.88	16.11
C_{max}（IU/dL）					
n	7	13	8	8	4
平均値	41.14	69.28	82.04	47.26	54.80
SD	5.33	13.00	14.27	11.90	9.89
幾何平均	40.86	68.19	80.78	45.98	54.14
CV（%）	12.68	18.66	19.70	25.33	18.00
中央値	40.00	67.50	85.25	43.10	53.70
最小値	34.80	50.90	53.10	34.50	44.20
最大値	49.30	94.90	99.20	62.80	67.60
95% CI 下限値	36.35	60.98	68.62	37.33	40.75
95% CI 上限値	45.92	76.26	95.10	56.64	71.94
T_{max}（hr）					
n	7	13	8	8	4
平均値	1.18	0.47	0.76	0.50	0.50
SD	1.18	0.77	0.88	0.05	0.02
幾何平均	0.81	0.22	0.56	0.50	0.49
CV（%）	106.87	172.61	84.10	9.90	4.29

表 2.7.6-2　2001 試験：ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター要約表
（PK 解析集団）（続き）

	本剤			従来の FIX 製剤	
パラメーター（単位）	25 IU/kg (n=7)	50 IU/kg (n=13)	75 IU/kg (n=8)	rFIX (n=8)	pdFIX (n=4)
中央値	0.50	0.10	0.50	0.50	0.50
最小値	0.45	0.08	0.22	0.42	0.47
最大値	2.92	2.93	2.92	0.57	0.52
95% CI 下限値	0.36	0.11	0.30	0.46	0.46
95% CI 上限値	1.81	0.45	1.02	0.54	0.53
生体内回収率（0～30 分）（IU/dL/IU/kg）[1]					
n	7	13	8	8	4
平均値	1.653	1.376	1.084	0.945	1.096
SD	0.19	0.28	0.19	0.24	0.20
幾何平均	1.64	1.35	1.07	0.92	1.08
CV（%）	11.29	20.14	19.77	25.33	18.00
中央値	1.60	1.37	1.11	0.86	1.07
最小値	1.46	1.00	0.71	0.69	0.88
最大値	1.97	1.89	1.33	1.26	1.35
95% CI 下限値	1.48	1.20	0.91	0.75	0.81
95% CI 上限値	1.82	1.52	1.26	1.13	1.44
半減期（hr）					
n	6	13	8	8	4
平均値	104.71	91.57	98.82	17.23	14.59
SD	55.08	20.74	17.48	2.28	1.73
幾何平均	90.40	89.01	97.38	17.10	14.51
CV (%)	72.12	26.57	18.79	13.16	12.02
中央値	93.30	91.45	96.69	17.00	14.70
最小値	28.49	44.48	68.05	14.59	12.60
最大値	190.57	124.86	124.18	20.94	16.35
95% CI 下限値	45.84	76.02	83.34	15.32	11.99
95% CI 上限値	178.30	104.23	113.79	19.08	17.56
消失速度定数（1/hr）					
n	6	13	8	8	4
平均値	0.009	0.008	0.007	0.041	0.048
SD	0.007	0.002	0.001	0.005	0.006
幾何平均	0.008	0.008	0.007	0.041	0.048
CV（%）	72.121	26.567	18.789	13.163	12.024
中央値	0.007	0.008	0.007	0.041	0.047
最小値	0.00	0.01	0.01	0.03	0.04
最大値	0.02	0.02	0.01	0.05	0.06
95% CI 下限値	0.004	0.007	0.006	0.036	0.039
95% CI 上限値	0.015	0.009	0.008	0.043	0.058
CL（mL/hr/kg）[2]					
n	6	13	8	8	4
平均値	0.73	0.75	0.87	5.24	4.76
SD	0.46	0.19	0.17	0.85	1.08
幾何平均	0.64	0.72	0.85	5.18	4.67
CV（%）	52.37	25.09	19.66	16.66	21.26
中央値	0.53	0.73	0.89	5.10	4.33
最小値	0.43	0.48	0.63	3.93	4.01
最大値	1.64	1.21	1.15	6.30	6.35
95% CI 下限値	0.38	0.62	0.73	4.51	3.34
95% CI 上限値	1.08	0.84	1.00	5.95	6.53

表 2.7.6-2　2001 試験：ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター要約表
（PK 解析集団）（続き）

	本剤			従来の FIX 製剤	
パラメーター（単位）	25 IU/kg (n=7)	50 IU/kg (n=13)	75 IU/kg (n=8)	rFIX (n=8)	pdFIX (n=4)
Vz（mL/kg）[2]					
n	6	13	8	8	4
平均値	0.916	0.950	1.231	1.306	0.987
SD	0.435	0.203	0.283	0.299	0.149
幾何平均	0.842	0.930	1.200	1.278	0.978
CV (%)	45.882	21.818	25.320	22.00	15.351
中央値	0.658	0.939	1.228	1.256	0.985
最小値	0.60	0.62	0.78	0.96	0.82
最大値	1.50	1.36	1.59	1.90	1.15
95% CI 下限値	0.532	0.817	0.974	1.066	0.768
95% CI 上限値	1.332	1.060	1.478	1.533	1.247
Vss（dL/kg）[2]					
n	6	13	8	8	4
平均値	0.854	0.916	1.194	1.325	0.991
SD	0.242	0.150	0.270	0.341	0.155
幾何平均	0.825	0.904	1.168	1.290	0.982
CV（%）	29.425	17.166	23.074	24.468	15.903
中央値	0.830	0.942	1.218	1.286	0.989
最小値	0.61	0.64	0.81	0.97	0.82
最大値	1.13	1.17	1.71	2.02	1.16
95% CI 下限値	0.610	0.815	0.965	1.055	0.764
95% CI 上限値	1.117	1.002	1.413	1.579	1.263
MRT（hr）					
n	6	13	8	8	4
平均値	136.00	127.03	138.13	25.13	21.13
SD	47.27	22.66	20.69	3.72	2.49
幾何平均	127.89	124.75	136.74	24.90	21.01
CV (%)	42.57	21.21	15.46	14.40	11.94
中央値	138.35	132.34	138.78	24.93	21.18
最小値	60.93	69.27	101.67	21.41	18.33
最大値	204.53	154.74	175.13	32.07	23.80
95% CI 下限値	83.33	109.90	120.26	22.09	17.39
95% CI 上限値	196.27	141.61	155.49	28.07	25.39
AUMC（hr·hr·IU/dL）					
n	6	13	8	8	4
平均値	611859	924081	1251167	24486	23293
SD	316879	312007	365175	4743	6085
幾何平均	486037	862964	1210819	24090	22583
CV (%)	114.20	44	27	19	31
中央値	609422	926468	1139247	24567	25227
最小値	80881	286055	952889	17991	14531
最大値	964910	1456360	1921916	32833	28187
95% CI 下限値	186323	669592	970280	20501	13985
95% CI 上限値	1267863	1112179	1510990	28307	36466

［1］生体内回収率は、投与量（IU/kg）あたりの投与 30 分後の最大 FIX 活性（IU/dL）と定義。
［2］クリアランス、Vz 及び Vss は体重で正規化した。
引用：2001 試験 CSR 表 14.2.2.1.1

表 2.7.6-3　2001 試験：本剤 25、50 又は 75 IU/kg のベースライン値で補正した血漿中 FIX 活性（IU/dL）要約表（PK 解析集団）

	本剤 25 IU/kg (n=7)	本剤 50 IU/kg (n=13)	本剤 75 IU/kg (n=8)
投与前			
N	7	13	8
平均値（SD）	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
中央値	0.00	0.00	0.00
最小値、最大値	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
95% CI			
投与 5 分後			
N	0	10	0
平均値（SD）		66.45 (12.71)	
中央値		68.55	
最小値、最大値		47.30, 85.90	
95% CI		57.36, 75.54	
投与 30 分後			
N	7	13	8
平均値（SD）	40.70 (5.58)	67.31 (13.72)	81.91 (14.20)
中央値	38.90	63.90	85.25
最小値、最大値	34.80, 49.30	49.40, 94.90	53.10, 99.20
95% CI	35.54, 45.86	59.02, 75.61	70.04, 93.78
投与 3 時間後			
N	7	13	8
平均値（SD）	37.76 (6.29)	63.71 (11.51)	75.10 (13.31)
中央値	39.20	60.60	78.45
最小値、最大値	24.90, 44.00	46.50, 83.10	49.70, 89.50
95% CI	31.94, 43.58	56.75, 70.66	63.97, 86.23
投与 6 時間後			
N	7	13	8
平均値（SD）	35.59 (5.95)	59.81 (10.91)	72.11 (12.10)
中央値	36.70	56.20	73.30
最小値、最大値	23.80, 42.20	45.60, 78.60	49.60, 85.30
95% CI	30.08, 41.09	53.21, 66.40	62.00, 82.23
投与 9 時間後			
N	0	12	0
平均値（SD）		58.12 (11.04)	
中央値		55.40	
最小値、最大値		45.00, 79.20	
95% CI		51.11, 65.14	
投与 24 時間後			
N	3	13	7
平均値（SD）	24.97 (14.05)	48.77 (9.48)	59.90 (10.16)
中央値	24.80	46.30	57.90
最小値、最大値	11.00, 39.10	39.10, 72.30	43.50, 77.00
95% CI	-9.94, 59.87	43.04, 54.50	50.50, 69.30
投与後 Day 2（48 時間）			
N	3	13	7
平均値（SD）	25.67 (7.24)	37.62 (8.17)	45.81 (8.34)
中央値	28.20	35.90	43.10
最小値、最大値	17.50, 31.30	27.20, 51.50	36.20, 61.00
95% CI	7.68, 43.65	32.69, 42.56	38.10, 53.52

表 2.7.6-2　2001 試験：ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター要約表
（PK 解析集団）（続き）

	本剤 25 IU/kg (n=7)	本剤 50 IU/kg (n=13)	本剤 75 IU/kg (n=8)
投与後 Day 3（72 時間）			
N	4	13	8
平均値（SD）	15.40 (7.23)	30.90 (6.53)	37.30 (8.31)
中央値	15.45	28.70	36.95
最小値、最大値	6.90, 23.80	21.40, 41.30	26.70, 51.90
95% CI	3.89, 26.91	26.95, 34.85	30.35, 44.25
投与後 Day 5（120 時間）			
N	4	13	8
平均値（SD）	8.62 (3.91)	19.88 (4.43)	25.40 (5.55)
中央値	7.40	20.20	24.75
最小値、最大値	5.40, 14.30	13.40, 28.60	17.00, 33.50
95% CI	2.41, 14.84	17.20, 22.55	20.76, 30.04
投与後 Day 7（168 時間）			
N	7	13	8
平均値（SD）	7.41 (3.87)	13.42 (2.91)	17.39 (4.46)
中央値	7.10	13.80	17.15
最小値、最大値	1.20, 13.40	7.90, 18.50	11.50, 25.90
95% CI	3.84, 10.99	11.65, 15.18	13.66, 21.12
投与後 Day 10（240 時間）			
N	4	13	8
平均値（SD）	3.95 (2.82)	7.63 (2.76)	10.16 (2.68)
中央値	4.25	7.90	10.75
最小値、最大値	0.30, 7.00	0.70, 11.30	5.70, 13.90
95% CI	-0.54, 8.44	5.96, 9.30	7.92, 12.41
投与後 Day 14（336 時間）			
N	3	5	8
平均値（SD）	2.50 (2.66)	5.54 (2.00)	6.01 (2.45)
中央値	2.20	4.90	5.20
最小値、最大値	0.00, 5.30	3.40, 8.20	2.30, 10.10
95% CI	-4.12, 9.12	3.06, 8.02	3.97, 8.06

引用：表 14.2.1.1.1、一覧表 16.2.6.1

$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$及び CL のベースライン値で補正した平均値は、それぞれ 92 時間、7090 hr·IU/dL 及び 0.75 mL/hr/kg であった。MRT 及び Vz の平均値は、127 時間及び 0.95 dL/kg であった。本剤の平均 IR は、rFIX 製剤及び pdFIX 製剤と比較して、それぞれ 46%及び 25%高かった。rFIX 製剤 50 IU/kg 投与（n＝8）後のベースライン値で補正した平均値と比べて、本剤は、平均半減期が 5 倍以上長く、平均 AUC が約 7 倍多く、平均 CL が約 7 倍低かった。また、本剤の Vz は rFIX 製剤の約 70%であった。FIX 抗原量で評価した場合、本剤の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} は、用量範囲にわたって用量比例的であった（表 2.7.6-2）。

結論:

本第 I 相試験の結果より、本剤は臨床における安全性が高く、PK プロファイルが良好であることが示された。各 PK パラメーターは、FIX 製剤の有効性の重要なサロゲートエンドポイントとして受け入れられている。rFIX 製剤と比較して本剤の IR は著明に高く（46%）、本剤投与後の $t_{1/2}$

は 5 倍以上長く、平均トラフ値は、本剤 25 IU/kg 投与後 Day 7 で 7.4%、50 IU/kg 投与後 Day 14 で 5.5%であったことから、定期補充療法における投与回数を減少させることが可能と考えられる。

本剤の $t_{1/2}$ が長いこと、IR が高いこと、AUC が大きいこと、そして CL が低いことは、臨床において大きな利益をもたらすと考える。本剤の PK プロファイルによれば、定期補充療法において投与間隔を延長できる可能性がある。また、本剤は、投与後に SAE も認められず、インヒビター産生及び過敏症反応の発現もなく、安全性プロファイルが良好であることが示された。

2.7.6.2 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

治験調整医師：

[redacted] Italy

[redacted] Israel

[redacted] Bulgaria

治験実施施設：本試験は、イスラエルの[redacted]、及びブルガリア・ソフィアの[redacted]の 2 施設で実施した。

公表文献（引用文献）：なし

治験期間（年数）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I／II 相

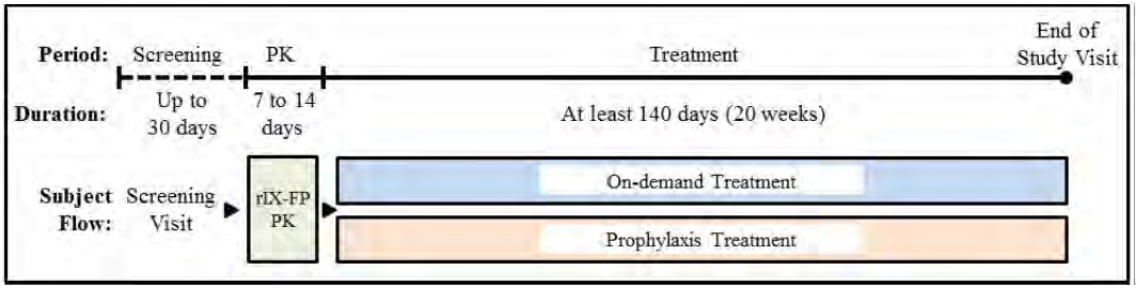
目的：

主要目的は、本剤の静脈内投与の安全性を評価することであった。安全性は AE の症状と発現率、臨床検査値の経時的変化、インヒビター産生、及び本剤に対する抗体産生により評価した。副次的目的は、1）本剤の PK を評価すること、及び 2）出血エピソード抑制のための本剤による定期補充療法の臨床効果を評価することであった。

方法：

本試験は、血友病 B 患者を対象としたプロスペクティブ、非盲検試験であり、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の本剤の安全性、PK 及び有効性を評価するデザインとした。本試験は、最長 30 日間のスクリーニング期間、7～14 日間の PK 評価期間、最短 20 週間の治療期間で構成される。治療期間には、被験者に定期補充療法又はオンデマンド療法により本剤を投与した（図 2.7.6-1）。

図 2.7.6-1　2004 試験：試験デザイン



略語：PK，薬物動態；rIX-FP，本剤
引用：2004 試験 CSR

適格患者はスクリーニング来院完了後 30 日以内に PK 評価期間に移行した。PK 評価のために被験者に 25 IU/kg 又は 50 IU/kg の用量で本剤を単回静脈内投与し、血漿中 FIX 活性を本剤投与前、及び投与後 14 日以内の特定時点において測定した。

PK 評価期間完了後、被験者は治療期間に移行し、定期補充療法とオンデマンド療法の併用（定期補充療法群）、又はオンデマンド療法のみ（オンデマンド療法群）による本剤の投与を、20 週間又は第 III 相試験（3001 試験）に登録される時点のいずれか遅い時点まで受けた。

患者数（計画時及び解析時）：予定登録例数は最大 22 例であった。定期補充療法群に 13 例、オンデマンド療法群に 4 例、計 17 例を登録した。

診断及び主要な組入れ基準：

- 12～65 歳の男性患者
- 重度の血友病 B（血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下）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
- 血液凝固第 IX 因子製剤［血漿由来（pdFIX）及び／又は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（rFIX)］の投与日数が 150 ED を超える患者（担当医の確認による）
- 第 IX 因子インヒビター発現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、その直後に別の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 未満）が確認されていない患者、第 IX 因子インヒビター産生の家族歴がない患者
- 治験で定められた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

除外基準：

- 血液凝固第 IX 因子製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者
- 先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者
- 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者
- スクリーニングにおいて血小板数が 100,000/μL 未満の患者
- CD4 リンパ球数が 200/mm^3 未満の HIV 陽性患者（HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、プロテアーゼ阻害剤による抗ウイルス療法を受けることが可能である。）
- スクリーニングにおいて血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える患者
- スクリーニングにおいて血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える患者
- Day 1 の来院前 4 箇月以内に血栓症（深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む）が発現した患者
- Day 1 の来院前 4 箇月以内に中枢神経系、消化管、頸部／咽頭部に生命を脅かす出血エピソード、又は重篤な外傷性出血エピソードが発現した患者、あるいは外科的大処置を実施した患者
- 本剤の初回投与前 4 週間以内に、FIX 製剤以外の治験薬を使用した患者
- 治験責任医師の判断により、治験結果に影響をもたらすと考えられる炎症性関節疾患又はその他の併存疾患を有する患者
- FIX 製剤による治療を要した非外傷性出血エピソードの発現が、過去 6 箇月間に 12 回未満、又は過去 3 箇月間に 6 回未満であったオンデマンド療法の患者
- 試験期間中に大手術を受ける予定の患者
- 本試験手順を実施することが困難と考えられる患者（言語能力又は精神状態）、あるいは治験手順を遵守する意思がない、若しくは不遵守の経歴がある患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本剤は保存料無添加の凍結乾燥滅菌粉末として、単回使用バイアルで供給された。本剤は、体重に基づく用量で静脈内投与した。本試験では、次のロット番号の治験薬を使用した：00480911B、00380911B、00580911A、01380911A、01380911A、01380911B、及び 01380911B。

定期補充療法：

定期補充療法群の被験者には、15～35 IU/kg の用量、又は治験責任医師が決定した用量で週 1 回（7 日間の投与間隔）、本剤を単回静脈内投与した。本剤の初回投与量は、PK 評価期間中及び第 I 相試験（2001 試験）で評価された被験者の PK プロファイル、並びに被験者の出血症状に基づいて決定された。投与量は、投与間の FIX 活性のトラフ値を 1%超に維持するため、最大 75 IU/kg まで調整した。

定期補充療法群の被験者には、出血管理（オンデマンド療法による）、又は活動前に出血予防として本剤を投与することも可能とした。

出血エピソードに対するオンデマンド療法：

オンデマンド療法群の被験者には、軽度、中等度又は重度の出血エピソードに対する治療として、25 IU/kg 以上の用量で本剤を 1 回以上、静脈内投与した。本剤の投与量は、PK 評価期間中及び第 I 相試験（2001 試験）中に評価された被験者の PK プロファイル、並びに WFH が推奨する FIX 活性に上昇させ、維持するために必要な用量及び維持用量に基づいて治験責任医師が算出した。

軽度及び中等度の出血エピソードに対しては、被験者又は保護者／介護人が投与した。生命を脅かす出血エピソードや、関節又は筋肉内への重度の出血を含む重大な出血エピソードは、血友病センターにおいて治療された。

治療期間：治療期間は、定期補充療法群では約 9～11 箇月間、出血エピソードに対するオンデマンド療法群では約 4～6 箇月間であった。

対照薬、用量及び用法：該当せず

評価基準： 有効性、安全性

主要評価項目：

- 本剤に関連する、治験期間中の有害事象の発現頻度
- FIX インヒビターの産生
- 本剤に対する抗体産生

PK の副次的評価項目：

- 本剤単回投与の 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 本剤単回投与の血中半減期（$t_{1/2}$）
- 本剤投与 30 分後の生体内回収率（IR、IU/mL/IU/kg）
- 本剤を単回投与したときのクリアランス

有効性の副次的評価項目：

- 解析集団の定期補充療法群の被験者において、治療期間終了前 12 週間（例：Week 9～Week 20）に認められた破綻出血エピソード回数

探索的評価項目：

- スクリーニング前12週間の定期補充療法で使用していた従来のFIX製剤投与量と比較した、本試験の治療期間終了前12週間（例：Week 9～Week 20）における本剤投与量
- Week 20又は試験終了時に週1回の定期補充療法を受けている被験者の割合
- Week 20又は試験終了時まで週1回で定期補充療法を受けていた場合の各投与における本剤投与量
- 本剤1回又は2回投与で止血した出血エピソードの割合
- 4段階評価尺度（優、良、可、不可／なし）に基づいた、治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価

統計手法：

本試験では正式な仮説検定は実施しなかった。本試験のデータ解析では、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。カテゴリー変数は頻度及び百分率を用いて要約した。PKデータについては、幾何平均、幾何変動係数%（%CV）及び幾何平均の95%CIも算出した。PKパラメーターは、ベースライン値で補正して、又は補正せずにノンコンパートメント解析（WinNonlin）により得た。

結果：

被験者の内訳：

文書による同意を取得し、スクリーニングの対象となり、本試験に登録した被験者は計17例であった。このうち15例がPK評価期間に参加し、本剤25 IU/kgの投与を受けた。

治験実施計画書からの重大な逸脱：

治験実施計画書からの重大な逸脱は報告されなかった。

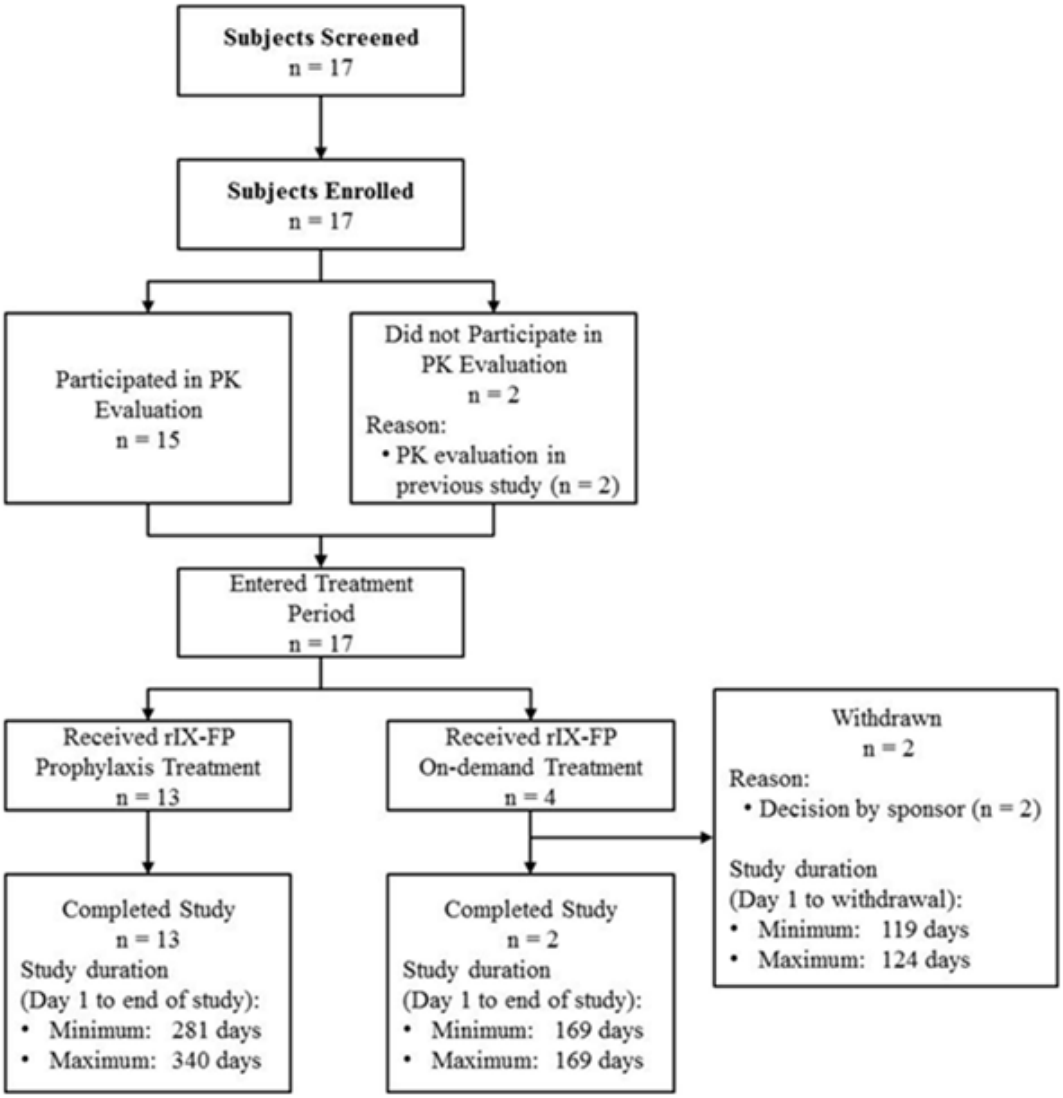
解析対象集団：

PK解析集団は、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血液検体を採取された13例（定期補充療法群：10例；オンデマンド療法群：3例）で構成された。定期補充療法群の10例は全てイスラエルの治験実施施設の症例で、Day 10までにPK測定用の検体を採取された。オンデマンド療法群の3例は全てブルガリアの治験実施施設の症例であり、Day 14までにPK測定用の検体を採取された。全被験者に対し、本剤投与前に4日間のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者の人口統計学的特性及び既往歴

全17例が治療期間に移行した（図 2.7.6-2）。13例が定期補充療法群、4例がオンデマンド療法群に組み入れられた。

図 2.7.6-2　2004 試験：被験者の内訳



PK, pharmacokinetic；rIX-FP, recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin
引用：2004 試験 CSR 表 14.1.1 及び一覧表 16.2.9.3

全例（n＝17）が白人男性であった。被験者の平均年齢（SD）は 26.1（10.7）歳であった。全体的に、定期補充療法群の方がオンデマンド療法群より被験者の年齢が低く、それぞれの群の平均年齢（SD）は、定期補充療法群が 23.2（9.4）歳、オンデマンド療法群が 35.8（9.7）歳であった。両群共に被験者の大多数が 18 歳以上であった（定期補充療法群：10／13 例、76.9%；オンデマンド療法群:4／4 例、100%）。定期補充療法群には 18 歳未満の症例が 3 例登録された（表 2.7.6-4）。

表 2.7.6-4　2004 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析集団）

	定期補充療法群 N＝13	オンデマンド療法群 N＝4	合計 N＝17
性別［n (%)］			
男性	13 (100)	4 (100)	17 (100)
人種［n (%)］			
白人	13 (100)	4 (100)	17 (100)
国［n (%)］			
イスラエル	13 (100)	0	13 (76.5)
ブルガリア	0	4 (100)	4 (23.5)
スクリーニング時の年齢			
平均値（SD）	23.2 (9.4)	35.8 (9.7)	26.1 (10.7)
中央値	19.0	35.0	25.0
最小値、最大値	13,42	27,46	13, 46
スクリーニング時の年齢［n (%)］			
18 歳未満	3 (23.1)	0	3 (17.6)
18 歳以上	10 (76.9)	4 (100.0)	14 (82.4)

略語：PK, 薬物動態；SD, 標準偏差
引用：2004 試験 CSR 表 14.1.2.1 及び 14.1.2.2

全例が血友病 B と診断されており、試験参加前に FIX 製剤（pdFIX 又は rFIX）による治療を受けていた。10 例が本試験参加前に定期補充療法を受けており、これらの症例は全て定期補充療法群に組み入れられた。

PK の結果：

PK 解析は、本剤（25 IU/kg）の単回投与後の血漿中 FIX 活性に基づいて実施した。PK 解析集団（n＝13）のベースライン時 FIX 活性平均値（SD）は、1.83（1.3）IU/dL であった。ベースライン時 FIX 活性（SD）は、定期補充療法群が 2.31（1.09）IU/dL（最小値：1.0 IU/dL、最大値：4.1 IU/dL）、オンデマンド療法群が 0.23（0.23）IU/dL（最小値：0.1 IU/dL、最大値：0.5 IU/dL）で、定期補充療法群の方が高かった（表 A.2-1）。

本剤（25 IU/kg）投与後の C_{max}（ベースライン未補正）は 38 IU/dL、30 分以内の平均 IR は 1.5 IU/dL/IU/kg であった。FIX 活性は 30%を超えていた。Day 7 の FIX 活性平均値は 5.58 IU/dL、Day 14 では 2.9 IU/dL であり、この時点においても 1.8 IU/dL のベースライン活性値を超えていた（表 2.7.6-5）。

表 2.7.6-5　2004 試験：本剤 25 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性持続時間

	Day 1 （投与前）	Day 1 （投与 30 分後）	Day 7 （168 時間後）	Day 10 （240 時間後）	Day 14 （336 時間後）
N	13	13	13	13	3
平均値（SD）	1.83 (1.32)	37.95 (3.91)	5.58 (0.99)	3.88 (1.02)	2.90 (0.46)
中央値	1.7	37	5.6	3.8	3
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

略語：FIX, 血液凝固第 IX 因子；SD, 標準偏差
引用：2004 試験 CSR 表 14.2.6.2

FIX 活性は経時的に急低下し、$t_{1/2}$ の平均値は約 90 時間であった。FIX 活性測定値（未補正）による本剤の PK パラメーターを、表 2.7.6-5 に要約する。

表 2.7.6-6　2004 試験：本剤（25 IU/kg）単回投与後の FIX 活性（ベースライン未補正）の PK パラメーター

パラメーター	定期補充療法群 （n = 10）	オンデマンド療法群 （n = 3）	全体 （n = 13）
C_{max}、IU/dL			
平均値(CV %)	39.2 (9.1)	33.9 (5.4)	37.9 (10.3)
幾何平均	39.0	33.9	37.8
最小値、最大値	33.3, 44.7	32.6, 36.0	32.6, 44.7
T_{max}、h			
平均値(CV %)	0.530 (9.5)	0.511 (3.7)	0.526 (8.4)
中央値	0.517	0.5	0.517
最小値、最大値	0.50, 0.68	0.50, 0.53	0.50, 0.68
$AUC_{0\text{-}t}$、h·IU/dL			
平均値(CV %)	2932 (11.3)	2975 (12.4)	2942 (11.1)
幾何平均	2915	2960	2925
最小値、最大値	2344, 3320	2745, 3415	2344, 3415
$AUC_{0\text{-}\infty}$、h·IU/dL			
平均値(CV %)	3364 (13.5)	3581 (10.5)	3414 (12.8)
幾何平均	3338	3568	3390
最小値、最大値	2512, 3971	3187, 3914	2512, 3971
CL、mL/h/kg			
平均値(CV %)	0.756 (14.0)	0.702 (10.6)	0.744 (13.2)
幾何平均	0.749	0.699	0.738
最小値、最大値	0.63, 1.01	0.64, 0.78	0.63, 1.01
Vz (dL/kg)			
平均値(CV %)	0.857 (21.4)	1.46 (39.3)	0.997 (33.6)
幾何平均	0.839	1.39	0.944
最小値、最大値	0.62, 1.16	0.96, 2.05	0.62, 2.05
$t_{1/2}$(h)			
平均値(CV %)	79.9 (25.2)	145 (37.1)	94.8 (37.5)
幾何平均	77.7	138	88.7
最小値、最大値	55.3, 128	105, 207	55.3, 207
IR、(IU/dL)/(IU/kg)			
平均値(CV %)	1.57 (9.6)	1.36 (5.6)	1.52 (10.6)
幾何平均	1.56	1.36	1.51
最小値、最大値	1.32, 1.79	1.30, 1.45	1.30, 1.79

略語：$AUC_{0\text{-}t}$, 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積；$AUC_{0\text{-}\infty}$, 0 時間から無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max}, 最大血漿中濃度；CL, 血漿クリアランス；CV, 変動係数；FIX, 血液凝固第 IX 因子；IR, 生体内回収率；$t_{1/2}$, 終末半減期；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；T_{max}, 最高血漿濃度到達時間；Vz, 分布容積

引用：2004 試験 CSR 表 14.2.7.2

有効性の結果：

出血エピソード

治療を要した出血エピソード（総出血エピソード及び自然出血エピソード）が 1 回以上発現した症例の割合は、定期補充療法群（総出血エピソード：8／13 例、61.5%；自然出血エピソード：7／13 例、53.8%）の方が、オンデマンド療法群（総出血エピソード及び自然出血エピソード：4 ／4 例、100%）と比べて低かった（表 A.2-2）。治療を要した外傷性出血エピソードが 1 回以上発現した症例の割合は、定期補充療法群とオンデマンド療法群で同様であった［定期補充療法群：7／13 例（53.8%）；オンデマンド療法群：2／4 例（50.0%）］。（表 A.2-2） いずれの群においても、出血エピソードの重症度は全て軽度又は中等度であった（表 A.2-3）。

本剤の治療期間終了前 12 週間に総出血エピソード及び自然出血エピソードを発現した例数は、定期補充療法群の方がオンデマンド療法群より少なかった。定期補充療法群（n＝13）では、この 12 週間に 1 例あたりの治療を要した総出血エピソード及び自然出血エピソード発現件数平均値（SD）は、0.8（1.2）件（中央値：0.0 件、最小値：0 件、最大値：4 件）及び 0.2（0.4）件（中央値：0.0 件、最小値：0 件、最大値：1 件）であった。オンデマンド療法群（n＝4）では、この 12 週間に 1 例あたりの治療を要した総出血エピソード及び自然出血エピソード発現件数平均値（SD）は、6.8（1.3）件（中央値：7.0 件、最小値：5 件、最大値：8 件）及び 5.5（1.3）件（中央値：5.5 件、最小値：4 件、最大値：7 件）であった。治療を要した外傷性出血エピソードの発現件数平均値（SD）は、この 12 週間中、定期補充療法群及びオンデマンド療法群でそれぞれ 0.6（1.2）件（中央値：0.0 件、最小値：0 件、最大値：4 件）及び 1.3（1.9）件（中央値：0.5 件、最小値：0 件、最大値：4 件）であった（表 A.2-2）。

定期補充療法群では、1 例あたりの年間出血回数（ABR）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、259～335 日間の治療期間中に、出血エピソードが 8 例で計 47 件報告された。定期補充療法群（n＝13）では、1 例あたりの ABR 平均値（SD）は、4.4（4.7）件／年であった。オンデマンド療法群では、105～155 日間の治療期間中に出血エピソードが 4 例で計 38 件報告された。オンデマンド療法群（n＝4）における 1 例あたりの ABR 平均値（SD）は、26.8（2.7）件／年であった（表 A.2-2）。

1 例あたりの治療を要した自然出血エピソードの ABR も、オンデマンド療法群と比較して定期補充療法群の症例では大幅に低かった。1 例あたりの自然出血エピソードの ABR 平均値（SD）は、定期補充療法群（n＝13）及びオンデマンド療法群（n＝4）で、それぞれ 1.3（1.5）件／年及び 21.7（4.0）回／年であった。

1 例あたりの外傷性出血エピソードの ABR 平均値（SD）は、定期補充療法群（n＝13）及びオンデマンド療法群（n＝4）で、それぞれ 3.1（3.9）件／年及び 5.1（6.4）件／年であった（表 2.7.6-7）。

表 2.7.6-7　2004 試験：年間出血回数（総出血エピソード、自然出血エピソード及び外傷性出血エピソード）

	定期補充療法群（n = 13）	オンデマンド療法群（n = 4）
総出血エピソード、回／年		
平均値（SD）	4.4 (4.7)	26.8 (2.7)
中央値	2.3	26.9
最小値、最大値	0.0, 14.0	23.6, 29.9
自然出血エピソード、回／年		
平均値（SD）	1.3 (1.5)	21.7 (4.0)
中央値	1.1	22.2
最小値、最大値	0.0, 4.5	16.6, 25.9
外傷性出血エピソード、回／年		
平均値（SD）	3.1 (3.9)	5.1 (6.4)
中央値	2.3	3.5
最小値、最大値	0.0, 12.7	0.0, 13.3

引用：2004 試験 CSR 表 14.2.2.1

本試験参加前にオンデマンド療法のみを受けていた定期補充療法群の 3 例では、本試験治療期間における各出血エピソードの ABR 平均値［総出血：7.3（7.0）回／年；自然出血：1.6（1.7）回／年；外傷性：5.8（6.5）回／年］が、本試験参加前 12 箇月間の ABR 平均値［総出血：43.3（11.6）回；自然出血：31.7（15.3）回；外傷性：11.7（5.8）回］と比較して低かった。（表 A.2-2 及び表 A.2-4）。

出血エピソードに対するオンデマンド療法

定期補充療法群及びオンデマンド療法群における全例（n＝17）で、治療を要した全ての出血エピソードに対して、本剤を 1 回又は 2 回投与することにより止血が得られた［出血エピソード 1 回あたりの本剤投与量平均値（SD）: 50.0（29.5）IU/kg ; 中央値 : 45.5 IU/kg ; 最小値 : 20.0 IU/kg ; 最大値 : 151.1 IU/kg］。出血エピソードの大多数（76／85 件；89.4%）は、本剤 1 回の投与で止血が得られた。本剤の投与を 3 回以上必要とした出血エピソードはなく、本剤の維持投与もなかった（表 A.2-5）。

本剤の止血効果の総合的な臨床評価は、各被験者の痛みの緩和に関する自己評価及び止血を得るために必要とした投与回数に基づいて、治験責任医師により行われた。本剤の止血効果に対する治験責任医師の評価は、出血エピソードの大多数について優又は良であった（優：53／85 件、62.4%；良：29／85 件、34.1%）。出血エピソード 3 件（3.5%）については、止血効果が可と評価された（表 A.2-6）。概して、本剤の止血効果に対する評価は、出血開始から 4 時間以内に本剤を投与した場合の方が、出血開始後 4 時間を経過してから本剤を投与した場合よりも優れていた。止血効果が可と評価された出血エピソード 3 件については、出血開始から 8 時間以上経過後、本剤が投与された（表 2.7.6-8）。

表 2.7.6-8　2004 試験：軽度及び中等度の出血エピソードに対する止血効果の治験責任医師による評価（有効性解析集団）

	出血エピソード開始から本剤投与までの時間			
	4 時間未満	4 時間以上 8 時間未満	8 時間以上 16 時間未満	16 時間以上
評価対象被験者数、n	11	6	5	2
評価した出血エピソード件数、n	58	13	9	5
評価件数、n（%）[a]				
優	44 (75.9)	5 (38.5)	2 (22.2)	2 (40.0)
良	14 (24.1)	8 (61.5)	5 (55.6)	2 (40.0)
可	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	1 (20.0)
なし	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] 評価件数の%は、評価した出血エピソード総件数に基づく。
引用：2004 試験 CSR 表 14.2.4.4

周術期に本剤の投与を必要とした手術は、治療期間中なかった。そのため、手術時の出血エピソードに対する止血効果の臨床評価は行われなかった。

本剤の投与量及び用量調整

定期補充療法群では、全症例が規定のスケジュール通り、週 1 回本剤の投与を受けた。全 13 例の本剤週 1 回の初回投与時に処方された用量の平均値（SD）は、30.4（3.2）IU/kg（最小値：25.0 IU/kg、最大値：35.0 IU/kg）であった。また、治療期間終了時に週 1 回定期補充療法として処方された本剤の用量平均値（SD）は、61.9（11.5）IU/kg（最小値：50.0 IU/kg、最大値：75.0 IU/kg）であった（表 2.7.6-9）。治療期間中の本剤 1 回あたりの投与量平均値（SD）は、55.0（13.9）IU/kg であった（表 A.2-7）。

表 2.7.6-9　2004 試験：オンデマンド療法の初回及び最終投与時の本剤処方用量

	投与群 [a]		
	定期補充療法群 N = 13	オンデマンド療法群 N = 4	合計 N = 17
初回投与時処方用量			
平均値（SD）	34.3 (1.7)	30.0 (0.0)	33.3 (2.4)
中央値	35.0	30.0	35.0
最小値、最大値	30.0, 35.0	30.0, 30.0	30.0, 35.0
最終投与時処方用量			
平均値（SD）	61.9 (11.5)	28.3 (2.5)	57.4 (15.9)
中央値	60.0	28.3	55.0
最小値、最大値	50.0, 75.0	26.5, 30.0	26.5, 75.0
実際の投与量			
平均値（SD）	66.7 (31.0)	31.3 (8.2)	50.9 (29.5)
中央値	59.2	30.0	45.5
最小値、最大値	30.8, 151.1	19.9, 68.6	19.9, 151.1

[a] 引用元の表には、定期補充療法群及びオンデマンド療法群はそれぞれ「イスラエル人被験者」及び「ブルガリア人被験者」と記載
引用：2004 試験 CSR 表 14.1.9 及び 14.2.1.2

オンデマンド療法として本剤の初回投与時に処方された用量の平均値（SD）は、33.3（2.4）IU/kg（n＝17）であった（表 2.7.6-9）。本剤のオンデマンド療法としての初回処方用量平均値（SD）は、定期補充療法群が 34.3（1.7）IU/kg、オンデマンド療法群が 30.0（0.0）IU/kg で、定期補充療法群の方がやや高かった。治療期間終了時では、定期補充療法群での処方用量（50～75 IU/kg）の方が、オンデマンド療法群での処方用量（26.5～30.0 IU/kg）より高かった（表 2.7.6-9）。いずれの投与群においても、本剤の投与量を調整した理由で最も多かったものは、「治験責任医師の判断」（定期補充療法群：22／32 件、68.8%；オンデマンド療法群：3／5 件、60.0%）であり、「出血」のための調整は少なかった（定期補充療法群：6／32 件、18.8%；オンデマンド療法群：2／5 件、40.0%）。いずれの投与群においても、「有効性欠如」を理由とした投与量調整はなかった（表 A.2-8）。

試験期間中、1 例が小手術（黒子除去）の前に本剤の単回投与（69 IU/kg；本剤総投与量：5748 IU）を受けた（表 A.2-9）。術中又は術後に本剤の追加投与は行われなかった。試験期間中の他の外科的処置の報告はなかった。

安全性の結果　：

曝露状況

定期補充療法群（n＝13）では、定期補充として計 593 回、本剤を投与した。定期補充療法 1 回あたりの本剤投与量平均値（SD）は、55.05（13.86）IU/ kg（最小値：15.45 IU/kg、最大値：77.8 IU/kg）であり、1 例あたりの月間投与量平均値（SD）は、243.2（36.8）IU/kg であった（表 A.2-7）。治療期間終了時には、大部分の症例（9／13 例；69.2%）で本剤の累積投与日数が 50 ED を超えていた。当群全 13 例の累積投与日数の幅は、45～59 ED であった（表 A.2-10）。出血エピソードに対するオンデマンド療法として、12 例（定期補充療法群 8 例、オンデマンド療法群 4 例）計 85 件の出血エピソードに対し、計 94 回の本剤投与が必要であった。1 回あたりの本剤投与量平均値（SD）は 46.0（17.9）IU/ kg、出血エピソード 1 件あたりの投与量平均値（SD）は 50.9（29.5）IU/kg であった（表 A.2-11）。オンデマンド療法群の症例（出血エピソードに対するオンデマンド療法のみで治療）では、治療期間終了時の累積投与日数の幅は 12～14 ED であった。

有害事象及び臨床検査値の評価

試験期間中の死亡及びその他の SAE の報告はなく、AE による中止例もなかった。治験期間中、17 例中 14 例（82.4%）で計 46 件の AE が報告された。全ての AE は試験治療下で発現した有害事象（Treatment-Emergent Adverse Events：TEAE）であった。AE のために投与中止に至った症例はなく、治験責任医師により本剤投与との因果関係が認められた AE もなかった。最も多く報告された TEAE は関節痛であった（5 例、11 件）。

器官別大分類・基本語別集計は表 A.2-12、器官別大分類・基本語による TEAE と治験薬との因果関係の要約については表 A.2-13 を参照。TEAE の重症度は、46 件中 43 件、14 例では軽度であった。3 件の TEAE は（筋痙攣、膝痛、橈骨骨折；2 例）は、中等度であった。

試験期間中に FIX インヒビター産生、又は治療下での本剤に対する抗体産生が報告された症例はなかった。本剤投与前に、17 例中 1 例（6.7%）において本剤に対する抗体が検出された。当症例は、本剤の初回投与（Day 1）前及び Day 10 において、BeneFIX、pdFIX 及び本剤に対する抗体測定で陽性であった。その後、Week 4 において pdFIX に対してのみ陽性、Week 12 において BeneFIX、pdFIX 及び本剤に対し、全て陰性を示した。

AE として報告された臨床検査値異常はなく、臨床検査値（血液、血清生化学及び尿検査）の評価において臨床的に意義のある異常もなかった。

結論：

本試験の結果より、本剤を 25～75 IU/kg の用量で、11 箇月間、投与日数 50 ED を超える期間投与した際、本剤は安全で、忍容性が良好であることが示された。試験期間中の死亡及び AE による中止はなく、全ての AE において本剤との因果関係は否定された。インヒビター産生、及び試験治療下での本剤に対する抗体産生は認められなかった。血液検査、血清生化学検査、尿検査及びバイタルサインを含む臨床検査において、臨床的に意義ある持続的な異常も認められなかった。

本試験の PK データは、血友病 B に対する本剤の定期補充療法が実行可能であることを改めて示し、最長 2 週間に 1 回の投与レジメンの可能性を支持している。25 IU/kg の用量で本剤を投与した際、FIX 活性が 30%を超えて上昇した。本剤で認められた IR 及び $t_{1/2}$ は、本剤週 1 回投与による定期補充療法が、血友病 B 患者に対して十分な出血抑制効果を与える可能性を示唆する。これは、本試験の有効性評価によっても裏付けられた。本剤（25～75 IU/kg）週 1 回投与による定期補充療法では、本剤によるオンデマンド療法のみによる治療と比較して、出血エピソードが少なかった。また、出血エピソードに対するオンデマンド療法として投与した際も、本剤は治験責任医師及び被験者から良好な評価を得た。

2.7.6.3 3001：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

治験調整医師：

[redacted] Italy

治験実施施設：本試験は 10 箇国 32 施設で実施した。

公表文献（引用文献）：なし

治験期間（年数）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発のフェーズ： 第 II／III 相

目的 ：

主要目的 ：

血友病 B（血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下）患者を対象に、出血抑制（定期補充療法）における rIX-FP（本剤）の有効性及び第 IX 因子（FIX）インヒビター産生に関する本剤の安全性を評価する。

外科的 substudy の主要目的は、血友病 B（FIX 活性が 2%以下）患者を対象に、術中の出血予防と管理における本剤の有効性を評価することであった。

副次的目的 ：

本剤の単回投与後の PK を検討すること；血友病 B（FIX 活性が 2%以下）患者の出血予防及び出血治療における本剤に対する臨床反応を検討すること；有害事象及び本剤の抗体産生に基づき本剤の安全性を評価すること；周術期の投与における本剤の有効性を評価すること（外科的 substudy の主要目的）。

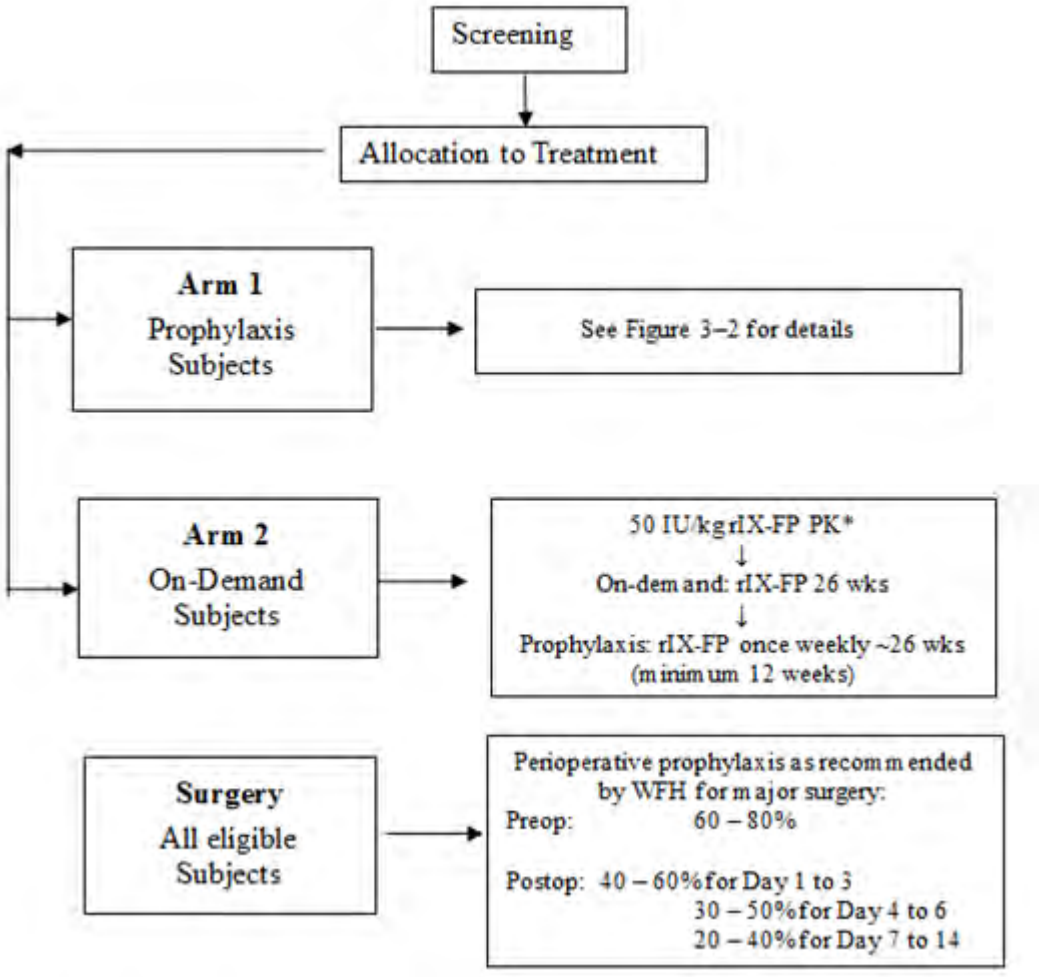
外科的 substudy の副次的目的は、手術中及び手術後において本剤の安全性を評価することであった。

治験方法 ：

本試験は、先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症（血友病 B）患者の出血エピソードの抑制及び治療（管理と抑制）のために開発された本剤の有効性、PK 及び安全性を検討する、プロスペクティブ、非盲検試験であった。

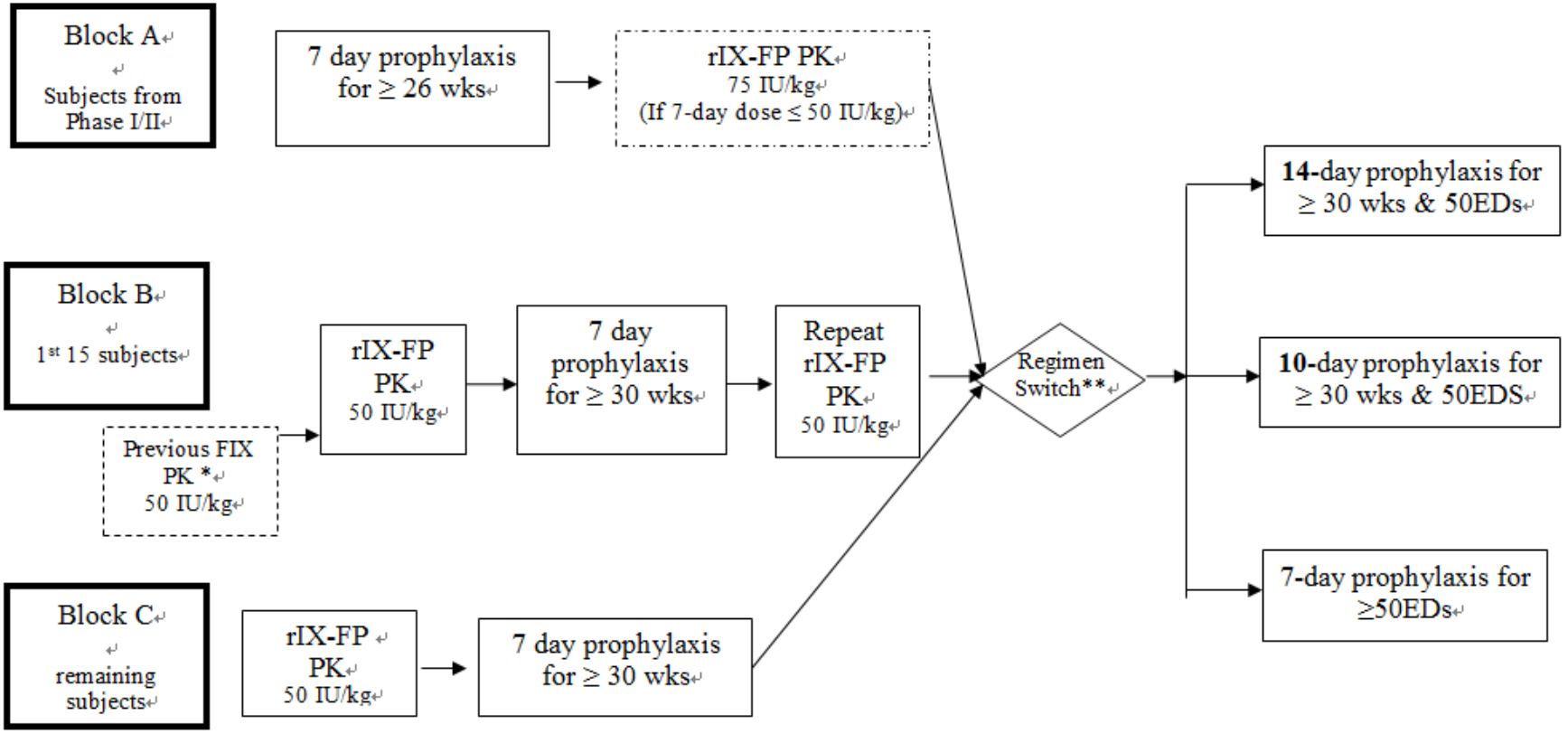
本試験は、全ての被験者を対象としたスクリーニング期間、PK 評価期間及び治療期間により構成された。試験期間中に緊急性のない手術を要する被験者は、外科的 substudy に登録できることとした。外科的 substudy は、PK 評価期間（必要な場合）、及び治療期間で構成され、その後被験者は、最初に割り付けられた治療を再開した（図 2.7.6-3 及び図 2.7.6-4）。

図 2.7.6-3　3001 試験：試験の流れ



*except the on-demand subjects who had PK performed in Study 2004
Abbreviations: WFH, World Federation of Hemophilia

図 2.7.6-4　3001 試験：試験の流れ：定期補充療法群（第 1 群）



Abbreviations: ED, exposure days
*In subset of subjects who had not received rIX-FP in a previous study
**See criteria for switching treatment regimen

出血エピソードの治療（管理及び抑制）と、定期補充療法の双方を評価するため、FIX 製剤によるオンデマンド療法又は定期補充療法を受けていた患者を、本試験に組み入れた。全被験者を、本試験参加前の FIX 製剤による療法に応じて、定期補充療法群（第 1 群）又はオンデマンド療法群（第 2 群）に割り付け、本剤を投与した。第 1 群においては、被験者をさらに次の 3 つの治療ブロックのいずれかに割り付けた：ブロック A（2004 試験を完了した定期補充療法被験者）、ブロック B（2004 試験に参加していない被験者で、本試験に組み入れられた順で最初の 15 例）、又はブロック C（残りの被験者）。

第 2 群においては、26 週間のオンデマンド療法を実施した後、出血エピソードの回数を記録して ABR を計算した。その後、7 日間隔の定期補充療法に移行、約 26 週間（少なくとも 12 週間）本剤を投与し、定期補充療法を受けた際の ABR をオンデマンド療法と比較検討した。このようなデザインを用いることで、同一被験者を対照としてオンデマンド療法と定期補充療法間の ABR の差を測定することが可能とした。

2004 試験で PK 評価を受けた被験者を除く全ての被験者を対象に、本試験の開始時に本剤 50 IU/kg の PK を評価した。［注：治験実施計画書初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に基づいて 25 IU/kg の初回投与量を受けた被験者計 6 例を対象に、本剤 25 IU/kg の PK も評価した。］

有効性及び安全性は、治験実施施設において毎月評価された。

患者数（計画時及び解析時）　：

計 69 例から同意を取得し、治験参加時のスクリーニングを実施した。このうち 63 例を登録［定期補充療法群（第 1 群）40 例、オンデマンド療法群（第 2 群）23 例］し、本剤を投与した。4 例は、外科的 substudy にも参加した。

診断及び主要な組入れ基準　：

年齢 12～65 歳の男性で、血友病 B（FIX 活性が 2%以下）であることが医療記録に記載され、FIX インヒビター発現の既往がなく、かつ、FIX 製剤の投与日数が 150 ED を超える患者を本試験に組み入れた。

オンデマンド療法を受けていた被験者（FIX 製剤による定期補充療法を受けていない）については、過去 3～6 箇月にわたって非外傷性出血を月に平均 2 回以上引き起こした記録があることも組入れ基準とした。

除外基準：

- FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者
- 先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者
- 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在（すなわち治験への組み入れ時に）受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者

- スクリーニングにおいて血小板数が 100,000/μL 未満の患者
- CD4 リンパ球数が 200/mm^3 未満の HIV 陽性患者　HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である。
- スクリーニングにおいて血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍を超える患者
- スクリーニングにおいて血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える患者
- Day 1 の投与前 4 箇月以内に血栓症（深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む）が発現した患者
- Day 1 の投与前 4 箇月以内に中枢神経系、消化管、頸部／咽頭部に生命を脅かす出血エピソード、又は重篤な外傷性出血エピソードが発現した患者、あるいは主要な外科的介入を受けた患者
- Day 1 の本剤の初回投与前 4 週間以内に本剤以外の治験薬を使用した患者
- 治験責任医師の判断により、試験結果に影響をもたらすと考えられる、非血友病性炎症性関節疾患又はその他の併存疾患を有する患者
- 治験手順を実施することが困難と考えられる患者（言語能力や精神状態の問題）、あるいは治験手順を遵守する意思がないか、又は不遵守の経歴がある患者
- オンデマンド療法の被験者のみ：
- 活動性滑膜炎を有する患者
- 活動（例えば、スポーツ）の前に予防的な措置として、FIX 製剤の投与を月に 2 回以上、定期的に受ける患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

凍結乾燥粉末として単回使用バイアルで供給された治験薬（rIX-FP、本剤）を、静脈内ボーラス投与した。本剤の投与量は、投与前直近の被験者の体重及びバイアルのラベルに記載されている実際の FIX の力価（単位）に基づいて算定した。本試験では、次のロット番号の治験薬を使用した：01180911A、01180911B、01280911A、01280911B、01380911C、01480911A、01480911B、01480911C、01580912A、01680911A、01680911B、01780921A、01880911B、01880912A、01980911A、01980912A、02080911A、02080911B、02180911A、02180911B、02280911A、02280911B、02280911P、02380921B、02680911A、02680911B、02680911C、02880921B、02780911B、03180911A、03180911B、02780911E、03180911E、03480911A、03480911B、03180911F 及び 03380921B。

本試験の各群［定期補充療法群（第 1 群）及びオンデマンド療法群（第 2 群）］に対する推奨用量は、先行する第 I 相試験（2001 試験）各群の PK データに基づいて選択した。両群の被験者の出血エピソードに対する治療としての FIX 活性レベル目標値は、WFH の推奨に基づいて設定した。定期補充療法及びオンデマンド療法のための本剤の適切な用量、用法及び用量調整は、治験責任医師による処方で決定することとした。算出された用量は 35～50 IU /kg の範囲内となる。

回収率が低い被験者や、重症度が高い出血エピソードが発現した被験者に対しては、50 IU/kg を超えて最大 75 IU/kg までの用量調整を可能とした。

第 1 群の定期補充療法：

定期補充療法群（第 1 群）の被験者は本剤 35～50 IU /kg の投与を週 1 回、26～30 週間受けた後、特定の基準に合致した場合は、さらに 30 週間以上、10 又は 14 日間隔で本剤 75IU/kg を投与する定期補充療法に移行できるものとした。

定期補充療法期間中のいずれかの 28 日間に自然出血を 1 回以上引き起こした場合は、本剤の用量を最大 75 IU/kg まで増量することを可能とした。増量と同時に、投与と投与の間の FIX 活性のトラフ値を 1%超に保ち、かつ 7 日間の投与間隔を維持することを目標とした。週 1 回の定期補充療法期間中は、臨床状態及び FIX 活性のトラフ値に基づいて用量を減量することも可能とした。

用量・投与レジメンの移行には、被験者が次の基準を全て満たすことを条件とした。前月の投与量が安定していること（用量調整をしていない）；前月に自然出血エピソードの発現がなかったこと；移行時点の週 1 回の本剤投与量が 50 IU/kg 以下であること；10 又は 14 日間隔の用法への切替えを希望していること。

移行時点において、週 1 回の本剤投与量が 40 IU/kg 以下の被験者は、本剤 75 IU/kg 投与で 14 日間隔レジメンに切替え可能とした。週 1 回の本剤投与量が 40 IU/kg 超、50 IU/k 以下の被験者は、本剤 75 IU/kg 投与で 10 日間隔レジメンに切替え可能とした。週 1 回の本剤投与量が 50 IU/kg 超の被験者は、そのまま維持することとした。

14 日間隔の用法で投与を受けていた被験者が、定期補充療法期間中のいずれかの 2 箇月間に、部位を問わず自然出血を 2 回引き起こした場合は、投与間隔を 10 日に短縮できることとした。10 日間隔の用法で投与を受けていた被験者が、定期補充療法期間中のいずれかの 2 箇月間に部位を問わず自然出血を 2 回引き起こした場合は、投与間隔を 7 日に短縮できることとした。投与量は、レジメンを切り替える前の 7 日間隔投与時の投与量とした。

レジメン切替えの基準を満たさない、あるいは切替えを希望しない被験者は、本試験終了まで 7 日間隔のまま、同じ用量で投与を継続することとした。

第 2 群の定期補充療法：

オンデマンド療法群（第 2 群）の被験者は、本剤による 26 週間（少なくとも 12 週間）のオンデマンド療法完了時、又は自然出血エピソードが少なくとも 12 回発現したときのいずれか早い時点で、本剤 35～50 IU/kg の 7 日間隔の定期補充療法に切り替えた。第 2 群の被験者は、本試験の終了まで 7 日間隔の定期補充療法を継続した。

第 2 群の定期補充療法の最初の 4 週間中、必要な場合は、投与間隔を 7 日で維持し、初回投与時の用量 35～50 IU/kg から最大 75 IU/kg まで増量できることとした。定期補充療法開始後 4 週間経過した時点での投与量を、本試験終了まで維持することとした。

全ての被験者に対するオンデマンド治療：

出血エピソードに対するオンデマンド治療に関しては、本剤の最低用量を 35 IU/kg とし、初回投与量は被験者の本試験の PK データを用いて、WFH の推奨に基づき計算した。止血が得られた後は、治験責任医師の判断により、本剤の維持用量の処方も可能とした。定期補充療法期間中は、出血エピソードに対するオンデマンド治療を受ける際も、可能であれば定期補充療法のスケジュールを維持することとした。

周術期止血管理：

WFH が推奨する周術期の用量・用法は、手術の種類に応じて設定されていた。術前治療の投与量は、FIX 活性レベルを 60～80%に上昇させるため、被験者個々の PK パラメーターに基づき 50～75 IU/kg の範囲内で設定した。術中治療については、FIX 活性レベル、手術の種類及び地域の医療水準に応じた本剤の用量を投与することを可能とした。大手術中の FIX 活性のトラフ値は、60～80%に維持することとした。術後には、WFH の推奨により、FIX 活性レベル及び手術の種類に応じて、被験者は本剤の投与を 1～14 日間受けた。術中・術後に反復投与する場合は、事前に FIX 活性レベルを測定することとした。

治療期間：

本試験は、全被験者を対象とした最長 28 日間のスクリーニング期間及び最長 14 日間の PK 評価期間の後、定期補充療法群の被験者においては 12～14 箇月（投与レジメンによる）の治療期間、及びオンデマンド療法群の被験者においては約 12 箇月の治療期間により構成された。したがって、各被験者の試験参加期間は約 15 箇月と見込まれた。

外科的 substudy は、PK 評価期間（必要な場合）、及び 1～14 日（手術の種類と地域の医療水準に応じて設定）の治療期間で構成された。

対照薬、用量及び用法：該当せず

評価項目：

主要評価項目：

主要有効性評価項目は、治療を受けた出血エピソードについて、定期補充療法期間とオンデマンド療法期間を比べたときの自然出血の年間出血回数（AsBR）であった。

主要安全性評価項目は、本剤のインヒビター産生の割合であった。インヒビター産生は、インヒビターが検出され（0.6 BU/mL 以上）、再検査でも検出されることと定義した。

副次的評価項目：

副次的有効性評価項目は以下とした：

- 止血が得られるまでの投与回数
- 4 点順序尺度（優、良、可、不可／なし）に基づいた、治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価
- 指定された投与間隔を維持した定期補充療法期間中の本剤月間投与量
- 投与レジメンを切り替えた第 1 群被験者の AsBR
- 4 点順序尺度（優、良、可、不可／なし）に基づいた、治験責任医師（又は外科医）による周術期止血管理における止血効果の総合的な臨床評価

PK の副次的評価項目は以下とした：

- 50 IU/kg の本剤投与 30 分後の IR［(IU/dL) / (IU/kg)］
- 50 IU/kg の本剤を単回投与したときの終末半減期（$t_{1/2}$）
- 50 IU/kg の本剤を単回投与したときの 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 50 IU/kg の本剤を単回投与したときのクリアランス（CL）

副次的安全性評価項目は、本剤に関連する有害事象の発現頻度、及び本剤の抗体産生であった。

追加の評価項目：

追加の有効性評価項目は、自然出血エピソード発現と直前の本剤投与の間隔；年間出血回数；本試験参加前に使用していた FIX 製剤投与量と比較したときの定期補充療法での本剤月間投与量であった。

外科的 substudy での追加の評価項目は、術中・術後の本剤投与と関連がある有害事象発現頻度；FIX インヒビターの発現；本剤の抗体産生；予測出血量と術中出血量（推定値）との比較；予測輸血量と実際の輸血量との比較；ベースラインから術中及び術後までのヘモグロビン値の変化であった。

統計手法：

有効性解析：

本試験における有効性の要約及び解析は、有効性解析集団（本剤の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）を対象に実施した。オンデマンド療法群（第 2 群）の主要解析は、主要有効性解析集団［有効性解析集団の被験者のうち、オンデマンド療法群（第 2 群）に割り付けられ、オンデマンド療法として本剤の投与を 1 回以上受け、かつ、第 2 群に指定された治療期間中に定期補充療法として本剤の投与を 1 回以上受けた全ての被験者］を対象に実施した。解析は PP 解析対象集団（有効性解析集団の被験者のうち、選択・除外基準の抵触がなく、かつ、治療の有効性評価に関連する治験実施計画書からの逸脱がなかった全ての被験者）も対象にして実施した。（被験者

が出血エピソードに対し、治験実施計画書に規定された治療を受けなかった場合、PP 解析では当該被験者の全データを含めるとは限らず、規定の治療を受けなかった出血エピソードは除外できることとした。）

定期補充療法に対する反応

主要有効性評価項目は各被験者の AsBR であり、（自然出血エピソードの回数）/（当該治療期間）×365.25 として算出した。オンデマンド療法による AsBR、定期補充療法による AsBR、及び定期補充療法による AsBR の減少率を、記述統計量で要約した。AsBR は、Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて解析した。定期補充療法による AsBR をオンデマンド療法による AsBR で割った比率が 0.50 以上という帰無仮説の検定を、片側 0.025 の有意水準で実施した。この比率は、独自の尺度に基づいていた。

定期補充療法期間中の欠測値に関する仮定に対し、結果の頑健性を評価するため、第 2 群（主要有効性解析集団）の AsBR について感度分析を 3 回実施し、定期補充療法で認められた AsBR の平均値、定期補充療法で認められた AsBR の最大値、及びオンデマンド療法の被験者の AsBR を用いて、定期補充療法による AsBR の欠測値を推定した。AsBR は、主要有効性解析の場合と同様に、Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて解析した。

主要解析は、第 2 群の治療を受けた全ての出血エピソード（自然、外傷性、又は原因不明の出血エピソード）に関して繰り返し実施し、かつ、追跡調査期間の差が及ぼす影響の可能性を考慮して、第 2 群の自然出血エピソードの年間回数も、主要有効性解析集団を対象に解析した。解析結果は、各治療期間のポアソン分布に基づき、95%CI と共に示した。対応する定期補充療法／オンデマンド療法の比率も、95%CI と共に示した。解析では SAS GENMOD プロシジャによる一般化線形モデルを用いた。対数リンク関数及び log time offset によるポアソン分布を指定した。これらの解析の P 値は示していない。

第 1 群（有効性解析集団）の AsBR に関して、7 日間隔の定期補充療法と、10 又は 14 日間隔（間隔を延長）の定期補充療法とで比較した。間隔を延長した定期補充療法が、7 日間隔の定期補充療法に対して非劣性であることを示すため、7 日間隔の定期補充療法による治療効果の 50%を維持することとした。2 つの平均値の差の 95%CI の下限は、1 標本の t 検定（対応のある）に基づき、-6 を超えなければならない。AsBR は、少なくとも 12 週間治療を受けた被験者で算出した。したがってこの解析は、7 日間隔の定期補充療法と、間隔を延長した定期補充療法（10 又は 14 日間隔）の双方を少なくとも 12 週間受けた被験者のみを対象とした。また、各投与間隔における自然出血エピソードの回数は、ポアソン分布に基づく 95%信頼区間で示した。対応する比率も 95%信頼区間で示した。解析では SAS GENMOD プロシジャによる一般化線形モデルを用いた。対数リンク関数及び log time offset によるポアソン分布を指定した。

自然、外傷性、非外傷性（自然又は原因不明）、関節及び総出血エピソードによる年間出血回数（ABR）、直近の投与から自然出血エピソード発現までの期間、並びに第 1 群と第 2 群の定期補充療法期間中の本剤投与量は、記述統計（有効性解析集団を対象）を用いて要約した（全体、

投与群並びに投与レジメン別)。第 1 群の被験者については、本試験参加前に使用していた FIX 製剤による定期補充療法での投与量と比較した本剤の月間投与量を要約した。投与量データは、PP 解析対象集団を対象に実施地域別の要約も示した。

出血エピソードの管理と抑制

治療が成功（1 又は 2 回の投与で止血）した出血エピソードの割合を、95%CI と共に示した（有効性解析集団及び PP 解析対象集団)。被験者内相関を考慮するため、SAS GENMOD プロシジャによる一般化線形モデル（切片のみのモデル）を用いた。対数リンク関数による二項分布を指定した。1 又は 2 回の投与で止血が得られた出血エピソードが 85%の場合には、臨床的に意義があると考えられる。許容基準として、両側信頼区間の下限が 80%を超える必要がある。

本剤の出血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は、全体及び投与群別に要約した（有効性解析集団及び PP 解析対象集団)。

外科的 substudy

外科的 substudy では有効性の要約及び解析を、外科手術解析集団（大手術又は小手術のために本剤の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者）を対象に実施した。4 点順序尺度に基づいた、治験責任医師／外科医による周術期の出血管理に対する総合的な臨床評価を、評価時点別に集計した。その他の外科的評価項目は、記述統計量で要約した。投与量は、本試験と同様の方法を用いて算出した。ただし、手術期間が短かったことから、本剤の週間投与量（IU/kg）を算出して提示した。

PK 解析：

PK 解析集団（PK 評価のために本剤の投与を少なくとも 1 回受け、かつ、本剤の PK を評価できる十分な検体が得られた被験者）を対象に、本剤、及び本試験参加前に使用していた FIX 製剤による PK を評価した。

ベースライン値で補正した濃度と補正していない濃度の双方に関して、記述統計量（症例数、平均値、SD、%CV、中央値、最小値、最大値）及び幾何平均を、薬剤用量別及び規定の時点別に提示した。これらの記述統計量は、ベースライン値で補正したものと補正していない PK パラメーターとしても薬剤別に提示した［ただし t_{max} は例外として、症例数、中央値、最小値、最大値のみを提示した］。

PK 濃度データ及び PK パラメーターに関する記述統計量は、製剤別（従来の FIX 製剤と本剤)、投与群別［定期補充療法群（第 1 群)、オンデマンド療法群（第 2 群)、外科的 substudy］、被検体別（FIX 活性と抗原)、及びベースライン値での補正の有無別（ベースライン値で補正と未補正）に層別化した。第 1 群の PK データは、用量別（25、50、75 IU/kg）及び初回投与時と反復投与時に、さらに層別化した。

図は活性のみ示した。平均値（SD）及び個々の活性プロファイルは、経時的にプロットした。初回投与及び 6 箇月時投与における FIX の個々の PK プロファイルを重ね合わせ、プロファイルの差を視覚的に評価した。

安全性解析：

本剤のインヒビター産生の割合を集計するにあたり、分子は、本剤の投与日数にかかわらずインヒビターを有する全ての被験者とし、分母は、投与日数が 50 ED 以上の被験者に、投与日数は 50 ED 日未満であるがインヒビターを有する被験者を加えたものとした。インヒビター産生の発生割合の両側 95%信頼区間を算出した。インヒビターを有する被験者がいない場合は、片側 97.5%CI 上限値を算出した。SAS FREQ プロシジャを適用し、正確な（Clopper-Pearson）信頼区間を求めた。CI 上限値が許容上限値である 10.65%未満であれば、安全性に関する主要評価項目は達成されたとした。予備解析として、安全性解析集団［試験期間中に本剤の 1 回用量（又は一部用量）の投与を少なくとも 1 回受けた被験者］についてもインヒビター産生の割合及び 95%CI を示した。この解析では、安全性解析集団のうちインヒビターを有する全ての被験者を分子とし、安全性解析集団の全被験者を分母とした。

AE が少なくとも 1 件発現した被験者数と割合、及び AE の件数を器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に要約した。TEAE の要約には、治験薬に関連する AE、最大重症度別の AE、死亡に至った AE、SAE、治験薬に関連する SAE、及び投与中止に至った AE を含めた。本剤投与中、又は本剤投与後 72 時間以内に発現し、本剤に関連する AE の解析結果も要約した。

臨床検査値（凝固因子活性検査値を含む）、本剤又は CHO 宿主細胞由来タンパク質の抗体の検査結果、及びバイタルサイン測定結果を要約した。臨床検査値異常、又は臨床的に問題がある可能性のあるバイタルサイン値が試験治療下で認められた被験者の数と割合を集計した。

外科的 substudy においても同様に、安全性の要約を本剤のインヒビター、AE、本剤の抗体、臨床検査値（血液凝固因子活性検査値を含む）、及びバイタルサインについて作成した。

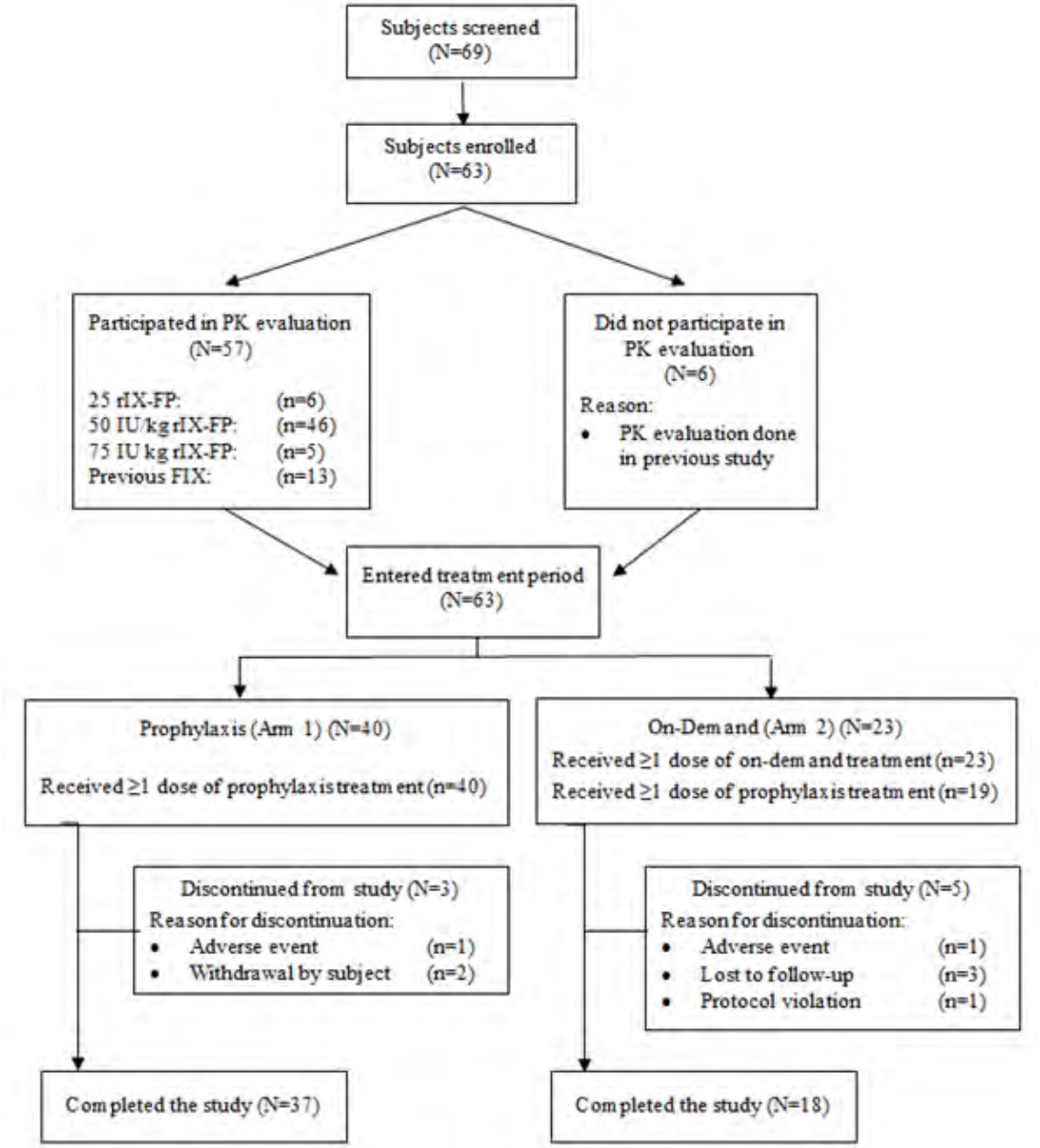
要約ー結論：

2.7.6.3.1　3001 試験：治験対象集団全体のデータ

被験者の内訳

被験者は 10 箇国 32 施設から登録した。計 69 名の患者から同意を取得し、試験参加のためのスクリーニングの対象とした。このうち 63 例［定期補充療法群（第 1 群）40 例、オンデマンド療法群（第 2 群）23 例］を登録し、本剤を投与した。4 例（定期補充療法群 3 例、オンデマンド療法群 1 例）は、外科的 substudy にも参加した。全体で 63 例中 55 例（87.3%）［定期補充療法群 37／40 例（92.5%）、オンデマンド療法群 18／23 例（78.3%）］が試験を完了した。被験者の内訳を以下の図 2.7.6-5 に示す。

図 2.7.6-5　3001 試験：被験者の内訳



Abbreviations: FIX, factor IX; PK, pharmacokinetic; rIX-FP, recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin
Source: Table 14.1.1.1 and Listings 16.2.5.1 and 16.2.5.7

治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は計 23 件、63 例中 17 例（27.0%）で報告された。定期補充療法群では 16 件、40 例中 10 例（25.0%）で、オンデマンド療法群では 7 件が 23 例中 7 例（30.4%）で報告された。これらの治験実施計画書からの重大な逸脱の内容、及び解析対象集団に及ぼすその影響について、以下に簡潔に記述する。

- 定期補充療法群の 7 例、及びオンデマンド療法群の 1 例に対し、ラベル記載の有効期限が切れた治験薬を使用した。ラベル記載の有効期限より長い期間安定であることをデータが裏付けていることから、この逸脱例は有効性解析集団から除外しなかった。
- 定期補充療法群の 4 例、及びオンデマンド療法群の 2 例は、臨床検査に関して治験実施計画書からの逸脱があったが、最終的には有効性解析集団から除外しなかった。
- 定期補充療法群の 1 例、及びオンデマンド療法群の 3 例は、用量・用法の不遵守、又は異なった用量の治験薬投与により治験実施計画書からの重大な逸脱となった。これらの逸脱例のうち 2 例は PP 解析対象集団から除外したが､3 例目のデータは除外しなかった。1 例は処方された定期補充療法を開始しなかったため、主要有効性解析集団及び PP 解析対象集団から完全に除外した。
- オンデマンド療法群の 1 例は、治験薬投与について電子日誌に適切に記録しなかった。この症例は PP 解析対象集団から除外した。

解析対象集団

各解析対象集団に含めた被験者数を、表 2.7.6-10 に要約する。

表 2.7.6-10　3001 試験：解析対象集団（全被験者）

	被験者数		
解析対象集団	**定期補充療法群（第 1 群）（N=40）**	**オンデマンド療法群（第 2 群）（N=23）**	**合計（N=63）**
安全性	40	23	63
有効性	40	23	63
主要有効性	0	19	19
PP	40	21	61
PK	34	23	57
25 IU/kg	1	5	6
50 IU/kg	28	18	46
75 IU/kg	5	0	5
外科手術患者集団	3	1	4

略語：PK，薬物動態；PP，治験実施計画書に適合した
引用：3001 試験 CSR 表 14.1.1.1

安全性及び有効性解析集団は、治験期間中に本剤の投与を 1 回以上受けた 63 例（定期補充療法群 40 例、オンデマンド療法群 23 例）で構成された。

被験者の人口統計学的特性

全例が男性であった。大多数は白人（52／63 例、82.5%）、又はアジア人（全て日本人、10／63 例、15.9%）であり、非ヒスパニック系（62／63 例、98.4%）であった。試験対象集団全体の平均年齢は 33 歳（範囲：12～61 歳）であった。7 例は 12 歳以上 18 歳未満で、全て定期補充療法群に組み入れた（表 2.7.6-11）。

表 2.7.6-11　3001 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析集団）

	定期補充療法群（第 1 群）			オンデマンド療法群（第 2 群）			総計
	青少年（12～18 歳未満）（N=7）	成人（18 歳以上）（N=33）	合計（N=40）	青少年（12～18 歳未満）（N=0）	成人（18 歳以上）（N=23）	合計（N=23）	（N=63）
年齢（歳）							
n	7	33	40	0	23	23	63
平均値（SD）	14.0 (2.08)	35.4 (14.15)	31.6 (15.25)	0	35.3 (11.11)	35.3 (11.11)	33.0 (13.91)
中央値	14.0	31.0	27.0	0	32.0	32.0	30.0
Q1、Q3	12.0, 16.0	22.0, 49.0	20.0, 43.0	0	27.0, 43.0	27.0, 43.0	20.0, 43.0
最小値、最大値	12, 17	19, 61	12, 61	0	18, 56	18, 56	12, 61
人種、n（%）							
アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	0	0	0	0	0
アジア人	0	6 (18.2)	6 (15.0)	0	4 (17.4)	4 (17.4)	10 (15.9)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	1 (3.0)	1 (2.5)	0	0	0	1 (1.6)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島先住民	0	0	0	0	0	0	0
白人	7 (100.0)	26 (78.8)	33 (82.5)	0	19 (82.6)	19 (82.6)	52 (82.5)
その他	0	0	0	0	0	0	0
民族、n（%）							
ヒスパニック系／ラテン系	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (1.6)
非ヒスパニック系／非ラテン系	7 (100.0)	33 (100.0)	40 (100.0)	0	22 (95.7)	22 (95.7)	62 (98.4)
報告なし	0	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）							
n	7	33	40	0	23	23	63
平均値（SD）	56.54 (9.859)	72.31 (13.839)	69.55 (14.453)	0	75.12 (20.696)	75.12 (20.696)	71.58 (17.050)
中央値	57.00	70.30	68.30	0	72.00	72.00	70.00
Q1、Q3	53.00, 63.40	64.00, 81.00	60.95, 77.95	0	58.90, 83.90	58.90, 83.90	59.60, 81.00
最小値、最大値	39.0, 71.0	45.6, 114.5	39.0, 114.5	0	43.0, 130.0	43.0, 130.0	39.0, 130.0

表 2.7.6-11　3001 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析集団）（続き）

	定期補充療法群（第 1 群）			オンデマンド療法群（第 2 群）			総計
	青少年（12～18 歳未満）（N=7）	成人（18 歳以上）（N=33）	合計（N=40）	青少年（12～18 歳未満）（N=0）	成人（18 歳以上）（N=23）	合計（N=23）	（N=63）
BMI（kg/m^2）							
n	7	33	40	0	23	23	63
平均値（SD）	20.92 (4.062)	23.44 (3.991)	23.00 (4.068)	0	25.74 (9.171)	25.74 (9.171)	24.00 (6.483)
中央値	20.31	23.05	22.08	0	23.94	23.94	23.05
Q1、Q3	17.99, 22.20	20.66, 26.06	20.37, 25.67	0	20.31, 28.03	20.31, 28.03	20.31, 26.23
最小値、最大値	16.7, 29.2	17.5, 37.4	16.7, 37.4	0	17.1, 62.0	17.1, 62.0	16.7, 62.0
BMI 分類、n (%)							
<30 (kg/m^2)	7 (100.0)	32 (97.0)	39 (97.5)	0	18 (78.3)	18 (78.3)	57 (90.5)
≥30 (kg/m^2)	0	1 (3.0)	1 (2.5)	0	5 (21.7)	5 (21.7)	6 (9.5)
地理的地域、n (%)							
アジア	0	6 (18.2)	6 (15.0)	0	4 (17.4)	4 (17.4)	10 (15.9)
ヨーロッパ	5 (71.4)	16 (48.5)	21 (52.5)	0	15 (65.2)	15 (65.2)	36 (57.1)
中東	2 (28.6)	9 (27.3)	11 (27.5)	0	0	0	11 (17.5)
北米	0	2 (6.1)	2 (5.0)	0	4 (17.4)	4 (17.4)	6 (9.5)

略語：BMI，体格指数；Q，四分位数；SD，標準偏差
注：パーセント値は当該集団の被験者数に基づく。
引用：表 14.1.3.1

定期補充療法群の多くの症例で投与日数が 50 ED 以上であった［37／40 例（92.5%）が 50 ED 以上、16／40 例（40.0%）が 75 ED 以上、2／40 例（5.0%）が 100 ED 以上］。投与日数が 50 ED 未満であった症例は、40 例中 3 例（7.5%）であった。定期補充療法群における投与日数の平均値（SD）は、72.4 (22.11) ED［青少年例（12 歳以上 18 歳未満）が 67.6（12.69） ED、成人例が 73.4 (23.65) ED］であった。オンデマンド療法群における投与日数の平均値（SD）は、51.5 (30.63) ED であった（18 歳未満の症例なし）。オンデマンド療法群では約半数の症例の投与日数が 50 ED 以上であった［12／23 例（52.2%）が 50 ED 以上、8／23 例（34.8%）が 75 ED 以上］。投与日数が 100 ED 以上の症例はなかった。投与日数が 50 ED 未満だったのは、23 例中 11 例（47.8%）であった。

PK の結果

本剤 50 IU/kg 及び rFIX 製剤 50 IU/kg を投与した際の PK パラメーターを比較した場合、本剤の方が IR の平均値（CV%）は 52%高く［1.27 (23.9) vs 0.834 (18.1) (IU/dL)/(IU/kg)］（表 2.7.6-12）、$t_{1/2}$ の平均値（CV%）は 4.3 倍の延長を示し［102 (21.8) vs 24 (19.7)時間］、平均血漿中滞留時間は 4 倍の延長を示し［140 (19.5) vs 35 (20.6)時間］、平均血漿中 $AUC_{0-\infty}$ は 5.1 倍の増加を示し［7176 (29.5) vs 1396 (34.5) IU·hr/dL］、血漿中クリアランスは 81%低かった［0.769 (33.5) vs 4.03 (38.2) mL/hr/kg］（表 2.7.6-13）。

表 2.7.6-12　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤投与後の FIX のベースライン値で補正した PK パラメーターの製剤別・用量別要約

（PK 解析集団）

PK パラメーター（単位）	本剤			従来の FIX 製剤		
	25 IU/kg（N=6）	50 IU/kg[a]（N=46）	75 IU/kg[b]（N=5）	pdFIX 製剤 50 IU/kg（N=4）	rFIX 製剤 50 IU/kg（N=8）	合計（N=12）
	平均値（%CV）[c]			平均値（%CV）[c]		
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.29 (21.5)	1.27 (23.9)	1.04 (12.1)	1.27 (25.3)	0.834 (18.1)	0.980 (30.6)
C_{max} (IU/dL)	33.6 (22.9)	63.9 (23.4)	77.3 (12.4)	63.7 (25.3)	41.7 (18.0)	49.1 (30.5)
t_{max}[c] (h)	1.87 (0.580 - 3.08)	0.630 (0.450 - 3.20)	0.570 (0.520 – 0.580)	0.585 (0.500 – 0.670)	0.565 (0.500 – 0.700)	0.565 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$(IU·h/dL)	2854 (38.1)	6147 (28.3)	NC	1298 (24.9)	897 (24.6)	1031 (30.5)
AUC_{last} (IU·h/dL)	2564 (31.5)	5535 (28.7)	NA	1156 (22.5)	745 (20.8)	882 (31.0)
$AUC_{0-\tau}$(IU·h/dL)	2350 (27.0)	4580 (22.8)	NA	1298 (24.9)	893 (24.4)	1028 (30.5)
t½ (h)	60.2 (34.7)	85.9 (26.9)	NC	15.2 (9.2)	18.6 (31.1)	17.5 (28.3)
CL[d] (mL/h/kg)	0.990 (38.8)	0.887 (30.6)	NC	4.039 (24.9)	5.886 (24.3)	5.271 (29.4)
Vz[d] (dL/kg)	0.781 (21.8)	1.05 (27.6)	NC	0.874 (17.4)	1.551 (39.8)	1.33 (45.2)
Vss[d] (dL/kg)	0.800 (19.6)	1.01 (21.1)	NC	0.885 (18.3)	1.512 (27.2)	1.30 (35.2)
MRT (h)	88.9 (33.7)	119.3 (23.6)	NC	22.2 (8.1)	26.4 (25.8)	25.0 (23.5)

略語 : AUC, 血中濃度時間曲線下面積 ; $AUC_{0-\infty}$, 0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線下面積 ; AUC_{last}, 0 時間から血漿中濃度測定可能時点までの AUC ; $AUC_{0-\tau}$, 1 投与間隔の AUC ; CL, クリアランス ; C_{max}, 最高血中濃度 ; %CV, 変動係数% ; FIX, 第 IX 因子 ; IR, 生体内回収率 ; MRT, 平均滞留時間 ; NA, 該当せず, NC＝算出せず ; 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 ; rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質 ; $t_{1/2}$, 半減期 ; t_{max}, C_{max} 到達時間 ; Vss, 定常状態の分布容積 ; Vz, 分布容積

[a] 50 IU/kg コホートは、3001 試験への組み入れ時に最初に PK を評価したコホートである。

[b] 75 IU/kg の本剤投与群では採取した検体の数が限られていたため、PK 解析は IR、C_{max} 及び t_{max} に関してのみ実施した。

[c] 表値は、中央値（最小値－最大値）を示している t_{max} を除き、平均値（%CV）である。

[d] クリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

引用：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

表 2.7.6-13　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤投与後の FIX のベースライン値で補正していない PK パラメーターの製剤別・用量別要約（PK 解析集団）

PK パラメーター（単位）	本剤			従来の FIX 製剤		
	25 IU/kg（N=6）	50 IU/kg[a]（N=46）	75 IU/kg[b]（N=5）	pdFIX 製剤 50 IU/kg（N=4）	rFIX 製剤 50 IU/kg（N=8）	合計（N=12）
	平均値（%CV）[c]			平均値（%CV）[c]		
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.43 (22.2)	1.31 (23.5)	1.20 (11.5)	1.30 (25.7)	0.961 (27.2)	1.07 (29.6)
C_{max} (IU/dL)	37.1 (23.6)	66.3 (23.0)	89.3 (11.7)	64.8 (25.7)	48.1 (27.0)	53.7 (29.5)
t_{max}[c] (h)	1.87 (0.580 - 3.08)	0.63 (0.450 - 3.20)	0.57 (0.520 – 0.580)	0.59 (0.500 - 0.670)	0.57 (0.500 – 0.700)	0.57 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$(IU·h/dL)	4253 (35.8)	7176 (29.5)	NC	1408 (27.0)	1396 (34.5)	1400 (30.5)
AUC_{last} (IU·h/dL)	3408 (28.6)	6305 (29.7)	NA	1214 (22.2)	1069 (29.1)	1118 (26.3)
$AUC_{0-\tau}$ (IU·h/dL)	2942 (26.0)	4973 (22.9)	NA	1406 (26.9)	1377 (34.1)	1388 (30.2)
t½ (h)	90.0 (20.9)	101.7 (21.8)	NC	17.0 (20.3)	24.2 (19.7)	21.6 (25.5)
CL[d] (mL/h/kg)	0.665 (42.6)	0.769 (33.5)	NC	3.750 (26.4)	4.033 (38.2)	3.93 (33.5)
Vz[d] (dL/kg)	0.809 (22.9)	1.07 (24.7)	NC	0.89 (16.8)	1.33 (22.8)	1.17 (28.4)
Vss[d] (dL/kg)	0.831 (22.3)	1.03 (18.7)	NC	0.893 (17.9)	1.347 (23.0)	1.18 (29.0)
MRT (h)	133.7 (21.7)	140.4 (19.5)	NC	24.4 (16.1)	35.3 (20.6)	31.3 (26.1)

略語 : AUC, 血中濃度時間曲線下面積 ; $AUC_{0-\infty}$, 0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線下面積 ; AUC_{last}, 0 時間から血漿中濃度測定可能時点までの AUC ; $AUC_{0-\tau}$, 1 投与間隔の AUC ; CL, クリアランス ; C_{max}, 最高血中濃度 ; %CV, 変動係数% ; FIX, 第 IX 因子 ; IR, 生体内回収率 ; MRT, 平均滞留時間 ; NA, 該当せず ; NC＝算出せず ; 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 ; rIX-FP＝遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質 ; $t_{1/2}$, 半減期 ; t_{max}, C_{max} 到達時間 ; Vss, 定常状態の分布容積 ; Vz, 分布容積

[a] 50 IU/kg コホートは、3001 試験への組み入れ時に最初に PK を評価したコホートである。

[b] 75 IU/kg の本剤投与群では採取した検体の数が限られていたため、PK 解析は IR、C_{max} 及び t_{max} に関してのみ実施した。

[c] 表値は、中央値（最小値－最大値）を示している t_{max} を除き、平均値（%CV）である。

[d] クリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

引用：3001 試験 CSR 表 14.3.6.1、14.3.7.1、14.3.8.1、14.3.9.1、14.3.9.3、14.3.9.5

全体において、本剤 50 IU/kg の PK は、従来の FIX 製剤（rFIX 製剤及び pdFIX 製剤）50 IU/kg の PK と比較して、改善した。特に IR（ベースライン値で補正）は 30%高く［平均値（CV%）：1.27 (23.9) vs 0.980 (30.6) (IU/dL)/(IU/kg)］（表 2.7.6-12）、血漿中 FIX 活性の $t_{1/2}$ 平均値は 4.7 倍の延長を示し［102 (21.8) vs 21.6 (25.5)時間］、平均血漿中滞留時間は 4.5 倍の延長を示し［140 (19.5) vs 31.3 (26.1)時間］、$AUC_{0-\infty}$は 5.1 倍の増加を示し［7176 (29.5) vs 1400 (30.5) IU·hr/dL］、血漿中クリアランスは 80%低かった［0.769 (33.5) vs 3.93 (33.5) mL/hr/kg］（表 2.7.6-13 及び表 2.7.6-14）。

表 2.7.6-14　3001 試験：本剤投与後の FIX の PK パラメーター平均値（%CV）の要約（PK 解析集団）

PK パラメーター（単位）	rIX-FP 50 IU/kg（N=45）
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.31 (23.5)
C_{max} (IU/dL)	66.3 (23.0)
$AUC_{0-\infty}$(IU·h/dL)	7176 (29.5)
$t_{½}$ (h)	101.7 (21.8)
CL[a] (mL/h/kg)	0.769 (33.5)

略語：$AUC_{0-\infty}$, 0 時間から無限時間までの血中濃度時間曲線下面積；CL, クリアランス；C_{max}, 最高血中濃度；%CV, 変動係数%；FIX＝第 IX 因子；IR, 生体内回収率；PK, 薬物動態；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；$t_{1/2}$, 終末半減期
[a] クリアランスは体重で正規化している。
注：数値は全て、ベースライン値で補正後の IR 及び C_{max} を除き、ベースライン値で補正していない数値である。
引用：3001 試験 CSR 表 11-7

Week 26 に実施した本剤 50 IU/kg の再度測定した PK では、初回の PK 測定と同様に線形指数が約 1［平均値（%CV）0.775 (12.3)］であることが示され、時間依存性は示されなかった。

本剤 25 IU/kg を単回投与したときの FIX 活性の平均値（SD）は、Day 7 に 7.08 (3.4) IU/dL であったことから、本剤 25 IU/kg の週 1 回の投与が定期補充療法として一部の被験者に適していた可能性がある。また、本剤 50 IU/kg を単回投与したときの FIX 活性の平均値（SD）は、投与 7 日後、10 日後、14 日後でそれぞれ 13.76 (4.73)、9.59 (4.14)、6.10 (3.29) IU/dL であった（表 2.7.6-15）。これは、本剤の PK プロファイルにより、定期補充療法の投与間隔を 14 日まで、若しくはそれ以上延長可能であることを支持している。

表 2.7.6-15　3001 試験：本剤 25 IU/kg 及び 50 IU/kg 単回投与後の特定時点における、ベースライン値で補正していない FIX 活性濃度（IU/dL）の要約

（PK 解析集団）

	Day 1（投与前）	Day 1（30 分後）	Day 2（48 時間後）	Day 7（168 時間後）	Day 10（240 時間後）	Day 14（336 時間後）
本剤 25 IU/kg						
N	6	6	6	6	6	NA
平均値（SD）	3.43 (1.50)	35.73 (8.00)	21.12 (4.83)	7.08 (3.40)	6.02 (2.90)[a]	NA
中央値	3.45	37.50	23.15	6.35	5.45	NA
最小値、最大値	1.5, 5.2	23.2, 46.9	12.9, 25.0	3.0, 12.1	2.2, 10.5	NA
本剤 50 IU/kg						
N	45	45	40	44	38	35
平均値（SD）	2.35 (2.55)	65.81(15.45)	35.82 (7.88)	13.76 (4.73)	9.59 (4.14)	6.10 (3.29)[a]
中央値	1.80	64.30	35.90	13.45	10.20	5.30
最小値、最大値	0.0, 14.1	41.2, 125.4	22.1, 53.1	4.9, 24.5	3.4, 24.8	1.9, 19.7

略語：FIX, 第 IX 因子；NA, 該当せず；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；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD, 標準偏差

[a] 最終測定時点

引用：3001 試験 CSR 表 14.3.1.1 及び 14.3.2.1

有効性の結果：

定期補充療法に対する反応

本剤を週 1 回投与する定期補充療法は、オンデマンド療法と比較して AsBR が 100%有意に減少した（主要有効性解析集団、P＜0.0001）。AsBR の中央値（Q1、Q3）は、オンデマンド療法が 15.43（7.98、17.96）、週 1 回の定期補充療法が 0.00（0.00、0.96）であった（表 2.7.6-16）。定期補充療法期間中は、オンデマンド療法期間と比較して自然出血エピソードの発現例が少なかった［9／19 例（47.4%）　vs 19／19 例（100.0%）］（表 A.3-1）。

表 2.7.6-16　3001 試験：自然出血の年間出血回数（主要有効性解析集団）

	オンデマンド療法（N=19）	定期補充療法（N=19）	定期補充療法／オンデマンド療法
自然出血の年間出血回数（回/年/例）			
N	19	19	
平均値（SD）	14.57 (8.421)	0.73 (1.171)	
中央値	15.43	0.00	
Q1、Q3	7.98, 17.96	0.00, 0.96	
最小値、最大値	2.0, 39.5	0.0, 4.2	
定期補充療法による AsBR の減少率（%）			
N			19
平均値（SD）			95.96 (5.539)
中央値			100.00
Q1、Q3			90.53, 100.00
最小値、最大値			82.8, 100.0
P 値 [a]			<0.0001

略語：Q, 四分位数；SD, 標準偏差

[a] P 値は、AsBR の比（定期補充療法／オンデマンド療法）が 0.50 以上という帰無仮説（H_0）の Wilcoxon 符号付順位和検定に基づく。

引用：3001 試験 CSR 表 14.2.1.1

AsBR の中央値は、定期補充療法の全ての投与レジメンで 0.0 であった（表 2.7.6-17）。10 及び 14 日間隔の定期補充療法中の AsBR は、7 日間隔（週 1 回）レジメンの定期補充療法に対して非劣性で（有効性解析集団）、7 日間隔と 10 日間隔レジメンの平均差は 0.13（95% CI, 0.435, 0.183）、7 日間隔と 14 日間隔レジメンの平均差は-0.79（95% CI, -1.780, 0.197）であった（表 A.3-2）。

表 2.7.6-17 3001 試験：出血の種類別年間出血回数（有効性解析集団）

	定期補充療法群（第 1 群）			オンデマンド療法群（第 2 群）		7 日間隔の定期補充療法の合計
	7 日間隔（N=40）	10 日間隔（N=7）	14 日間隔（N=21）	オンデマンド療法（N=23）	定期補充療法（N=19）	（N=59）
総出血エピソード						
1 例あたりの年間出血回数（回/年）						
N	38	7	21	22	18	56
平均値（SD）	1.24 (1.780)	0.82 (1.195)	1.96 (2.653)	20.28 (8.616)	2.87 (4.954)	1.76 (3.209)
中央値	0.00	0.00	1.08	18.65	1.19	0.61
Q1、Q3	0.00, 1.87	0.00, 1.78	0.00, 2.70	16.70, 25.53	0.00, 4.06	0.00, 2.57
最小値、最大値	0.0, 6.0	0.0, 3.0	0.0, 9.1	2.0, 46.1	0.0, 21.1	0.0, 21.1
自然出血エピソード						
1 例あたりの年間出血回数（回/年）						
N	38	7	21	22	18	56
平均値（SD）	0.52 (1.116)	0.13 (0.334)	1.07 (2.114)	13.26 (8.613)	0.73 (1.205)	0.59 (1.139)
中央値	0.00	0.00	0.00	11.57	0.00	0.00
Q1、Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 1.00	7.69, 17.03	0.00, 0.96	0.00, 0.75
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 0.9	0.0, 7.3	0.0, 39.5	0.0, 4.2	0.0, 4.5
外傷性出血エピソード						
1 例あたりの年間出血回数（回/年）						
N	38	7	21	22	18	56
平均値（SD）	0.73 (1.121)	0.69 (1.232)	0.60 (0.778)	6.33 (5.197)	2.06 (4.069)	1.16 (2.522)
中央値	0.00	0.00	0.00	5.69	0.00	0.00
Q1、Q3	0.00, 1.49	0.00, 1.78	0.00, 1.00	2.00, 10.38	0.00, 3.02	0.00, 1.58
最小値、最大値	0.0, 4.1	0.0, 3.0	0.0, 2.1	0.0, 18.4	0.0, 16.9	0.0, 16.9

表 2.7.6-17　3001 試験：出血の種類別年間出血回数（有効性解析集団）（続き）

	定期補充療法群（第 1 群）			オンデマンド療法群（第 2 群）		7 日間隔の定期補充療法の合計
	7 日間隔 (N=40)	10 日間隔 (N=7)	14 日間隔 (N=21)	オンデマンド療法 (N=23)	定期補充療法 (N=19)	(N=59)
関節出血エピソード						
1 例あたりの年間出血回数（回/年）						
N	38	7	21	22	18	56
平均値（SD）	0.89 (1.436)	0.34 (0.615)	1.42 (2.708)	15.70 (10.683)	2.45 (3.705)	1.39 (2.483)
中央値	0.00	0.00	0.00	15.30	1.19	0.00
Q1、Q3	0.00, 1.53	0.00, 0.88	0.00, 1.04	9.77, 20.82	0.00, 3.85	0.00, 2.30
最小値、最大値	0.0, 4.7	0.0, 1.5	0.0, 9.1	0.0, 46.1	0.0, 15.5	0.0, 15.5
自然／原因不明の出血エピソード						
1 例あたりの年間出血回数（回/年）						
N	38	7	21	22	18	56
平均値（SD）	0.52 (1.116)	0.13 (0.334)	1.36 (2.133)	13.96 (8.657)	0.80 (1.350)	0.61 (1.191)
中央値	0.00	0.00	0.72	13.32	0.00	0.00
Q1、Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 1.80	7.69, 17.03	0.00, 0.96	0.00, 0.75
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 0.9	0.0, 7.3	0.0, 39.5	0.0, 4.2	0.0, 4.5

略語：Q, 四分位数；SD, 標準偏差

引用：3001 試験 CSR 表 14.2.1.2、14.2.1.3、14.2.1.4、14.2.1.5 及び 14.2.1.6

定期補充療法を受けた症例に投与した本剤の平均月間投与量は、従来の FIX 製剤と比較して少なかった。定期補充療法における 1 例あたりの本剤の月間投与量（IU/kg）は、第 1 群の 7 及び 10 日間隔レジメン［それぞれ 202.7（47.92）IU/kg 及び 201.5（42.56）IU/kg］と、第 2 群の定期補充療法群［191.7（36.33）IU/kg］は同様であり、第 1 群の 14 日間隔投与群［157.4（16.34）IU/kg］ではやや少なかった（表 2.7.6-18）。解析は実施しなかったが、定期補充療法群において 14 日間隔で投与を受けた症例の月間投与量が、従来の FIX 製剤より約 50%少なかったことは注目すべき重要な点である。

表 2.7.6-18　3001 試験：定期補充療法中の本剤の投与量（有効性解析集団）

	定期補充療法群（第 1 群）			オンデマンド療法群（第 2 群）	7 日間隔の定期補充療法群の合計
	7 日間隔 (N=40)	10 日間隔 (N=7)	14 日間隔 (N=21)	定期補充療法群 (N=19)	(N=59)
定期補充療法群の例数、n（%）	40 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	59 (100.0)
試験期間中の定期補充療法総投与回数	1955	180	537	849	2804
定期補充療法の月間投与回数					
N	40	7	21	19	59
平均（SD）	4.23 (0.128)	2.84 (0.379)	2.19 (0.057)	4.30 (0.190)	4.25 (0.152)
中央値	4.24	3.02	2.19	4.34	4.32
Q1、Q3	4.18, 4.34	2.67, 3.04	2.17, 2.23	4.30, 4.36	4.20, 4.35
最小値	3.8, 4.4	2.0, 3.1	2.1, 2.3	3.7, 4.5	3.7, 4.5
定期補充療法の月間総投与量（IU/kg）					
N	40	7	21	19	59
平均値（SD）	202.679 (47.922)	201.499 (42.557)	157.439 (16.344)	191.687 (36.331)	199.139 (44.505)
中央値	194.693	222.483	162.280	173.254	192.688
Q1、Q3	167.412, 215.043	149.029, 224.733	158.642, 164.214	164.091, 223.447	166.201, 219.297
最小値、最大値	139.86, 321.52	131.57, 238.86	111.76, 179.12	147.44, 263.10	139.86, 321.52
定期補充療法の平均投与量（IU/kg）					
N	40	7	21	19	59
平均値（SD）	47.828 (10.759)	70.596 (9.560)	71.900 (7.866)	45.519 (11.197)	47.085 (10.860)
中央値	47.495	73.630	74.151	40.319	46.137
Q1、Q3	39.435, 50.655	72.048, 75.000	73.500, 75.096	37.594, 50.594	38.450, 50.594
最小値、最大値	34.15, 74.06	49.28, 77.49	50.00, 79.03	34.01, 74.39	34.01, 74.39

略語：Q, 四分位数；rIX-FP, 遺伝子組換え第 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 14.2.4.1

出血エピソードの管理と治療成功率

腸腰筋出血 5 件を含む、計 358 件の出血エピソードに対する本剤投与による治療を評価した（表 2.7.6-19）。治療を要した出血エピソードのほとんどは、本剤 1 又は 2 回の投与で止血が得られ、全体の治療成功確率は 98.6%であった（表 2.7.6-19）。出血エピソードの種類［自然（98.5%）、外傷性（99.3%）、原因不明（92.9%）（表 A.3-3）］及び部位［関節（99.2%）、筋肉（97.1%）、その他（96.2%）（表 A.3-4）］にかかわらず、同様の結果が認められた。また、出血エピソード全体の 93.6%において 1 回の投与で止血が得られ、全ての投与レジメンで同様の治療成功率が認められた。出血エピソードに対して、止血を得るのに要した 1 回あたりの本剤投与量中央値は、46.73 IU/kg であった（表 2.7.6-19）。

表 2.7.6-19　3001 試験：止血を得るのに要した本剤の投与回数（有効性解析集団）

	定期補充療法群（第 1 群）（N=40）	オンデマンド療法群（第 2 群）		総計（N=63）
		オンデマンド療法群（N=23）	定期補充療法群（N=19）	
出血エピソード件数	166	225	42	433
治療を要した出血エピソード件数	101	220	37	358
止血を得るのに要した投与回数、n (%)				
1 回	93 (92.1)	208 (94.5)	34 (91.9)	335 (93.6)
2 回	8 (7.9)	9 (4.1)	1 (2.7)	18 (5.0)
2 回超	0	3 (1.4)	2 (5.4)	5 (1.4)
1 又は 2 回	101 (100.0)	217 (98.6)	35 (94.6)	353 (98.6)
治療成功確率 [a]	NC	98.6	94.6	98.6
治療成功確率　95% CI	NC	(94.3, 99.7)	(76.9, 98.9)	(96.2, 99.5)
出血エピソードの治療に要した本剤投与量（IU/kg）				
N	100	220	37	357
平均値（SD）	55.211 (14.2120)	44.155 (10.9805)	48.637 (15.7629)	47.717 (13.3855)
中央値	51.709	38.784	48.854	46.730
Q1、Q3	48.761, 72.622	37.500, 50.500	37.500, 51.983	37.551, 53.042
最小値、最大値	24.40, 79.23	16.86, 82.01	13.31, 99.87	13.31, 99.87

略語：CI, 信頼区間；NC, 算出せず；Q, 四分位数；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD, 標準偏差

[a]成功確率は、1～2 回の投与で止血を得る確率と定義され、繰り返し測定モデルにより求めてパーセント値で表した。

引用：3001 試験 CSR 表 14.2.2.1

治験責任医師による出血エピソードに対する本剤の止血効果の評価は、出血エピソードの大部分で優（83.0%）又は良（11.2%）であった（表 2.7.6-20）。生命を脅かす重大な出血エピソードは、本試験において報告されなかった。

表 2.7.6-20　3001 試験：治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価（有効性解析集団）

出血の重症度評価	定期補充療法群（第 1 群）（N=40）n（%）	オンデマンド療法群（第 2 群）（N=23）n（%）	合計（N=63）n（%）
軽度/中等度の出血エピソード			
治療を要した出血エピソード件数	101	257	358
優	72 (71.3)	225 (87.5)	297 (83.0)
良	21 (20.8)	19 (7.4)	40 (11.2)
可	3 (3.0)	6 (2.3)	9 (2.5)
不可／反応なし	0	1 (0.4)	1 (0.3)
欠測	5 (5.0)	6 (2.3)	11 (3.1)

引用：3001 試験 CSR 表 14.2.3.1

周術期における補充療法

全ての手術において、創閉鎖時及び外科的 substudy の終了時である術後 Day 14 に、周術期における補充療法の止血効果を治験責任医師が評価した結果は優又は良であった（表 2.7.6-21）。

実際の術中出血量及び輸血必要量の推定値は、治験責任医師／外科医が術前に予測した値に近似していた（表 2.7.6-21）。他の止血処置や輸血サポートを必要とした症例はいなかった。ヘモグロビン値は手術期間を通して、施行される手術の種類に対して予測されるレベルが維持された（表 A.3-5）。

術後期間の本剤投与量は、施行された手術の種類を考慮すると少なかった。14 日間の術後期間中の投与回数は 21 回のみであった。

表 2.7.6-21　3001 試験：周術期止血管理に対する反応

外科的処置	症例番号	止血管理に対する反応の評価			Day 1～14[b] の本剤の投与回数	輸血	実際の出血量推定値（mL）	
		創閉鎖（0 hr）	72 時間後/退院時[a]	EOS/POD 14 日			術中	術後
両乳房切除術＋脂肪吸引（滅菌済み生理食塩水使用）－乳頭切除及び乳輪周囲切開－乳腺切除及び皮膚膜薄層化	2500001-0055	優	優	優	3[c]	なし	55	0
内側側副靭帯縫合固定による左全人工膝関節置換術	2500001-0055	優	優	優	7[d]	なし	500	610
内側側副靭帯縫合固定による右全人工膝関節置換術	2500001-0055	優	優	優	7	なし	450	600
病期第 IV 期の痔核の結紮手術 痔核結紮術及び直腸固定術（Doppler - HAL RAR）	2500002-0063	優	優	優	2	なし	3	0
抜智歯（1 本）	3800025-0025	優	良	優	4[e]	なし[f]	--[g]	--[g]
抜歯（13 番目の過剰歯）	7240009-0043	優	--[g]	優	2	なし	0	0

略語：EOS, 試験終了時；hr, 時間；POD, 術後日数；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質

[a] 72 時間後、又は 72 時間後の評価前に退院する場合は退院時

[b] 手術日を Day 1 として計算する。術前の投与回数、及び術後の定期補充療法としての投与回数を含む全ての投与回数を、術後 14 日間について計算する。

[c] 術前に 1 回投与を受けた後、手術 5 日後には週 1 回の定期補充療法に復帰した。

[d] この被験者は左全人工膝関節置換術の 5 日後に右全人工膝関節置換術を受け、最初の手術から Day 14 まで、双方の手術に際して投与を受けた。

[e] 投与回数には、Day 1 の術前投与（定期補充療法の投与として記録）から術後 Day 14 の定期補充療法としての投与が含まれる。

[f] この被験者はトラネキサム酸（8 時間ごとに 1000 mg）を術後 4 日間使用した。

[g] 報告なし

引用：3001 試験 CSR 一覧表 16.2.6.6、16.2.6.7、16.2.6.8、16.2.6.9、16.2.6.10、16.2.5.2 及び 16.2.6.13

安全性の結果：

安全性及び忍容性を評価した結果より、7、10 又は 14 日間隔の定期補充療法、オンデマンド治療、及び周術期出血管理としての本剤の静脈内投与は、安全性プロファイルが良好で、忍容性が高いことが示された。本試験における週 1 回の定期補充療法中の投与量平均値（SD）は 46.61（11.021）IU/kg（表 A.3-6）であり、安全性プロファイルは同様に良好であった。

本剤に対するインヒビター産生、及び本剤又は CHO 宿主細胞由来タンパク質の抗体が検出された症例はなかった。安全性解析集団においてインヒビター産生の発生率は 0%（95% CI 0.0, 5.7）であった（表 A.3-7）。安全性に関する主要評価項目（CI 上限値が許容上限値である 10.65%未満）は達成された。

計 5 例、11 件の AE の報告において、本剤との因果関係ありと治験責任医師により判断された。重症度は全て軽度又は中等度であった。このうち 2 例は、TEAE により治験薬の投与中止に至った。また、試験治療下で SAE が 2 例に発現した。いずれの症例の SAE 報告においても、本剤との因果関係は治験責任医師により否定された。死亡例はなかった。血栓塞栓性事象の発現はなく、血液凝固活性上昇の徴候も認められなかった。過敏症が AE として 1 件報告されたが、独立データモニタリング委員会の評価により、注入による反応である可能性が高いと判断された。アナフィラキシー反応は生じなかった。本剤投与後の局所忍容性評価では、極めて軽微又は軽微な注入部位反応が、全体の 15%未満の症例で報告された。試験成績からは、在宅自己投与に関する安全性の問題はなかった。臨床検査値又はバイタルサインに関しても、特筆すべき所見は認められなかった。

症例の叙述：

症例 2760001-0017：1[redacted] 歳、白人、男性、関連する病歴として血友病 B（19[redacted] 年）が確認され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験の同意書に署名した。本試験への登録時の併用薬はない。本試験参加前の 6 箇月間、定期補充療法として pdFIX 製剤（Berinin™）30 IU/kg の投与を週 2 回受けていた。スクリーニング前の 12 箇月間の記録として外傷性出血が計 1 件あったが、自然出血はなかった。本剤投与前のスクリーニング期間中に、当症例で SAE が 2 件報告され、スクリーニングから登録までの期間が延長された。2 回目の大出血後、再度スクリーニングを受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に定期補充療法群（第 1 群）に登録され、週 1 回、50 IU/kg 投与群に割り付けられた。

#同意取得2か月後　、フットボール（サッカー）競技後に外傷を伴わない四肢痛（報告書の用語は「出血、疼痛、及び肢の伸展不能により入院」）の SAE が報告され、入院した。超音波検査により、腸腰筋への出血が確認された。入院中に pdFIX 製剤（Berinin™）による従来の治療を受けた。

#入院6日後　に退院し、四肢痛は回復／消失したと判断された。当該事象の発現時はスクリーニング中であったことから、治験薬との因果関係は否定された（CIOMS 報告書 ID：DE-BEH-2012034043）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、原因不明の外傷による筋肉内出血（報告書の用語は「右大腿筋肉内の出血」）が報告され、入院した。このときも pdFIX 製剤（Berinin™）による従来の治療を受け、#入院7日後

に退院した。筋肉内出血の SAE は回復／消失したと判断された。当該事象の発現時はスクリーニング中であったことから、治験薬との因果関係は否定された（CIOMS 報告書 ID：DE-BEH-2012033011）。

当症例は本試験の定期補充療法群（第 1 群）に登録され、#割り付け5か月後に試験を完了した。完了までの投与日数は 64 ED、試験治療下で発現した AE、SAE 及び出血イベントは報告されなかった。

症例 1000008-0022：1[redacted] 歳、白人、男性、関連する病歴として血友病 B（19[redacted] 年）、C 型肝炎（20[redacted] 年）、肥満（20[redacted] 年；スクリーニング時の BMI は 30.68 m/kg2）及び両膝の血友病性関節症（発症日は不明）が確認され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験のオンデマンド療法群（第 2 群）に登録された。本試験への登録時、これらに関連する併用薬はなかった。スクリーニング前の 12 箇月間の記録に、計 28 件の出血エピソードが確認され、このうち 26 件は自然、2 件は外傷性であった。治験登録までの 6 箇月間は、オンデマンド療法として市販の pdFIX 製剤（Aimafix™）の投与を 19 回受けていた。

本試験への登録時に、オンデマンド療法として、関節及び筋肉への出血には 38 IU/kg、筋肉深部の出血には 50 IU/kg の本剤用量が、治験責任医師により決定された。本剤 50 IU/kg の PK 解析を完了後、当症例は報告された出血に対し #本試験登録5日前にオンデマンド療法を開始した。出血エピソードに対する本剤のオンデマンド療法を継続し、#本試験登録43日後　までに出血及び投与が 6 回記録された。この 6 回の出血は全て左膝の出血であった。これらの出血イベントに対する治療効果は、治験責任医師により、全て優と評価された。

表 2.7.6-22　3001 試験：症例 1000008-0022：出血イベントの要約

出血部位	日付	出血の種類	本剤の用量(IU/kg)/ 総投与量(IU)
左膝	2012 年[redacted] 月[redacted] 日	自然出血	39.21/3968
	#上記13日後	自然出血	37.86/3968
	上記 4 日後	自然出血	37.86/3968
	上記 3 日後	自然出血	37.86/3968
	上記 4 日後	外傷性	37.86/3968
	上記 5 日後	外傷性	38.08/3968
	上記 2 日後	外傷性	38.08/3968

引用：3001 試験 CSR　一覧表 16.2.5.2 及び 16.2.6.1

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、当症例で外傷後の左膝出血が報告され、電子日誌に出血を記録し、表 2.7.6-22 に記載された投与を受けた。本剤投与後 24 時間が経過するまでにやや改善したが、疼痛と腫脹が再度生じ、#左膝出血2日後　にさらに 3968 IU の投与を受けた。この投与の際も、症状はやや改善し、追加の治験薬は投与されなかった。しかし、疼痛と腫脹が再度生じ、#左膝出血5日後　、治験責任医師の診察を受けた。治験責任医師は左膝滑膜炎の SAE と判断、かつ、重度であると評価し、被験者は治療のために入院した。

入院中の併用薬は、静注デキサメタゾン、Saridon™（パラセタモール＋プロピフェナゾン＋カフェイン）、酢酸メチルプレドニゾロン、及びジクロフェナクであった。さらに、#左膝出血6日後

にメチルプレドニゾロン 80 g の関節内注射が 1 回投与された。関節内注射の前に総用量 3968 IU（38.23 IU/kg）の本剤投与を受けた。当症例は、病状が著明に改善し、#左膝出血8日後　に退院した。治験責任医師は 10 日分のジクロフェナクを処方し、理学療法及び食事療法を推奨した（CIOMS 報告書 ID：BG-BEH-2013034338）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、当症例において左膝関節内の出血が報告され、総用量 3968 IU（38.23 IU/kg）で本剤が 1 回投与された。#左膝関節内出血7日後 の治験責任医師による診察の際、左膝関節に疼痛や腫脹の症状は認められなかった。滑膜炎の事象は回復／消失しており、治験薬との因果関係は否定された。

#左膝関節内出血32日後、治験責任医師は当症例の治療を、オンデマンド療法から週 1 回 37.5 IU/kg の定期補充療法に切り替えた。定期補充療法中に報告された出血の頻度は、オンデマンド療法期間と比較して少なかった。当症例は #登録 1 年後　　に本剤の最終投与を受けた。#最終投与4日後　に試験を完了し、完了までの総投与日数は 69 ED であった。

症例 2500002-0066：5[redacted] 歳、白人、男性、関連する病歴として血友病 B（19[redacted] 年）、HIV（19[redacted] 年）、輸血後 C 型肝炎（19[redacted]～20[redacted] 年）、両膝の血友病性関節症（20[redacted] 年）及びてんかん（19[redacted] 年）の記録が確認され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本試験のオンデマンド療法群（第 2 群）に登録された。併用薬は、HIV 治療用の Atripla™であった。被験者は治験登録までの 6 箇月間に、血友病 B に対するオンデマンド療法として Betafact™の投与を 12 回受けていた。本試験で本剤 50 IU/kg のオンデマンド療法群に割り付けられ、#登録 9 日後　　に初回投与を受けた。#投与6か月半後　治験実施計画書に規定された基準を満たし、週 1 回 50 IU/kg の定期補充療法に切り替えた。

#投与８か月24日後、後天性てんかん性失語症（報告書の用語は「持続的な失語障害を伴うてんかん発症」）の SAE が発現し、治験責任医師により重度と評価された。被験者は、当事象のために #後天性てんかん性失語症発症後3日間 まで入院し、併用薬としてレベチラセタムの投与が投与された。後天性てんかん性失語症は　#退院 1 か月後 に回復と判断された。治験責任医師は本剤との「因果関係なし」と判断し、転帰は回復であった（CIOMS 報告書 ID：FRA-BEH-2014042877）。その後、被験者は定期補充療法により投与を継続し、20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日に試験を完了した。完了までの投与日数は 33 ED であった。

安全性解析集団全体に関して、TEAE の器官別大分類・基本語別集計については表 A.3-8 を、器官別大分類・基本語による TEAE と治験薬との最大の関連性の要約については表 A.3-9 を参照のこと。SAE が発現した症例の要約については、表 2.7.6-23 を参照のこと。

表 2.7.6-23　3001 試験：重篤な有害事象が発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）

症例 2760001-0017（定期補充療法）									
人口統計学的特性		人種	性別	年齢					
		白人	男性	1[redacted]					
用量		定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法スケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付			
		50	7 日ごと			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日			
				75	10 日ごと	#上記から 1 年後			
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	治験薬との因果関係	処置	転帰	
SAE	非該当	四肢痛	重度	#投与開始173日後	#6日後	関連なし	該当せず	回復／消失	
SAE	非該当	筋肉内出血	重度	#投与開始272日後	#7 日後	関連なし	該当せず	回復／消失	
症例 2500002-0066（オンデマンド療法）									
人口統計学的特性		人種	性別	年齢					
		白人	男性	5[redacted]					
用量		オンデマンド療法の用量（IU/kg）	定期補充療法スケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付			
		50	該当せず			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日			
				50	7 日ごと	#上記から196日後			
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	治験薬との因果関係	処置	転帰	
SAE	該当	後天性てんかん性失語症	重度	#投与開始266日後	#33日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失	
AE	該当	注射部位血腫	軽度	#投与開始367日後	#26日後	関連なし	該当せず	回復／消失	

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-23　3001 試験：重篤な有害事象が発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）（続き）

症例 1000008-0022（オンデマンド療法）

人口統計学的特性	人種	性別	年齢
	白人	男性	1[redacted]

用量	オンデマンド療法の用量（IU/kg）	定期補充療法スケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付	
	38	該当せず			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
			37.86	必要に応じて		#上記16日後
			38.08	必要に応じて		#上記25日後
			38.33	必要に応じて		#上記11日後
			36.56	必要に応じて		#上記26日後
			38.38	必要に応じて		#上記0日後
			37.5	7日ごと		#上記25日後
			47.5	7日ごと		#上記28日後

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	治験薬との因果関係	処置	転帰
SAE	はい	滑膜炎	重度	#投与開始45日後	#34日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	関節損傷	中等度	#投与開始304日後	#0日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

略語：AE, 有害事象；SAE, 重篤な有害事象；TE, 試験治療下での発現
引用：3001 試験 CSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.4、16.2.7.1 及び 16.2.7.2

#新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

本剤による 7 日間隔の定期補充療法は、AsBR 及び ABR が減少し、オンデマンド療法より優れていた。定期補充療法群のレジメン間では、14、10 及び 7 日間隔で年間出血回数（AsBR 及び ABR）は同様であった。本剤の総投与量は、治験登録前に使用されていた前治療薬と比較して少なかった。本剤は、出血エピソードに対して治療効果があり、周術期には止血管理を可能とした。さらに、本剤の安全性及び忍容性は良好であり、市販製剤と比較して PK プロファイルが改善した。

2.7.6.3.2　3001 試験：日本人被験者集団のデータ

被験者の内訳（日本人被験者集団）

日本人被験者は日本国内 7 施設から登録した（3001 試験の CSR、一覧表 16.2.4.2）。計 10 名の日本人患者から同意を取得し、スクリーニングを実施し、本剤を投与した［定期補充療法群（第 1 群）6 例、オンデマンド療法群（第 2 群）4 例］（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.1.1.1.1）。10 例中 9 例（90.0%）が試験を完了した。1 例（10.0%）（症例 3920029-0059；オンデマンド療法群）は有害事象により中止し、投与日数は 8ED であった（3001 試験 CSR、一覧表 16.2.1.1 及び 16.2.1.3）。日本人全 10 例が、本試験の PK 評価に参加した。

被験者の人口統計学的特性（日本人被験者集団）

平均年齢 43 歳（最小値、最大値：22 歳、61 歳）の日本人男性計 10 例を、3001 試験に登録した（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.1.3.1.1）。平均年齢は、オンデマンド療法群の方が定期補充療法群より低かった（38.3 歳 vs 46.2 歳）。18 歳未満の日本人症例の登録はなかった。BMI は投与群間で同様で、第 1 群及び第 2 群でそれぞれ 21.3 及び 18.2 kg/m^2 であった。

日本人部分集団と、被験者集団全体の人口統計学的特性は、ほぼ同様であった。平均年齢は、日本人部分集団（43 歳）と比較して被験者集団全体（33 歳）ではやや低かったが、この差が臨床転帰に影響を及ぼすことはないと考えられた。

PK の結果（日本人 PK 解析集団）

日本人 PK 解析集団内では、個々の PK パラメーターにわずかなばらつきが認められたが、平均値は、全て PK 解析集団全体で報告された範囲内であった（表 2.7.6-24 及び表 2.7.6-25）。全体の結果と比較し、特に生体内回収率（IR）、最高血中濃度（C_{max}）、終末半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）及び定常状態の分布容積 （Vss） が類似していることから（表 2.7.6-24；図 2.7.6-6）、PK 解析集団における日本人と全体との間で、PK 特性に差はないことが示唆された。

表 2.7.6-24　3001 試験：本剤及び既承認の FIX 製剤を投与したときの FIX のベースライン値で補正していない PK パラメーター平均値（%CV）の要約

（日本人及び全体の PK 解析集団）

	本剤 [a]		従来の FIX 製剤 [b]
	50 IU/kg 日本人 PK 解析集団 (N = 10)	**50 IU/kg PK 解析集団全体 (N = 46)**	**50 IU/kg PK 解析集団全体 (N = 12)**
IR, (IU/dL)/(IU/kg)	1.31 (35.3)	1.31 (23.5)	1.07 (29.6)
$C_{max,}$ IU/dL	66.4 (34.0)	66.3 (23.0)	53.7 (29.5)
t_{max} [c], h	0.630 (0.500 – 3.20)	0.63 (0.450 - 3.20)	0.57 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$, IU·h/dL	6685 (28.3)	7176 (29.5)	1400 (30.5)
AUC_{last}, IU·h/dL	5537 (30.4)	6305 (29.7)	1118 (26.3)
AUC_{0-t}, IU·h/dL	4751 (22.2)	4973 (22.9)	1388 (30.2)
$t_{1/2}$, h	94.6 (19.9)	101.7 (21.8)	21.6 (25.5)
CL [d], mL/h/kg	0.801 (27.2)	0.769 (33.5)	3.93 (33.5)
Vz [d], dL/kg	1.05 (14.5)	1.07 (24.7)	1.17 (28.4)
Vss [d], dL/kg	1.03 (15.0)	1.03 (18.7)	1.18 (29.0)
MRT, h	133.0 (16.9)	140.4 (19.5)	31.3 (26.1)

略語：AUC, 血中濃度時間曲線下面積；$AUC_{0-\infty}$, 0 時間から無限時間までの AUC；AUC_{last}, 0 時間から血漿中濃度測定可能時点までの AUC；AUC_{0-t}, 1 投与間隔の AUC；CL, クリアランス；C_{max}, 最高血中濃度；%CV, 変動係数%；FIX, 第 IX 因子；IR, 生体内回収率；MRT, 平均滞留時間；NA, 該当せず；NC, 算出せず；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；rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；$t_{1/2}$, 半減期；t_{max}, C_{max} 到達時間；Vss, 定常状態の分布容積；Vz, 分布容積

[a] 本剤 25 IU/kg 及び 75 IU/kg を投与したときの結果は、3001 試験 CSR に記載されている。

[b] pdFIX 製剤 50 IU/kg 及び rFIX 製剤 50 IU/kg を投与したときの結果は、3001 試験 CSR に記載されている。

[c] 表値は、中央値（最小値－最大値）を示している t_{max} を除き、平均値（%CV）である。

[d] クリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

引用：3001 試験の CSR 表 14.3.6.1、14.3.7.1、14.3.8.1、14.3.9.1、14.3.9.3、14.3.9.5、及び 3001 試験の CSR 補遺 2　表 14.3.7.1.1

表 2.7.6-25　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤を投与したときの FIX のベースライン値で補正した PK パラメーター平均値（%CV）の要約（日本人及び全体の PK 解析集団）

	本剤 [a]		従来の FIX 製剤 [b]
	50 IU/kg **日本人 PK 解析集団** **（N = 10）**	**50 IU/kg** **PK 解析集団全体** **（N = 46）**	**50 IU/kg** **PK 解析集団全体** **（N = 12）**
IR, (IU/dL)/(IU/kg)	1.26 (36.7)	1.27 (23.9)	0.980 (30.6)
C_{max}, IU/dL	64.0 (35..3)	63.9 (23.4)	49.1 (30.5)
t_{max} [c], h	0.630 (0.500 – 3.20)	0.630 (0.450 - 3.20)	0.565 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$, IU·h/dL	5604 (27.0)	6147 (28.3)	1031 (30.5)
AUC_{last}, IU·h/dL	4843 (32.1)	5535 (28.7)	882 (31.0)
AUC_{0-t}, IU·h/dL	4383 (22.4)	4580 (22.8)	1028 (30.5)
$t_{1/2}$, h	73.9 (14.7)	85.9 (26.9)	17.5 (28.3)
CL [d], mL/h/kg	0.948 (25.9)	0.887 (30.6)	5.271 (29.4)
Vz [d], dL/kg	0.987 (18.6)	1.05 (27.6)	1.33 (45.2)
Vss [d], dL/kg	0.987 (17.0)	1.01 (21.1)	1.30 (35.2)
MRT, h	107.0 (15.1)	119.3 (23.6)	25.0 (23.5)

略語：AUC, 血中濃度時間曲線下面積；$AUC_{0-\infty}$, 0 時間から無限時間までの AUC；AUC_{last}, 0 時間から血漿中濃度測定可能時点までの AUC ; AUC_{0-t}, 1 投与間隔の AUC ; CL, クリアランス ; C_{max}, 最高血中濃度 ; %CV, 変動係数% ; FIX, 第 IX 因子 ; IR, 生体内回収率 ; MRT, 平均滞留時間 ; NA, 該当せず ; NC, 算出せず ; 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 ; rIX-FP, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質 ; $t_{1/2}$, 半減期 ; t_{max}, C_{max} 到達時間 ; Vss, 定常状態の分布容積 ; Vz, 分布容積

[a] 本剤 25 IU/kg 及び 75 IU/kg を投与したときの結果は、3001 試験 CSR に記載されている.

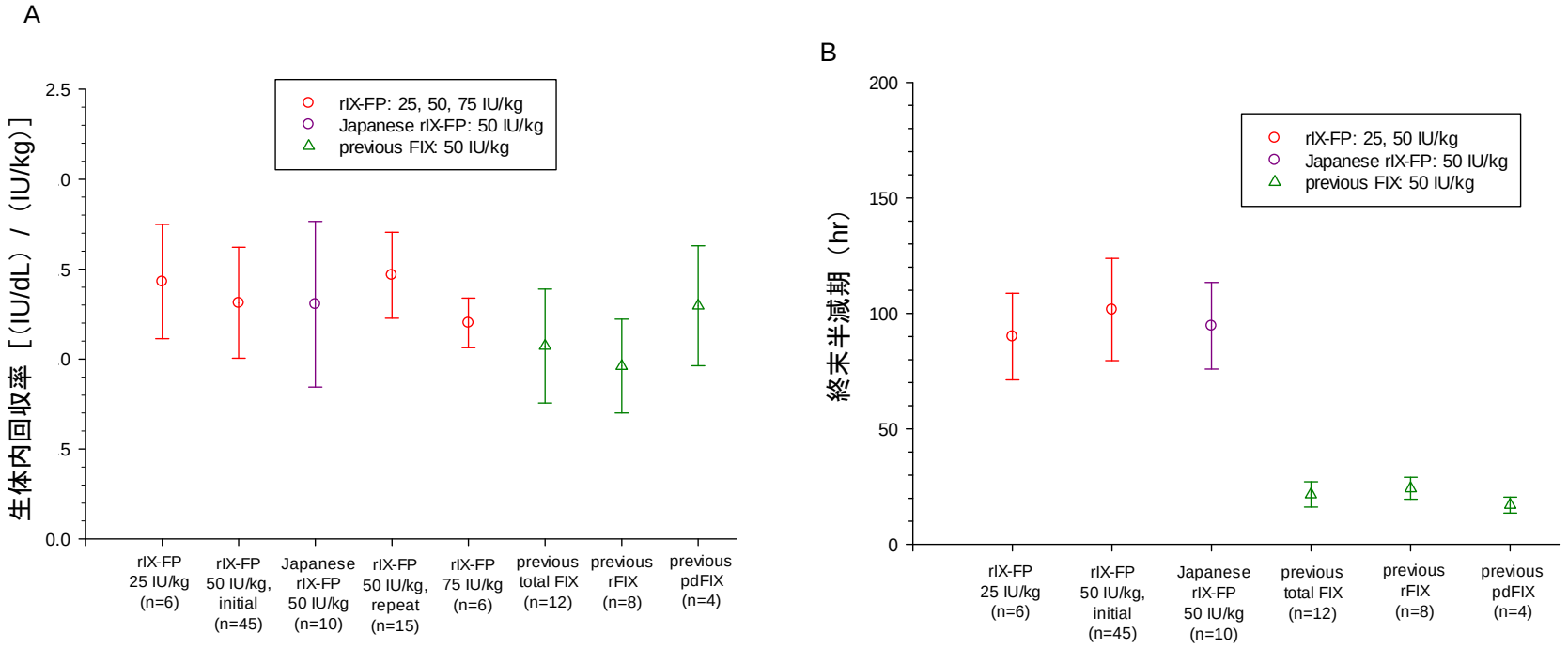
[b] pdFIX 製剤 50 IU/kg 及び rFIX 製剤 50 IU/kg を投与したときの結果は、3001 試験 CSR に記載されている。

[c] 表値は、中央値（最小値－最大値）を示している t_{max} を除き、平均値（%CV）である。

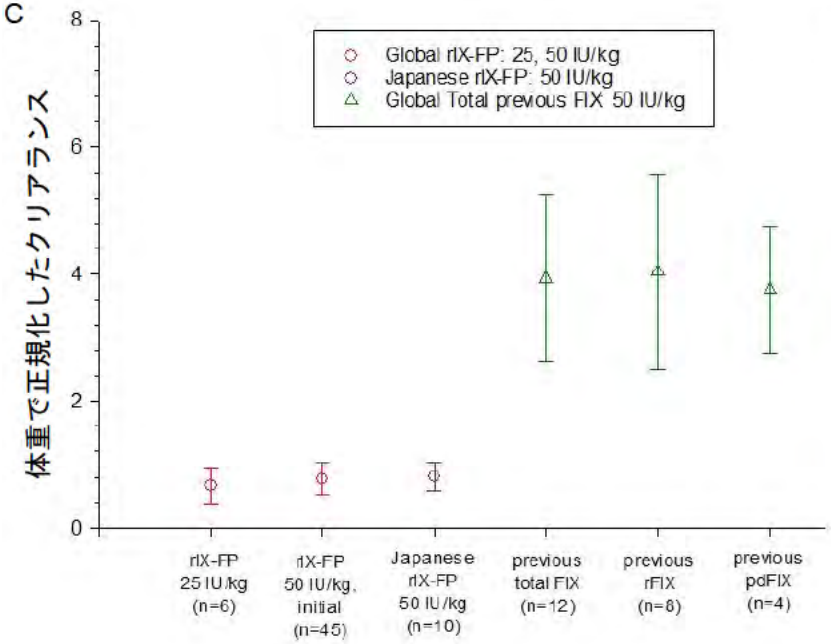
[d] クリアランス及び分布容積は体重で正規化している。

引用：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、及び 3001 試験の CSR 補遺 2　表 14.3.7.2.1

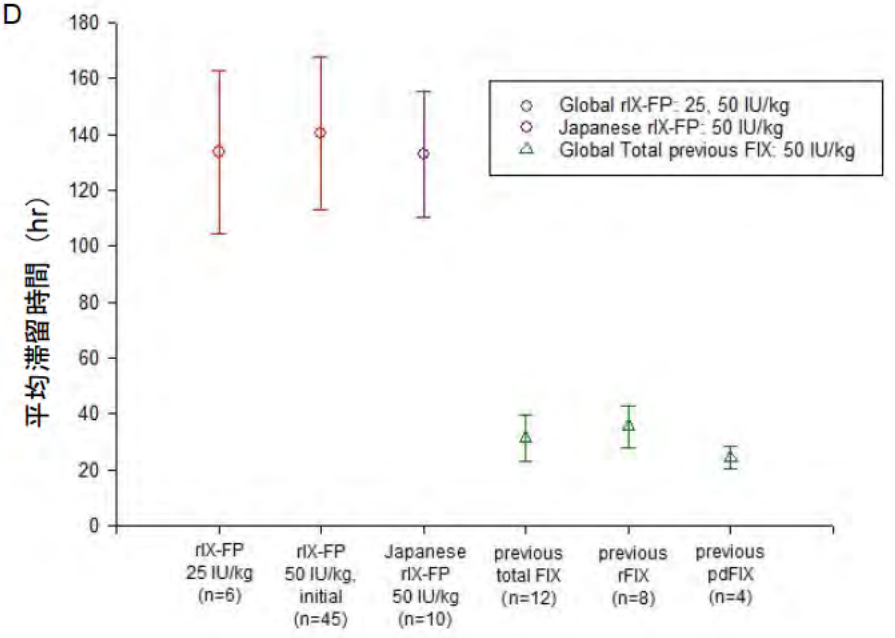
図 2.7.6-6　3001 試験：本剤及び従来の FIX 製剤を投与したときのベースラインで補正していない生体内回収率、半減期、クリアランス及び滞留時間の用量別・治療別平均値（SD）（日本人及び全体の PK 解析集団）



C


体重で正規化したクリアランス
0
2
4
6
8
Global rIX-FP: 25, 50 IU/kg
Japanese rIX-FP: 50 IU/kg
Global Total previous FIX: 50 IU/kg
rIX-FP 25 IU/kg (n=6)
rIX-FP 50 IU/kg, initial (n=45)
Japanese rIX-FP 50 IU/kg (n=10)
previous total FIX (n=12)
previous rFIX (n=8)
previous pdFIX (n=4)

D


平均滞留時間（hr）
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Global rIX-FP: 25, 50 IU/kg
Japanese rIX-FP: 50 IU/kg
Global Total previous FIX: 50 IU/kg
rIX-FP 25 IU/kg (n=6)
rIX-FP 50 IU/kg, initial (n=45)
Japanese rIX-FP 50 IU/kg (n=10)
previous total FIX (n=12)
previous rFIX (n=8)
previous pdFIX (n=4)

有効性の結果（日本人有効性解析集団）

第 2 群における自然出血の年間出血回数（主要有効性評価項目）

自然出血の年間出血回数（AsBR）について、第 2 群の日本人と全体の主要有効性解析対象集団で、同様の減少が認められた（表 2.7.6-26）。

日本人被験者がオンデマンド療法から本剤による週 1 回の定期補充療法に切り替えた際、AsBR 中央値（四分位値：Q1、Q3）がオンデマンド療法では 106.70（2.00、19.64）、週 1 回定期補充療法では 1.58（0.00、2.31）となり（表 2.7.6-26）、AsBR が減少した。本剤による個体内 AsBR 減少率中央値は、90.53%（88.23%、100.0%）であった。

6 箇月間のオンデマンド療法期間中、日本人全 3 例（100%）に、治療を要した自然出血エピソードが 1 件以上（最小値、最大値：1 件、10 件）発現した。定期補充療法期間中は、日本人症例のうち 1 例（33.3%）で、治療を要するような自然出血エピソードの発現を認めなかった（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.1.1.1）。

表 2.7.6-26　3001 試験：自然出血の年間出血回数（日本人及び全体の主要有効性解析集団）

	日本人主要有効性解析集団			主要有効性解析集団		
	オンデマンド療法（N = 3）	定期補充療法（N = 3）	定期補充療法／オンデマンド療法	オンデマンド療法（N = 19）	定期補充療法（N = 19）	定期補充療法／オンデマンド療法
自然出血の年間出血回数（回/年/例）						
N	3	3		19	19	
平均（SD）	12.78 (9.451)	1.30 (1.182)		14.57 (8.421)	0.73 (1.171)	
中央値	16.70	1.58		15.43	0.00	
Q1、Q3	2.00, 19.64	0.00, 2.31		7.98, 17.96	0.00, 0.96	
最小値、最大値	2.0, 19.6	0.0, 2.3		2.0, 39.5	0.0, 4.2	
定期補充療法による AsBR の減少率（%）						
N			3			19
平均 (SD)			92.92 (6.239)			95.96 (5.539)
中央値			90.53			100.00
Q1、Q3			88.23, 100.00			90.53, 100.00
最小値、最大値			88.2, 100.0			82.8, 100.0
P 値 [a]			NC			< 0.0001

略語：NC, 算出せず；Q, 四分位；SD, 標準偏差

[a] P 値は、AsBR の比（定期補充療法／オンデマンド療法）が 0.50 以上という帰無仮説（H_0）の Wilcoxon 符号付順位和検定に基づく。

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

第 2 群における総出血エピソードの年間出血回数（副次的有効性評価項目）

総年間出血回数（ABR）について、第 2 群の日本人と全体の有効性解析集団で、同様の減少が認められた。

日本人症例での定期補充療法期間中の総 ABR の中央値（Q1、Q3）は 1.58（0.00、2.31）であったのに対して、オンデマンド療法中は 16.70（2.00、25.53）であった。それに応じた定期補充療法での総 ABR 減少率中央値（Q1、Q3）は 90.94%（90.53, 100）（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.1.10.1）であった。

第 1 群及び第 2 群の年間出血回数（その他の有効性評価項目）

日本人有効性解析集団における治療を要した出血エピソードの ABR の解析では、全ての出血カテゴリー（総回数、自然、外傷性、関節及び自然／原因不明）において、定期補充療法を受けた症例の方が、オンデマンド療法でのみ本剤の投与を受けた症例よりも、ABR が低かった（表 2.7.6-27）。症例（n=2）は限られていたものの、14 日間隔の定期補充療法では 7 日間隔よりも ABR が低かった（なお、10 日間隔の定期補充療法を受けた日本人症例はいなかった）。

表 2.7.6-27　3001 試験：出血カテゴリー別の年間出血回数（日本人有効性解析集団）

	定期補充療法（第 1 群）		オンデマンド療法（第 2 群）		
	7 日間隔の定期補充療法 (N = 6)	14 日間隔の定期補充療法 （N = 2）	オンデマンド療法 （N = 4）	定期補充療法 （N = 3）	7 日間隔の定期補充療法の合計 （N = 9）
総出血エピソード					
1 例あたりの年間出血回数（回／年）					
N	6	2	4	3	9
平均 (SD)	2.22 (2.413)	1.35 (0.763)	15.37 (9.787)	1.30 (1.182)	1.91 (2.050)
中央値	1.89	1.35	16.98	1.58	1.58
Q1、Q3	0.00, 3.59	0.81, 1.89	9.35, 21.39	0.00, 2.31	0.00, 3.14
最小値、最大値	0.0, 6.0	0.8, 1.9	2.0, 25.5	0.0, 2.3	0.0, 6.0
自然出血エピソード					
1 例あたりの年間出血回数（回／年）					
N	6	2	4	3	9
平均（SD）	1.97 (1.990)	0.41 (0.575)	11.02 (8.479)	1.30 (1.182)	1.75 (1.714)
中央値	1.89	0.41	11.22	1.58	1.58
Q1、Q3	0.00, 3.59	0.00, 0.81	3.87, 18.17	0.00, 2.31	0.00, 3.14
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.0, 0.8	2.0, 19.6	0.0, 2.3	0.0, 4.5
外傷性出血エピソード					
1 例あたりの年間出血回数（回／年）					
N	6	2	4	3	9
平均（SD）	0.25 (0.609)	0.47 (0.669)	4.35 (5.520)	0.00 (0.000)	0.17 (0.497)
中央値	0.00	0.47	2.95	0.00	0.00
Q1、Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.95	0.00, 8.70	0.00, 0.00	0.00, 0.00
最小値、最大値	0.0, 1.5	0.0, 0.9	0.0, 11.5	0.0, 0.0	0.0, 1.5

表 2.7.6-27　3001 試験：出血カテゴリー別の年間出血回数（日本人有効性解析集団）（続き）

	定期補充療法（第 1 群）		オンデマンド療法（第 2 群）		
	7 日間隔の定期補充療法 (N = 6)	**14 日間隔の定期補充療法 (N = 2)**	**オンデマンド療法 (N = 4)**	**定期補充療法 (N = 3)**	**7 日間隔の定期補充療法の合計 (N = 9)**
関節出血エピソード					
1 例あたりの年間出血回数（回／年）					
N	6	2	4	3	9
平均（SD）	1.87 (2.090)	0.88 (0.094)	11.67 (7.921)	1.30 (1.182)	1.68 (1.778)
中央値	1.57	0.88	14.49	1.58	1.58
Q1、Q3	0.00, 3.59	0.81, 0.95	7.19, 16.14	0.00, 2.31	0.00, 3.14
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.8, 0.9	0.0, 17.7	0.0, 2.3	0.0, 4.5
自然／原因不明の出血エピソード					
1 例あたりの年間出血回数（回／年）					
N	6	2	4	3	9
平均（SD）	1.97 (1.990)	0.88 (0.094)	11.02 (8.479)	1.30 (1.182)	1.75 (1.714)
中央値	1.89	0.88	11.22	1.58	1.58
Q1、Q3	0.00, 3.59	0.81, 0.95	3.87, 18.17	0.00, 2.31	0.00, 3.14
最小値、最大値	0.0, 4.5	0.8, 0.9	2.0, 19.6	0.0, 2.3	0.0, 4.5

略語：Q, 四分位；SD, 標準偏差

引用：3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.1.2.1、14.2.1.3.1、14.2.1.4.1、14.2.1.5.1 及び 14.2.1.6.1

表 2.7.6-28　3001 試験：日本人症例の試験登録前と試験中の ABR の比較

症例	試験登録前の出血回数		オンデマンド療法での出血回数		7 日間隔の定期補充療法での出血回数		14 日間隔の定期補充療法での出血回数	
	ABR	AsBR	ABR	AsBR	ABR	AsBR	ABR	AsBR
第 1 群（定期補充療法）								
3920026-0030	1.0	1.0	--	--	0.0	0.0	--	--
3920027-0003	3.0	2.0	--	--	0.0	0.0	1.9	0.0
3920028-0038	4.0	4.0	--	--	0.6	0.6	--	--
3920029-0023	5.0	5.0	--	--	3.1	3.1	--	--
3920030-0001	6.0	6.0	--	--	6.0	4.5	0.8	0.8
3920031-0040	0	0	--	--	3.4	3.4	--	--
第 2 群（オンデマンド療法）								
3920025-0047	22.0	17.0	25.5	19.6	2.3	2.3	--	--
3920029-0059	16.0	16.0	17.3	5.8	--	--	--	--
3920030-0050	22.0	22.0	2.0	2.0	0.0	0.0	--	--
3920030-0058	23.0	23.0	16.7	16.7	1.6	1.6	--	--

引用：3001 試験の CSR 一覧表 16.2.4.6 及び一覧表 16.2.6.4

本剤での試験治療中に記録された日本人症例の ABR は、日本人症例において登録前の出血回数に比較して定期補充療法群（第 1 群）では減少した（表 2.7.6-28）。第 2 群のオンデマンド療法期間においても、日本人症例で類似する結果が認められ、とりわけ本剤でのオンデマンド療法中の出血率は登録前の ABR よりも低かった。本試験で 14 日間隔の定期補充療法に参加した日本人症例数は少なかったが、この長い投与間隔に切り替えた症例では ABR が低いままであった。継続投与試験（CSL654_3003）に現在登録されている症例について、データを引き続き収集している。

自然出血エピソードが起こる直前の投与から発現の時間（その他の有効性評価項目）

日本人の有効性解析集団では、7 日間隔の定期補充療法を受けた全ての症例（n = 9 ; 出血件数 = 18）の自然出血エピソードの直前の投与から出血までの時間の中央値（Q1、Q3）は 91.28（49.07、134.95）時間であった（表 14.2.8.6.1）。全体の有効性解析集団（n = 59 ; 出血件数= 51）では、7 日間隔の定期補充療法を受けた全ての症例の自然出血エピソードが起こる直前の投与から発現までの時間の中央値は、99.72（54.53、131.92）時間であった（3001 試験の CSR 補遺表 14.2.8.6）。

自然出血エピソードが起こる直前の投与から発現までの平均時間は、7 日間隔の定期補充療法で本剤の投与を受けた第 1 群の日本人症例では 95.17 時間であったのに対し、14 日間隔の定期補充療法を受けた症例では 328.75 時間であった（表 14.2.8.6.1）。全体の有効性解析集団では、7 日間隔の定期補充療法を受けた第 1 群の症例（n = 40）における、自然出血エピソードが起こる直前の投与から発現までの平均（SD）時間は、117.71（84.918）時間であった。

本剤の投与量（副次的有効性評価項目）

週 1 回定期補充療法期間中の本剤の月間総投与量の平均値（SD）は、日本人の有効性解析集団において 181.675（36.2081）IU/kg（n = 9）であり、これは全体の有効性解析集団の平均値（SD）［199.14（44.51）IU/kg（n = 59）］と同等であった（表 2.7.6-29）。

表 2.7.6-29　3001 試験　定期補充療法期間中の本剤投与量（日本人有効性解析集団）

	定期補充療法（第 1 群）		オンデマンド療法（第 2 群）	7 日間隔の定期補充療法の合計
	7 日間隔 (N = 6)	14 日間隔 (N = 2)	定期補充療法 (N = 3)	(N = 9)
定期補充療法を受けた症例数 n（%）	6 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
治験期間中の定期補充療法の総投与回数	398	60	125	523
1 箇月あたりの定期補充療法の投与回数				
N	6	2	3	9
平均（SD）	4.22 (0.155)	2.19 (0.027)	4.34 (0.008)	4.26 (0.137)
中央値	4.28	2.19	4.34	4.33
Q1、Q3	4.08, 4.34	2.17, 2.21	4.33, 4.35	4.23, 4.34
最小値、最大値	4.0, 4.3	2.2, 2.2	4.3, 4.3	4.0, 4.3
1 箇月あたりの定期補充療法の総投与量（IU/kg）				
N	6	2	3	9
平均（SD)	186.071 (37.1455)	161.566 (1.0092)	172.882 (40.2579)	181.675 (36.2081)
中央値	183.670	161.566	151.907	182.060
Q1、Q3	151.968, 204.006	160.583, 162.280	147.443, 219.297	151.907, 204.006
最小値、最大値	145.67, 247.44	160.85, 162.28	147.44, 219.30	145.67, 247.44
定期補充療法の平均投与量				
N	6	2	3	9
平均（SD）	44.211 (9.3284)	73.825 (0.4604)	39.847 (9.3184)	42.756 (8.9920)
中央値	42.387	73.825	34.936	42.089
Q1、Q3	36.643, 48.185	73.500, 74.151	34.012, 50.594	35.007, 48.185
最小値、最大値	35.01, 60.66	73.50, 74.15	34.01, 50.59	34.01, 60.66

略語：Q, 四分位値；本剤, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD, 標準偏差

引用：3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.4.1.1

止血が得られるまでの本剤の投与回数（副次的有効性評価項目）

日本人有効性解析集団での止血が得られるまでの本剤の投与回数は、全体の有効性解析集団と類似していた。

日本人有効性解析集団では、計 50 件の出血エピソードが治療を要した。このうち 48 件（96.0%）の出血エピソードが 1 回又は 2 回の本剤投与で止血できた（表 2.7.6-30）。日本人の部分集団では、入手可能なデータセットが限られているため、治療成功確率は算出しなかったが、報告された成功率は、全体の有効性解析集団で報告と類似していた（表 2.7.6-19）。

日本人症例での治療成功率は、投与群を問わず類似していた（治療成功率は、定期補充療法群及びオンデマンド療法群のオンデマンド療法期間で、それぞれ 100%及び 96.4%）。概して、治療を要した 50 件の出血エピソードの 92.0%が、1 回の投与で止血に至った。

計 2 例の日本人症例で、止血までに 2 回超の本剤投与を要した出血エピソード 2 件が報告された。これらの出血は、いずれも治験実施計画書に則して治療（出血開始から 4 時間以内）されなかった（3001 試験の CSR、一覧表 16.2.6.1）。

表 2.7.6-30　3001 試験：止血に要した本剤の投与回数（日本人有効性解析集団）

	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）	オンデマンド療法（第 2 群）		合計（N = 10）
		オンデマンド療法（N = 4）	定期補充療法（N = 3）	
治療を要した出血エピソードの回数	19	28	3	50
止血に要した投与回数、n（%）				
1 回	18 (94.7)	26 (92.9)	2 (66.7)	46 (92.0)
2 回	1 (5.3)	1 (3.6)	0	2 (4.0)
>2 回	0	1 (3.6)	1 (33.3)	2 (4.0)
1 回又は 2 回	19 (100.0)	27 (96.4)	2 (66.7)	48 (96.0)
出血エピソードの治療に用いた本剤投与量（IU/kg）				
N	19	28	3	50
平均 (SD)	44.174 (10.4129)	43.280 (8.5963)	37.070 (6.3382)	43.247 (9.2119)
中央値	37.360	42.515	34.295	40.669
Q1、Q3	35.000, 51.693	38.197, 50.000	32.592, 44.322	35.195, 50.000
最小値、最大値	35.00, 60.60	16.86, 55.22	32.59, 44.32	16.86, 60.60

略語：Q, 四分位；本剤, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD, 標準偏差
引用：3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.2.1.1

治験責任医師による出血エピソードに対する止血効果の総合的な臨床評価（副次的有効性評価項目）

有効性解析集団全体で認められた結果と同様に、治験責任医師による日本人症例での本剤の止血効果は、出血エピソードの大多数で優（50 件中 40 件、80.0%）又は良（50 件中 8 件、16.0%）と報告された（表 2.7.6-31）。50 件中 2 件（4.0%）の出血エピソードで本剤の止血効果は可と評価された。このうち 1 件の出血エピソードは関節出血（症例 3920025-0047）で、もう 1 件は口腔出血（症例 3920030-0050）であった。いずれの出血エピソードも治験実施計画書に従って治療されていなかった（3001 試験の CSR、一覧表 16.2.6.1）。不可／反応なしと評価された出血エピソードはなかった。

日本人症例における重大な（生命を脅かす）出血エピソードの報告はなかった（3001 試験の CSR、表 14.2.3.1）。しかし、2 例の日本人症例において、本剤で治療した出血エピソードとして、腸腰筋出血が 3 件認められた。この 3 件中 2 件は、本剤 1 回のみの投与で止血に至った。症例 3920035-0047 で報告されたもう 1 件の腸腰筋出血は、止血に 2 回超の本剤投与を必要としたが、治験実施計画書に則して治療（出血開始から 4 時間以内）されていなかった（3001 試験の CSR、一覧表 16.2.6.1）。

表 2.7.6-31　3001 試験：治験責任医師による出血エピソードに対する止血効果の総合的な臨床評価（日本人有効性解析集団）

出血の重症度評価	定期補充療法（第 1 群）(N = 40) n（%）	オンデマンド療法（第 2 群）(N = 23) n（%）	合計 (N = 63) n（%）
軽度／中等度の出血エピソード			
治療を要した出血エピソードの回数	19	31	50
優	4 (73.7)	26 (83.9)	40 (80.0)
良	5 (26.3)	3 (　9.7)	8 (16.0)
可	0	2 (　6.5)	2 (　4.0)
不可／反応なし	0	0	0

引用：3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.2.3.1.1

外科的 substudy に参加した日本人症例はなかった。

安全性に関する結果（日本人安全性解析集団）：

本試験の日本人症例で本剤のインヒビター産生は認められなかった。

本試験期間中、10 例中 10 例（100%）で、試験治療下の有害事象が 55 件発現した（表 2.7.6-32）。これらの有害事象の重症度は、全て軽度又は中等度であった。SAE 及び死亡例はなかった。1 例（1／10 例、10.0%）に、治験責任医師により本剤との関連ありと評価された 3 件の AE［頭痛（2 件）、湿疹］が発現した。同症例は頭痛の AE により試験を中止した。

表 2.7.6-32　3001 試験：TEAE の要約（日本人及び全体の安全性解析集団）

	日本人安全性解析集団						安全性解析集団全体					
	定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）		定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
TEAE	6 (100.0)	32	4 (100.0)	23	10 (100.0)	55	36 (90.0)	278	18 (78.3)	69	54 (85.7)	347
投与中止に至った TEAE	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	1 (4.3)	1	2 (3.2)	2
TEAE の重症度												
軽度	5 (83.3)	26	4 (100.0)	18	9 (90.0)	44	34 (85.0)	228	17 (73.9)	55	51 (81.0)	283
中等度	3 (50.0)	6	2 (50.0)	5	5 (50.0)	11	18 (45.0)	47	7 (30.4)	12	25 (39.7)	59
重度	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	3	2 (8.7)	2	4 (6.3)	5
欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と TEAE との因果関係												
関連あり	0	0	1 (25.0)	3	1 (10.0)	3	4 (10.0)	8	1 (4.3)	3	5 (7.9)	11
関連なし	6 (100.0)	32	4 (100.0)	20	10 (100.0)	52	35 (87.5)	270	18 (78.3)	66	53 (84.1)	336
欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)	2	2 (3.2)	2
TEAE の転帰												
AE と関連のある死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非回復／非消失	4 (66.7)	4	2 (50.0)	4	6 (60.0)	8	10 (25.0)	11	2 (8.7)	4	12 (19.0)	15
回復／消失	6 (100.0)	26	3 (75.0)	18	9 (90.0)	44	36 (90.0)	265	17 (73.9)	63	53 (84.1)	328
軽快したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
軽快	1 (16.7)	2	1 (25.0)	1	2 (20.0)	3	1 (2.5)	2	1 (4.3)	1	2 (3.2)	3
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

略語：AE, 有害事象；E, 事象件数；MedDRA, ICH 国際医薬用語集；N, 被験者数；SAE, 重篤な有害事象；TEAE, 治験治療下で発現した有害事象
注：表は少なくとも 1 件発現した AE の発現数及び発現率［n (%)］並びに発現件数を示す。割合は各群の被験者数に基づく。
注：有害事象は MedDRA バージョン 14.1 を用いてコード化した。
引用：3001 試験の CSR 表 14.4.1.2 及び 3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.2.1

症例の叙述

3920025-0047：5[redacted]歳、アジア人、男性、関連する病歴として血友病B（19[redacted]年）、HIV感染（19[redacted]年）、C型肝炎（19[redacted]年）、血友病性関節症（19[redacted]年）及びアルコール性肝疾患（20[redacted]年）が確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、3001試験のオンデマンド療法群（第2群）に登録した。本試験参加前に、本症例は治験薬であるBAX326（41～61 IU/kg/回）によるオンデマンド療法を受け、過去12箇月間に22件の出血エピソードを報告していた。本試験登録時に、右膝と左膝の慢性出血性関節症を有していた。

#登録23日後　　、被験者はPK評価のために本剤の1回目の投与を受けた。#投与11日後（PK評価期間のDay 12）、自然出血（左足首）が発現した。前日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、PK評価期間のDay 11）の未補正FIX活性レベルは4.7%であった。出血エピソードが本試験のPK評価期間中に発現したため、治験実施計画書の規定に則し、試験参加前に投与されていた従来の製剤による治療として、ノナコグアルファ4000 IU（84 IU/kg）を投与した。#投与開始6か月14日後 被験者は週1回の定期補充療法を開始した。

週1回の定期補充療法に切り替えた後、#投与開始16か月11日後 に出血イベント（自然／左股関節及び腸腰筋）が発現し、6時間後に35.1 IU/kgを投与した（表 2.7.6-33）。出血治療のために24時間ごとに本剤の2回目及び3回目の投与をし、その後は24～48時間ごとに維持用量を4回投与した。電子日誌で患者が評価する24時間後の痛みの緩和に関する評価は　#投与開始17か月19日後　　1　月19日後に確実な緩和と記録された。治験責任医師は治療効果を可と評価した。当被験者では、出血エピソードがオンデマンド療法で13件（ABR＝25.5）、週1回の定期補充療法で2件（ABR＝2.3）が発現したが、いずれも1回の本剤投与で止血できた。

#投与開始16か月23日後 、被験者は本試験を完了し、本剤の投与日数は75 EDであった。

表 2.7.6-33　症例 3920025-0047：出血の要約

出血イベント 出血部位	開始日	開始時刻	本剤投与 用量	開始日	開始時刻	用量 (IU)	用量 (IU/kg)	痛みの緩和に関する評価
自然／左股関節／左腸腰筋	201[redacted]年[redacted]月[redacted]日	12:00	--					
			出血イベント	#投与開始日	18:00	1509	32.6	確実
			出血イベント	#投与開始1日後#	18:10	1509	32.6	
			出血イベント	投与開始2日後	18:10	1509	32.6	

略語：IU，国際単位；本剤，遺伝子組換え第IX因子アルブミン融合タンパク質
引用：3001試験のCSR一覧表16.2.5.2及び一覧表16.2.6.1

症例3920029-0059：3[redacted]歳、日本人、男性、関連する病歴として血友病B（19[redacted]年）、HIV感染（19[redacted]年）、血友病性関節症（19[redacted]年）及びC型肝炎（19[redacted]年）が確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本試験のオンデマンド療法群（第2群）に登録された。HIV治療として併用薬（リトナビル、

ラルテグラビルカリウム、ダルナビル及びTruvada™）の記録があった。被験者は、本試験参加前にBeneFIX™によるオンデマンド療法を受けていた。　#登録28日後にPK評価のために本剤50 IU/kgの投与を受け、　#14日後　の出血イベントに対して最初のオンデマンド療法を受けた。#投与54日後　、頭痛及び湿疹のAEが発現した。いずれも重症度は軽度と評価され、#AE発現4日後　に治療なしで回復した。治験責任医師はこれらのAEを治験薬と関連ありと評価し、被験者は本試験を継続した。#投与119日後　、頭痛のAEが発現した。本AEの重症度は中等度と判断され、同日に治療なしで回復した。治験責任医師は本AEを治験薬と関連ありと評価し、AEを理由として同日に投与を中止した。

症例3920030-0058：3[redacted]歳、アジア人、男性、関連する病歴として血友病B（19[redacted]年）、右肘の慢性出血性関節症（20[redacted]年）及びC型肝炎（19[redacted]年）が確認された。本試験参加前は、ノバクトM（87 IU/kg／4800 IU）のオンデマンド療法を受けており、過去12箇月間に23件の出血エピソードが報告されていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本試験のオンデマンド療法群（第2群）に登録された。

#登録後25日後　、PK評価のために被験者は本剤の1回目の投与（50 IU/kg）を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（PK評価期間のDay 8）、自然出血（後腹膜）が発現した。同日の朝の未補正FIX活性レベルは10.8%であった。出血エピソードは本試験のPK評価期間中に発現したため、治験実施計画書に則し、本試験参加前に使用していた製剤による治療として、ノバクトM 3200 IU（54.3 IU/kg）を投与した。#PK評価36日後　、本試験の治療期間を開始した。

#投与開始11日後　、自然出血（右足首）を発現した。治験責任医師の報告によると、被験者は自宅での自己投与用に治験薬（investigational medicinal product：IMP）を保有していなかったため、#投与開始11日後　から #投与開始13日後　まで24時間ごとにノバクトM 3200 IU（54.3 IU/kg）を投与した。　#投与開始13日後　（Week 8）、被験者は来院し、本剤の追加投与を受けた。

#9か月24日後　、治験責任医師は臨床症状に基づき「C型肝炎の悪化」（PT：C型肝炎）のAEを報告し、重症度は軽度かつ本剤とは因果関係なしと報告した。本剤の用量は変更されず、併用薬URSO™が処方された。血清生化学検査では、スクリーニング時に肝酵素が上昇しており、本試験期間にわたって変動していた（表 2.7.6-34）が、本試験期間中の値は全てスクリーニング時の値よりも低かった。被験者は本剤の投与を中止せず、「慢性C型肝炎の悪化」のAEは本試験の終了時点でも継続していた。

#投与開始1年18日後　、被験者は本試験を完了した。本剤の投与日数は43 EDであった。

表 2.7.6-34 症例 3920030-0058：血清生化学検査値

臨床検査値	来院	範囲 (IU/L)	結果 (IU/L)	フラグ	臨床的に問題がある
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	スクリーニング	5-45	65	+	いいえ
	Week 12	5-45	46	+	いいえ
	Week 28	5-45	30	--	いいえ
	Week 44	5-45	61	+	いいえ
	治験終了時	5-45	49	+	はい
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	スクリーニング	10-40	46	+	いいえ
	Week 12	10-40	34	--	いいえ
	Week 28	10-40	25	--	いいえ
	Week 44	10-40	39	--	いいえ
	治験終了時	10-40	41	+	はい

引用：3001 試験の CSR 補遺一覧表 16.2.8.2

症例 3920030-0050：3[redacted] 歳、アジア人、男性、関連する病歴として血友病 B（19[redacted]年）、片頭痛（20[redacted] 年）及び消失した C 型肝炎（19[redacted]～20[redacted] 年）が確認された。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、本試験の第 2 群（オンデマンド療法）に登録された。本試験参加前には、被験者は血友病 B に対しノバクト M によるオンデマンド療法で治療を受けていた。本試験参加前 12 箇月間に 22 件の自然出血が報告されていた。 #登録13日後 、本剤の PK 評価を実施し、 #PK評価14日後 、本剤 35 IU/kg のオンデマンド療法で投与した。

＃投与開始3日後 、本症例で出血イベント（部位と種類の詳細不明）が報告され、表 2.7.6-35 に示した投与を受けた。痛みの緩和に関する評価は、いずれの投与についても記入されていなかった。 投与開始15日後 に有効性評価を実施し、治験責任医師は可と判定した。 投与開始5か月後 に被験者はオンデマンド療法期間を完了し、週 1 回の定期補充療法に切り替えた。週 1 回の定期補充療法期間中には、出血エピソードの発現はなかった。本試験を完了し、投与日数は 51 ED であった。

表 2.7.6-35 症例 3920030-0050：出血の要約

出血イベント 出血の部位	開始日	開始時刻	本剤投与 用量	開始日	開始時刻	用量 (IU)	用量 (IU/kg)	痛みの緩和に関する評価
詳細不明／詳細不明	2012 年 10 月 15 日	21:50	--					
			出血イベント	#投与開始日	21:51	2110	35.1	
			出血イベント	#投与開始２日後	21:30	2110	35.1	
			出血イベント	#投与開始5日後	11:00	2796	46.5	

略語：IU、国際単位；本剤、遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質
引用：3001 試験の CSR 一覧表 16.2.5.2 及び一覧表 16.2.6.1

SOC 別及び PT 別の TEAE の要約を表 2.7.6-36 に示す。

日本人症例において高頻度で報告された TEAE は、以下の SOC に属するものであった：感染症および寄生虫症［8／10 例（80.0%）、16 件］、筋骨格系および結合組織障害［5／10 例（50.0%）、7 件］、傷害、中毒および処置合併症［4／10 例（40.0%）、7 件］。

日本人安全性解析集団に関する SOC 別及び PT 別の TEAE の要約については表 A.3-10、SOC 別及び PT 別の関連のある TEAE の要約については表 A.3-11 を参照。

表 2.7.6-36　3001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（≥ 5%）（日本人及び全体の安全性解析集団）

器官別大分類 基本語	日本人安全性解析集団						安全性解析集団全体					
	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）		定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
TEAE	6 (100.0)	32	4 (100.0)	23	10 (100.0)	55	36 (90.0)	278	18 (78.3)	69	54 (85.7)	347
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	9	4 (100.0)	7	8 (80.0)	16	28 (70.0)	74	12 (52.2)	23	40 (63.5)	97
鼻咽頭炎	2 (33.3)	6	2 (50.0)	4	4 (40.0)	10	10 (25.0)	27	6 (26.1)	11	16 (25.4)	38
インフルエンザ	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	4 (10.0)	7	3 (13.0)	3	7 (11.1)	10
上気道感染	0	0	0	0	0	0	5 (12.5)	7	0	0	5 (7.9)	7
気管支炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	4 (10.0)	4	1 (4.3)	1	5 (7.9)	5
咽頭炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	3 (7.5)	3	2 (8.7)	2	5 (7.9)	5
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	4	0	0	3 (4.8)	4
真菌感染	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	3	0	0	2 (3.2)	3
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)	2	2 (3.2)	2
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
蜂巣炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
ヘリコバクター性胃炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
C 型肝炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (66.7)	6	1 (25.0)	1	5 (50.0)	7	24 (60.0)	61	4 (17.4)	7	28 (44.4)	68
関節痛	0	0	0	0	0	0	9 (22.5)	19	0	0	9 (14.3)	19
背部痛	2 (33.3)	3	1 (25.0)	1	3 (30.0)	4	4 (10.0)	5	2 (8.7)	3	6 (9.5)	8
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	6	1 (4.3)	1	4 (6.3)	7
四肢痛	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	4	0	0	3 (4.8)	4
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
腱炎	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
肩径部痛	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
血友病性関節症	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	2	1 (2.5)	2	1 (4.3)	1	2 (3.2)	3
腱鞘炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1

表 2.7.6-36　3001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（≥ 5%）（日本人及び全体の安全性解析集団）（続き）

	日本人安全性解析集団						安全性解析集団全体					
	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）		定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）	
器官別大分類 基本語	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	4	1 (25.0)	3	4 (40.0)	7	16 (40.0)	30	6 (26.1)	10	22 (34.9)	40
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	5 (12.5)	5	1 (4.3)	1	6 (9.5)	6
挫傷	1 (16.7)	1	1 (25.0)	3	2 (20.0)	4	3 (7.5)	5	1 (4.3)	3	4 (6.3)	8
裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1	2 (8.7)	2	3 (4.8)	3
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	3	0	0	2 (3.2)	3
損傷	2 (33.3)	3	0	0	2 (20.0)	3	2 (5.0)	3	0	0	2 (3.2)	3
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
神経系障害	0	0	2 (50.0)	3	2 (20.0)	3	16 (40.0)	38	6 (26.1)	10	22 (34.9)	48
頭痛	0	0	1 (25.0)	2	1 (10.0)	2	11 (27.5)	26	4 (17.4)	8	15 (23.8)	34
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	4 (10.0)	5	0	0	4 (6.3)	5
片頭痛	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	2 (5.0)	3	1 (4.3)	1	3 (4.8)	4
消化器障害	3 (50.0)	5	1 (25.0)	2	4 (40.0)	7	16 (40.0)	21	5 (21.7)	8	21 (33.3)	29
下痢	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2	2 (5.0)	2	3 (13.0)	4	5 (7.9)	6
歯痛	0	0	0	0	0	0	4 (10.0)	4	1 (4.3)	1	5 (7.9)	5
歯肉炎	2 (33.3)	2	0	0	2 (20.0)	2	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
嘔吐	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
齲歯	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	1 (4.3)	1	2 (3.2)	2
消化不良	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	2	1 (25.0)	1	3 (30.0)	3	9 (22.5)	16	1 (4.3)	1	10 (15.9)	17
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
湿疹	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2	2 (5.0)	2	1 (4.3)	1	3 (4.8)	3
発疹	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	7	0	0	2 (3.2)	7
斑状出血	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
皮脂欠乏性湿疹	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1

表 2.7.6-36　3001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（≥ 5%）（日本人及び全体の安全性解析集団）（続き）

	日本人安全性解析集団						安全性解析集団全体					
	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）		定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）	
器官別大分類 基本語	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	2	9 (22.5)	13	1 (4.3)	1	10 (15.9)	14
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
注射部位びらん	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
発熱	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	7 (17.5)	8	2 (8.7)	2	9 (14.3)	10
咳嗽	0	0	0	0	0	0	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	1 (4.3)	1	3 (4.8)	3
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2
喘息	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
臨床検査	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2	1 (2.5)	1	3 (13.0)	3	4 (6.3)	4
γ－GGT 上昇	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
精神障害	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2	3 (7.5)	3	1 (4.3)	1	4 (6.3)	4
うつ病	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
心身症	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	2 (5.0)	2	1 (4.3)	1	3 (4.8)	3
貧血	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	2 (5.0)	2	1 (4.3)	1	3 (4.8)	3
眼障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
緑内障	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.6)	1
血管障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	3 (7.5)	3	0	0	3 (4.8)	3
高血圧	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	2 (5.0)	2	0	0	2 (3.2)	2

表 2.7.6-36　3001 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（≥ 5%）（日本人及び全体の安全性解析集団）（続き）

	日本人安全性解析集団						安全性解析集団全体					
	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）		定期補充療法（第 1 群）（N = 40）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 23）		合計（N = 63）	
器官別大分類 基本語	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
アルコール性肝疾患	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1
腎および尿路障害	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	1 (2.5)	1	1 (4.3)	1	2 (3.2)	2
尿閉	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.3)	1	1 (1.6)	1

略語：AE, 有害事象；E, 事象件数；MedDRA, ICH 国際医薬用語集；N, 被験者数

注：表は少なくとも 1 件発現した AE の発現数及び発現率［n (%)］並びに発現件数を示す。割合は各群の被験者数に基づく。

注：有害事象は MedDRA バージョン 14.1 を用いてコード化した。

引用：3001 試験の CSR 表 14.4.1.3 及び 3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.3.1

日本人症例において発現した TEAE を表 2.7.6-37 に基本語（PT）別に示す。全般的に最も高頻度に報告された TEAE は鼻咽頭炎［4 例（40.0%）、10 件］、背部痛［3 例（30.0%）、4 件］、挫傷［2 例（20.0%）、4 件］及び損傷［2 例（20.0%）、3 件］であった。日本人症例 1 例（症例 3920029-0059）で、治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された頭痛（2 件）及び湿疹（1 件）の AE が発現した（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.4.1 及び表 14.4.1.6.1 並びに 3001 試験の CSR、一覧表 16.2.7.1）。その後、同症例は頭痛の有害事象により投与を中止した。

表 2.7.6-37　3001 試験：日本人被験者に発現した基本語別の TEAE
（日本人安全性解析集団）

	定期補充療法（第 1 群）（N = 6）		オンデマンド療法（第 2 群）（N = 4）		合計（N = 10）	
基本語	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
TEAE	6 (100.0)	32	4 (100.0)	23	10 (100.0)	55
鼻咽頭炎	2 (33.3)	6	2 (50.0)	4	4 (40.0)	10
背部痛	2 (33.3)	3	1 (25.0)	1	3 (30.0)	4
挫傷	1 (16.7)	1	1 (25.0)	3	2 (20.0)	4
損傷	2 (33.3)	3	0	0	2 (20.0)	3
下痢	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
湿疹	1 (16.7)	1	1 (25.0)	1	2 (20.0)	2
歯肉炎	2 (33.3)	2	0	0	2 (20.0)	2
アルコール性肝疾患	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
貧血	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
喘息	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
気管支炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
蜂巣炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
齲歯	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
うつ病	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
消化不良	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
皮脂欠乏性湿疹	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ上昇	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
緑内障	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
頭痛	0	0	1 (25.0)	2	1 (10.0)	2
ヘリコバクター性胃炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
血友病性関節症	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	2
C 型肝炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
高血圧	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
インフルエンザ	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
注射部位びらん	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
片頭痛	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
咽頭炎	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1
心身症	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
発熱	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
腱鞘炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1
尿閉	0	0	1 (25.0)	1	1 (10.0)	1

略語：AE, 有害事象；E, 事象件数；MedDRA, ICH 国際医薬用語集；N, 被験者数
注：表は少なくとも 1 件発現した AE の発現数及び発現率［n (%)］並びに発現件数を示す。割合は各群の被験者数に基づく。

注：有害事象は MedDRA バージョン 14.1 を用いてコード化した。
引用：3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.3.1

日本人安全性解析集団では、TEAE の重症度は全て軽度又は中等度であり、大多数（9／10 件、90%）の報告で、本剤との因果関係が否定された（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.12.1 及び表 14.4.1.13.1）。SAE の報告はなかった（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.2.1）。

計 8 例で本剤投与後 72 時間以内に 21 件の AE が発現した。重症度は全て軽度から中等度であり、これらの AE と本剤との因果関係は治験責任医師により否定された。投与後 72 時間以内に発現した全ての TEAE について、3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.5.1 に SOC 別及び PT 別に要約する。

日本人症例 1 例で、本剤投与との関連ありと治験責任医師により評価された AE が 3 件報告された［頭痛（2 件）及び湿疹］（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.4.1）。全ての AE は回復し、重症度は全て軽度又は中等度であった（3001 試験の CSR 補遺 2 表 14.4.1.13.1 及び 3001 試験の CSR、一覧表 16.2.7.1）。

6 箇月間隔で TEAE を解析したところ、本剤の長期投与は、TEAE 頻度の上昇、重篤な TEAE 頻度の上昇及び投与中止の頻度とは関連がなかった。さらに、各 6 箇月間隔において日本人安全性解析集団で報告された TEAE の頻度は、全体の安全性解析集団における頻度と類似していた（表 2.7.6-38）。

表 2.7.6-38　3001 試験：期間別の TEAE の要約（日本人及び全体の安全性解析集団）

	0～6 箇月目		6～12 箇月目		12～18 箇月目		18～24 箇月目		24～30 箇月目		全期間	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
TEAE												
日本人安全性解析集団	6 (60.0)	17	10 (100.0)	25	5 (50.0)	15	3 (30.0)	5	0	0	10 (100)	55
全体の安全性解析集団	41 (65.1)	112	45 (71.4)	136	32 (50.8)	80	20 (31.7)	53	1 (1.6)	4	54 (85.7)	347
重篤な TEAE												
日本人安全性解析集団	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全体の安全性解析集団	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)	2
TEAE による中止												
日本人安全性解析集団	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1
全体の安全性解析集団	2 (3.2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2)	2

注：表は少なくとも 1 件発現した AE の発現数及び発現率［N (%)］並びに発現件数を示す。割合は各群の被験者数に基づく。

注：3001 CSR 補遺 2 表 14.4.1.16.1

結論（日本人解析集団）：

概して、本剤による治療の結果は、日本人部分集団と全体の集団で類似していた。データセットが限られていたため、統計学的比較を行うことができなかった。そのため、有効性又は安全性に関して結論を出す場合は注意を要する。

日本人部分集団において、本剤による週 1 回の定期補充療法では、オンデマンド療法と比べて AsBR は減少した。日本人部分集団では、7 日間隔及び 14 日間隔の定期補充療法における AsBR の中央値が低く、かつ同様であった。日本人部分集団で発現した出血エピソードのほとんどは、本剤の 1 回又は 2 回の投与により止血が可能で、止血効果は出血エピソードの大多数で優又は良と判定された。

日本人部分集団での PK パラメーターの平均値は全て範囲内であり、全体の集団と比べて差は認められなかった。

全体として、日本人被験者の有効性及び PK を全体の集団と比較した結果、日本人において異なる用量設定が必要となることは示唆していなかった。

結論として、日本人被験者における本剤の投与は、安全かつ忍容性が良好であった。本剤を 7 日間隔若しくは 14 日間隔の定期補充療法又はオンデマンド療法で投与したところ、良好な安全性プロファイルが認められた。日本人被験者において、本剤インヒビター産生も、本剤又は CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体産生のいずれも認められなかった。

2.7.6.4 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（rIX-FP）の薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 III 相試験

治験調整医師：

[redacted] Italy

治験実施施設：本試験は 10 箇国 18 施設で実施した。

公表文献（引用文献）：なし

治験実施期間（年数）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 III 相

目的：

主要目的：

重度の血友病 B（FIX 活性が 2%以下）の小児患者を対象として、本剤単回投与後の PK、及び安全性として血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの産生を評価すること。

副次的目的：

有害事象及び本剤の抗体産生に基づいて本剤の安全性を評価すること。本剤による出血管理における臨床効果、及び本剤による出血治療における臨床効果を評価すること。

治験方法：

本試験は、12 歳未満の先天性第 IX 因子（FIX）欠乏症（血友病 B）患者を対象とした、出血エピソードの管理と抑制のために開発されている本剤の有効性、PK 及び安全性を検討する、プロスペクティブ、非盲検試験であった。

本試験のデザインは、スクリーニング期間、PK 評価期間及び全被験者に対して本剤による週 1 回の定期補充療法を実施する治療期間から構成される。被験者が試験参加期間中に緊急性のない小手術を要した場合、周術期の出血抑制を目的として本剤を投与できることとした。また、被験者が大手術又は緊急手術を要した場合、当該被験者は本剤の投与を中止することとした。

PK 解析については、全被験者を対象として、本試験参加時に本剤 50 IU/kg の PK を評価した。また、従来の FIX 製剤の PK データがない被験者を対象に、本試験開始時の特定された時点において、従来の FIX 製剤 50 IU/kg の PK を評価した。

有効性及び安全性の評価は、治験実施施設で毎月実施した。

患者数（計画時及び解析時）

計 29 名の患者より本試験参加の同意を取得し、スクリーニングを実施した。このうち 27 例が登録され、本剤の投与を受けた（12 例：6 歳未満、15 例：6 歳以上 12 歳未満）。

診断及び主要な組入れ基準　：

男性、12 歳未満、体重 10 kg 以上、重度の血友病 B（FIX 活性が 2%以下）であることが医療記録に記載されており、FIX インヒビター発現の既往が確認されておらず、FIX 補充療法を現在受けており、FIX 製剤の投与日数が 150 ED 以上（6 歳以上 12 歳未満）又は 50 ED 以上（6 歳未満）の患者を本試験に組み入れた。

除外基準：

- FIX 製剤あるいは、CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者
- 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者
- 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在（すなわち治験への組み入れ時に）受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者
- スクリーニングにおいて血小板数が 100,000/μL 未満の患者
- CD4 リンパ球数が 200/mm^3 未満の HIV 陽性患者
- スクリーニングにおいて、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えた患者
- スクリーニングにおいて、血清中クレアチニン濃度が ULN の 2 倍を超えた患者
- Day 1 の投与前 4 箇月以内に生命を脅かす出血エピソード又は外科的大処置を実施した患者
- Day 1 の投与前 4 箇月以内に深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞及び動脈塞栓を含む血栓症の徴候があった患者
- 本治験期間中に大手術を予定していた患者
- 本剤の初回投与前 4 週間以内に本剤以外の治験薬を使用した患者
- 本剤以外の半減期が長い治験 FIX 製剤の臨床試験に参加した患者
- 試験結果に影響をもたらすと考えられる、炎症性関節疾患又はその他の疾患を併発している患者

- 本試験に定められた手順を実施することが困難と考えられる患者又は保護者／介護人、不遵守の経歴がある患者又は保護者／介護人

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 ：

治験薬（本剤）は、溶解用の単回使用バイアルで凍結乾燥粉末として提供し、静脈内ボーラス投与した。本剤は、投与前直近の被験者の体重及びバイアルのラベルに記載されている実際の FIX の力価（単位）に基づき投与した。本治験では、下記のロット番号の治験薬を使用した：01780931C、02480921A、01780931B、02480921E、01780931E、01580911A、02380921C、03380911C、02680911E、03580911A、03580911F、01880911C、02280911Z 及び 03380921C。

定期補充療法の推奨投与量は、第 I 相試験（2001 試験）と第 I／II 相試験（2004 試験）から得られた PK のグループデータ及び治療経験に基づいて設定した。出血エピソードに対する治療のための目標 FIX 活性レベルを世界血友病連合（WFH）の推奨に基づいて設定し、最低用量を 35 IU/kg とした。本剤による定期補充療法又は出血エピソードに対するオンデマンド療法実施の際、治験責任医師が適切な用法・用量を決定し、処方した。

全ての被験者に対する定期補充療法：

本剤による週 1 回定期補充療法の初回投与量は 35～50 IU/kg で開始された。投与量は本試験から得られた被験者の PK データ、及び 2001 試験から得られた PK データ、被験者が受けていた他の FIX 製剤による定期補充療法での用量、先行した本剤試験（2004 試験及び 3001 試験）から得られた投与量／有効性データ、被験者の出血表現型並びに身体活動レベルに基づき、最大 75 IU/kg まで調整可能とした。

投与量が不十分なために自然破綻出血が 1 回でも発現した場合、7 日間の投与間隔を維持しながら、投与間の FIX 活性のトラフ値を 3%超～5%に保つことを目標として、本剤の投与量を 5～15 IU/kg ずつ、最大 75 IU/kg まで増量可能とした。また、FIX 活性のトラフ値が不必要に高くなった場合は、週 1 回の定期補充療法の投与量を調整し、減量できることとした。

全ての被験者に対するオンデマンド療法：

出血エピソードに対するオンデマンド療法では、本試験から得られた被験者の PK データ、被験者に投与されていた他の FIX 製剤の投与量、先行した本剤試験（2004 試験及び 3001 試験）から得られた投与量／有効性データ、並びに出血エピソードの種類、部位及び重症度に基づき、初回投与量を 35～50 IU/kg として投与量を算出及び設定し、最大 75 IU/kg まで調整可能とした。

本剤を 1 回投与しても止血が得られなかった場合は、治験実施施設に連絡することとした。また、出血エピソードの処置として本剤の維持投与（WFH の推奨により、止血後に FIX 活性レベルを数日間維持させるために）を必要とした場合、可能であれば本剤の 2 回目の投与前に FIX 活

性レベルを確認し、1 回目の投与後 24 時間以上経ってから投与することとした。止血が得られた後、治験責任医師の指示により本剤の維持用量を処方することも可能とした。

被験者は、出血エピソードに対するオンデマンド療法を受ける際も、可能であれば定期補充療法のスケジュールを継続することとした。

周術期止血管理：

被験者が本試験期間中に緊急性のない小手術を要した場合、手術に対する WFH の推奨に則して、周術期止血管理を目的として本剤を投与することができた。術前治療期間（予定された手術の開始前約 1～3 時間）に、被験者は本剤の単回急速静注で投与を受け、FIX 活性レベルを 60～80%まで上昇させた。術中治療期間には、IR、クリアランス又は FIX 活性レベルの個々の被験者でのばらつきに応じて、必要な場合、本剤の急速静注投与を追加で行うことも可能とした。その際、本剤の追加投与前及び 30 分後に、FIX 活性レベル測定のための採血を行った。術後期間（創閉鎖の時点から開始されると定義する）では、WFH が推奨する FIX 活性レベルのトラフ値を維持するために、治験責任医師の指示により 3～7 日間隔で本剤の追加投与を行うことを可能とした。

治療期間：

本試験は、1 箇月未満のスクリーニング期間、最長 14 日の PK 評価期間及び約 11 箇月の治療期間から構成された。各被験者の試験参加期間は約 12 箇月間と見込まれた。規定の最終来院日時点で第 III 相継続投与試験の登録がまだ行われていない場合は、被験者は本試験を継続することができた。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当せず。

評価基準：

主要評価項目：

PK の主要評価項目は、本剤 50 IU/kg 単回投与後の PK 及び血漿中 FIX 活性レベルにより評価する従来の FIX 製剤の PK［生体内回収率（IR）、半減値（$t_{1/2}$）、0 時間から定量化可能な最終検体採取時刻までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及びクリアランスを含む］であった。

主要安全性評価項目は FIX インヒビターを有する被験者数であった。

副次的評価項目：

副次的安全性評価項目は、本試験期間中に発現した本剤に関連する有害事象の頻度頻度及び本剤の抗体産生が認められた被験者数であった。

副次的有効性評価項目は、本剤の投与量（投与回数並びに月間、年間及び 1 出血エピソードあたりの投与量を IU/kg で表示）及び止血を得るために要した本剤投与が 1 回、2 回又は 2 回超の出血エピソードの割合であった。

その他の評価項目：

その他の評価項目は、出血エピソードに対する本剤の止血効果について治験責任医師による 4 点順序尺度での総合的な臨床評価、周術期止血管理を目的とした本剤投与時の効果について治験責任医師による 4 点順序尺度での総合的な臨床評価（該当する場合）、定期補充療法期間中の年間出血回数（ABR）、並びに被験者及びその両親／保護者／介護人が評価した生活の質であった。

統計手法：

PK 解析：

PK 解析集団（PK 評価のために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血液検体を採取した被験者）を用いて、本剤の PK 及び従来製剤由来の FIX を評価した。

ベースラインで補正及び未補正の PK パラメーターの両方について、記述統計量［n、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値、及び%変動係数（%CV）］を製剤（本剤及び従来の FIX 製剤）別及び年齢層（6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）別に示した。平均活性レベル及び抗原量（該当する場合）について、ベースラインで補正及び未補正の両パラメーターの記述統計量を、基準時点、治療別及び年齢層別に示した。最大濃度までの時間（t_{max}）については、n、中央値、最小値及び最大値のみを示した。

平均（SD）及び個々の活性及び抗原（十分な検体が得られた場合）プロファイルを経過時間でプロットした。PK 測定のための投与から得られた各被験者における FIX の PK プロファイルを示した。

有効性解析：

有効性の要約及び解析は、有効性解析集団（本試験の有効性評価に含まれ、本剤の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者；主要解析集団）及び Per-Protocol（PP）解析集団（有効性解析集団に含まれる全ての被験者で、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治療効果の評価に関して治験実施計画書からの逸脱のない被験者）で実施した。特に記載しない限り、主要解析は有効性解析集団で実施し、PP 解析集団から得られた結果は、その裏付けとして示した。もし、被験者が治験実施計画書に従って出血を処置しなかった場合は、PP 解析では当該被験者のデータの全てではなく、当該出血のみ除外する可能性があった。治療を要した出血の有効性解析では、出血開始から 4 時間超経過して治療した出血、及び本剤に加えて他の製剤で治療した出血は PP 解析集団の解析から除外した。

定期補充療法期間中の本剤の投与量について、記述統計量を用いて年齢層別に要約した。各出血エピソードに対して投与した本剤の初回投与量（IU/kg）（オンデマンド療法）についても要約した。

止血を得るために本剤を 1 回、2 回又は 2 回超投与した出血エピソードの割合を、全ての出血を対象に、出血の重症度、部位及び種類別に、並びに全体を年齢層別に集計した。1 回又は 2 回の本剤の投与で止血が得られた場合は、治療は成功とみなした。出血治療の成功率の 95%信頼区間（CI）を示した。

定期補充療法期間中の ABR を、自然、関節及び総出血について、全体及び年齢層別に要約した。治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価について、出血の重症度（軽度／中等度出血及び重大な出血）別に、全体及び年齢層別に集計した。定期補充療法での直近の投与から自然出血エピソードまでの期間についても要約した。

出血エピソードについて、出血の種類、部位及び重症度別に要約した。出血の治療に用いた本剤の初回用量及び出血開始から治療までの時間についても要約した。

周術期止血管理を目的とした本剤の止血効果の総合的な臨床評価として、治験責任医師による 4 点順序尺度を用いた評価集計した。ヘモグロビン値について、ベースラインから、術中の最低値及び術後への変化を記述的に要約した。

生活の質、社会歴及び身体活動の解析：

4 歳以上の被験者及び全被験者の親／保護者／介護人に対して、試験参加時（ベースラインとして）及び 50 ED 以降／最終来院時に、生活の質（Quality of Life：QoL）調査票（4 歳以上の被験者については Haemo-QoL、親／保護者／介護人については Hemo-Sat）に回答するよう依頼した。Haemo-QoL の各項目の回答及び合計スコアを来院時別に要約した。尺度変換スコアの合計及びベースラインからの変化を、記述的に要約した。Hemo-Sat の結果並びに社会歴及び身体活性レベルに関する各質問の回答を、来院時別に要約した。

安全性解析：

安全性解析は、安全性解析集団［試験期間中に本剤の投与を少なくとも 1 回（又は 1 回分の一部用量）受けた全ての被験者］を用いて行った。本剤のインヒビター産生の発生率の推定は、本剤の投与日数にかかわらずインヒビターを有する全ての被験者を分子に、投与日数が 50ED 以上の被験者＋投与日数が 50ED 未満だがインヒビターを有する被験者を分母に含めた。インヒビター産生の発生率の両側 95%CI を算出した。SAS FREQ プロシジャを使用して Clopper-Pearson CI を求めた。インヒビターの発生率及び 95%CI は安全性解析集団についても示した。この際、インヒビターを有する全ての被験者を分子に、安全性解析集団の全被験者を分母に含めた。

1 件以上の有害事象が発現した被験者数と割合及び事象の件数を、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。有害事象の記述的解析には、試験中に記録された全有害事象及び SAE（試験治療下以外で発現した事象及び発現日が手術期間中の有害事象を含めた）の要約を含めた。その他の TEAE の要約には、最大の関連性別の有害事象、最大の重症度別の有害事象、SAE、非重篤の有害事象、投与中止に至った有害事象を含めた。本剤の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した TEAE についても要約した。

検査値、局所忍容性、本剤又はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）宿主細胞タンパク質に対する抗体及びバイタルサインについて要約した。治験薬の投与開始後に、臨床検査異常値又は臨床的に問題となる可能性があるバイタルサインを示した被験者数と割合を集計した。

要約-結論：

被験者の内訳

試験を実施した 18 施設のうち、10 箇国 17 施設から被験者を登録した（表 14.1.1.2 及び一覧表 16.2.1.1）。スクリーニングを受けた 29 例のうち、27 例が登録され、本剤の投与を受けた（12 例：6 歳未満、15 例：6 歳以上 12 歳未満）（表 2.7.6-39）。2 例（いずれも 6 歳以上 12 歳未満）が外科的 substudy に参加した（一覧表 16.2.6.7）。投与中止例はなかった。

全 27 例を安全性、PK 及び PP 解析集団に含めた（表 2.7.6-39）。

表 2.7.6-39　3002 試験：被験者の内訳（全ての被験者）

	6 歳未満 N（%）	6 歳以上 12 歳未満 N（%）	合計 N (%)
スクリーニング実施例数	14	15	29
スクリーニング脱落例数	2	0	2
登録例数	12	15	27
安全性解析集団	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
PK 解析集団	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
有効性解析集団	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
PP 解析集団	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
手術を受けた例数	0	2 (13.3)	2 (7.4)
治験完了例数	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
試験中止例数	0	0	0

注：割合は各群の被験者数に基づく。
引用：3002 試験 CSR 表 14.1.1.1

治験実施計画書からの重大な逸脱：

治験実施計画書からの重大な逸脱が 27 例中 3 例（11.1%）で計 3 件報告された。年齢層の内訳は、6 歳未満で 1 例、6 歳以上 12 歳未満で 2 例であった（一覧表 16.2.2 及び付録 16.1.9 の検討会議議事録）。

- 6 歳以上 12 歳未満である症例 7240007-2017 については、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者及び治験責任医師が説明文書[バージョン 1.0_17May2012（6～8 歳の被験者用）]に署名した。本逸脱は有効性の評価に影響しなかったため、当該被験者を PP 解析集団の解析に含めた。
- 6 歳以上 12 歳未満である症例 3800022-2002 については、ICF の署名前にスクリーニング用の検査検体を採取した。本逸脱は有効性の評価に影響しなかったため、当該被験者を PP 解析集団の解析に含めた。

- 6 歳未満の年齢群である症例 3800023-2010 は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の外傷の翌日に、骨折した腕に対する大手術（前腕の転位骨折の整復）を受けた。手術期間中の治療については有効性解析集団及び PP 解析集団から除外した。詳細については、付録 16.1.9 のデータ検討会議議事録及びセクション 14.3.3.1 の本被験者の叙述を参照。

解析対象データセット

登録後に本剤の投与を受けた全 27 例（6 歳未満の 12 例及び 6 歳以上 12 歳未満の 15 例）を安全性、PK、有効性及び PP 解析集団に含めた（表 2.7.6-40、一覧表 16.2.3、各集団の定義についてはセクション 9.7.1.1）。

安全性解析集団は、試験期間中に本剤の投与を少なくとも 1 回（又は 1 回分の一部）受けた全ての被験者が含まれた。安全性解析集団を用いて、安全性評価項目の解析を行った。

全 27 例が本剤 50 IU/kg の投与後に PK 評価を受けた。また、本試験開始時に、試験参加前に投与されていた従来の FIX 製剤の PK データがない症例（17 例）を対象に、従来の FIX 製剤での PK 評価を行った（表 14.2.12.1）。手順からの逸脱や、併用薬のために PK 解析から除外した検体、プロファイル及び被験者はなかった（付録 16.1.9 のデータ検討会議議事録）。

有効性解析集団は、本試験の有効性評価に含まれ、本剤の投与を最低 1 回受けた全ての被験者が含まれた。

PP 解析集団は、有効性解析集団に含まれ、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治療効果の評価に関して治験実施計画書からの逸脱のない全ての被験者が含まれた。また、被験者が治験実施計画書に則して出血を治療しなかった場合は、PP 解析集団の解析から当該出血（当該被験者のデータ全てではない）を除外した。

主要有効性解析は有効性解析集団に基づいたものであり、PP 解析集団から得られた結果はそれを裏付ける情報を提供した。

2 例（0360015 2021 及び 0400002 2004；いずれも 6 歳以上 12 歳未満の年齢群）が手術（抜歯）時に本剤の投与を少なくとも 1 回受け、外科的 substudy に参加した（一覧表 16.2.6.7）。

被験者の人口統計学的特性

被験者は全て男性で、12 歳未満であった。大多数が白人（26／27 例、96.3%）であり、非ヒスパニック系（25／27 例、92.6%）であった。全体の平均年齢（SD）は 5.9（2.93）歳であった。計 12 例が 6 歳未満であり、15 例が 6 歳以上 12 歳未満であった。6 歳未満の症例の平均年齢（SD）は 3.2（1.70）歳（範囲：1～5 歳）であり、BMI の平均値（SD）は 15.61（1.727）kg/m^2（範囲：13.6～19.1 kg/m^2 であった。6 歳以上 12 歳未満の症例の平均年齢（SD）は 8.1（1.41）歳（範囲：6～10 歳）であり、BMI の平均値（SD）は 17.64（3.766）kg/m^2（範囲：12.7～26.9 kg/m^2）であった（表 2.7.6-40）。

表 2.7.6-40　3002 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景
（安全性解析集団）

	6 歳未満 (N=12)	**6 歳以上 12 歳未満 (N=15)**	**合計 (N=27)**
年齢（歳）			
n	12	15	27
平均（SD）	3.2 (1.70)	8.1 (1.41)	5.9 (2.93)
中央値	3.5	8.0	6.0
Q1、Q3	1.5, 5.0	7.0, 9.0	4.0, 8.0
最小値、最大値	1, 5	6, 10	1, 10
人種、n（%）			
アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	0
アジア人	0	0	0
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (8.3)	0	1 (3.7)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島の住民	0	0	0
白人	11 (91.7)	15 (100.0)	26 (96.3)
その他	0	0	0
民族、n（%）			
ヒスパニック系／ラテン系	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (7.4)
非ヒスパニック系／ラテン系	11 (91.7)	14 (93.3)	25 (92.6)
報告なし	0	0	0
不明	0	0	0
身長（SD）			
n	11	15	26
平均（SD）	101.49 (13.015)	132.29 (9.037)	119.26 (18.824)
中央値	103.00	129.50	124.00
Q1、Q3	92.00, 110.00	125.00, 137.00	105.00, 131.00
最小値、最大値	77.5, 120.0	124.0, 158.0	77.5, 158.0
体重（SD）			
n	12	15	27
平均（SD）	16.00 (3.806)	31.42 (9.729)	24.57 (10.866)
中央値	15.55	31.00	22.00
Q1、Q3	13.60, 17.90	24.70, 36.00	16.60, 32.00
最小値、最大値	11.0, 24.6	19.6, 51.6	11.0, 51.6
BMI (kg/m^2)			
N	11	15	26
平均（SD）	15.61 (1.727)	17.64 (3.766)	16.78 (3.189)
中央値	15.36	17.55	15.94
Q1、Q3	14.30, 17.08	15.03, 19.46	14.37, 18.01
最小値、最大値	13.6, 19.1	12.7, 26.9	12.7, 26.9

略語：BMI, 体格指数；Q, 四分位；SD, 標準偏差
注：割合は各群の被験者数に基づく。
引用：3002 試験 CSR 表 14.1.3.1

PK の結果：

概して、本剤 50 IU/kg は、従来の FIX 製剤と比較して PK プロファイルが改善していた（表 2.7.6-41）。従来の FIX 製剤 50 IU/kg と比較して、本剤 50 IU/kg では IR は約 40%高く、$t_{1/2}$ は約 5

倍長く、AUC は約 5～6 倍大きく、血漿クリアランスは 80%減少していた。年齢層が 6 歳未満の症例の PK パラメーターは、概して 6 歳以上 12 歳未満の症例と同等であったが、平均 CL は、6 歳未満の症例の方が 6 歳以上 12 歳未満の症例よりもやや高かった。この差は従来の FIX 製剤で認められた差よりも小さかった。

表 2.7.6-41　3002 試験：本剤及び従来の FIX 製剤の投与後の平均（%CV）FIX PK パラメーターの年齢群別の要約（PK 集団）

	本剤 50 IU/kg			従来の FIX 製剤 50 IU/kg		
PK パラメーター（単位）	**0～<6 歳 (N=12)**	**6～<12 歳 (N=15)**	**合計 (N=27)**	**0～<6 歳 (N=8)**	**6～<12 歳 (N=9)**	**合計 (N=17)**
IR (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)
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/dL)	4583 (33.2)	5123 (31.4)	4894 (32.0)	886 (70.1)	890 (21.3)	888 (46.9)
AUC_{last} (IU·h/dL)	3891 (32.2)	4369 (26.6)	4157 (29.0)	677 (46.8)	752 (19.5)	719 (32.1)
$t_{½}$ (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)
CL[a] (mL/h/kg)	1.184 (27.8)	1.059 (28.5)	1.112 (28.2)	7.158 (39.0)	5.812 (23.7)	6.401 (33.5)

略語：AUC, 濃度－時間曲線下面積；CL, クリアランス；C_{max}, 最大濃度；%CV、%変動係数；FIX,血液凝固第 IX 因子；IR, 生体内回収率；PK, 薬物動態；本剤, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；$t_{1/2}$, 半減期

[a] クリアランスは体重で正規化した。

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

引用：3002 試験 CSR 表 11-5

6 歳未満の症例及び 6 歳以上 12 歳未満の症例に本剤 50 IU/kg を投与したところ、FIX 活性の平均（SD）は、7 日後ではそれぞれ 8.35（3.882）及び 9.51（3.335）IU/dL、10 日後ではそれぞれ 5.33（2.661）及び 6.41（2.986）IU/dL、14 日後ではそれぞれ 2.45（0.941）及び 3.23（1.450）IU/dL であった。本剤 50 IU/kg 投与 14 日後の PK プロファイル、及び FIX 活性レベルの平均値が 2.81（1.227）IU/dL であることから、12 歳未満の患者において、定期補充療法の投与間隔を 14 日まで延ばせる可能性が示された（表 2.7.6-42）。

表 2.7.6-42 3002 試験：年齢層別による本剤及び従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与後の各評価時点における FIX 活性濃度（IU/dL）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 (2.150)	49.96 (11.228)	19.07 (3.136)	8.35 (3.882)	5.33 (2.661)	2.45 (0.941)
中央値	1.90	49.95	18.70	6.60	5.10	2.10
Q1、Q3	1.05, 3.25	40.05, 56.50	16.40, 22.50	6.10, 11.60	4.40, 5.50	1.90, 2.95
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
従来の FIX 製剤 50 IU/kg 0～<6 歳						
N	8	8	7	NA	NA	NA
平均（SD）	4.18 (5.729)	38.21 (11.221)	5.60 (4.976)	NA	NA	NA
中央値	1.80	36.95	3.60	NA	NA	NA
Q1、Q3	1.10, 4.80	29.50, 45.65	3.00, 5.00	NA	NA	NA
最小値、最大値	0.6, 17.4	23.5, 58.0	2.5, 16.7	NA	NA	NA
本剤 50 IU/kg 6～<12 歳						
N	15	15	12	15	14	7
平均（SD）	2.09 (2.240)	55.03 (12.435)	26.93 (5.647)	9.51 (3.335)	6.41 (2.986)	3.23 (1.450)
中央値	1.60	51.80	26.35	9.80	5.80	2.90
Q1、Q3	0.80, 2.60	42.30, 66.40	23.00, 32.15	5.70, 12.30	3.70, 10.00	2.40, 3.20
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
従来の FIX 製剤 50 IU/kg 6～<12 歳						
N	9	9	9	NA	NA	NA
平均（SD）	2.01 (1.039)	41.30 (11.281)	5.06 (1.901)	NA	NA	NA
中央値	2.10	41.70	5.00	NA	NA	NA
Q1、Q3	1.30, 2.40	32.60, 50.70	4.50, 6.30	NA	NA	NA
最小値、最大値	0.6, 4.0	25.2, 56.3	1.1, 7.5	NA	NA	NA
本剤 50 IU/kg 合計						
N	27	27	19	26	24	15
平均（SD）	2.30 (2.172)	52.77 (11.966)	24.03 (6.158)	9.02 (3.550)	5.96 (2.847)	2.81 (1.227)
中央値	1.60	51.40	23.80	8.65	5.30	2.40
Q1、Q3	0.90, 2.70	41.60, 62.40	18.70, 29.70	6.10, 11.70	4.00, 6.65	2.00, 3.20
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
従来の FIX 製剤 50 IU/kg 合計						
N	17	17	16	NA	NA	NA
平均（SD）	3.03 (4.017)	39.85 (11.011)	5.29 (3.451)	NA	NA	NA
中央値	2.10	38.70	4.75	NA	NA	NA
Q1、Q3	1.10, 2.50	31.20, 45.80	3.60, 6.20	NA	NA	NA
最小値、最大値	0.6, 17.4	23.5, 58.0	1.1, 16.7	NA	NA	NA

略語：FIX, 第 IX 因子；NA, 該当せず；PK, 薬物動態; Q, 四分位；本剤, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質；SD, 標準偏差
注：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 14.2.12.1

有効性の結果：

本剤による週 1 回定期補充療法は、出血エピソードの管理として有効であった。有効性解析集団における、定期補充療法期間中の ABR（総出血エピソード）及び AsBR の中央値（Q1、Q3）

は、それぞれ 3.12（0.91、5.91）件及び 0.00（0.00、0.91）件であった（表 2.7.6-43）。各年齢層の ABR 及び AsBR は同等であった。

表 2.7.6-43　3002 試験：定期補充療法期間中の年間出血回数（有効性解析集団）

	6 歳未満 (N=12)	6 歳以上 12 歳未満 (N=15)	合計 (N=27)
総出血エピソード			
治療を要する出血エピソードを少なくとも 1 回引き起こした被験者数、n（%）	11 (91.7)	12 (80.0)	23 (85.2)
年間出血回数（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
自然出血エピソード			
治療を要する出血エピソードを少なくとも 1 回引き起こした被験者数、n（%）	1 (8.3)	9 (60.0)	10 (37.0)
年間出血回数（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
関節出血エピソード			
治療を要する出血エピソードを少なくとも 1 回引き起こした被験者数、n（%）	6 (50.0)	10 (66.7)	16 (59.3)
年間出血回数（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：Q, 四分位；SD, 標準偏差
引用：3002 試験 CSR 表 14.2.3.1

試験登録前に 3 例で報告された標的関節（連続する 6 箇月間内に単一の関節への自然出血が 3 回以上発現）は試験期間中に回復した。全症例が試験期間にわたって週 1 回定期補充療法を継続した［有効性解析集団における、定期補充療法での 1 箇月あたりの平均投与回数（SD）は 4.31（0.114）］（表 2.7.6-44）。本試験における週 1 回定期補充療法における平均投与量（47 IU/kg）（表 2.7.6-44）は、試験参加前の定期補充療法時の 1 週あたりの投与量（107 IU/kg）と比べて、非常に低かった（表 2.7.6-45）。

表 2.7.6-44　3002 試験：定期補充療法期間中の本剤の投与量（有効性解析集団）

	6 歳未満 (N=12)	**6 歳以上 12 歳未満 (N=15)**	**合計 (N=27)**
定期補充療法を受けた被験者数 n（%）	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
治験期間中の定期補充療法の総投与回数	571	900	1471
1 箇月あたりの定期補充療法の投与回数			
N	12	15	27
平均（SD）	4.32 (0.100)	4.29 (0.127)	4.31 (0.114)
中央値	4.34	4.34	4.34
Q1、Q3	4.24, 4.42	4.26, 4.34	4.25, 4.38
最小値、最大値	4.2, 4.4	3.9, 4.4	3.9, 4.4
週 1 回の定期補充療法の投与量（IU/kg）			
N	12	15	27
平均（SD）	49.105 (10.2078)	45.609 (8.8703)	47.163 (9.4650)
中央値	48.785	42.590	45.713
Q1、Q3	44.780, 56.215	40.398, 50.968	40.636, 55.778
最小値、最大値	29.07, 69.23	30.88, 60.91	29.07, 69.23
1 箇月あたりの定期補充療法の総投与量（IU/kg）			
N	12	15	27
平均（SD）	213.517 (44.3848)	198.314 (38.5693)	205.071 (41.1550)
中央値	212.123	185.188	198.767
Q1、Q3	194.710, 244.430	175.654, 221.616	176.690, 242.530
最小値、最大値	126.39, 301.02	134.26, 264.84	126.39, 301.02
1 年あたりの定期補充療法の総投与量（IU/kg）			
N	12	15	27
平均（SD）	2562.200 (532.6176)	2379.773 (462.8311)	2460.852 (493.8598)
中央値	2545.472	2222.253	2385.208
Q1、Q3	2336.523, 2933.166	2107.843, 2659.389	2120.278, 2910.356
最小値、最大値	1516.70, 3612.27	1611.08, 3178.11	1516.70, 3612.27
投与 1 回あたりの定期補充療法の総投与量（IU/kg）			
N	571	900	1471
平均（SD）	49.030 (11.1418)	45.179 (8.9768)	46.674 (10.0469)
中央値	49.876	43.253	45.957
Q1、Q3	44.333, 54.205	39.895, 50.000	40.000, 51.010
最小値、最大値	15.06, 77.48	26.03, 66.87	15.06, 77.48

略語：Q, 四分位；SD, 標準偏差
引用：3002 試験 CSR 表 14.2.1.1

表 2.7.6-45　3002 試験：治験組入れ前の定期補充療法の週間投与量及び投与間隔（安全性解析集団）

	6 歳未満（N=12）	6 歳以上 12 歳未満（N=15）	合計（N=27）
N	11	13	24
週間投与量			
平均 (SD)	138.667 (123.8274)	80.339 (47.2500)	107.073 (93.3422)
中央値	100.000	60.000	86.000
Q1、Q3	60.000, 150.000	43.080, 100.000	50.500, 136.667
最小値、最大値	50.000, 490.00	35.00, 182.00	35.00, 490.00
定期補充療法の投与間隔			
週 2 回	8	7	15
週 3 回	0	2	2
3 日ごと	1	1	2
隔日	1	0	1
週 1 回	1	3	4

略語：Q, 四分位；SD, 標準偏差
注：「n」は、治験組入れ前に定期補充療法を受けた被験者数を表す。
引用：3002 試験 CSR 表 14.1.3.5、表 14.3.7

有効性解析集団において、治療を要した出血エピソード計 106 件中 103 件で 1 回又は 2 回の投与により止血が得られた［治療成功率：97.2%（95% CI：92.0%～99.0%）；出血エピソードの 88.7%は 1 回の投与で止血］（表 2.7.6-46）。 6 歳未満の症例の全出血エピソード及び 6 歳以上 12 歳未満の症例で発現した 61 件中 58 件の出血エピソード［治療成功率：95.1%（95% CI：86.7%～98.3%）］は、本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血が得られたことが報告された（表 2.7.6-46）。

表 2.7.6-46　3002 試験：止血が得られるまでの本剤の投与回数（有効性解析集団）

	6 歳未満（N=12）	6 歳以上 12 歳未満（N=15）	合計（N=27）
出血エピソードの回数	62	64	126
治療を要した出血エピソードの回数	45	61	106
止血が得られるまでの投与回数、n（%）			
1 回	40 (88.9)	54 (88.5)	94 (88.7)
2 回	5 (11.1)	4 (6.6)	9 (8.5)
>2 回	0	3 (4.9)	3 (2.8)
1 又は 2 回 [a]	45 (100.0)	58 (95.1)	103 (97.2)
成功確率 [b]	NC	95.1	97.2
成功確率の 95% CI	NC	(86.7, 98.3)	(92.0, 99.0)

略語：CI, 信頼区間；NC, 算出せず；Q, 四分位
[a] 成功=出血イベントは 1 回又は 2 回投与で止血が得られた。不成功=止血に 2 回以上の投与回数を要した。
[b] 成功確率は繰り返し測定モデルで算出し（%で表示）、1 回又は 2 回投与して止血が得られる確率と定義する。
引用：3002 試験 CSR 表 14.2.2.1

治験責任医師の評価は、軽度／中等度の出血エピソードの大多数（75.0%が優；21.2%が良）及び重度の出血エピソード 2 件中の 2 件（100%）に対して、本剤は有効であった（表 2.7.6-47）。

出血エピソードに対する本剤の1回目の投与量平均値は、有効性解析集団全体では48（11.1）IU/kg、年齢層別では6歳未満が49（13.1）IU/kg、6歳以上12歳未満が47（9.4）IU/kgであった（表 A.4-1）。

表 2.7.6-47　3002試験：治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価（有効性解析集団）

出血重症度 評価	6歳未満 （N=12）	6歳以上12歳未満 （N=15）	合計 （N=27）
軽度／中等度の出血エピソード			
治療を要した出血エピソードの回数 n（%）[a]	43	61	104
優	36 (83.7)	42 (68.9)	78 (75.0)
良	6 (14.0)	16 (26.2)	22 (21.2)
可	0	1 (　1.6)	1 (　1.0)
不可／反応なし	0	0	0
欠測	1 (　2.3)	2 (　3.3)	3 (　2.9)
重大な出血エピソード			
治療を要した出血エピソードの回数 n（%）[a]	2	0	2
優	0	0	0
良	2 (100.0)	0	2 (100.0)
可	0	0	0
不可／反応なし	0	0	0
欠測	0	0	0

[a] n（%）は出血エピソードの回数と割合を表す。割合は治療を要した出血エピソードの回数に基づく。
引用：3002試験 CSR 表 14.2.4.1

外科的出血管理（2例、2件の手術）の止血効果は、創閉鎖時（0時間）及び術後7日目の時点で優又は良と評価された（表 2.7.6-48）。他の止血措置や輸血を必要とした症例はなかった。術中の実際の失血量（推定）の記録はなかった。手術前後のFIX活性レベルは十分なレベルに達していた。

表 2.7.6-48　3002試験：周術期の止血効果

手術	被験者番号	止血効果の評価		本剤の投与回数 Day 1～14[a]
		創閉鎖 （0時間）	EOS／ POD 7	
2本の抜歯	0360015-2021	優	優	2[c]
歯の膿瘍後の4本の抜歯	0400002-2004	--[b]	良	4[d]

略語：EOS, 試験終了時；POD, 術後日数
[a] 手術日をDay 1とカウントする。術前投与や術後の定期補充療法での投与を含む全ての投与を術後14日間カウントする。
[b] 報告なし
[c] Day 1の手術前の術前投与及びPOD 9の定期補充療法での投与
[d] Day 1の手術前の術前投与、POD 3及び10の定期補充療法での投与、並びにPOD 6の追加投与
引用：3002試験 CSR 一覧表 16.2.6.7、16.2.6.11及び16.2.5.2

生活の質の結果：

血友病の年齢層別の QoL 調査票（Haemo-QoL）の尺度変換スコアは、8～12 歳の被検者で、スクリーニング時よりも試験終了来院時の方が低かった（低スコアが良好な QoL を示す）（表 A.4-2）が、4～7 歳の小児ではスクリーニング時と試験終了来院時で同様であった（表 A.4-3）。その中で項目別に見ると、身体的健康、疾患の対処に前向き、並びにスポーツ及び学校への参加のスコアは、両年齢層で改善した。

安全性の結果：

全体における試験参加期間の平均（SD）は 13.1（2.54）箇月、範囲は 9～18 箇月であった。年齢層別の試験参加期間の平均［SD（範囲）］は、6 歳未満が 11.4［1.31（9～14）］箇月、6 歳以上 12 歳未満が 14.4［2.54（11～18）］箇月であった。全体の平均（SD）投与日数は 61.9（12.63）ED（範囲：42～94 ED）、年齢層別では 6 歳未満の方が 6 歳以上 12 歳未満の被験者よりも投与日数は少なかった［55.3（8.88）ED（範囲：42～78 ED） vs 67.3（12.87）ED（範囲：51～94 ED］が、これは 6 歳以上 12 歳未満の被験者の試験参加期間が長いことによる。27 例中 25 例（92.6%）の投与日数が 50 ED 以上であった［6 歳未満 12 例中 10 例（83.3%）、6 歳以上 12 歳未満 15 例中 15 例（100.0%）］（表 2.7.6-49）。

表 2.7.6-49　3002 試験：曝露状況（安全性解析集団）

	6 歳未満 (N=12)	**6 歳以上 12 歳未満 (N=15)**	**合計 (N=27)**
試験参加期間（日）			
N	12	15	27
平均（SD）	347.1 (39.75)	437.6 (77.28)	397.4 (77.36)
中央値	356.0	456.0	382.0
Q1、Q3	313.0, 373.5	361.0, 492.0	330.0, 469.0
最小値、最大値	287, 416	323, 554	287, 554
試験参加期間（月）			
N	12	15	27
平均（SD）	11.4 (1.31)	14.4 (2.54)	13.1 (2.54)
中央値	11.7	15.0	12.6
Q1、Q3	10.3, 12.3	11.9, 16.2	10.8, 15.4
最小値、最大値	9, 14	11, 18	9, 18
ED			
N	12	15	27
平均（SD）	55.3 (8.88)	67.3 (12.87)	61.9 (12.63)
中央値	54.5	67.0	58.0
Q1、Q3	50.0, 57.0	57.0, 72.0	52.0, 69.0
最小値、最大値	42, 78	51, 94	42, 94
<50 ED、n（%）	2 (16.7)	0	2 (7.4)
≥50 ED、n（%）	10 (83.3)	15 (100.0)	25 (92.6)
治験期間中の総 ED	663	1009	1672

表 2.7.6-49　3002 試験：曝露状況（安全性解析集団）（続き）

	6 歳未満 (N=12)	6 歳以上 12 歳未満 (N=15)	合計 (N=27)
総投与量（IU）			
N	12	15	27
平均（SD）	48725.983 (22294.2019)	104967.833 (38789.8677)	79971.456 (42796.5390)
中央値	42386.920	98925.000	66942.000
Q1、Q3	36460.120, 58187.360	67216.000, 126810.000	47784.000, 106072.000
最小値、最大値	22332.00, 106784.00	59840.00, 198491.80	22332.00, 198491.80
曝露の程度（日数）			
N	12	15	27
平均（SD）	341.8 (39.09)	432.7 (77.91)	392.3 (77.70)
中央値	349.0	449.0	375.0
Q1、Q3	306.0, 368.0	361.0, 485.0	330.0, 463.0
最小値、最大値	281, 409	316, 554	281, 554
投与回数（全ての理由）			
N	12	15	27
平均（SD）	54.4 (8.85)	66.2 (12.90)	61.0 (12.58)
中央値	53.5	66.0	57.0
Q1、Q3	49.5, 56.5	56.0, 71.0	51.0, 68.0
最小値、最大値	41, 77	50, 93	41, 93
投与あたりの総 IU			
N	664	1009	1673
平均（SD）	880.590 (321.3338)	1560.473 (553.4769)	1290.633 (579.9463)
中央値	823.360	1520.000	1064.000
Q1、Q3	532.000, 1050.500	1064.000, 1772.000	947.000, 1596.000
最小値、最大値	250.00, 1596.00	498.00, 3190.00	250.00, 3190.00

略語：ED, 投与日数；Q, 四分位；SD, 標準偏差
注：記載のある場合、表は被験者の数と割合［n（%）］を示す。
引用：3002 試験 CSR 表 14.1.4

安全性及び忍容性のデータは、小児被験者に対する本剤の静脈内投与での安全性プロファイルが良好で忍容性が高いことを示している。本剤のインヒビター並びに本剤及び CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体は、いずれの被験者においても認められなかった。全ての TEAE の本剤との因果関係は、治験責任医師により否定された。また、ほぼ全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。投与中止に至った TEAE はなかった。試験治療下において、4 例で 6 件の SAE が発現した。死亡例はなかった。血栓塞栓性及び過敏症の TEAE も認められなかった。臨床検査値やバイタルサインに関して、問題となる所見はなかった。

被験者の叙述

SOC 別及び PT 別の TEAE の要約については、表 2.7.6-50 を参照。SOC 別、PT 別及び治験薬との最大の関連性による TEAE の要約については、表 A.4-4 を参照。SAE を発現した被験者の要約については、表 2.7.6-51 を参照のこと。

表 2.7.6-50 3002 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（安全性解析集団）

器官別大分類 基本語	合計 （N=27） 被験者の n（%）	事象の件数
TEAE	26 (96.3)	152
感染症および寄生虫症	18 (66.7)	42
鼻咽頭炎	4 (14.8)	6
気管支炎	3 (11.1)	4
耳感染	3 (11.1)	4
胃腸炎	3 (11.1)	3
咽頭炎	2 (7.4)	3
ウイルス感染	2 (7.4)	3
伝染性軟属腫	2 (7.4)	2
上気道感染	2 (7.4)	2
インフルエンザ	1 (3.7)	2
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.7)	2
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (3.7)	1
ウイルス性胃腸炎	1 (3.7)	1
膿痂疹	1 (3.7)	1
髄膜炎菌感染	1 (3.7)	1
中耳炎	1 (3.7)	1
処置後感染	1 (3.7)	1
気道感染	1 (3.7)	1
ウイルス性気道感染	1 (3.7)	1
扁桃炎	1 (3.7)	1
歯膿瘍	1 (3.7)	1
ウイルス性上気道感染	1 (3.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	10 (37.0)	35
挫傷	5 (18.5)	9
頭部損傷	3 (11.1)	3
損傷	2 (7.4)	4
転倒	1 (3.7)	5
顔面損傷	1 (3.7)	3
口唇損傷	1 (3.7)	2
節足動物刺傷	1 (3.7)	1
前腕骨折	1 (3.7)	1
歯肉損傷	1 (3.7)	1
裂傷	1 (3.7)	1
靭帯捻挫	1 (3.7)	1
四肢損傷	1 (3.7)	1
処置による疼痛	1 (3.7)	1
熱傷	1 (3.7)	1
舌損傷	1 (3.7)	1
胃腸障害	10 (37.0)	15
歯不快感	2 (7.4)	2
下痢	2 (7.4)	2
歯痛	2 (7.4)	2
嘔吐	2 (7.4)	2
齲歯	1 (3.7)	3
腹痛	1 (3.7)	1
上腹部痛	1 (3.7)	1
便秘	1 (3.7)	1

表 2.7.6-50 3002 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（安全性解析集団）（続き）

器官別大分類 基本語	合計 （N=27） 被験者の n（%）	合計 （N=27） 被験者の n（%）
悪心	1 (3.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (33.3)	15
発熱	9 (33.3)	14
注射部位紅斑	1 (3.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	8 (29.6)	10
関節痛	4 (14.8)	5
四肢痛	2 (7.4)	2
背部痛	1 (3.7)	1
鼡径部痛	1 (3.7)	1
腱炎	1 (3.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.9)	10
咳嗽	4 (14.8)	4
口腔咽頭痛	2 (7.4)	2
鼻出血	1 (3.7)	4
血液およびリンパ系障害	4 (14.8)	4
貧血	2 (7.4)	2
好酸球増加症	1 (3.7)	1
鉄欠乏性貧血	1 (3.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (11.1)	7
発疹	1 (3.7)	2
斑状出血	1 (3.7)	1
湿疹	1 (3.7)	1
紅斑	1 (3.7)	1
顔面腫脹	1 (3.7)	1
蕁麻疹	1 (3.7)	1
神経系障害	3 (11.1)	5
頭痛	2 (7.4)	4
外傷後頭痛	1 (3.7)	1
眼障害	2 (7.4)	2
結膜炎	1 (3.7)	1
アレルギー性結膜炎	1 (3.7)	1
耳および迷路障害	1 (3.7)	2
耳痛	1 (3.7)	2
免疫系障害	1 (3.7)	1
季節性アレルギー	1 (3.7)	1
臨床検査	1 (3.7)	1
血清フェリチン減少	1 (3.7)	1
代謝および栄養障害	1 (3.7)	1
ビタミンD欠乏	1 (3.7)	1

表 2.7.6-50 3002 試験：器官別大分類別及び基本語別の TEAE（安全性解析集団）（続き）

器官別大分類 基本語	合計 （N=27） 被験者の n（%）	合計 （N=27） 被験者の n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.7)	1
皮膚乳頭腫	1 (3.7)	1
精神障害	1 (3.7)	1
注意欠陥多動性障害	1 (3.7)	1

表 2.7.6-51　3002 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）

症例 1240021-2018（0 歳以上 6 歳未満）								
人口統計データ		人種	性別	年齢				
		白人	男性	5				
用量		定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付		
		[redacted]	7 日ごと			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	はい	咽頭炎	中等度	#投与開始23日後	#10日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	挫傷	軽度	#投与開始122日後	#６日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	蕁麻疹	軽度	#投与開始123日後	#３日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	損傷	軽度	#投与開始123日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	四肢損傷	中等度	#投与開始157日後	#１日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始158日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	関節痛	重症度	#投与開始163日後	#57日後	関連なし	増量	回復／消失
AE	はい	便秘	中等度		#５日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発疹	軽度	#投与開始164日後	#31日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	頭部損傷	中等度	#投与開始193日後	#14日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	関節痛	重度	#投与開始212日後	#25日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	咽頭炎	中等度	#投与開始222日後	#10日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発疹	軽度	#投与開始232日後	#21日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	挫傷	軽度	#投与開始252日後	#6日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	注射部位紅斑	軽度	#投与開始257日後 #投与開始259後	#1日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
症例 2760078-2019（0 歳以上 6 歳未満）								
人口統計データ		人種	性別	年齢				
		白人	男性	[redacted]				
用量		定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付		
		45	7 日ごと			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	いいえ	挫傷	中等度	#投与開始30日前	#2日後	関連なし	NA	回復／消失
AE	はい	咳嗽	軽度	#投与開始後1年36日後	#42日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-51　3002 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）（続き）

被験者 3800023-2010（0～<6 歳）								
人口統計データ		人種	性別	年齢				
		白人	男性	[redacted]				
用量		定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付		
		40	7 日ごと			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
				52.7	7 日ごと	#上記から10日後		
				52.4	7 日ごと	#上記から4日後		
				65	7 日ごと	#上記から９か月後		
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始118日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	耳痛	軽度	#投与開始158日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始197日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始203日後	#１日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	斑状出血	軽度	#投与開始244日後	#77日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	耳痛	軽度	#投与開始244日後	#０日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	血清フェリチン減少	軽度	#投与開始286日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
SAE	はい	前腕骨折	重度	#投与開始323日後	#４日後	関連なし	投与中断	回復／消失
症例 2500026-2006 (6 歳以上 12 未満)								
人口統計データ		人種	性別	年齢				
		白人	男性	[redacted]				
用量		定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付		
		43	7 日ごと			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
SAE	はい	単径部痛	軽度	#投与開始27日後	#4日後	関連なし	増量	回復／消失
AE	はい	歯痛	軽度	#投与開始62日後	#６日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	好酸球増加症	中等度	#投与開始154日後	#20日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	頭部損傷	軽度	#投与開始202日後	#１日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	口腔咽頭痛	軽度	#投与開始325日後	#１日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-51　3002 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）（続き）

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	はい	アレルギー性結膜炎	軽度	#投与開始358日後	#7日後	関連なし	NA	回復／消失

症例 7240007-2017 (6 歳以上 12 歳未満)

人口統計データ	人種	性別	年齢
	白人	男性	[redacted]

用量	定期補充療法の用量 (IU/kg)	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量 (IU/kg)	変更後の投与頻度	日付
	46	7日ごと			20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	いいえ	水痘	軽度	#投与開始18日前	#4日後	関連なし	NA	回復／消失
AE	はい	関節痛	軽度	#投与開始98日後	#3日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	舌損傷	中等度	#投与開始234日後	#47日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	貧困	軽度	#投与開始245日後	#77日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

略語：AE，有害事象；NA，該当せず；SAE，重篤な有害事象；TE，治験治療下で発現
引用：3002 試験 CSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.3、16.2.7.1 及び 16.2.7.2

#新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

本試験の結果より、本剤の小児集団（12 歳未満）における良好な安全性及び高い忍容性プロファイルが示された。試験期間中に本剤のインヒビター産生は認められなかった。本剤による週 1 回定期補充療法は、出血エピソードの管理に有効であった。小児集団（12 歳未満）における本剤の PK プロファイルは、小児患者に対する定期補充療法の投与間隔を、最大 14 日まで延長できる可能性があることを示唆している。本剤の投与間隔が延長されれば、FIX 補充療法のために中心静脈アクセスカテーテルを挿入するリスクとベネフィットに関して、医師及び保護者／介護人が比較検討する際の選択肢となる。本剤の $t_{1/2}$ の延長、曝露の増大及びクリアランスの減少は、重症又は中等症の血友病 B 患者の出血の程度が、週 1 回定期補充療法の実施により軽症の血友病 B に相当するレベルまで変化する可能性を示している。本試験で認められた低い AsBR、出血エピソードに対する治療効果、標的関節の臨床的改善及び Haemo-QoL スコアの改善は、本剤による週 1 回定期補充療法が、血友病 B 患者の出血エピソードの補充療法及び治療として、新しい安全な治療選択肢となり得ることを示唆している。

2.7.6.5 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（rIX-FP）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

（注：本邦での承認申請時には、本試験から得られた安全性データ及び外科的 substudy から得られたデータ[データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日]のみを要約 CSR で報告し、承認申請添付資料において要約した。その後、安全性報告[データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日]を第 5 項に追加し、第 2 項の関連箇所の記載を更新した。本 2.7.6.5 項も申請時の記載から更新した。なお、有効性、PK 及び生活の質に関連した副次的及び探索的目的は本治験の終了時に評価し、CSR の最終版で報告する。）

治験調整医師：
[redacted] Italy

治験実施施設：本試験は継続中である。データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点において、被験者は 15 箇国 40 施設で登録されている。

公表文献（引用文献） なし

治験実施期間（年数）：
第一被験者登録日：2014 年 2 月 6 日、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発フェーズ：第 IIIb 相

目的：
主要目的：
重症血友病 B 患者（FIX 製剤による治療を受けたことがない患者を含む）を対象として、新規症例における血液凝固第 IX 因子（FIX）に対するインヒビター産生を指標として、本剤の安全性を評価すること。

外科的 substudy–重症血友病 B 患者を対象として、周術期の出血抑制及び管理における本剤の有効性を評価すること。

副次的目的：

本剤の安全性を更に評価すること。

外科的 substudy：術中及び術後期間中の本剤投与の安全性を評価すること。

治験方法：

本試験は血友病 B 患者を対象とした、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として、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する、現在進行中の多施設共同、非盲検、第 IIIb 相試験である。本試験には、周術期の血友病 B 患者を対象として、出血の抑制及び管理における本剤の有効性を検討する外科的 substudy を含む。

被験者を 4 つの投与群に割り付ける。第 1 群には、CSL ベーリング社が治験依頼者であるリードイン試験（3001 試験の第 2 群の被験者を除く）を完了した被験者を含める。第 2 群は、3001 試験の第 2 群を完了した被験者を含める。第 3 群は、リードイン試験を完了しておらず、緊急性のない大手術を要する被験者を含める。第 4 群には、治療を受けたことがない被験者を登録する（データカットオフ時点での登録はなし）。

本試験では、被験者は本剤による定期補充療法を受け、6 箇月ごとの追跡評価時に投与間隔［7、10、14 又は 21 日（フランスでは 21 日間隔は許可されなかった）］の変更が可能である。また、被験者は本剤を出血エピソードのオンデマンド療法として、又は激しい身体活動前の出血管理として投与を受けることができる。緊急性のない手術を要する場合（第 4 群：小手術のみ）、外科的 substudy において、被験者は周術期の出血抑制を目的として、本剤の投与を受けることができる。

安全性評価を、通常 6 箇月ごとに治験実施施設で実施する。有害事象（AE）を継続的に記録する。

患者数（計画時及び解析時）：

予定被験者数：3003 試験には、約 115 名の男性被験者が登録される予定である。CSL ベーリング社が実施した本剤の全リードイン試験及び 3003 試験を統合した場合には、計 5 名以上の被験者で 10 件以上の手術を予定している。

解析対象被験者数　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、86 例［治療歴のある患者（PTP）：83 例、治療歴のない患者（PUP）：3 例］が登録され、84 例（24 例が 12 歳未満）が本剤による治療を受けた。全体で、13 例が外科的 substudy に参加した。

診断及び主要な組入れ基準：

重度の血友病 B（FIX 活性が 2%以下）であることが医療記録に記載されている、FIX インヒビター産生歴がない男性被験者

- 第 1 群及び第 2 群 : 治験依頼者である CSL ベーリング社が実施した本剤試験を完了した被験者
- 第 3 群（フランスの被験者を除く）: 緊急性のない大手術を予定している年齢 12～70 歳の被験者
- 第 4 群 : 治療を受けたことがない年齢 18 歳以下の被験者
- 被験者が治験期間中に緊急性のない手術を要する場合は、外科的 substudy において周術期の出血抑制のために本剤の投与を受ける場合がある。

除外基準 :

- 全群 : 治験期間中に禁止されている治療（本剤以外の FIX 製剤、本剤以外の治験薬）を受けている患者
- 第 1 群及び第 2 群のみ : 投与日数が計 100 ED に到達する前で、本試験に参加することを望まない患者
- 全群 : 治験責任医師により本試験への参加に適さないと判断される患者
- 第 3 群のみ :
  - FIX 製剤あるいは、CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者
  - 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者
  - 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者
  - スクリーニングにおいて血小板数が 100,000/μL 未満の患者
  - CD4 リンパ球数が 200/mm^3 未満の HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により、本試験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である。
  - スクリーニングにおいて血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超えた患者
  - スクリーニングにおいて血清中クレアチニン濃度が ULN の 2 倍を超えた患者
  - 本剤の初回投与前 4 箇月以内に深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞及び動脈塞栓を含む血栓症の徴候のあった患者
  - 本剤の初回投与前 4 週間以内に本剤以外の治験薬を使用した患者
- 第 4 群のみ :
  - 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有した患者（新生児のビタミン K 欠乏症を除く）
  - 腎又は肝機能障害あるいは被験者を不当なリスクにさらすと治験責任医師が判断したその他の病態を有した患者
  - 本剤の初回投与前 4 週間以内に治験薬を使用した患者

- 本剤の初回投与前に生命を脅かす出血エピソードが発現した又は外科的大処置を要する患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬（本剤）は、溶解用の単回使用バイアルで凍結乾燥粉末として提供し、静脈内ボーラス投与した。201[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までに、本試験では以下のロット番号を使用した：02480911A、03380911B、02580921A、02380921E、02480911B、03080911A、03080911B、02680911F、03180911C、03380921A、03580911E、03280911A、02980911A、03680911A、03680911B 及び 02780911C。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに、追加的なロットが使用された。追加的に使用したロット番号については安全性報告一覧表 16.2.5.1 に示す。

定期補充療法：投与量は、被験者の過去の経験及び目標とする FIX 活性レベルのトラフ値（目標とする FIX 活性レベルは 2%超とするが、5～15%が望ましい）に基づく。第 1、2 及び 3 群では、投与間隔は最初の 6 箇月間は 7～14 日の範囲で、通常、6 箇月ごとの追跡評価時にのみ変更可能とする［本剤の定期補充療法を 14 日間隔で 6 箇月間受け、本剤 100 IU/kg による PK 評価を受けた 18 歳以上の被験者では最長 21 日］。

オンデマンド療法：治療を要する全出血エピソードに対してオンデマンド療法を行う。投与量（35～75 IU/kg）は、リードイン試験におけるオンデマンド療法の有効用量及び被験者の PK データに基づき、治験責任医師が決定する。

出血抑制療法：激しい身体活動又は理学療法前に、出血抑制療法を行うことができる。投与量（35～50 IU/kg）は、リードイン試験におけるオンデマンド療法の有効用量及び被験者の PK データに基づき、治験責任医師が決定する。

周術期の投与：世界血友病連合（WFH）による周術期の推奨量に基づく。術前治療中（手術開始前の約 3 時間）は、50～100 IU/kg（又はそれ以上）の単回ボーラス投与を行う。 手術中の投与量は、FIX 活性レベル、手術の種類及び実施地域の基準に基づく。本剤の術後投与は、FIX 活性レベル、手術の種類及び WFH の推奨量に基づき、1～14 日間（必要であればそれ以上）行う。

治療期間：

個々の被験者における本試験の参加期間は約 3 年、又は治験依頼者である CSL ベーリング社が実施する本剤の全試験において、登録中の被験者の投与日数が計 100 ED に達する（第 1 群又は第 2 群の被験者の場合）までの期間が予定される。全試験期間（最初の被験者の初回来院時から最後の被験者の最終来院時まで）は約 3 年と予測される。

外科的 substudy では、治療期間は手術の種類及び実施地域の基準に基づき、1～14 日間（必要であれば、それ以上）とする。外科的 substudy の完了後、被験者は本試験の治療を再開するか、新規の被験者として登録される場合は、本剤の定期補充療法を開始する（第 3 群）。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当せず。

評価基準：
注：以下のセクションでは、要約 CSR で報告された評価項目のみを記載している。

主要安全性評価項目：本試験での約 3 年間の参加中に FIX インヒビターを産生した被験者の総数
主要有効性評価項目（外科的 substudy）：4 点順序尺度（優、良、可、不可／なし）に基づいた、周術期の本剤による止血効果に対する治験責任医師による総合的な臨床評価

副次的安全性評価項目：試験期間中に発生した、AE 及び本剤投与に関連する AE の発現頻度
探索的評価項目：被験者あたりの年間の総投与日数、本剤に対する抗体の発現率、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来タンパク質に対する抗体の発現率、及び外科的 substudy に参加し、FIX インヒビターを産生した被験者の数

統計手法：
注：以下では要約 CSR で実施された解析のみを記載している。
有効性解析（外科的 substudy）：手術に関するデータを症例の叙述として、又は記述統計若しくは総数で要約した。周術期の本剤の止血効果に対する治験責任医師による総合的な臨床評価を、4 点順序尺度に基づいて示した。術中及び術後のヘモグロビン値を一覧で示した。

安全性解析：安全性解析は安全性解析集団（試験期間中に本剤の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者）を用いて行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカット時点の投与日数、試験参加期間及び曝露の程度を要約した。インヒビター産生を全体について要約した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE；本試験において本剤 1 回目の投与以降に発現又は悪化した有害事象）が 1 件以上発現した被験者数、及び割合並びに事象の件数を、SOC 別及び PT 別に要約した。被験者及び治験責任医師による局所忍容性の評価を、頻度数及び割合を用いて要約した。本剤又は CHO 細胞由来タンパク質抗体力価がカットオフ値を超える被験者の数、及び割合を要約した。安全性評価項目及び外科的 substudy 中に発現した事象（有害事象を含む）を要約した。

要約-結論：

被験者の内訳：被験者は 15 箇国 40 施設から登録された（安全性報告一覧表 16.2.4.2）。本試験への登録は、安全性報告のためのデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で継続中であった。計 84 例の治療歴のある患者（PTP）がスクリーニングを受けた（表 2.7.6-52）。このうち 83 例が登録され、本剤による治療を受けた。安全性解析集団には、CSL ベーリング社が治験依頼者であるリードイン試験を完了した 76 例（第 1 群 60 例及び第 2 群 16 例）と、他の試験で本剤の投与を受けたことがない、緊急性のない大手術を要した第 3 群の 7 例を含めた。データカットオフ時点で第 4 群には 3 例が登録されていたが、その時点ですでに本剤の投与を受けていたのは 1 例のみであった。データカットオフ時点で、全体で 13 例の被験者が外科的 substudy に参加していた。

表 2.7.6-52　3003 試験：被験者の内訳（全 PTP）

	被験者数（%）[a]			
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	合計
スクリーニング例	--	--	--	84
スクリーニング脱落例	--	--	--	1
登録例	60	16	7	83
安全性解析集団	60 (100.0)	16 (100.0)	7 (100.0)	83 (100.0)
外科手術患者集団	4 (6.7)	2 (12.5)	7 (100.0)	13 (15.7)
治験完了例数	0	0	0	0
治験中止例数	2 (3.3)	3 (18.8)	0	5 (6.0)
中止理由				
有害事象	0	1 (6.3)	0	1 (1.2)

第 1 群=3001 試験の第 1 群、3002 試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者であるその他のリードイン試験を完了した被験者；
第 2 群= 3001 試験の第 2 群を完了した被験者；
第 3 群=緊急性のない大手術を予定していた治療経験のある新規被験者
[a] 割合は安全性解析集団（投与群ごと又は全体）の被験者数に基づく
注：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点のデータであり、 最終的な結果は治験総括報告書の最終版で報告する。
引用：3003 試験安全性報告表 14.1.1.1

治験実施計画書からの重大な逸脱：治験実施計画書からの逸脱に関する最終決定は、本試験終了時のデータベースのロック前にデータ検討会議にて行う。治験実施計画書からの逸脱は CSR の最終版の報告となる。

解析対象データセット：安全性解析集団（試験期間中に本剤投与を少なくとも 1 回受けた全被験者）は、83 例の PTP（表 2.7.6-52）及び 1 例の PUP で構成される。ただし、ほとんどの解析は PTP についてのみ実施した。

周術期患者集団（本試験において周術期に本剤投与を 1 回以上受けた全被験者）は 13 例で構成された。

被験者の人口統計学的特性（安全性解析集団）：全例が男性であった。83 例の PTP では、被験者の大多数が白人（68 例、81.9%）、非ヒスパニック系（80 例、96.4%）であった。PTP では、被験者の平均年齢は 27.7 歳（最小値、最大値：2 歳、63 歳）であり、24 例が 12 歳未満であった（表 2.7.6-53）。

表 2.7.6-53　3003 試験：人口統計学的特性及びベースライン時の被験者背景

（PTP 安全性解析集団）

	第 1 群 (N=60)	第 2 群 (N=16)	第 3 群 (N=7)	計 (N=83)
年齢（歳）				
平均（SD）	22.9 (17.68)	40.2 (10.23)	40.0 (12.86)	27.7 (17.79)
中央値	18.5	38.5	48.0	27.0
Q1、Q3	9.0, 34.0	31.5, 47.0	24.0, 50.0	10.0, 44.0
最小値、最大値	2, 63	27, 58	21, 51	2, 63
人種、n（%）				
アジア人	6 (10.0)	3 (18.8)	3 (42.9)	12 (14.5)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (1.7)	0	2 (28.6)	3 (3.6)
白人	53 (88.3)	13 (81.3)	2 (28.6)	68 (81.9)
民族、n（%）				
ヒスパニック系／ラテン系	2 (3.3)	1 (6.3)	0	3 (3.6)
非ヒスパニック系／非ラテン系	58 (96.7)	15 (93.8)	7 (100.0)	80 (96.4)
身長（cm）				
平均（SD）	153.80 (27.434)	172.78 (7.950)	173.54 (7.767)	159.12 (25.148)
中央値	167.75	173.25	176.00	169.00
Q1、Q3	134.15, 175.50	165.50, 177.00	170.00, 180.00	143.00, 176.00
最小値、最大値	91.5, 190.0	160.0, 187.0	158.0, 180.0	91.5, 190.0
体重（kg）				
平均（SD）	54.54 (26.045)	69.94 (14.479)	73.69 (9.594)	59.12 (24.276)
中央値	62.15	69.70	79.10	64.00
Q1、Q3	28.55, 73.80	60.65, 77.0	62.90, 80.00	40.00, 75.40
最小値、最大値	13.5, 122.0	48.3, 108.0	57.2, 80.8	13.5, 122.0
BMI（kg/m^2）				
平均（SD）	21.26 (5.454)	23.35 (4.281)	24.41 (2.253)	21.93 (5.135)
中央値	21.12	23.37	25.20	21.81
Q1、Q3	16.83, 24.11	20.52, 23.89	23.40, 25.83	18.56, 24.69
最小値、最大値	13.1, 39.8	18.3, 36.5	19.8, 26.4	13.1, 39.8
BMI カテゴリー、n（%）				
<30（kg/m^2）	57 (95.0)	15 (93.8)	7 (100.0)	79 (95.2)
≥30（kg/m^2）	3 (5.0)	1 (6.3)	0	4 (4.8)
地理的地域、n（%）				
アフリカ	0	0	2 (28.6)	2 (2.4)
アジア	6 (10.0)	3 (18.8)	3 (42.9)	12 (14.5)
欧州	35 (58.3)	12 (75.0)	2 (28.6)	49 (59.0)
中東	15 (25.0)	0	0	15 (18.1)
北米	2 (3.3)	1 (6.3)	0	3 (3.6)
オセアニア	2 (3.3)	0	0	2 (2.4)

略語：BMI，体格指数；Q，四分位；SD，標準偏差

第 1 群=3001 試験の第 1 群、3002 試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者であるその他のリードイン試験を完了した被験者；

第 2 群= 3001 試験の第 2 群を完了した被験者；

第 3 群=緊急性のない大手術を予定していた治療経験のある新規被験者

注：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点のデータ。 最終的な結果は治験総括報告書の最終版で報告する。

引用：3003 試験安全性報告表 14.1.2.1

有効性の結果（外科的 substudy）：13 例で 13 件の手術が行われた。評価結果が入手可能であった全手術において、周術期の本剤の出血抑制効果は、創閉鎖時（0 時間）及び 72 時間後若しくは退院時点で優又は良と評価された（表 2.7.6-54）。

表 2.7.6-54　3003 試験：周術期の出血抑制効果（周術期患者集団）

		止血効果の評価		
手術	症例番号	創閉鎖（0 時間）	72 時間又は退院[a]	手術期間中の本剤投与回数[b]
色素性母斑切除–腰部	2030006-2022	報告なし	優	3
鼻形成、粘膜下組織切除術及び下鼻甲介骨切除術	3760001-0036	優	優	4
内視鏡的粘膜切除術	3920030-0001	優	優	4
根管	8400191-0045	報告なし[c]	報告なし[c]	3
右足関節形成	3800023-2054	優	優	6
人工膝関節全置換、左	4580001-2051	良	報告なし	6
人工膝関節全置換、右	6080001-2053	優	優	7
右膝関節プロテーゼ置換	7240008-0011	報告なし[c]	優	11
包茎環状切除	3800023-0057	優	優[d]	3
人工膝関節全エンドプロテーゼ	0400001-2057	報告なし[c]	良[d]	13
環状切除	4580001-2052	優	優	2
人工膝関節全置換、右	7100001-2056	優	優	13
人工膝関節全置換、左	7100001-2058	優	優	12

[a] いずれか早い方
[b] 術前投与及び術後投与を含む全ての投与を術後 14 日間（336 時間）カウントする。
[c] 止血効果の総合的評価（優）のみが報告された。
[d] 術後 24 時間の時点での評価
注：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点のデータであり、最終的な結果は治験総括報告書の最終版で報告する。
引用：3003 試験 aCSR 表 14.4.1；一覧表 16.2.6.4、3003 試験安全性報告第 6 項及び一覧表 16.2.6.5

評価結果が入手可能であった 2 件の手術に対する総合的な止血効果は優と評価された（表 2.7.6-53 及び表 A.5-1）。全手術において、28 日間の手術期間中に望ましい FIX レベルが得られ、本剤の投与回数は術前単回投与を含め計 3～13 回であった（表 2.7.6-55、表 A.5-2、表 A.5-3、及び表 2.7.6-56）。術中の実際の失血量（推定）は、非血友病患者が同じ種類及び程度の手術を行う際に予想される最高失血量以下、若しくは同程度であった（表 A.5-4）。1 例が予定されていた濃厚赤血球の輸血を手術前に受けたが、輸血量は予想より少なかった（表 A.5-5）。

安全性の結果（安全性解析集団）：データカットオフ時点の全体における試験参加期間の平均は 12.84 箇月（最小値、最大値：6.1 箇月、17.7 箇月）であった。また、全体における投与日数の平均は、47.0 ED（最小値、最大値：18 ED、88 ED）であった（表 2.7.6-56）。データカットオフ時点において、CSL ベーリング社が治験依頼者である本剤の全試験を通して、投与日数が 50 ED 以上の症例は計 77 例、100 ED 以上の症例は 61 例であった。本剤の最高投与量は 109.22 IU/kg であった。

表 2.7.6-55　3003 試験：曝露状況及び試験参加期間（PTP 安全性解析集団）

	第 1 群 (N=60)	第 2 群 (N=16)	第 3 群 (N=7)	計 (N=83)
試験参加期間（日）				
平均（SD）	407.0 (77.07)	393.8 (84.37)	244.3 (56.10)	390.7 (88.50)
中央値	393.0	412.0	244.0	391.0
Q1、Q3	340.0, 495.0	378.5, 440.5	189.0, 282.0	330.0, 484.0
最小値、最大値	293, 538	211, 508	186, 330	186, 538
試験参加期間（月）				
平均（SD）	13.37 (2.532)	12.94 (2.772)	8.03 (1.843)	12.84 (2.908)
中央値	12.91	13.54	8.02	12.85
Q1、Q3	11.17, 16.26	12.44, 14.47	6.21, 9.26	10.84, 15.90
最小値、最大値	9.6, 17.7	6.9, 16.7	6.1, 10.8	6.1, 17.7
ED				
平均（SD）	49.3 (15.27)	37.6 (14.53)	51.3 (9.67)	47.0 (15.52)
中央値	48.5	35.5	48.0	44.5
Q1、Q3	38.0, 58.5	27.0, 44.0	44.5, 58.0	33.5, 57.5
最小値、最大値	27, 88	18, 68	44, 65	18, 88
<50 ED、n（%）	31 (51.7)	13 (81.3)	2 (28.6)	46 (55.4)
総 ED[a]				
平均（SD）	130.38 (35.704)	102.94 (31.137)	51.25 (9.674)	120.94 (38.974)
中央値	121.50	110.50	48.00	116.50
Q1、Q3	103.50, 151.00	78.00, 130.50	44.50, 58.00	100.00, 139.50
最小値、最大値	79.0, 222.0	32.0, 137.0	44.0, 65.0	32.0, 222.0
<50 ED、n（%）	0	1 (6.3)	2 (28.6)	3 (3.6)
≥50 ED、n（%）	60 (100.0)	15 (93.8)	2 (28.6)	77 (92.8)
≥75 ED、（%）	60 (100.0)	13 (81.3)	0	73 (88.0)
≥100 ED、（%）	51 (85.0)	10 (62.5)	0	61 (73.5)
総投与量（IU）				
平均（SD）	148637.83 (78938.783)	166003.81 (61808.731)	152101.00 (36564.227)	152277.57 (72983.847)
中央値	166249.50	170531.50	163139.00	165702.00
Q1、Q3	72272.50, 200060.50	142670.50, 186387.00	125053.00, 183062.00	88528.00, 196569.00
最小値、最大値	31494.0, 385091.0	54093.0, 317259.0	88528.0, 185110.0	31494.0, 385091.0

略語： ED，投与日数；IU，国際単位；Q，四分位；SD、標準偏差
第 1 群=3001 試験の第 1 群、3002 試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者であるその他のリードイン試験を完了した被験者；
第 2 群= 3001 試験の第 2 群を完了した被験者；
第 3 群=緊急性のない大手術を予定していた治療経験のある新規被験者
[a]総投与日数とは、CSL ベーリング社が治験依頼者の全ての本剤試験を通した本剤の投与日数を意味する。
注：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカット時点のデータ。 最終的な結果は治験総括報告書の最終版で報告する。
引用：3003 試験安全性報告表 14.1.3

データカットオフの時点までに、いずれの被験者においても、本剤インヒビター並びに本剤及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体は検出されなかった。1 件の TEAE（浮動性めまい）は治験責任医師により本剤の投与と関連ありと判断された。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。治験中止に至った TEAE はなかったが、1 名の被験者が治験治療下で発現したものではない有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）によって本治験を中止した。2 名の被験者が治験治療下で発現した 2 件の重篤な有害事象（結腸ポリープ及び食道炎）を発現した。死亡例はなかった。血栓塞栓性及び過敏症の有害事象はなかった。

TEAE の要約については表 2.7.6-56、SAE を発現した被験者の要約については表 2.7.6-57 を参照のこと。本試験において、治験薬と関連のある TEAE の報告はなかった。

表 2.7.6-56 3003 試験：TEAE の要約（PTP 安全性解析集団）

	第 1 群		第 2 群		第 3 群		合計	
	例数（%）(N=60)	件数	例数（%）(N=16)	件数	例数（%）(N=7)	件数	例数（%）(N=83)	件数
TEAE	41 (68.3)	142	9 (56.3)	29	4 (57.1)	7	54 (65.1)	178
治験薬中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
重症度								
軽度	37 (61.7)	118	8 (50.0)	24	4 (57.1)	5	49 (59.0)	147
中等度	13 (21.7)	21	4 (25.0)	5	2 (28.6)	2	19 (22.9)	28
重度	2 (3.3)	3	0	0	0	0	2 (2.4)	3
治験薬との因果関係								
関連あり	0	0	0	0	1 (14.3)	1	1 (1.2)	1
関連なし	41 (68.3)	142	9 (56.3)	29	4 (57.1)	6	54 (65.1)	177
治験治療下で発現した SAE	5 (8.3)	6	0	0	0	0	5 (6.0)	6
TEAE の転帰								
AE に関連した死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
非回復／非消失	10 (16.7)	14	3 (18.8)	4	2 (28.6)	3	15 (18.1)	21
回復／消失	37 (61.7)	127	9 (56.3)	21	2 (28.6)	3	48 (57.8)	151
軽快したが後遺症あり	0	0	0	0	0	0	0	0
軽快	1 (1.7)	1	3 (18.8)	4	1 (14.3)	1	5 (6.0)	6

略語：AE，有害事象； SAE，重篤な有害事象；TEAE，試験治療下で発現した有害事象
第 1 群=3001 試験の第 1 群、3002 試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者であるその他のリードイン試験を完了した被験者；
第 2 群= 3001 試験の第 2 群を完了した被験者；
第 3 群=緊急性のない大手術を予定していた治療経験のある新規被験者
注：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点のデータ 最終的な結果は治験総括報告書の最終版で報告する。
引用：3003 試験安全性報告表 14.4.1.1

表 2.7.6-57　3003 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）

症例 3760001-0027（第 1 群）

人口統計データ	人種	性別	年齢
	白人	男性	2[redacted]

用量	定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付
	75	3 回/月	[redacted]	隔週	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #投与開始181日後

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	はい	無力症	軽度	#投与開始252日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
AE	はい	消化不良	軽度	#投与開始252日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
SAE	はい	食道炎	中等度	#投与開始259日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失

症例 3920030-0001（第 1 群）

人口統計データ	人種	性別	年齢
	アジア人	男性	5[redacted]

用量	定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付
	75	隔週			20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	本剤との因果関係	処置	転帰
AE	はい	腹部膨満	軽度	#投与開始143日後	#0日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	腹部膨満	軽度	#投与開始167日後	#0日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	結腸ポリープ	軽度	#投与開始143日後	#35日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	いいえ	皮脂欠乏性湿疹	軽度	#投与開始97日前（3001）	#517日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	いいえ	血友病性関節症	軽度	#投与開始1年2か月前（3001）		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
AE	はい	痔核	軽度	#投与開始207日後	#5日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	筋骨格痛	軽度	#投与開始25日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
AE	はい	鼻咽頭炎	軽度	#投与開始291日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失

#新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-57　3003 試験：重篤な有害事象を発現した被験者の要約（安全性解析集団全体）（続き）

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	本剤との因果関係	処置	転帰
AE	はい	外耳炎	軽度	#投与開始173日後	#43日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	いいえ	心身症	軽度	#投与開始170日後		関連なし	用量変更なし	軽快
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始197日後	#１日後関	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	体重減少	軽度	#投与開始35日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失

症例 2500026-2006（第 1 群）

人口統計データ	人種	性別	年齢
	白人	男性	1[redacted]

用量	定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付
	38	38 IU/kg、週 1 回			20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
SAE	はい	頭部損傷	軽度	#投与開始304日後	#２日後 （退院）	関連なし	増量	回復／消失
AE	いいえ	伝染性軟属腫	軽度	#投与開始7日後	#６日後	関連なし	NA	回復／消失
AE	はい	伝染性軟属腫	軽度	#投与開始146日後	#０日後	関連なし	NA	回復／消失
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始143日後	#１日後	関連なし	NA	回復／消失

症例 2500029-2012（第 1 群）

人口統計データ	人種	性別	年齢
	白人	男性	[redacted]

用量	定期補充療法の用量（IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付
	50	50 IU/kg、週 1 回			20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
AE	はい	喘息	軽度	#投与開始120日後	#２日後	連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	気管支炎	軽度	#投与開始68日後	#６日後	連なし	用量変更なし	回復／消失
SAE	はい	硬膜外血腫	重度	#投与開始174日後	#26日後	連なし	用量変更なし	回復／消失

#新薬承認情報提供時に置き換え

AE	はい	頭部損傷	軽度	#投与開始251日後	#7日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	リンパ節症	軽度	#投与開始約5か月後	#1か月後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	いいえ	伝染性軟属腫	軽度	#投与開始約9か月	#約半年後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

症例 3760001-2029（第 1 群）

人口統計データ	人種	性別	年齢
	白人	男性	[redacted]

用量	定期補充療法の用量 （IU/kg）	定期補充療法のスケジュール	変更後の用量（IU/kg）	変更後の投与頻度	日付
	50	75 IU/kg、10 日に 1 回	50 IU/kg	週 1 回	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

SAE/AE	TE	基本語	重症度	発現日	終了日	試験治療との因果関係	講じた処置	転帰
SAE	はい	頭部損傷	重度	#投与開始286日後	#1日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	鉄欠乏性貧血	軽度	#投与開始144日後		関連なし	用量変更なし	非回復／非消失
SAE	はい	鉄欠乏性貧血	重度	#投与開始230日後	#1日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	外耳炎	軽度	#投与開始28日後	#7日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	発熱	軽度	#投与開始60日後	#1日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失
AE	はい	血小板減少症	軽度	#投与開始144日後	#24日後	関連なし	用量変更なし	回復／消失

略語：AE，有害事象；NA，該当せず；SAE，重篤な有害事象；TE，試験治療下で発現
引用：3003 試験 aCSR 一覧表 16.2.4.2、16.2.5.3、16.2.7.1 及び 16.2.7.2

#新薬承認情報提供時に置き換え

2015 年 7 月 28 日のデータカットオフ時点で、2901 回の投与に対して被験者による忍容性の自己評価が行われており、本剤の投与後、ほとんどなし、わずか、又はある程度の注射部位反応がそれぞれ 5 例（6.0%）、2 例（2.4%）及び 1 例（1.2%）で報告された（安全性報告表 14.4.2）。治験責任医師による注射部位反応の報告はなかった。

結論：

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で入手可能な安全性及び忍容性の評価結果より、小児及び成人の被験者に対して、本剤による 7～21 日間隔の定期補充療法、出血エピソードに対するオンデマンド療法、及び周術期の出血抑制のために静脈内投与（最大 109.22 IU/kg）を行った際の安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。計 61 例において、本剤の全試験を通じて、投与日数が 100 ED 以上となった。データカットオフの時点まで、FIX インヒビター産生並びに本剤及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体は、いずれの被験者においても認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、本剤との因果関係は、全事象において治験責任医師により否定された。TEAE による試験中止はなかった（1 例が、試験治療下の発現ではない有害事象のために本試験を中止した）。5 例において試験治療下で発現した SAE が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は治験責任医師により否定された。死亡例はなかった。血栓塞栓性及び過敏症の有害事象はなかった。アナフィラキシー反応の発現もなかった。

データカットオフ時点で、外科的 substudy の計 13 例で 13 件の手術が行われていた。全手術のデータが得られた全時点において、止血効果は優又は良と評価された。FIX レベルは、術前、術中及び術後のいずれにおいても、望ましいレベルが得られた。

全体として、本剤は良好な安全性及び忍容性プロファイルを有していることが示され、インヒビターの産生に関する報告はない（注：データカットオフ[20[redacted]年[redacted]月[redacted]日]時点）。本剤は、周術期の出血抑制として有効であると考えられる。