血友病 B に対する半減期延長型遺伝子組換え凝固 第 IX 因子アルブミン融合タンパク製剤 (rIX-FP) の 第 III 相臨床試験における日本人患者サブ解析

長尾 梓^{1,§}, 花房秀次^{1,§}, 福武勝幸², 天野景裕², 瀧 正志³,
桑原光弘^{4*}, 梁 知身⁴, 古林みどり⁴, 山本晃士^{5,6}, 松下 正⁵,
嶋 緑倫⁷, 野上恵嗣⁷, 藤井輝久⁸, 日笠 聡⁹, 酒井道生^{10,11}

要約: 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製剤 (rIX-FP) は血友病 B における定期補充療法の投与間隔を延ばす目的で開発された製剤である。12~65 歳のインヒビターを認めない、治療歴のある男性血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同第 III 相試験に日本からも参加した。合計 63 名が参加し、そのうち日本人は 10 名であった。rIX-FP の平均半減期は、日本人と全対象はそれぞれ 95 時間と 102 時間であった。出血時投与の時の年間自然出血率の平均値は、日本人と全対象はそれぞれ 12.8 回と 14.6 回、7 日毎投与の定期補充療法では、それぞれ 1.8 回と 0.6 回、14 日毎投与では、それぞれ 0.4 回と 1.1 回であった。インヒビターが出現した患者はなく、安全性の問題は認められなかった。以上の結果から、rIX-FP の 7 日毎および 14 日毎の定期補充療法は、日本人においても安全かつ有効であることが示された。

Key words: hemophilia, extended half-life, albumin fusion, factor IX, Japanese

1. 緒言

血友病 B [血液凝固第 IX 因子 (FIX) 欠乏症] は、出

血性疾患であり、平成 27 年度の血液凝固異常症全国調査¹⁾において、日本国内では 1064 名の血友病 B 患者が確認されている。血友病患者では、関節出血により関節障害を来し、また、生命を脅かす出血が頭蓋内、頸部・咽頭部または消化管に発生することがある。FIX 製剤を補充し、関節出血を抑制して、関節障害の進行を防ぐことが定期補充療法の目標であるが²⁾、標準的な半減期を有する従来の FIX 製剤は、週 2 回の静脈内投与が必要であり³⁾、頻回投与は患者・家族にとって負担となる⁴⁾。近年登場した遺伝子組換え FIX-Fc 融合タンパク製剤 (rFIXFc; Alprolix[®], Bioverativ) は、従来の FIX 製剤と比較して半減期が長く、50 IU/kg 投与後に FIX 活性が 3 IU/dL (%) になるまでに要する時間は 5.8 日である⁵⁾。

一方、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子と遺伝子組換えアルブミンとを融合させた組換えタンパク (rIX-FP) は、FIX に含まれる活性化ペプチドと同じアミノ酸配列を持つ、切断可能なリンカーを FIX とアルブミンの間に有する融合タンパクである。アル

受付日 2017 年 2 月 14 日 受理日 2017 年 4 月 24 日

¹ 荻窪病院血液科

² 東京医科大学臨床検査医学講座

³ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

⁴ CSL ベーリング株式会社

⁵ 名古屋大学医学部附属病院輸血部

⁶ 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部

⁷ 奈良県立医科大学小児科

⁸ 広島大学病院輸血部

⁹ 兵庫医科大学内科学講座血液内科

¹⁰ 産業医科大学小児科

¹¹ 宗像水光会総合病院小児科

[§] Equal Contribution

* 責任者連絡先:

CSL ベーリング株式会社 メディカルアフェアーズ部

〒135-0062 東京都江東区東雲 1-7-12

KDX 豊洲グランスクエア 3 階

Tel: 03-3534-5897, Fax: 03-3534-5861

E-mail: Mitsuhiro.Kuwahara@cslbehring.com

ブミンは rFIXFc と同様、新生児型 Fc 受容体と結合し、リソソームで分解されないため^{6,7)}、rIX-FP は従来の FIX 製剤に比べて半減期が長い。rIX-FP は、標準的な半減期を有する従来の rFIX 製剤に比べ、薬物動態(PK)プロファイルが良好で、薬力学活性が長いことが示された^{8,9)}。既治療の血友病 B(FIX 活性値 2 IU/dL 以下)の青年期・成人患者を対象として、出血の治療・予防のために rIX-FP を投与したときの PK、有効性および安全性を評価するため、国際多施設共同非盲検第 III 相試験(CSL654_3001 試験)が実施された¹⁰⁾。本報では、CSL654_3001 試験における日本人データのサブ解析結果を報告する。

2. 方法

対象患者の主な選択基準は、12～65 歳の男性血友病 B(FIX 活性値 2 IU/dL 以下)患者で、過去に FIX 製剤による治療を実投与日数として 150 日以上受け、FIX に対するインヒビターが現在も過去も検出されていない患者とした。FIX 製剤またはハムスタータンパクに対する過敏症の既往のある患者、免疫調節薬投与中の患者、CD4 細胞数 200/mm³ 未満の患者および血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常値上限の 5 倍を上回る患者は除外した。出血時投与開始群(第 2 群)に組み入れる患者は、試験登録前 3～6 カ月間に治療を要した非外傷性出血(種類や場所は問わない)の平均発生件数が 2 件/月以上であることとした。

本試験は前向き国際多施設共同非盲検第 III 相試験で、患者を定期投与継続群(定期投与→定期投与)(第 1 群)または出血時投与開始群(出血時投与→定期投与)(第 2 群)のいずれかに分類した。本試験開始時、rIX-FP 25 IU/kg または 50 IU/kg を単回投与して、14 日間の PK 評価を行った。第 1 群では、開始用量を医師の判断により 35～50 IU/kg とし、rIX-FP の 7 日毎定期投与を 26 週間行った。26 週時点以下の切り替え基準を満たす場合は、75 IU/kg の 10 日毎または 14 日毎の定期投与に切り替えることを可能とした：切り替え基準 1) 少なくとも切り替え前の 4 週間に自然出血が起こっていないこと、2) rIX-FP の 1 回投与量が 40 IU/kg 以下(14 日毎投与に切り替

える場合)または 50 IU/kg 以下(10 日毎投与に切り替える場合)であることとした。また、1 回投与量は、医師が出血の種類、身体活動度および臨床所見を評価して増減することとした。第 2 群では、出血時に rIX-FP を投与する出血時投与を 26 週間行い、その後定期投与として 1 回 35～50 IU/kg(医師の判断による)の固定用量を 7 日毎に 26 週間以上にわたって投与した。

本試験の有効性に関する主要目的は、出血予防に対する rIX-FP の有効性の評価とし、第 2 群において、7 日毎の定期投与時の年間自然出血率(AsBR)を出血時投与時の AsBR と患者内で比較することにより評価した。安全性の主要目的として、rIX-FP を投与した全患者において FIX に対するインヒビターの出現を評価することにより、rIX-FP の安全性を評価した。

本試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)、ヘルシンキ宣言および各国・各地域の規制要件に従って実施した。患者またはその保護者全員から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

3. 結果

患者背景

2012 年 2 月～2014 年 7 月の間、10 カ国 32 施設(オーストリア 1 施設、ブルガリア 1 施設、フランス 4 施設、ドイツ 5 施設、イスラエル 1 施設、イタリア 3 施設、日本 7 施設、ロシア 1 施設、スペイン 3 施設、米国 6 施設)において血友病 B(FIX 活性 2 IU/dL 以下)の男性患者計 63 例を試験に組み入れ、rIX-FP の投与を開始した。日本からは 7 施設が参加した。多くは白人(52/63 例、82.5%)で、アジア人は 10 例(15.9%)で全て日本人であった(**Table 1**)。全体の平均年齢は 33 歳(12～61 歳)で 12 歳以上 18 歳未満の青少年は 7 例であった。日本人の平均年齢は 43 歳(22～61 歳)で、12 歳以上 18 歳未満の青少年は登録されなかった。全体の平均体重は 71.6 kg、日本人の平均体重は 56.9 kg、全体の BMI 平均値が 24.0 kg/m²、日本人の BMI 平均値が 20.1 kg/m²であった(**Table 2**)。治療法別の内訳は、全体では定期投与継続群に 40 例、出血時治療開始群に 23 例であった。日本人は、定期投与継続群に 6 例、出血時治療開始群に 4

Table 1 Global baseline demographics

		N=63
Race N (%)	White	52 (82.5)
	Asian	10 (15.9)
	Black	1 (1.6)
	Europe	36 (57.1)
Geographic location N (%)	Middle East	11 (17.5)
	Asia	10 (15.9)
	North America	6 (9.5)

Table 2 Patient characteristics of global and Japanese subjects

		Global N=63	Japanese N=10
Age, y	Mean (Range)	33 (12–61)	43 (22–61)
Age, y N (%)	<18 y	7 (11.1)	0
	≥18 y	56 (88.9)	10 (100)
Weight (kg)	Mean±SD	71.6±17.05	56.9±9.84
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	24.0±6.48	20.1±2.95

例であった。

PK

過去の試験で rIX-FP の PK 評価を受けていない患者全員を対象に試験開始時に PK 評価を行った。rIX-FP、50 IU/kg を単回投与後の平均 FIX 活性は、投与 14 日目まで 5 IU/dL を上回る値で推移し、日本人の FIX 活性レベルも同様の推移を示した (Fig. 1)。rIX-FP は従来の rFIX 製剤より PK プロファイルが改善されていた。日本人と全体での PK パラメータの比較を示す (Table 3)。rIX-FP の平均半減期は、日本人と全対象はそれぞれ 95 時間と 102 時間であった。日本人の PK パラメータの平均値は、全体の PK パラメータの範囲内に収まっていた。全体の PK パラメータと比較して、上昇率 (IR)、最高血中濃度 (C_{max})、血液凝固第 IX 因子活性-時間曲線下面積 (AUC)、半減期 ($t_{1/2}$)、クリアランス (CL) および定常状態の分布容積 (V_{ss}) が類似していることから、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。

有効性

rIX-FP 出血時投与から 7 日毎の定期投与に切り替えたときの有効性：第 2 群の患者 (全体 23 例、日本人 4 例) のうち rIX-FP の出血時投与を 26 週行い、その後 7 日毎投与に切り替えた患者集団での解析を行った。全体 (19 例) における定期投与時の AsBR は、出血時投与時に比べ有意に低値であった (中央値 0.00 vs 15.43；平均値 0.73 vs 14.57； $P<0.0001$ ；Table 4)。また日本人 (3 例) における定期投与時と出血時投与時の AsBR も同様であった (中央値 1.58 vs 16.70；平均値 1.30 vs 12.78；Table 4)。定期投与の頻度を 7 日毎、14 日毎で行った時の有効性：全体における

rIX-FP の 7 日毎の定期投与 (59 例)、14 日毎の定期投与 (21 例) の AsBR 中央値はいずれも 0.00 であり、平均値はそれぞれ 0.59、1.07 であった (Table 4)。日本人における rIX-FP の 7 日毎の定期投与 (9 例)、14 日毎の定期投与 (2 例) の AsBR 中央値はそれぞれ 1.58、0.41 であり、平均値はそれぞれ 1.75、0.41 であった (Table 4)。7 日毎投与時から 14 日毎投与時に延長しても AsBR は一貫して低値であり、rIX-FP の 14 日毎投与においても有効性が良好な定期的補充療法であることが日本人でも示された。

全体の患者における 1 カ月あたりの rIX-FP 消費量平均値 ±SD は、7 日毎投与 (59 例) および 14 日毎投与 (21 例) では、それぞれ 199.1±44.5 IU/kg、157.4±16.3 IU/kg であった。日本の患者における 1 カ月あたりの rIX-FP 消費量平均値 ±SD は、7 日毎投与 (9 例) および 14 日毎投与 (2 例) では、それぞれ 181.7±36.2 IU/kg、161.6±1.0 IU/kg であった。rIX-FP の 14 日毎投与定期投与時の総消費量は、7 日毎投与に比べて投与回数を減らすことができ、消費量の削減も図れることが示唆される。出血時治療では、1～2 回の製剤の投与で止血コントロールできた割合は、全体では 98.6%、日本人では 96.0% であった。4 点尺度で著効または有効と判断された割合は、全体では 94.2%、日本人では 96.0% であり、出血時治療における有効性は、日本人は全体の成績と類似していた。

安全性

試験期間中合計 3,907 回にわたって rIX-FP が投与され、患者 1 例あたりの平均曝露日数は 64.8 日 (第 1 群 72.4 日、第 2 群 51.5 日) であった。外国人も含めた 63 例中 5 例 (7.9%) 11 件 [発疹 (5 件)、頭痛 (2 件)、湿疹、浮動性めまい、注射部位血腫および過敏症 (各

Fig. 1 FIX activity after injection of a single dose of rIX-FP or previous FIX product. Mean baseline-uncorrected plasma FIX activity after administration of a single infusion of 50 IU/kg of rIX-FP or previous FIX product (pdFIX or rFIX). Vertical bars represent SD.

Table 3 PK parameters after a single dose of rIX-FP and previous FIX product according to non-compartmental analysis

PK parameters Mean (CV%)	rIX-FP		Previous FIX Global (N=12)
	Global (N=46)	Japanese (N=10)	
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.31 (23.5)	1.31 (35.3)	1.07 (29.6)
C_{max} (IU/dL)	66.3 (23.0)	66.4 (34.0)	53.7 (29.5)
$AUC_{0-\infty}$ (IU · h/dL)	7,176 (29.5)	6,685 (28.3)	1,400 (30.5)
$t_{1/2}$ (h)	101.7 (21.8)	94.6 (19.9)	21.6 (25.5)
CL (mL/h/kg)	0.769 (33.5)	0.801 (27.2)	3.93 (33.5)
V_{ss} (dL/kg)	1.03 (18.7)	1.03 (15.0)	1.18 (29.0)

IR, incremental recovery according to the formula $C_{30 \text{ minutes}} \text{ (IU/dL)}/\text{dose (IU/kg)}$; C_{max} , maximum concentration; $AUC_{0-\infty}$, area under the curve from the time of dosing extrapolated to infinity, based on the last observed FIX concentration; CL, plasma clearance; V_{ss} , volume of distribution at steady state, normalized to body weight

1 件])に副作用が認められた。これらは全て軽度または中等度であり、うち2例(頭痛および過敏症)が副作用のため投与中止に至った。日本人10例中1例(10.0%)3件[頭痛(2件)、発疹(1件)]が副作用と判断された。これらは軽度または中等度であった。この症例は頭痛のため投与中止に至った。また、この試験では、インヒビターの発生を認めなかった。日本人被験者について報告された副作用は、全体と比べ、臨床的に問題となるような差は認められなかった。

4. 考察

rIX-FPのPKは、既存のFIX製剤と比較して良好なPKプロファイルを示した。国内で市販されている従来型のFIX製剤の平均半減期は20~28時間である¹¹⁻¹⁴⁾。最初に市販された半減期延長型製剤であるrFIXFcのPKは2コンパートメントモデルからなり、その平均半減期は分布相で5時間、消失相で82時間である¹⁵⁾。つまり最初の分布相で急速に血中濃度が低下し、その後ゆっくりと血中濃度が低下する。これらの製剤についても、日本人と外国人にお

Table 4 Annualized spontaneous bleeding rate of prophylaxis regimens and on-demand treatment with rIX-FP (Global)

AsBR	Prophylaxis (group 1)			On-demand (group 2)		7-d Prophylaxis regimen total (N=59)
	7-d Regimen (N=40)	10-d Regimen (N=7)	14-d Regimen (N=21)	On-demand regimen (N=19)	7-d Prophylaxis regimen (N=19)	
Mean±SD	0.52±1.116	0.13±0.334	1.07±2.114	14.57±8.421	0.73±1.171	0.59±1.139
Median (IQR)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)	15.43 (7.98, 17.96)	0.00 (0.00, 0.96)	0.00 (0.00, 0.75)

(Japanese)

AsBR	Prophylaxis (group 1)		On-demand (group 2)		7-d Prophylaxis regimen total (N=9)
	7-d Regimen (N=6)	14-d Regimen (N=2)	On-demand regimen (N=3)	7-d Prophylaxis regimen (N=3)	
Mean±SD	1.97±1.990	0.41±0.575	12.78±9.451	1.30±1.182	1.75±1.714
Median (IQR)	1.89 (0.00, 3.59)	0.41 (0.00, 0.81)	16.70 (2.00, 19.64)	1.58 (0.00, 2.31)	1.58 (0.00, 3.14)

AsBR, annualized spontaneous bleeding rate; IQR, interquartile range

ける PK プロファイルに差は認められない。それぞれ別の試験のため、製剤間の直接の比較はできないが、rIX-FP の平均半減期は、本試験で 102 時間(第 I 相から第 III 相の試験を統合した解析では、104 時間¹⁶⁾)と最も長い。rIX-FP は 1 コンパートメントモデルからなり、一定の割合で血中濃度が低下する。また、rIX-FP の上昇率(IR)は、対照の rFIX 製剤の 1.4 倍であった¹⁶⁾。一方、rFIXFc の IR は、対照の rFIX 製剤の 1.0 倍と報告されている¹⁵⁾。さらに時間曲線下面積(AUC)においては、rIX-FP は対照の rFIX 製剤の 5.4 倍であった¹⁶⁾。rFIXFc の AUC は、対照の rFIX 製剤の 2.0 倍であることを考慮すると¹⁵⁾、rIX-FP では、より高い血中濃度が維持されることが示唆される。結果として rIX-FP は高いトラフ値が可能になり、40 IU/kg の 7 日毎投与および 75 IU/kg の 14 日毎投与では、平均 FIX 活性トラフ値はそれぞれ 20 IU/dL および 12 IU/dL に維持されていた⁸⁾。Den Uijl らは、FVIII 活性 12 IU/dL 以下の血友病 A 患者では、ある程度の割合で関節出血が起こることを示している¹⁷⁾。Uijl の研究の対象患者に血友病 B は含まれていないが、出血の予防に必要な FIX 活性トラフ値について、今後検討する必要がある。高い FIX 活性を長期間維持できると、自然出血や外傷性出血のリスクを低減することが期待できるが、rIX-FP の

登場により、実臨床の中で FIX 活性トラフ値 20 IU/dL や 12 IU/dL の意義について、日本人も含めて、検討が可能になる。

また、7 日(1 週間)あるいは 14 日(2 週間)に一度の rIX-FP 定期投与であれば、必ずしも、あわただしい朝に定期投与する必要もなくなり、週末の入浴後、リラックスして体も温まり、血管が拡張した状態で自己輸注/家庭輸注ができ、アドヒアランスの改善も期待できる。さらに従来、定期投与は、自己輸注/家庭輸注で行われることが多かったが、外来での定期投与も容易になる。これまで血管確保が困難な患者や高齢者で、自己輸注/家庭輸注が困難なために定期投与をあきらめていた患者にも、定期投与の可能性が広がるであろう。

頻回の注射を避け、より長い投与間隔を希望する患者には 14 日毎の定期投与が勧められる。一方、活動性が高い、あるいは出血を抑制するために、より高いトラフ値が適切な患者には 7 日毎の定期投与が勧められる。12 歳未満の小児における 14 日毎の定期投与の有効性は、今回の試験では検討していないため、今後、データの蓄積が必要である。

また、本試験ではインヒビターの発生を認めていないが、あくまで 150 日以上曝露日でインヒビターが全く検出されていない患者を対象としているため、

現在、延長試験において、未治療患者におけるインヒビター発生率の検討を行っている。

FIX 活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリン含有 aPTT 試薬またはアクチン FS aPTT 試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意する必要がある¹⁶⁾。

5. 結語

今回実施した前向き国際多施設共同非盲検第 III 相試験において、rIX-FP の 7 日毎および 14 日毎の定期補充療法および出血時治療は、日本人においても安全かつ有効であることが示された。今後、12 歳未満の小児における 14 日毎の定期投与の有効性、未治療患者におけるインヒビター発生率等、さらなる検討が必要である。

著者全員の利益相反(COI)の開示：

長尾 梓：臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バクスアルタ株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株)

花房秀次：臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バクスアルタ株, バイオジェン・アイデック・ジャパン株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株)

福武勝幸：役員・顧問職社員など(エスアールエル株),

臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バクスアルタ株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株, オクタファーマ),

研究費(受託研究, 共同研究, 寄附金等)(バクスアルタ株)

天野景裕：講演料・原稿料など(バクスアルタ株)

瀧 正志：臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バクスアルタ株, バイオジェン・アイデック・ジャパン株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株, オクタファーマ)

桑原光弘：役員・顧問職社員など(CSL ベーリング株)

梁 知身：役員・顧問職社員など(CSL ベーリング株)

古林みどり：役員・顧問職社員など(CSL ベーリング株)

山本晃士：本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

松下 正：講演料・原稿料など(バイオジェン・アイデック・ジャパン株),

臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バイオジェン・アイデック・ジャパン株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株, オクタファーマ)

嶋 緑倫：臨床研究(治験)(中外製薬株, オクタファーマ),

研究費(受託研究, 共同研究, 寄附金等)(バクスアルタ株, バイエル薬品株, バイオジェン・アイデック・ジャパン株, 中外製薬株, ノボ ノルディスクファーマ株)

野上恵嗣：臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バクスアルタ株, 中外製薬株),

研究費(受託研究, 共同研究, 寄附金等)(バクスアルタ株, バイオジェン・アイデック・ジャパン株, 中外製薬株, ノボ ノルディスクファーマ株)

藤井輝久：臨床研究(治験)(バクスアルタ株, 中外製薬株)

日笠 聡：臨床研究(治験)(CSL ベーリング株, バイエル薬品株, バクスアルタ株, ノボ ノルディスクファーマ株, 中外製薬株)

酒井道生：本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) エイズ予防情報ネット：公益財団法人エイズ予防財団 血液凝固異常症全国調査 平成 27 年度報告書。 http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h27_research/h27_research.pdf(2017.6.29)。
- 2) Bolton-Maggs PH, Pasi KJ: Haemophilias A and B. *Lancet* **361**: 1801–1809, 2003.
- 3) Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia: Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* **19**: e1–47, 2013.
- 4) Santagostino E, Mancuso ME: Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia*. **16** (suppl 1): 20–24, 2010.
- 5) Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A,

- Luk A, Pierce GF; B-LONG Investigators: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* **369**: 2313–2323, 2013.
- 6) Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, Aveson VG, Lencer WI, Blumberg RS: Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. *J Clin Immunol* **30**: 777–789, 2010.
 - 7) Andersen JT, Pehrson R, Tolmachev V, Daba MB, Abrahmsén L, Ekblad C: Extending half-life by indirect targeting of the neonatal Fc receptor (FcRn) using a minimal albumin binding domain. *J Biol Chem* **286**: 5234–5241, 2011.
 - 8) Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M: Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* **120**: 2405–2411, 2012.
 - 9) Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E: Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* **21**: 784–790, 2015.
 - 10) Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman MT, Voigt C, Blackman N, Jacobs I; PROLONG-9FP Investigators Study Group: Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* **127**: 1761–1769, 2016.
 - 11) PMDA: ノバクト[®]M 静注用 500 単位／ノバクト[®]M 静注用 1000 単位／ノバクト[®]M 静注用 2000 単位. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343429D7041_1_05/ (2017.6.29).
 - 12) PMDA: クリスマシン[®]M 静注用 400 単位／クリスマシン[®]M 静注用 1000 単位. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343429D6037_2_07/ (2017.6.29).
 - 13) PMDA: ベネフィクス[®] 静注用 500／ベネフィクス[®] 静注用 1000／ベネフィクス[®] 静注用 2000／*ベネフィクス[®] 静注用 3000. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343438D1026_2_06/ (2017.6.29).
 - 14) PMDA: リクスビス静注用 500／リクスビス静注用 1000／リクスビス静注用 2000／リクスビス静注用 3000. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343445D1026_1_03/ (2017.6.29).
 - 15) PMDA: オルプロリクス[®] 静注用 250／オルプロリクス[®] 静注用 500／オルプロリクス[®] 静注用 1000／オルプロリクス[®] 静注用 2000／オルプロリクス[®] 静注用 3000. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343441D1028_2_01/ (2017.6.29).
 - 16) PMDA: 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. http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343448D1020_1_02/ (2017.6.29).
 - 17) Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, Fischer K: Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* **17**: 849–853, 2011.

Sub analysis of Japanese patients with hemophilia B in rIX-FP clinical trial

Azusa NAGAO^{1,§}, Hideji HANABUSA^{1,§}, Katsuyuki FUKUTAKE², Kagehiro AMANO²,
Masashi TAKI³, Mitsuhiro KUWAHARA^{4*}, Yang JISIN⁴, Midori KOBAYASHI⁴,
Koji YAMAMOTO^{5,6}, Tadashi MATSUSHITA⁵, Midori SHIMA⁷, Keiji NOGAMI⁷,
Teruhisa FUJII⁸, Satoshi HIGASA⁹, and Michio SAKAI^{10,11}

¹Department of Hematology, Ogikubo Hospital

²Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

³Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

⁴CSL Behring K.K.

⁵Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

⁶Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center,
Saitama Medical University

⁷Department of Pediatrics, Nara Medical University

⁸Division of the Blood Transfusion, Hiroshima University Hospital

⁹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College

¹⁰Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health

¹¹Department of Pediatrics, Munakata Suikokai General Hospital

A recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP, CSL654) was developed with an improved PK profile to support a longer dosing interval for routine prophylaxis treatment. Japanese subjects have participated in a Study CSL654_3001, phase 3 open label, multinational, pivotal study of rIX-FP. Male hemophilia B patients with no inhibitor, 12–65 years of age, at least 150 exposure days with previous FIX products were eligible for enrollment. 10 of the 63 Study 3001 subjects were recruited in Japan. The mean $t_{1/2}$ of rIX-FP in Japanese and all subjects were 95 h and 102 h respectively. The mean annualized spontaneous bleeding rate in Japanese and all subjects were 12.8 and 14.6 respectively for on-demand treatment, 1.8 and 0.6 respectively for weekly prophylaxis regimen, 0.4 and 1.1 respectively for every 2 weeks prophylaxis regimen. No patient developed an inhibitor and no safety concerns were identified in Study 3001. The results of Japanese subjects were consistent with those observed for the global population. rIX-FP is safe and effective for preventing bleeding episodes at weekly and every 2 weeks dosing regimens in Japanese patients with hemophilia B.

Key words: hemophilia, extended half-life, albumin fusion, factor IX, Japanese

[§]Equal Contribution

*Corresponding author: Mitsuhiro.Kuwahara@csllbehring.com