

## 審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レフィキシア静注用500、同静注用1000、同静注用2000  
[一般名] ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）  
[申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 11 日

### [審議結果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 30	32	大出血	<u>重度</u> の出血

(下線部修正)

以上

## 審査報告書

平成 30 年 4 月 27 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] レフィキシア静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000  
[一 般 名] ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 11 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[本 質] ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体 (分子量: 約 98,000) であり、Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖 (合計の平均分子量: 約 42,000) がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。糖タンパク質部分は、415 個のアミノ酸からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。

Nonacog Beta Pegol is a recombinant human blood coagulation factor IX analogue (molecular weight: ca. 98,000) in which an average of one non-reducing end of a glycan at Asn157 or Asn167 is attached to neuraminic acid conjugated to two polyethylene glycol polymers (total average molecular weight of the polymers: ca. 42,000) via the amino group. The glycoprotein moiety containing 415 amino acid residues is produced in Chinese hamster ovary cells.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTE FWKQYVDGQ
CENPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAEAVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGCSI VNEKWIIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQQRNV
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL
KFGSGYVSGW GRVFKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSSGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRYVNWIKE KTKLT
    
```

N157, N167 : 糖鎖結合及び PEG 化部位

S53, S61, T159, T163, T169 : 糖鎖結合

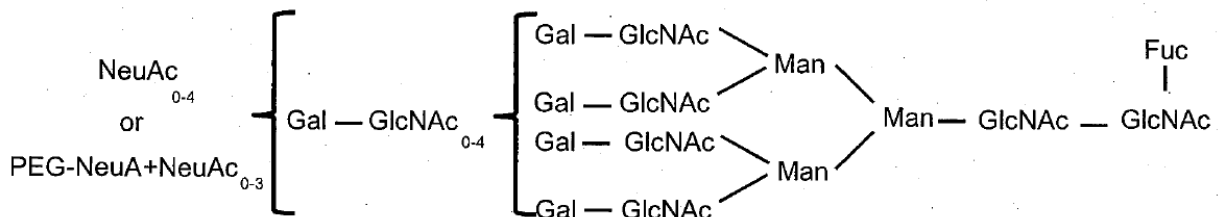
E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33\*, E36\*, E40\* :  $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸  
(\* : 部分的)

Y155 : 部分的硫酸化

D64 : 部分的ベータ-水酸化

主な糖鎖構造の推定構造：

N157, N167



S53

Xyl-Xyl-Glc

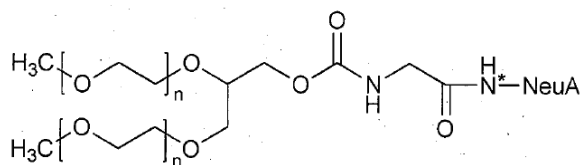
S61

NeuAc — Gal — GlcNAc — Fuc

T159, T163, T169 (一部糖化)

NeuAc<sub>0-2</sub> { Gal — GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式：



\*NeuAのアミノ基

分子式： $\text{C}_{2041}\text{H}_{3114}\text{N}_{558}\text{O}_{641}\text{S}_{25}$  (タンパク質部分)

分子量：約 98,000

[特記事項] なし

[担当審査部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における安全性及び有効性については、製造販売後臨床試験及び製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100% (1 IU/mL) に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50% (0.5 IU/mL) を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] レフィキシア静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
- [一 般 名] ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 7 月 11 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

## [申請時の用法・用量]

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、患者の状態に応じて 4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び小児に対して体重 1 kg 当たり 40 国際単位を週 1 回投与する。

出血時に投与する場合は、通常、1 回体重 1 kg 当たり 40 国際単位を投与する。

大手術においては、術前に体重 1 kg 当たり 80 国際単位を投与する。術後最初の 7 日間には必要に応じ、体重 1 kg 当たり 40 国際単位を 1～3 日間隔で 2 回まで追加投与し、その後止血・治癒するまで週 1 回追加投与する。

小手術 (抜歯を含む) における出血抑制には、術前に体重 1 kg 当たり 40 国際単位を投与し、必要に応じて追加投与を行う。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	7
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	32

[略語等一覧]

別記のとおり。







### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

特性解析結果等より、\*不純物1、\*不純物2、\*不純物3、\*不純物4、\*不純物5及び\*不純物6が目的物質由来不純物とされた。  
\*不純物1は重要中間体にて管理され、\*不純物2、\*不純物3、\*不純物4及び\*不純物6は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。また、\*不純物5は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。  
なお、目的物質関連物質に該当する物質はないとされている。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、\*不純物7、宿主細胞由来 DNA、\*不純物8(\*不純物8-1、\*不純物8-2、\*不純物8-3)、\*不純物9、\*不純物10、\*不純物11、\*不純物12、\*不純物13(\*不純物13-1及び\*不純物13-2)、\*不純物14(\*不純物14-1及び\*不純物14-2)、\*不純物15及び\*不純物16(\*不純物16-1、\*不純物16-2)が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、\*不純物7及び\*不純物10は重要中間体にて管理され、\*不純物11は原薬の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(ペプチドマップ、XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX、純度試験(XXXXXXXXXX／不純物の合計／\*不純物2-1／\*不純物3(XXXXXXXXXX))、\*不純物4(XXXXXXXXXX)、\*不純物2-2(XXXXXXXXXX)、\*不純物6(XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX(XXXXXXXXXX)、\*不純物11(XXXXXXXXXX)、エンドトキシン、微生物限度、定量法(タンパク質含量(XXXXXXXXXX))、比活性(XXXXXXXXXX))が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-80°C±10°C	24カ月(継続中)	■製容器
加速試験	3	-20°C±5°C	6カ月	
苛酷試験(光)	1	総照度: 120万lux・h以上 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	38時間	ポリプロピレン製容器
苛酷試験(温度)	1	37°C	2週間	

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。加速試験では、\*不純物3のわずかな増加が認められた。苛酷試験(温度)では、XXXXXXXXXXの低下、\*不純物2の増加、\*不純物3の増加及び\*不純物4の増加が認められた。苛酷試験(光)の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製容器を用いて-80°C±10°Cで保存するとき、24カ月とされた。



表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	500 IU : 3 ロット 2000 IU : 3 ロット	5±3°C	24 カ月 (継続中)	クロブチルゴム栓 及びガラスバイアル
加速試験	500 IU : 3 ロット 2000 IU : 3 ロット	40±2°C、 75±5% RH	6 カ月	
溶解後安定性試験	500 IU : 2 ロット 2000 IU : 2 ロット	5±3°C	5±3°Cで3~18 カ月保存後、 溶解して48 時間	
		30±2°C	5±3°Cで3~18 カ月保存後、 溶解して24 時間	
光安定性試験	500 IU : 1 ロット 2000 IU : 1 ロット	11.2~22.8°C	総照度 : 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー : 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	クロブチルゴム栓 及びガラスバイアル (紙箱有又は無)

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。加速試験では、力価の低下、■■■■の増加、\*不純物3 の増加及び不純物の増加が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。溶解後安定性試験は、添付溶解液で溶解後に実施され、5±3°Cで48時間、30±2°Cで24時間安定であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、凍結を避けて5±3°Cで保存するとき、24カ月とされた。また、溶解後5±3°Cで保存する場合は24時間、室温で保存する場合は4時間以内に使用することとされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 FXIa 及び TF/FVIIa 複合体による活性化 (CTD 4.2.1.1)

本薬又はベネフィクスに FXIa 又は TF/FVIIa 複合体を添加後、SDS-PAGE を行い、クマシーブルー染色で分析したところ、本薬に FXIa 又は TF/FVIIa 複合体のいずれを添加した場合も、ベネフィクスと同様、FIXa と考えられる分子サイズのバンドの出現が観察された。

##### 3.1.1.2 FXIa 及び TF/FVIIa 複合体による活性化と FIXa の機能 (CTD 4.2.1.1)

本薬、N9 (PEG 化前の本薬中間体) 又はベネフィクスに、FXIa 又は TF/FVIIa 複合体を反応させた際の FIXa 活性を測定し、ミカエリス・メンテン式に基づき反応速度に係るパラメータを算出した。触媒効率 ( $k_{cat}/K_m$ ) について、FIXa により活性化した場合、本薬、N9 及びベネフィクスで明確な差は観察されなかった。一方、TF/FVIIa 複合体により活性化した場合、N9 及びベネフィクスと比べた本薬の触媒効率は45~50%であった。申請者は当該結果について、後述の *in vivo* 試験の結果をふまえ、本薬の止血効果に影響するものではないと考察している。

また、活性化された本薬、N9 又はベネフィクスと FVIIIa の複合体 (テナーゼ (FIXa/FVIIIa) 複合体) を、FX に反応させた際の FIXa 活性を測定し、ミカエリス・メンテン式に基づき反応速度に係るパラメータを算出したところ、本薬、N9 及びベネフィクスで明確な差は観察されなかった。

### 3.1.1.3 TEG への影響 (CTD 4.2.1.1)

血友病 B 患者 (8 例) から採取した血液に本薬を添加し、TEG による評価を行った。その結果、添加量が多いほど、血液凝固能の活性化 (最初の凝固までの時間短縮、凝固形成最大速度の増大) が観察された。

### 3.1.1.4 トロンビン生成への影響 (CTD 4.2.1.1)

血友病 B 患者に由来する FIX 欠乏血漿に、本薬又は N9 を添加し、FXIa 若しくは TF による活性化を TGA により評価した。FXIa による活性化では、本薬及び N9 のいずれの場合も、添加量が多いほど、最大トロンビン生成量の増加と最大トロンビン生成時間の短縮が観察された。一方、TF による活性化では本薬及び N9 のいずれの場合も、添加量が多いほど、最大トロンビン生成量は増加したが、最大トロンビン生成時間の短縮は観察されなかった。また、最大トロンビン生成量については、本薬の方が N9 より低かった。申請者は当該結果について、本薬の活性化動態 (3.1.1.2 参照) と一致するものと考察している。

## 3.1.2 *in vivo* 試験

### 3.1.2.1 FIX-KO マウスの尾切断出血モデルにおける止血効果 (用量反応性) (CTD 4.2.1.1)

FIX-KO マウスに本薬又はベネフィクス (0.01、0.1、0.2、0.4 及び 0.75 mg/kg)、若しくは陰性対照として溶媒を投与した (雌雄計 6~14 匹/群)。投与 5 分後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った。その結果、本薬群とベネフィクス群ともに、投与量が多いほど、出血時間の短縮と出血量の低下が観察された (表 5)。申請者は当該結果から、本薬は止血効果における用量反応性にベネフィクスとの差異は認められないと考察している。

表 5 FIX-KO マウスにおける止血効果 (平均値±標準偏差)

	溶媒	本薬 (mg/kg)					ベネフィクス (mg/kg)				
		0.01	0.1	0.2	0.4	0.75	0.01	0.1	0.2	0.4	0.75
出血時間 (分)	27.7	26.5	17.4	16.4	5.3	3.2	26.6	15.5	13.7	6.0	9.3
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3.1	4.0	11.2	11.9	7.7	1.4	5.9	9.1	11.4	6.8	10.7
出血量 (nmol)	3374	2741	1406	2679	568.1	502.6	4613	2203	1327	698.1	933.9
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1145	1988	1517	2738	814.5	642.1	1933	2005	1076	408.7	1092

### 3.1.2.2 FIX-KO マウスの尾切断出血モデルにおける止血効果 (持続性) (CTD 4.2.1.1)

FIX-KO マウスに本薬又はベネフィクス (0.75 mg/kg) を投与し、投与 5 分後、並びに 1、2、3 及び 5 日後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った (雌雄計 8~16 匹/群)。また、陰性対照として、FIX-KO マウスに、溶媒を投与し、投与 5 分後に尾切断を行い、その後 30 分間の出血時間と出血量 (ヘモグロビン量) の測定を行った (雌雄計 14 匹)。当該結果 (表 6) から、申請者は本薬の止血効果はベネフィクスより長く持続すると考察している。

表 6 FIX-KO マウスにおける止血効果 (平均値±標準偏差)

投与から尾切断 までの時間	溶媒	本薬 (0.75 mg/kg)					ベネフィクス (0.75 mg/kg)				
	5分	5分	1日	2日	3日	5日	5分	1日	2日	3日	5日
出血時間 (分)	27.7 ± 3.1	6.2 ± 6.8	7.6 ± 9.7	6.4 ± 10.1	13.0 ± 11.5	23.7 ± 11.3	9.3 ± 10.7	14.0 ± 11.7	24.4 ± 5.6	24.8 ± 4.9	26.9 ± 3.8
出血量 (nmol)	3341 ± 1399	911.9 ± 919.3	885.0 ± 1146	461.5 ± 969.8	1501 ± 1610	2858 ± 1729	933.9 ± 1092	1318 ± 1662	2542 ± 1741	3219 ± 1326	3481 ± 1771

### 3.1.2.3 FIX-KO マウスの塩化鉄誘発損傷モデルにおける止血効果 (CTD 4.2.1.1)

FIX-KO マウスに本薬又はベネフィクス (0.75 mg/kg) を投与し、投与 5 分後、並びに 1、2、3、4 及び 5 日後に頸動脈に対し塩化鉄による血管損傷を惹起し (Microcirculation 2005; 12: 259-74)、その後、血管閉塞までの時間を測定した (測定時間は最大 25 分間) (雌雄計 6~11 匹/群)。また、陰性対照として、FIX-KO マウスに、溶媒を投与し、投与 5 分後に頸動脈に対し塩化鉄による血管損傷を惹起し、その後、血管閉塞までの時間を測定した (測定時間は最大 25 分間) (雌雄計 6 匹)。当該結果 (表 7) から、申請者は本薬の止血効果はベネフィクスより長く持続すると考察している。

表 7 FIX-KO マウス (塩化鉄誘発損傷モデル) における止血効果の持続

投与から血管損傷までの 時間	溶媒	本薬 (0.75 mg/kg)					ベネフィクス (0.75 mg/kg)						
	5分	5分	1日	2日	3日	4日	5日	5分	1日	2日	3日	4日	5日
血管閉塞時間 (分) (平均値±標準偏差)	25 ± 0	8.3 ± 5.1	8.0 ± 6.5	6.5 ± 2.5	6.4 ± 1.9	9.4 ± 5.7	14.7 ± 10.0	7.7 ± 2.1	12.7 ± 8.7	12.0 ± 7.6	14.6 ± 7.1	19.5 ± 6.8	23.0 ± 5.6
血管閉塞した動物の 割合 (%)	0	100	89	100	100	90	56	100	70	78	73	44	13

### 3.1.2.4 FIX-KO マウスの膝関節損傷モデルにおける止血効果 (CTD 4.2.1.1)

FIX-KO マウスに膝関節内出血を誘発させた。誘発後 0~7 日の間に本薬 250 IU/kg を 1 又は 2 回、誘発後 0~13 日の間にベネフィクス 250 IU/kg を 1、2、3 又は 8 回、静脈内投与した (雄 6~8 匹/群)。また、陰性対照として、FIX-KO マウスに、誘発当日、生理食塩液を投与した (雄 8 匹)。出血誘発後 14 日目の滑膜炎スコア (Haemophilia. 2006; 12: 654-62) を病理組織学的検査により評価したところ、本薬群において、ベネフィクス群に比べて低いスコアが観察された (表 8)。申請者は当該結果から、滑膜炎の進展抑制効果において、本薬の単回投与は、ベネフィクスの単回投与よりも優れており、ベネフィクスで同程度の効果を得るには、頻回の投与が必要になると考察している。

表 8 FIX-KO マウス膝関節損傷モデルにおける止血効果

投与回数	生理食塩液	本薬 (250 IU/kg/投与)		ベネフィクス (250 IU/kg/投与)			
	1	1	2	1	2	3	8
投与時期 (損傷誘発以降の日数)	0	0	0 及び 7	0	0 及び 7	0、1 及び 3	0、1、3、5、7、9、11 及び 13
匹数	8	7	7	6	7	8	8
滑膜炎スコア (平均値±標準誤差)	5.87±0.20	1.76±0.35	1.71±0.33	3.77±0.55	3.80±0.20	2.45±0.56	2.12±0.30

### 3.1.2.5 血友病 B イヌにおける薬力学的作用 (CTD 4.2.1.1)

ヒト FIX に対し免疫寛容化した血友病 B イヌ (Prog Mol Biol Transl Sci. 2012; 105: 151-209) (雌 1 匹) に、本薬 0.4 mg/kg を投与後、薬力学的作用 (WBCT、TEG) を経時的に評価した。また、本薬の影響が認められなくなった後に、ベネフィクス 0.4 mg/kg を投与し、同様に薬力学的作用を経時的に評価した。その結果、本薬を投与した場合には、ベネフィクスを投与した場合よりも、長期間の薬力学的作用が観察された。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 ヒト臍帯静脈内皮細胞への結合性試験 (CTD 4.2.1.2)

本薬について、FIX の特徴である血管内皮への特異的結合性を *in vitro* で評価する目的で、<sup>125</sup>I 標識したベネフィクスと未標識の本薬とをヒト臍帯静脈内皮細胞に添加し、放射線量を指標に評価したところ、本薬のヒト臍帯静脈内皮細胞に対するベネフィクスとの競合的結合性が認められた。この結果から、本薬の血管内皮への特異的結合性が確認された。

## 3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 9 のとおりであり、反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された。

表 9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	サル (雄 1 群 5 ~8 例)	神経学的観察	3750 IU/kg/週、4 回	静脈内	最大用量群で一過性の全身の震え (5.2 参照) が観察された 他は、本薬の投与に関連する中 枢神経系への影響なし。	4.2.3.2
心血管系		血圧、心電図			本薬の投与に関連する心血管 系への影響なし	
呼吸系		呼吸数			本薬の投与に関連する呼吸系 への影響なし	

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は FIX としての活性を有し、生体における止血効果が期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

血漿検体中の FIX 濃度は、凝固一段法又は ELISA により測定された。また、本薬のタンパク質部分を <sup>3</sup>H 標識したもの (<sup>3</sup>H 標識本薬)、本薬の PEG 部分を <sup>3</sup>H 標識したもの (<sup>3</sup>H 標識 PEG 本薬) 及び <sup>3</sup>H 標識 PEG を投与したときの組織中の放射能が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。<sup>3</sup>H 標識 PEG 本薬、本薬のリンカー部分を <sup>14</sup>C 標識したもの (<sup>14</sup>C 標識 linker 本薬) 及び <sup>3</sup>H 標識 PEG を投与したときの排泄物及び残屍中の放射能が液体シンチレーション計測法又は加速器質量分析法により測定された。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.1.1、CTD 4.2.2.2)

FIX-KO マウス (3 匹/群/測定時点) に本薬又はベネフィクスが 1.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与された。各被験薬の投与後 5 分から 168 時間の計 15 時点で血漿中の FIX 濃度が測定された。

血友病 B イヌ (雌 1 匹/群) に本薬又はベネフィクスが 0.4 mg/kg の用量で単回静脈内投与され、各被験薬の投与前及び投与後 5 分から 216 時間の計 18 時点で血漿中の FIX 濃度が測定された。

ミニブタ (雄 3 匹/群) には本薬又はベネフィクスが 0.2 mg/kg の用量で単回静脈内投与され、本薬投与群では投与前及び投与後 5 分から 28 日の計 20 時点で、ベネフィクス投与群では投与前及び投与後 5 分から 6 日の計 13 時点で、血漿中の FIX 濃度がそれぞれ測定された。

薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、いずれの動物種においても本薬の  $t_{1/2}$  はベネフィクスと比較して長かった。

表 10 FIX-KO マウス、血友病 B イヌ及びミニブタにおける薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

動物種 (測定方法)	被験薬	投与量 (mg/kg)	動物数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	CL (mL/h/kg)	AUC (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
FIX-KO マウス (ELISA)	本薬	1.5	3	15500	3.6	412465	41
	ベネフィクス	1.5	3	8777	36	41624	17
血友病 B イヌ (凝固一段法)	本薬	0.4	1	6321	0.62	646594	113
	ベネフィクス	0.4	1	3434	13	31170	18
ミニブタ (ELISA)	本薬	0.2	3	1993±220	1.7±0.2	117178±16686	76±3
	ベネフィクス	0.2	3	1850±165	12±1	16991±1328	16±5

a) FIX-KO マウスは各測定時点 3 匹の血漿中濃度の平均値に基づき算出したパラメータ、イヌは 1 匹のデータ、ミニブタは 3 匹の平均値±標準偏差を示す。

## 4.2 分布 (CTD 4.2.2.3)

<sup>3</sup>H 標識本薬を用いた試験では、FIX-KO マウス (雄 1 匹/測定時点) に 2.2 mg/kg が単回静脈内投与され、投与後 1 から 336 時間の計 7 時点で放射能が測定された。多くの組織では投与後 1 時間において最も高い放射能が検出され、血液、血漿、肝臓、腎臓、副腎及び脾臓で高い放射能の分布が認められた。

<sup>3</sup>H 標識 PEG 本薬を用いた試験では、FIX-KO マウス (雄 1 匹/測定時点) に 2.8 mg/kg が、ラット (雄 1 匹/測定時点) に 1.5 mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与され、投与後 1 時間から 12 週の計 9 時点で放射能が測定された。マウスでは、検討した全ての組織において投与後 24 時間までに最も高い放射能が検出され、血漿のほか、膀胱、血液、肝臓、副腎、腎臓及び脾臓で高い放射能の分布が認められた。ラットでは、投与後 24 時間までに、血漿のほか、膀胱、血液、胆管、肝臓、尿道球腺、副腎及び肺で高い放射能の分布が認められた。

<sup>3</sup>H 標識 PEG を用いた試験では、ラット (雄 1 匹/測定時点) に 0.6 mg/kg が単回静脈内投与され、投与後 1 時間から 12 週の計 9 時点で放射能が測定された。多くの組織では投与後 1 又は 12 時間において最も高い放射能が検出され、血漿のほか、膀胱、血液、リンパ、肺、胆管、副腎及び腎臓で高い放射能の分布が認められた。

申請者は、これらの結果について以下のように考察している。

放射能の分布に関する検討の結果から、本薬は主に血流量の多い組織・臓器に分布すると考えられた。なお、反復投与毒性試験 (5.2 参照) で PEG が検出された脳及び脈絡叢において、低濃度の放射能の分布が認められたが、他の PEG 化製剤で報告されている知見 (Drug Metab Dispos. 2013; 41: 774-84、OMONTYS (peginesatide) PHARMACOLOGY REVIEW(S)

([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202799Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202799Orig1s000PharmR.pdf) (最終確認日: 2018



年3月12日))等)と矛盾するものではなかった。

#### 4.3 代謝 (CTD 4.2.2.4)

申請者は、本薬のタンパク質部分は、他のタンパク質製剤と同様に、タンパク質分解によりアミノ酸に分解されると考えられると説明している。

本薬のPEG部分の代謝については、FIX-KOマウスに<sup>3</sup>H標識PEG本薬2.8 mg/kg(血漿:雄2匹/測定時点、尿及び糞:雄3~4匹/測定時点)、ラット(血漿:雄6匹/測定時点、尿及び糞:雄3匹/測定時点)に<sup>3</sup>H標識PEG本薬1.5 mg/kg又は<sup>3</sup>H標識PEG1 mg/kgが単回静脈内投与され、血漿、尿及び糞における代謝物がHPLCにより検討された。その結果、<sup>3</sup>H標識PEG本薬を投与したマウス及びラットの血漿中には本薬及び40 kDaのPEGに相当するピークが検出され、本薬に相当するピークは経時的に減少した。<sup>3</sup>H標識PEGを投与したラットの血漿中には40 kDaのPEGに相当するピークが検出された。また、いずれの被験薬を投与したマウス及びラットにおいても尿糞中には40 kDaのPEGに加え、より小さい分子量のPEGも検出された。

以上の結果から、申請者は、本薬は血漿中でPEGとタンパク質部分に分解され、その後PEGは肝臓、腎臓又は尿糞中でより小さなPEGに分解されると考察している。

#### 4.4 排泄 (CTD 4.2.2.5)

FIX-KOマウス又はラットに放射能標識した本薬(<sup>3</sup>H標識PEG本薬、<sup>14</sup>C標識linker本薬)及び<sup>3</sup>H標識PEGが単回静脈内投与され、排泄物及び残屍中の放射能が投与後12週まで測定された。結果は表11のとおりであり、投与後12週までに大部分が尿又は糞中に排泄された。

表11 投与後12週までの放射能の推定排泄回収率(平均値±標準偏差)

動物種	被験薬	投与量 (mg/kg)	動物数	放射能の推定排泄回収率(%)				
				尿	糞	ケージ 洗浄液 <sup>a)</sup>	残屍	総量
FIX-KOマウス	<sup>3</sup> H標識PEG本薬	2.8	4	21±7	50±6	19±5	11±2	103±13
		1.5	3	36±3	28±4	8±1	5±2	77±4
ラット	<sup>14</sup> C標識linker本薬	0.30	3	49±10	49±4	7±1	7±4	112±12
	<sup>3</sup> H標識PEG	1	3	69±3	13±1	6±3	5±3	93±2
		12	3	68±1	13±2	5±1	6±4	93±3
		100	3	52±4	12±4	3±2	20±1	88±3
		200	3	58±6	12±2	4±1	18±4	93±4

a) ケージ洗浄液中の放射能は尿に由来すると推定される。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の薬物動態評価について、特段の問題点はないものと判断した。また、提出された薬物動態試験成績から、本薬はベネフィクスと比べて $t_{1/2}$ が長い傾向が示されていると考える。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の安全性評価にあたって、単回及び反復投与毒性試験、局所刺激性試験、免疫原性試験に加え、PEGの毒性に関する検討が実施された。

## 5.1 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	0 <sup>a)</sup> 、200、1000、2000	毒性学的変化なし	>2000	4.2.3.1

a) 溶媒

## 5.2 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	無毒性量 (IU/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Rowett スード)	静脈内	26 週間 (1 回/5 日) + 休薬 26 週	0 <sup>a)</sup> 、40、150、600、1200	毒性学的変化なし (脈絡叢上皮細胞等で PEG の存在が確認されているが、毒性学的変化は認められていない)	1200	4.2.3.2
雄カニクイザル	静脈内	4 週間 (1 回/週) + 休薬 5 週	0 <sup>a)</sup> 、350、1300、3750	3750：一過性の全身の震え (その他に、rFIX 分子に対する異種免疫反応に起因する所見 (≥1300) や脈絡叢上皮細胞等で PEG の存在が確認 (≥350) されているが、これらは毒性とは判断されていない)	1300	4.2.3.2

a) 溶媒

## 5.3 遺伝毒性試験

本薬の成分について遺伝毒性学的懸念はないと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

## 5.4 がん原性試験

本薬の成分についてはがん原性を示唆する知見はなく、本薬を用いたヌードラットにおける 26 週間反復投与毒性試験においてもがん原性を示唆する所見は認められなかったことから、がん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

血栓形成は胎児の不育症等のリスク要因の一つとなることが知られていること (Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 330-9、Obstet Gynecol. 2007; 109: 1146-55)、正常動物を用いた生殖発生毒性試験では本薬の長期曝露により抗体が産生され毒性評価困難となる可能性があることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、既存の rFIX 製剤において、生殖発生に対する有害事象を示唆する報告はなく、本薬のラット毒性試験において、雌雄生殖器への影響を示唆する所見は認められていない。

## 5.6 局所刺激性試験<sup>a)</sup>

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
静脈周囲、静脈内及び動脈内投与局所刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	本薬 0.23 mL (500 IU/mL) を静脈周囲、静脈内又は動脈内に投与。本薬の投与は右耳に行い、左耳には溶媒を投与。	静脈周囲及び静脈内投与群で軽度な局所傷害性、動脈内投与群でより強い局所障害性。回復性あり	4.2.3.6

a) ラットおよびサルを用いた反復投与毒性試験において局所刺激性評価が実施されており、本薬投与に関連した変化は認められていない。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 ラットにおける免疫原性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg/回)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	14 日間 (本薬：1 回/週、ベネフィクス：連日) + 休薬 (本薬：13 日、ベネフィクス：7 日) を 4 サイクル	25、200、ベネフィクス (比較対照) 25、200	本薬とベネフィクスの抗薬物抗体の形成には明らかな差異は認められなかった	4.2.3.7.1

## 5.7.2 40kDa PEG の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	2又は6週間 (1回/2日)	0(2週及び6週)、45 <sup>a)</sup> (2週)、45 <sup>a)</sup> (6週)、117(6週)	摂餌量及び体重の低値(雄) 脈絡叢、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節の空胞形成	参考 4.2.3.7.7
雄カニクイザル	静脈内	2、6又は13週間 (1回/2日)	45 <sup>a)</sup> (2週)、45 <sup>a)</sup> (6週)、7(13週)	45mg/kg/週、6週投与：脈絡叢上皮細胞の空胞形成	参考 4.2.3.7.7

a) 本薬の臨床用量 (40 IU/kg/週) における PEG 投与量の約 196 倍に相当する。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の毒性学的評価において、特段の問題点はないものと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 血漿中 FIX 活性の測定方法

血漿中の FIX 活性は、凝固一段法により測定された。

本薬の臨床薬理試験では、凝固一段法により本薬投与後の血漿中 FIX 活性が適切に測定できることが確認されているが、市販されている測定試薬 (aPTT 試薬) について検討を行った結果、aPTT 試薬の種類によっては、測定値が見かけ上低値又は高値を示すことが明らかとなった。一部の aPTT 試薬を用いた場合、血漿中 FIX 活性が過小又は過大評価される可能性があるため、申請者は、本薬投与後に血漿中 FIX 活性を測定する場合には、適切な試薬を選択する必要がある旨を添付文書等で情報提供すると説明している。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 3639 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 3747 試験及び CTD 5.3.5.2.4 : 3774 試験) の結果が提出された。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 3639 試験、実施期間 2009 年 8 月～2010 年 7 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2% 以下) 15 例 (日本人被験者 3 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。被験者が本試験参加前に使用していた既存の FIX 製剤 25、50 又は 100 IU/kg (各用量 5 例) が単回静脈内投与された後、7 日間以上の休薬期間において同一用量の本薬が単回静脈内投与された。既存の FIX 製剤では投与前及び投与後 30 分から 48 時間までの計 9 時点で、本薬では投与前及び投与後 30 分から 168 時間までの計 13 時点で、それぞれ血漿中の FIX 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。申請者は、本薬の  $t_{1/2}$  は既存の FIX 製剤と比較して長く、本薬の AUC 及び  $C_{30min}$  は検討した用量範囲において線形性が示唆されたと説明している。

表 12 本薬及び既存の FIX 製剤の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	本薬			既存の FIX 製剤		
	25 IU/kg (5 例)	50 IU/kg (5 例)	100 IU/kg (5 例)	25 IU/kg (5 例)	50 IU/kg (5 例)	100 IU/kg (5 例)
$t_{1/2}$ (h)	82.9±18.2	96.3±41.9	110.5±17.5	20.5±6.1	21.2±5.5	15.7±2.5
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.0140±0.0004	0.0139±0.0044	0.0128±0.0023	0.0075±0.0025	0.0128±0.0043 <sup>a)</sup>	0.0093±0.0025
AUC (IU·h/mL)	33.0±3.6	73.3±23.1	158.8±37.9	3.5±0.6	9.6±2.9	16.9±2.1
CL (mL/h/kg)	0.8±0.1	0.7±0.2	0.7±0.1	7.3±1.2	5.6±1.6	6.0±0.7
MRT (h)	105.9±16.8	132.7±48.3	151.2±17.7	26.3±7.4	22.8±3.6	20.9±2.0
$V_{ss}$ (mL/kg)	80.2±9.0	94.9±35.6	97.3±11.9	193.1±65.3	129.9±51.0	125.5±24.9
$C_{30min}$ (IU/mL)	0.35±0.01	0.70±0.22	1.28±0.23	0.19±0.06	0.64±0.22 <sup>a)</sup>	0.93±0.25

a) 投与後 30 分の血漿中 FIX 活性データが得られなかった 1 例を除く。

また、日本人被験者 3 例 (50 IU/kg : 2 例、100 IU/kg : 1 例) について、各被験者の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。申請者は、日本人被験者の薬物動態パラメータについて、全体集団と異なる傾向は認められなかったと説明している。

表 13 日本人被験者における薬物動態パラメータ

	本薬			既存の FIX 製剤		
	被験者 1 (50 IU/kg)	被験者 2 (50 IU/kg)	被験者 3 (100 IU/kg)	被験者 1 (50 IU/kg)	被験者 2 (50 IU/kg)	被験者 3 (100 IU/kg)
$t_{1/2}$ (h)	73.7	154.1	83.4	19.5	17.0	15.5
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.0158	0.0181	0.0114	0.0169	0.0162	0.0080
AUC (IU·h/mL)	75.6	111.0	126.8	12.2	13.1	16.4
CL (mL/h/kg)	0.7	0.5	0.8	4.1	3.8	6.1
MRT (h)	106.9	206.0	123.7	19.7	19.3	19.8
$V_{ss}$ (mL/kg)	70.7	92.8	97.6	80.8	73.7	120.6
$C_{30min}$ (IU/mL)	0.8	0.9	1.1	0.8	0.8	0.8

### 6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 3747 試験、実施期間 2011 年 4 月～2013 年 4 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 13 歳以上 70 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2% 以下) 16 例 (日本人被験者 1 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。本薬 10 IU/kg (7 例) 又は 40 IU/kg (9 例) が週 1 回反復静脈内投与され、初回投与時及び定常状態 (投与開始後 12 週以降) において、投与前及び投与後 30 分間から 168 時間までの計 7 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。申請者は、初回投与時及び定常状態のいずれにおいても AUC 及び  $C_{168h}$  (週 1 回投与する場合のトラフ値に相当) は、10 IU/kg 投与時と比較して 40 IU/kg 投与時で高かったと説明している。また、定常状態における日本人被験者の薬物動態パラメータについて、全体集団と異なる傾向は認められなかったと説明している。

表 14 初回投与時及び定常状態における本薬の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	全体集団				日本人被験者 定常状態 10 IU/kg (1 例)
	初回投与時		定常状態		
	10 IU/kg (4 例 <sup>a)</sup> )	40 IU/kg (9 例)	10 IU/kg (7 例)	40 IU/kg (9 例)	
$t_{1/2}$ (h)	93.9±17.3 <sup>b)</sup>	86.8±17.4	109.1±23.4 <sup>c)</sup>	111.5±13.0	101.4
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.0252±0.0052	0.0223±0.0032	0.0258±0.0027	0.0192±0.0039	0.0238
AUC (IU·h/mL)	24.1±6.2 <sup>b)</sup>	88.7±18.0	44.5±25.7 <sup>c)</sup>	143.3±27.0	32.0
CL (mL/h/kg)	0.4±0.1 <sup>b)</sup>	0.4±0.1	0.3±0.1 <sup>c)</sup>	0.4±0.1	0.4
MRT (h)	127.1±26.1 <sup>b)</sup>	120.6±24.1	147.6±32.3 <sup>c)</sup>	154.3±17.6	140.7
$V_{ss}$ (mL/kg)	49.5±13.9 <sup>b)</sup>	51.2±8.2	48.1±13.7 <sup>c)</sup>	64.9±11.7	57.9
$C_{168h}$ (IU/mL)	0.047±0.014 <sup>b)</sup>	0.170±0.054 <sup>d)</sup>	0.092±0.055 <sup>c)</sup>	0.315±0.058 <sup>d)</sup>	0.067

a) 3639 試験に参加した 3 例は初回投与時の薬物動態評価を行わなかった。

b) 投与後 8 時間の採血の後、治験を中止した 1 例を除く。

c) 投与後 24 時間の採血の後に出血の治療を行ったため、以降の薬物動態評価を行わなかった 1 例を除く。

d) 投与後 168 時間の血漿中 FIX 活性データが得られなかった 1 例を除く。

### 6.2.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : 3774 試験、実施期間 2012 年 5 月～2014 年 4 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 50 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) 25 例 (日本人被験者 3 例を含む) で薬物動態の検討が行われた。本薬 40 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 30 分から 168 時間までの計 6 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。申請者は、6 歳以下の被験者と 7 歳以上 12 歳以下の被験者とで、薬物動態パラメータは概ね同程度であり、3747 試験における 13 歳以上 70 歳以下の被験者と比較すると、既存の FIX 製剤で得られている知見と同様に (Haemophilia 2013; 19: 882-6、Haemophilia 2006; 12: 61-9 等)、IR は低く、CL は高い傾向が認められたと説明している。また、日本人被験者の薬物動態パラメータについては、全体集団と異なる傾向は認められなかったと説明している。

表 15 小児における本薬の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	全体集団		日本人被験者		
	0 歳以上 6 歳以下 (12 例)	7 歳以上 12 歳以下 (13 例)	被験者 1 (5 歳)	被験者 2 (7 歳)	被験者 3 (9 歳)
$t_{1/2}$ (h)	70.3±9.7	78.8±23.6	72.6	81.1	64.2
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.0152±0.0011 <sup>a)</sup>	0.0161±0.0027	0.0141	0.0150	0.0186
AUC (IU·h/mL)	46.6±6.6	57.1±10.4	47.1	51.1	65.1
CL (mL/h/kg)	0.8±0.1	0.7±0.1	0.7	0.7	0.6
MRT (h)	96.3±13.0	108.2±29.9	101.1	113.0	87.9
$V_{ss}$ (mL/kg)	73.0±10.8	69.8±15.3	74.1	76.0	52.3
$C_{168h}$ (IU/mL)	0.085±0.013 <sup>b)</sup>	0.110±0.020 <sup>b)</sup>	0.092	0.106	0.104

a) 投与前及び投与後 30 分の血漿中 FIX 活性データが得られなかった 1 例を除く。

b) 投与後 168 時間の血漿中 FIX 活性データが得られなかった 1 例を除く。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の臨床薬理評価について、特段の問題点はないものと判断した。また、本薬は既存の FIX 製剤と比べて  $t_{1/2}$  が長いことが示されていると考える。なお、定期的な投与の用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や有効性の結果も含めて議論が必要であるため、7.R.2 で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 3639 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 3747 試験、CTD 5.3.5.2.3 : 3773 試験、CTD 5.3.5.2.7 : 3775 試験)、並びに国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : 3774 試験) の中間解析結果が提出された。主な臨床試験の一覧を表 16 に示す。

表 16 臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数 (日本人例数)	用法・用量の概略	主な 評価項目
国際 共同	3639 試験	I	重症血友病 B 患者 (18~65 歳)	18 例 (3 例)	前治療薬 (pdFIX 製剤又は rFIX 製剤) 及び本薬を 25、50 又は 100 IU/kg 単回投与。	安全性 薬物動態
国際 共同	3747 試験	III	重症血友病 B 患者 (13~70 歳)	74 例 ①30 例 (4 例) ②29 例 (2 例) ③15 例 (2 例)	①定期的投与群 (低用量群) : 本薬 10 IU/kg を週 1 回投与。 ②定期的投与群 (高用量群) : 本薬 40 IU/kg を週 1 回投与。 ③出血時投与群 : 本薬の定期的な投与は行わない。  定期的投与群及び出血時投与群ともに、 ・出血時には、本薬 40 IU/kg (軽度又は中等度の出血) 又は 80 IU/kg (重度の出血) を投与。 ・小手術時には、本薬 40 IU/kg を手術前に投与。	安全性 有効性 薬物動態
国際 共同	3773 試験	III	重症血友病 B 患者 (13~70 歳) で大手術を予定している患者	13 例 (0 例)	手術前投与 : 手術前に本薬 80 IU/kg 投与。 手術後投与 (手術後 1~6 日) : 本薬 40 IU/kg の 2 回投与。 なお、手術前/手術後投与ともに、血中 FIX 活性に応じて用法・用量を調整する。	有効性 安全性
国際 共同	3774 試験 (主要期間)	III	重症血友病 B 患者 (0~12 歳)	25 例 (3 例)	本薬 40 IU/kg を週 1 回投与。出血時及び小手術時の用法・用量は 3747 試験と同じ。	安全性 有効性 薬物動態

主な臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 3639 試験、実施期間 2009 年 8 月~2010 年 7 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) (目標被験者数 : 20 例 (各用量 5 例)) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした用量漸増試験が日本を含む 8 カ国 17 施設で実施された。

用法・用量は、被験者が本試験参加前に使用していた既存の FIX 製剤を、25、50 又は 100 IU/kg の用量で単回投与後、7 日間以上の休薬期間において、同一用量の本薬を単回投与することとされた。

本試験に組み入れられた 18 例のうち、16 例に本薬が投与され (25 IU/kg : 6 例 (うち日本人被験者 0 例)、50 IU/kg : 5 例 (うち日本人被験者 2 例)、100 IU/kg : 5 例 (うち日本人被験者 1 例))、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与から投与 4~5 週後までの間に、37.5% (6/16 例) に 11 件 (25 IU/kg : 疲労 2 件、歯感染、過敏症、鼻咽頭炎、鼻炎、筋肉痛各 1 件、50 IU/kg : 過量投与、関節硬直、鼻出血各 1 件、100 IU/kg : 接触性皮膚炎 1 件) の有害事象が認められた。

副作用は、2 例に 4 件 (25 IU/kg : 疲労 2 件、過敏症、筋肉痛各 1 件) 認められた。転帰はいずれも回復とされた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例に 1 件 (25 IU/kg : 過敏症) 認められ、本薬との因果関係ありとされた。転帰は回復とされたが、当該被験者は試験を中止した。

日本人被験者の安全性について、2 例に 2 件の有害事象 (50 IU/kg : 鼻出血、100 IU/kg : 接触性皮膚炎)

が認められた。副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 3747 試験、実施期間 2011 年 4 月～2013 年 4 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 13 歳以上 70 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) (目標被験者数: 68 例 (定期的投与群: 50 例以上、出血時投与群: 10 例以上)) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした単盲検並行群間試験が日本を含む 15 カ国 54 施設で実施された。本試験は、2 つの定期的投与群 (低用量群、高用量群) 及び出血時投与群から構成され、被験者は定期的投与又は出血時投与のいずれかを選択することができ、定期的投与を選択した被験者は低用量群または高用量群に、無作為に割り付けられた。

用法・用量は、定期的投与群は 52 週間、出血時投与群は 28 週間、表 17 のとおり投与することとされた。いずれの投与群においても、軽度又は中等度の出血に対しては、本薬 40 IU/kg を投与し、効果が認められない場合は、治験責任医師に連絡の上、さらに本薬 40 IU/kg を投与することとされた。重度の出血に対しては本薬 80 IU/kg を投与し、その後は医師の判断で治療することとされた。試験期間中に小手術を行う場合には、手術前に本薬 40 IU/kg の単回投与が推奨された。なお、24 時間の最大投与量は 200 IU/kg、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与することとされた。

表 17 用法・用量

投与群		用法・用量
定期的投与群	低用量群	本薬 10 IU/kg を週 1 回投与。
	高用量群	本薬 40 IU/kg を週 1 回投与。
出血時投与群		本薬の定期的な投与は行わない。

本試験に組み入れられた 74 例 (定期的投与 (低用量) 群: 30 例 (うち日本人被験者 4 例)、定期的投与 (高用量) 群: 29 例 (うち日本人被験者 2 例)、出血時投与群: 15 例 (うち日本人被験者 2 例)) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、出血時投与群で 13.6±8.7 [2, 31] 日、定期的投与 (低用量) 群で 55.8±10.6 [22, 75] 日、定期的投与 (高用量) 群で 52.6±11.9 [7, 72] 日であった。

本試験の主要評価項目は、①FIX に対するインヒビターの発生割合、副次評価項目は、②出血時の投与における止血効果、③定期的な投与における ABR とされた。なお、評価は①、②、③の順で行うこととし、事前に設定した基準を達成した場合のみ、その次の評価を行うこととされた。

本試験の主要評価項目とされた FIX に対するインヒビター (0.6 BU 以上) の発生割合 (インヒビターを発生した被験者数/本薬の曝露日数が 10 日以上 of 被験者数と本薬の曝露日数が 10 日未満であるもののインヒビターを発生した被験者数の合計) について、試験期間中にインヒビターが発生した被験者は認められず (0/67 例)、発生割合の片側 97.5%CI の上限は 6.0%であり、事前に設定された基準 (発生割合が 2%以下で、かつ、片側 97.5%CI の上限が 10.7%以下) を満たした。

出血時投与の有効性について、計 341 回の出血に対する本薬の止血効果が、被験者又はその親 (保護者) と治験責任医師により、表 18 に基づき評価された。

表 18 出血に対する本薬の止血効果の評価基準

著効	1回の投与後8時間以内の急速な疼痛の緩和、及び／又は客観的な出血徴候の明確な改善。
有効	1回の投与後8時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び／又は出血徴候の改善。
やや有効	初回投与後8時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる。しかし、8時間以内に複数回の投与が必要。
効果不十分	2回の投与後8時間以内に改善が認められない、又は症状の悪化。

止血が成功（「著効」又は「有効」）と評価された出血の割合は、92.4 [両側 95%CI : 87.0, 95.6] %であり、事前に設定された基準（両側 95%CI の下限が 65%を超える）を満たした（独立作業相関行列を仮定したロジスティック回帰分析）。

定期的な投与の有効性について、定期的投与（高用量）群及び定期的投与（低用量）群の ABR が評価された。各投与群の結果は表 19 のとおりであり、定期的投与（高用量）群のみが、事前に設定された基準（ABR の両側 95%CI の上限が 4.8 を下回る）を満たした。

表 19 ABR (FAS)

		定期的投与（低用量）群 (30 例)	定期的投与（高用量）群 (29 例)
治療を要する出血が生じた被験者数（例）		25	16
治療を要する出血回数（回）		132	70
ABR（回／人・年）	平均値±標準偏差	4.81±5.41	3.53±7.41
	中央値 [範囲]	2.93 [0.00, 18.13]	1.04 [0.00, 37.78]
	推定値 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	4.56 [3.01, 6.90]	2.51 [1.42, 4.43]

a) 投与群を因子とし、投与期間をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

安全性について、本薬投与開始から最終投与 4 週間まで（本試験から他試験に移行した場合は、本試験終了時まで）の間に、81.1% (60/74 例) に 215 件の有害事象が認められた。いずれかの群において 10% 以上に発現した有害事象を表 20 に示す。

表 20 いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	定期的投与（低用量）群 (30 例)		定期的投与（高用量）群 (29 例)		出血時投与群 (15 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
鼻咽頭炎	7 (23.3)	9	3 (10.3)	4	0 (0.0)	0
インフルエンザ	4 (13.3)	4	3 (10.3)	5	1 (6.7)	1
上気道感染	3 (10.0)	4	3 (10.3)	4	2 (13.3)	2
転倒	1 (3.3)	1	3 (10.3)	4	0 (0.0)	0
四肢痛	1 (3.3)	1	3 (10.3)	3	1 (6.7)	1
頸部痛	0 (0.0)	0	3 (10.3)	3	0 (0.0)	0
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0	3 (10.3)	3	1 (6.7)	1
疲労	3 (10.0)	3	2 (6.9)	2	1 (6.7)	1
C-反応性蛋白増加	4 (13.3)	4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
頭痛	2 (6.7)	2	3 (10.3)	7	2 (13.3)	3

副作用は、12 例に 19 件（定期的投与（低用量）群：疲労 2 件、誤用量投与、偶発的過量投与、頭痛、白血球数増加、喉頭痛、ほてり各 1 件、定期的投与（高用量）群：過量投与 2 件、誤用量投与、頭痛、疲労、動悸、耳そう痒症、四肢痛各 1 件、出血時投与群：発達性会話障害 2 件、悪心 1 件）認められた。転帰は、疲労（定期的投与（低用量）群）と四肢痛（定期的投与（高用量）群）各 1 件の未回復以外は回復とされた。

死亡及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例に 4 件（定期的投与（低用量）群：後腹膜血腫、定期的投与（高用量）群：股関節部骨折、皮膚潰瘍、腹痛）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は、皮膚潰瘍の未回復（本試験終了後に回復）以外



はいずれも回復とされた。

試験期間中、8例に15件の小手術（歯科治療等）が行われた。手術開始から終了までの間に、有害事象が2例に2件（食道静脈瘤、歯肉潰瘍）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

日本人被験者の安全性について、87.5%（7/8例）に21件の有害事象が認められた。副作用は、2例に2件（定期的投与（低用量）群：疲労、定期的投与（高用量）群：動悸）が認められ、疲労の転帰は未回復、動悸の転帰は回復とされた。重篤な有害事象は認められなかった。

## 7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3: 3773 試験、実施期間 2012 年 6 月～2013 年 12 月）

FIX 製剤による治療歴のある（FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 13 歳以上 70 歳以下の重症血友病 B 患者（FIX 活性値が 2%以下）で、大手術を予定している患者（3747 試験及び 3775 試験から移行する患者を含む）（目標被験者数：12 例）を対象に、本薬の手術時投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が日本を含む 17 カ国 40 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。なお、24 時間の最大投与量は 200 IU/kg、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与することとされた。

### 手術前投与：

手術開始 15 分～4 時間前に本薬 80 IU/kg を単回ボラス投与する。なお、本薬の投与量は、WFH の推奨に従い、手術中、FIX 活性が約 100%に維持されるよう、必要に応じて調整する。

### 手術後投与：

FIX 活性の目標値に応じて、手術前投与の 24～48 時間後に本薬 40 IU/kg を投与し、その後は、WFH の推奨に従い、FIX 活性が約 0.5 IU/mL となるように本薬を投与することが推奨された。

本試験に組み入れられた 13 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、日本人は本試験に組み入れられなかった。

本試験の主要評価項目は、手術中の止血効果とされ、手術当日に、外科医、麻酔専門医及び治験責任医師により表 21 に基づき評価された。

表 21 手術中の止血効果の評価基準

著効	同様の処置で期待される止血効果を上回る。
有効	同様の処置での止血効果と同程度の効果がある。
やや有効	同様の処置での止血効果として最適ではないが、用法・用量を変更しなくても止血効果が維持される。
効果不十分	十分な用量の投与にもかかわらず、止血効果が不十分で出血が認められた。用法・用量の変更が必要である。

FAS について、外科手術 13 件（膝関節形成 5 件、智歯抜歯 2 件、疣贅切除、骨折内固定、足関節形成、抜歯、股関節形成、腱手術各 1 件）が行われ、手術中の止血効果が成功（「著効」又は「有効」）と評価された手術の割合は 100%（13/13 件）であった。

安全性について、本薬投与開始から最終投与 4 週間まで（本試験から他試験に移行した場合は、本試験終了時まで）の間に、9 例に 17 件（心窩部不快感、悪心、口腔粘膜紅斑、嘔吐、顔面浮腫、発熱、擦過傷、転倒、筋骨格不快感、四肢痛、出血、高血圧、貧血、結膜出血、血清フェリチン増加、2 型糖尿病、そう痒症）の有害事象が認められた。

副作用は、2 例に 2 件（血清フェリチン増加、そう痒症）認められ、血清フェリチン増加の転帰は未回復、そう痒症の転帰は回復とされた。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.4: 3774 試験 (主要期間)、実施期間 2012 年 5 月～2014 年 4 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 50 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) を対象 (目標被験者数: 24 例 (6 歳以下: 10 例以上、7～12 歳: 10 例以上)) に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非対照試験が日本を含む 8 カ国 29 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 40 IU/kg を週 1 回投与することとされた。出血時及び小手術時の用法・用量は、3747 試験と同一とされた。本試験は、52 週間以上の主要期間と任意の延長期間から構成されたが、主要期間完了時点のカットオフ日 (2014 年 4 月 7 日) とし評価を行った。

本試験に組み入れられた 25 例 (0～6 歳: 12 例 (うち日本人 1 例)、7～12 歳: 13 例 (うち日本人 2 例)) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、63.5±15.4 [10, 83] 日であった。

本試験の主要評価項目とされた FIX に対するインヒビター (0.6 BU 以上) の発生割合 (インヒビターを発生した被験者数/本薬の曝露日数が 10 日以上の被験者数と本薬の曝露日数が 10 日未満であるもののインヒビターを発生した被験者数の合計) について、試験期間中にインヒビターが発生した被験者は認められず (0/25 例)、事前に設定された基準 (発生割合が 5%以下) を満たした。

また、出血時投与及び定期的な投与の有効性が副次的に評価された。

出血時投与の有効性について、計 42 回の出血に対する本薬の止血効果が、被験者又はその親 (保護者) と治験責任医師により、表 18 に基づき評価された。止血効果が成功 (「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は、92.9% (39/42 回) であった。

定期的な投与の有効性について、表 22 のとおり ABR が評価された。

表 22 ABR (FAS)

治療を要する出血が生じた被験者数 (例)		15
治療を要する出血回数 (回)		42
ABR (回/人・年)	平均値±標準偏差	1.42±1.64
	中央値 [範囲]	1.00 [0.00, 6.51]
	推定値 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	1.44 [0.92, 2.26]

a) 年齢 (0～6 歳、7～12 歳) を因子とし、投与期間をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

安全性について、本薬投与開始から主要期間の最終投与 3 週間までの間に、92.0% (23/25 例) に 250 件の有害事象が認められた。4 例以上に発現した有害事象を表 23 に示す。

表 23 4 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	例数 (%)	件数
咳嗽	10 (40.0)	17
挫傷	8 (32.0)	17
発熱	6 (24.0)	14
鼻咽頭炎	5 (20.0)	11
擦過傷	5 (20.0)	10
上気道感染	5 (20.0)	7
嘔吐	4 (16.0)	10
頭部損傷	4 (16.0)	9
咽頭炎	4 (16.0)	4
下痢	4 (16.0)	4
季節性アレルギー	4 (16.0)	4

副作用は、4例に8件（腹痛、下痢、悪心、注入部位疼痛、注射部位疼痛、好酸球増加症、頭痛、喘鳴）認められたが、転帰はいずれも回復とされた。

死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例に1件（食中毒）が認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。

試験期間中、1例に2件（抜歯）の小手術が行われたが、手術開始から終了までの間に有害事象は認められなかった。

日本人被験者の安全性について、3/3例に53件の有害事象が認められた。副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

血友病B患者を含むFIX欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のためにFIXを補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、本薬の有効性について、3747試験を主要な試験とし、手術時に投与した3773試験及び12歳以下の小児を対象とした3774試験を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血予防効果（ABRの減少）、並びに出血時及び手術時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、提出された全ての臨床試験について、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無等を評価することとした。

### 7.R.2 有効性について

#### 7.R.2.1 出血時の投与の有効性について

3747試験（13歳以上70歳以下を対象）では、止血が成功（「著効」又は「有効」）と評価された出血の割合は92.4〔両側95%CI：87.0, 95.6〕%であったが、治験総括報告書を作成した後、CTD作成時に止血効果の解析が事前の計画（被験者内の相関を考慮した解析）に従って実施されていないことが判明した。計画には相関を考慮するための作業相関行列の指定がなかったことから、事後的に、被験者内の相関を考慮するために作業相関行列としてexchangeableを用いたロジスティック回帰分析を行ったところ、止血が成功と評価された出血の割合は、92.2〔86.9, 95.4〕%であった。また、作業相関行列としてautoregressiveを用いた場合は、92.5〔87.1, 95.7〕%であった。なお、事後的な評価ではあるものの、いずれについても両側95%CIの下限は事前に設定し、血友病専門医に受け入れられた評価の基準（65%）を上回っていた。3774試験（12歳以下を対象）における止血が成功と評価された出血の割合は92.9%（39/42回）であり、3747試験における13歳以上と同様の有効性が示された。本薬の臨床試験において、止血が成功と評価された出血の割合は、既存のFIX製剤で報告されている割合（88～96%）（Haemophilia. 2016; 22: 381-8, Haemophilia. 2014; 20: 15-24等）と概ね同様であった。

また、本薬1回又は2回の投与で止血が達成された出血の割合は、3747試験では97.4%（336/345回）、3774試験では97.6%（41/42回）であった。

機構は、以下のように考える。

3747試験において、被験者内の相関を考慮した解析に用いる作業相関行列が事前に指定されておらず、結果として止血効果の解析が相関を考慮するという事前の計画に従って実施されていなかったことは適切ではなく、事前に適切に解析を計画し明記した上で計画通りに解析を実施すべきであったと考える。

また、評価基準とされた 65%の科学的根拠は明確ではなく、当該基準を用いた評価の妥当性は判断できない。しかしながら、申請者が提示した 3747 試験の 3 つの解析結果、及び本薬のいずれの臨床試験の結果においても同様に高い止血効果が得られている。当該結果から、小児も含め、出血時における本薬の投与の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.2 手術時投与の有効性について

3773 試験、並びに 3747 試験及び 3773 試験の継続試験として実施された 3775 試験において、手術時の止血効果が評価された。その結果、止血効果が評価されなかった 2 件を除き、大手術 16 件（3773 試験：13 件、3775 試験：3 件）及び小手術 18 件（3775 試験）の全ての手術において「著効」又は「有効」と判定された。

機構は、FIX 欠乏患者の手術時には FIX の補充が必須であること、また、本薬による止血効果が確認されていることから、小児も含め、手術時投与における本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.3 定期的な投与の有効性について

定期的な投与の有効性の評価基準について、申請者は以下の旨説明している。

3747 試験では、有効性の評価基準として、定期的投与群の ABR の両側 95%CI の上限が、4.8 回/人・年（定期的な投与を行っていない血友病 B 患者の ABR（12 回/人・年）の 60%減少に相当する）を下回ることを設定した。

なお、12 回/人・年は、定期的な投与を行っていない血友病 B 患者の ABR の情報が含まれる 4 文献（J Intern Med. 1998; 244: 515-22、Haemophilia. 2002; 8: 745-52 等）を元に推定した。また、最近の臨床試験において、定期的な投与を行っていない血友病 B 患者の ABR は、18.7~35.5 回/人・年であることが報告されており（N Engl J Med. 2013; 369: 2313-23、Haemophilia. 2014; 20: 398-406 等）、12 回/人・年は保守的な値と考える。3747 試験の出血時投与群の ABR（平均値±標準偏差）が 16.91±10.92 回/人・年であったことから、定期的な投与を行っていない血友病 B 患者の ABR を 12 回/人・年としたことは適切であったと考える。

ABR の 60%減少は、FDA に推奨されたことから設定した基準である。血友病専門医からも、ABR が 12 回/人・年から 4.8 回/人・年へ 60%減少することは臨床的に意義があるとの意見をj得ている。

試験成績を踏まえ、本薬の定期的な投与の有効性について、申請者は以下の旨説明している。

3747 試験において、10 IU/kg の週 1 回投与により低い ABR が得られた被験者がいたが、定期的投与（低用量）群の ABR [両側 95%CI] は、4.56 [3.01, 6.90] 回/人・年であったことから、事前に設定した評価の基準（ABR の両側 95%CI の上限が 4.8 を下回る）を満たさなかった。一方、定期的投与（高用量）群の ABR [両側 95%CI] は、2.51 [1.42, 4.43] 回/人・年であり、基準を満たした。定期的投与（高用量）群の ABR である 2.51 回/人・年は、既存の FIX 製剤で報告されている定期的投与時の ABR である 2.6~4.2 回/人・年（Haemophilia. 2014; 20: 398-406、Haemophilia. 2014; 20: 15-24 等）と同程度であった。

また、3774 試験において 12 歳以下の小児に本薬の定期的な投与を行った際の ABR [両側 95%CI] は、1.44 [0.92, 2.26] 回/人・年であり、既存の FIX 製剤で報告されている小児への定期的投与時の ABR である 3.69 回/人・年（Thromb Haemost. 2016; 116: 659-68）と遜色ない成績であった。

機構は、3747 試験の有効性の評価基準について、ABR が 60%減少することに臨床的意義があると考えられることの根拠は明確ではなく、有効性評価のための最適な評価基準であったとは判断できない。しかしながら、文献で報告されている既存の FIX 製剤の臨床成績、3747 試験の出血時投与群の ABR、3747 試験参加前に定期的な投与を行っていなかった被験者の試験参加前の ABR (14.0 回/人・年) の情報を踏まえ、設定された定期的な投与を行う血友病 B 患者の ABR 「4.8 回/人・年」は、既存の FIX 製剤による治療の実態と大きくかけ離れたものではなく、当該基準を用いて本薬の有効性を評価したことに一定の意義はあると考えた。

提出された臨床試験成績から、小児を含め、本薬の定期的な投与 (40 IU/kg を週 1 回) の有効性は期待できると判断した。

#### 7.R.2.4 全集団と日本人集団における成績の一貫性について

3747 試験及び 3774 試験で得られた全集団及び日本人集団における有効性評価結果は表 24 のとおりである。

表 24 日本人集団と全集団における有効性評価結果 (FAS)

有効性評価項目			N	日本人集団	N	全集団
3747 試験						
「著効」又は「有効」と評価された出血の割合			8	93.8% (45/48 回)	74	91.3% (315/345 回)
ABR (回/人・年)	定期的投与 (低用量) 群	中央値 [範囲]	4	2.50 [0.00, 17.69]	30	2.93 [0.00, 18.13]
	定期的投与 (高用量) 群	中央値 [範囲]	2	19.91 [2.04, 37.78]	29	1.04 [0.00, 37.78]
3774 試験						
「著効」又は「有効」と評価された出血の割合			3	100% (4/4 回)	25	92.9% (39/42 回)
ABR (回/人・年)	中央値 [範囲]		3	1.37 [0.00, 1.61]	25	1.00 [0.00, 6.51]

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

3747 試験及び 3774 試験において、日本人症例数は非常に限られているものの、全集団と日本人集団で同様の止血効果が認められている。一方、3747 試験の定期的投与 (高用量) 群において、日本人集団で全集団よりも高い ABR が認められたが、日本人被験者 2 例のうち 1 例で高い ABR (37.78) を示したことが要因と考えられる。高い ABR を示した日本人 1 例は、3 カ所の標的関節を有し、重度の出血性関節炎を合併しており、治験開始前 12 カ月間の既存の FIX 製剤による定期的な投与期間中も 72 回の出血を示していた。当該被験者は、治験の中止基準 (治験の手順を遵守できない又は協力する意志がない場合) に該当し、本薬の定期的な投与を 4 回行った時点で試験を中止した。試験期間中に 3 回の軽度又は中等度の出血が認められたが、いずれも本薬 43.1 IU/kg の 1 回の投与で止血に成功した。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること (7.R.1 参照)、本薬の臨床薬理試験において、全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないこと (6.2 参照) も踏まえ、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 本薬の安全性について

重篤な有害事象は、3639 試験において 1 例に 1 件 (25 IU/kg : 過敏症)、3747 試験において 4 例に 4 件 (定期的投与 (低用量) 群 : 後腹膜血腫、定期的投与 (高用量) 群 : 股関節部骨折、皮膚潰瘍、腹痛)、

3774 試験において 1 例に 1 件（食中毒）、3775 試験において 6 例に 6 件（肝細胞癌、交通事故、糞塊、局所腫脹、胃腸炎、大腿骨骨折）認められた。3639 試験の過敏症を除き本薬との因果関係は否定され、転帰は、3747 試験の皮膚潰瘍（未回復）及び 3775 試験の肝細胞癌（死亡）以外は回復とされた。

本薬の小児に対する安全性について、12 歳以下の小児を対象とした 3774 試験において、有害事象の発現割合は、92.0%（23/25 例）であり、13 歳以上 70 歳以下を対象とした 3747 試験の有害事象の発現割合 81.1%（60/74 例）より高かった。12 歳以下の小児において 13 歳以上よりも多く認められた有害事象は、咳嗽、発熱及び外傷に関連する事象等であった。

また、実施中の試験の情報については、3774 試験の延長期間において、データカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに、重篤な有害事象が、2 例に 5 件（ウイルス性上気道感染、喘鳴、中耳炎、医療機器関連感染、喀血）認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。参考資料の 3895 試験（6 歳未満の治療歴のない重症血友病 B 患者（FIX 活性値が 2%以下）が対象）では、重篤な有害事象が 11 例に 21 件（第 IX 因子抑制、齲歯各 2 件、医療機器関連感染、口腔内出血、アナフィラキシー反応、ウイルス性中耳炎、肺炎、鼻咽頭炎、細気管支炎、ウイルス性胃腸炎、上気道感染、蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、カテーテル留置部位感染、偶発的過少量投与、血液培養陽性、心カテーテル、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、静脈穿刺不良各 1 件）認められた。第 IX 因子抑制、アナフィラキシー反応及び偶発的過少量投与を除き、本薬との因果関係は否定された。また、第 IX 因子抑制（未回復）及び心カテーテル（不明）を除き、転帰は回復とされた。

機構は、提出された臨床試験の成績からは、13 歳以上と 12 歳以下の間で本薬の安全性プロファイルに明らかな違いはなく、12 歳以下の小児も含め、本薬は忍容可能と考える。

### 7.R.3.2 既存の FIX 製剤において報告されている有害事象について

機構は、既存の FIX 製剤において報告されており、本薬の臨床試験でも認められた有害事象である FIX に対するインヒビター、ショック・アナフィラキシーについて以下の検討を行った。なお、既存の FIX 製剤で報告されている血栓塞栓症は、本薬の臨床試験では認められていない。

#### 7.R.3.2.1 FIX に対するインヒビターについて

申請者は、FIX に対するインヒビターの発生について以下のように説明している。

FIX 製剤による治療歴のある患者を対象とした 3747 試験及び 3774 試験において、FIX に対するインヒビターが発生した被験者は認められなかった。実施中の 6 歳未満の治療歴のない患者を対象とした 3895 試験において、データカットオフ日（2017 年 12 月 31 日）までに、32 例中 2 例で FIX に対するインヒビターが発生した。当該症例の経過は表 25 のとおりである。

表 25 インヒビターが発生した 2 例の経過

症例	インヒビター発生までの本薬の曝露日数（日）	インヒビター力価	試験の継続／中止	転帰	備考
A	4 <sup>a)</sup>	高力価	中止	未回復 <sup>c)</sup>	4 回目の本薬投与直後にアナフィラキシーを発症し、同日にインヒビターの発生が判明。
B	5	低力価	継続 <sup>b)</sup>	未回復	

a) 既存の FIX 製剤に 2 日間曝露された経歴あり。

b) 2017 年 12 月 31 日時点で本薬の投与は再開されていない。

c) 2 週間後の時点ではインヒビター陽性

FIX 製剤による治療歴のない重症血友病 B 患者のインヒビター発生頻度は 7%程度と報告されている (Thromb Haemost. 2015; 113: 968-75)。現時点において、本薬のインヒビターの発現頻度は、血友病 B において過去に報告されている発現頻度の範囲内と考える。

#### 7.R.3.2.2 ショック・アナフィラキシーについて

申請者は、ショック・アナフィラキシーについて以下のように説明している。

本薬の臨床試験において、発疹等のアレルギー性過敏反応に関する副作用は、3639 試験では 1 例 1 件 (過敏症)、3773 試験では 1 例 1 件 (そう痒症)、3774 試験 (主要期間) では 1 例 2 件 (好酸球増加症、喘鳴)、3775 試験では 1 例 1 件 (注射部位発疹) 認められた。アナフィラキシー反応は、実施中の 3895 試験で、1 例 1 件に認められたが、ステロイド剤の投与により回復した。

機構は、インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー及び血栓塞栓症について、既存の FIX 製剤と同様に添付文書等において注意喚起することが適切と考える。

FIX に対するインヒビターが発生した血友病 B 患者では、その後の FIX 製剤の投与によりアナフィラキシーを発現する頻度が高いとされている (JPediatr Hematol Oncol 1997; 19: 23-7)。インヒビターによる中和作用のために本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は極めて重要であると考え。現時点では、3895 試験に登録された FIX 製剤による治療歴のない患者数は 32 例と限られており、本薬でのインヒビターの発生頻度について結論づけることは困難であることから、申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

#### 7.R.4 効能又は効果について

機構は、FIX 活性が 2%以下の血友病 B 患者を対象とした、出血時及び手術時投与、並びに定期的な投与に関する臨床試験成績から、本薬の有効性は期待され、本薬の臨床的位置付けは既存の FIX 製剤と同様と判断した。したがって、本薬の効能・効果を、既存の FIX 製剤と同様に「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と判断した。

#### 7.R.5 用法及び用量について

##### 7.R.5.1 出血時及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

軽度又は中等度の出血時の投与量について、止血までの投与量の中央値 [範囲] は、3747 試験では 42.3 [20, 445] IU/kg、3774 試験では 43.0 [21.9, 213.4] IU/kg であった。

大出血は 3747 試験において 1 回報告され、41.6 IU/kg が 2 回投与された。

小手術の投与量について、3747 試験では、手術 1 件当たりの投与回数は 1 回、投与量は 39.8~42.4 IU/kg であった。3774 試験では、投与回数は 1 回、投与量は 45.1 IU/kg であった。

大手術時の投与量について、3773 試験の結果、手術当日の追加投与が行われた症例はおらず、13 例中 1 例は手術後の追加投与を全く行わなかった。13 例中 12 例の手術後 1~6 日の投与回数の中央値 [範囲] は 2.0 [1, 4] 回、1 回の平均投与量は 41.1 [範囲 : 20.0, 42.4] IU/kg であった。手術後 7~13 日の投与回数の中央値 [範囲] は 2.0 [1, 3] 回、1 回の平均投与量は 41.9 [範囲 : 41.2, 42.4] IU/kg であった。

申請された用法・用量又は用法・用量の目安が臨床試験の設定と一致していないことについて、申請者は、臨床試験で大多数の出血又は手術症例に対して投与された投与量を本薬の用法・用量又は用法・

用量の目安として設定したと説明している。また、本薬の IR 及び  $t_{1/2}$  から計算される血中 FIX 活性の予測値からも、設定した用法・用量又は用法・用量の目安が妥当であることを説明している。

機構は、臨床試験では、出血時及び手術時の投与量として、40 IU/kg 又は 80 IU/kg が設定されており、当該用量における有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量は「通常、1 回 40 IU/kg 又は 80 IU/kg を投与する」とすることが適切と判断した。出血の程度別及び手術の種類別の用法・用量の目安については、一部の出血又は手術症例に対して投与された用法・用量ではなく、臨床試験で設定された用法・用量に基づいて設定し、当該目安については添付文書等により情報提供することが適切と考える。

なお、臨床試験において、出血時に、設定された用量を上回る量が投与された症例や複数回にわたる投与の結果、止血効果が「効果不十分」と評価された症例がいたことから、推奨する投与量や投与回数を投与しても十分な止血効果が得られない場合には、他の適切な治療を考慮することを注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験の設定に基づき、投与量の上限及び投与間隔についても注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.5.2 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

13 歳以上を対象とした 3747 試験において、有効性評価項目である ABR について、高用量群 (40 IU/kg を週 1 回投与) で事前に設定した評価の基準を達成した (7.R.2.3 参照)。また、12 歳以下を対象とした 3774 試験において、40 IU/kg を週 1 回、定期的に投与した際の有効性及び安全性が示されている。したがって、申請者は、申請用法・用量において、定期的な投与の用法・用量として、「通常、成人及び小児に対して 40 IU/kg を週 1 回投与する」と設定している。

機構は、申請者の説明から、定期的な投与の通常の用法・用量として、年齢によらず「40 IU/kg の週 1 回投与」と規定することは受入れ可能と判断した。

#### 7.R.5.3 注射速度について

これまで実施したすべての臨床試験において、本薬の投与速度は、最大 4 mL/分と規定されていた。

機構は、当該規定で実施した臨床試験の結果、特に安全性の問題はなく投与されたことから、「4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する」と記載することは受入れ可能と判断した。

以上の、7.R.5.1～7.R.5.4 における検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

#### 【用法・用量】

本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 当たり 40 国際単位又は 80 国際単位を投与する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 40 国際単位を週 1 回投与する。



## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は以下のように説明している。

本薬の使用実態下での安全性及び有効性の評価を目的として、本薬を使用した患者を対象とした使用成績調査の実施を計画している。

また、PEG 化医薬品の動物試験で、種々の器官のマクロファージ、腎臓、肝臓及び脈絡叢上皮細胞において細胞の空胞形成が認められたとの報告がある (Toxicol Pathol.2015; 43: 959-83 等)。本薬の毒性試験で脈絡叢に PEG が認められ (5.2 参照)、欧州医薬品委員会が、本薬の長期的な投与 (特に脳及び身体が発達過程にある小児) に対して、安全性上の懸念を示したことを踏まえ、製造販売後において、本薬の長期的曝露における影響 (特に、脳脈絡叢、肝臓、腎臓に対する影響) を評価するために、3774 試験及び 3895 試験の試験期間を延長して実施すること、本薬を定期的に投与する外国人患者を対象に、製造販売後、日常診療下で長期安全性情報を収集することを目的とした試験を海外で新たに実施することを検討している。なお、本薬の毒性試験で脈絡叢に PEG が認められたものの、毒性学的変化は認められていないこと、臨床試験において安全性上の問題は特定されていないことから、現時点で、明らかなリスクとは考えていない。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における安全性情報の収集は必要と考える。また、本薬の毒性試験で脈絡叢等に PEG が認められたことについて、現時点では、明確にリスクであるとは断定できないが、日本人においても製造販売後に本薬の長期的曝露における影響について情報収集し、安全性を評価することが適切と考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本品目は、血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考えられる。

機構は、有効性、安全性及び製造販売後の検討事項等について、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 26 日

### 申請品目

[販 売 名]                   レフィキシア静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000  
[一 般 名]                   ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)  
[申 請 者]                   ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日]               平成 29 年 7 月 11 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点 (「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」) に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 用法・用量について

審査報告 (1) に示した機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 出血時及び手術時の投与において、既存の rFIX 製剤の用法・用量はほぼ同様であるが、本薬の用法・用量は既存の rFIX 製剤とは異なる。出血の程度又は手術の種類に応じて、適正な用法・用量で本薬が使用されるよう、医療従事者及び患者に対する注意喚起が必要と考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、用法・用量の記載を以下のように変更するとともに、医療従事者及び患者に対する適切な注意喚起を行うよう申請者に伝達した。

## 【用法・用量】

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100% (1 IU/mL) に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50% (0.5 IU/mL) を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、PEG の安全性について、本薬及び 40 kDa PEG の反復投与毒性試験で脈絡叢上皮細胞等に PEG の検出又は空胞形成が認められたものの、動物の機能障害は認められておらず（5.2、5.7.2 参照）、本薬の臨床試験成績及び他の PEG 化医薬品で得られている知見を踏まえても、現時点で、明確にリスクであるとは断定できないと考える。ただし、本薬は、臨床試験で検討された期間を超えて、長期に使用されることが想定されること、既存の PEG 化医薬品を含め、脳・身体が発達過程にある小児に対する PEG の長期投与実績は得られていないことから、長期投与時の安全性については、重要な不足情報と考え、製造販売後に実施する安全性監視活動により、継続して情報を収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- 本薬は既存の FIX とは異なり、PEG が付加されたタンパク質であることから、既存の FIX 製剤とは異なる副作用が発現する可能性があることを医療従事者及び患者が認識できるようにすべきと考える。PEG の安全性に関する現時点での情報に加え、製造販売後の安全性監視活動により得られた情報についても情報提供を行い、医療従事者及び患者が本薬のリスク及びベネフィットを理解した上で使用される体制を整える必要があると考える。
- 本薬投与後の FIX 活性の測定に使用可能な試薬が限定されることについて、資材等により適切かつ確実に医療従事者に対して情報提供を行う必要があると考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項を設定すること、表 27、表 28 及び表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。具体的には、表 27 の追加のリスク最小化活動として作成される資材には、PEG の安全性に関する現時点での情報（本薬及び 40 kDa PEG の反復投与毒性試

験の結果、審査終了時点では約2年を超えるヒトへの長期投与の影響に関する評価結果は得られていないこと等)に加え、製造販売後に得られる新たな情報(調査・試験等に関する情報、文献報告等)も含め、医療従事者及び患者に情報提供することが必要と判断した。

申請者は、当該リスク管理計画(案)について、適切に対応する旨回答した。表28及び表29の安全性監視活動においては、PEGの長期的曝露による影響(PEG血漿レベル、神経機能、腎機能、肝機能への影響)について評価される予定である。

表26 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・インヒビターの発生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・血液凝固第IX因子活性測定法に起因する(過大評価又は過小評価による)不適切な治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表27 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査(表28参照)</li> <li>・製造販売後臨床試験(表29参照)<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>・患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

a) 本薬の承認取得後に3774試験及び3895試験(継続中)を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

表28 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	日常診療下での本薬の長期投与における安全性及び有効性の評価
調査方法	連続調査方式
対象患者	FIX欠乏患者(12歳未満は可能な限り全症例を登録)
観察期間	本薬投与開始から再審査期間終了まで(調査票の回収、集計時間を考慮し、各患者の観察期間が可能な限り長くなるように設定)
予定症例数	20例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査(FIXレベル、FIXに対するインヒビターの発生、腎・肝機能検査、神経学的検査、PEG血漿レベルも含む)、有害事象(ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生を含む)、有効性

表29 製造販売後臨床試験計画の骨子

	3774試験	3895試験
目的	安全性、有効性及び薬物動態の評価	安全性及び有効性の評価
試験デザイン	非対照	非対照
対象患者	重症 <sup>a)</sup> 血友病B患者(組入れ時:12歳未満)	治療歴のない重症 <sup>a)</sup> 血友病B患者(組入れ時:6歳未満)
評価期間	全ての被験者が12歳に達するまで(2023年11月まで)	全ての被験者の曝露日数が100日以上となるまで(2022年10月まで)
予定症例数	24例	50例
主要評価項目	FIXに対するインヒビター発現率	FIXに対するインヒビター発現率

a) FIX活性値が2%以下

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-3、CTD 5.3.5.2-4、CTD 5.3.5.2-7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100% (1 IU/mL) に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24~48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50% (0.5 IU/mL) を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年換算の出血率
AC	Affinity chromatography	アフィニティークロマトグラフィー
■	■	■
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the curve	曲線下面積
BEV	Bovine enterovirus	ウシ腸ウイルス
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>30min</sub>	Plasma concentration 30 min post dosing	投与後 30 分の血漿中濃度
C <sub>168h</sub>	Plasma concentration 168 hours post dosing	投与後 168 時間の血漿中濃度
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限に到達した細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
<i>Clo</i>	<i>Clostridium</i>	クロストリジウム
CMP-NAN	Cytidine-5'-monophospho-N-acetylneuraminic acid disodium salt	シチジン-5'-モノホスホ-N-アセチルノイラミン酸二ナトリウム塩
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid	エデト酸ナトリウム水和物
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
eMuLV	ecotropic murine leukemia virus	同種指向性マウス白血病ウイルス
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	Activated coagulation factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FIX-KO	Coagulation factor IX knock out	血液凝固第 IX 因子ノックアウト
FVIIa	Activated coagulation factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FVIIIa	Activated coagulation factor VIII	活性型血液凝固第 VIII 因子
FX	Coagulation factor X	血液凝固第 X 因子
FXa	Activated coagulation factor X	活性型血液凝固第 X 因子
FXIa	Activated coagulation factor XI	活性型血液凝固第 XI 因子
Gla	Gamma-carboxylated	γ-カルボキシル化
HCP	Host cell protein	宿主由来タンパク質
■	■	■
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBRV	Infectious bovine rhinotracheitis virus	牛伝染性鼻気管炎ウイルス
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	Incremental recovery	回収率
IU	International unit	国際単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク

